

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(15) 生体機能への影響に関する試験

エンドタールニカリウム塩における薬理試験

(資料 41)

試験機関 化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2013 年

検体の純度：エンドタールニカリウム塩 (エンドタールとして)

1 一般状態に対する作用

1) マウス及びラットの一般状態に及ぼす影響

供試動物：ICR 系マウス、投与時 6 週齢、投与時体重；雄，30.2～35.9g；雌，20.6～24.7g、

1 群雄雌 4 匹

SD 系ラット、投与時 6 週齢、投与時体重；雄，177～203g；雌，131～152g、

1 群雌雄 6 匹

投与方法：マウス；検体を精製水に溶解し、0、125、156.25 及び 187.5 mg/kg

の投与量で経口投与し、投与 1、2、4、

6 及び 24 時間後に Irwin の多次元観察法に従って一般状態と行動を観察した。

ラット；検体を精製水に溶解し、0、15.625、62.5 及び 125 mg/kg

の投与量で経口投与し、投与 1、2、4、

6 及び 24 時間後に多次元観察法に従って一般状態と行動を観察した。

結 果：マウス；雄マウスの一般状態に対して、125mg/kg 投与群では影響は認められなかった。156.25 mg/kg 投与群においては投与 2～6 時間において自発運動、握力及び眼裂の観察スコアの低下（自発運動及び握力の低下、眼裂狭小）が各 1/4 例に、下痢が 1 例に観察された。投与 6 時間から 24 時間に 2/4 例が死亡した。

187.5 mg/kg 投与群では、投与 2～6 時間において、警戒性、受動性、身づくろい動作、いらだち反応、自発運動、握力及び角膜反射の低下、触反応及び疼痛反応の減弱、弛緩した体姿勢、異常歩行（歩様調和の減少）、正向反射の消失が 1/4 例に観察され、散瞳および下痢が各 1～2 例に観察された。投与 4～6 時間後に 1/4 例が、投与 6～24 時間後に 2/3 例が死亡した。

雌マウスの一般状態に対して、125 及び 156.25 mg/kg 投与群では影響は認められなかった。187.5 mg/kg 投与群では、投与後 2～6 時間の間に、自発運動の低下及び眼裂狭小が 1/4 例に認められ、下痢が 1/4 例に観察された。また、投与 6 時間から 24 時間後に 1/4 例が死亡した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラット；雄ラットの一般状態に対して、15.625 mg/kg 投与群では影響は認められなかった。62.5 mg/kg 投与群では、投与 4～6 時間後において弛緩した体姿勢が 1/6 例に、下痢が 4/6 例に観察された。125 mg/kg 投与群では、投与 2～6 時間後に、警戒性、受動性、身づくろい動作、自発運動及び握力の低下、位置視覚の消失、異常歩行（歩様調和の減少）、疼痛反応の減弱、正向反射及び同側屈筋反射の消失、眼裂狭小及び呼吸数減少が 1/6～6/6 例に、いらだち反応の増加が 2/6 例に、散瞳及び下痢が 3/6～6/6 例に観察された。また、体姿勢では、緊張状態と弛緩状態が各 3/6～4/6 例に認められた。投与 6 時間から 24 時間に 4/6 例が死亡した。

雌ラットの一般状態に対して、15.625mg/kg 投与群では影響は認められなかった。62.5g/kg 投与群では、投与 2～6 時間後に自発運動の低下が 3/6 例に、緊張した体姿勢が 2/6 例に、下痢が 4/6 例に観察された。125 mg/kg 投与群では、投与 1 時間～6 時間後に受動性、身づくろい動作及び自発運動の低下、眼裂狭小及び呼吸数の減少が 1/6～5/6 例に、緊張した体姿勢が 3/6 例に、下痢が 6/6 例に観察された。投与 6 時間から 24 時間に 2/6 例が死亡した。

以上のことから、マウス、ラット共に雄でより感受性が高い傾向が認められたことから、以降の試験は雄のみを用いて行った。

2 中枢神経系に対する作用

1) マウスの自発運動量に対する作用

供試動物：ICR 系マウス、投与時 6 週齢、投与時体重；26.5～34.1g、1 群雄 6 匹

投与方法：検体を精製水に溶解し、0、125、156.25 及び 187.5 mg/kg

の投与量で経口投与し、自発運動測定装置を用いて、投与後 1～6 時間まで 1 時間毎、15 分間隔で運動量を測定した。投与 6 時間後に死亡例がみられたため、投与 23 時間後から 25 時間後までの運動量も同様に測定した。

結 果：結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	自発運動量 (Counts)					
	投与後時間					
	0-15 分	15-30 分	30-45 分	45-60 分	1-2 時間	2-3 時間
0						
125						
156.25						
187.5						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与量 (mg/kg)	自発運動量 (Counts)				
	投与後時間				
	3-4 時間	4-5 時間	5-6 時間	23-24 時間	24-25 時間
0					
125					
156.25					
187.5					

125mg/kg 投与群では影響は認められなかった。

156.25mg/kg 投与群では投与 15 分～30 分後までの測定値が統計学的有意に低値であったが、それ以降は対照群と同様に推移した。同群では、投与 3 時間後まで 1/6 例が、投与 24 時間後までに 1/5 例が死亡した。

187.5mg/kg 投与群では投与 15 分～30 分後と 30 分～45 分後までの測定値が統計学的有意に低値であったが、それ以降は対照群と同様に推移した。同群では、投与 3 時間後まで 1/6 例が、投与 24 時間後までに 2/5 例が死亡した。

3 呼吸・循環器系に対する作用

1) ラットの血圧及び心拍数に対する作用

供試動物：SD 系ラット、投与時 8 週齢、投与時体重；251～298g、1 群雄 6 匹

投与方法：検体を精製水に溶解し、0、15.625、62.5 及び 125 mg/kg

の投与量で経口投与し、投与前 (群分け時)、投与後 2、4、6 及び 24 時間に血圧 (収縮期) と心拍数を測定した。測定はテイルカフ法により、非観血的に測定した。毎回 3 回の血圧 (収縮期) 及び心拍数の計測を行い、その平均値を採用した。

結 果：結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	血圧 (mmHg)					心拍数 (beats/min)				
	投与前	投与後時間				投与前	投与後時間			
		2	4	6	24		2	4	6	24
0										
15.625										
62.5										
125										

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

全ての投与群の血圧及び心拍数に統計学的有意差は認められず、検体投与の影響は認められなかった。なお、投与 24 時間後の測定時まで 125 mg/kg 投与群の 4/6 例が死亡した。

2) ラットの呼吸器系に対する作用

供試動物：SD 系ラット、投与時 8 週齢、投与時体重；247～278g、1 群雄 6 匹

投与方法：検体を精製水に溶解し、0、15.625、62.5 及び 125 mg/kg

の投与量で経口投与し、投与前 (群分け時)、投与後 2、4、6 及び 24 時間に小動物用呼吸モニターシステムを用いて測定した。動物を測定時刻の 10 分前に機器に設置し、測定時刻の前後 3 分の中で、呼吸状態の安定した 1 分間の呼吸数を算出し、採用した。

結 果：結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	呼吸数 (times/min)				
	投与前	投与後時間			
		2	4	6	24
0					
15.625					
62.5					
125					

15.625 mg/kg 投与群では影響は認められなかった。

62.5 mg/kg 投与群では投与 2 時間後の呼吸数が統計学的有意に低値であったが、それ以降は対照群と同様に推移した。

125 mg/kg 投与群では投与 6 時間後の呼吸数が統計学的有意に低値となった。なお、投与 24 時間後までに同群の 5/6 例が死亡した。

4 消化管系に対する作用

1) マウスの腸管輸送能に対する作用

供試動物：ICR 系マウス、投与時 6 週齢、投与時体重；23.9～28.0g、1 群雄 8 匹

投与方法：検体を精製水に溶解し、0、125、156.25 及び 187.5 mg/kg

の投与量で経口投与し、その 2 時間後に、5%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

炭末 0.5%カルボキシメチルセルロース懸濁液 0.1 mg/10g を経口投与した。

30 分後に動物を頸椎脱臼により安楽死させ、開腹し小腸を摘出し、小腸の長さ
と炭分の移動距離を測定し、小腸の全長に対する炭末の移動率(%)を算出した。

結 果：結果を次表に示す。

投与量(mg/kg)	炭末移動率(%)
0	
125	
156.25	
187.5	

125 mg/kg 投与群では影響は認められなかった。

156.25 mg/kg 投与群では、5/8 例で炭末の移動率が 0%であったため低値となり
統計学的有意差を伴った。

187.5 mg/kg 投与群では、炭末投与前に 3/8 例が死亡した。生存した 4/5 例で炭
末の移動率が 0%となり、統計学的有意に低値となった。

5 腎機能に対する作用

1) ラットの尿量及び尿中電解質に対する作用

供試動物：SD 系ラット、投与時 8 週齢、投与時体重；262~285g、1 群雄 6 匹

投与方法：検体を精製水に溶解し、0、15.625、62.5 及び 125 mg/kg

の投与量で経口投与し、速やかに 37°C に加温し
た生理食塩液を 25 mL/kg の割合で経口負荷し、1 匹ずつ代謝ケージに収容し、6
時間後まで採尿した。

尿量、pH 及び比重を測定するとともに、遠心分離 (3500 rpm、10 分間) 後、上
清を採取し、尿中ナトリウム (Na⁺)、カリウム (K⁺) ならびに塩素 (Cl⁻) を測
定した。なお、尿量及び尿中電解質については、体重 100 g 当たりの総排泄量で
表した。

結 果：結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与量 (mg/kg)	尿量 (mL/6hr/100g)	尿比重	pH	尿中電解質 (mEq/6hr/100g)		
				Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
0						
15.625						
62.5						
125						

15.625mg/kg 投与群では影響は認められなかった。

62.5mg/kg 投与群では、尿 pH 及び尿中 K⁺量が統計学的に有意な高値となった。

125mg/kg 投与群では、尿 pH が統計学的に高値となり、尿中 K⁺量も高値の傾向を示した。

以上の結果から、エンドタールニカリウム塩の生体機能に及ぼす影響をラットあるいはマウスを用いて検討した結果、マウス及びラットの一般状態影響に下痢を主要因とする抑制的影響を示し、雄マウスの自発運動量、小腸輸送能、雄ラットの呼吸数、腎機能に影響を及ぼした。したがって、無影響量はマウスでは 125 mg/kg、ラットでは 15.625 mg/kg であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

「生体機能に及ぼす影響の総括表

試験項目	使用動物 (動物数)	投与経路 (溶媒)	用量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	無影響量 (mg/kg)	結 果	
一般状態	Irwin	マウス 雄(4)	経口 (精製水)	0, 125, 156.25, 187.5	156.25	125	投与 2-6 時間に警戒性、受動性、身づくろい動作、いらだち反応、自発運動、握力及び角膜反射の低下、触反応及び疼痛反応の減弱、弛緩した体姿勢、異常歩行(歩様調和の減少)、正向反射の消失、眼裂狭小、散瞳及び下痢が認められた。187.5 mg/kg で 3/4 例、156.25 mg/kg で 2/4 例が死亡。
	Irwin	マウス 雌(4)	経口 (精製水)	0, 125, 156.25, 187.5	187.5	156.25	投与 2-6 時間に自発運動の低下、眼裂狭小及び下痢が認められた。187.5 mg/kg で 1/4 例が死亡。
	多次元 観察	ラット 雄(6)	経口 (精製水)	0, 15.625, 62.5, 125,	62.5	15.625	投与 2-6 時間に警戒性、受動性、身づくろい動作、自発運動及び握力の低下、位置視覚の消失、疼痛反応の減弱、異常歩行(歩様調和の減少)、正向反射及び同側屈筋反射の消失、眼裂狭小、呼吸数の減少、いらだち反応の増加、緊張あるいは弛緩した体姿勢、散瞳及び下痢が認められた。125 mg/kg で 4/6 例が死亡。
	多次元 観察	ラット 雌(6)	経口 (精製水)	0, 15.625, 62.5, 125,	62.5	15.625	投与 2-6 時間に受動性、身づくろい動作及び自発運動の低下、眼裂狭小、呼吸数の減少、緊張した体姿勢及び下痢が認められた。125 mg/kg で 2/6 例が死亡。
中枢神経系	自発運動量	マウス 雄(6)	経口 (精製水)	0, 125, 156.25, 187.5	156.25	125	156.25 mg 以上の投与群で自発運動量の低下が認められた。187.5 mg/kg で 3/6 例、156.25 mg/kg で 2/6 例が死亡。
循環器系	血圧、 心拍数	ラット 雄(6)	経口 (精製水)	0, 15.625, 62.5, 125,	-	125	125 mg/kg まで作用なし、125 mg/kg で 4/6 例が死亡。
呼吸器系	呼吸数	ラット 雄(6)	経口 (精製水)	0, 15.625, 62.5, 125,	62.5	15.625	62.5 mg/kg 以上の投与群で呼吸数の減少が認められた。125 mg/kg で 5/6 例が死亡。
消化管	腸管輸 送能	マウス 雄(8)	経口 (精製水)	0, 125, 156.25, 187.5	156.25	125	156.25 mg/kg 以上の投与群で腸管輸送能が低下した。187.5 mg/kg で 3/8 例が死亡。
腎機能	尿量、 尿比重、 尿 pH、 尿中電 解質	ラット 雄(6)	経口 (精製水)	0, 15.625, 62.5, 125,	62.5	15.625	62.5 mg/kg 以上の投与群で pH の上昇と K ⁺ 排泄量の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

エンドタールにおける薬理試験

(資料 42)

試験機関 Life Science Research Ltd.(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 1989年

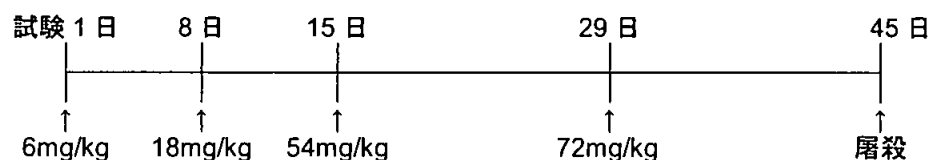
修正報告書作成年 1990年

検体の純度：エンドタール(酸)

供試動物：ビーグル犬雌雄各2匹、36～38週齢、体重9.5～11.1kg

試験期間：1988年5月11日(投与開始)～6月24日(剖検終了)

投与方法：検体をゼラチンカプセルに詰め、6、18、54及び72 mg/kgの投与量でそれぞれ試験1、8、15、29日目に各動物に経口投与し、以下の項目について検査を行った。なお、45日目に屠殺を行った。



検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。また、各投与直前及び投与後に呼吸数を記録した。

一般状態の発生頻度（雌雄合算）を表1にまとめた。

一般状態及び死亡については、6 mg/kg 投与時では、雄1例で投与後3日に下痢、雌では1例に歯肉赤色、別の1例に投与後約5時間から耳介の発赤が認められた。

18mg/kg 投与時では、雌雄各1例で投与後約45分に嘔吐が観察され、さらに同じ雌では投与後約4時間にも嘔吐が観察された。

54 mg/kg 投与時では、雌雄で嘔吐が投与後約15分から6時間にかけて観察され、投与後90分以降には嘔吐に血液の混入も認められた。さらに、雌雄各1例では脱力状態、虚脱、粘膜の蒼白化及びうずくまり姿勢が観察され、加えてこの雄動物では舌なめずり、鼻の乾き及び顕著な下痢が、雌では流涎、震えが認められた。この雌動物は状態が悪化したため投与後約6.5時間に切迫屠殺した。

72 mg/kg 投与時では、雄では54 mg/kg 投与と同様な変化が認められた上に、数日間鼻部と耳介の冷感が認められた。雌では投与後約1時間から6時間にかけて嘔吐が認められた。認められた変化は検体投与の影響と考えられた。呼吸数には、検体投与による影響は認められなかった。

[申請者注]：一般状態の発生頻度（Fisherの直接確率計算法）及び呼吸数（Studentのt検定/Aspin-Welchの検定法）について、申請者が統計検定を実施した。その結果、54 mg/kg 及び72 mg/kg 投与で認められた嘔吐の発生頻度に有意な差（ $p < 0.05$ ）が認められた。

呼吸数に統計学的に有意な差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1. 各投与後に観察された一般状態の発生頻度 (雌雄合算)

投与量	0 mg/kg (投与開始前)	6 mg/kg	18 mg/kg	54 mg/kg	72 mg/kg

摂 餌 量 ; 馴化期間中を含め、毎日摂餌量を測定した。
 検体投与の影響は認められなかった。
 [申請者注] : 統計検定は実施しなかった。

摂 水 量 ; 各投与前 24 時間及び投与後 48 時間にわたり測定した。
 検体投与の影響は認められなかった。
 [申請者注] : 統計検定は実施しなかった。

