

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

③ ウサギにおける催奇形性試験

(資料 毒 16)

試験機関：米国 DuPont Haskell Laboratory

報告書番号：

報告書作成年：2009 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Hra: (NZW) 系妊娠ウサギ (5.5~6 ヶ月齢)、1 群 22 匹

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、25、100、250 及び 500mg/kg の投与レベルで妊娠後 7 日~28 日までの 22 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%メチルセルロースを同様に投与した。交配日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠；

観察・検査項目

親動物； 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察した。体重及び摂餌量は妊娠 7 日から 29 日まで毎日測定した。妊娠 29 日目に帝王切開し、胸部及び腹部内臓を観察、妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；全胎児の体重を測定し、子宮内の位置、性別及び外表異常及び内臓異常を検査した。また全ての生存胎児をアルコール固定後、アリザリンレッドで染色し、骨格及び頭蓋について検査した。

結果： 概要を次表に示した。

親動物； [死亡率]

500mg/kg/日投与群の親動物 3 匹及び 250mg/kg/日の 4 匹において流産/早産がみられたため、計画殺を待たずに屠殺した。流産/早産は摂餌量及び体重の著しい減少に起因すると考えられた。

100mg/kg/日投与群の親動物 2 匹に著しい摂餌量及び体重の減少がみられたため、妊娠 15 及び 24 日に切迫屠殺した。

25mg/kg/日投与群では死亡率に検体投与による影響は認められなかった。対照群及び 500mg/kg/日投与群の各一匹が、投与時の過誤により死亡した。

[一般状態]

500mg/kg/日投与群において被毛の汚れが、250mg/kg/日以上投与群において排便なしまたは減少が認められ、100mg/kg/日以上投与群において下痢がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

25mg/kg/日投与群では一般状態に検体投与による影響は認められなかった。

〔摂餌量及び体重変化〕

100mg/kg/日以上の投与群において摂餌量及び体重増加量の減少がみられた。

25mg/kg/日投与群では検体投与による影響は認められなかった。

〔肉眼的病理検査〕

いずれの投与群においても検体投与による影響はみられなかった。

生存胎児；250mg/kg/日以上の投与群の平均体重において、対照群と比較し統計学的有意な低下がみられた。

その他、着床数、吸収胚数、胎児生存数、性比に検体投与の影響は認められなかった。外表、内臓、頭部及び骨格検査において、投与の影響と考えられる奇形及び変異の増加は認められなかった。

以上の結果より、親動物に対する影響として、100mg/kg/日以上の投与群で下痢、体重低下及び摂餌量の減少が、また100mg/kg/日投与群の2匹が切迫屠殺されたことから、本剤を妊娠ウサギに投与したときの親動物における無毒性量は25mg/kg/日であった。一方、胎児動物に対する影響として、250mg/kg/日以上の投与群で体重の低下が認められたことから、胎児動物における無毒性量は100mg/kg/日であった。また本剤は胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)			0	25	100	250	500	
1 群当り動物数			22	22	22	22	22	
親動物	一般状態 所見数 (例 数)	下痢	4(3)	2(2)	25(6)	31(12)	24(8)	
		排便無しまたは減少	0(0)	0(0)	1(1)	9(4)	12(6)	
		被毛の汚れ (尾/会陰部)	38(3)	4(1)	22(4)	21(4)	54(9)	
	死亡数 (投与時の過誤による死亡)		1	0	0	0	1	
	妊娠数 (%)		18(81.8)	22(100)	21(95.4)	22(100)	21(95.4)	
	計画屠殺時生存児妊娠腹数		18	22	19	18	17	
	切迫屠殺数		0	0	2	4	3	
	流産/早産数		0	0	0	4	3	
	体重増加量 (g)	妊娠 7~29 日	367.6	363.7	241.1	81.3@	90.7@	
		摂餌量 (g/日) 妊娠 7~29 日	120.8	121.4	109.9@	97.3@	97.1@	
	全胎児吸収数		0	0	0	0	0	
	検査親動物数		18	22	19	18	17	
	着床所見	平均黄体数		9.5	9.0	8.8	8.9	8.1
		着床数/腹		8.9	7.9	7.7	7.7	7.6
生存胎児数		8.6	7.5	7.5	7.4	7.4		
死亡胎児数		0	0	0	0	0		
早期吸収胚数/腹		0.28	0.14	0.16	0.11	0.00		
後期吸収胚数/腹		0.06	0.23	0.05	0.22	0.18		
総吸収胚数/腹		0.33	0.36	0.21	0.33	0.18		
平均体重 (g)		雄	39.84	40.95	39.96	38.05	38.07	
		雌	40.56	40.39	39.63	37.21	37.26	
		全体	40.12	40.64	39.91	37.52!	37.67!	
性比 (雄/全胎児)		0.48	0.49	0.46	0.46	0.52		
胎児動物	検査動物数 (腹数)		154(18)	166(22)	142(19)	139(19a)	134(18b)	
	外表異常	体幹	臍ヘルニア (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
			腹壁破裂 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
		頭部	眼瞼開裂 (腹数)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	内臓異常	心臓	総動脈管開存 (腹数)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
			三腔心 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
			房室弁奇形 (腹数)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
			大動脈弁肥大 (腹数)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
		腹部	脾臓欠損 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
			副腎異常 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
			肥大肝臓 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
		腎臓異常 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	

