

③ ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.19)

試験機関 : WIL Research Laboratories, Inc. (GLP 対応)

報告書作成年 : 1997 年

検体純度 :

供試動物 : New Zealand White 系ウサギ、開始時約 30 週齢 1 群雌 20 匹  
開始時体重範囲 3234-4508 g

試験期間 : 妊娠 29 日間 (1996 年 8 月 18 日-9 月 17 日)

試験方法 : 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液に懸濁し、最新の体重を基準に 0、10、50 および 200 mg/kg の投与量で、人工授精した雌動物に妊娠 7 日-19 日の 13 日間、毎日 1 回 12 ゲージのステンレススチール製カニューレを用いて強制経口投与した。人工授精日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠 ;

試験項目 :

親動物 ; 症状および死亡を毎日 2 回観察した。体重は妊娠 0、7-20、24、29 日に、飼料摂取量は妊娠期間中毎日個体別に測定した。妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、総着床数、吸収胚および胎児数および子宮内位置を調べた。平均子宮重量および子宮重量を除いた平均補正体重を算出した。

妊娠子宮検査により得られたデータは、1)腹毎の実数平均値を基準として群平均を算出する方法および 2)腹毎の比率を基準として群平均を算出する方法の 2 通りの方法で処理した。以下の指標を求めた。

$$\text{着床率} = (\text{着床数} / \text{妊娠黄体数}) \times 100$$

$$\text{総吸収胚率} = (\text{早期および後期吸収胚数} / \text{着床数}) \times 100$$

$$\text{着床後死亡胚率} = (\text{死亡胚} \cdot \text{死亡胎児数} / \text{着床数}) \times 100$$

胎児 ; 生存胎児の性別を観察し、個体別体重を測定した後、外表異常の有無を検査した。外表検査の後、Stuckhardt と Poppe の未固定内臓観察法の変法により内臓検査を、さらにその後 Dawson 法に準じて骨格検査を実施し、奇形および変異の有無を調べた。胎児検査により得られたデータは、各群における所見が得られた胎児数および腹数で評価した他、腹を標本単位と考え腹毎の比率を算出し評価した。

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

結 果 : 試験成績概要を次頁の表に示す。

親動物 ; 対照群、50 および 200 mg/kg 群で各 1 例流産が認められたが、検体投与の影響とは考えられなかった。

症状、体重、飼料摂取量、妊娠子宮重量および肉眼的病理検査所見に検体投与による影響は認められなかった。

200 mg/kg 群で着床後死亡胚数および率が、統計学的に有意ではないが対照群の 0.4 (4.8%) と比較して 0.6 (12.9%) とやや高値を示した。しかしながらこの変動は、同群の 1 匹(動物番号 21250)で認められた全胚吸収(早期吸収)によるものであり、また同群の平均着床後死亡胚数および率は、背景データ<sup>注15</sup>の範囲内であったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

児動物 ; 胎児重量および性比に検体投与の影響は認められなかった。

形態学的検査では、対照群、10、50 および 200 mg/kg 群でそれぞれ 3(3)、2(2)、2(2) および 2(2)の胎児(腹)に外表、内臓あるいは骨格奇形が認められた。これらの奇形は自然発生奇形と考えられた。

外表変異は認められず、内臓変異は対照群を含めて散見されたがその発現頻度に検体投与の影響は認められなかった。骨格検査において、10 mg/kg 群で胸骨分節異常配列の出現腹数が、また 10 および 200 mg/kg 群で胸骨分節異常配列の出現頻度(腹当たりの%)が有意に減少した。しかしながら本減少が胎児の発生に対する検体の悪影響を示すものとは考えられず、投与群間で用量との対応も認められないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。その他、種々の変異が観察されたが、いずれも発生頻度が低く、対照群と同等かつ背景データの範囲内であり、用量との対応も認められないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果より、本剤のウサギを用いた器官形成期強制経口投与試験において、検体投与の影響は親動物および児動物ともに認められなかった。

従って、本試験における無毒性量を親動物および胎児ともに 200 mg/kg と判断した。また、最高投与量の 200mg/kg 群でも催奇形性は認められなかった。

<sup>注15</sup>: 平均着床後死亡胚数/率の 88 試験における背景データ範囲は、各々 0.1-1.9 匹および 0.6-26.1%。

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

試験成績総括表

投与量 (mg/kg)		0	10	50	200
1群当たりの動物数		20	20	20	20
死亡動物数		0	0	0	0
非妊娠動物数		2	0	4	2
妊娠動物数		18	20	16	18
妊娠率 (%)		90	100	80	90
流産動物数		1	0	1	1
妊娠 29 日生存数		17	20	15	17
症状		検体投与に起因する症状なし			
体重増加量 (g)	(0-29日)	496	604 [122]	631 [127]	583 [118]
	(7-20日)	168	187 [111]	234 [139]	144 [86]
平均飼料摂取量 (g/kg/day)	(0-29日)	37	39 [105]	40 [108]	39 [105]
	(7-20日)	42	43 [102]	44 [105]	40 [95]
剖検所見		検体投与に起因する所見なし			
親動物  着床所見 腹平均	黄体数	9.7	9.5	10.5	9.1
	着床数 (%)*	7.0 72.2	7.0 73.7	6.7 63.8	6.3 69.2
	生存胎児数 (%)	6.6 95.2	6.8 97.4	6.3 94.9	5.7 87.1
	着床前死亡胚数 (%)	2.7 25.8	2.5 24.8	3.8 34.7	2.8 30.7
	早期吸収胚数 (%)	0.2 3.3	0.1 1.6	0.3 4.4	0.5 12.4
	後期吸収胚数 (%)	0.1 1.5	0.2 1.1	0.1 0.7	0.1 0.6
	総吸収胚率(%)	4.8	2.6	5.1	12.9
	死亡胎児数 (%)	0.0 0.0	0.0 0.0	0.0 0.0	0.0 0.0
	着床後死亡胚数 (%)	0.4 4.8	0.3 2.6	0.3 5.1	0.6 12.9

統計解析法：Dunnnett 法、Mann-Whitney 法、Kruskal-Wallis 法、Fisher 直接確率法

[ ]中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

\*：申請者が算出した。

試験成績総括表 ー続きー

投与量(mg/kg)		0	10	50	200	
1 群当たりの検査親動物数		17	20	15	17	
平均生存胎児体重		44.0	45.9	46.7	47.3	
生存胎児の雄性比 (%)		51.1	53.1	48.2	60.0	
外表検査胎児数 (腹)		113 (17)	135 (20)	95 (15)	97 (15)	
外表奇形	外表奇形胎児数 (腹)	0	0	1 (1)	0	
	外表奇形/腹の出現率 (%)	0	0	0.7	0	
	内訳 短尾	0	0	1 [0.7]	0	
内臓検査胎児数 (腹)		113 (17)	135 (20)	95 (15)	97 (15)	
内臓奇形	内臓奇形胎児数 (腹)	1 (1)	0	0	0	
	内臓奇形/腹の出現率 (%)	0.8	0	0	0	
	内訳	肺葉欠損	1 [0.8]	0	0	0
		食道後大動脈弓	1 [0.8]	0	0	0
内臓変異胎児数 (腹) *		19 (10)	11 (7)	18 (11)	12 (9)	
内臓変異/腹の出現率 (%)		19.4	7.3	19.2	12.2	
内臓変異	内訳	副脾	16 [16.4]	6 [3.9]	13 [14.5]	7 [7.5]
		尿管大静脈後方偏位	3 [2.9]	3 [2.1]	1 [0.7]	1 [0.7]
		大血管変異	0	0	0	1 [1.1]
		胆嚢欠損/小型化	1 [0.7]	1 [0.6]	4 [4.0]	3 [2.8]
		虹彩周囲の出血	0	1 [0.7]	0	0
胎児 骨格検査胎児数 (腹)		113 (17)	135 (20)	95 (15)	97 (15)	
骨格奇形	骨格奇形胎児数 (腹)		3 (3)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
	骨格奇形/腹の出現率 (%)		2.6	1.3	0.8	1.9
	内訳	椎骨異常(肋骨異常併発も含む)	3 [2.6]	2 [1.3]	1 [0.8]	1 [1.0]
		肋骨異常	0	0	0	1 [1.0]
肋骨球状肥大		0	0	1 [0.8]	0	
骨格・骨化変異/腹の出現率(%)		69.0	68.6	75.4	73.8	
骨格変異胎児数 (腹) *		74 (16)	95 (19)	68 (15)	67 (15)	
骨格変異	内訳	舌骨弓湾曲	2 [2.8]	10 [7.6]	3 [3.7]	8 [7.4]
		仙椎前椎骨数 27	26 [22.2]	18 [12.3]	24 [28.6]	23 [22.5]
		完全 13 肋骨	51 [41.3]	61 [44.0]	49 [53.7]	50 [56.4]
		痕跡状第 13 肋骨	19 [20.4]	27 [17.7]	14 [16.2]	10 [9.6]
		痕跡状第 14 肋骨	1 [0.6]	0	0	0
		胸骨分節異常配列 (腹)	5 [5.0] (4)	0 [0.0↓] (0↓)	4 [3.1] (3)	0 [0.0↓] (0)
骨化変異胎児数 (腹) *		2 (2)	8 (6)	8 (3)	3 (2)	
骨化変異	内訳	胸骨分節系状付着物	2 [1.7]	1 [1.0]	1 [1.0]	0
		第 1 胸骨分節前方の過剰骨化部	0	1 [0.6]	1 [0.7]	0
		第 5/6 胸骨分節未骨化	2 [2.2]	7 [4.9]	7 [11.1]	3 [3.0]

統計解析法：Dunnnett 法、Mann-Whitney 法、Kruskal-Wallis 法、Fisher 直接確率法

↑ ↓ : p < 0.05

[ ] 中の値は腹毎の比率の平均

\* : 申請者が算出した

(9) 変異原性

①細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No.20)

試験機関 : Microbiological Associates, Inc. (GLP 対応)

報告書作成年 : 1996 年

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)TA1535 株、TA1537 株、TA98 株、TA100 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvrA 株を用い、代謝活性化系(S-9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホオキシド(DMSO)に溶解し、10-5000  $\mu$ g/plate の 7 用量について 2 回試験を実施した。各濃度につき 3 枚のプレートを用いた。結果の判定は、対照と比べ TA98, TA100 および WP2uvrA 株では 2 倍以上、TA1535 および TA1537 株では 3 倍以上の復帰変異コロニー数の増加が 1 菌以上および 2 用量以上で認められ、かつ、量-反応の関係が認められた場合を陽性とした。

陽性対照として 2-ニトロフルオレン(2NF)、アジ化ナトリウム(SA)、9-アミノアクリジン(9AA)、メチルメタンサルフォネート(MMS)および 2-アミノアントラセン(2AA)を用いた。

用量設定根拠;

結 果 : 結果を表 1 および表 2 に示した。

2 回の試験のいずれにおいても、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異誘発性を有し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日産化学工業株式会社にある。

表 1 : 1 回目試験

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数 / plate				
			塩 基 対 置 換 型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)		-	121	6	16	14	6
検 体	10	-	112	6	11	13	6
	33	-	120	9	11	14	5
	100	-	127	5	17	14	3
	333	-	126	7	15	11	4
	1000	-	132	10	9	17	4
	3333	-	127	7	8	10	6
	5000	-	132	5	7	7	8
溶媒対照 (DMSO)			137	16	13	19	4
検 体	10	+	159	13	14	20	8
	33	+	149	14	16	18	9
	100	+	154	13	13	19	7
	333	+	155	14	13	17	8
	1000	+	211	14	9	14	10
	3333	+	211	13	11	14	10
	5000	+	213	13	7	10	5
陽 性 対 照	SA	1	-	508	446		
	2NF	1	-			117	
	9AA	75	-				394
	MMS	1000	-			204	
	2AA	1	+	2369	119		2329
	10	+			242	455	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

SA : アジ化ナトリウム      2NF : 2-ニトロフルオレン      9AA : 9-アミノアカリジン

MMS : メチルメタンスルホネート      2AA : 2-アミノアントラセン

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

表 2 : 2 回目試験

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数 / plate				
			塩 基 対 置 換 型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)		-	102	7	10	26	4
検 体	10	-	124	6	10	28	4
	33	-	120	8	6	24	5
	100	-	135	6	8	28	4
	333	-	114	7	9	25	4
	1000	-	135	9	10	31	4
	3333	-	181	6	10	27	5
	5000	-	193	9	12	28	10
溶媒対照 (DMSO)		+	124	11	10	25	4
検 体	10	+	140	9	8	31	6
	33	+	137	8	12	26	4
	100	+	143	7	9	26	6
	333	+	129	6	10	21	5
	1000	+	166	9	13	28	6
	3333	+	118	7	7	30	7
	5000	+	159	9	8	27	9
陽 性 対 照	SA	1	-	641	474		
	2NF	1	-			177	
	9AA	75	-				55
	MMS	1000	-			210	
	2AA	1	+	1855	178		1661
	10	+			284	249	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

SA : アジ化ナトリウム      2NF : 2-ニトロフルオレン      9AA : 9-アミノアクリジン

MMS : メチルメタンスルホネート      2AA : 2-アミノアントセン

② マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験

(資料 No.21)

試験機関 : Microbiological Associates, Inc. (GLP 対応)

報告書作成年 : 1996 年

検体純度 :

試験方法 : マウスリンパ腫由来の L5178Y 細胞を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で、トリフルオロチミジン(TFT)抵抗性細胞の出現頻度を測定し、検体の遺伝子突然変異誘発性を調べた。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)を用いて溶解し、S-9Mix の存在下で 25-1000 $\mu$ g/ml、非存在下で 5-50 $\mu$ g/ml の濃度で細胞の培地中に処理し、処理後 TFT 抵抗性の細胞の出現頻度を測定した。

独立した 2 回の試験を行った。結果の判定は突然変異頻度の上昇に用量依存性があり、10% 以上の細胞増殖率を有する 1 濃度以上で  $10^6$  生存細胞あたり溶媒対照より 100 個以上多くの変異コロニーが出現した場合を陽性 (55 個以上の場合は疑陽性) とした。

用量設定根拠 :

結 果 : 結果を次表に示した。

S-9Mix の存在下および非存在下のいずれの検体処理群においても、 $10^6$  生存細胞あたり溶媒対照より 55 個以上多く変異コロニーが出現することはなかった。

一方、陽性対照群として用いたメチルメタンスルフォネート(MMS)は S-9Mix 非存在下で、7,12-ジメチルベンツアントラセン(DMBA)は S-9Mix 存在下で、 $10^6$  生存細胞あたりの変異コロニーの数が溶媒対照より 100 個以上多く、陽性と判定された。

以上の結果より、本試験条件下において検体は、遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断される。



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

<マウスリンフォーマ試験結果>

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	S-9 Mix の有無	第1回目試験			第2回目試験		
			細胞増殖率 (%) <平均*>	変異数 / $10^6$ cells <平均*>	判定	細胞増殖率 (%) <平均*>	変異数 / $10^6$ cells <平均*>	判定
溶媒対照 (DMSO)	-	-	100	23 27 <25>		100	30 30 <30>	
検体	15	-	38 43 <41>	22 20 <21>	-	55 54 <55>	33 28 <31>	-
	20	-	27 32 <30>	31 27 <29>	-	40 37 <39>	22 23 <23>	-
	25	-	24 20 <22>	36 38 <37>	-	31 36 <34>	22 33 <28>	-
	30	-	20 22 <21>	37 22 <30>	-	27 12 <20>	34 26 <30>	-
	40	-	12 12 <12>	38 42 <40>	-	16 14 <15>	37 30 <34>	-
	50	-	TOX	TOX		TOX	TOX	
陽性対照 (MMS)	10 20	- -	52 17	128 198	+ +	45 15	225 350	+ +
溶媒対照 (DMSO)	-	+	100	82 88 <85>		100	85 104 <94>	
検体	25	+	136 121 <129>	39 43 <41>	-	ND	ND	
	50	+	#	#		ND	ND	
	100	+	29 25 <27>	27 43 <35>	-	46 49 <48>	21 28 <25>	-
	150	+	21 22 <22>	27 33 <30>	-	# 36 <36>	# 24 <24>	-
	200	+	ND	ND		35 41 <38>	23 20 <22>	-
	250	+	11 10 <11>	38 46 <42>	-	31 28 <30>	22 26 <24>	-
	350	+	TOX	TOX		13 15 <14>	25 28 <27>	-
	500	+	ND	ND		TOX	TOX	
陽性対照 (DMBA)	2.5 4.0	+ +	40 7	303 505	+ +	44 22	314 331	+ +

TOX : 強毒性のためコロニー不形成。

MMS : メチルタンスルフォネート

ND : データ記載なし

DMBA : 7,12-ジメチルベンゾアントレン

# : 紛失

\* : 溶媒対照群以外は申請者が算出

③ ハムスターの卵巣由来培養細胞株(CHO)を用いた  
*in vitro*染色体異常試験

(資料 No.22)

試験機関 : Microbiological Associates, Inc. (GLP 対応)  
報告書作成年 : 1996 年

検体純度 :

試験方法 : チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO) を用い、代謝活性化系(S-9Mix)存在下および非存在下において、*in vitro*における染色体異常誘発性を調べた。

1 回目本試験では、代謝活性化系の存在下では 20、40、79、157、313、625、1250  $\mu$ g/ml、非存在下では 12、24、47、94、188、375  $\mu$ g/ml の用量で検体を 6 時間処理し、処理開始後 20 時間に標本を作製した。第 2 回本試験では、代謝活性化系の存在下では 20、40、79、119、157、236  $\mu$ g/ml の用量で検体を 6 時間処理し、処理開始 20 または 44 時間後に標本を作製した。一方、代謝活性化系の非存在下では 12、24、36、47、71、94  $\mu$ g/ml の用量で検体を 20 または 44 時間連続処理し、その後標本を作成した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、各処理毎(濃度、検体処理時間および標本作成時間)に、2 個ずつのフラスコを調製した。また、無処理、溶媒対照、陽性対照についても各 2 個ずつのフラスコを調製した。各フラスコの細胞数を計測し、溶媒対照群に対する細胞増殖抑制率を求めた。常法により染色体標本を作製し、観察可能な群について各フラスコ当たり 100 個(各処理毎に合計 200 個)の有糸分裂中期の細胞の染色体を観察した。