体 重 ; 馴化期間中は少なくとも週 1 回、試験期間中は少なくとも 4 日に 1 回体重を測定した。
 6 mg/kg 投与時では体重に検体投与の影響は認められなかった。
 18 mg/kg 投与時では雌 1 例 (投与後 4 日)、54 mg/kg 投与時では雌雄各 1 例 (雄では投与 48 時間後、雌では投与後 6.5 時間後に切迫屠殺した動物で約 1.1kg の減) 及び 72 mg/kg 投与時では雄 1 例 (投与後 4 日) に体重の減少が認められた。
 [申請者注] : 体重(雌雄合算の平均値)について、Student の t 検定/Aspin-Welch の検定法を用いて統計検定を実施した (申請者が実施)。その結果、体重 (雌雄合算) に統計学的に有意な差は認められなかった。

獣医学的検査 ; 投与開始前及び試験終了前に下記項目を含め詳細な獣医学的検査を行った。

歯及び歯肉、粘膜と皮膚、耳(外耳道)、表在性リンパ節、腹部(触診を含む)、外陰部及び乳腺、胸部(心及び肺の聴診を含む)、歩行と姿勢(四肢

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

の触診を含む)、一般行動及び外観

54 mg/kg 投与後に切迫屠殺した雌 1 例では、剖検前検査において粘膜の蒼白化、チアノーゼ、脈拍の衰微、腹壁緊張の欠如及び横臥が認められた。生存した残りの動物では、剖検前検査において検体投与に関連した変化は認められなかった。

[申請者注]: 統計検定は実施しなかった。

神経学的検査; 各投与直前、投与後 2 時間及び 24 時間に下記項目について行った。

頭蓋神経反射、体節反射、姿勢反応、症状観察

観察された所見(雌雄合算)を表 2 にまとめた。

いずれの投与量においても、動作の緩慢化または歩行緩慢が観察された。この影響は 6 mg/kg 投与時の投与後 2 時間に最も明確に観察され、この時点で屈筋反射の減弱が認められた。

[申請者注]: 観察された所見の発生頻度(雌雄合算)について統計検定(Fisher の直接確率計算法)を実施した(申請者が実施)。その結果、観察された所見の発生頻度に有意な差は認められなかった。

表 2. 観察された所見の発生頻度(雌雄合算)

投与量	0 mg/kg (投与開始前)	6 mg/kg	18 mg/kg	54 mg/kg	72 mg/kg

心電図、血圧及び脈拍数; 各投与前、投与後 1、2、4、6 及び 24 時間に心電図を記録し、血圧及び脈拍数測定を行った。測定時に麻酔は使用しなかった。

心電図検査では、いずれの投与量においても投与後 2~6 時間に S-T 波の低下が観察された。この変化は収縮後の心室の回復に影響を及ぼすと思われる電解質の不均衡(血液生化学的検査の項参照)を反映したものと考えられた。

また、18、54 及び 72 mg/kg 投与時では、投与後 1~4 時間に心拍数の減少が認められた。心拍数減少時の QT 間隔時間は投与前の値と比べてわずかに長い程度であった。QTc 時間[RR 間隔(心拍数)の影響を補正したもの]に変化が認められなかったため、QT 間隔時間のわずかな延長は除脈によるものと考えられた。

血圧には影響は認められなかった。

[申請者注]: 心電図測定値(Dunnett の多重比較検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法)、血圧及び脈拍数(Student の t 検定/Aspin-Welch の検定法)について統計検定(雌雄合算)を実施した(申請者が実施)。その結果、心電図検査では 72 mg/kg 投与の投与後 4 時間及び 6 時間に PR 間隔時

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

間の有意な短縮 ($p < 0.05$) が認められた。これ以外の心電図測定値には統計学的に有意な差はみられなかった。

脈拍数には統計学的に有意な差は認められなかった。

血圧については、54 mg/kg 投与の投与後 6 時間に有意差 ($p < 0.05$) がみられた (表 3) が、高用量の 72 mg/kg 投与において同様の所見がみられていないことから、この有意差は偶発的変化と考えられた。

表 3. 血圧 (mm/Hg, 雌雄合算)

投与量	動物数	投与前値	投与後時間				
			1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	24 時間
6 mg/kg	4						
18 mg/kg	4						
54 mg/kg	4						
72 mg/kg	3						

血液学的検査；各投与直前及び投与後 24 時間に、一夜絶食後の動物の頸静脈より採血し、下記項目について検査した。なお、54 mg/kg 投与後の動物の回復を確認するため試験 22 日 (54 mg/kg 投与後 7 日目) にも血液検査を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、プロトロン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (PTTK)

6 及び 18 mg/kg 投与時の血液検査には検体投与の影響は認められなかった。54 mg/kg 投与時では、3 例 (雄 2 例、雌 1 例) でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の増加がみられ、雌雄各 1 例で好中球数増加に伴う白血球数の増加が認められた。切迫屠殺した雌では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、正赤芽球数、白血球数及び好中球数の増加と血小板数の減少が認められた。72 mg/kg 投与時では、雄 2 例にヘモグロビン濃度、赤血球数及び平均赤血球容積 (MCV) の増加がみられ、3 例 (雄 2 例、雌 1 例) に好中球数の増加に伴う白血球数の増加が認められた。

なお、54 mg/kg 投与の 1 週間後の検査においては、投与後に認められた変化はみられず、検体投与の影響は休薬により回復することが示された。

[申請者注]：血液検査値について Student の t 検定/Aspin-Welch の検定法を用いて検定 (雌雄合算) を行った (申請者は実施)。検定の結果、各投与前値と比較して有意差がみられた項目を表 4 に示した。

6 mg/kg 投与では MCV の有意な減少、18 mg/kg 投与では赤血球数の有意な減少と MCV の有意な増加がみられたが、54 及び 72 mg/kg 投与において同様の変動がみられていないことから、これらの有意差は偶発的変化と考えられた。54 mg/kg 投与で PT の有意な延長がみられたが、高用量投与の 72 mg/kg 投与で同様の変動がみられていないことから、投与に関連しない変化と考えられた。72 mg/kg 投与では PTTK の有意な短縮、リンパ球数の有意な減少がみられた。報告書で投与の影響とし、54 mg/kg 以上の投与で認められた好中球数の変動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

に伴う白血球数の高値、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の高値は、統計学的に有意な差は認められなかったものの、投与前値と比べ高値を示しており、投与に関連した変化と考えられた。

表 4. 統計検定を実施し有意差が認められた血液学的検査項目（雌雄合算）

投与量	N							
投与前値	4							
6 mg/kg	4							
投与前値	4							
18 mg/kg	4							
投与前値	4							
54 mg/kg	4							
投与前値	3							
72 mg/kg	3							
1 週間の休薬後検査								
54 mg/kg	3							

N：検査動物数

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、下記項目について検査した。

アルカリホスファターゼ（ALP）、アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、尿素窒素（BUN）、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、蛋白分画（電気泳動）、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

18 mg/kg 投与時では、雌で ALP の増加、雌雄で ALT 及び尿素窒素の増加、カルシウム、ナトリウム、カリウムの低下が認められた。

54 mg/kg 投与時では、ALP、ALT、尿素窒素、総コレステロール及び無機リンの増加、カルシウム、カリウム及びナトリウムの低下が認められた。雌の切迫屠殺例では、ALP、ALT、AST、尿素窒素、クレアチニン及び総コレステロールの増加、またアルブミン濃度の増加に伴う総蛋白の増加とアルブミン/グロブリン比（A/G 比）の増加、カルシウム、カリウム及びグルコースの低下が認められた。

72 mg/kg 投与時では、ALP、ALT、尿素窒素、総コレステロール及び無機リンの増加、ナトリウム、カリウム及びカルシウムの低下みられ、雄では塩素の低下とクレアチニンの増加も認められた。

その他、6 mg/kg 投与時では塩素の高値が、18 mg/kg 投与時で総蛋白の低下がみられたが、投与量の増加との関連が認められず、検体投与に関連しない変化と考えられた。

なお、54 mg/kg 投与の 1 週間後の検査では、投与後に認められた変動はみられず、検体投与の影響は休薬により回復することが示された。

[申請者注]：血液生化学的検査値について Student の t 検定/Aspin-Welch の検定法を用いて検定（雌雄合算）を行った（申請者は実施）。検定の結果、各投与前値と比較して有意差がみられた項目を表 5-1、5-2、5-3 に示した。

18 mg/kg 以上の投与で ALT、尿素窒素及び無機リンの有意な増加/増加傾向、ナトリウム、カリウム及びカルシウムの有意な低下/低下傾向がみられた。54 mg/kg 以上の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与で総コレステロールの有意な増加／増加傾向、72 mg/kg 投与で塩素の有意な低下がみられた。これらは投与の影響と考えられた。

また、報告書で投与の影響とし、18 mg/kg 以上の投与で高値を示した ALP、72 mg/kg 投与で高値を示したクレアチニンについては、統計学的に有意な差はみられなかったものの、投与に関連した変化と考えられた。

その他、6 mg/kg 投与で総ビリルビンの有意な低下、18 mg/kg 投与で AST、アルブミン、β-グロブリン及び総蛋白の有意な低下、6 及び 18 mg/kg 投与で塩素の有意な増加、54 mg/kg 投与で α1-グロブリンの有意な低下及び A/G 比の有意な増加がみられたが、これらの変化は投与用量との関連が認められないことから、検体投与に関連しない変化と考えられた。

表 5-1. 統計検定を実施し有意差が認められた血液生化学的検査項目（雌雄合算）

投与量	N								
投与前値	4								
6 mg/kg	4								
投与前値	4								
18 mg/kg	4								
投与前値	4								
54 mg/kg	4								
投与前値	3								
72 mg/kg	3								
1 週間の休薬後検査									
54 mg/kg	3								

N：検査動物数

表 5-2. 統計検定を実施し有意差が認められた血液生化学的検査項目（雌雄合算）

投与量	N								
投与前値	4								
6 mg/kg	4								
投与前値	4								
18 mg/kg	4								
投与前値	4								
54 mg/kg	4								
投与前値	3								
72 mg/kg	3								
1 週間の休薬後検査									
54 mg/kg	3								

N：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 5-3. 統計検定を実施し有意差が認められた血液生化学的検査項目（雌雄合算）

投与量	N				
投与前値	4				
6 mg/kg	4				
投与前値	4				
18 mg/kg	4				
投与前値	4				
54 mg/kg	4				
投与前値	3				
72 mg/kg	3				
1週間の休薬後検査					
54 mg/kg	3				

N：検査動物数

肉眼的病理検査；試験終了時の生存動物及び途中死亡動物を対象として、剖検を行った。

生存例では検体投与の影響と考えられる異常は認められなかった。

雌の切迫屠殺例では、胃、空腸、結腸及び胃底部の黒変部にゼラチン状物質が認められた。この動物では検体投与後に嘔吐が繰り返し観察され、嘔吐物に血液の混入が認められたこと、肉眼的病理検査で胃底部に黒変部が認められたことから、潰瘍が生じていたものと考えられた。

[申請者注]：統計検定は実施しなかった。

臓器重量；試験終了時の生存動物及び途中死亡動物を対象として、下記臓器重量を測定した。また、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺(気管支を含む)、卵巣、下垂体、前立腺(尿道を含む)、脾臓、精巣、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(子宮頸部を含む)

72 mg/kg 投与後の生存例では検体投与による異常は認められなかった。

54 mg/kg 投与後に切迫屠殺した雌では肝臓の対体重比に軽度な増加が認められた。

[申請者注]：統計検定は実施しなかった。

以上の結果より、エンドタールをビーグル犬に投与した場合、一般状態の変化として、6 mg/kg 以上の投与で下痢、18mg/kg 以上の投与で嘔吐が、54 mg/kg の投与で虚脱、うずくまり姿勢、舌なめずり（雄のみ）及び流涎（雌のみ）、54 mg/kg 以上の投与で脱力状態、粘膜の蒼白化、鼻の乾き（雄のみ）及び震え（雌のみ）が認められた。さらに 72 mg/kg 投与の雄で鼻部及び耳介の冷感が認められた。雌動物の 1 例は 54 mg/kg 投与後に切迫屠殺した。体重の減少、神経学的変化（動作の緩慢化または歩行緩慢、屈筋反射の減弱）、S-T 波の低下及び心拍数の減少が認められた。

血液学的検査では、54 mg/kg 以上の投与でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の増加、好中球数の増加を伴う白血球数の増加が認められた。生化学的検査では、18 mg/kg 以上の投与で ALP、ALT、尿素窒素及び無機リンの増加、カルシウム、カリウム及びナトリウムの低下が、54 mg/kg 以上の投与で総コレステロールの増加、72 mg/kg の投与でクレアチニンの増加と塩素の低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

雌の切迫屠殺例では、肝臓の対体重比の増加が認められ、肉眼的病理検査所見として胃底部粘膜に黒変部が認められた。

これらのことから、検体投与による主要な影響は下痢や嘔吐を伴った体液の減少と考えられ、その結果として血漿中電解質と血液濃度への影響が生じ、さらに血漿中電解質の不均衡による副次的な変化としてS-T波の低下や神経学的変化が表れたと考えられた。

一方、摂水量には検体投与の影響はみられず、体液消失の代償を示すような摂水量の増加は認められなかった。

従って、エンドタール投与の初期変化として腎臓への影響がみられ、電解質の不均衡を引き起こし、観察された他の所見の大部分または全てがこの初期変化の二次的影響であると考えられた。本試験における最小影響量は6 mg/kgであり、54及び72 mg/kg投与で顕著な毒性が認められた。

「生体機能への影響に関する試験」の総括表

検体：エンドタール（酸）89.4%

試験動物 (動物数) 投与経路 投与量	試験項目	影響量 (mg/kg)	無影響量 (mg/kg)	結果の概要
ビーグル犬 (雌雄各2匹) 経口カプセル投与 6→18→54→72 mg/kg (漸増投与)	一般状態	6	—	6 mg/kg 以上の投与で下痢、 18 mg/kg 以上の投与で嘔吐、 54 mg/kg 以上の投与で脱力状態、粘 膜の蒼白化、鼻の乾き及び震え、 72 mg/kg の投与で鼻部と耳介の冷感 等が認められた。 54 mg/kg 投与後に雌1匹が死亡（切 迫屠殺）した。
	呼吸数	—	72	検体投与の影響は認められなかった。
	摂餌量	—	72	検体投与の影響は認められなかった。
	摂水量	—	72	検体投与の影響は認められなかった。
	体重	18	6	体重減少が認められた。
	獣医学的検査	54	18	雌の死亡例で死亡直前に粘膜の蒼白 化、チアノーゼ、脈拍の衰微、腹壁 緊張の欠如及び横臥が認められた。
	神経学的検査	6	—	動作の緩慢化または歩行緩慢、屈筋反 射の減弱が認められた。
	心電図	6	—	6 mg/kg 以上の投与で S-T 波の低下、 18 mg/kg 以上の投与で心拍数の減少 が認められた。
	血圧	—	72	検体投与の影響は認められなかった。
	脈拍数	18	6	軽度の徐脈が認められた。
	血液学的検査	54	18	ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球 数の増加、好中球数の増加を伴う白血 球数の増加が認められた。
	血液生化学的検査	18	6	18 mg/kg 以上の投与でアルカリホスファター ゼ、ALT、尿素窒素及び無機リンの増加、 トリウム、カリウム及びカルシウム濃度の低下、 54 mg/kg 以上の投与で総コレステロールの 増加、 72 mg/kg 投与でクレアチニンの増加、塩素 の低下が認められた。
	肉眼的病理検査	54	18	雌の死亡例で胃、空腸、結腸及び胃 底部に黒変部が認められた。
臓器重量	54	18	雌の死亡例で肝重量（対体重比）の増 加が認められた。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

エンドタルニナトリウム塩における薬理試験

(資料 43)

試験機関 (株) 科学技術研究所

報告書作成年 1994年

検体の純度：エンドタルニナトリウム塩 (エンドタルとして)

マウス及びラットの中樞神経系に対する作用

① マウスの自発運動量に対する作用

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重 22~24g、1群雄 12匹

投与方法：検体を注射用蒸留水で希釈し、20、60及び180 mg/kgの投与量で経口投与後、自発運動測定装置を用いて4時間にわたり運動量を測定した。

結果：結果を次表に示す。

(平均値±標準偏差)

投与量 (mg/kg)	自発運動量 (Counts)				
	投与後時間				
	0-1	1-2	2-3	3-4	0-4
0					
20					
60					
180					