統計学的検定法及び脚注は次頁に記載

表 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/日)				0	25	100	250	500		
検査動物数 (腹数)				154(18)	166(22)	142(19)	139(19a)	134(18b)		
胎児動物	奇形	骨格異常	頭蓋	舌骨彎曲 (腹数)	1(1)	1(1)	0(0)	3(1)	1(1)	
			椎骨	頸椎弓癒合 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	
		肋骨	肋骨欠損 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)		
			肋骨癒合 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)		
	変異	外表異常	四肢	過屈曲 (腹数)		0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
				内臓異常	腹部	小膵臓 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
		小胆嚢 (腹数)	0(0)			0(0)	2(2)	2(1)	2(2)	
		骨格異常	骨盤	恥骨骨化遅延 (腹数)		0(0)	0(0)	0(0)	6(1)	0(0)
				椎骨	頸椎中心位置異常 (腹数)		0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
			肋骨		肋骨分岐 (腹数)		0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
				胸骨分節	未骨化 (腹数)	5(4)	16(6)	10(7)	9(5)	2(2)
			位置異常 (腹数)		0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	
			癒合 (腹数)	5(3)	2(1)	4(2)	0(0)	0(0)		

a: 動物番号 410 は妊娠 29 日の計画殺直前に出産した。胎児は無傷であったため、外表、内臓、頭部、骨格検査を行った。

b: 動物番号 518 は妊娠 29 日の計画殺直前に出産した。胎児は無傷であったため、外表、内臓、頭部、骨格検査を行った。

一元分散分析及び Dunnett 多重比較検定または Kruskal-Wallis 検定並びに Dunn 順位和検定 (母体体重、母体体重変化量、母体摂餌量、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数) @ : p<0.05

Cochran-Armitage 検定 (妊娠率、母体死亡率、総吸収がみられた母体数、早産数)

Bonferroni-Holm 補正を用いた Mann-Whitney の直接検定 (異常胎児の発生数)

Dunnett-Hsu 検定またはノンパラメトリックの共分散検定 (胎児体重、性比) !: p<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デュポン株式会社にある。

(13) 変異原性試験

① 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 毒 17)

試験機関：米国 BioReliance

報告書番号：

報告書作成年：2010年 [GLP 対応]

検体純度： %

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

用量設定根拠：

試験結果：結果を表 2 に示した。

3 連の試験において、検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000 μ g/plate) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-ニトロフルオレン、2-アミノアントラセン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、メタンスルホン酸メチルでは全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

表 1. 用量設定試験結果 (表中の数値は 2 連の平均値)

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				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)							
検体							
陽性 対照	2-NF						
	SA						
	9-AAD						
	MMS						
対照(DMSO)							
検体							
陽性 対照	2-AA						

: 検体の析出が認められた。

* : 2 連のうち 1 連で計測できなかったことから、1 連のみの値。

2-NF : 2-ニトロフルオレン

SA : アジ化ナトリウム

9-AAD : 9-アミノアクリジン

MMS : メタンサルホン酸メチル

2-AA : 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デュポン株式会社にある。

表 2. 本試験結果 (表中の数値は 3 連の平均値)

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					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	—	—	112	16	31	21	7	
検体	50	—	107	17	36	12	6	
	150	—	102	21	31	14	8	
	500	—	97	21	34	19	6	
	1500	—	118	18	25	13	8	
	5000#	—	114	17	30	19	4	
陽性 対照	2-NF	1.0	—	—	—	211	—	
	SA	1.0	—	894	722	—	—	
	9-AAD	75	—	—	—	—	705	
	MMS	1000	—	—	556	—	—	
対照(DMSO)	—	+	110	11	43	21	8	
検体	50	+	115	12	46	25	5	
	150	+	118	12	42	20	10	
	500	+	112	9	38	20	8	
	1500	+	107	13	42	26	8	
	5000#	+	121	13	42	23	8	
陽性 対照	2-AA	1.0	+	—	105	—	357	73
		2.0	+	737	—	—	—	—
		10	+	—	—	244	—	—

: 検体の析出が認められた。

2-NF : 2-ニトロフルオレン

SA : アジ化ナトリウム

9-AAD : 9-アミノアクリジン

MMS : メタンサルホン酸メチル

2-AA : 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デュポン株式会社にある。

② ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 毒 18)

試験機関：米国 BioReliance

報告書番号：

報告書作成年：2010 年 [GLP 対応]

検体純度： %

試験方法： ヒトから採取した末梢血リンパ球を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。

観察は 1 濃度あたり 200 個の分裂中期像について行い、試験は 2 連で行った (1 連あたり 100 個の分裂中期像について観察)。

陽性対照物質として、非活性化ではマイトマイシン C (MMC)、代謝活性化ではシクロホスファミド (CP) を用いた。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、全ての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた MMC 及び CP では染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は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デュポン株式会社にある。