結果の判定は、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な異常の増加が 1 群以上に認められ、かつ用量相関性が認められた場合を陽性と判定した。

陽性対照として代謝活性化系存在下ではシクロフォスファミド(CP)を、非存在下ではマイトマイシン C (MMC) を用いた。

用量設定根拠 ;

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

結 果 : 結果を表 1 および 2 に示した。

1 回日本試験では、代謝活性化系の存在下において、いずれの用量においても細胞増殖抑制率が 50%を超えることはなかった。染色体分析を実施した最高用量群である 157  $\mu\text{g/ml}$  では、有糸分裂指数が溶媒対照群に比較し 69%低下した。

代謝活性化非存在下において、染色体分析を実施した最高用量である 94  $\mu\text{g/ml}$  で細胞増殖抑制率が 55%であり、分裂指数が 86%低下した。

第 2 回本試験では、代謝活性化系存在下において、20 時間後に作製した標本では、細胞増殖抑制率は最高用量の 236  $\mu\text{g/ml}$  でも溶媒対照に比較し 50%を超えることはなかったが、有糸分裂指数は 56%低下しており、この用量で十分な細胞毒性があったことを示していた。44 時間後に作成した標本では、最高用量 236  $\mu\text{g/ml}$  で細胞増殖抑制率が 54%であり、有糸分裂指数は 52%低下した。

代謝活性化非存在下において、染色体分析を実施した最高用量である 36  $\mu\text{g/ml}$  で、細胞増殖抑制率は 54% (20 時間処理) および 74%(44 時間処理)であり、有糸分裂指数は 76% (20 時間処理) および 63%(44 時間処理)低下した。

いずれの用量群でも染色体構造異常あるいは数的異常の統計学的に有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質については、いずれの処理群においても染色体構造異常細胞頻度の有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、代謝活性化の有無にかかわらず染色体異常誘発性を有しないものと判断される。





④ マウスを用いた小核試験

(資料 No.23)

試験機関 : Microbiological Associates, Inc. (GLP 対応)

報告書作成年 : 1996 年

検体純度 :

供試動物 : ICR 系マウス、1 群雌雄各 5 匹、投与開始時 6-8 週齢、

開始時体重範囲 (群分け時) : 雄 27.6-33.5 g 雌 24.6-27.9 g

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球数を指標として、小核誘発性を調べた。

検体をコーンオイルに懸濁し、雄では 96、192 および 384mg/kg、雌では 50、100 および 200 mg/kg の用量を単回腹腔内投与した。同様に溶媒対照としてコーンオイルを、陽性対照としてシクロフォスファミドの水溶液を単回腹腔内投与した。検体および溶媒対照群では、投与 24、48 および 72 時間後に各群 5 匹ずつを屠殺し、大腿骨を摘出して牛胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄塗抹標本を作製した。なお陽性対照群は投与 24 時間後のみ標本を作製した。

塗抹標本は、メタノール固定後メイ-グリェンワルド-ギムザ染色を施し、顕微鏡下で、1 動物当たり 1000 個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

結果の判定は、小核を有する多染性赤血球数の増加に用量相関性が認められ、いずれか 1 群以上で統計学的有意差が認められる場合を陽性とした。

投与量設定根拠 ;

結 果 : 結果を次表に示した。

いずれの検体投与群においても、溶媒対照に比べ小核を有する多染性赤血球数の増加は認められなかった。また、多染性赤血球数に変化は認められなかった。

一方、陽性対照群では、溶媒対照群に比較して、小核を有する多染赤血球数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において、本検体は骨髄細胞に対する小核誘発性を有しないものと判断される。

<sup>16</sup> : 雄マウスについては、別途実施した小核試験 (TA482.122037) のデータを用いた。この試験は代謝物 D3598 の小核試験と同時に実施されており、データは資料 No. 32 に収載されている。

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

小核試験結果

性	薬物	投与量 (mg/kg)	時間 (hr)	動物数	多染性赤血球中の 小核出現頻度 (%)	多染性赤血球 出現頻度 (%)	
雄	対照 (コーンオイル)	-	24	5	0.8	55	
			48	5	0.6	45	
			72	5	1.6	54	
	検体	96	-	24	5	1.6	59
				48	5	0.6	44
				72	5	1.0	51
		192	-	24	5	1.2	55
				48	5	1.4	52
				72	5	0.2	55
		384	-	24	5	1.2	56
				48	5	1.0	48
				72	5	0.8	58
	陽性対照 (シクロfosファミド <sup>*</sup> )	60	24	5	46.4 ↑	42	
雌	対照 (コーンオイル)	-	24	5	1.8	55	
			48	5	1.0	49	
			72	5	1.8	54	
	検体	50	-	24	5	1.2	56
				48	5	1.0	47
				72	5	1.4	54
		100	-	24	5	2.2	55
				48	5	1.2	50
				72	5	1.2	53
		200	-	24	5	1.4	54
				48	5	0.8	48
				72	5	0.6	56
	陽性対照 (シクロfosファミド <sup>*</sup> )	60	24	5	30.6 ↑	43	

Kastenbaum & Bowman's tables

↑ ↓ : p < 0.05

⑤ 細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 No.24)

試験機関 : (株) 実医研 (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

検体純度 :

試験方法 : 枯草菌(*Bacillus subtilis*) DNA 組み換え修復能機能保持株 (H17rec+)および欠損株 (M45rec-)を用い、代謝活性化系(S-9Mix)の存在および非存在下で、DNA 損傷の誘発性をストリーク法で調べた。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量は1500、3000、6000、12000 および24000  $\mu\text{g/disk}$  の5用量とし、各濃度につき2枚のプレートを用いた。陰性対照としてカナマイシンを、陽性対照としてマイトマイシンCを用いた。

結果の判定は、M45rec<sup>-</sup>と H17rec<sup>+</sup>の生育阻止帯の差が3mm以上認められた場合を陽性とした。

用量設定根拠 :

結 果 : 結果を次表に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、検体のいずれの処理濃度でも用いた両菌株に全く生育阻止は認められなかった。

一方、陽性対照物質処理では両菌株間に著明な生育阻止の差が認められた。また、陰性対照物質処理では両菌株に同程度の生育阻止が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷誘発性を有し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日産化学工業株式会社にある。

<DNA 修復試験結果>

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix の有無	生育阻止帯 (mm)		差 (mm)	判定
			M45rec <sup>-</sup>	H17rec <sup>+</sup>		
溶媒対照 (DMSO)		-	0	0	0	/
検体	1500	-	0	0	0	-
	3000	-	0	0	0	-
	6000	-	0	0	0	-
	12000	-	0	0	0	-
	24000	-	0	0	0	-
溶媒対照 (DMSO)		+	0	0	0	/
検体	1500	+	0	0	0	-
	3000	+	0	0	0	-
	6000	+	0	0	0	-
	12000	+	0	0	0	-
	24000	+	0	0	0	-
陰性対照 (カナマイシン)	80	-	15.0	14.5	0.5	-
		+	14.5	13.5	1.0	-
陽性対照 (マイトマイシン C)	0.2	-	18.5	11.5	7.0	+
		+	17.5	8.5	9.0	+

表中の生育阻止帯の数値は 2 枚の disk の平均値

⑥ ラットを用いた *in vivo* 肝不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

(資料 No.25)

試験機関 : (財) 食品薬品安全センター秦野研究所 (GLP 対応)  
報告書作成年 : 1999 年

検体純度 :

供試動物 : SD系ラット、8週齢、1群雄3匹<sup>註17</sup>

開始時体重範囲 (群分け時) : 282 - 331 g

試験方法 : 検体を 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム (C.M.C.) に懸濁し、500 および 2000mg/kg の 2 用量を単回強制経口投与し、投与 2 および 16 時間後に肝細胞を分離し、オートラジオグラフィ法を用い、肝細胞への DNA 損傷性を調べた。溶媒対照として 0.5% C.M.C.を、2 および 16 時間処理の陽性対照としてそれぞれ、N-ニトロソジメチルアミン (DMNA) および N-2-フルオレニルアセトアミド (2AAF) を投与した。

各投与後時間に動物はネンプタール深麻酔下でコラゲナーゼ肝灌流を行い、分離した肝細胞をチャンバースライドに播いた。細胞は <sup>3</sup>H-チミジンを含む培地で 4 時間培養し、非放射能標識チミジンを含む培地でさらに 18 時間培養した。培養終了後カルノアで固定しスライド標本を作製した。標本は写真乳剤に浸漬し乾燥させ、次いで暗所で 10 日間露光後現像した。顕微鏡下約 1000 倍で、動物 1 匹につき計 100 個 (50 個/スライド) の細胞を観察し、測定した核内および細胞質内グレイン数からネットグレイン数 (核内グレイン数 - 細胞質内グレイン数) を求めた。各群の平均ネットグレイン数につき、各溶媒対照群と検体処理群間で t-検定を実施し、有意な増加が認められ、かつ用量相関性の認められた場合に肝細胞 DNA 損傷性を有すると判定した。

投与量設定根拠 :

結 果 : 結果を次表に示した。

いずれの処理時間の検体投与群においても、溶媒対照と比較して、平均ネットグレイン数の統計学的に有意な増加は認められなかった。

一方、各陽性対照群では有意な平均ネットグレイン数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、*in vivo* 肝細胞に対する DNA 損傷性を有しないものと判断される。

<sup>註17</sup> : 1 群の投与動物数は、6~7 匹とし、標本は各群について合計 3 匹以上から作製したが、観察は各群 3 匹のみについて行った。

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

*In vivo* 肝 UDS 試験結果

薬物	投与量 (mg/kg)	処理時間 (hr)	ネットグレイン数/核 <平均値±SD>
対照 (0.5%C.M.C)	-	2	-1.4 2.8 -3.4 <-0.67 ± 3.16>
		16	2.2 0.4 1.0 <1.20 ± 0.92>
検体	500	2	2.2 3.1 0.6 <1.97 ± 1.27>
		16	1.8 2.4 0.9 <1.70 ± 0.75>
	2000	2	0.6 0.4 -5.5 <-1.50 ± 3.47>
		16	0.9 2.1 1.5 <1.50 ± 0.60>
陽性対照 (DMNA)	10	2	42.7 34.3 55.4 <44.1 ± 10.6 <sup>↑</sup> >
陽性対照 (2AAF)	75	16	32.6 13.2 13.6 <19.8 ± 11.1 <sup>↑</sup> >

C.M.C: 加糖 キシメチルセルロースナトリウム DMNA: N-ニトロジ メルアミン 2AAF: N-2-フルオロエチルアセトアミド  
Student's t-test    ↑: p < 0.05    <sup>↑</sup>: p < 0.01

(10) 生体機能に及ぼす影響

ピフェナゼートにおける薬理試験

(資料 No.26)

試験機関 : 残留農薬研究所 (GLP対応)

報告書作成年 : 1998年

コード番号 : D2341

検体純度 :

1 中枢神経系に対する作用

1.1 雌雄マウスの症状および体重

供試動物 : Crj:CD-1(ICR)マウス、6週齢、体重 雄30.0-35.9g 雌21.5-27.5g、1群雌雄各3匹

試験方法 : 検体を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁させ、0、320、800、2000、5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与直前、投与後30分、1、3、6時間、1、3、7、14日に、Irwinの多元観察法に従い観察した。投与後8-13日はケージサイドからの観察を実施した。また、体重も測定した。

結果 : 5000 mg/kg群で、雌雄各1例に、極軽微な興奮性症状と抑制性症状を混在した非特異的症状が認められた。これらの症状は3-8日に発現し、雌は8日に死亡したが、雄では9日には消失した。その他の群では何ら異常は認められなかった。

体重は、800 mg/kg群以上の雌雄マウスで、投与1-7日にかけて軽度な減少が認められたが、14日には回復した。320 mg/kg群に影響は認められなかった。

1.2 雄ラットの症状および体重

供試動物 : Crj:CD(SD)IGSラット、雄、6週齢、体重214-248g、1群5匹

試験方法 : 検体を0.5%CMC水溶液に懸濁させ、0、800、2000、5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与1日前、投与後30分、1、3、6時間、1、3、7日に症状を観察した。また、体重も測定した。

結果 : 症状に、検体投与による影響は認められなかった。

体重は、2000および5000 mg/kg群で投与後1日に軽度に減少したが、投与後3日には回復した。800 mg/kg群に影響は認められなかった。

1.3 雄ラットの体温に対する作用

供試動物 : Crj:CD(SD)IGSラット、雄、6週齢、体重214-248g、1群5匹

試験方法 : 前述の症状観察に使用した動物で、同時に、サーミスタ型温度計で直腸温を測定した。

結果 : 検体投与による影響は認められなかった。

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

#### 1.4 雄マウスのヘキサバルピタール睡眠に対する作用

供試動物：Crj:CD-1(ICR)マウス、雄、6-7週齢、体重 28.8-38.0g、1群8匹

試験方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁させ、0、3.28、8.19、20.5、51.2、128、320、800、2000、5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与後1日にヘキサバルピタール100 mg/kgを皮下投与し、睡眠時間(正向反射消失から回復までの時間)を測定した。

結果：睡眠時間の短縮が20.5、51.2、128、320 mg/kg群に、睡眠時間の延長が2000、5000 mg/kg群に認められた。最大の変化は、それぞれ51.2および5000 mg/kg群で認められ、各々対照群の1/2および1.4倍であった。

3.28および8.19 mg/kg群ならびに800 mg/kg群では変化は認められなかった。

mg/kg	3.28	8.19	20.5	51.2	128	320	800	2000	5000
睡眠時間(%)	93	90	67	55 ↓	59 ↓	71	105	125	143 ↑

Dunnettの検定

↑ ↓ : p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

#### 2 呼吸、循環器系に対する作用

雄ラットの血圧、心拍数に対する作用

供試動物：Crj:CD(SD)IGSラット、雄、6週齢、体重226-262g、1群5匹

試験方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁させ、0、800、2000、5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与1日前、投与後1時間、1、3、7日に非観血式血圧測定装置を用い、尾部で安静時の血圧と心拍数を測定した。

結果：検体投与による影響は認められなかった。

#### 3 自律神経系に対する作用

雄ラットの瞳孔径に対する作用

供試動物：Crj:CD(SD)IGSラット、雄、6週齢、体重214-248g、1群5匹

試験方法：前述の症状と体温を検査した動物で、それら検査の終了後、ルーペを用い瞳孔径を測定した。

結果：検体投与による影響は認められなかった。

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

#### 4 消化器系に対する作用

##### 雄マウスの小腸炭末輸送能に対する作用

供試動物：Crj:CD-1(ICR)マウス、雄、6週齢、体重 30.0-37.4g、1群8匹

試験方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁させ、0、128、320、800、2000、5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与後1日に10%の炭末アラビアゴム懸濁液を10 ml/kgの容量で経口投与し、投与後30分で小腸を摘出し、小腸全長に対する炭末の移動率を算出した。

結果：800 mg/kg以上の群で小腸炭末輸送能の抑制が認められ、5000 mg/kg群の輸送能は対照群の60%であった。その他の群に、影響は認められなかった。

mg/kg	128	320	800	2000	5000
移動率 %	91	86	73	71 ↓	59 ↓

Dunnettの検定 ↑↓: p<0.05                      ↑↓: p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

#### 5 骨格筋に対する作用

##### 雄ラットの握力に対する作用

供試動物：Crj:CD(SD)IGSラット、雄、6週齢、体重214-248g、1群5匹

試験方法：前述の症状、体温、瞳孔径を調べた動物で、それら検査の終了後、握力測定器を用いて、握力を測定した。

結果：検体投与による影響は認められなかった。

#### 6 血液に対する作用

##### 雌雄ラットの血液(溶血と凝固)に対する作用

供試動物：Crj:CD(SD)IGSラット、6週齢、体重 雄192-232g 雌148-178g、1群雌雄各5匹

試験方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁させ、0、320、800、2000、5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与後1日に採血し、Crippsの方法で血漿ヘモグロビン濃度を、全自動血液凝固測定装置でプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結果：溶血を示唆する血漿ヘモグロビン濃度の上昇は認められなかった。

凝固能に関しては、活性化部分トロンボプラスチン時間には変化がなく、プロトロンビン時間では極軽微な延長が雌の5000 mg/kg群で認められたのみであり、明確な変化は認められなかった。

mg/kg	雌			
	320	800	2000	5000
プロトロンビン時間 %	101	100	101	104 ↑

Dunnettの検定                                      ↑↓: p<0.05

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

以上の結果から、本剤の急性毒性は非常に弱く、本剤が散布作業に伴って摂取された場合や誤って摂取された場合に急性中毒が発現する可能性は低いと推測された。

[ピフェナゼー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	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 (匹/群)	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般状態 [Irwin法] (マウス)	経口 (0.5%CMC)	0,320,800, 2000,5000	雌雄 3	5000	2000	興奮性症状と抑制性症状を混在した非特異的症状。 雌1例8日に死亡。
体重 (マウス)				800	320	軽度な減少、14日迄に回復。
一般状態 (ラット)		0,800,2000, 5000	雄 5	-	5000	影響なし
体重 (ラット)				2000	800	軽度な減少、3日迄に回復。
体温 (ラット)				-	5000	影響なし
ヘキハルピタル 睡眠 (マウス)		0,3,28,8,19, 20.5,51.2,128, 320,800,2000, 5000	雄 8	20.5-320, 2000-5000	8.19	中間量で短縮、 高用量で延長。
呼吸循環器系 血圧 (ラット)		0,800,2000, 5000	雄 5	-	5000	影響なし
心拍数 (ラット)				-	5000	影響なし
自律神経系 瞳孔径 (ラット)				-	5000	影響なし
消化器系 小腸炭末 輸送能 (マウス)		0,128,320, 800,2000, 5000	雄 8	800	320	炭末輸送能低下。
骨格筋 握力 (ラット)		0,800,2000, 5000	雄 5	-	5000	影響なし
血液 溶血 (ラット)		0,320,800, 2000,5000	雌雄 5	-	5000	影響なし
凝固 (ラット)				-	5000	明確な影響なし