20及び60 mg/kg投与では自発運動量に影響は認められなかった。

180 mg/kg投与では自発運動量に抑制傾向が認められた。

② マウスにおける麻酔時間延長作用

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重 22~25g、1群雄 10匹

方法：検体を注射用蒸留水で希釈し、20、60及び180 mg/kgの投与量で経口投与した。検体投与2時間後にオパントールナトリウム 30 mg/kgを尾静脈内に注射し、正向反射の消失持続時間(麻酔時間)を測定した。

結果：結果を次表に示す。

20 mg/kg投与では麻酔時間の延長は認められなかった。60 mg/kg投与では麻酔時間の延長傾向がみられたが、有意な差はなかった。

180 mg/kg投与では麻酔時間の有意な延長が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(平均値±標準偏差)

投与量(mg/kg)	チアペンタル麻酔時間 (sec)
0	
20	
60	
180	

③ マウスにおける抗痙攣作用

a) 最大電撃痙攣

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重 22～24g、1群雄 10匹

投与方法：検体を注射用蒸留水で希釈し、20、60及び180 mg/kgの投与量で経口投与した。検体投与2時間後にマウスの両角膜に銀電極をあて、電撃痙攣発生装置を用い、1000V、10mA、0.2secの条件で最大電撃を加え強直性痙攣の発現の有無を観察した。

結果：いずれの投与量においても、抗痙攣作用は認められなかった。

b) ペンフルトザール痙攣

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重 22～24g、1群雄 10匹

投与方法：検体を注射用蒸留水で希釈し、20、60及び180 mg/kgの投与量で経口投与した。検体投与2時間後にペンフルトザール 100 mg/kgをマウスに皮下注射し、間代性痙攣の発生の有無を30分間観察した。

結果：いずれの投与量においても、抗痙攣作用は認められなかった。

④ マウスにおける鎮痛作用

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重 22～23g、1群雄 10匹

投与方法：検体を注射用蒸留水で希釈し、20、60及び180 mg/kgの投与量で経口投与した。検体投与2時間後に0.6%酢酸 0.1 mL/10gをマウスに腹腔内注射し、注射後5分から10分間に発現するwrithing回数を測定した。

結果：結果を次表に示す。

(平均値±標準偏差)

投与量(mg/kg)	酢酸による Writhing 回数/10分
0	
20	
60	
180	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

20 及び 60 mg/kg 投与では writhing 回数に影響は認められなかった。

180 mg/kg 投与では酢酸による writhing 回数を有意に減少させ、鎮痛作用が認められた。

⑤ ラットの正常体温に対する作用

供試動物：SD 系ラット、7 週齢、体重 180～200g、1 群雄 10 匹

投与方法：検体を注射用蒸留水で希釈し、20、60 及び 180 mg/kg の投与量で経口投与した。投与前、投与後 0.5、1、2、3 及び 4 時間に直腸温を測定した。

結 果：いずれの投与においても正常体温に影響は認められなかった。

⑥ モルモットの平滑筋に対する作用

供試動物：ハートレー系モルモット、5 週齢、体重 300～350g、1 群雄 5 匹

投与方法：モルモットから回腸を摘出し、約 2cm の標本を作製し、タイロード液を満たしたマグヌス槽内に懸垂した。その後、 10^{-6} 、 10^{-5} 及び 10^{-4} g/mL の濃度に注射用蒸留水で希釈した検体 0.2 ml をマグヌス槽内に添加し、影響を調べた。

結 果：いずれの濃度においても摘出モルモット回腸の自動運動に影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤は 180 mg/kg の経口投与においてマウスの自発運動量抑制傾向、チオペンタール麻酔時間の延長及び鎮痛作用が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

「生体機能への影響に関する試験」の総括表

検体：インドールニトリウム塩 (インドールとして)

試験項目 (試験動物)	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 自発運動量	マウス	経口 (蒸留水)	0,20,60,180	雄 12	180	60	180 mg/kg 投与量で自発運動量抑制傾向が認められた。
中枢神経系 麻酔時間延長	マウス	経口 (蒸留水)	0,20,60,180	雄 10	180	60	180 mg/kg の投与量で有意な麻酔時間の延長が認められた。
中枢神経系 抗痙攣作用 最大電撃痙攣	マウス	経口 (蒸留水)	0,20,60,180	雄 10	—	180	抗痙攣作用なし
中枢神経系 抗痙攣作用 ペンテチン ゾール痙攣	マウス	経口 (蒸留水)	0,20,60,180	雄 10	—	180	抗痙攣作用なし
中枢神経系 鎮痛作用	マウス	経口 (蒸留水)	0,20,60,180	雄 10	180	60	180 mg/kg 投与で酢酸による Writhing 回数を有意に減少させ、鎮痛作用が認められた。
中枢神経系 正常体温	ラット	経口 (蒸留水)	0,20,60,180	雄 10	—	180	正常体温に影響なし
平滑筋 摘出回腸	モルモット	— (タイロド液)	0,10 ⁻⁶ ,10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	雄 5	—	10 ⁻⁴	回腸の自動運動に影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(16) 解毒

マウスにおける解毒試験

(資料 44)

試験機関 (株) 科学技術研究所
報告書作成年 1994年

検体の純度：エンドタルニナトリウム塩 (エンドタルとして)

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重23~25g、1群雄10匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を注射用蒸留水で希釈し、200、300及び400 mg/kgの用量でマウスに経口投与した。投与後直ちに次の解毒剤を1回投与し、1週間にわたりマウスの生死を観察した。

[申請者注]：通常使用されている解毒剤を用いた。

解毒剤	投与経路	投与量
D-ソルビトール	経口	1000 mg/kg
硫酸マグネシウム	経口	1500 mg/kg
PAM	皮下	100 mg/kg
硫酸アピロン	皮下	20 mg/kg

PAM: Pyridine-2-aldoxime methiodide

結果：

解毒剤	死亡動物数			LD ₅₀
	200mg/kg	300mg/kg	400mg/kg	
D-ソルビトール				410 mg/kg
硫酸マグネシウム				>400 mg/kg
PAM				360 mg/kg
硫酸アピロン				320 mg/kg
解毒剤無処理				255 mg/kg

検体投与直後に硫酸マグネシウム 1500 mg/kg を経口投与することにより、死亡率の有意な低下が認められた。また、D-ソルビトール 1000 mg/kg の経口投与により、死亡率の低下傾向が認められた。

以上の結果から、エンドタルニナトリウム塩を経口投与されたマウスに対し、硫酸マグネシウムは救命効果を示すと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 製剤を用いた試験成績

(1) エンドタールK液剤 (エンドタールニカリウム塩 2.11%液剤)

1) 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 45)

試験機関 (株) 三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：エンドタールニカリウム塩 2.11%液剤 (エンドタールとして 1.5%)

供試動物：Crj:CD (SD) IGS 系ラット、5 週齢、体重 雄 135~152g 雌 115~131g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を精製水で溶解調製し、経口投与した。

投与前に約 17 時間、投与後約 3 時間動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、4、8、15 日及び死亡発見時に体重を測定した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000, 3000, 5000, 7500
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3539 (2691~4654) 雌 5505 (4629~6546)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 3 時間から開始 投与後 2 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 1 時間から発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 3000

中毒症状としては、雌雄共に自発運動の低下、下痢・粘液便、下腹部の汚れ及び呼吸不整等が観察された。

剖検所見では、死亡例で腺胃の赤色点、胃の膨満、空腸及び回腸の粘液性内容物等が認められたが、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、生存例では雌雄共に順調な体重増加がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 46)

試験機関 (株) 三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：イントールニカリウム塩 2.11%液剤 (イントールとして 1.5%)

供試動物：Crj:CD-1 (ICR)系マウス、5週齢、体重 雄 26.6~29.8g 雌 21.7~23.3g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を精製水で溶解調製し、経口投与した。

投与前に約4.5時間、投与後約3時間動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、4、8及び15日に体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与後2時間から発現 投与後2日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 - 雌 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

雌雄ともに死亡例は認められなかった。

中毒症状としては、雄のみに自発運動の低下等が観察された。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、雌雄ともに順調な体重増加がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 47)

試験機関 (株) 三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：エンドタルニカリウム塩 2.11%液剤 (エンドタルとして 1.5%)

供試動物：Crj:CD (SD) IGS系ラット、雄7週齢 雌10週齢、体重雄272~291g
雌241~260g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体をガーゼに均一に塗布し、24時間閉塞貼付した。

貼付終了後、皮膚に残存した検体を水道水で取り除いた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全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。また、投与直前、2、4、8及び15日に体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡例はみられず、また、中毒症状も認められなかった。
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。
また、雌雄ともに順調な体重増加がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 48)

試験機関 (株) 三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：エンドタルニカリウム塩 2.11%液剤 (エンドタルとして 1.5%)

検体組成：

供試動物：日本白色種 (Kbl:JW,SPF) ウサギ、10 週齢、体重 2.1~2.5kg、1 群雌 6 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体 0.5mL を塗布したガーゼパッチ (約 2.5×2.5cm) を背部皮膚に適用し、半閉塞貼付した。

暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残存した検体を微温水で洗い流した。

観察項目：暴露後 1、24、48、72 時間及び 7 日後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

また、一般状態を毎日観察し、投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日
1	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	
	浮腫	4	1	0	0	0	
2	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	
3	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	
	浮腫	4	1	1	0	0	
4	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	
	浮腫	4	1	0	0	0	
5	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	
	浮腫	4	1	0	0	0	
6	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	6	6	2	1	0
	浮腫	24	5	2	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0.3	0.2	0
	浮腫	4	0.8	0.3	0	0	0

軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、7 日後には消失した。その他、鱗屑が 1 例に認められた。皮膚一次刺激指数は 1.2 であった。

一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、エンドタルニカリウム塩 2.11%液剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験（16倍希釈液）

（資料 49）

試験機関 （株）三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999年

検体の純度：エンドタルニカリウム塩 2.11%液剤（エンドタルとして 1.5%）

検体組成：

供試動物：日本白色種 (Kbl:JW,SPF) ウサギ、10週齢、体重 2.3~2.4kg、1群雌6匹

観察期間：3日間

投与方法：検体の16倍注射用水希釈液 0.5mL を塗布したガーゼパッチ（約 2.5×2.5cm）を背部皮膚に適用し、半閉塞貼付した。

暴露時間は4時間とし、皮膚に残存した検体を微温水で洗い流した。

観察項目：暴露後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

また、一般状態を毎日観察し、投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	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	1	1	1	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	2	1	1	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.3	0.2	0.2	0
	浮腫	4	0	0	0	0

2例で軽度の紅斑が認められたが、24ないし72時間後には消失した。

皮膚刺激性指数は0.2であり、刺激性なしに分類された。

一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、エンドタルニカリウム塩 2.11%液剤 16倍希釈液はウサギの皮膚に対して刺激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及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 50)

試験機関 (株) 三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：エンドタルニカリウム塩 2.11%液剤 (エンドタルとして 1.5%)

検体組成：

供試動物：日本白色種 (Kbl:JW,SPF) ウサギ、10 週齢、体重 2.2~2.4kg、1 群雌 3~6 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体 0.1mL を片眼に投与し、3 匹は 2 分後に洗眼した。6 匹は非洗眼とした。

観察項目：適用後 1、24、48、72 時間及び 4、7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドライン及び Draize 法に従って採点した。

また、一般状態を毎日観察し、投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。

非洗眼群では軽度の結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、適用後 7 日には消失した。

一方、洗眼群では軽度の角膜の混濁（範囲は評点 4）及び結膜の発赤が認められたが、適用後 72 時間には消失した。洗眼群の反応は非洗眼群と比べて同程度であることから、明らかな洗眼効果は認められなかった。

眼刺激性指数の最大値は、非洗眼群が適用後 24 時間の 3.3、洗眼群が適用後 1 時間の 22.0 であった。

一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、エンドタルニカリウム塩 2.11%液剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

眼刺激性変化

項	目	最高 評点	適用後時間							
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	7日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁 程度	4	0	0	0	0			
		混濁 面積	4	0	0	0	0			
		虹 彩	2	0	0	0	0			
	動物 番号 2	結膜	発赤	3	1	1	1	0		
			浮腫	4	0	0	0	0		
			分泌物	3	0	0	0	0		
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 4	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	3	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0		
		虹 彩	2	0	0	0	0	0		
動物 番号 6	結膜	発赤	3	1	1	1	0			
		浮腫	4	0	0	0	0			
		分泌物	3	0	0	0	0			
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	
合計*	結膜	発赤	3	1.0	1.0	1.0	0.3	0.2	0	
		浮腫	4	0.3	0.2	0.2	0	0	0	
		分泌物	3	0.2	0.5	0	0	0	0	
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1.0	0	0	0			
		面積	4	4.0	0	0	0			
	虹 彩	虹 彩	2	0	0	0	0			
		結膜	発赤	3	1.0	1.0	1.0	0		
	合計*	結膜	浮腫	4	0	0	0	0		
			分泌物	3	0	0	0	0		
合計*			110	22.0	2.0	2.0	0			

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

(個体値 = 角膜混濁程度 × 混濁範囲 × 5 + 虹彩異常 × 5 + (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験（16倍希釈液）

（資料 51）

試験機関 （株）三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999年

検体の純度：エンドタルニカリウム塩 2.11%液剤（エンドタルとして 1.5%）

検体組成：

供試動物：日本白色種 (Kbl:JW,SPF) ウサギ、10週令、体重 2.1～2.4kg、1群雌 3～6匹
観察期間：3日間

投与方法：検体の16倍注射用水希釈液 0.1mL を右眼に投与し、3匹は2分後に洗眼した。
6匹は非洗眼とした。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドライン及び Draize 法に従って採点した。

また、一般状態を毎日観察し、投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。

非洗眼群では軽度の結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、適用後 24 時間には消失した。

一方、洗眼群では軽度の角膜の混濁（範囲は評点 1 または 2）、結膜の発赤及び分泌物が認められたが、適用後 24 時間には消失した。洗眼群の反応は非洗眼群と比べて同程度であることから、明らかな洗眼効果は認められなかった。眼刺激指数は、非洗眼群が適用後 1 時間の 3.0、洗眼群が適用後 1 時間の 9.3 であった。

一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、エンドタルニカリウム塩 2.11%液剤 16 倍希釈液はウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

眼刺激性変化

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	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0
	分泌物		3	1	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0
			浮 腫	4	1	0	0	0
	分泌物		3	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0
	分泌物		3	0	0	0	0	
	動物 番号 4	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0
	分泌物		3	0	0	0	0	
動物 番号 5	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	0	0	0	
		浮 腫	4	1	0	0	0	
分泌物		3	0	0	0	0		
動物 番号 6	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	
分泌物		3	0	0	0	0		
平均	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1.0	0	0	0	
		浮 腫	4	0.3	0	0	0	
分泌物		3	0.2	0	0	0		
合 計*			110	3.0	0	0	0	
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	1.0	0	0	0	
		面 積	4	1.3	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1.0	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0.3	0	0	0	
	合 計*			110	9.3	0	0	0

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

(個体値 = 角膜混濁程度 × 混濁範囲 × 5 + 虹彩異常 × 5 + (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

5) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 52)

試験機関 (株) 三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度: インドタルニカリウム塩 2.11%液剤 (インドタルとして 1.5%)

検体組成:

供試動物: Hartley系 (Std:Hartley,刈-) モルモット、5週齢、体重 347~386g、
1群雌 5~10匹

観察期間: 48時間

試験操作: [Buehler法]

投与量設定の根拠:

感 作; 左側腹部を剪毛、剃毛し、検体の 1v/v%注射用水溶液 0.4mL をパッチ (2×2cm) に塗布し、6時間閉塞貼付した。検体に対する対照群には注射用水を用いて同様に貼付した。7日ごとに計3回同様に行った。

惹 起; 右側腹部を剪毛、剃毛し、最終感作の14日後に検体投与群及び対照群ともに検体の 1v/v%注射用水溶液 0.4mL を感作時と同様に6時間閉塞貼付した。一方、陽性対照物質として DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) を用い、感作及び惹起とも 0.1w/v%アセトン溶液を使用して同様に行った。

観察項目: 惹起 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。また、毎日一般状態を観察し、各感作直前、惹起直前及び観察終了時に各動物の体重を測定した。

[判定基準]

変化なし	0
弱い散在性紅斑	1
中等度のび漫性紅斑	2
強度の紅斑及び浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数						陽性率					
				24時間後			48時間後			24時間	48時間				
				皮膚反応評点			皮膚反応評点								
感作	誘発		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計			
検体	1%検体	1%検体	10	10				0/10	10				0/10	0%	0%
	注射用水	1%検体	10	10				0/10	10				0/10	-	-
陽性 対照	0.1%DNCB	0.1%DNCB	5		2	3		5/5		2	3		5/5	100%	100%
	アトソ	0.1%DNCB	5	5				0/5	5				0/5	-	-