表 試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	処理時間	標本作製時間	S-9 Mixの有無	有糸分裂指数(%)	構造異常を有する細胞数							数的異常を有する細胞数		判定		
						観察細胞数	ギャップ	染色分体型		染色体型			頻度(%)	観察細胞数		頻度(%)	
								Br	Ex	Br	Dic	Ring					
溶媒 対照	—	4	20	—	12.7	200	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	/	
検体	125			—	11.8	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—
	250			—	11.8	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—
	800			—	6.0	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—
陽性 対照*	0.6			—	2.7	100	0	9	9	1	0	0	\uparrow 16.0	200	0.0	/	
溶媒 対照	—	4	20	+	9.3	200	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	/		
検体	125			+	8.5	200	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—	
	250			+	8.8	200	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—	
	600			+	4.0	200	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—	
陽性 対照**	10			+	2.5	100	0	12	0	0	0	0	\uparrow 12.0	200	0.0	/	
溶媒 対照	—	20	20	—	11.7	200	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	/		
検体	31.3			—	9.5	200	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—	
	62.5			—	8.9	200	0	0	0	0	0	0	0.0	200	0.0	—	
	250			—	5.9	200	0	1	0	0	0	0	0.5	200	0.0	—	
陽性 対照*	0.3			—	3.2	100	0	8	9	1	0	0	\uparrow 15.0	200	0.0	/	

溶媒対照 : DMSO

陽性対照 * : マイトマイシン C (MMC)、** : シクロフォスファミド (CP)

Br : 切断、Ex : 交換、Dic : 交換、Ring : 環状

Fisher の正確確率検定 \uparrow : $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

③ マウスを用いた小核試験

(資料 毒 19)

試験機関：米国 DuPont Haskell Laboratory

報告書番号：

報告書作成年：2011 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD1(ICR)マウス、約 8 週齢、体重 雄 30.2～35.7g、雌 22.2～26.9g
一群雌雄各 10 匹 (24、48 時間観察毎に 5 匹を供試した。雌は 48 時間観察では溶媒対照及び 2000mg/kg 群のみ測定した。) 陽性対照群雌雄各 5 匹

投与方法： 検体を 0.5%水性メチルセルロース中 0.1%Tween-80 に懸濁し、500、1000 及び 2000mg/kg の用量で強制的に単回経口投与した。投与 24 及び 48 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上にメタノールで固定し、アクリジンオレンジで蛍光染色し骨髓標本を作製した。
シクロホスファミドを用いた陽性対照群は 24 時間後に動物を屠殺した。
各動物当たり、少なくとも 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。

用量設定根拠：

結果の判定：次の場合、陰性と判断した。

溶媒対照群と比較して、全ての検体投与群において小核を有する多染性赤血球数の平均値に統計学的有意差を伴う増加が認められない場合。且つ、検体投与群の小核を有する多染性赤血球数の増加が背景対照データの範囲内にある場合。

また次の場合、陽性と判断した。

溶媒対照群と比較して、検体 1 段階以上の濃度において、小核を有する多染性赤血球数の平均値に統計学的有意差を伴う増加が認められる場合。且つ、検体投与群の小核を有する多染性赤血球の増加に統計学的有意差を伴う用量反応が認められる場合。

結果： 骨髓標本の観察結果を次表に示した。

検体投与群の動物は、いずれの標本採取時間、用量群においても死亡例はなく、毒性徴候も示さなかった。雌雄における 24 時間の標本採取時間及び雌の 48 時間の標本採取時間においては、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。2000mg/kg 投与群の雄における 48 時間の採取時間では、小核を有する多染性赤血球数に統計学的有意差を伴う増加がみられたが、統計学的に有意な用量相関性を伴わず、当該試験期間の背景対照データの範囲内(雄で 0～8)であることから、偶発的所見であり、生物学的意義はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

陽性対照であるシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に統計学的に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、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

表 観察結果

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	赤血球 1000 個当たりの PCE (平均値±SD)	PCE/NCE (平均値±SD)	MNPCE/PCE2000 個 (平均値±SD)
24	陰性対照 (0.5%メチルセルロース中 0.1%Tween-80 液)	10 mL/kg	雄	5	522 (36)	1.100 (0.150)	1.0 (1.0)
	検体	500	雄	5	558 (61)	1.302 (0.356)	1.0 (1.0)
		1000	雄	5	536 (56)	1.179 (0.250)	1.2 (0.8)
		2000	雄	5	535 (40)	1.165 (0.188)	1.8 (2.5)
	陽性対照 (CP)	40	雄	5	485 (17)	0.943 (0.064)	21.4 (7.1)@
48	陰性対照 (0.5%メチルセルロース中 0.1%Tween-80 液)	10 mL/kg	雄	5	573 (30)	1.350 (0.168)	1.0 (1.0)
	検体	500	雄	5	525 (55)	1.129 (0.239)	0.2 (0.4)
		1000	雄	5	535 (24)	1.155 (0.105)	0.4 (0.5)
		2000	雄	5	530 (59)	1.152 (0.237)	3.0 (0.7) ↑
24	陰性対照 (0.5%メチルセルロース中 0.1%Tween-80 液)	10 mL/kg	雌	5	543 (28)	1.192 (0.126)	2.0 (2.0)
	検体	500	雌	5	541 (28)	1.187 (0.140)	1.0 (1.4)
		1000	雌	5	529 (14)	1.124 (0.062)	1.4 (1.7)
		2000	雌	5	558 (46)	1.282 (0.229)	1.2 (0.4)
	陽性対照 (CP)	40	雌	5	472 (58) ↓	0.913 (0.205) ↓	20.8 (2.9) ↑
48	陰性対照 (0.5%メチルセルロース中 0.1%Tween-80 液)	10 mL/kg	雌	4	547 (30)	1.214 (0.154)	1.2 (1.1)
	検体	500	雌	5	NA	NA	NA
		1000	雌	5	NA	NA	NA
		2000	雌	5	536 (37)	1.165 (0.179)	1.4 (2.1)