## 原体中混在物及び代謝物

### (11) 急性毒性

#### ① 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.27)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

検体純度 :

供試動物 : Hsd/Ola(ICR)マウス、1 群雌雄各 5 匹、投与時 5-7 週齢

投与時体重範囲 雄 ; 20-22g 雌 ; 18-21g

試験期間 : 14 日間観察 (投与日を 1 日として起算)

試験方法 : 検体を 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 20ml/kg とした。動物は投与前夜から投与約 4 時間後迄絶食させた。

試験項目 : 症状および生死を、投与日は頻回に、それ以降は 1 日 2 回、14 日間観察した。体重は、投与当日の投与前ならびに投与後 8 および 15 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投与経路	経口	
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	14 分 / 7 日	14 分 / 5 日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 全動物で、立毛、円背位、よろめき/ふらつき歩行、四肢退色及び眼球暗調化が認められた。これらの症状の他に、部分的眼瞼閉鎖あるいは腹部膨満も観察された。

体重 ; 全動物で、良好な体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 全動物で、胃内に腫大、腫脹あるいは肥厚した白色組織が認められた。



② 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.28)

試験機関 : (株) 実医研 (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

- 検体純度 :  
 供試動物 : Crj:CD-1(ICR)マウス、1 群雌雄各 5 匹、投与時 6 週齢  
 投与時体重範囲 雄 ; 30.1-34.5g 雌 ; 22.7-24.9g  
 試験期間 : 14 日間観察 (投与日を 0 日として起算)  
 試験方法 : 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 20ml/kg とした。動物は投与約 3 時間前から投与約 3 時間後迄絶食させた。  
 試験項目 : 症状および生死を、投与日は投与後 5、15、30 分および 1、3、6 時間に、その後 1 日 2 回、14 日間観察した。  
 体重は、投与日の投与直前ならびに投与後 1、2、3、7 および 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、5000	0、5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 特記すべき変化は観察されなかった。

体重 ; 全例で良好な体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 特記すべき変化は観察されなかった。

(12) 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.29)

試験機関                      : Microbiological Associates, Inc. (GLP 対応)

報告書作成年                : 1991 年

検体純度                      :

試験方法                      : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*) TA98 株、TA100、TA1535 株、TA1537 株および TA1538 株を用い、代謝活性化系(S-9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はアセトンに溶解し、100-5000  $\mu$ g/plate の 5 用量について試験を実施した。各濃度につき 3 枚のプレートを用いた。

結果の判定は、溶媒対照と比べ TA98、および TA100 株では 2 倍以上、TA1535、TA1537 および TA1538 株では 3 倍以上の復帰変異コロニー数の増加が用量相関性に認められた場合を陽性とした。

陽性対照として 2-ニトロフルオレン(2NF)、アジ化ナトリウム(SA)、9-アミノアクリジン(9AA)、および 2-アミノアントラセン(2AA)を用いた。

用量設定根拠 :

結 果                      : 結果を表 1 および 2 に示した。

1 回日の試験において、代謝活性化系存在下の TA98 株で陽性となった。

その他の菌株では代謝活性化の有無にかかわらず、陽性の結果は認められなかった。

さらに TA98 株について代謝活性化系存在下で確認試験を実施したところ、陽性の結果が得られた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、代謝活性化系存在下の TA98 株に対して弱い復帰変異誘発性を有するが、他の菌株に対しては代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1 : 1 回目試験

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA 100	TA 1535	TA 98	TA1537	TA 1538
溶媒対照 (アセトン)		—	128	12	22	7	6
検 体	100	—	137	9	27	6	6
	333	—	154	11	22	5	8
	1000	—	159	9	21	5	6
	3333	—	132	14	23	6	6
	5000	—	138	10	25	5	4
溶媒対照 (アセトン)		+	203	11	32	9	8
検 体	100	+	197	11	39	8	11
	333	+	253	14	65	11	10
	1000	+	343	12	102	18	9
	3333	+	308	16	70	15	10
	5000	+	281	15	65	9	10
陽 性 対 照	SA	1	—	398	305		
	2NF	1	—			174	306
	9AA	75	—			385	
	2AA	1	+	831	68	712	100

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

SA : 7-ジヒドロムル

2NF : 2-ニトロフル

9AA : 9-アミノカゾン

2AA : 2-アミノアント

表 2：確認試験

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異 コロニー数 /plate
			フレーム シフト型
			TA 98
溶媒対照 (アセトン)		+	23
検 体	100	+	29
	333	+	53
	500	+	68
	1000	+	92
	2000	+	92
	3333	+	82
陽性対照 (2AA)	1	+	956

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値  
2AA：2-アミノアントレン

② 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.30)

試験機関 : (株) 実医研 (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)TA1535 株、TA1537 株、TA98 株、TA100 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvrA 株を用い、代謝活性化系(S-9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホオキシド(DMSO)に溶解し、156.3-5000  $\mu$ g/plate の 6 用量について試験を実施した。各濃度につき 2 枚のプレートを用いた。それぞれの菌株、S-9Mix 存在下・非存在下の処理毎に、溶媒対照および陽性対照群を設け、溶媒対照群は 3 枚、陽性対照群は 2 枚のプレートを用いた。試験はプレインキュベーション法で実施した。

結果の判定は、溶媒対照と比べ 2 倍以上復帰変異コロニー数が増加し、かつ、再現性および量-反応の関係が認められた場合を陽性とした。

陽性対照として 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(SA)、9-アミノアクリジン(9AA)、および 2-アミノアントラセン(2AA)を用いた。

用量設定根拠;

結 果 : 結果を表 1 および 2 に示した。

用量設定試験、本試験のいずれにおいても、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、プロトコールに記載された有効性の基準は全て満たされており、試験は有効であると判定された。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1：用量設定試験

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate									
			塩 基 対 置 換 型			フ レ ー ム シ フ ト 型						
			TA 100	TA 1535	WP2 uvrA	TA 98	TA 1537					
溶媒対照 (DMSO)		—	136	11	30	24	9					
検 体	5	—	129	10	35	25	6					
	10	—	139	15	32	25	11					
	50	—	131	11	35	22	8					
	100	—	140	18	37	27	11					
	500	—	124	14	29	25	6					
	1000 <sup>#</sup>	—	121	12	27	18	6					
	5000 <sup>#</sup>	—	92	8	21	6	3					
溶媒対照 (DMSO)		+	139	15	42	37	12					
検 体	5	+	144	12	44	37	12					
	10	+	148	19	38	35	16					
	50	+	149	14	46	37	15					
	100	+	152	16	42	34	12					
	500	+	126	16	35	35	11					
	1000	+	142	19	39	35	10					
	5000 <sup>#</sup>	+	81	14	26	15	7					
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	500		176						
		0.1	—							544		
	SA	0.5	—		519							
		80	—									641
	2AA	0.5	+	991			564					
		1	+									
		2	+								225	
	10	+			892							

表中の復帰変異コロニー数は2枚のプレートの平均値

#: 析出

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド SA: アジ化ナトリウム 9AA: 9-アミノアクリジン

2AA: 2-アミノアントラセン

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

表 2: 本試験

薬 物	濃 度 (ug/plate)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩 基 対 置 換 型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)		—	125	15	30	24	9
検 体	156.3	—	126	14	31	20	8
	312.5	—	130	11	31	27	10
	625 <sup>#</sup>	—	126	16	38	23	7
	1250 <sup>#</sup>	—	124	14	29	21	7
	2500 <sup>#</sup>	—	119	11	27	17	7
	5000 <sup>#</sup>	—	112	6	19	9	3
溶媒対照 (DMSO)		+	133	13	38	32	14
検 体	156.3	+	135	14	42	37	14
	312.5	+	132	15	38	35	12
	625	+	130	12	37	36	13
	1250 <sup>#</sup>	+	127	12	34	28	12
	2500 <sup>#</sup>	+	122	12	33	20	10
	5000 <sup>#</sup>	+	95	8	21	15	6
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	450		173	
		0.1	—				
	SA	0.5	—		533		
	9AA	80	—				
	2AA	0.5	+	932			
		1	+				222
2		+	192				
	10	+				836	

表中の復帰変異コロニー数は2枚(溶媒対照のみ3枚)のプレートの平均値

#: 析出

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド SA: 7ジ 化ナトリウム 9AA: 9-アミノアクリジン

2AA: 2-アミノアントラセン

③ 代謝物                      のマウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験                      (資料 No.31)

試験機関                      : Microbiological Associates, Inc. (GLP 対応)

報告書作成年                : 1992 年

検体純度                      :

試験方法                      : マウスリンパ腫由来の L5178Y 細胞を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で、トリフルオロチミジン(TFT)抵抗性細胞の出現頻度を測定し、検体の遺伝子突然変異誘発性を調べた。

検体はアセトンを用いて溶解し、S-9Mix の存在下で 10-100 $\mu$ g/ml、非存在下で 5-200 $\mu$ g/ml の濃度で細胞の培地中に処理し、処理後 TFT 抵抗性の細胞の出現頻度を測定した。結果の判定は突然変異頻度の上昇に用量依存性があり、10% 以上の細胞増殖率を有する 1 濃度以上で突然変異頻度が背景値より 2 倍以上高かった場合を陽性 (用量依存性あるいは背景値の 2 倍以上のいずれか一方の条件のみを満たす場合は疑陽性) とした。

用量設定根拠 ;

結 果                      : 結果を次表に示した。

S-9Mix の存在下および非存在下のいずれの検体処理群においても溶媒対照の 2 倍以上の突然変異頻度は観察されなかった。また、突然変異頻度の用量依存性をもった上昇も観察されなかった。

一方、陽性対照群として用いたエチルメタンスルフォネート(EMS)は S-9Mix 非存在下で、7,12-ジメチルベンツアントラセン(DMBA)は S-9Mix 存在下で、溶媒対照の 2 倍以上の突然変異頻度を示した。

以上の結果より、本試験条件下において検体は、遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断される。



<マウスリンフォーマ試験結果>

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	S-9 Mixの有無	細胞増殖率 (%)	変異数/ $10^6$ cells <平均>	判定
溶媒対照 (アセトン)	-	-	100	33 29 34 18 <29>	
検体	5.0	-	64	36	-
	10	-	25	34	-
	20	-	6	42	-
	30	-	TOX	TOX	
	50	-	TOX	TOX	
	75	-	TOX	TOX	
	100	-	TOX	TOX	
200	-	TOX	TOX		
溶媒対照 (DMSO)	-	-	100	25 25 <25>	
陽性対照 (EMS)	0.25	-	71	394	+
	0.50	-	44	646	+
溶媒対照 (アセトン)	-	+	100	34 41 # 32 <36>	
検体	30	+	44	59	-
	35	+	28	53	-
	40	+	36	50	-
	45	+	35	46	-
	50	+	22	40	-
	100	+	TOX	TOX	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	100	27 23 <25>	
陽性対照 (DMBA)	2.5	+	65	220	+
	5.0	+	15	409	+

TOX:強毒性のためコロニー不形成。

#:紛失

EMS:エチルメタンサルファネート

DMBA:7,12-ジメチルベンゾアントラセン

④ 代謝物                      のマウスを用いた小核試験                      (資料 No.32)

試験機関                      : Microbiological Associates, Inc. (GLP 対応)

報告書作成年                : 1992 年

検体純度                      :

供試動物                      : ICR 系マウス、 6-8 週齢、 1 群雄 5 匹

開始時体重範囲 (群分け時) : 30.2-36.5 g

試験方法                      : 骨髓中の小核を有する多染性赤血球数を指標として、小核誘起性を調べた。検体はコーンオイルに懸濁し、164 および 260mg/kg の用量を単回腹腔内投与した。

同様に、溶媒対照としてコーンオイルを、陽性対照としてシクロフォスファミドの水溶液を単回腹腔内投与した。

投与後 24 および 48 時間後に動物を屠殺し、常法に従い大腿骨を摘出し、牛胎児血清で骨髓を洗い出し、骨髓細胞の塗抹標本を作製した。塗抹標本は、メタノール固定後メイ-グリュンワルド-ギムザ染色を施し、顕微鏡下で、1 動物当たり 1000 個の多染性赤血球について小核を有する多染性赤血球数を測定した。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

投与量設定根拠 ;

結 果                      : 結果を表 1 および 2 に示した。

いずれの検体投与群においても、溶媒対照と比較して小核を有する多染性赤血球数の増加は認められなかった。260mg/kg 投与 48 時間屠殺群では、全赤血球中の多染性赤血球出現頻度が減少し、検体の骨髓に対する毒性が示唆された。

一方、陽性対照群では溶媒対照群と比較して小核を有する多染赤血球数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、骨髓細胞に対する小核誘発性を有しないものと判断される。

表 1：小核試験

薬物	投与量 (mg/kg)	時間 (hr)	動物数	多染性赤血球中の 小核出現頻度 (%)	多染性赤血球 出現頻度 (%)
				雄	雄
対照 (コ-オイル)	-	24	5	0.2 ± 0.45	50
		48	5	0.4 ± 0.89	57
検体	260	24	5	0.4 ± 0.55	49
		48	1	1.0	38
陽性対照 (シクロオキサミド)	30	24	5	7.0 ± 1.73 ↑	53

Kastenbaum & Bowman's tables ↑ : p < 0.05

表 2：追加小核試験

薬物	投与量 (mg/kg)	時間 (hr)	動物数	多染性赤血球中の 小核出現頻度 (%)	多染性赤血球 出現頻度 (%)
				雄	雄
対照 (コ-オイル)	-	48	5	0.4 ± 0.55	52
検体	164	48	5	0.2 ± 0.45	57
陽性対照 (シクロオキサミド)	30	48	5	4.4 ± 2.07 ↑	46

Kastenbaum & Bowman's tables ↑ : p < 0.05

## 製剤

### 3.1 20%フロアブル剤

#### (13) 急性毒性

##### ① 20%フロアブル剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.33)

試験機関 : (財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

検体純度 : 20%フロアブル剤

[組成] ビフェナゼート原体 20 %  
水、界面活性剤等 残分

供試動物 : Crj:CD(SD)IGS ラット、1群雌雄各5匹、投与時6週齢

投与時体重範囲 雄 ; 175-195g 雌 ; 125-141g

試験期間 : 14日間観察 (投与日を0日として起算)

試験方法 : 検体を脱イオン水で希釈し、単回強制経口投与した。投与容量は20 ml/kgとした。動物は投与前日の夕方より投与約3時間後迄絶食させた。

試験項目 : 症状および生死を、投与日は投与後1、3および6時間日に、それ以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与開始前、投与後7および14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、5000	0、5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 5000mg/kg 群で、脾臓の腫大が雄5例および雌2例に、また脾臓の暗調化が全例に認められた。

② 20%フロアブル剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.34)

試験機関 : (財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

検体純度 : 20%フロアブル剤

[組成] ピフェナゼート原体 20%  
水、界面活性剤等 残分

供試動物 : Crj:CD-1(ICR)マウス、1群雌雄各5匹、投与時6週齢

投与時体重範囲 雄 ; 28.4-35.2g 雌 ; 20.7-28.8g

試験期間 : 21日間観察<sup>注1</sup> (投与日を0日として起算)

試験方法 : 検体を脱イオン水で希釈し、単回強制経口投与した。投与容量は20 ml/kgとした。動物は投与約2時間前より投与約3時間後迄絶食させた。

試験項目 : 症状および生死を、投与日は投与後1、3および6時間目に、それ以降は1日1回、21日間観察した。体重は投与開始前、投与後7、14および21日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2032、2743、3704、5000、6750	0、2032、2743、3704、5000、6750
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 6750	> 6750
死亡開始時間および終了時間	1日/5日	1日/7日
症状発現時間および消失時間	1時間/13日 <sup>注2</sup>	1時間/8日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	3704	2743

死亡 ; 投与後1日から7日までに認められたが、いずれの群でも半数致死に至らなかった。

症状 ; 腹臥位、うずくまり姿勢、起立不能、自発運動低下、呼吸緩徐、昏迷、振戦、痙攣、腹部膨満、外陰部被毛の浸潤、ならびに動物の闘争による外傷と考えられる顔面、前肢あるいは尾部の創傷、尾部の癬痕および尾端部欠損が認められた。

体重 ; 生存例では、投与後7日では雄5匹、雌7匹が、また投与後14日では雌1匹が投与前の値より減少していたが、投与後21日には全例で増加が確認された。

注1 : 投与14日に雌1匹の体重が投与前と比較し減少していたため、観察期間を延長した。

注2 : 雄1匹で観察終了時まで認められた、創傷およびそれに起因する癬痕および欠損は除いた。

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

肉眼的病理検査；死亡例では、肺赤色化、肺赤色斑、腺胃部赤色あるいは黒色斑散在、腺胃部赤色化、胃黒色内容物、小腸黒色内容物、肝臓退色、肝臓うっ血、腎臓退色、膀胱尿うっ滞等が認められた。  
生存例では、雌雄共に全例で脾臓の暗調化が、また雌では脾臓の腫大が数例認められた。

③ 20%フロアブル剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.35)

試験機関 : (財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

検体純度 : 20%フロアブル剤

[組成] ピフェナゼート原体 20 %  
水、界面活性剤等 残分

供試動物 : C<sub>7</sub>:CD(SD)IGS ラット、1 群雌雄各 5 匹、投与時 7 週齢、

投与時体重範囲 雄 ; 251-279g 雌 ; 184-198g

試験期間 : 14 日間観察 (投与日を 0 日として起算)

試験方法 : 検体をそのまま濾紙にしみ込ませ、前日に剪毛・剃毛した背部中央皮膚(4×5cm)に、24 時間閉鎖貼付した。貼付終了後、残余検体を中性洗剤を用い微温湯でできる限り除去した。

試験項目 : 症状および生死を、投与日は投与後 1、3 および 6 時間目に、それ以降は 1 日 1 回、14 日間観察した。体重は投与開始前、投与後 7 および 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2000	0、2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

④ 20%フロアブル剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.36)

試験機関 : (財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

検体純度 : 20%フロアブル剤

[組成] ピフェナゼート原体 . 20 %  
水、界面活性剤等 残分

供試動物 : Crj:CD(SD)IGS ラット、1 群雌雄各 5 匹、曝露時 7 週齢、

曝露時体重範囲 雄 ; 227-239g 雌 ; 164-177g

試験期間 : 14 日間観察 (曝露日を 0 日として起算)