DNBC: 2,4-dinitrochlorobenzene

検体処理群では、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。
 一方、陽性対照群においては全動物に陽性の皮膚反応が認められた。
 観察期間を通して、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、エンドタールニカリウム塩 2.11%液剤の皮膚感作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及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) エンドタール液剤H (エンドタールニナトリウム塩 18.5%液剤)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) エンドタール粒剤 (エンドタールニナトリウム塩 3.1%粒剤)

1) 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 53)

試験機関 Life Science Research Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1988年

検体の純度：エンドタールニナトリウム塩 3.1%粒剤 (エンドタールとして 2.5%)

供試動物：CD系ラット、5週齢、体重 雄 99~148g 雌 87~128g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース溶液で希釈して経口投与した。

投与前に動物を一晩絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	800, 1086, 1473, 2000, 2714
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2088 (1622~2555) 雌 1717 (1464~1970)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後5時間から開始 投与後2日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後1時間から発現 投与後3日に消失
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1086

中毒症状としては、雌雄で活動性低下、呼吸不整、湾曲体姿勢、立毛、下痢、また、雌で嗜眠が観察された。

剖検所見では、死亡例で体表面の汚れ、胃腸内容物の変化、胸腺の部分的黒変、腎の退色が、生存例の1例で水腎症などを認めたのみであった。

また、体重変化に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 54)

試験機関 Life Science Research Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体の純度：インドールニトリウム塩 3.1%粒剤 (インドールとして 2.5%)

供試動物：CD-1系マウス、5週齢、体重雄 18~30g 雌 18~23g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース溶液で希釈して経口投与した。

投与前に動物を一晩絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	800, 1086, 1473, 2000, 2714
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1751 (1417~2085) 雌 2038 (1812~2264)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後3時間から開始 投与後3日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後30分から発現 投与後2日に消失
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄 1086 雌 1473
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄 1086 雌 1473

中毒症状としては、雌雄で嗜眠、活動性低下、呼吸不整、湾曲体姿勢、腹臥姿勢、立毛、蒼白、更に雄で意識消失、また、雌でチアノーゼが観察された。

剖検所見では、死亡例で体表面の汚れ及び胃腸内容物の変化が認められたが、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重変化に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 55)

試験機関 Life Science Research Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体の純度：インドタルニトリウム塩 3.1%粒剤 (インドタルとして 2.5%)

供試動物：CD系ラット、10週齢、体重雄 232~263g 雌 207~232g、1群雌雄各 5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を、蒸留水で湿らせた背部剪毛部に 24時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14日間観察した。試験終了時の全動物について適
用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与後 15分から発現 投与後 5日に消失
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状としては、雌雄で運動量の減少、雌で投与皮膚の紅斑、剥脱、浮腫のみであり、死亡例は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重変化に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 56)

試験機関 Life Science Research Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

検体の純度：インドタルニトリウム塩 3.1%粒剤 (インドタルとして 2.5%)

供試動物：CD系ラット、7~12週齢、体重 雄 250~278g 雌 228~254g、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：粉碎した検体をライト式粉じん発生装置を用いてダストを発生させ、4時間鼻部暴露させた。

暴露空気をグラスファイバーフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

名目濃度 (mg/L)	42.1
実際濃度 (mg/L)	1.55
粒子径分布 ¹⁾ (%)	
>9.8 (μm)	25.2
6.0 ~9.8	18.9
3.5 ~6.0	14.5
1.55~3.5	24.0
0.93~1.55	8.6
0.52~0.93	3.7
<0.52	5.1
呼吸可能な粒子 (<6.0 μm) の割合 (%)	55.9
チャンバ - 容積 (L)	60
チャンバ - 内通気量 (L/分)	10
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露

¹⁾ Sierra Marple カスケードインパクターにより4回測定した平均

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を実施し、肺、肝及び腎重量を測定して対体重比を算出した。また、体重測定も実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/L)	0, 1.55
LC50 (mg/L)	雌雄とも >1.55
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	暴露後 3 時間から開始 暴露後 4 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴露後 15 分から発現 暴露後 9 日に消失
死亡例の認められなかつた最高暴露濃度 (mg/L)	雄 1.55 雌 -

中毒症状としては、雌雄に関係なく、暴露中では呼吸速度低下、被毛湿潤、ラ音、呼吸運動亢進、暴露後では呼吸運動亢進、呼吸速度低下、ラ音、接触に対する感受性亢進、頭部の褐色着色、促迫呼吸等が観察された。

肉眼的病理検査では、明らかに暴露に起因すると考えられる異常は認められなかったが、臓器重量では、死亡動物の肺重量の増加及び生存動物の肺重量対体重比のわずかな増加がみられた。

なお、体重変化では、雌雄で3日間減少又は増加抑制が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 57)

試験機関 Life Science Research Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体の純度：エンドタルニナトリウム塩 3.1%粒剤 (エンドタルとして 2.5%)

[組成]

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、3ヵ月齢、体重 2.64~3.02kg、1群 6匹

観察期間：9日間

投与方法：検体 0.5g を付けたガーゼパッチ (3×2cm) を、刈毛し、湿らせた動物の背部左側皮膚に適用し、半閉塞貼付した。

暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水を用いて洗浄した。

観察項目：暴露後 1、24、48 及び 72 時間、7 及び 9 日後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間					
		1時間	24時間	48時間	72時間	7日	9日
紅斑・痂皮	4	0.5	0.3	0.2	0.2	0	0
浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	8	0.5	0.3	0.2	0.2	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

非常に軽度な紅斑が認められたが、7 日後までに消失した。

なお、浮腫の形成は認められなかった。

以上の結果から、エンドタルニナトリウム塩 3.1%粒剤はウサギの皮膚に対してごく軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

5) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 58, 59)

試験機関 Life Science Research Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体の純度：エンドタルニナトリウム塩 3.1%粒剤 (エンドタルとして 2.5%)

[組成]

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、3ヵ月齢、体重 2.82~3.74kg、1群 3~6匹

観察期間：15日間

投与方法：検体 0.1g を右眼に投与し、3匹は2~3分後に洗眼した。6匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後 1、24、48、72時間、8及び15日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目	最高 評点	適用後時間							
		1時間	24時間	48時間	72時間	8日	15日		
非洗眼群 (6匹平均)	角膜混濁	4	0	0.3	0.7	1.8	1.7	0	
	虹彩	2	1.0	1.0	0.2	0.2	0.2	0	
	結膜	発赤	3	2.0	2.0	1.8	1.8	1.3	0
		浮腫	4	1.7	1.7	0.8	0.7	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	4	0	1.0	1.0	0.7	0	0a	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0a	
	結膜	発赤	3	2.0	2.0	2.0	2.0	0.3	0a
		浮腫	4	1.0	1.0	0.7	0	0	0a

a: 1匹の評点

洗眼群及び非洗眼群とも、角膜の混濁及び結膜の刺激性反応が認められたが、15日目までに全ての刺激性変化は消失した。

なお、洗眼群と非洗眼群の刺激性変化を比較すると、洗眼群の角膜の刺激性変化は弱く、また、虹彩の刺激性変化も認められず、回復もやや早かった。

以上の結果から、エンドタルニナトリウム塩 3.1%粒剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

6) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 60)

試験機関 Life Science Research Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度：インドールニトリウム塩 3.1% 粒剤 (インドールとして 2.5%)

[組成]

供試動物：Dunkin-Hartley 系白色モルモット、体重 352~442g、1 群雌雄各 5~10 匹

観察期間：48 時間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定の根拠；

感 作；左脇腹を刈毛、剃毛し、検体の 50%w/v 蒸留水溶液 0.25mL をパッチに浸して、7 日おきに 6 時間 3 回閉塞貼付した。

一方、陽性対照群には、DNCB (ジニトロクロベンゼン) 3%w/v 無水エタノール溶液を同様に貼付した。なお、検体投与群及び陽性対照群にそれぞれ陰性対照群を設けたが、感作時には無処理とした。

1 回目惹起；最終感作の 14 日後に感作時と同様に、右脇腹に検体の 50%w/v 蒸留水溶液 0.25mL を、陽性対照群には DNCB の 0.1%w/v アセトン溶液 0.25mL を貼付した。又、各陰性対照群にも同様の処理を行った。

2 回目惹起；1 回目惹起 7 日後に検体投与群及びその陰性対照群に、検体の 10%w/v 蒸留水溶液 0.25mL を、1 回目惹起時と同様に貼付した。

観 察 項 目；惹起 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

[判定基準]

反応なし	0
極めて弱い紅斑、通常非融合	±
弱い紅斑、通常融合性	1
中程度の紅斑	2
浮腫を伴う又は伴わない、強度の紅斑	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作 誘発		供試動物数	感作反応動物数						陽性率			
				24時間			48時間			24時間	48時間		
				皮膚反応評点			皮膚反応評点						
				0	±	1 2 3	計	0	±	1 2 3	計		
① 検体	50%検体	50%検体	20	12	7	1	8/20	18	1	1	2/20	0%	0%
	—	50%検体	20	11	7	2	9/20	11	7	2	9/20	—	—
② 検体	50%検体	10%検体	20	18	2		2/20	20			0/20	0%	0%
	—	10%検体	20	19	1		1/20	19	1		1/20	—	—
陽性 対照	3%DNCB	0.1%DNCB	10	5	3	2	5/10	6	2	2	4/10	20%	20%
	—	0.1%DNCB	10	9	1		1/10	9	1		1/10	—	—
陽性* 対照	3%DNCB	0.1%DNCB	10		3	7	10/10	5	4	1	5/10	70%	50%
	—	0.1%DNCB	10	7	3		3/10	10			0/10	—	—

①；1回目惹起時

②；2回目惹起時

*；同時期に実施した他試験の陽性対照群（試験条件等は同一）

1回目惹起では、検体処理群で極めて弱い紅斑が7例、弱い紅斑が1例認められたが、非処理群でもそれぞれ7例及び2例認められ、50%w/v 蒸留水溶液が明らかに軽度の刺激反応を示したため、10%w/v 蒸留水溶液を用いて2回目の惹起を実施した。

2回目惹起では、極めて弱い紅斑が検体処理群及び非処理群の一部で認められたのみであった。

一方、陽性対照群においては明瞭な紅斑が認められたが、これは予想した反応率よりも低かった。しかし、同時期に実施した同様の試験（同系統、同体重、同一供給者）の陽性対照群では、10例中7例で陽性反応を示しており、本系統モルモットはアレルゲンに反応性を有することが認められた。

以上の結果から、エンドタールニナトリウム塩 3.1%粒剤の皮膚感作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及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(4) エンドタル液剤 (エンドタルニナトリウム塩 1.85%液剤)

1) 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 61)

試験機関 Safeparm Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度：エンドタルニナトリウム塩 1.85%液剤 (エンドタルとして 1.5%)

供試動物：SD系ラット、5~8週齢、体重 雄 131~177g 雌 120~166g、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体原液を経口投与した。投与前に動物を一晩絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	3000, 3409, 3873, 4401, 5000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4748 (3871~5823) 雌 4482 (3829~5247)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後4時間から開始 投与後1日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後2時間から発現 投与後7日に消失
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雄 3409 雌 3000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雄 3409 雌 3000

中毒症状としては、雌雄に関係なく体位屈曲、嗜眠、呼吸困難等が観察された。剖検所見では、死亡例で肺の出血、肝及び腎の暗色化、胃粘膜の軽度の出血等が認められたが、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重変化では増加抑制や減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 62)

試験機関 Safeparm Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度：インドールニトリウム塩 1.85%液剤 (インドールとして 1.5%)

供試動物：CD-1系マウス、6~8週齢、体重 雄 22~30g 雌 20~26g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体原液を経口投与した。投与前に動物を3~4時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	3000, 3557, 4217, 5000, 5928
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4401 (3669~5278) 雌 3873 (3267~4592)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後4時間から開始 投与後1日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後30分から発現 投与後3日に消失
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄 3000 雌 -
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄 3000 雌 -

中毒症状としては、雌雄に関係なく嗜眠、眼瞼下垂、呼吸困難、運動失調等が観察された。

剖検所見では、死亡例で肺の出血・赤色化、肝及び腎の暗色化、胃粘膜の出血等が認められたが、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、体重変化では増加抑制や減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 63)

試験機関 Safeparm Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度：インドタルニトリウム塩 1.85%液剤 (インドタルとして 1.5%)

供試動物：SD系ラット、10～14週齢、体重 雄 261～286g 雌 217～238g、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体原液を剪毛した背部に24時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について適用

部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

中毒症状及び死亡例は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重変化に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 64)

試験機関 Safeparm Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度：インドールニトリウム塩 1.85%液剤 (インドールとして 1.5%)

供試動物：SD系ラット、8~10週齢、体重 雄 239~279g 雌 208~219g、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：検体を Glass Concentric ジェット噴霧器を用いてミストを発生させ、1時間鼻部暴露させた。

暴露空気をグラスファイバーフィルターを用いて捕集し、化学分析により実際濃度を求めた。

暴露条件；

名目濃度 (mg/L)	47.96
実際濃度 (mg/L)	5.60
粒子径分布 ¹⁾ (%)	
>10.0 (μm)	3.01
6.0~10.0	27.51
3.5~6.0	8.03
2.0~3.5	39.96
1.0~2.0	12.25
0.6~1.0	9.24
空気力学的質量中位径 (μm)	1.8
呼吸可能な粒子 (<4.0 μm) の割合 (%)	86.1
チャンバ - 容積 (L)	30
チャンバ - 内通気量 (L/分)	18
暴露条件	ミスト 1時間 鼻部暴露

¹⁾ カゲドインパクターにより2回測定した平均

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

観察期間終了時の全動物について、肉眼的病理検査を実施した。また、体重測定も実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/L)	5.60
LC50 (mg/L)	雌雄とも >5.60
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴露後 30 分から発現 暴露後 4 日に消失
死亡例の認められなかつた最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 5.60

中毒症状としては、雌雄に関係なく、被毛の濡れ、うずくまり姿勢及び立毛が認められた。

肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

なお、体重変化では、雌で暴露後 1 週目に増加抑制が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 65)

試験機関 (株) ポソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年 2008 年

検体の純度：イントールニトリウム塩 1.85%液剤 (イントールとして 1.5%)

[組成]

供試動物：日本白色種ウサギ、18 週齢、体重 3.04~3.09kg、1 群雌 3 匹

観察期間：6 日間

投与方法：検体 0.5mL をリント布 (2.5×2.5cm) に均一に塗布し、刈毛した背部皮膚に適用し、貼付した。

暴露時間は 4 時間とし、適用部位を注射用水で清拭した。

観察項目：暴露終了後 1、24、48、72、96、120 及び 144 時間に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。また、一般状態を毎日観察し、暴露日及び観察終了日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間(時間)						
			1	24	48	72	96	120	144
1	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	4	3	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	2	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0
	浮腫	4	0.7	0	0	0	0	0	0

暴露 1 時間後に評点 1 の紅斑が全例で、評点 1 の浮腫が 2/3 例で認められた。

暴露 24 時間から 120 時間後に評点 1 の紅斑が 1/3 例で認められたが、144 時間後までに消失した。一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、エンドタール二ナトリウム塩 1.85%液剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

5) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 66)

試験機関 Safeparm Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度：エンドタルニナトリウム塩 1.85%液剤 (エンドタルとして 1.5%)

[組成]

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、12~16 週齢、体重 2.86~3.45kg、1 群 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.1mL を右眼に投与した。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目		最高 評点	適用後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
	面積	4	0	0	0	0
虹彩		2	0.5	0.2	0	0
結膜	発赤	3	1.3	1.2	0.5	0
	浮腫	4	1.3	0.7	0.3	0
	分泌物	3	1.7	0.8	0.2	0
合計*		110	11.2	6.2	2.0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

角膜の刺激性変化は、いずれの動物にも観察されなかった。

虹彩及び結膜の刺激性変化は、72 時間後には消失した。

以上の結果から、エンドタルニナトリウム塩 1.85%液剤はウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験（16倍希釈液）

（資料 67）

試験機関 Safeparm Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度：エンドタルニナトリウム塩 1.85%液剤（エンドタルとして 1.5%）

〔組成〕

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、12～16週齢、体重 2.77～3.38kg、1群6匹

観察期間：3日間

投与方法：蒸留水を用いて16倍に希釈した検体 0.1mL を、右眼に投与した。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目		最高 評点	適用後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
	面積	4	0	0	0	0
虹彩		2	0.2	0	0	0
結膜	発赤	3	0.2	0.2	0	0
	浮腫	4	0.2	0	0	0
	分泌物	3	0.2	0	0	0
合計*		110	1.8	0.3	0	0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