PCE : 多染性赤血球数、NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球

Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p<0.05, Dunn 順位和検定 @ : p<0.05

NA: 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(14) 生体機能への影響に関する試験

シアントラニリプロールにおける薬理試験

(資料 毒 20)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書番号：

報告書作成年：2009年 [GLP 対応]

検体純度： %

【マウス及びラットの中樞神経系に対する作用】

マウスにおける一般状態

供試動物：CrIj:CD1(ICR)系マウス、6週齢、体重 雄 29.3～33.6g、雌 23.2～27.5g

1群雌雄各3匹

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させ、0、500、1000及び2000mg/kgの用量で単回強制経口投与し、多次元観察法により一般状態を観察した。対照群には溶媒のみを投与した。一般状態は投与前日、投与1、4時間後及び1、2、3日後に評価し、体重を投与前、投与1、2及び3日後に測定した。

結果：いずれの投与群においても検体投与による一般状態及び体重の変化は認められなかった。

ラットにおける一般状態

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット、6週齢、体重 雄 160～186g、雌 128～153g

1群雌雄各5匹

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させ、0、500、1000及び2000mg/kgの用量で単回強制経口投与し、多次元観察法により一般状態を観察した。対照群には溶媒のみを投与した。一般状態は投与前日、投与1、4時間後及び1、2、3日後に評価し、体重を投与前、投与1、2及び3日後に測定した。

結果：いずれの投与群においても検体投与による一般状態及び体重の変化は認められなかった。

【雄ラットの呼吸器系に対する影響】

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット、6週齢、体重 雄 145～162g、1群雄各5匹

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させ、0、500、1000及び2000mg/kgの用量で単回強制経口投与し、呼吸状態を観察した後、無拘束呼吸機能解析装置を用いて呼吸回数(回/分)を測定した。対照群には溶媒のみを投与した。評価は投与前、投与1、4時間後及び投与1日後に行った。

[申請者注：本試験は無麻酔下で行った。]

結果：いずれの投与群においても検体投与による呼吸状態及び呼吸数の変化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デュポン株式会社にある。

	投与後時間	溶媒対照	検体 (mg/kg)		
		蒸留水	500	1000	2000
呼吸状態	投与前	NAD	NAD	NAD	NAD
	1 時間	NAD	NAD	NAD	NAD
	4 時間	NAD	NAD	NAD	NAD
	1 日	NAD	NAD	NAD	NAD
呼吸数 (回/分)	投与前	211	178	172 ↓	197
	1 時間	147	146	154	158
	4 時間	159	173	167	181
	1 日	193	188	183	182

NAD : 異常なし

Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : $p < 0.05$

【雄ラットの循環器系に対する影響】

供試動物 : Crl:CD(SD)系ラット、6 週齢、体重 雄 166~184g、1 群雄各 5 匹

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁させ、0、500、1000 及び 2000mg/kg の用量で単回強制経口投与し、無加温型非観血式血圧計を用いて血圧 (mmHg) 及び心拍数 (脈拍 ; 回/分) を測定した。対照群には溶媒のみを投与した。評価は無麻酔下で投与前日、投与 1、4 時間後及び投与 1 日後に行った。

結果 : いずれの投与群においても検体投与による血圧及び心拍数の変化は認められなかった。

	投与後時間	溶媒対照	検体 (mg/kg)		
		蒸留水	500	1000	2000
血圧 (mmHg)	投与前	109	127	114	114
	1 時間	88	97	97	91
	4 時間	104	109	105	110
	1 日	112	122	126	123
心拍数 (回/分)	投与前	498	491	470	514
	1 時間	446	433	448	471
	4 時間	475	461	452	503
	1 日	465	434	442	466

Dunnett 多重比較検定 ($p < 0.01$ でいずれも有意差なし)

以上の結果より、検体は無麻酔の生体機能に対して、最高 2000mg/kg の投与量で、症状、呼吸器及び循環器系に対する急性薬理作用を発現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デュポン株式会社にある。

シアントラニリプロールの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の概要表

試験項目	動物種	投与経路(溶媒)	用量(mg/kg)	動物数/群	作用量(mg/kg)	無作用量(mg/kg)	結果の概要
(一般症状) 中枢神経系	マウス	経口 (蒸留水)	0 500 1000 2000	雌雄各 3	—	2000	多次元観察法による観察の結果、2000mg/kgで影響なし
	ラット	経口 (蒸留水)	0 500 1000 2000	雌雄各 5	—	2000	多次元観察法による観察の結果、2000mg/kgで影響なし
呼吸器系	ラット	経口 (蒸留水)	0 500 1000 2000	雄各 5	—	2000	呼吸状態及び呼吸数とも 2000mg/kg で影響なし
循環器系	ラット	経口 (蒸留水)	0 500 1000 2000	雄各 5	—	2000	血圧及び心拍数とも 2000mg/kg で影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(15) その他 (メカニズム試験等)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