試験方法 : 検体は圧搾空気を供給したアトマイザー用いてミスト化し、4 時間連続鼻部曝露した。

なお、1.51 mg/l はミスト発生可能な最高濃度であった。

濃度測定 : チャンバー内ミストをポンプで定量吸引し、ガラス繊維ろ紙に捕集した。この濾紙から検体を抽出し、高速液体クロマトグラフを用いた化学分析にて求めた。

曝露条件 :

設定濃度(mg/l)		30.6
実際濃度(mg/l)		1.51
粒子径分布* (%)	> 7.07 $\mu\text{m}$	40.1
	3.85-7.07	12.0
	2.15-3.85	13.1
	1.17-2.15	17.2
	0.61-1.17	17.8
	0-0.61	-
空気力学的質量中位径( $\mu\text{m}$ )		4.6
呼吸可能な粒子(<15 $\mu\text{m}$ )の割合(%)		約 80%
チャンバー容積(l)		18.3
チャンバー内通気量(l/分)		20.0
曝露条件		ミスト、4 時間、鼻部曝露

\* : Andersen 式カスケードインパクターを用いて 2 回測定した平均値

試験項目 : 症状は、曝露当日は曝露開始 2 時間後ならびに曝露終了直後および曝露期間終了 2 時間後に観察し、曝露期間終了 4 時間後には生死を確認した。その後は 1 日 1 回観察した。体重は曝露直前および曝露後 1 週間毎に測定した。曝露後 14 日に全動物を対象に肉眼的病理検査を行った。



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

結 果：

投与経路	吸入	
	雄	雌
曝露濃度(mg/l)	1.51	1.51
LC <sub>50</sub> (mg/l)	> 1.51	> 1.51
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	曝露終了直後/ 曝露終了後 2 時間	曝露終了直後/ 曝露終了後 2 時間
死亡例の認められなかった 最大曝露濃度(mg/l)	1.51	1.51

死亡；死亡は認められなかった。

症状；曝露期間中に症状は認められなかった。曝露終了直後の観察では、雄 3 匹および雌 4 匹で鼻吻部被毛の汚れが、また他の雌 1 匹では眼周囲部赤色物付着が認められた。これらの症状は 2 時間後の観察では消失していた。

体重；全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

(14) 皮膚及び眼に対する刺激性

① 20%フロアブル剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. 37)

試験機関 : (財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

検体純度 : 20%フロアブル剤

[組成] ピフェナゼート原体 20 %  
水、界面活性剤等 残分

供試動物 : New Zealand White 種(kbl:NZW)ウサギ、1群6匹、投与時12週齢

投与時体重範囲 2457-2864 g

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 貼付の24時間前に剪毛および剃毛した背部皮膚にガーゼパッチ(2.5×2.5cm)を載せ、これと皮膚との間に検体0.5mlを投与し、その上をポリエチレンシートおよび非刺激性テープを用い閉塞貼付した。検体の代わりに脱イオン水0.5mlを投与する対照区も設けた。投与4時間後にパッチを取り除き、脱イオン水を用いて残余検体を洗い流した。

試験項目 : パッチ除去後1、24、48、72時間に投与部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無を観察し、農林水産省の指針および Draize 法に従って採点した。

また、全ての動物について投与開始直前および観察期間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を下表に示す。

項目		最高評点	適用終了後(時間)			
			1	24	48	72
検体投与区	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
対照区	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

表の点数は6匹の平均値

紅斑・痂皮、浮腫およびその他の刺激性変化は認められなかった。

観察期間終了時、全動物で体重増加が認められた。

以上の結果から、ピフェナゼート20%フロアブル剤はウサギ皮膚に対して、刺激性はないものと判断した。

② 20%フロアブル剤のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (資料 No. 38)

試験機関 : (財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

検体純度 : 20%フロアブル剤

[組成] ピフェナゼート原体 20%  
水、界面活性剤等 残分

供試動物 : New Zealand White 種(kbl:NZW)ウサギ、非洗眼群 雌 6 匹、洗眼群(2 群) 雌各 3 匹  
投与時 11 週齢、投与時体重範囲 ; 2228-2540g

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 検体 0.1ml を左眼の下眼瞼結膜嚢内に投与し、1 秒間眼瞼を閉じあわせた。洗眼群は、投与 30 秒後あるいは投与 2 分後に各 3 匹について、30 秒 - 1 分間微温湯で洗眼した。また、6 匹を非洗眼群とした。右眼は無処理対照眼とした。

試験項目 : 投与 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省の指針および Draize 法に従って採点した。

また、全ての動物について投与開始直前および観察期間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を下表に示す。

項目			最高評点	観察時間				
				1	24	48	72	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
		面積*	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物*	3	0	0	0	0	
	合計		110	0	0	0	0	
洗眼群	30 秒後 洗眼 (3 匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物*	3	0	0	0	0	
	合計		110	0	0	0	0	
	2 分後 洗眼 (3 匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
結膜		発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物*	3	0	0	0	0	
合計		110	0	0	0	0		

\* : 農水省ガイドラインには記載なし

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

角膜、虹彩および結膜の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。  
また体重は、全動物で増加が認められた。

以上の結果から、ピフェナゼート 20%フロアブル剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断した。

(15) 皮膚感作性

① 20%フロアブル剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. 39)

試験機関 : (財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)  
報告書作成年 : 1998 年

検体純度 : 20%フロアブル剤

[組成] ピフェナゼート原体 20 %  
水、界面活性剤等 残分

供試動物 : ハートレイ系モルモット(Crj:Hartley)、雌、開始時 6 週齢、開始時体重範囲 321-402g

検体投与群およびその陰性対照群 ; 各 20 匹

陽性物質投与群およびその陰性対照群 ; 各 10 匹 計 60 匹

試験期間 : 感作開始から惹起終了後 48 時間観察まで (31 日間)

試験方法 : Buehler 法で実施し、陽性対照物質として DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) を用いた。  
処理方法を下表に示す。

	感作経皮投与液	惹起経皮投与液
検体 投与群	100%検体脱イオン水懸濁液	100%検体脱イオン水懸濁液
検体 陰性対照群	—	100%検体脱イオン水懸濁液
陽性物質 投与群	1%DNCB80%エタノール溶液	0.1%DNCB アセトン溶液
陽性物質 陰性対照群	80%エタノール溶液	0.1%DNCB アセトン溶液

第 1 回感作 ; 左側肩甲部 (2×2cm) の区画に、感作経皮投与液 0.4ml を滴下したガーゼ (2×2cm) を 6 時間閉塞貼付した。

第 2 回感作 ; 第 1 回感作経皮投与後 7 日に、同一部位に処置した。

第 3 回感作 ; 第 1 回感作経皮投与後 14 日に、同一部位に処置した。

惹起 ; 第 1 回感作経皮投与後 28 日に、左側腹部には惹起経皮投与液 0.4ml を滴下したガーゼ (2×2cm) を 6 時間閉塞貼付し、右側腹部には、検体投与群およびその陰性対照群には乾いたガーゼを、陽性物質対照群およびその陰性対照群には溶媒であるアセトン 0.4ml を滴下したガーゼを同様に貼付した。

投与量設定根拠 ;

試験項目 : 惹起経皮貼付除去後 24 および 48 時間に側腹部の皮膚反応を肉眼的に観察し、採点した。また、全動物について試験開始時および観察終了時に体重を測定した。

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

採点方法；各観察時に下記に示した基準に従い採点した。採点された点数のうち、最高点をその動物の評点とし、各々の陰性対照群に認められた最高評点より高い評点（ただし評点1以上）を示した動物を感作陽性動物とした。

	点数
肉眼的に変化なし .....	0
非常に軽度の紅斑（通常散在性） .....	0.5
軽度の紅斑（通常び慢性） .....	1
中等度の紅斑 .....	2
重度の紅斑（浮腫の有無を問わない） .....	3

また、惹起経皮貼付除去後 24 および 48 時間の観察時期毎に、1 匹当たりの平均皮膚反応強度を算出した。

結果：各観察時における結果を下表に示す。

群	性	匹数	処理				感作反応動物数										陽性動物数	感作率 (%)
			感作経皮 I	II	III	惹起経皮	皮膚反応評点											
							24 時間後					48 時間後						
							0	0.5	1	2	3	0	0.5	1	2	3		
検体投与群	雌	20	100%検体脱イソ水懸濁液	同左	同左	100%検体脱イソ水懸濁液	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20	0
検体陰性対照群	雌	20	なし	同左	同左	100%検体脱イソ水懸濁液	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	-	-
陽性物質投与群	雌	10	1%DNCB 80%イソノール溶液	同左	同左	0.1%DNCB アセトン溶液	0	0	7	3	0	1	0	8	1	0	10/10	100
陽性物質陰性対照群	雌	10	80%イソノール溶液	同左	同左	0.1%DNCB アセトン溶液	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	-	-

検体投与群では、全ての動物で評点は 0 で皮膚反応は認められず、感作率は 0%であった<sup>註18</sup>。

陽性物質投与群では、7 匹が評点 1、3 匹が評点 2 であり、対照群では全て評点 0 であったことから、感作率は 100%であった。

惹起経皮貼付除去後 24 および 48 時間の観察時における 1 匹当たりの平均皮膚反応強度は、陽性物質対照群で各々 1.30 および 1.00 であり、その他の群では両観察時とも 0 であった。

体重は、全動物で増加した。

以上の結果から、ピフェナゼート 20%フロアブル剤の皮膚感作性は陰性と判断した。

<sup>註18</sup>：Magnusson と Kligman の基準では、感作率 0-8%で程度が微弱な区分 I に分類される。

### 3.2 15%くん煙剤

#### (1) 急性毒性

① 15%くん煙剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 40)

試験機関 : (株) ホジリ-ルンカ- (GLP 対応)

報告書作成年 : 2003 年

検体純度 : 15%くん煙剤

(組成)	ビフェネート	15.0 %
	塩素酸化物	13.0 %
	鉱物質微粉等	残分

供試動物 : Crj:CD(SD)IGS ラット、投与時 8~9 週齢、1 群雌 6 匹、投与時体重範囲 183~203g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 毒性等級法

検体を蒸留水で調製し、単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。動物は投与前に約 16 時間絶食した。

試験項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与 0 日 (投与直前)、投与後 1、3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時に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
性別	雌
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD50 (mg/kg)	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	影響なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

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

② 15%くん煙剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. 41)

試験機関 : (株) ボツリサ-センター (GLP 対応)

報告書作成年 : 2003 年

検体純度 : 15%くん煙剤

(組成)	ピフェネート	15.0 %
	塩素酸カリウム	13.0 %
	鉱物質微粉等	残分

供試動物 : Crj:CD(SD)IGS ラット、投与時 8 週齢、1 群雌雄各 5 匹

投与時体重範囲 雄 ; 259~274 雌 ; 210~223g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を 4×5cm のリト布に載せた後、剪毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与 0 日 (投与直前)、投与後 3、7、及び 14 日に測定した。試験終了時に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	経皮	
	雄	雌
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD50 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	影響なし	影響なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。



③ 15%くん煙剤のラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. 42)

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 : 2003 年

検体純度 : 15%くん煙剤

(組成)	ピリフェート	15.0 %
	塩素酸カルシウム	13.0 %
	鉍物質微粉等	残分

供試動物 : Crj:CD(SD)IGS ラット、暴露時 5 週齢、1 群雌雄各 5 匹

投与時体重範囲 雄 ; 152~176 雌 ; 126~147g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 全身吸入暴露 (4 時間暴露)

7L ポリジャーに 8.0g の被験物質を正確に秤量し、吸入チャンバ (内容積約 1.6m<sup>3</sup>) の中央の動物暴露部位と同じ高さに置いた。点火紙を被験物質に挿入し、これに着火することで被験物質のくん煙を発生させた。着火 1 分後に吸入チャンバ上部に設置したファンを 1 分間回転させ、吸入チャンバ内の空気を攪拌し、暴露空気の均質化を図った。攪拌終了時を暴露開始時とした。その後 4 時間全身吸入暴露を行った。吸入チャンバ内の換気は、くん煙発生時の余剰空気の排出のみとし、それ以外には実施しなかった。対照群では同様に動物を吸入チャンバ内に収容、吸入チャンバの扉を閉鎖し、4 時間の放置を行うのみとした。

なお、暴露濃度はガイドラインに記載された上限濃度である 5mg/L とした。〔申請者注 ; 実際使用量 100g/400m<sup>3</sup> (0.25mg/L) の 20 倍量相当〕

暴露空気をガラス繊維フィルターで捕集し、高速液体クロマトグラフィーにより実際濃度を求めた。

暴露条件 ;

設定暴露濃度 (mg/L)		5
気中有効成分濃度 (mg/L)	暴露後 0~10 分	0.3525
	暴露後 30~40 分	0.2688
	暴露後 50~60 分	0.2212
	暴露後 1 時間 50 分~2 時間	0.1188
	暴露後 2 時間 50 分~3 時間	0.0654
	暴露後 3 時間 50 分~4 時間	0.0351
粒度分布 (%)	≥9.0 μm	0.27
	5.8	0.61
	4.7	1.45
	3.3	1.29
	2.1	4.33
	1.1	37.38
	0.7	37.01
	0.4	14.92
	≤0.4	2.75
空気力学的質量中位径 (MMAD, μm)		1.19
幾何標準偏差 (GSD)		1.89
呼吸可能な粒子の割合 (4 μm 以下, %)		96.9

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

試験項目：症状及び生死を14日間観察した。体重は投与1日（投与前）、投与後2、4、8及び15日に測定した。試験終了時に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	吸 入	
	雄	雌
性別	雄	雌
暴露濃度 (mg/L)	5	5
LC50 (mg/L)	>5	>5
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	影響なし	影響なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	5	5
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	5	5

死亡；死亡は認められなかった。

症状；検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重；検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；検体投与に関連した影響は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① 15%くん煙剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 No. 43)

試験機関 : (株) ポジサ-センター (GLP 対応)

報告書作成年 : 2003 年

検体純度 : 15%くん煙剤

(組成)	ビフェネート	15.0 %
	塩素酸カリウム	13.0 %
	鉍物質微粉等	残分

供試動物 : 日本白色種ウサギ、雌、投与時 17 週齢、3 匹、投与時体重範囲 3.15~3.34kg

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 検体 0.5g を 2.5×2.5cm のリト布に載せた後、剪毛した背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。貼付終了後にリト布を除去し、皮膚に残った検体を洗浄した。

試験項目 : リト布除去後 1、24、48 及び 72 時間に、投与部位の刺激性変化を観察し、Draize の基準に従って採点した。得られた評点から皮膚一次刺激指数 (Primary Irritation Index, P.I.I.) を算出し、刺激性強度を分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

動物数	項目	最高評点	観察時間			
			時間			
			1	24	48	72
3 匹 (平均)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計		0	0	0	0
	P.I.I.	8	0			

刺激性変化 ; 刺激性変化は認められなかった。

一般状態 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断した。

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

② 15%くん煙剤のワザ<sup>レ</sup>を用いた眼一次刺激性試験 (資料 No. 44)

試験機関 : (株) ボゾリサ-センター (GLP 対応)

報告書作成年 : 2003 年

検体純度 : 15%くん煙剤

(組成)	ビフェノール	15.0 %
	塩素酸カリウム	13.0 %
	鉍物質微粉等	残分

供試動物 : 日本白色種ワザ<sup>レ</sup>、雌、投与時 15 週齢、非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹、  
投与時体重範囲 2.32~2.75kg

試験期間 : 19 日間観察

試験方法 : 検体 0.1g を左眼の結膜囊内に投与した。洗眼群は、投与後 30 秒に注射用水で洗眼した。  
右眼は対照眼とした。

試験項目 : 投与後 1、24、48 及び 72 時間、4 から 19 日までは毎日、刺激性変化を観察し、Draize  
の基準に従って採点した。刺激性強度は、Kay & Calandra の方法に従って分類した。  
また、一般状態及び体重も観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

<非洗眼群>

項目	最高 評点	観 察 時 間													
		時 間				日									
		1	24	48	72	4	5	6	7	8	9	10			
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	程度	4	1.0	1.0	0.7	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
		面積*	4	1.0	1.0	0.7	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
		虹彩	2	0	0.7	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0.7	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物*	3	1.0	0.7	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計**	110	11.0	11.7	7.0	3.0	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	
項目	最高 評点	観 察 時 間													
		日													
		11	12	13	14	15	16	17	18	19					
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	程度	4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0		
		面積*	4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0		
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		分泌物*	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	合計**	110	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	0			

<洗眼群>

項目	最高評点	観 察 時 間													
		時 間				日									
		1	24	48	72	4	5	6	7	8	9	10			
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	面積*	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.7	0.7	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物*	3	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計**	110	6.7	1.3	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
項目	最高評点	観 察 時 間													
		日													
		11	12	13	14	15	16	17	18	19					
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	面積*	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		分泌物*	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
合計**	110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

\*：農林水産省の指針では要求されていない

\*\*：Draize 法による評価点（最高 110 点）

刺激性変化

非洗眼群では、投与後 1 時間から角膜及び結膜に刺激性変化が認められ、投与後 24 時間では虹彩の刺激性変化が加わった。投与後 24 時間の刺激性変化が最も強かった。投与後 48 時間以降刺激性変化は緩やかな回復傾向を示したが、1 例の角膜の刺激性変化に回復の遅れが見られた。しかしながら、投与後 19 日までに全ての刺激性変化が消失した。

洗眼群では、投与後 1 時間から結膜に刺激性変化が認められ、投与後 1 時間の刺激性変化が最も強かった。投与後 24 時間以降刺激性変化は回復し、投与後 72 時間までに全ての刺激性変化が消失した。

刺激性強度

非洗眼群；軽度刺激物

洗眼群；軽度刺激物。洗眼効果が認められた。

一般状態；検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重；検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、検体はワザ<sup>1</sup>の眼に対して軽度の刺激性を有すると判断した。また、洗眼による刺激性の明らかな軽減が認められた。