* Draize 法による評価点（最高 110 点）

角膜の刺激性変化は、いずれの動物にも観察されなかった。

刺激性反応は 1 動物に認められたのみであり、48 時間後には正常であった。

加えて、いずれの動物にも陽性反応は認められなかった。

以上の結果から、エンドタルニナトリウム塩 1.85%液剤 16 倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して實際上刺激性はないものと判断される。

IX. 動物及び土壌における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	投与方法・処理量	結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代 1	[イントール(酸)] 動物体内における代謝	ラット	[静注] ・ 0.9mg/kg×1回 [経口] ・ 0.9, 4.5, 9.0 mg/kg×1回 ・ 0.9mg/kg×15回	経口及び静注されたイントールの排泄は速く、48時間以内に投与放射能の90%以上が糞及び尿中に排泄された。イントールは、吸収、未吸収にかかわらず、化学的に未変化のイントールとして排泄された。経口投与における本剤の吸収率は尿中排泄の割合から5~9%と考えられた。蓄積性も認められなかった。	Life Science Research (1990年)	207
代 2	[イントール(酸)] 土壌中における動態	土壌 (好気及び嫌気)	[土壌混和] ・ 250µg/50g土壌	イントールは、土壌微生物により速やかに代謝分解された。	P. C. (1986年)	214
代 2 -2	[イントール 二カウム塩] 土壌中における動態	土壌 (好気)	[土壌混和] ・ 3.3ppm (イントールとして)	イントールは速やかに分解され、CO ₂ への無機化、土壌への結合が認められた。(半減期:14.5日)。	PTRL East, Inc. (1999年)	218
代 2 -3	[イントール 二カウム塩] 土壌中における動態	土壌 (好気)	[土壌混和] ・ 10ppm (イントールとして)	イントールは緩やかに分解され、それに伴い土壌への結合及びCO ₂ への無機化が認められた。半減期は166日であった。	XenoBiotic Laboratories (1993年)	223
物 14	[イントール(酸)] 加水分解	緩衝液 pH1.0, 3.6, 7.0, 10.9	250ppmの試験液を調製し、22℃に維持し、36日後に分析した。	いずれのpHでも分解は認められなかった。	P. C. (1985年)	229
代 3	[イントール 二カウム塩] 加水分解	緩衝液 pH5, 7.9	9.867ppmの試験液を調製し、約25℃に維持し、経時的に分析した。	半減期は以下のとおりであった。 pH5、9: 限りなく安定 pH7: 2,825日	XenoBiotic Laboratories (1991年)	230

L. S. R. : Life Science Research (英)

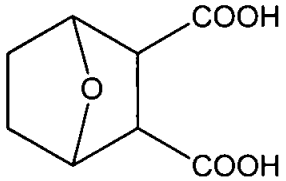
P. C. : Pennwalt Corporation (現 United Phosphorus Ltd) (米)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代4	[エンドタル(酸)] 水中光分解	緩衝液 pH5, 7,9 人工 光源	10ppmの試験液を調製し、約25℃に維持し、30日間人工光源を照射した後分析した。	推定半減期は以下のとおりであった。 pH5: 24時間以内 pH7,9: 安定	Battelle (1992年)	232
代5	[エンドタル(酸)] 水中光分解	自然水 人工 光源	10ppmの試験液を調製し、約25℃に維持し、人工光源を照射して経時的に分析した。	エンドタルは自然水中で安定であった。	H. L. S. (2006年)	234
環1	[エンドタル(酸)] 土壌吸着	土壌 (4種類)	振とう法	各土壌における $K_{F^{ads}oc}$ は378~6926であった。	日本食品 分析センター (1991年)	236

H. L. S. : Huntingdon Life Sciences (英)

エンドタル(酸)及び代謝物一覧

由来	略称	化学名	構造式
親化合物	エンドタル(酸)	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- 7-オキサビシクロ-[2.2.1]ヘプタン-2,3-カルボン酸	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1. エンドタールを用いたラット体内における代謝試験

(資料代1)

試験機関 Life Science Research Ltd.

(英国)
[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

供試標識化合物：

構造式；

化学名；7-oxabicyclo [2.2.1] heptane-2,3-dicarboxylic acid

比活性；

放射化学的純度；

標識位置選定；

投与量設定の根拠；

供試動物：CD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹（但し、胆汁排泄試験は 1 群雌雄各 3 匹）

方法：

試験構成；

		回数・経路	投与量	検討項目	動物数	試料採取時間（時間）
吸収・排泄 及び 体内分布	①	単回経口	0.9 及び 4.5mg/kg*	血中濃度	雌雄各 5 匹	血液：5、15、30 分、1、2、3、4、6、8、 12、24、48、96、168 時間後
	②	単回静脈	0.9mg/kg	排泄	雌雄各 5 匹	尿及び糞：4、8、12、24、48、72、96、120、 144、168 時間 カルカス・皮膚及びケージ洗浄液：168 時間
		単回経口	0.9 及び 9.0mg/kg	排泄	雌雄各 5 匹	
	③	単回経口	0.9 及び 9.0mg/kg	体内分布	雌雄各 5 匹	臓器及び組織：24、48、96、168 時間
④	反復経口	0.9mg/kg	排泄 体内分布	雌雄各 5 匹	尿及び糞：4、8、12、24、48、72、96、120、 144、168 時間 臓器・組織及びケージ洗浄液：168 時間	
胆汁排泄		単回経口	0.9mg/kg	胆汁排泄	雌雄各 3 匹	胆汁：1、2、3、4、5、6 時間 尿及び糞：6 時間

※ 高用量群として 9.0mg/kg 投与群を予定していたが、高率の死亡が認められたため検査を中止し、4.5mg/kg 投与群を追加

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1) 吸収、排泄及び体内分布

① 血中濃度 (単回経口投与)

エンドタールを蒸留水で溶解し、0.9 及び 4.5mg/kg の投与量で 1 夜絶食したラットに単回経口投与した。

投与後 5、15、30 分、1、2、3、4、6、8、12、24、48、96 及び 168 時間に採血し、血液中の放射能を測定した。

なお、高用量群として 9.0mg/kg 投与群を予定していたが、高率の死亡が認められたため検査を中止し、4.5mg/kg 投与群を追加した。

② 排泄 (単回静脈及び経口投与)

エンドタールを蒸留水で溶解し、1 夜絶食したラットに 0.9mg/kg の投与量で静脈投与、また、0.9 及び 9.0mg/kg の投与量で単回経口投与した。

投与後 4、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に尿及び糞を採取し放射能を測定した。また、投与後 168 時間にカルカス・皮膚及びケージ洗浄液を採取し放射能を測定した。

予備試験の結果、呼気中への排泄は極微量 (投与放射エネルギーの 0.05% 以下) であったため呼気の採取は行わなかった。

③ 体内分布 (単回経口投与)

エンドタールを蒸留水で溶解し、1 夜絶食したラットに 0.9 及び 9.0mg/kg の投与量でそれぞれ 4 群に単回経口投与した。

投与後 24、48、96 及び 168 時間に両投与量の 1 群ずつを屠殺し、次の臓器・組織を摘出し、放射能を測定した。

副腎、血液、骨 (大腿骨)、脳、盲腸 (含内容物)、カルカス、眼、脂肪 (腹部)、心、腸 (含大腸及び内容物、小腸及び内容物)、腎、肝、肺、筋肉 (骨格筋)、卵巣、脾、唾液腺、皮膚、脾、胃 (含内容物)、精巣、胸腺、甲状腺、子宮

④ 排泄及び体内分布 (反復経口投与)

非標識エンドタールを 0.9mg/kg の投与量で 1 日 1 回 14 日間にわたって経口投与した。15 日目に 1 夜絶食後、エンドタールを 0.9mg/kg の投与量で単回経口投与した。

エンドタール投与後 4、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に尿及び糞を採取し、放射能を測定した。また、投与後 168 時間にケージ洗浄液を採取して放射能を測定し、動物を屠殺して上記「③ 体内分布」と同様な臓器・組織を摘出し、放射能を測定した。

2) 胆汁排泄

動物に胆管カニュレーション手術を施し、1 夜絶食後、エンドター

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ル 0.9mg/kg を単回経口投与した。しかし、試験動物が投与前後に多数死亡したため、追加群(雌雄各3匹)を設けた。追加群でも死亡や胆汁分泌が持続しない例が認められた。このため、雌2匹の胆汁を投与後6時間採取し、放射能を測定した。

3) 代謝物の同定

排泄試験の各群で、48時間までの尿及び糞試料で放射能が最も高い雌雄各1例ずつの試料(計4試料)を、薄層クロマトグラフィー(TLC)により分析した。

結 果 : 1) 吸収、排泄及び体内分布

結果の概要を下表に示した。

投与方法	投与量	単 位	検査組織	性	時 間														
					5分	15分	30分	1	2	3	4	6	8	12	24	48	96	168	
① 単回 投与 経口	0.9mg/kg	濃 度 (ng 親化合物換算/ml)	血液	雄	ND	ND	11.3	9.0	8.5	8.7	5.0	2.0	0.5	ND	ND	ND	ND	ND	
				雌	3.7	15.5	37.9	36.5	33.0	21.2	15.0	5.3	5.2	1.8	ND	ND	ND	ND	ND
	雄			9.7	48.1	110	139	108	83.3	82.9	72.1	64.2	60.6	36.0	ND	ND	ND	ND	ND
	雌			20.8	68.6	259	208	141	88.8	61.0	26.3	131	20.6	30.6	6.5	0.7	1.0		
② 単回 投与 経口	0.9mg/kg	排泄率 (投与量%)	尿	雄	0-4	4-8	8-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	合計				
				雌	2.0	0.9	0.6	1.0	0.7	0.3	0.2	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	5.9		
			糞	雄	1.9	0.7	0.5	0.5	0.9	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	98.2		
				雌	0.1	0.0	0.0	54.7	37.2	3.2	2.1	0.2	0.6	0.1	0.0	0.1	96.0		
			皮膚	雄													0.0		
				雌													0.0		
			カルカス	雄													0.0		
				雌													0.0		
			洗浄液	雄													0.2		
				雌													0.1		
			② 単回 投与 静注	0.9mg/kg	排泄率 (投与量%)	尿	雄	1.6	1.3	0.4	4.0	0.8	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1	8.7	
							雌	2.0	1.3	1.0	2.3	1.2	0.4	0.1	0.0	0.0	0.0	8.5	
						糞	雄	0.1	0.1	26.7	48.4	11.1	2.2	0.5	0.4	0.1	0.1	0.1	89.7
							雌	0.0	0.1	27.9	38.6	11.9	8.1	1.5	0.2	0.1	0.2	0.2	88.6
皮膚	雄															0.0			
	雌															0.0			
カルカス	雄															0.0			
	雌															0.0			
洗浄液	雄															0.4			
	雌															0.3			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与方法	投与量	単位	検査組織 a	性	時 間			
					24	48	96	168
③ 単回投与 経口	0.9mg/kg	上段:分布率 (投与量%) 下段:濃度 (mg/kg)	胃	雄	0.3	0.0	0.0	ND
				雌	0.0676	0.0062	0.0010	ND
			小腸	雄	0.1	ND	ND	0.0
				雌	0.117	ND	ND	0.0008
			大腸	雄	0.5	0.0	0.0	ND
				雌	0.0856	0.0043	0.0010	ND
			盲腸	雄	1.0	0.0	0.0	0.0
				雌	0.299	0.0018	0.0015	0.0012
			カルカス	雄	1.1	0.1	0.0	0.0
				雌	0.671	0.0420	0.0033	0.0030
			胃	雄	3.3	0.1	0.0	0.0
				雌	2.200	0.0336	0.0061	0.0018
	小腸		雄	1.6	0.1	0.0	0.0	
			雌	0.710	0.0221	0.0024	0.0025	
	大腸		雄	4.0	0.0	0.0	0.0	
			雌	2.020	0.0179	0.0050	0.0021	
	盲腸		雄	0.7	0.2	ND	ND	
			雌	0.0091	0.0029	ND	ND	
	カルカス		雄	2.0	ND	ND	0.0	
			雌	0.0297	ND	ND	0.005	
	9.0mg/kg		胃	雄	3.3	0.0	0.0	0.0
				雌	7.800	0.115	0.0091	0.0043
			小腸	雄	0.1	0.0	0.0	ND
				雌	0.651	0.323	0.358	ND
大腸		雄	0.7	0.0	0.0	0.0		
		雌	1.330	0.0705	0.0167	0.0129		
盲腸		雄	0.5	0.0	0.0	0.0		
		雌	1.430	0.139	0.0700	0.0086		
カルカス		雄	0.8	0.0	0.0	0.0		
		雌	5.610	0.281	0.0513	0.0242		
胃		雄	1.5	0.2	0.0	0.0		
		雌	12.800	1.330	0.159	0.0313		
小腸	雄	1.2	0.1	0.0	0.0			
	雌	5.320	0.413	0.0455	0.0269			
大腸	雄	1.4	0.2	0.0	0.0			
	雌	8.530	0.930	0.128	0.248			
盲腸	雄	0.7	0.1	0.0	0.0			
	雌	0.0967	0.0150	0.0019	0.0014			
カルカス	雄	1.1	0.1	0.0	ND			
	雌	0.163	0.0120	0.0081	ND			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与方法	投与量	単位	検査組織	性	時間										合計 a	
					0-4	4-8	8-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168		
④ 15回 投与 経口	0.9mg/kg	排泄率 (投与量%)	尿	雄	2.5	1.1	0.9	1.3	1.9	0.7	0.3	0.1	0.1	0.1	8.9	
				雌	3.4	0.8	0.5	1.1	0.7	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1	7.3	
			糞	雄	0.1	-	0.1	28.3	43.6	14.3	1.9	1.1	0.3	0.3	0.3	90.1
				雌	0.1	0.1	7.0	56.3	22.1	4.4	0.2	2.1	0.4	0.1	0.1	92.8
			洗浄液	雄												0.6
				雌												0.2
			胃	雄												ND
				雌												ND
			小腸	雄												0.0
				雌												0.0013
			大腸	雄												0.0
				雌												0.0038
		盲腸	雄												0.0	
			雌												0.0049	
		皮膚	雄												0.0	
			雌												0.0379	
		骨	雄												0.0	
			雌												0.0046	
		臓器・ 組織 合計	雄												0.2	
			雌												0.0098	

a 臓器は放射能が検出されたもののみを記載 b 分取されたサンプルのみでの分布率

ND 検出限界以下

① 吸 収 (単回経口投与)

血中濃度の結果から次のパラメータを算出した。

投与量	性	最高濃度到達時間 (T _{max})	最高濃度 (C _{max})	半減期 (T _{1/2})	AUC (0~168時間)
0.9mg/kg	雄	30分	11.3 ng 親化合物換算/ml	1.8時間	45.5 ng 親化合物換算・時間/ml
	雌	30分	37.9 ng 親化合物換算/ml	2.5時間	164 ng 親化合物換算・時間/ml
4.5mg/kg	雄	1時間	139 ng 親化合物換算/ml	13.9時間	2200 ng 親化合物換算・時間/ml
	雌	30分	259 ng 親化合物換算/ml	a	a

a 投与後8時間に第2のピークが認められたためパラメータ算出せず

0.9mg/kg 投与の場合、平均最高血中放射能は雌雄共に投与後0.5時間に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

認められ、雌雄の血中濃度を比較すると、雌が雄よりも約3倍高かった。血中半減期は、雄では1.8時間、雌では2.5時間で、排泄は雄より雌の方が遅かった。

4.5mg/kg 投与では、平均最高血中放射能は雄で投与後1時間、雌で投与後0.5時間に認められた。雄の血中半減期は、13.9時間であった。雌では投与後8時間に第2のピークが認められたので半減期を算出しなかったが、血中濃度は投与後0.5時間の259ng 当量/mlから168時間の1ng 当量/mlに減少した。なお、雌の血中濃度は雄よりも高かった。

② 排泄(単回静脈及び経口投与)

0.9mg/kg 静脈投与の場合、放射能は雌雄共に約80%が尿中に排泄され、10~14%は糞に排泄された。なお、投与4時間以内に約60%が尿中に排泄された。

0.9mg/kg 経口投与の場合、放射能は雌雄共に96~98%が糞中に、5~6%が尿中に排泄された。なお、投与48時間以内に86~92%が糞中に排泄された。

9.0mg/kg 経口投与では、0.9mg/kg 経口投与と同様の排泄パターンが認められた。雌雄共に約90%が糞中に、約9%が尿中に排泄され、24時間以内に66~75%が糞中に排泄された。

③ 体内分布(単回経口投与)