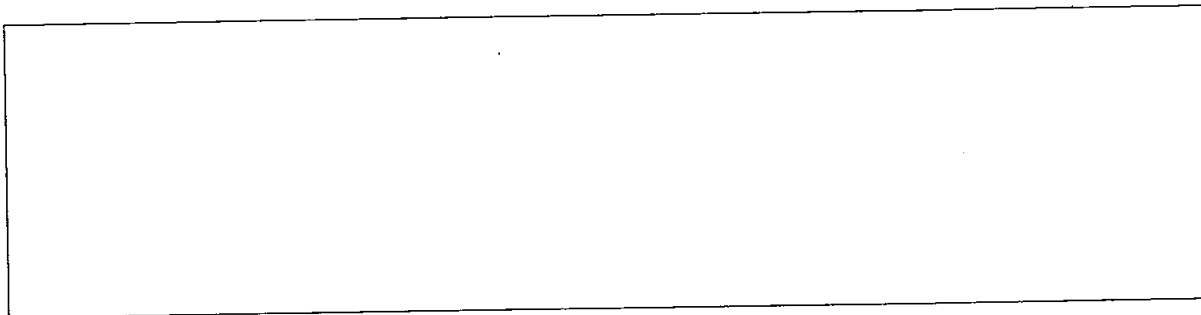
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

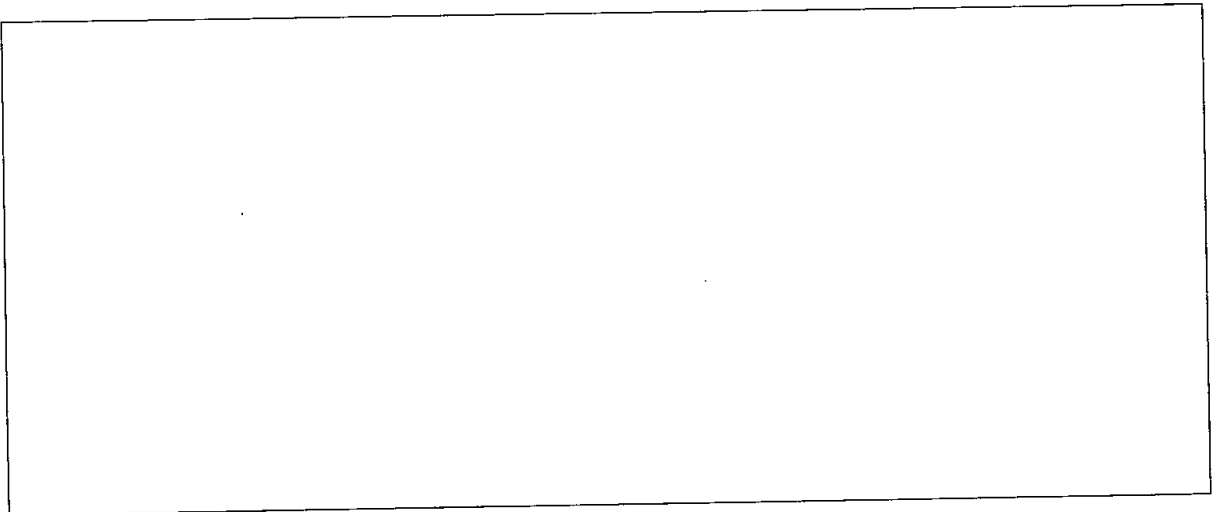
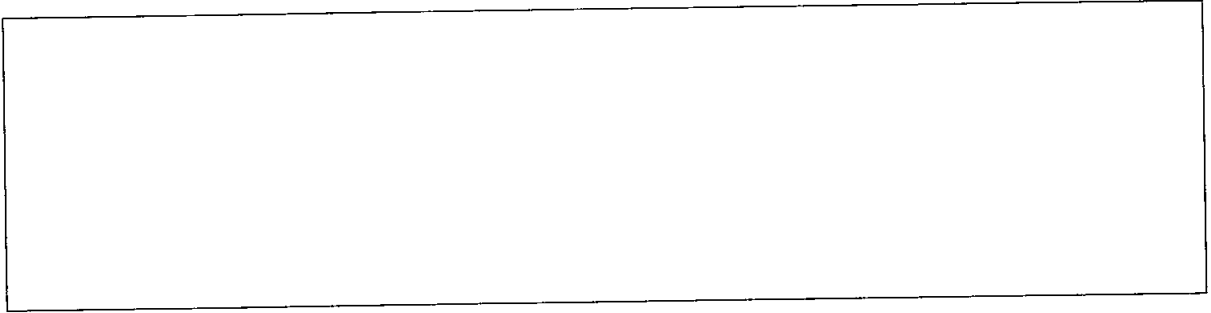
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2. 代謝物

(1) 急性毒性

①

のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒 21)

試験機関：米国 Eurofins Product Safety Laboratories

報告書番号：

報告書作成年：2009 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、投与時約 12 週齢
体重； 雌 202~230g、雌 6 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 上げ下げ法

投与方法： 胃管を用いて 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁させた検体を強制経口投与した。動物は投与前一晚絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。投与前及び投与 7、14 日目に動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	175, 550, 1750, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は観察されなかった。

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。

供試動物の体重はいずれも順調な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果から、Directive 1999/45/EC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(2) 変異原性

①

の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 毒 22)

試験機関：米国 BioReliance

報告書番号：

報告書作成年：2009年 [GLP 対応]

検体純度： %

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

用量設定根拠：

試験結果：結果を表 2 に示した。

3 連の試験において、検体は S-9Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000 μ g/plate) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-ニトロフルオレン、2-アミノアントラセン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、メタンスルホン酸メチルでは全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は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デュポン株式会社にある。

表2. 本試験結果 (表中の数値は3連の平均値)