(3) 皮膚感作性

① 15%くん煙剤のモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. 45)

試験機関 : (株) ポリサ-センター (GLP 対応)

報告書作成年 : 2003 年

検体純度 : 15%くん煙剤

(組成)	ピフェネ-ト	15.0 %
	塩素酸カルウム	13.0 %
	鉍物質微粉等	残分

供試動物 : ハ-トレ系白色モット、雌、投与時 6~7 週齢

検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹、投与時体重範囲 316~375g

試験期間 : 感作開始日から惹起終了後 48 時間までの 30 日間

試験方法 : Buehler 法

投与量設定根拠 :

処理物質 ; 感作及び惹起物質を下表に示す。

群	感 作	惹 起
検体感作群	50%検体注射用水調製物	50%検体注射用水調製物
検体非感作群	注射用水	50%検体注射用水調製物

処理方法 ; 感作は、約 5×5cm の広さに剪毛した動物の左腹側部に、処理物質の 0.2mL を直径 2.5cm のリト布に塗布し 6 時間閉塞貼付した。同様の処理を 7 日間隔で合計 3 回行った。惹起は、最終感作後 14 日目に、約 5×5cm の広さに剪毛した動物の右腹側部に、処理物質の 0.2mL を直径 2.5cm のリト布に塗布し 6 時間閉塞貼付した。

試験項目 : 以下に示した項目について観察及び測定を行った。

一般状態 ; 感作開始日 (0 日) から惹起後の皮膚の観察終了日 (30 日後) まで毎日、動物の一般状態を観察した。

体重測定 ; 感作開始日 (0 日)、最終感作日 (14 日後)、惹起日 (28 日後) 及び観察終了日 (30 日後) に全動物の体重を測定した。

皮膚反応 ; 皮膚反応の観察は惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に行い、次に示す Magnusson & Kligman の基準に従って評点した。

皮膚反応の評価基準

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

評価 ; 評点 1 以上を陽性とする感作率 (%) を算出し、感作群と非感作群の反応の程度及び感作率を比較して感作性を評価した。

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

結果：各観察時間における結果を下表に示す。

群	供試動物数	観察時間 (時間)	感作反応動物数				平均 評点	陽性反 応動物 数	感作率 (%)
			皮膚反応評点						
			0	1	2	3			
検体 感作群	20	24	20	0	0	0	0	0	0
		48	20	0	0	0	0	0	0
検体 非感作群	10	24	10	0	0	0	0	0	0
		48	10	0	0	0	0	0	0

検体感作群及び検体非感作群で皮膚反応は認められなかった。

なお、直近に実施したELISAの陽性対照物質（DNFB：2,4-ジニトロクロロベンゼン）に対する感受性の確認試験（2002年12月27日～2003年04月10日）では、感作率は100%であった。

一般状態及び体重では検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において検体の皮膚感作性は陰性と判断した。

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

**参考資料**

①

(参考資料-1)

(

(



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

↳

↳

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

②

(参考資料-2)

(-

(-

IX. 動物、植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表(1)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動物植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁																								
M-1 GLP	動物における代謝試験  1)尿糞中排泄  2)胆汁中排泄  3)7 $\alpha$ -マコキネイクス  4)組織中濃度  5)尿、糞及び胆汁中代謝物	SD系 雌雄ラット	<sup>14</sup> C- D2341  10mg/kg (低用量)  1 回経口投与	1)尿糞中排泄 ・排泄は48hまでにほぼ終了 ・総回収率(0-168h)は90%以上 ・尿糞中排泄率： <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td></td><td>雄</td><td>雌</td></tr><tr><td>尿</td><td>24%</td><td>25%</td></tr><tr><td>糞</td><td>66%</td><td>66%</td></tr></table> 2)胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率(0-72h)：雄74%、雌69% ・吸収率は雄85%、雌79%と推定 3)7 $\alpha$ -マコキネイクス <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td>パラメーター</td><td>雄</td><td>雌</td></tr><tr><td>Tmax (h)</td><td>5</td><td>6</td></tr><tr><td>Cmax (<math>\mu</math>g/g)</td><td>6</td><td>6</td></tr><tr><td>AUC (<math>\mu</math>g·h/g)</td><td>121</td><td>79</td></tr><tr><td>T<sub>1/2</sub> (h)</td><td>12</td><td>13</td></tr></table> 4)組織中濃度 ・投与6h後を最高とし経時的に減衰 ・組織残留性なし 5)尿、糞及び胆汁中代謝物 ・第1相反応 (1) (2)  ・第2相反応 (1) (2)		雄	雌	尿	24%	25%	糞	66%	66%	パラメーター	雄	雌	Tmax (h)	5	6	Cmax ( $\mu$ g/g)	6	6	AUC ( $\mu$ g·h/g)	121	79	T <sub>1/2</sub> (h)	12	13	Ricerca, Inc.  1998年	IX-12
				雄	雌																									
尿	24%	25%																												
糞	66%	66%																												
パラメーター	雄	雌																												
Tmax (h)	5	6																												
Cmax ( $\mu$ g/g)	6	6																												
AUC ( $\mu$ g·h/g)	121	79																												
T <sub>1/2</sub> (h)	12	13																												
<sup>14</sup> C- D2341  1000mg/kg (高用量)  1 回経口投与	1)尿糞中排泄 ・排泄は72hまでにほぼ終了 ・総回収率(0-168h)は90%以上。 ・尿糞中排泄率： <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td></td><td>雄</td><td>雌</td></tr><tr><td>尿</td><td>8%</td><td>9%</td></tr><tr><td>糞</td><td>82%</td><td>83%</td></tr></table> 2)胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率(0-72h)：雄26%、雌21% ・吸収率は雄29%、雌22%と推定 3)7 $\alpha$ -マコキネイクス <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td>パラメーター</td><td>雄</td><td>雌</td></tr><tr><td>Tmax (h)</td><td>18</td><td>24</td></tr><tr><td>Cmax (<math>\mu</math>g/g)</td><td>119</td><td>71</td></tr><tr><td>AUC (<math>\mu</math>g·h/g)</td><td>5909</td><td>4733</td></tr><tr><td>T<sub>1/2</sub> (h)</td><td>12</td><td>16</td></tr></table> 4)組織中濃度 ・多くの組織では投与後、雄18h、雌42hを最高濃度とし、経時的に減衰 ・脾臓は168h後まで経時的に増加。 ・赤血球、脾臓では雌で高濃度に残留 5)尿、糞及び胆汁中代謝物 ・代謝物は低用量(10mg/kg)と同様 ・糞から 48~61%検出		雄	雌	尿	8%	9%	糞	82%	83%	パラメーター	雄	雌	Tmax (h)	18	24	Cmax ( $\mu$ g/g)	119	71	AUC ( $\mu$ g·h/g)	5909	4733	T <sub>1/2</sub> (h)	12	16					
	雄	雌																												
尿	8%	9%																												
糞	82%	83%																												
パラメーター	雄	雌																												
Tmax (h)	18	24																												
Cmax ( $\mu$ g/g)	119	71																												
AUC ( $\mu$ g·h/g)	5909	4733																												
T <sub>1/2</sub> (h)	12	16																												

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

<代謝分解試験一覧表(2)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁												
M-2	動物における代謝試験 (D2341 との比較代謝)  1)尿糞中排泄 2)7α-マコキチクス 3)組織内濃度 4)胆汁中排泄 5)尿糞及び胆汁中代謝物 6)血漿、肝臓、脾臓中代謝物	SD系雄ラット	<sup>14</sup> C-D2341 及び  10mg/kg  1 回経口投与	1)尿糞中排泄(0~72h) ・D2341 投与;尿 29%、糞 63% ・ 投与;尿 %、糞 % 2)7α-マコキチクス <table border="1"> <tr> <td>パラメータ-</td> <td>D2341 投与</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub>(h)</td> <td>5.77</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub>(μg/g)</td> <td>6.96</td> </tr> <tr> <td>AUC(μg・h/g)</td> <td>121.6</td> </tr> <tr> <td>T<sub>1/2</sub>(h)</td> <td>6.52</td> </tr> </table> 3)組織内濃度: ・D2341 及び 投与共に組織残留性なし 4)胆汁中排泄: ・D2341 投与; 24h までに 55%排泄。 吸収率は 79%と推定  5)尿、糞及び胆汁中代謝物 (>5%dose) ・D2341 投与:  6)血漿、肝臓、脾臓中代謝物 (>5%) ・D2341 投与:	パラメータ-	D2341 投与	T <sub>max</sub> (h)	5.77	C <sub>max</sub> (μg/g)	6.96	AUC(μg・h/g)	121.6	T <sub>1/2</sub> (h)	6.52	日産化学工業(株) 1999年	IX-25		
パラメータ-	D2341 投与																	
T <sub>max</sub> (h)	5.77																	
C <sub>max</sub> (μg/g)	6.96																	
AUC(μg・h/g)	121.6																	
T <sub>1/2</sub> (h)	6.52																	
M-3	動物における代謝試験  目的)高用量投与における血漿、赤血球及び脾臓中代謝物分析	SD系雌雄ラット	<sup>14</sup> C-D2341 及び <sup>14</sup> C-D2341  200mg/kg 1 回経口投与 6hr 後試料  10mg/kg 1 回経口投与 4hr 後試料	血漿中代謝物 200 及び 10mg/kg :  赤血球中代謝物 200mg/kg : ; D2341 (記号 A) 36%、 、水分分 29%、 抽出残渣 30% ; D2341 (記号 A) 85%、 、水分分 5%、 抽出残渣 4% 10mg/kg ( ): D2341 (記号 A) 49%、 水分分 11%、 抽出残渣 12% 脾臓中代謝物 D2341 (記号 A)、  が主要。血漿及び赤血球中代謝物の両方を反映した。	日産化学工業(株) 2000年  2000年3月追加提出	IX-38												
M-4	動物における代謝試験 (D2341)  目的)の運命調査	SD系雄ラット	<sup>14</sup> C-D2341  10mg/kg 及び 1000mg/kg  1 回経口投与	尿糞中排泄: <table border="1"> <tr> <td>投与量</td> <td>尿</td> <td>糞</td> <td>呼気</td> </tr> <tr> <td>10mg/kg</td> <td>5%</td> <td>49%</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>1000mg/kg</td> <td>1%</td> <td>87%</td> <td>5%</td> </tr> </table> 尿、糞: 0-72h、呼気: 0-48h 組織残留(投与後 72h): ・10 及び 1000mg/kg; 組織残留性なし 尿及び糞中代謝物 (>5%dose): 尿; 10 及び 1000mg/kg; なし 糞; 10mg/kg; D2341 (記号 A)、  1000mg/kg; D2341 (記号 A)	投与量	尿	糞	呼気	10mg/kg	5%	49%	37%	1000mg/kg	1%	87%	5%	日産化学工業(株) 1999年	IX-46
投与量	尿	糞	呼気															
10mg/kg	5%	49%	37%															
1000mg/kg	1%	87%	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日産化学工業株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表(3)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁															
M-5	動物における代謝試験(組織内濃度) 目的) 脾臓濃度の減衰調査	SD系雌マウス	<sup>14</sup> C-D2341 1000mg/kg 1回経口投与	組織内濃度: 脾臓中放射能濃度は、投与14日後を最高に減少することを確認。 血球では14日後以降は検出限界以下に低下。	日産化学工業(株) 1999年	IX-50															
M-6	動物における代謝試験(門脈血漿中の検出) 目的) 経由代謝の調査	SD系雄マウス	非標識D2341及び 1回経口投与 LC/MS/MS分析 検出限界 0.004ppm	門脈血漿分析: ・D2341投与後門脈血漿から有意に検出 ・投与後門脈血漿中からD2341及びは検出されず	日産化学工業(株) 1999年	IX-52															
M-7 GLP	植物における代謝試験(日本)	温州みかん	<sup>14</sup> C-D2341 420g ai/ha 水和剤茎葉散布 処理0、28、56及び84日後に果実及び葉を採取	総放射性残留物濃度(TRR)及び放射能分布(%TRR): 果実; TRR 0.1543~0.6701ppm 表面洗浄液 55~85%TRR 果皮 15~41%TRR 果肉 0.3~5%TRR 葉; TRR 16.5~34.1ppm 表面洗浄液 71~98%TRR 葉組織 2~29%TRR 果実中主要代謝物(>2%TRR)及び濃度(ppm): 果実; D2341(記号A) 50~94%TRR、0.0914~0.6323ppm  果実にはD2341(記号A)が主に残留、各代謝物は10%TRR、0.01ppm未満。	(財)残留農業研究所 1998年	IX-60															
M-8	植物における代謝試験(日本) 目的) 及び標識体比較試験	温州みかん	<sup>14</sup> C-D2341及び <sup>14</sup> C-D2341 約90µg/果実塗布(アセトニトリル溶液) 処理14日後果実採取	果実中放射能分布: (%dose) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>標識</th> <th>標識</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗浄</td> <td>75.8%</td> <td>81.3%</td> </tr> <tr> <td>果皮</td> <td>17.9%</td> <td>9.5%</td> </tr> <tr> <td>果肉</td> <td>&lt;0.1%</td> <td>&lt;0.1%</td> </tr> <tr> <td>果実合計</td> <td>93.7%</td> <td>90.8%</td> </tr> </tbody> </table> 主要残留成分は親化合物D2341(記号A)。表面洗浄及び果皮中代謝分解物は両標識体で類似した。		標識	標識	表面洗浄	75.8%	81.3%	果皮	17.9%	9.5%	果肉	<0.1%	<0.1%	果実合計	93.7%	90.8%	日産化学工業(株) 2000年 2000年3月追加提出	IX-68
	標識	標識																			
表面洗浄	75.8%	81.3%																			
果皮	17.9%	9.5%																			
果肉	<0.1%	<0.1%																			
果実合計	93.7%	90.8%																			
M-9 GLP	植物における代謝試験(米国)	リンゴ	<sup>14</sup> C-D2341 420g ai/ha及び 2240g ai/ha(5.3倍量) 水和剤茎葉散布	「420g ai/ha処理43日後果実における結果」 総放射性残留物濃度(TRR)及び放射能分布(%TRR): 果実; TRR 0.353ppm 表面洗浄液 78%TRR 果皮 20%TRR 果肉 0.9%TRR ジュース 1.2%TRR 主要代謝物(>2%TRR)及び濃度(ppm): D2341(記号A) 75%TRR、0.266ppm  果実にはD2341(記号A)が主に残留、各代謝物は10%TRR、0.01ppm未満。	Ricerca, Inc. 1998年	IX-71															

<代謝分解試験一覧表(4)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁
M-10 GLP	植物における代謝試験 (米国)	りんご	<sup>14</sup> C-D2341  420g ai/ha 及び 2240 g ai/ha (5.3 倍量)  水和剤茎葉散布	「420g ai/ha 処理 101 日後果実における結果」 総放射能残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TRR) : 果実; TRR 0.084~0.091ppm 表面洗浄液 50~60%TRR 絞りかす 30~40%TRR ジュース 10~11%TRR 主要代謝物 (>2%TRR) 及び濃度 (ppm) : D2341 (記号 A) 34%TRR, 0.030ppm  果実には D2341 (記号 A) が主に残留、各代謝物は 10%TRR, 0.01ppm 未満。	Ricerca, Inc. 1998 年	IX-78
M-11	植物における代謝試験 (日本)	なす	<sup>14</sup> C-D2341 20µg/葉 (7.7 トリ) 溶液) 処理 3, 7 及び 14 日後	処理 14 日後の放射能分布 (%TRR) : 表面洗浄; 71.7%TRR 抽出液; 15.5%TRR 主要代謝物 (>2%TRR) 及び濃度 (ppm) : D2341 (記号 A) 12%TRR, 0.504ppm	日産化学工業(株) 2004 年	IX-85
M-12	植物における代謝試験 (日本)	なす	<sup>14</sup> C-D2341 100 g ai/ha 乳剤土壌処理 処理 7, 14, 21 及び 28 日後の果実	果実中総放射能残留物濃度 (TRR) : 0.005~0.008ppm 土壌処理後の果実中への移行は極めて少ない。 分布比率 (%dose) : 果実; 0.1% 地上部(果実+茎葉等); 0.47%	日産化学工業(株) 1999 年	IX-90
M-13 GLP	好気土壌における代謝 (日本土壌)	静岡土壌 (軽埴土)  1) 非滅菌 及び 2) 滅菌	<sup>14</sup> C-D2341  0.4ppm 処理 含水量: 最大容水量の 40% 温度: 25℃	1) 非滅菌土壌 分解速度 (半減期) : D2341 (記号 A) ; 0.5h 以内  分解生成物最大比率 (>10%dose) :  <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> ; 17%/28 日 土壌抽出残渣: 73%/28 日 2) 滅菌土壌 分解速度 (半減期) : D2341 (記号 A) ; 0.5h 以内  代謝分解物最大比率 (>10%dose) :  <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> 生成せず	(財) 残留農薬研究所 1998 年	IX-97
M-14 GLP	好気土壌における代謝 (米国土壌)	Madison 土壌 (砂壤土)	<sup>14</sup> C-D2341  0.4ppm 処理 含水量: 9% 温度: 25℃	分解速度 (半減期) : D2341 (記号 A) ; 0.5h 以内  代謝分解物最大比率 (>10%dose) :  <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> ; 1%/28 日 土壌抽出残渣最大比率: 74%/28 日	Ricerca, Inc. 1996 年	IX-106