0.9mg/kg および9.0mg/kg 投与共に、投与後24時間の放射能の臓器・組織への分布は低濃度であった。放射能の最も高かったのは、雌雄共に胃腸管であった。48時間以降では大部分の臓器・組織で放射能は検出できなかった。

④ 排泄及び体内分布(反復経口投与)

単回経口投与の場合と同様の排泄パターンが認められた。即ち、雌雄共に約90%が糞中に、7~9%が尿中に排泄された。また、エンドター

ール投与後48時間以内に70~85%が糞中に排泄された。投与後168時間で、全身残存放射能は雌雄共に投与放射能の0.2%であり、放射能が認められたのは、胃腸管、皮膚及び骨のみであった。

2) 胆汁排泄

結果の概要を下表に示した。

投与量	性	動物数	単位	試料	投与後時間							
					0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	累積	
0.9mg/kg	雌	雌2匹	A	分布率 (投与量%)	胆汁	ND	0.0	0.0	0.0	ND	0.0	<0.05
			B			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	<0.05	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与後 6 時間までの胆汁中総放射能回収率は、2 匹の雌ラットとも投与放射能の 0.05% 以下であり、胆汁排泄は主要な排泄経路とは考えられなかった。

3) 代謝物の同定

単回静脈投与 (0.9mg/kg)、単回経口投与 (0.9 および 9.0mg/kg) 及び反復経口投与 (0.9mg/kg) 後の尿及び糞サンプルから検出できる放射能は、いずれもエンドタールの Rf 値に一致した。吸収されたものも未吸収のものも、化学的に未変化のエンドタールとして排泄されることが示された。

4) 経口投与による吸収率

経口投与の場合、投与放射能の約 90% 以上が糞中に排泄されるが、胆汁排泄がほとんど認められないことから、糞中放射能は投与後吸収されずそのまま排泄されたものと考えられる。

[申請者注]

0.9mg/kg 投与群の本剤の吸収率を下表に示した。

性	単位	胆汁	尿	体内残留量	呼気	吸収率
雄	分布率 (投与量%)	< 0.05 a	5.9 b	0.2 c	<0.05 d	6.1
雌			5.0 b	0.2 c	<0.05 d	5.2

- a 胆汁排泄試験 (雌) の投与後 6 時間までの累積 b 排泄試験の投与後 168 時間までの累積
c 排泄及び体内分布試験の投与後 168 時間の臓器、組織中残留量の合計
d 予備試験の投与後 24 時間までの累積

胆汁中放射能、尿中放射能、体内残留放射能及び呼気中放射能の合計から、雄 6.1% 及び雌 5.2% と考えられる。なお、0.9 及び 9.0mg/kg 投与群で糞尿排泄バランス及び糞尿中の代謝物組成に大差が認められないことから、9.0mg/kg 投与群の吸収率も 0.9mg/kg 投与群の吸収率と同様と思われる。

以上の結果から、 エンドタールは経口投与ではほとんど吸収されず、吸収された場合でも、化学的に未変化のまま速やかに排泄されることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 土壌における動態試験

(1) 好氣的土壌中動態試験

(資料 代2)

試験機関 Pennwalt Corporation

(米国)

報告書作成年 1986年

供試標識化合物：

構造式：

化学名；7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置設定理由；

供試土壌：Puyallup 土壌 (Puyallup；米国ワシントン州)

供試土壌の物理化学的性質は下表の通りであった。

土性	有機物 含量	陽イオン 交換容量	pH	圃場容水量 (1/3Bar)	組成		
					砂	シルト	粘土
微砂質壤土	1.9%	10.4meq/100g	5.7	28.3%	50.6%	44.4%	5.0%

土壌は、1.7mmのふるいを通し、使用時まで好気条件を維持した。

平均水分含量は17.0%であった。

試験方法：

[好氣的土壌中動態試験]

①放射能標識試験

250ml 三角フラスコに土壌 60.2g (乾燥土壌 50g、土壌水分 10.2g は圃場容水量 28.3%の72%)を入れ、この土壌に試験溶液 1.0ml (エンドタール 30 μ g 及び非標識エンドタール 220 μ g を含むよう沸騰水で調製) を添加した。三角フラスコには、揮発性有機物質及びCO₂をトラップするため吸収カラム (吸着剤として前者はポリウレタンフォーム栓、後者はアスカライトを使用)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

を取り付け、このカラムにより空気の効率的な交換を行い、好気土壌条件を維持した。

添加後、暗所、約 24°C でそれぞれ 2 個のフラスコを 0、1、3、5、7、14、21 及び 30 日間培養し、放射能標識揮発性有機物質、 $^{14}\text{CO}_2$ 、土壌抽出放射能及び土壌結合放射能を測定した。また、放射能標識溶液を添加しない 0 日目の 2 試料を設定し、バックグラウンドを測定した。

・分析方法

放射能標識揮発性有機物質は、ポリウレタンフォーム栓中の放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

$^{14}\text{CO}_2$ はアスカライトを水抽出して放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

土壌抽出放射能は水/塩酸 (48/2、v/v) 溶液、アセトン/塩酸 (98/2、v/v) 及びアセトンの 3 回の溶媒抽出を行い LSC で、土壌結合放射能は燃焼後 LSC で放射能を測定した

②非標識試験

上記放射能標識試験と同様に、同期間培養を行った。但し、非標識溶液

1.0ml (非標識エンドタール 250 μg を含む) を添加した。

培養後、土壌抽出液中のエンドタール濃度を測定した。

・分析方法

水/塩酸 (48/2、v/v) 溶液、アセトン/塩酸 (98/2、v/v) で抽出し、固相カラムで精製後、N-(2-クロロエチル) エンドタールイミドに変換しガスクロマトグラフィー (GC) により分析した。

[嫌氣的土壌中動態試験]

①放射能標識試験

上記放射能標識好氣的土壌中動態試験と同様に、5 日間好気培養後、各フラスコ内の土壌を水 1cm (48.0ml) で覆って嫌気条件とした。

嫌気培養をそれぞれ 2 個のフラスコを用い 0、15 及び 30 日間行い、放射能標識揮発性有機物質、 $^{14}\text{CO}_2$ 、土壌抽出放射能及び土壌結合放射能を測定した。

・分析方法

上記好氣的土壌中動態試験と同様の方法で分析した。

②非標識試験

上記放射能標識試験と同様に、同期間培養を行った。但し、非標識溶液

1.0ml (非標識エンドタール 250 μg を含む) を添加した。

培養後、土壌抽出液中のエンドタール濃度を測定した。

・分析方法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

上記好氣的土壤中動態試験と同様の方法で分析した。

[代謝物の同定]

土壤の溶媒抽出液中のエンドタール代謝産物の分離・同定を試みた。

結果：結果の概要を下表に示した。

[好氣的土壤中動態試験]

培養期間	放射能標識試験				非標識試験
	土壤抽出放射能	$^{14}\text{CO}_2$	揮発性有機物質	土壤結合放射能	親化合物
0日	99.6	0	0	2.1	108.5 (271.2)
1日	93.6	0	0	4.5	89.4 (223.6)
3日	91.9	0.4	0	3.8	73.6 (183.9)
5日	91.8	1.1	0	1.9	60.8 (152.0)
7日	89.9	1.8	0	3.4	42.2 (105.5)
14日	85.2	5.0	0	6.7	35.0 (87.4)
21日	77.6	8.1	0	6.9	23.9 (59.7)
30日	75.1	10.0	0	7.8	26.0 (65.1)

(注) 表中の数値は、土壤添加量%として表示

(非標識試験の数値は分析法の効率で補正した。括弧内は親化合物量 (μg))

[嫌氣的土壤中動態試験]

培養期間	標識体試験				非標識試験
	土壤抽出放射能	$^{14}\text{CO}_2$	揮発性有機物質	土壤結合放射能	親化合物
0日	85.4	1.5	0	4.0	60.8 (152.0)
15日	22.6	32.8	0	30.7	5.5 (13.7)
30日	13.7	43.6	0	28.4	4.9 (12.3)

(注) 表中の数値は、土壤添加量%として表示。

(非標識試験の数値は分析法の効率で補正した。括弧内は親化合物量 (μg))

[好氣的土壤中動態試験]

エンドタールは、揮発性有機物質に代謝されなかった。

7日目まで、土壤抽出エンドタール量は急速な減少を示し、7日目に減少は緩やかになった。

3日目から $^{14}\text{CO}_2$ が認められ、その後30日目まで発生総量は徐々に増加した。 CO_2 の発生の遅れは、 CO_2 として排泄される前にエンドタール断片が種々の代謝経路を通して微生物によって炭素プールから利用されるのに要する時間によったものと思われる。

7日目以降もエンドタールの代謝分解は続いたが、発生する CO_2 はほぼ定常な状態に達した。

試験期間を通して土壤結合放射能の増加が認められた。0から5日目までの土壤結合放射能の増減は、最初にエンドタールと土壤との吸着平衡が生じ、その後微生物が土壤結合エンドタールを利用したと考えられた。土壤結合放射能の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

その後の増加は、主として土壌微生物による代謝老廃物排泄の結果と思われる。
本試験から算出した好気土壌半減期は 8.5 日であった。

[嫌氣的土壌中動態試験]

好氣的土壌中動態試験といくつかの異なる結果が認められた。

好氣的土壌中動態試験と同様に、揮発性有機物質には代謝されなかった。

土壌抽出放射能及び土壌抽出親化合物（エンドタール）量の急激な減少が認められ、非常に急速な $^{14}\text{CO}_2$ の発生が認められた。

嫌気条件下でエンドタールの消失が速やかであったのは、湛水条件では土壌微生物による代謝が盛んになったためと考えられた。水層の存在が微生物の移動性を高め、エンドタールの拡散を促進した可能性もあった。微生物はエンドタールに近付くことが容易になり、微生物がより早く増殖できるようになったと思われる。 CO_2 の発生は、これらを示唆する。

また、土壌結合放射能の急速な増加が認められたが、この理由の 1 つとして、エンドタールが水によって拡散され、土壌吸着が促進されたことが考えられた。しかし、15 日目またはそれ以前に土壌結合放射能が安定した後も高率の $^{14}\text{CO}_2$ の発生が認められることから、吸着したエンドタールは微生物によって炭素源として利用されることを示唆している。

本試験から算出した嫌気土壌半減期は 4.3 日であった。

[代謝物の同定]

これらの好気及び嫌氣的土壌中動態試験では、土壌共存抽出物の影響のため、二酸化炭素以外のエンドタール代謝物を分離または同定することはできなかった。

エンドタールの土壌中における代謝経路は次のように考えられる（申請者推定）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 好氣的土壤中動態試験

(資料 代 2 - 2)

試験機関 PTRL East, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

供試標識化合物: エンドタールニカリウム塩

構造式;

化学名; 7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカルボン酸ニカリウム塩
(MAFF 名)

比放射能;

放射化学的純度;

調製方法;

標識位置設定理由;

供試土壌: Fayette 土壌 (Fayette County, Lexington; 米国ケンタッキー州)

供試土壌の物理化学的性質は下表の通りであった。

土 性	有機物 含 量	陽イオン 交換容量	pH	圃場含水量 (0.33 bar)	組 成		
					砂	シルト	粘土
砂壤土	2.57%	6.96 meq/100g	7.3	14.77%	64.0%	23.6%	12.4%

土壌は 2 mm のふるいを通し、使用時まで保湿し、約 25.0°C で維持した。

試験方法: 500 ml 容の代謝用三角フラスコ (計 20 個) に乾土 50 g 相当量の土壌を入れ、HPLC 水及び エンドタールニカリウム施用水溶液 450 μ l (エンドタールとして 162.78 μ g) を添加後、HPLC 水で土壌水分量を圃場容水量の 75% (0.33 bar) に調整した。エンドタールの施用濃度は最大圃場施用濃度 6.6 lbs. ai/acre に基づき 3.3 ppm とした。

三角フラスコには、揮発性有機物質及び CO₂ の捕集装置 (捕集剤: エチレングリコール、1.0N KOH (2 連)、濃硫酸、Carbon Carbotrap) を取り付け、CO₂ フリー

の過湿空気を通気した。

添加試験系は、0 日後の試料を除き、暗所、 $25.28 \pm 0.15^\circ\text{C}$ ($24.73 \sim 25.79^\circ\text{C}$) で 209 日間インキュベートした。土壌試料は、0、3、7、14、30、59 及び 83 日後に各時点 2 個、209 日後に残り (181、269、365 日用であった各 2 個、計 6 個) を採取し、残留放射性物質について分析した。揮発性有機物質及び CO_2 の捕集液は、それぞれの土壌試料採取時点まで継続的に採取した。試験容器と捕集装置との接続器具類は洗浄し、洗液を採取した。捕集剤は約 1 か月毎に新鮮溶液と交換した。土壌水分量を、14 日毎及び土壌試料採取時点で測定し、必要に応じて圃場容水量の 75% に調整した。また、標識化合物を添加しない対照土壌試料 (3 個) を調製し、揮発性物質捕集装置を接続せずに、インキュベートして微生物活性の測定を行った。

・分析方法

放射能標識揮発性物質の各捕集液及び洗液中の放射能は、液体シンチレーション計数 (LSC) で測定した。Carbon Carbotrap は冷凍保存した。

0 日後の土壌試料は、水、アセトニトリル及びアセトニトリル/塩酸 (98/2、v/v) を用い、各 100 ml で 2 回ずつ順次、振とう抽出し、遠心分離した。抽出液は、LSC 測定後、HPLC 及び/又は TLC 分析した。抽出残渣は、燃焼後 LSC 測定した。3 日後～83 日後の試料は、水及びアセトニトリル/塩酸 (98/2、v/v) で同様に抽出し、抽出液は、LSC 測定、HPLC 及び/又は TLC 分析した。抽出残渣は、さらに 0.1N NaOH 100 ml で振とう抽出、遠心分離し、抽出液は、直接、抽出残渣は燃焼後 LSC 測定した。

209 日後の採取土壌試料は、直接燃焼後 LSC 測定した。

[代謝物の同定]

土壌抽出液中の放射性成分は、HPLC 及び TLC コクロマトグラフィーにより特徴付け及び同定した。放射性 CO_2 は、炭酸バリウム沈殿法により確認した。

[分解速度の算出]

エンドタールの減衰は擬似一次反応に従うと仮定し、次式を用いて分解速度定数及び半減期 (DT_{50}) を算出した。

$$\ln C = -kt + \ln C_0$$

K = 速度定数

C = エンドタールの濃度

t = 時間

C_0 = エンドタールの初期濃度 (0 時点)

従って、 $\text{DT}_{50} = \ln 2/k$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：

1) 微生物活性

プレート法により、好気性細菌、放線菌及び真菌をインキュベーション開始前及び終了後に測定した結果、試験土壌は試験期間中、微生物活性を有していた。

	開始前 (CFU/g 土壌)	終了後 (CFU/g 土壌)
好気性細菌	6.3E+06	5.5E+06
放線菌	7.4E+06	1.5E+07
真菌	4.4E+04	2.9E+05

CFU : Colony forming units

2) 物質収支

エンドタールを処理した好氣的土壌における物質収支は、インキュベーション期間 0~83 日では、処理放射能 (TAR) の $98.5 \pm 3.5\%$ (以降処理放射能量に対する百分率標記は % TAR とする) であり、インキュベーション期間 209 日では $99.5 \pm 2.2\%$ TAR であった。

3) 放射能の分布

エンドタールを処理した好氣的土壌中の放射能の分布を表 1 に示す。

表 1 エンドタールを処理した好氣的土壌中の放射能の分布 (% TAR)

画分	採取時期 (処理後経過日数)							
	0	3	7	14	30	59	83	209
土壌 ^{a)}	105.4	95.2	90.4	79.9	64.6	36.3	33.8	27.4 ^{d)}
抽出液	102.6	88.1	83.0	58.1	47.6	10.2	9.4	NA
水	85.1	52.5	42.6	33.5	18.7	1.5	1.1	NA
アセトニトリル	0.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
アセトニトリル/HCl	16.8	35.0	39.5	13.0	26.1	6.1	4.8	NA
0.1N NaOH	NA	0.7	1.0	11.6	2.9	2.6	3.5	NA
抽出残渣	2.8	7.2	7.5	21.8	17.0	26.1	24.4	NA
揮発性物質 ^{b)}	NA	4.1	8.4	18.2	32.9	58.6	61.5	72.1 ^{d)}
CO ₂	NA	3.9	8.4	18.1	32.9	58.6	61.4	72.0 ^{d)}
総計	105.4	99.3	98.8	98.1	97.5	94.9	95.3	99.5 ^{d)}
総平均回収率 (%)	98.5 ± 3.5							