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					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	—	—	146	9	31	16	6	
検体	50	—	150	15	29	23	5	
	150	—	140	13	28	14	5	
	500	—	134	14	32	20	6	
	1500	—	152	17	24	15	6	
	5000	—	159	15	27	17	4	
陽性 対照	2-NF	1.0	—	—	—	170	—	
	SA	1.0	—	714	545	—	—	
	9-AAD	75	—	—	—	—	1203	
	MMS	1000	—	—	372	—	—	
対照(DMSO)	—	+	172	14	38	27	8	
検体	50	+	161	12	33	32	9	
	150	+	171	11	33	25	6	
	500	+	151	13	32	27	6	
	1500	+	161	14	33	27	7	
	5000	+	140	14	31	26	5	
陽性 対照	2-AA	1.0	+	—	111	—	451	74
		2.0	+	1400	—	—	—	—
		10	+	—	—	427	—	—

2-NF : 2-ニトロフルオレン

SA : アジ化ナトリウム

9-AAD : 9-アミノアクリジン

MMS : メタンスルホン酸メチル

2-AA : 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デュポン株式会社にある。

3. 製剤

1) 10.3%水和剤 (ベネビアOD)

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製毒 1)

試験機関：米国 Eurofins Product Safety Laboratories

報告書番号：

報告書作成年：2008 年 [GLP 対応]

検体純度： 10.3%水和剤 (ベネビアOD)

組成 シアントラニリプロール ; 10.3%
水、界面活性剤 等 ; 89.7%

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、投与時約 10～11 週齢
体重； 雌 176～188g、一群雌 3 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 上げ下げ法

投与方法： 胃管を用いて検体をそのまま強制経口投与した。動物は投与前一晚絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。投与前及び投与 7、14 日目に動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は観察されなかった。

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。

供試動物の体重はいずれも順調な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーⅣに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製毒 2)

試験機関：米国 Eurofins Product Safety Laboratories

報告書番号：

報告書作成年：2008 年 [GLP 対応]

検体純度： 10.3%水和剤 (ベネビアOD)

組成 シアントラニリプロール ; 10.3%
水、界面活性剤 等 ; 89.7%

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、投与時約 8~9 週齢
体重； 雄 238~254g、雌 183~202g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体をそのまま刈毛した背部皮膚 (5cm×7.6cm) 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。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。投与前及び投与 7、14 日目に動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	雄 投与後 1 日から開始 投与後 9 日に消失 雌 投与後 1 日から開始 観察期間終了時まで継続
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

投与部位の皮膚に刺激性変化 (紅斑、落屑) が認められたが、中毒症状は観察されなかった。

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。

供試動物の体重はいずれも順調な増加が認められた。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(2) 急性吸入毒性

<試験成績提出除外>

10.3%水和剤（ベネビアOD）の急性吸入毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-③-イ

具体的理由：

当該農薬の成分物質を気化させて使用する以外の農薬であるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製毒 3)

試験機関：米国 DuPont Haskell Laboratory

報告書番号：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度： 10.3%水和剤 (ベネビアOD)

組成 シアントラニリプロール ; 10.3%
水、界面活性剤 等 ; 89.7%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣、体重；雄 3029~3145g、一群雄 3 匹

観察期間： 72 時間 (動物番号 394 は 8 日後まで観察した。)

投与方法： 検体 0.5mL を刈毛した動物の背中中の皮膚 (6cm²) にそのまま適用し、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で取り除いた。

観察項目： 暴露終了 60 分後、24、48、72 時間後、6、7 及び 8 日に適用部分の刺激性変化 (紅斑・痂皮及び浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。
投与当日及び皮膚反応評価の最終日に動物の体重を測定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

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	6 日	7 日	8 日
394	紅斑・痂皮	4	2	2	2	1	0	0	0
	浮腫	4	3	1	3	1	0	0	0
387	紅斑・痂皮	4	2	0	0	0	—	—	—
	浮腫	4	0	0	0	0	—	—	—
388	紅斑・痂皮	4	2	0	0	0	—	—	—
	浮腫	4	0	0	0	0	—	—	—
合計	紅斑・痂皮	12	6	2	2	1			
	浮腫	12	3	1	3	1			
平均	紅斑・痂皮		2	0.67	0.67	0.33			
	浮腫		1	0.33	1	0.33			

*：判定基準の最高評点

—：観察せず

供試動物全てに紅斑 (評点 1 または 2)、1 匹に浮腫 (評点 1 または 3) が認められた。2 匹の刺激性は 24 時間後までに消失した。残りの 1 匹は試験 6、7 日に落屑が観察されたが、試験 8 日までに全て消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

いずれの動物においても中毒症状、体重減少は観察されなかった。

なお、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIV（刺激性なしまたは軽微な紅斑）に分類される。

〔申請者注〕

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製毒 4)

試験機関：米国 DuPont Haskell Laboratory

報告書番号：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度： 10.3%水和剤 (ベネビアOD)

組成	シアントラニリプロール	； 10.3%
	水、界面活性剤 等	； 89.7%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣、体重；雄 2907～3219g、一群雄 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.1mL をそのまま右眼の結膜嚢内に適用した。洗眼は行わなかった。

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。結果は EEC 及び米国 EPA の基準に従って判定した。
さらに、全動物について適用後 24、48 及び 72 時間後にフルオレセインを使用して角膜損傷の有無を検査した。また、眼刺激性反応評価の最終日に体重を測定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