<代謝分解試験一覧表(5)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁																														
M-15	好気土壌における代謝 (日本土壌)	岩手土壌 (埴壤土)	<sup>14</sup> C- D2341  1.2ppm 処理 含水量： 最大容水量 の60%  温度：25℃	D2341 の半減期：24h 以内 代謝分解物最大比率 (>5%dose)：  <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> ；86%/6日 土壌抽出残渣最大比率：3%/24h	日産化学 工業(株) 1999年	IX-111																														
M-16 GLP	嫌気性湛水底質における代謝 (米國底質土)	わい州北東部の池の底質(埴土)と水	<sup>14</sup> C- D2341  1ppm 湛水処理 水:底質=3:1  温度：25℃	D2341 の半減期：77.9日 代謝分解物最大比率 (>10%dose)：  <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> ；0.2%/12ヶ月 土壌抽出残渣最大比率：52%/12ヶ月 (放射能の多くがヒューミン画分に分布)	Ricerca, Inc. 1998年	IX-115																														
M-17	加水分解試験 (OECD 準拠)	フタル酸緩衝液(pH4)  リン酸緩衝液(pH7)  酢酸緩衝液(pH9)  いずれも脱酸素後滅菌	<sup>14</sup> C- D2341  濃度：1ppm  温度：25℃、35℃	D2341 の半減期： <table border="1" data-bbox="844 828 1128 1019"> <tr> <td rowspan="2">pH4</td> <td>25℃</td> <td>21.5日</td> </tr> <tr> <td>35℃</td> <td>13.1日</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">pH7</td> <td>25℃</td> <td>50.7h</td> </tr> <tr> <td>35℃</td> <td>16.1h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">pH9</td> <td>25℃</td> <td>6.7h</td> </tr> <tr> <td>35℃</td> <td>3.1h</td> </tr> </table>  主要分解物(>10%)及び最大生成量：	pH4	25℃	21.5日	35℃	13.1日	pH7	25℃	50.7h	35℃	16.1h	pH9	25℃	6.7h	35℃	3.1h	日産化学 工業(株) 1999年	IX-122															
pH4	25℃	21.5日																																		
	35℃	13.1日																																		
pH7	25℃	50.7h																																		
	35℃	16.1h																																		
pH9	25℃	6.7h																																		
	35℃	3.1h																																		
参考資料 -1 GLP	加水分解試験	酢酸緩衝液(pH4.5)  リン酸緩衝液(pH7)  酢酸緩衝液(pH9)  いずれも滅菌	<sup>14</sup> C- D2341  濃度：1ppm  温度：25℃	DT <sub>50</sub> 及びDT <sub>90</sub> ： <table border="1" data-bbox="836 1232 1274 1433"> <tr> <td></td> <td colspan="3">D2341</td> </tr> <tr> <td></td> <td>DT<sub>50</sub></td> <td>DT<sub>90</sub></td> <td>DT<sub>50</sub></td> </tr> <tr> <td>pH4</td> <td>218h</td> <td>504h</td> <td></td> </tr> <tr> <td>pH5</td> <td>130h</td> <td>264h</td> <td></td> </tr> <tr> <td>pH7</td> <td>20h</td> <td>28h</td> <td></td> </tr> <tr> <td>pH9</td> <td>1.6h</td> <td>2.0h</td> <td></td> </tr> </table>  主要分解物及び最大生成量： <table border="1" data-bbox="836 1478 1274 1646"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		D2341				DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>	DT <sub>50</sub>	pH4	218h	504h		pH5	130h	264h		pH7	20h	28h		pH9	1.6h	2.0h								Ricerca, Inc. 1997年	IX-131
	D2341																																			
	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>	DT <sub>50</sub>																																	
pH4	218h	504h																																		
pH5	130h	264h																																		
pH7	20h	28h																																		
pH9	1.6h	2.0h																																		
M-18	水中光分解試験 (日本)	滅菌蒸留水  河川水	<sup>14</sup> C- D2341  濃度：1ppm  温度：25℃  光源： キノンランプ (450w/m <sup>2</sup> )	分解半減期： <table border="1" data-bbox="820 1713 1274 1825"> <tr> <td></td> <td colspan="2">照射区</td> <td>太陽光</td> <td>暗所区</td> </tr> <tr> <td>滅菌蒸留水</td> <td>4.8h</td> <td>21.8h</td> <td>&gt;12h</td> <td></td> </tr> <tr> <td>河川水</td> <td>0.2h</td> <td>0.9h</td> <td>&gt;2h</td> <td></td> </tr> </table>  主要光分解物及び最大生成量： ・滅菌蒸留水 ・河川水		照射区		太陽光	暗所区	滅菌蒸留水	4.8h	21.8h	>12h		河川水	0.2h	0.9h	>2h		日産化学 工業(株) 1999年	IX-137															
	照射区		太陽光	暗所区																																
滅菌蒸留水	4.8h	21.8h	>12h																																	
河川水	0.2h	0.9h	>2h																																	



<代謝分解試験一覧表(6)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁																								
M-19	光分解物の水中光分解試験(日本)	滅菌蒸留水 河川水	濃度：1ppm 温度：25℃ 光源：キノンランプ(450w/m <sup>2</sup> )	分解半減期 照射区 太陽光 暗所区 滅菌蒸留水 河川水 主要光分解物最大比率(>5%dose) ・滅菌蒸留水  ・河川水	日産化学工業(株) 1999年	IX-143																								
参考資料-2 GLP	水中光分解試験(pH5 緩衝液)	pH5 滅菌酢酸緩衝液	<sup>14</sup> C-D2341 濃度：1ppm 温度：25℃ 光源：キノンランプ	DT <sub>50</sub> 及びDT <sub>90</sub> ： <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="3">D2341</td> </tr> <tr> <td></td> <td>DT<sub>50</sub></td> <td>DT<sub>90</sub></td> <td>DT<sub>50</sub></td> </tr> <tr> <td>照射区</td> <td>17h</td> <td>41h</td> <td></td> </tr> <tr> <td>暗所対照区</td> <td>58h</td> <td>96h</td> <td></td> </tr> </table> 主要光分解物及び最大生成量：  <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> 4%/照射区、1%/暗所区		D2341				DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>	DT <sub>50</sub>	照射区	17h	41h		暗所対照区	58h	96h		Ricerca, Inc. 1997年	IX-150								
	D2341																													
	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>	DT <sub>50</sub>																											
照射区	17h	41h																												
暗所対照区	58h	96h																												
参考資料-3 GLP	水中光分解試験(自然水、米国)	滅菌河川水 pH7 滅菌リン酸緩衝液	<sup>14</sup> C-D2341 濃度：1ppm 温度：25℃ 光源：キノンランプ	DT <sub>50</sub> 及びDT <sub>90</sub> ： <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="3">D2341</td> </tr> <tr> <td></td> <td>DT<sub>50</sub></td> <td>DT<sub>90</sub></td> <td>DT<sub>50</sub></td> </tr> <tr> <td>自然水、照射</td> <td>0.7h</td> <td>2.5h</td> <td></td> </tr> <tr> <td>自然水、暗所対照</td> <td>9.9h</td> <td>11.7h</td> <td></td> </tr> <tr> <td>緩衝液、照射</td> <td>9.8h</td> <td>11.8h</td> <td></td> </tr> <tr> <td>緩衝液、暗所対照</td> <td>11.8h</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </table> 自然水での主要光分解物及び最大生成量：		D2341				DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>	DT <sub>50</sub>	自然水、照射	0.7h	2.5h		自然水、暗所対照	9.9h	11.7h		緩衝液、照射	9.8h	11.8h		緩衝液、暗所対照	11.8h	-		Ricerca, Inc. 1998年	IX-155
	D2341																													
	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>	DT <sub>50</sub>																											
自然水、照射	0.7h	2.5h																												
自然水、暗所対照	9.9h	11.7h																												
緩衝液、照射	9.8h	11.8h																												
緩衝液、暗所対照	11.8h	-																												
M-20	代謝分解物の土壌吸着(日本土壌)	重埴土(牛久) 砂質埴壤土(愛知) シル質埴壤土(熊本) 壤質砂土(宮崎)	土壌/水=1/5 5濃度：0.01、0.1、0.2、0.5、1ppm 温度：25℃	吸着平衡化時間：48h 吸着パラメーター： <table border="1"> <tr> <td></td> <td>牛久</td> <td>愛知</td> <td>熊本</td> <td>宮崎</td> </tr> <tr> <td>K<sub>F</sub><sup>ads</sup></td> <td>101</td> <td>31</td> <td>2518</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>K<sub>F</sub><sup>adsoc</sup></td> <td>3033</td> <td>2793</td> <td>19384</td> <td>3533</td> </tr> </table> 移動性の区分：微移動性～非移動性		牛久	愛知	熊本	宮崎	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup>	101	31	2518	53	K <sub>F</sub> <sup>adsoc</sup>	3033	2793	19384	3533	日産化学工業(株) 1999年	IX-160									
	牛久	愛知	熊本	宮崎																										
K <sub>F</sub> <sup>ads</sup>	101	31	2518	53																										
K <sub>F</sub> <sup>adsoc</sup>	3033	2793	19384	3533																										

<代謝分解試験一覧表(7)>

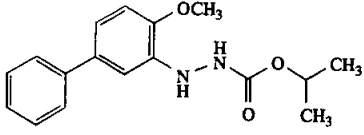
資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁
参考資料 -4 GLP	代謝分解物の土壌吸脱着(米国土壌)	シト質壤土 砂壤土 シト質埴壤土 砂壤土 壤土(底質)	土壌/水=1/7 4 濃度 : 0.02、0.5、 1、2ppm 温度 : 25℃	吸着平衡化時間 : 24h 土壌吸着係数 : $K_f = 5 \sim 246$ 有機炭素吸着係数 : $K_{oc} = 3011 \sim 6189$ 土壌吸着平衡定数 : $K_{oc} = 6305$ 移動性の区分 : 微移動性～非移動性	Ricerca, Inc. 1997 年	IX-166
M-21 GLP	土壌カラムリチンゲ試験(米国土壌)	シト質壤土 砂壤土 シト質埴壤土 砂壤土	$^{14}C$ - D2341 土壌カラム : 4.8cm×30cm (600～840g 土壌)  100μg 処理 920ml/5 日間 温度 : 25℃	溶出液 : 放射能溶出率 <0.1～2.2%dose 土壌 : 土層分布 0～6cm ; 76～98% 6～12cm ; 0.2～11% 土壌中主要代謝物 ;  D2341(記号 A) / 0.039ppm	Ricerca, Inc. 1997 年	IX-170

試験機関所在国 :

- ・Ricerca, Inc. ; アメリカ
- ・日産化学工業(株) ; 日本
- ・(財)残留農薬研究所 ; 日本

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

<代謝分解物一覧表(1)>

記号	由来	略称	化学名	構造式
A	親化合物 ビフェネート	D2341	Isopropyl 2-(4-methoxybiphenyl-3-yl)hydrazinoformate  イソプロピル=2-(4-メキシビフェニル-3-イル)ヒドラジノホルマート	

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

<代謝分解物一覧表(2)>

記号	由来	略称	化学名	構造式

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

<代謝分解物一覧表(3)>

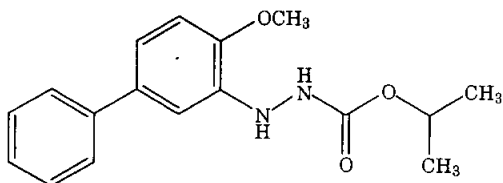
記号	由来	略称	化学名	構造式

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

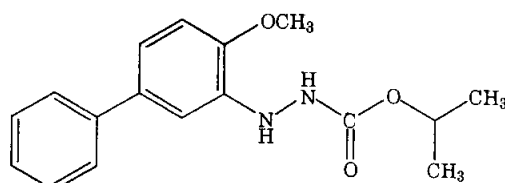
## D2341 の代謝・分解試験に使用した標識化合物について

### 1. 標識化合物

代謝・分解試験に供試するため、[  $^{14}\text{C}$ ]D2341 と [  $^{14}\text{C}$ ]D2341 の 2 種の  $^{14}\text{C}$  標識化合物を合成した。



[  $^{14}\text{C}$ ]D2341



[  $^{14}\text{C}$ ]D2341

また、代謝分解物を供試化合物とする代謝・分解試験を実施するために、以下の化合物を合成した。

代謝試験は、基本的に [  $^{14}\text{C}$ ]D2341 を被験物質として実施した。適宜、[  $^{14}\text{C}$ ]D2341、及び [  $^{14}\text{C}$ ]D2341 を供試した。

### 2. 標識位置設定理由

### 3. $^{14}\text{C}$ 標識化合物の名称

本抄録中では、 $^{14}\text{C}$  標識化合物の名称を以下のように表記した。

[  $^{14}\text{C}$ ]D2341 → D2341

[  $^{14}\text{C}$ ]D2341 → D2341

### 4. 比放射能の表示

本抄録中では、 $^{14}\text{C}$  標識化合物の比放射能は、MBq/mg 単位にて表記した。

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

## 1. 動物体内運命に関する試験

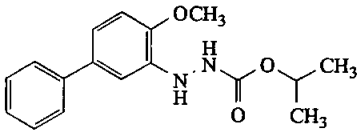
### (1) ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄

(資料 No. M-1)

試験機関 : Ricerca, Inc. (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

供試標識化合物 : 以下の  $^{14}\text{C}$  標識化合物を供試した。

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
D2341		4.2MBq/mg	

化学名 : Isopropyl 2-(4-methoxybiphenyl-3-yl)hydrazinoformate

供試動物 : Sprague-Dawley 系雌雄ラット、7~9 週令、体重 172~287g (雄) ・ 143~203g (雌)

試験方法 :

#### 投与量及び投与方法

D2341 を非標識 D2341 にて希釈後コンバイに溶解或いは懸濁させて投与液とし、単回強制経口投与した。投与量は、低用量群 10mg/3.7~7.0MBq/kg、高用量群 1000mg/3.7~7.6MBq/kg とした。

投与量設定根拠 :

#### 試験群及び試験項目

分布・代謝・排泄試験、胆汁排泄試験、ファーマコキネティクス試験及び経時組織分布試験の 4 群の試験を実施した。各群の試験項目を以下に示した。

#### 1) 分布・代謝・排泄試験

投与後 168 時間までの尿糞中放射能排泄率、168 時間後の組織内放射能濃度及び 0-96 時間の尿糞中代謝物を調べた。投与量、動物数及び試料採取時間を下表に示した。

投与量	動物数	試料採取時間
10mg/kg 及び 1000mg/kg	雌雄 各 5 匹	尿 : 6、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 糞 : 24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 ケージ洗液 : 6、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 組織及び屍体 : 168 時間

予備試験において 0~168 時間の呼気中放射能排泄率が、投与放射能に対し 0.5%未満であったため、本試験では呼気採取を行わなかった。

168 時間後の採取組織は以下の通りであった。

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

脳、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、消化管と内容物、骨（大腿骨）、骨髄、筋肉（半膜様筋）、腸間膜脂肪、腸間膜リンパ節、睪丸（卵巣）、副睪丸（子宮）、膀胱、眼球、脳下垂体、下顎骨唾液腺、脾臓、膵臓、甲状腺、胸腺、全血、血漿及び赤血球

## 2) 胆汁排泄試験

胆管にカニューレを施したラットを用いて 72 時間までの胆汁、尿糞及び 72 時間後の屍体を採取、放射能測定し消化管吸収率を調べた。また、胆汁、尿及び糞中代謝物の分析を行った。投与量、動物数及び試料採取時間を下表に示した。

投与量	動物数	試料採取時間
10mg/kg 及び 1000mg/kg	雌雄 各 3 匹	胆汁：1、2、4、6、8、10、12、16、24、48 及び 72 時間 糞：24、48 及び 72 時間 尿：6、12、24、48 及び 72 時間 ケージ洗液：6、12、24、48 及び 72 時間 血液、消化管と内容物及び屍体：72 時間

## 3) ファーマコキネティクス試験

頸静脈にカニューレを施したラットに経口投与後血漿中放射能濃度を測定し、ファーマコキネティクスパラメータを調べた。投与量、動物数及び試料採取時間を下表に示した。

投与量	動物数	試料採取時間
10mg/kg 及び 1000mg/kg	雌雄 各 5 匹	血漿：1、2.5、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72 及び 96 時間 (10mg/kg) 或いは 1、3、6、12、18、24、30、36、42、48、60、72、96、120 及び 144 時間 (1000mg/kg)

ファーマコキネティクスパラメータ：血漿中最高放射能濃度 ( $C_{max}$ )、血漿中最高放射能濃度到達時間 ( $T_{max}$ )、血漿中放射能濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及び血漿中放射能濃度消失半減期 ( $t_{1/2}$ )

## 4) 経時組織分布試験

ファーマコキネティクス試験における血漿中最高放射能濃度到達時間及びそれ以降 2 時点、計 3 時点での組織内放射能濃度を測定した。投与量、屠殺時間、動物数及び試料採取時間を下表に示した。

投与量	屠殺時間	動物数	試料採取時間
10mg/kg	6 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：6 時間 組織及び屍体：6 時間
	24 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：24 時間 組織及び屍体：24 時間
	48 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：24 及び 48 時間 組織及び屍体：48 時間
1000mg/kg	18 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：18 時間 組織及び屍体：18 時間
	42 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：24 及び 42 時間 組織及び屍体：42 時間
	72 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：24 及び 48 時間 組織及び屍体：48 時間



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

採取した組織は以下の通りであった。

脳、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、消化管と内容物、骨（大腿骨）、骨髄、筋肉（半膜様筋）、腸間膜脂肪、腸間膜リンパ節、睪丸（卵巣）、副睪丸（子宮）、膀胱、眼球、脳下垂体、下顎骨唾液腺、脾臓、膵臓、甲状腺、胸腺、全血、血漿及び赤血球  
経時的濃度推移は分布・代謝・排泄試験の168時間後組織内濃度結果と併せて結果を記載した。また、尿糞中放射能を測定し、各時間における放射能収支を求めた。

#### 代謝物の分析

分布・代謝・排泄試験で投与96時間後までに採取した尿、糞及び胆汁排泄試験で投与後72時間までに採取した尿、糞及び胆汁について代謝物の分析を行った。

分析法は下記の通りであった。

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）条件：

代謝物の化学構造は、試料から単離、精製後以下の方法で決定した。

#### 放射能の測定

試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）により測定した。糞、組織、屍体等は燃焼処理後LSC測定した。

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

試験結果：

1) 分布・代謝・排泄試験

尿糞中への放射能累積排泄率及び組織、屍体中の放射能残存率を表1に、尿糞累積排泄率を図1に示した。

投与後168時間までの放射能の総回収率は、全ての投与群で94%以上であった。尿糞中への体外排泄は速く、低用量では投与後48時間、高用量では投与後96時間でほぼ終了した(図1)。主要排泄経路は糞であった。低用量での糞及び尿中排泄率はそれぞれ66%及び24~25%、高用量での糞及び尿中排泄率はそれぞれ82~83%及び8~9%であった。