表中の数値は 2 反復の平均値 (申請者計算)、NA : 適用なし

^{a)} : 抽出液 + 抽出残渣

^{b)} : CO₂ + 有機性揮発性物質 + 洗浄液

^{d)} : 6 反復の平均値

土壌抽出液中の放射能は 0 日後の 102.6% TAR から 83 日後には 9.4% TAR に減少した。放射能は、主として水 (最大 85.1% TAR、0 日後) 及びアセトニトリル/HCl (最大 39.5% TAR、7 日後) で抽出されたが、83 日後には、それぞれ 1.1% TAR 及び 4.8% TAR しか抽出されなかった。アセトニトリルでは僅かに 0.7% TAR が、0.1N NaOH では 0.7~11.6% TAR が抽出された。一方、抽出残渣中の放射能は、経時的に増加し、59 日後に最大 26.1% TAR となり、83 日後では 24.4% TAR

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

であった。土壌中の放射能の減少 (0 日後の 105.4% TAR から 83 日後に 33.8% TAR) に伴い、揮発性物質が増加 (3 日後の 4.1% TAR から 83 日後には 61.5% TAR) し、その大部分は放射性 CO₂ であった (3.9~61.4% TAR)。揮発性物質は、その後も増加し、209 日後には 71.0~74.0% TAR となった。

4) 代謝物の分布

土壌抽出液 (水及びアセトニトリル/HCl 抽出液) を HPLC で分析し、放射性成分を同定、定量した。結果を表 2 に示す。

表 2 土壌抽出液中の放射性成分の分布 (% TAR)

成分	HPLC 保持時間 (分)	採取時期 (処理後経過日数)						
		0	3	7	14	30	59	83
エンドタール	12.9-20.3	102.5	87.4	80.6	46.5	43.4	4.6	2.2
計	-							

水及びアセトニトリル/HCl の両抽出液中では、エンドタールのみが検出された。エンドタールは 0 日後の 102.5% TAR から経時的に減少し、83 日後には 2.2% TAR となった。その他に が検出されたが、個々には 以下であった。

5) 0.1N NaOH 抽出液中の放射能の特徴付け

30 日及び 83 日後の 0.1N NaOH 抽出液中の放射能をさらに腐植分画法により特徴付けた。結果を表 3 に示す。

表 3 0.1N NaOH 抽出液中の放射能の分布 (% TAR)

試料				
30 日後				
83 日後				

6) 代謝物の同定

について、単離後、参照物質 (

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

)との HPLC 及び TLC コクロマト
グラフィー或いは HPLC/MS 分析を行った。

7) 分解速度

エンドタールの分解速度は、擬似一次反応式に適用して算出し、その半減期 (DT_{50}) は 14.5 日であった。

表 4 エンドタールの土壌中半減期及び回帰式

データ数	回帰式 ($Y=aX+b$)		r^2	DT_{50} (日)
	a	b		
7	-0.0479	4.6861	0.9699	14.5

r^2 : 相関係数

8) 代謝経路

好氣的土壌中のエンドタールは半減期 14.5 日の速度で分解した。分解に伴って CO_2 への急速な無機化及び土壌への結合が認められた。また、代謝物同定において
が検出された。エンドタールの土壌中における代謝経路は次のように考えられる (申請者推定)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) 好氣的土壤中動態試験

(資料代2-3)

試験機関 XenoBiotic Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

供試標識化合物: エンドタールニカリウム塩

構造式;

化学名; 7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカルボン酸ニカリウム塩
(MAFF 名)

比放射能;

放射化学的純度;

調製方法;

標識位置設定理由;

供試土壌: Wyandot 土壌 (Wyandot County; 米国オハイオ州)

供試土壌の物理化学的性質は下表の通りであった。

土 性	有機物 含 量	陽イオン 交換容量	pH	組 成		
				砂	シルト	粘土
砂壤土	1. 23%	5. 74 meq/100 g	7. 1	58. 4%	27. 6%	14. 0%

土壌は 2 mm のふるいを通した。

試験方法: 500 ml 容のバイオメーターフラスコ (計 24 個) に乾土 50 g 相当量の土壌を入れ、
エンドタールニカリウム塩施用液 25 μ l (エンドタールとして
43. 29 μ g) 及び非標識エンドタール水和物 514. 8 μ g (エンドタールとして 469. 46 μ g) を添加後、蒸留水約 1. 3 ml を加えて土壌水分量を圃場容水量の 75% に調整した。施用濃度はエンドタールとして 10 ppm (実測値 10. 25 ppm) とした。フラスコには、CO₂ の捕集装置 (捕集剤: 1N KOH) を取

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

り付け、過湿空気を通気した。添加試験系は、0 日後の試料を除き、暗所、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 365 日間インキュベートした。

土壌試料は、0、1、3、7、14、30、60、91、120、182、270 及び 365 日後に各時点 2 個採取し、残留放射性物質について分析した。 CO_2 の捕集液は、土壌試料採取時点または 1 か月に 2 回、採取・交換した。土壌水分量を、土壌試料採取時点で測定し、必要に応じて圃場容水量の 75%に調整した。また、乾土 100 g 相当量に非標識エンドタール 1.32 mg を添加、土壌水分量を圃場容水量の 75%に調整した試料 2 個を調製し、同様にインキュベートして微生物活性の測定をした。さらに標識化合物を添加しない対照土壌試料 (2 個) を調製し、揮発性物質捕集装置を接続せずに、インキュベートした。

・分析方法

放射能標識揮発性物質の各捕集液中の放射能は、液体シンチレーション計数 (LSC) で測定した。

土壌試料は、メタノール/水/1M リン酸 (80/20/0.5, v/v) 50 ml で攪拌・ろ過して抽出した。抽出残渣はさらに 0.1 N NaOH 40 ml で、攪拌・振とう抽出し、遠心分離した。抽出液は、LSC 測定後、HPLC 分析した。抽出残渣は、燃焼後 LSC 測定し、さらに通常の腐植分画法により、抽出残渣中の放射能をヒューミン、フルボ酸及びフミン酸に分画した。

[代謝物の同定]

土壌抽出液中の放射性成分は、HPLC 及び TLC コクロマトグラフィーにより特徴付け及び同定した。放射性 CO_2 は、炭酸バリウム沈殿法により確認した。

[分解速度の算出]

エンドタールの減衰は擬似一次反応に従うと仮定し、次式を用いて分解速度定数及び半減期 (DT_{50}) を算出した。

$$\log C = mt + \log C_0$$

m = 直線回帰式のスロープ

C = エンドタールの濃度

t = 時間

C_0 = エンドタールの初期濃度 (0 時点)

従って、 $\text{DT}_{50} = -\log 2/m$ 、 $-\log 2 = -0.301$

或いは、 $\text{DT}_{50} = \ln 2/k = 0.693/k$ 、k : 速度定数 = $-2.303 * m$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：

1) 微生物活性

試験期間中、プレート法により従属栄養細菌を測定し、1, 285, 000~70, 500, 000 CFU (Colony forming units) であった。

2) 物質収支

エンドタールを処理した好氣的土壤における物質収支は、処理放射能 (TAR) の 91.82~109.71% (総平均 102.23%) であった (以降処理放射能に対する百分率標記は% TAR とする)。

3) 放射能の分布

エンドタールを処理した好氣的土壤中の放射能の分布を表 1 に示す。

表 1 エンドタールを処理した好氣的土壤中の放射能の分布 (% TAR)

画分	採取時期 (処理後経過日数)												
	0	1	3	7	14	30	60	91	120	182	270	365	
抽出液	MeOH/H ₂ O/H ⁺ ^{a)}	72.33	66.21	76.30	72.42	41.45	44.16	36.89	45.15	45.00	29.16	24.90	21.63
	0.1N NaOH	21.27	29.72	15.94	19.53	38.39	29.71	24.73	21.67	16.73	12.90	13.48	8.62
抽出残渣	9.41	13.59	11.55	12.48	22.98	24.09	22.59	19.17	20.71	19.06	16.67	18.68	
揮発性物質 ^{b)}	NA	0.19	0.75	1.40	2.91	11.08	16.79	14.34	19.03	36.67	41.55	42.89	
総計	103.00	109.71	104.52	105.84	105.72	109.03	100.99	100.32	101.46	97.78	96.61	91.82	
総平均回収率 (%)	102.23												

表中の数値は 2 反復の平均値、NA : 適用なし

^{a)} : メタノール/水/1M リン酸

^{b)} : KOH 捕集液中放射能 (CO₂)

土壤のメタノール/水/1M リン酸による抽出液中の放射能は、0 日後の 72.33% TAR から 365 日後には 21.63% TAR に減少した。土壤の 0.1N NaOH による抽出液中の放射能は、0 日後の 21.27% TAR から 14 日後に最大 38.39% TAR となり、その後減少して 365 日後には 8.62% TAR となった。一方、抽出残渣中の放射能は、0 日後の 9.41% TAR から 30 日後に最大 24.09% TAR となり、その後減少して 365 日後には 18.68% TAR となった。揮発性物質 (放射性 CO₂) は、14 日後までは 0.19~2.91% TAR と微量であったが、その後は増加して 365 日後には 42.89% TAR となった。

4) 代謝物の分布

土壤のメタノール/水/1M リン酸及び NaOH による各抽出液を HPLC で分析し、放射性成分を同定、定量した。結果を表 2 に示す。

メタノール/水/1M リン酸抽出液では、エンドタールは 3 日後に最大 75.16% TAR であったが、365 日後には 11.64% に減少した。その他に保持時間約 3.4 分と 7 分に 2 個の極性物質 (極性物質 3.4 及び 7.0) が検出されたが、2.04% TAR 以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

NaOH 抽出液でも、主要成分はエンドタールであった。

両抽出液中のエンドタールは、0 日後の 93.59% TAR から 365 日後には 18.57% TAR に減少した。2 個の極性物質は、個々には 2.76% 以下であった。

表 2-1 土壌の各抽出液中の放射性成分の分布 (% TAR)

経過 日数	メタノール/水/1M リン酸抽出液					NaOH 抽出液				
	エンド タール				計	エンド タール				計
0	72.33					21.27				
1	66.21					29.72				
3	75.16					15.94				
7	72.42					19.53				
14	36.49					38.39				
30	35.91					29.71				
60	30.12					24.73				
91	39.47					21.14				
120	45.00					16.73				
182	27.56					12.35				
270	18.31					11.50				
365	11.64					6.93				

表 2-2 土壌抽出液中の放射性成分の分布 (% TAR)

経過 日数	メタノール/水/1M リン酸抽出液 + NaOH 抽出液				
	エンド タール				計
0	93.59				
1	95.93				
3	91.09				
7	91.95				
14	74.88				
30	65.62				
60	54.85				
91	60.61				
120	61.72				
182	39.91				
270	29.81				
365	18.57				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

5) 抽出残渣中の放射能の特徴付け

30、182 及び 365 日後の抽出残渣中の放射能をさらに腐植分画法により特徴付けた。結果を表 3 に示す。

表 3 抽出残渣中の放射能の分布 (% TAR)

試料					回収率 (%)
30 日後					
182 日後					
365 日後					

6) 代謝物の同定

抽出液中の放射性成分は、参照物質との HPLC コクロマトグラフィーを行い、またエンドタール、
 について、単離後に参照物質との TLC コクロマトグラフィーを行ってエンドタール、
 が同定された。

7) 分解速度

エンドタールの分解速度は、擬似一次反応式に適用して算出し、その半減期 (DT₅₀) は 166 日であった。

データ数	速度定数	r	DT ₅₀ (日)
12	0.00416	0.97659	166

r: 相関係数

8) 代謝経路

好氣的土壌中のエンドタールは半減期 166 日の速度で緩やかに分解した。分解に伴って土壌結合型残留物の形成及び CO₂ への無機化が認められた。エンドタールの土壌中における代謝経路を次に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3. 水中における動態試験

(1) 加水分解

(資料 物 14)

試験機関 Pennwalt Corporation

(現 ATOFINA)

報告書作成年 1985 年

被験物質

化学名：7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカルボン酸

純度：

供試水溶液：以下の3種の緩衝液を使用した。調製には脱イオン水を用い緩衝液及びガラス容器は全て滅菌した。

pH1.0：エンドタール水溶液 (250ppm) pH3.55 を濃塩酸 (HCL) で pH1 に調整した。

pH3.6： エンドタール水溶液 (250ppm) pH3.55。

pH7.0：エンドタール水溶液 (250ppm) pH3.55 を 1N 水酸化ナトリウム (NaOH) で pH7.0 に調整した。

pH10.9：エンドタール水溶液 (250ppm) pH3.55 を 6N 水酸化ナトリウム (NaOH) で pH10.9 に調整した。

試験条件：22±1℃恒温装置、暗所

試験方法：本試験は「米国 EPA 試験ガイドライン、加水分解試験 (161-1)」に基づき、36 日間実施した。

各緩衝液で試験溶液を調製し、スクリーキャップ付ガラス管 (20mm×150mm) にそれぞれ 15mL ずつ入れ、保存した。

試験溶液を調製直後、及び暗所保存 36 日後に、ガスクロマトグラフィー (GC-FID) で分析した。

試験結果：

残存率は分析当日調製したエンドタール水溶液 (pH3.55) のピーク高を 100 として求めた。

pH	残存率%		推定半減期
	0 日後	36 日後	
3.6 (当日調整)	100	100	-
1.0	109	99	分解せず
3.6	(100)	96	分解せず
7.0	107	104	分解せず
10.9	102	100	分解せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 加水分解試験

エンドタールニカリウム塩の pH5、7 及び pH9 水溶液中での加水分解性試験

(資料 代3)

試験機関 : XenoBiotic Laboratories, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1991 年

供試標識化合物 :

化学構造及び標識位置 :

化学名 : 7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカルボン酸ニカリウム塩 (MAFF 名)

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置選定 :

供試水溶液 : 以下の 3 種の緩衝液を使用した。調製には蒸留水を用い、緩衝液及びガラス容器は全て滅菌した。

pH5 : 0. 01M 酢酸ナトリウム (NaOAc) 水溶液を、酢酸 (HOAc) で pH5 に調整した。

pH7 : 0. 01 Mtris (hydroxymethyl) aminomethane 水溶液を塩酸 (HCl) で pH7 に調整した。

pH9 : 0. 01M 硼酸を含む 0. 01M 塩化カリウム (KCl) 水溶液を、水酸化ナトリウム (NaOH) で pH9 に調整した。

試験条件 : 24. 8±0. 1°C 恒温槽、暗所

試験方法 :

試験溶液の調製 :

エンドタールニカリウム塩は

各滅菌バイアル瓶に

緩衝溶液で溶解させ 10mL とし 9. 867ppm の試験溶液を調製した。

加水分解試験

各 pH の滅菌緩衝液で調製した エンドタールニカリウム塩試験溶液を 24. 8±0. 1°C の恒温槽内暗所に静置した。0、1、3、7、14、21、及び 30 日が経過したところで

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験溶液を採取し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定し、及び高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 及び薄層クロマトグラフィー (TLC) で分析した。

試験結果：

加水分解試験の分析結果を表 1 に、pH 測定値を表 2 に示した。いずれにおいても親化合物以外の分解物は認められなかった。分析結果から推定された半減期を表 3 に示す。エンドタールニカリウム塩は本条件下では安定と考えられた。

表 1 加水分解試験

経過日数	残存率*		
	pH5	pH7	pH9
0 日後	100.00	100.00	100.00
1 日後	102.66	92.86	96.57
3 日後	101.26	94.35	98.39
7 日後	101.96	93.44	99.26
14 日後	104.82	93.66	100.91
21 日後	105.06	95.93	99.38
30 日後	102.64	94.85	99.65
平均	102.63	95.01	99.16

* 残存率は 0 日後 (処理直後) の放射能量に対する%

表 2 pH 測定値

経過日数	pH 値		
	pH5 緩衝液	pH7 緩衝液	pH9 緩衝液
0 日後	4.97	7.01	9.03
	4.97	7.01	9.03
1 日後	4.28	6.14	8.92
	4.26	6.11	8.92
3 日後	4.31	6.18	8.99
	4.28	6.15	8.98
7 日後	4.29	6.14	8.96
	4.31	6.19	9.00
14 日後	4.39	6.24	8.67
	4.40	6.20	9.02
21 日後	4.38	6.34	9.00
	4.47	6.31	9.04
30 日後	4.36	6.12	8.96
	4.48	6.16	8.99

表 3 半減期

緩衝液	半減期
pH5	限りなく安定
pH7	2,825 日
pH9	限りなく安定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) 水中における動態試験

水中光分解 (緩衝液)

(資料 代4)

試験機関 Battelle (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

供試標識化合物 :

化学構造及び標識位置 ;

化学名 ; 7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカルボン酸

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

標識位置設定理由 ;