		項目		最高評点*	適用後時間 (時間)			
					1	24	48	72
非洗眼群	動物番号 408	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	2	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
		フルオレセイン染色による観察			NA	—	—	—
	動物番号 411	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	2	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0
			分泌物	3	3	0	0	0
		フルオレセイン染色による観察			NA	—	—	—
	動物番号 384	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
浮腫			4	2	0	0	0	
分泌物			3	3	0	0	0	
フルオレセイン染色による観察			NA	—	—	—		
合計**			330	34	8	2	0	
平均**			110	11.3	2.67	0.67	0	

*判定基準の最高評点

**申請者が Draize 法による評価点を算出した。

NA : 実施なし + : 角膜障害あり - : 角膜障害なし

供試動物全例において、結膜発赤（評点1または2）、結膜浮腫（評点1または2）及び分泌物（評点2または3）が観察されたが、適用後72時間には消失した。フルオレセインを用いた検査では全動物の角膜に損傷はみられなかった。また、毒性徴候及び体重減少はみられなかった。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIV（24時間未満に消失する軽微な影響）に分類される。

〔申請者注：GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。〕

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(4) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製毒 5)

試験機関： 米国 Eurofins Product Safety Laboratories

報告書番号：

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

検体純度： 10.3%水和剤 (ベネビアOD)

組成 シアントラニリプロール ; 10.3%
水、界面活性剤 等 ; 89.7%

供試動物： ハートレー系白色モルモット、若齢成獣、体重； 雄 342~423g
検体感作群雄 20 匹、検体非感作群雄 10 匹

観察期間： 48 時間

試験操作： [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；

惹起；

観察項目： 惹起処置終了から 24 時間及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無を下記の基準に基づいて肉眼的に観察した。

皮膚反応の程度	評点
紅斑なし	0
極めて軽微な紅斑。通常融合なし。*	0.5
軽微な紅斑。通常融合している。	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑、時に浮腫を伴う。	3

*：陽性反応とは判断されない。

評価方法： 感作反応動物数は、検体処置動物において評点 1 以上の皮膚反応が観察された動物数とする。但し、無処置動物に評点 1 以上の皮膚反応が観察された場合、無処

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

置動物における最高評点を超える評点が観察された検体処置動物数とする。

結果： 各時点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								
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	24 h	48 h
				0	0.5	1	2	3		0	0.5	1	2	3			
検体	100% 検体	6% 検体	20	0	10	10	0	0	10/20	2	13	5	0	0	5/20	50	25
	無処置	6% 検体	10	6	4	0	0	0	0/10	8	2	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照*	100% HCA**	100% HCA	10	0	3	6	1	0	7/10	2	4	3	1	0	4/10	70	40
	無処置	100% HCA	5	4	1	0	0	0	0/5	4	1	0	0	0	0/5	0	0

*試験完了日：2007年5月12日

**HCA：alpha-Hexylcinnamaldehyde

検体処理群動物では軽度（評点1）の感作性反応が24時間後に10例、48時間後に5例観察された。

一方、陽性対照群においては、24時間後に評点1が6例、評点2が1例、48時間後に評点1が3例、評点2が1例観察された。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陽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デュポン株式会社にある。

2) 18.7%水和剤 (ベリマーク SC、エスペランサ)

(1) 急性毒性試験

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製毒 6)

試験機関：米国 DuPont Haskell Global Centers

報告書番号：

報告書作成年：2008 年 [GLP 対応]

検体純度： 18.7%水和剤 (ベリマーク SC、エスペランサ)

組成 シアントラニリプロール ; 18.7%

水、界面活性剤 等 ; 81.3%

供試動物： CrI:CD(SD)系ラット、約 10 週齢、体重；雌 198.4~221.4g、一群雌 3 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 上げ下げ法

投与方法： 胃管を用いて検体を経口投与した。投与前約 16~18 時間から投与後約 3~4 時間まで絶食した。

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実施した。投与の前日、投与当日、投与後 7 日及び 14 日に動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は観察されなかった。

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。

供試動物の体重はいずれも順調な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製毒 7)

試験機関：米国 DuPont Haskell Global Centers

報告書番号：

報告書作成年：2008 年 [GLP 対応]

検体純度： 18.7%水和剤 (ベリマーク SC、エスペランサ)
組成 シアントラニリプロール ; 18.7%
水、界面活性剤 等 ; 81.3%

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、約 9 週齢
体重；雄 275.3~307.4g、雌 198.5~218.4g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体をそのまま刈毛した背部皮膚 (約 5cm×7cm) 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。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実施した。投与当日、投与後 7 日及び 14 日に動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

雄 1 例投与部位の皮膚に刺激性変化 (紅斑) が認められたが、中毒症状は観察されなかった。

複数の動物に、投与 1 日後に黒色の眼分泌物、赤色の口周囲の分泌物、被毛/皮膚の汚れが観察されたが、これらの所見は翌日には消失した。これらの所見は被覆を行ったラットに広く認められる非特異的な所見である。雌の 1 例で投与 9 日後以降に脱毛が認められたが、偶発所見と判断された。

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。

供試動物の体重はいずれも順調な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。
U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。
GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(2) 急性吸入毒性

<試験成績提出除外>

18.7%水和剤（ベリマークSC、エスペランサ）の急性吸入毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-③-イ