投与168時間後の組織及び屍体中の残存率はいずれの投与群においても0.5%未満であった。

表1 D2341 投与後の累積尿糞中排泄率 (原報告書132~134頁 Table VIII~X)

数値は投与放射能に対する%、5匹の平均

時間(hr)	雄				雌			
	低用量 (10mg/kg)							
	尿	糞	ケージ洗液	合計	尿	糞	ケージ洗液	合計
6	1.88	NS	0.68	2.56	4.67	NS	1.65	6.32
12	10.72	NS	1.73	12.45	11.75	NS	2.91	14.66
24	19.65	54.14	2.68	76.47	20.23	49.47	3.77	73.47
48	23.43	63.47	3.05	89.95	23.84	62.49	4.00	90.33
72	24.04	65.10	3.22	92.36	24.46	65.34	4.12	93.92
96	24.18	65.59	3.25	93.02	24.58	65.93	4.12	94.63
120	24.25	65.81	3.29	93.35	24.64	66.15	4.13	94.92
144	24.30	65.93	3.30	93.53	24.70	66.26	4.13	95.09
168	24.33	66.06	3.30	93.69	24.72	66.35	4.13	95.20
組織	—	—	—	0.40	—	—	—	0.41
屍体	—	—	—	0.20	—	—	—	0.24
総回収率	—	—	—	94.29	—	—	—	95.86
時間(hr)	高用量 (1000mg/kg)							
	尿	糞	ケージ洗液	合計	尿	糞	ケージ洗液	合計
6	0.30	NS	0.07	0.37	0.44	NS	0.26	0.70
12	0.77	NS	0.35	1.12	0.80	NS	0.77	1.57
24	2.44	47.03	1.61	51.08	2.05	38.28	1.83	42.16
48	5.52	68.85	2.56	76.93	4.62	45.54	3.70	53.86
72	7.21	78.22	2.97	88.40	7.85	74.61	4.82	87.28
96	7.66	80.99	3.05	91.70	8.90	80.46	5.13	94.49
120	7.80	81.71	3.17	92.68	9.21	82.25	5.22	96.68
144	7.86	81.92	3.26	93.04	9.31	82.68	5.22	97.21
168	7.88	82.01	3.26	93.15	9.36	82.80	5.22	97.38
組織	—	—	—	0.24	—	—	—	0.32
屍体	—	—	—	0.17	—	—	—	0.18
総回収率	—	—	—	93.56	—	—	—	97.89

NS：試料採取なし、—：該当なし

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

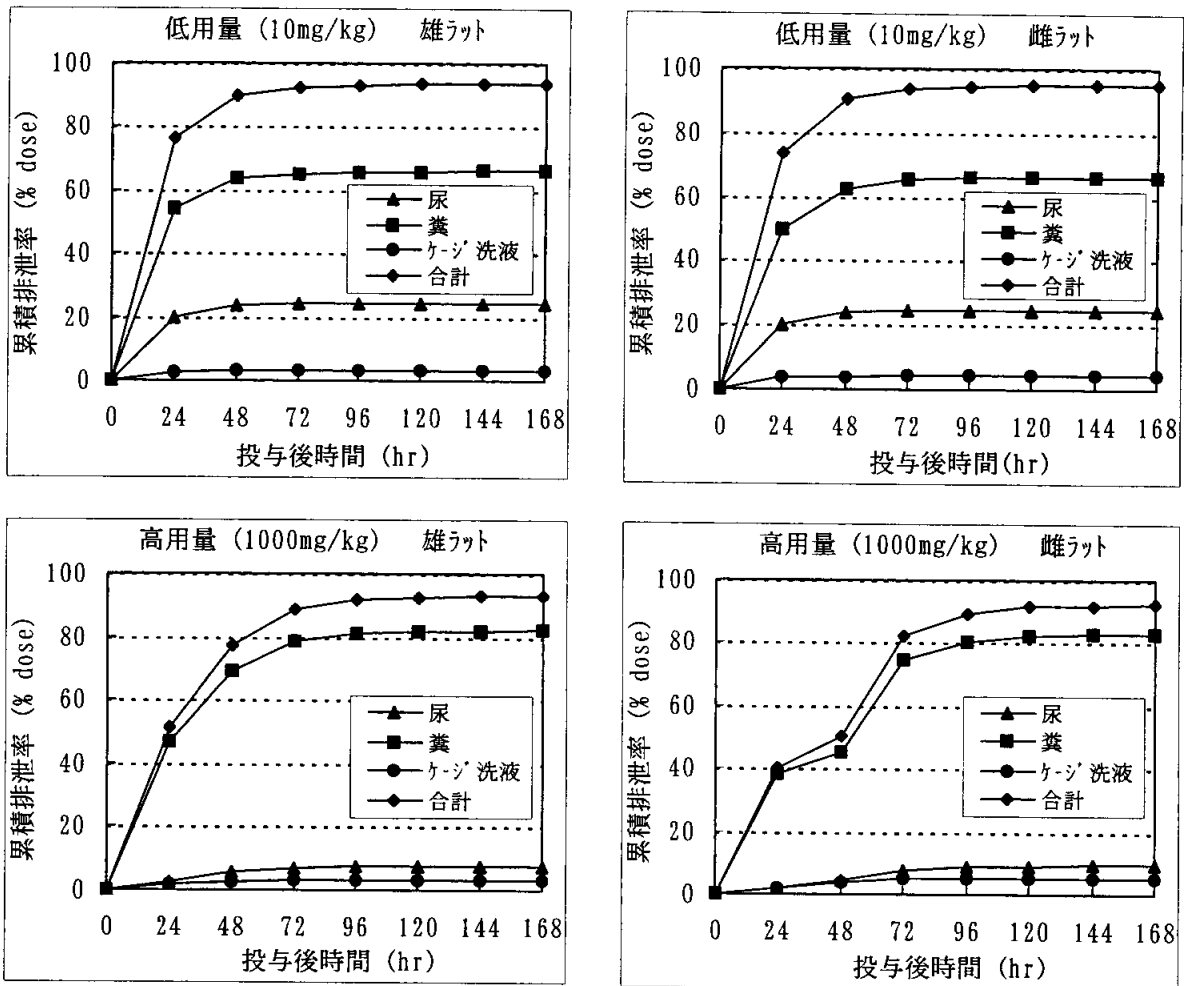


図1 D2341 投与後の尿糞中累積放射能排泄率

(原報告書 180～181 頁 Figure 1～2)

申請者注) 168 時間後組織分布の結果は、4) 経時組織分布試験の項に、尿糞中代謝物分析の結果は 5) 代謝物の項に記載した。

## 2) 胆汁排泄試験

胆汁、排泄物中への放射能の累積排泄率及び消化管、血液及び屍体中の放射能の残存率を表 2 に示した。

投与放射能の総回収率は、全ての投与群で 93%以上であった。低用量では、投与量の 69～74% が胆汁中に排泄され、尿及び糞中への排泄率はそれぞれ 11%及び 7～8%であった。高用量では、投与量の 57～64%が糞中に排泄された。胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ 21～26%及び 1～3%であった。

### 「吸収率の計算」

D2341 投与後の放射能吸収率を次式によって計算し、その結果を表 3 に示した。

吸収率 = 胆汁中排泄率 + 尿中排泄率

吸収率は、低用量 10mg/kg で 79～85%、高用量 1000mg/kg で 22～29%であり、用量に依存していた。

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

表2 D2341 投与後の胆汁等への累積放射能排泄率  
(原報告書 143~145 頁 Table XIX~XXI) 数値は投与放射能に対する%, 3匹の平均

時間(hr)	雄					雌				
	低用量 (10mg/kg)									
	糞	胆汁	尿	ケージ洗液	合計	糞	胆汁	尿	ケージ洗液	合計
1	NS	4.53	NS	NS	4.53	NS	3.37	NS	NS	3.37
2	NS	13.23	NS	NS	13.23	NS	9.73	NS	NS	9.73
4	NS	29.10	NS	NS	29.10	NS	28.18	NS	NS	28.18
6	NS	47.19	0.66	0.15	48.00	NS	44.46	3.91	1.09	49.46
8	NS	58.44	NS	NS	59.25	NS	55.20	NS	NS	60.20
10	NS	62.53	NS	NS	63.34	NS	60.36	NS	NS	65.37
12	NS	65.37	6.67	0.94	72.98	NS	63.17	8.61	3.42	75.20
16	NS	68.95	NS	NS	76.56	NS	65.41	NS	NS	77.44
24	6.13	71.85	9.64	1.72	89.33	6.90	66.95	9.77	3.86	87.47
48	7.22	73.33	11.14	1.87	93.55	7.65	68.16	10.22	3.98	90.00
72	7.35	73.56	11.30	1.94	94.15	7.94	68.60	10.62	4.17	91.34
屍体	—	—	—	—	1.39	—	—	—	—	1.41
消化管と内容物	—	—	—	—	0.17	—	—	—	—	0.81
血液	—	—	—	—	0.07	—	—	—	—	0.06
総回収率	—	—	—	—	95.77	—	—	—	—	93.63
時間(hr)	高用量 (1000mg/kg)									
	糞	胆汁	尿	ケージ洗液	合計	糞	胆汁	尿	ケージ洗液	合計
1	NS	0.10	NS	NS	0.10	NS	0.21	NS	NS	0.21
2	NS	0.63	NS	NS	0.63	NS	0.79	NS	NS	0.79
4	NS	1.80	NS	NS	1.80	NS	2.02	NS	NS	2.02
6	NS	3.15	0.42	0.09	3.65	NS	3.34	0.32	0.12	3.77
8	NS	4.14	NS	NS	4.64	NS	4.72	NS	NS	5.16
10	NS	5.03	NS	NS	5.53	NS	6.13	NS	NS	6.56
12	NS	5.77	0.77	0.26	6.80	NS	7.30	0.66	0.28	8.24
16	NS	7.24	NS	NS	8.27	NS	8.75	NS	NS	9.69
24	49.70	8.84	1.80	0.82	61.16	60.27	15.37	1.00	0.96	77.60
48	53.12	19.71	2.92	1.39	77.14	63.23	17.95	1.13	1.25	83.55
72	56.73	25.67	3.36	1.68	87.45	64.20	20.67	1.42	1.63	87.92
屍体	—	—	—	—	1.00	—	—	—	—	1.10
消化管と内容物	—	—	—	—	4.97	—	—	—	—	8.02
血液	—	—	—	—	0.16	—	—	—	—	0.08
総回収率	—	—	—	—	93.58	—	—	—	—	97.12

NS: 試料採取なし、—: 該当なし

表3 D2341 関連放射能の吸収率 (原報告書 111 頁)

投与量(mg/kg)	性	吸収率(%)
10	雄	84.86
10	雌	79.22
1000	雄	29.03
1000	雌	22.09

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

### 3) ファーマコキネティクス試験

血漿中放射能濃度推移（原報告書 157～158 頁 Table XXXII～XXXIII 及び 266 頁 Figure 87）を図 2 に示した。非コンパトメント分析法を用いたファーマコキネティクスパラメータの計算結果を表 4 に示した。血漿中最高濃度到達時間（ $T_{max}$ ）は、低用量の 5～6 時間に対し、高用量では 18～24 時間となった。消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、低用量で 12～13 時間、高用量で 12～16 時間であった。

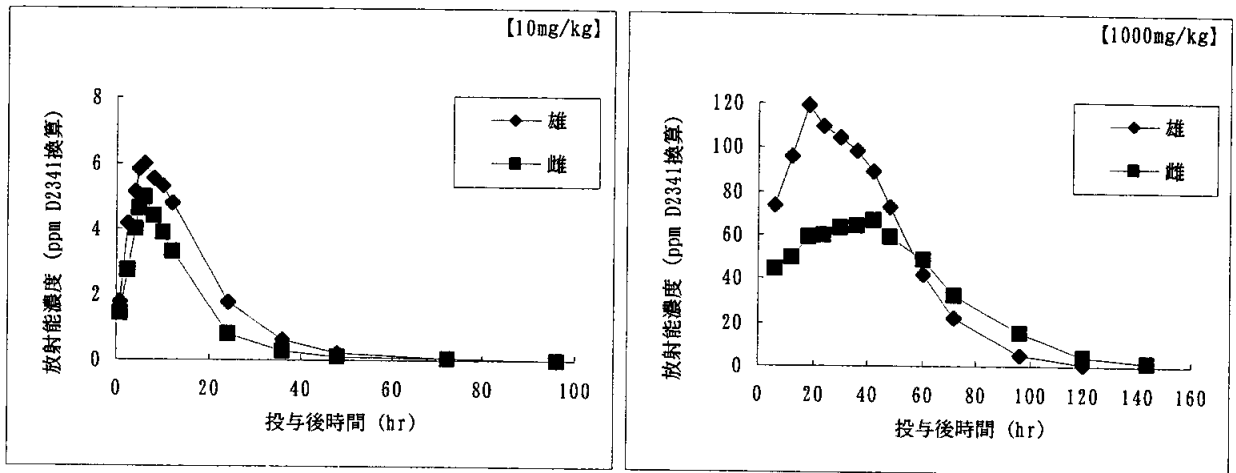


図 2 D2341 投与後の血漿中放射能濃度推移（原報告書 266 頁 Figure 87）

表 4 D2341 投与後のファーマコキネティクスパラメータ（原報告書 159 頁 Table XXXIV）

数値は 5 匹の平均±標準偏差

性	投与量 (mg/kg)	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g equiv/g}$ )	AUC (0～ $\infty$ hr) ( $\mu\text{g equiv}\cdot\text{hr/g}$ )	$t_{1/2}$ (hr)
雄	10	5 ± 1	6.37 ± 1.36	121 ± 28	11.5 ± 0.9
雌	10	6 ± 1	5.58 ± 0.75	79 ± 17	13.3 ± 0.9
雄	1000	18 ± 0	119.06 ± 7.32	5909 ± 1018	12.0 ± 2.2
雌	1000	24 ± 17	71.35 ± 10.40	4733 ± 1525	15.6 ± 4.2

### 4) 経時組織分布試験

組織、屍体、尿糞及びゲージ洗液の放射能を測定した結果、投与放射能の総回収率は、全ての投与群で 89%以上であった（89.92%～98.16%、原報告書 160～161 頁 Table XXXV～XXXVI）。

分布・代謝・排泄試験の 168 時間組織中濃度結果を加えた、放射能濃度及び分布率の経時変化を表 5 に示した。また、主要組織（肝臓、腎臓、全血、心臓、脾臓及び赤血球）の放射能濃度減衰曲線を図 3 に示した（原報告書 162～165 頁 Table XXXVII～XL）。

低用量での各組織中濃度は、投与後 6 時間以降経時的に減衰した。168 時間後の各組織中濃度は、肝臓、腎臓、全血、心臓、脾臓、赤血球及び肺で 0.06～0.42ppm であり、その他は 0.03ppm 未満であった。性差は認められなかった。

高用量では、低用量に比べ減衰速度が遅くなった。特に脾臓中濃度は 168 時間まで経時的に増加した。168 時間後の各組織中濃度は、肝臓、腎臓、全血、心臓、脾臓、赤血球及び肺で 4.5～68ppm であり、その他は 2.5ppm 未満であった。赤血球及び脾臓中濃度は、雌で高い濃度を示した。

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

表5 D2341 投与後の組織中濃度 (原報告書 162~179 頁 Table XXXVII~LIV、360 ~375 頁 C-19~26、514~537 頁 F-12~35 より平均値を抜粋)

・低用量 (10mg/kg)

数値は ppm (D2341 換算)、カッコ内は投与放射能分布率 (%)