供試水溶液 : 以下の 3 種の緩衝液を使用した。調製には蒸留水を用い緩衝液及びガラス容器は全て滅菌した。

pH5 : 0. 02M 酢酸 (HOAc) に 0. 02M 酢酸ナトリウム (NaOAc) を加えて、1N 水酸化ナトリウム (NaOH) で pH5 に調整した。

pH7 : 0. 02M リン酸 1 水素ナトリウムに 0. 02M リン酸 2 水素ナトリウムを加えて pH7 に調整した。

pH9 : 0. 5M 硼酸溶液に 50%水酸化ナトリウム (NaOH) で pH9 に調整した。

試験条件 : 25±1°C 恒温槽

試験方法 : 本試験は「米国 EPA 試験ガイドライン、水中光分解試験 (162-1)」に基づき実施した。

エンドタールを pH5、7 及び 9 の緩衝液で 10ppm の濃度に調製し、滅菌した円筒状 (75mm×102mm) のガラス試験管にはジクロロベンゼン及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液を用いた揮発物質捕集装置を接続した。キセノン灯 (49W/m²、波長範囲 290~385nm) を 1 日 12 時間、30 日間 (25°C) にわたり照射した。対照群として暗

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

条件で同様に試験した。試験開始 0 (15 分後)、1、3、7、14、21 及び 30 日後に試験管内の試料及び捕集装置から採取した揮発性物質を液体シンチレーションカウンタ (LSC) で分析した。

また、薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて代謝物の有無を調べた。

試験結果：各 pH における光照射群の結果を表 1 に示した。

また、分解の見られた pH5 での TLC 分析における放射能分布を表 2 に示した。

表 1 30 日後の各 pH における物質収支

pH	30 日後の回収率*					推定半減期
	ジクロロベンゼンによる捕集	1N-NaOHによる捕集	試験容器残存率	採取試料使用分	合計(回収率)	
5	1.1	24.3	53.8	11.4	90.6	24 時間以内
7	0.05	0.80	83.1	13.6	97.6	分解せず
9	0.00	0.23	87.1	14.0	101.3	分解せず

* 添加量に対する%

表 2 pH5 における物質収支の経時的変化

経過 日数	ジクロロベンゼン による捕集	1N-NaOH による捕集 (累計)	試験溶液中	エンドタール	TLC からの 揮散	物質収支
0	N/A	N/A	99	84	0	99
1	<1	3	91	5	19	94
3	<1	7	86	4	21	93
7	<1	11	77	4	23	88
14	<1	17	69	2	23	86
30	<1	24	57	2	19	81

数値は添加量に対する残存率%

N/A 定量限界未満

TLC 分析より、エンドタールは pH7、pH9 においては分解が見られなかったが、pH5 では速やかに分解し、半減期は 24 時間以内と考えられた。

pH5 における分解物は親化合物に比べ極性が低いと考えられたが、同定はできなかった。経時的に物質収支は低下し、さらに TLC による定量時に揮散によると思われる消失が増加した。

遮光対照群は、いずれの pH においてもエンドタールの分解は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(4) 水中光分解 (自然水)

(資料 代5)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
 [GLP 対応]

報告書作成年 2006 年

供試標識化合物：

化学構造及び標識位置；

化学名；7-オキサビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-2, 3-ジカルボン酸

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置設定理由；

供 試 水：自然水 (河川水)

Ouse 川 (Huntingdon, Cambridgeshire, 英国 pH 8.09、採取日 2005 年 5 月 27 日

試験前に 0.22 μ m の無菌フィルターに通し、滅菌 (除菌) した。

光 源：キセノンアークランプ (水冷式)、フィルターを使用し 290 nm 以下の波長光を
カットした。

光 強 度：38.3 W/m² (測定波長範囲 300-400 nm)

試験方法：

- ・ 処理方法；標識エンドタールをアセトニトリルに溶解後、滅菌自然水に添加した。試験液中のアセトニトリル濃度は、1%であった。
- ・ 試験濃度；被験物質の試験濃度は水溶解度の 1/2 以下とし、10 ppm で試験を行った。
- ・ 試験温度及び期間；試験温度は 25 \pm 2 $^{\circ}$ C とした。試験期間は 8 日間とし、処理 0 時間後 (処理直後)、2、4、5、6、7 及び 8 日後に採取を行なった。
- ・ 試験容器；内径 2.5cm、高さ 8.0cm のホウ珪酸ガラス製円柱状容器を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

なお、容器の上面(入光部)には石英ガラスを装着した。

別途、揮発性分解物の発生を調べるため、予備試験を実施したが、揮発性分解物の発生は認められなかったため、揮発性分解物捕集区は設けなかった。

・分析方法;試験水は、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定し、TLCにより直接分析した。

結果: エンドタールの自然水中での消長は次の通りであった。

[光照射区]

採取時期(日)	0 ¹⁾	2	4	5	6	7	8
エンドタール	98.9%	98.1%	98.3%	97.7%	96.9%	97.0%	96.7%
	10.3ppm	10.0ppm	10.1ppm	10.2ppm	10.1ppm	10.1ppm	10.1ppm
回収放射能	99.9%	98.1%	99.4%	99.4%	99.2%	100.4%	98.3%
	10.4ppm	10.2ppm	10.3ppm	10.4ppm	10.4ppm	10.4ppm	10.4ppm

表中の上段の値は処理量に対する割合(%)、下段の値は濃度(ppm)。

¹⁾ 処理直後。

[暗対照区]

採取時期(日)	0 ¹⁾	2	4	5	6	7	8
エンドタール	98.9%	98.6%	97.7%	98.3%	98.1%	98.3%	98.2%
	10.3ppm	10.2ppm	10.2ppm	10.1ppm	10.1ppm	10.2ppm	10.2ppm
回収放射能	99.9%	98.8%	99.7%	99.3%	99.6%	100.0%	100.1%
	10.4ppm	10.3ppm	10.4ppm	10.3ppm	10.3ppm	10.4ppm	10.4ppm

表中の上段の値は処理量に対する割合(%)、下段の値は濃度(ppm)。

¹⁾ 処理直後。

物質収支は、光照射区で98.1~100.4%、暗対照区で98.8~100.1%であった。

光照射区及び暗対照区とも、エンドタールが認められたのみで、検出量はそれぞれ96.7~98.9%及び97.7~98.9%であり、8日間の試験期間を通して、エンドタールは自然水中で安定であることが認められた。

なお、8日間の試験期間は、北緯35°(東京)4~6月の太陽光に換算すると39日間に該当する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4. 土壌吸着試験

(資料 環1)

試験機関 日本食品分析センター
報告書作成年 1991年

被験物質

化学名：7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカルボン酸

純度：

供試土壌：

項目	I	II	III	IV
採取場所 No.	11	12	17	20
採取場所	十勝農試*	福島農試	岡山農試	植防宮崎
土性	埴壤土	埴壤土	砂質埴壤土	砂土
砂%	57.1	53.4	60.5	87.1
シルト%	21.5	22.8	17.5	5.7
粘土%	21.4	23.8	22.0	7.2
有機炭素含有率%	2.56	1.08	0.69	1.50
pH (H ₂ O)	6.2	7.6	6.7	7.2
pH (KCl)	5.8	6.7	5.5	6.3
陽イオン交換容量 me/100g	11.7	13.5	8.7	7.0
りん酸吸収係数	1330	540	350	660
粘土鉱物の種類	707イン ハ ⁺ -ミキユライト	カオリン鉱物 ハ ⁺ -ミキユライト	ハ0イサイト	707イン ハ0イサイト
土壌水分含量%	6.6	2.4	2.7	1.7

*: 火山灰土壌

試験方法：本試験は「OECD 試験方針-106-吸着/脱着」に基づき、日本の畑地土壌に対するエンドタールの吸着について試験した。

吸着平衡化試験；エンドタールを 0.01M 塩化カルシウム溶液で溶解し、0.4975 μg/mL の試験溶液を調製した。各土壌 5 g に試験溶液 20mL を加え、25±1°C の恒温振とう水槽で 4、8、16 時間振とうし、水相中のエンドタールを測定した。

各振とう時間における水相中のエンドタールの変化率を次式により求め、この変化率が 10% 以内となった時間を平衡化時間とした。

$$\text{変化率 (\%)} = [(n \text{ 回時の濃度}) - (n-1 \text{ 回時の濃度})] / (n-1 \text{ 回時の濃度}) \times 100$$

吸着等温試験；エンドタールを 0.01M 塩化カルシウム溶液で溶解し、4.720 μg/mL、2.365 μg/mL、1.1825 μg/mL 及び 0.59125 μg/mL の 4 濃度の試験溶液を調製した。

各土壌 5g に各試験溶液 20mL を加え、25±1°C で 8 時間 (平衡化時間) 振とうし、水相

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

中のエンドタールを測定した。水相中のエンドタール量より、各土壌への吸着量を求めた。

物質収支（回収率）；物質収支は、2.365 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験溶液で実施した吸着等温試験後の水相中及び土壌中のエンドタール実測値から求めた。

結果

吸着等温試験

土壌採取場所	土性	* 1/n	* K_f^{ads}	相関係数 r	有機炭素含有率 oc%	有機炭素吸着係数 K_f^{adsoc}
十勝農試	埴壤土	0.850	177.30	0.97986	2.56	6926
福島農試	埴壤土	0.673	4.09	0.99695	1.08	378
岡山農試	砂質埴壤土	0.749	9.54	0.99850	0.69	1382
植防宮崎	砂土	0.729	24.44	0.99230	1.50	1629

*：Freundlich 吸着等温式による定数項

物質収支

土壌土性	添加量 μg	土壌中吸着量 μg	水相中含量 μg	回収率 %	平均回収率 %
十勝農試 埴壤土	47.3	34.822	0.91	75.5	76.9
		36.099	0.93	78.3	
福島農試 埴壤土	47.3	18.159	26.77	95.0	93.8
		18.106	25.67	92.6	
岡山農試 砂質埴壤土	47.3	27.883	15.64	92.0	92.2
		28.709	15.00	92.4	
植防宮崎 砂土	47.3	29.085	6.43	75.1	76.6
		30.167	6.82	78.2	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

代謝分解のとりまとめ

エンドタールの哺乳動物及び土壌・水中における代謝分解の要約は下記のとおりであり、代謝経路及び結果の概要は次頁以降に示した。

動物代謝

ラットの代謝試験から、経口投与では本剤はほとんど吸収されないこと、体内貯留性を有しないこと及び排泄が速やかなことが示された。静脈投与でも、排泄が速やかなことが示された。単回経口投与では、投与後 0.5~1 時間に最高血中放射能が見られたが、その消失は早く、検出放射能も極微量であった。

経口及び静注いずれの単回投与においても、48 時間で約 90%の放射能が糞及び尿中に排泄された。経口投与では放射能の大部分が糞中に認められたが、胆汁排泄はほとんど見られなかった。静脈投与では放射能の大部分が尿中に認められた。反復経口投与では、単回経口投与と同様の排泄パターンが認められた。

体内分布では、単回経口投与と反復経口投与とも胃腸管を中心に極微量検出されたのみで大差はなく、蓄積性は認められなかった。

単回経口及び静脈投与、反復経口投与後の糞及び尿中放射能はいずれも未変化エンドタールであり、吸収及び未吸収にかかわらず化学的に未変化のまま排泄されることが示された。

土壌動態

本剤の細砂壤土における半減期は、好気条件下では 8.5 - 166 日であり、嫌気条件下では 4.3 日であった。

本剤は、土壌微生物により代謝され、 $^{14}\text{CO}_2$ として放出される放射能は、好気条件下では 182 日後に 36%以上に達した。嫌気条件下では 30 日後で約 44%であった。

湛水条件でエンドタールの消失が好気条件より速やかであったのは、湛水条件では土壌微生物による代謝が盛んになったためであると考えられた。また、水層の存在が微生物の活性を高めたり、本剤の拡散を促進した可能性が考えられた。

水中動態

加水分解動態試験では、本剤は安定であった。

水中光分解試験では、pH5 における本剤の半減期は 24 時間以内であったが、pH7、9 及び自然水においては安定であった。

以上のように、エンドタールは動物体内で未変化のまま速やかに排泄され、体内蓄積性も認められなかった。土壌中では、土壌微生物により速やかに代謝分解され、 CO_2 として排泄される。エンドタールは、このように土壌中で微生物によって代謝分解を受けやすく、エンドタールを使用することによる環境に及ぼす影響は極めて小さいものと推察される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

エンドタールの代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

代謝分解の概要

動物 (ラット)

経過時間			24時間	48時間	72時間	96時間	120時間	144時間	168時間
単回投与 経口 9.0mg/kg	尿	雄	7.3	8.1	8.4	8.5	8.7	8.8	8.9
		雌	6.6	7.8	8.2	8.3	8.3	8.3	8.3
	糞	雄	75.3	86.4	88.6	89.1	89.5	89.6	89.7
		雌	66.6	78.5	86.6	88.1	88.3	88.4	88.6
	胃	雄	3.3	0.0	—	0.0	—	—	0.0
		雌	0.1	0.0	—	0.0	—	—	0.0
	小腸	雄	0.7	0.0	—	0.0	—	—	0.0
		雌	0.5	0.0	—	0.0	—	—	0.0
	大腸	雄	0.8	0.0	—	0.0	—	—	0.0
		雌	1.5	0.2	—	0.0	—	—	0.0
	盲腸	雄	1.2	0.1	—	0.0	—	—	0.0
		雌	1.4	0.2	—	0.0	—	—	0.0
	カルカス	雄	0.7	0.1	—	0.0	—	—	0.0
		雌	1.1	0.1	—	0.0	—	—	0.0

数値は処理量に対する割合(%)である。なお、糞尿中の値は、累積値である。
糞尿中の検出放射能は、すべて未変化エンドタールによるものであった。

土壌 (細砂壤土)

経過日数			0日	1日	3日	5日	7日	14日	21日	30日
好気条件	非標識試験	親化合物	108.5	89.4	73.6	60.8	42.2	35.0	23.9	26.0
		CO ₂	0	0	0.4	1.1	1.8	5.0	8.1	10.0
	放射能標識試験	土壌結合放射能	2.1	4.5	3.8	1.9	3.4	6.7	6.9	7.8

経過日数			0日	15日	30日
潜水条件	非標識試験	親化合物	60.8	5.5	4.9
		CO ₂	1.5	32.8	43.6
	放射能標識試験	土壌結合放射能	4.0	30.7	28.4

数値は土壌添加量に対する割合(%)である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

土壌（好氣的土壌・Fayette 土壌）

経過日数		0日	3日	7日	14日	30日	59日	83日	209日
抽出液	親化合物	102.5	87.4	80.6	46.5	43.4	4.6	2.2	NA
	未知物質	ND	ND	1.6	ND	1.3	1.6	3.7	NA
CO ₂		ND	3.9	8.4	18.1	32.9	58.6	61.4	72.0
土壌結合放射能		2.8	7.2	7.5	21.8	17.0	26.1	24.4	NA

数値は土壌添加量に対する割合(%)

NA：適用なし

ND：バックグラウンドの2倍未満

土壌（好氣的土壌・Wyandot 土壌）

経過日数		0日	1日	3日	7日	14日	30日	60日	91日	120日	182日	270日	365日
抽出液	親化合物	93.59	95.53	91.09	91.95	74.88	65.62	54.85	60.61	39.91	39.91	29.81	18.57
	未知物質	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.25	1.32	ND	1.73	4.32	3.81
CO ₂		NA	0.19	0.75	1.40	2.91	11.08	16.79	14.34	19.03	36.67	41.55	42.89
土壌結合放射能		9.41	13.59	11.55	12.48	22.98	24.09	22.59	19.17	20.71	19.06	16.67	18.68

数値は土壌添加量に対する割合割合(%)

NA：適用なし

ND：バックグラウンドの2倍未満

水中（エンドタールニカリウム塩・加水分解・緩衝液・暗所）

経過日数	pH	0日後	1日後	3日後	7日後	14日後	21日後	30日後	平均
	5	100.00	102.66	101.26	101.96	104.82	105.06	102.64	102.63
	7	100.00	92.86	94.35	93.44	93.66	95.93	94.85	95.01
	9	100.00	96.57	98.39	99.26	100.91	99.38	99.65	99.16

数値は0日後の放射能に対する割合(%)

水中（加水分解・自然水・光照射区）

経過日数	処理直後	2日	4日	5日	6日	7日	8日
親化合物	98.9	98.1	98.3	97.7	96.9	97.0	96.7
	10.3	10.0	10.1	10.2	10.1	10.1	10.1

上段の数値は処理量に対する割合(%)、下段の数値は濃度(ppm)である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

付 インターニカリウム塩及びインターニトリウム塩の開発年表