組織	雄				雌			
	6 時間	24 時間	48 時間	168 時間	6 時間	24 時間	48 時間	168 時間
消化管+内容物	72.112 (74.79)	8.138 (11.73)	1.257 (2.14)	0.029 (0.04)	73.268 (76.41)	10.119 (13.65)	1.023 (1.33)	0.028 (0.04)
肝臓	7.613 (2.62)	2.276 (1.28)	1.271 (0.72)	0.400 (0.21)	4.713 (1.76)	1.917 (0.97)	0.989 (0.50)	0.421 (0.21)
腎臓	3.956 (0.35)	1.473 (0.13)	0.456 (0.05)	0.195 (0.02)	3.900 (0.32)	1.190 (0.10)	0.542 (0.05)	0.204 (0.02)
全血	4.091 (2.55)	1.526 (1.07)	0.238 (0.18)	0.135 (0.11)	3.784 (2.27)	0.735 (0.52)	0.250 (0.18)	0.166 (0.13)
心臓	1.575 (0.06)	0.498 (0.02)	0.100 ( $<0.005$ )	0.068 ( $<0.005$ )	1.283 (0.04)	0.292 (0.01)	0.117 ( $<0.005$ )	0.072 ( $<0.005$ )
脾臓	0.955 (0.02)	0.264 (0.01)	0.070 ( $<0.005$ )	0.056 ( $<0.005$ )	0.795 (0.02)	0.181 ( $<0.005$ )	0.069 ( $<0.005$ )	0.072 ( $<0.005$ )
赤血球	3.399 (0.78)	0.959 (0.25)	0.339 (0.09)	0.209 (0.07)	2.614 (0.58)	0.746 (0.19)	0.444 (0.11)	0.270 (0.08)
肺	2.262 (0.11)	0.839 (0.05)	0.230 (0.01)	0.067 ( $<0.005$ )	2.069 (0.11)	0.580 (0.03)	0.238 (0.01)	0.089 (0.01)
甲状腺	1.418 ( $<0.005$ )	0.639 ( $<0.005$ )	0.136 ( $<0.005$ )	0.013 (ND)	1.506 ( $<0.005$ )	0.396 ( $<0.005$ )	0.105 ( $<0.005$ )	ND (ND)
腸間膜脂肪	2.894 (1.99)	0.450 (0.35)	0.072 (0.06)	0.003 ( $<0.005$ )	1.735 (1.15)	0.286 (0.22)	0.085 (0.07)	0.021 (0.02)
腸間膜リンパ節	1.864 (0.03)	0.344 (0.01)	0.040 ( $<0.005$ )	0.006 ( $<0.005$ )	1.514 (0.01)	0.200 ( $<0.005$ )	0.078 ( $<0.005$ )	ND (ND)
膵臓	1.365 (0.03)	0.325 (0.01)	0.049 ( $<0.005$ )	0.022 ( $<0.005$ )	0.959 (0.02)	0.173 (0.01)	0.055 ( $<0.005$ )	0.027 ( $<0.005$ )
睪丸、卵巣	0.905 (0.10)	0.348 (0.04)	0.023 ( $<0.005$ )	ND (ND)	1.813 (0.01)	0.312 ( $<0.005$ )	0.041 ( $<0.005$ )	0.014 ( $<0.005$ )
胸腺	0.507 (0.02)	0.165 ( $<0.005$ )	0.020 ( $<0.005$ )	0.008 ( $<0.005$ )	0.429 (0.01)	0.108 ( $<0.005$ )	0.014 ( $<0.005$ )	0.012 ( $<0.005$ )
膀胱	5.041 (0.05)	1.425 (0.01)	0.122 ( $<0.005$ )	0.018 ( $<0.005$ )	4.119 (0.02)	1.093 (0.01)	0.111 ( $<0.005$ )	0.017 ( $<0.005$ )
下顎骨唾液腺	1.422 (0.05)	0.411 (0.01)	0.043 ( $<0.005$ )	0.012 ( $<0.005$ )	1.152 (0.04)	0.173 (0.01)	0.040 ( $<0.005$ )	0.014 ( $<0.005$ )
脳	0.312 (0.03)	0.067 (0.01)	0.034 ( $<0.005$ )	0.025 ( $<0.005$ )	0.228 (0.02)	0.060 (0.01)	0.039 ( $<0.005$ )	0.025 ( $<0.005$ )
血漿	6.287 (2.46)	2.262 (1.00)	0.149 (0.07)	0.006 ( $<0.005$ )	4.827 (1.82)	0.739 (0.33)	0.078 (0.03)	ND (ND)
骨 (大腿骨)	0.529 (0.31)	0.165 (0.11)	0.008 (0.01)	ND (ND)	0.485 (0.27)	0.086 (0.06)	0.014 (0.01)	0.002 ( $<0.005$ )
副腎	2.247 (0.01)	0.481 ( $<0.005$ )	0.090 ( $<0.005$ )	ND (ND)	2.276 (0.01)	0.439 ( $<0.005$ )	0.185 ( $<0.005$ )	ND (ND)
眼球	0.304 ( $<0.005$ )	0.103 ( $<0.005$ )	ND (ND)	0.006 ( $<0.005$ )	0.283 ( $<0.005$ )	0.054 ( $<0.005$ )	ND (ND)	ND (ND)
筋肉(半膜様筋)	0.570 (2.51)	0.213 (1.06)	0.037 (0.20)	0.002 (0.01)	0.454 (1.94)	0.118 (0.59)	0.037 (0.19)	0.016 (0.09)
脳下垂体	1.082 ( $<0.005$ )	0.080 ( $<0.005$ )	ND (ND)	ND (ND)	0.912 ( $<0.005$ )	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
骨髓	1.464 ( $<0.005$ )	0.381 ( $<0.005$ )	ND (ND)	ND (ND)	1.247 ( $<0.005$ )	0.116 ( $<0.005$ )	ND (ND)	ND (ND)
副睪丸、子宮	0.959 (0.02)	0.307 (0.01)	0.037 ( $<0.005$ )	0.003 ( $<0.005$ )	1.600 (0.04)	0.354 (0.01)	0.067 ( $<0.005$ )	0.001 ( $<0.005$ )
全組織合計 <sup>1</sup>	- (80.83)	- (14.38)	- (3.12)	- (0.40)	- (81.12)	- (15.33)	- (2.09)	- (0.41)
屍体	1.049 (7.58)	0.368 (2.82)	0.038 (0.31)	0.022 (0.20)	0.886 (6.11)	0.232 (1.77)	0.027 (0.21)	0.028 (0.24)

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

・高用量 (1000mg/kg)

数値は ppm D2341 換算、カッコ内は投与放射能%分布率(%)

組織	雄				雌			
	18時間	42時間	72時間	168時間	18時間	42時間	72時間	168時間
消化管+内容物	4202.868 (46.37)	802.190 (9.56)	211.778 (2.95)	1.771 (0.03)	3698.717 (39.05)	2540.385 (26.63)	344.913 (3.76)	3.451 (0.05)
肝臓	66.822 (0.33)	54.041 (0.32)	34.405 (0.23)	11.116 (0.06)	35.478 (0.18)	54.716 (0.33)	37.333 (0.21)	18.037 (0.10)
腎臓	73.631 (0.06)	41.216 (0.04)	19.930 (0.02)	10.782 (0.01)	33.549 (0.03)	46.449 (0.04)	20.330 (0.02)	14.617 (0.02)
全血	81.223 (0.52)	63.951 (0.42)	27.588 (0.20)	15.375 (0.12)	44.957 (0.29)	59.441 (0.38)	34.498 (0.23)	14.817 (0.11)
心臓	28.757 (0.01)	19.162 (0.01)	9.162 ( $<0.005$ )	4.863 ( $<0.005$ )	16.605 (0.01)	19.091 (0.01)	10.565 ( $<0.005$ )	7.883 ( $<0.005$ )
脾臓	17.847 ( $<0.005$ )	21.057 (0.01)	19.236 (0.01)	25.255 (0.01)	9.857 ( $<0.005$ )	21.608 (0.01)	32.322 (0.01)	68.243 (0.04)
赤血球	57.386 (0.14)	60.543 (0.15)	42.855 (0.11)	28.926 (0.09)	38.109 (0.09)	66.215 (0.16)	61.196 (0.15)	47.163 (0.13)
肺	36.031 (0.02)	25.631 (0.01)	11.032 (0.01)	4.490 ( $<0.005$ )	21.190 (0.01)	25.005 (0.01)	10.820 (0.01)	6.080 ( $<0.005$ )
甲状腺	28.386 ( $<0.005$ )	16.222 ( $<0.005$ )	3.199 ( $<0.005$ )	ND (ND)	9.033 ( $<0.005$ )	20.119 ( $<0.005$ )	4.627 ( $<0.005$ )	ND (ND)
腸間膜脂肪	114.469 (0.81)	25.708 (0.19)	7.316 (0.06)	0.848 (0.01)	27.419 (0.19)	36.448 (0.26)	9.074 (0.07)	2.195 (0.02)
腸間膜リンパ節	66.705 ( $<0.005$ )	21.202 ( $<0.005$ )	4.951 ( $<0.005$ )	ND (ND)	15.269 ( $<0.005$ )	24.933 ( $<0.005$ )	8.159 ( $<0.005$ )	0.407 ( $<0.005$ )
脾臓	40.126 (0.01)	13.568 ( $<0.005$ )	3.699 ( $<0.005$ )	1.497 ( $<0.005$ )	14.505 ( $<0.005$ )	16.650 (0.01)	3.943 ( $<0.005$ )	2.240 ( $<0.005$ )
睾丸、卵巣	16.462 (0.02)	8.810 (0.01)	0.951 ( $<0.005$ )	0.660 ( $<0.005$ )	22.528 ( $<0.005$ )	32.180 ( $<0.005$ )	1.684 ( $<0.005$ )	1.613 ( $<0.005$ )
胸腺	12.583 ( $<0.005$ )	8.004 ( $<0.005$ )	2.543 ( $<0.005$ )	0.325 ( $<0.005$ )	6.479 ( $<0.005$ )	6.798 ( $<0.005$ )	2.784 ( $<0.005$ )	2.140 ( $<0.005$ )
膀胱	57.375 ( $<0.005$ )	46.611 ( $<0.005$ )	11.657 ( $<0.005$ )	ND (ND)	73.010 ( $<0.005$ )	56.527 ( $<0.005$ )	13.461 ( $<0.005$ )	ND (ND)
下顎骨唾液腺	26.992 (0.01)	13.760 ( $<0.005$ )	3.725 ( $<0.005$ )	0.826 ( $<0.005$ )	12.403 ( $<0.005$ )	13.372 ( $<0.005$ )	3.988 ( $<0.005$ )	1.248 ( $<0.005$ )
脳	7.119 (0.01)	2.366 ( $<0.005$ )	0.292 ( $<0.005$ )	ND (ND)	2.250 ( $<0.005$ )	3.199 ( $<0.005$ )	1.052 ( $<0.005$ )	0.427 ( $<0.005$ )
血漿	105.001 (0.43)	65.747 (0.27)	11.953 (0.05)	ND (ND)	48.875 (0.20)	51.301 (0.21)	11.498 (0.05)	ND (ND)
骨(大腿骨)	11.222 (0.07)	6.404 (0.04)	1.006 (0.01)	ND (ND)	4.919 (0.03)	7.063 (0.04)	1.014 (0.01)	0.129 ( $<0.005$ )
副腎	39.835 ( $<0.005$ )	19.624 ( $<0.005$ )	ND (ND)	ND (ND)	19.740 ( $<0.005$ )	24.961 ( $<0.005$ )	8.933 ( $<0.005$ )	0.680 (ND)
眼球	4.932 ( $<0.005$ )	2.153 ( $<0.005$ )	ND (ND)	ND (ND)	1.004 ( $<0.005$ )	2.167 ( $<0.005$ )	ND (ND)	ND (ND)
筋肉(半膜様筋)	29.029 (1.31)	7.798 (0.36)	2.235 (0.11)	ND (ND)	16.734 (0.74)	7.119 (0.32)	3.687 (0.18)	0.129 (0.01)
脳下垂体	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
骨髄	18.044 ( $<0.005$ )	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	7.352 ( $<0.005$ )	ND (ND)	ND (ND)
副睾丸、子宮	28.293 ( $<0.005$ )	19.025 ( $<0.005$ )	6.654 ( $<0.005$ )	0.075 ( $<0.005$ )	23.335 (0.01)	25.870 (0.01)	6.751 ( $<0.005$ )	0.042 ( $<0.005$ )
全組織合計 <sup>1</sup>	- (47.36)	- (10.40)	- (3.42)	- (0.24)	- (39.58)	- (27.45)	- (4.24)	- (0.32)
屍体	68.449 (4.76)	16.016 (1.14)	0.409 (0.03)	1.940 (0.17)	10.784 (0.76)	47.067 (3.31)	5.296 (0.38)	2.287 (0.18)

ND: 検出されず (検出限界以下)

<sup>1</sup>: 赤血球、血漿、腸間膜脂肪、骨及び筋肉を除くすべての組織の合計

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

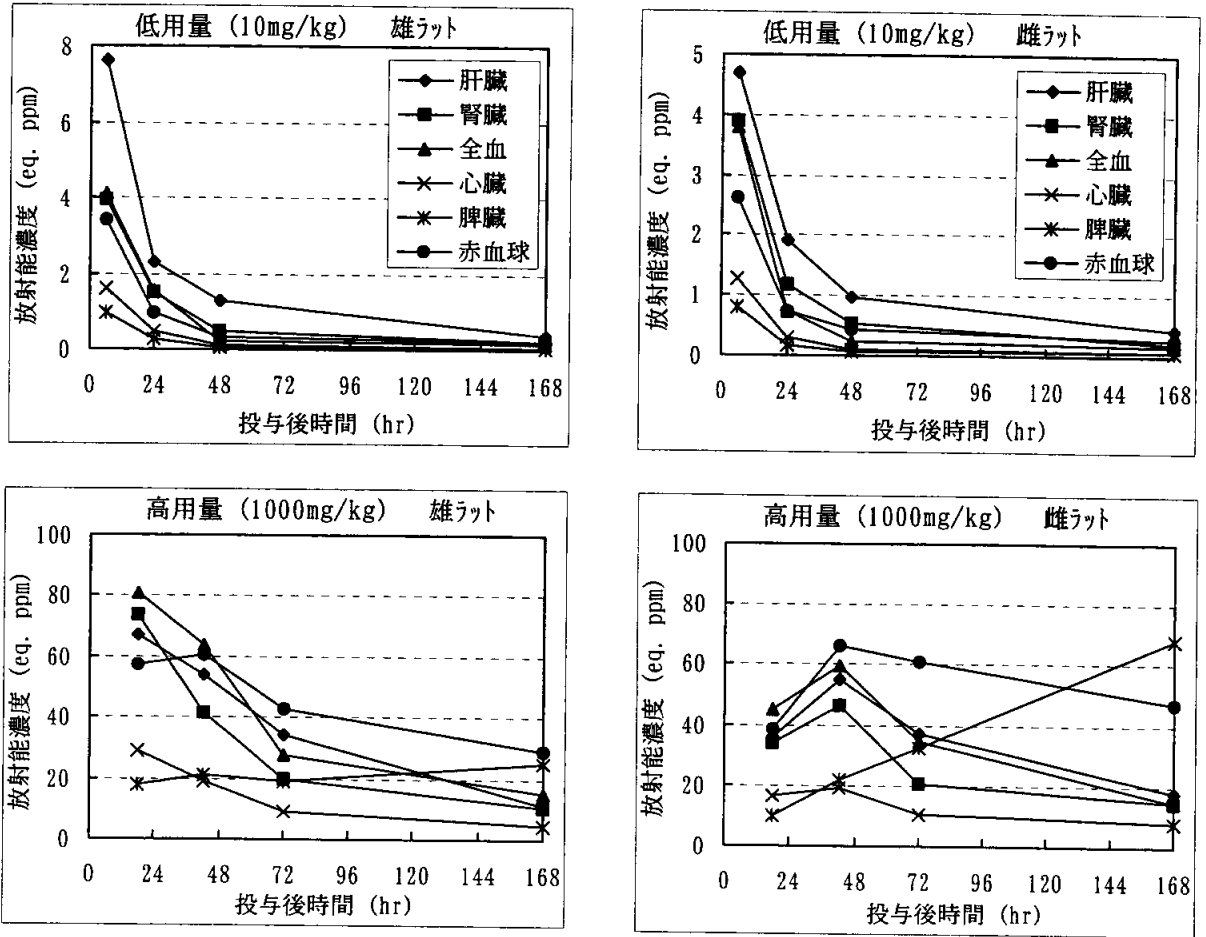


図3 D2341投与後の主要組織中放射能濃度推移  
(原報告書162~165頁Table XXXVII~XL)

5) 代謝物—分布・代謝・排泄試験及び胆汁排泄試験—

5-1) 糞中代謝物

分布・代謝・排泄試験における0~96時間の糞中代謝物分析結果を表6に示した。

低用量：投与量の10%以上を占める代謝物は検出されなかった。5~10%を占める代謝物として、D2341(未変化体、記号A)、

が同定され

た。5%未満の代謝物として  
が同定された。

高用量：未変化のD2341(記号A)が48~61%を占めた。各代謝物の比率は8%未満であった。

5%以上の代謝物として、

が同定された。その他に同定された代謝物の種類は低用量投与群と同様であった。



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

表 6 D2341 投与後の糞中代謝物

(原報告書 135～138 頁 Table XI～XIV より平均値を抜粋) 数値は投与放射能に対する%

画分	低用量(10mg/kg)		高用量(1000mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
糞試料 <sup>1</sup>	64.18	66.25	84.22	79.31
抽出画分(合計)	47.88	50.91	74.95	68.33
D2341(記号 A)	7.21	4.82	61.26	47.88
未抽出画分	14.61	14.92	10.20	11.61
合計	62.49	65.84	85.16	79.93

ND：検出されず（検出限界以下）

<sup>1</sup>24、48、72 及び 96 時間の糞試料の合計、

の合計

5-2) 尿中代謝物

分布・代謝・排泄試験における 0～96 時間の尿中代謝物分析結果を表 7 に示した。

低用量：投与量の 10%以上を占める代謝物として、  
 が同定され  
 た (9～12%)。10%未満の代謝物として、  
 が 0～5%、  
 が 4～9%検出された。

高用量：低用量と同じ代謝物が認められた。  
 が主代謝物であり、  
 投与量の 4～5%を占めた。  
 は 2%以下であった。

表 7 D2341 投与後の尿中代謝物

(原報告書 139～142 頁 Table XV～XVIII より平均値を抜粋) 数値は投与放射能に対する%

画分	低用量(10mg/kg)		高用量(1000mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
尿試料 <sup>1</sup>	25.38	23.92	8.47	9.40
同定画分(合計)	20.76	18.59	7.44	5.81
合計	25.38	23.92	8.47	9.40

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

ND：検出されず（検出限界以下）

<sup>1</sup>6、12、24、48、72 及び 96 時間の尿試料の合計、 の合計

### 5-3) 胆汁中代謝物

胆汁排泄試験における、低用量 0~24 時間及び高用量 0~72 時間の胆汁を分析に供試した。これらの試料には、それぞれ胆汁中放射能の 90%以上が含まれた。これらの分析において、多数の が観察された（原報告書 149~150 頁 Table XXV~XXVI）。

成分を分析した結果を表 8 に示した。

低用量：酵素処理により、 が投与放射能の 生  
成した。酵素分解を受け難い はそのまま 検  
出された。10%未満の代謝物として、 が 、  
が 同定された。 は であつた。

高用量： が主代謝物であつた 。その他低用量と同  
様の代謝物が の比率で検出された。 は検出されなかつ  
た。0.5%検出された D2341（記号 A）は、pH5 での化学的加水分解により  
から生成したと推定された。

表 8 D2341 投与後の胆汁中代謝物  
（原報告書 151~152 頁 Table XXVII~XXVIII より抜粋）

数値は投与放射能に対する%

画分	低用量(10mg/kg)		高用量(1000mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
プ-ル胆汁試料 <sup>1</sup>	71.86	66.94	25.67	20.67
D2341（記号 A）	ND	ND	0.59	0.42
合計	71.86	66.94	25.67	20.67

ND：検出されず（検出限界以下）

<sup>1</sup>0~24 時間（低用量）或いは 0~72 時間（高用量）の胆汁試料  
の合計

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

#### 5-4) 代謝分解経路

D2341 のラットにおける想定代謝分解経路を図 4 に示した。

図 4 D2341 のラットにおける想定代謝分解経路 (原報告書 265 頁 Figure 86)