具体的理由：

当該農薬の成分物質を気化させて使用する以外の農薬であるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製毒 8)

試験機関：米国 DuPont Haskell Global Centers

報告書番号：

報告書作成年：2008 年 [GLP 対応]

検体純度： 18.7%水和剤（ベリマークSC、エスペランサ）
組成 シアントラニリプロール ; 18.7%
水、界面活性剤 等 ; 81.3%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣
体重；雄 2875~3052 g、一群雄 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.5mL を刈毛した動物の背部皮膚（約 6cm²）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拭き取った。

観察項目： 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑・痂皮、浮腫）
の有無を観察し、Draize 法に従って採点した。
投与当日及び皮膚反応評価の最終日に動物の体重を測定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

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
375	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
366	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
367	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0

*：判定基準の最高評点

全ての観察時点においていずれの動物にも刺激性変化は認められなかった。
全ての動物は順調な体重増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果から、シアントラニリプロール 18.7%水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないと思われる。

Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIV（刺激性なしまたは軽微な紅斑）に分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製毒 9)

試験機関：米国 DuPont Haskell Global Centers

報告書番号：

報告書作成年：2008 年 [GLP 対応]

検体純度： 18.7%水和剤（ベリマーク S C、エスペランサ）

組成 シアントラニリプロール ; 18.7%

水、界面活性剤 等 ; 81.3%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣、体重；雄 2793～3007g、一群雄 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.1mL をそのまま右眼の結膜囊内に適用した。洗眼は行わなかった。

観察項目： 適用後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。結果は EEC 及び米国 EPA の基準に従って判定した。

さらに、全動物について適用後 24、48 及び 72 時間後にフルオレセインを使用して角膜損傷の有無を検査した。投与当日及び眼刺激性反応評価の最終日に体重を測定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

項目		最高評点*	適用後時間 (時間)					
			1	24	48	72		
非洗眼群	動物番号 355	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	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
		フルオレイン染色による観察			NA	—	—	—
	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	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
		フルオレイン染色による観察			NA	—	—	—
	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	
フルオレイン染色による観察			NA	—	—	—		
合計**			330	2	0	0	0	
平均**			110	0.67	0	0	0	

*判定基準の最高評点

**申請者が Draize 法による評価点を算出した。

NA : 実施なし + : 角膜障害あり - : 角膜障害なし

供試動物 1 例において、検体適用 1 時間後の結膜に発赤 (評点 1) が記録されたが、以後の検査では消失した。残りの 2 例は全ての検査時点で刺激性反応が観察されなかった。フルオレインを用いた検査では全動物の角膜に損傷はみられなかった。

臨床症状は認められず、問題となる体重低下はみられなかった。

なお、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリー IV (24 時間以内に消失する軽微な影響) に分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(4) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製毒 10)

試験機関： 米国 Eurofins Product Safety Laboratories

報告書番号：

報告書作成年：2009 年 [GLP 対応]

検体純度： 18.7%水和剤 (ベリマークSC、エスペランサ)
組成 シアントラニリプロール ; 18.7%
水、界面活性剤 等 ; 81.3%

供試動物： ハートレー系白色モルモット 若齢成獣、体重；雄 342~414g、
検体感作群雄 20 匹、検体非感作群雄 10 匹

観察期間： 48 時間

試験操作： [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；

惹起；

観察項目： 惹起処置終了から 24 時間及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無を下記の基準に基づいて肉眼的に観察した。

皮膚反応の程度	評点
紅斑なし	0
極めて軽微な紅斑。通常融合なし。*	0.5
軽微な紅斑。通常融合している。	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑、時に浮腫を伴う。	3

*：陽性反応とは判断されない。

評価方法： 感作反応動物数は、検体処置動物において評点 1 以上の皮膚反応が観察された動物数とする。但し、無処置動物に評点 1 以上の皮膚反応が観察された場合、無処置動物における最高評点を超える評点が観察された検体処置動物数とする。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結果： 各時点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									
				感作	惹起	皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	24 h
0	0.5	1	2			3	0	0.5	1	2		3						
検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	無処置	100% 検体	10	10	0	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照*	100% HCA**	100% HCA	10	1	6	3	0	0	3/10	3	6	1	0	0	1/10	30	10	
	無処置	100% HCA	4	3	1	0	0	0	0/4	4	0	0	0	0	0/4	0	0	

*試験完了日：2009年2月19日

**HCA：alpha-Hexylcinnamaldehyde

全ての検体処理群動物の皮膚に感作反応は観察されなかった。

一方、陽性対照群においては、24時間後に評点1が3例、48時間後に評点1が1例観察された。

以上の結果から、シアントラニリプロール18.7%水和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デュポン株式会社にある。

3) 10.2%水和剤 (エクシレルSE)

(1) 急性毒性試験

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製毒 11)

試験機関：米国 Eurofins Product Safety Laboratories

報告書番号：

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

検体純度： 10.2%水和剤 (エクシレルSE)

組成 シアントラニリプロール ; 10.2%

水、界面活性剤 等 ; 89.8%

供試動物： Sprague-Dawley系ラット、約10週齢、体重；雌 170~205g、一群雌3匹

観察期間： 14日間

試験方法： 上げ下げ法

投与方法： 胃管を用いて検体をそのまま強制経口投与した。動物は投与前一晚絶食させた。

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実施した。

投与前、投与後7日及び14日に動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は観察されなかった。

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。

供試動物の体重はいずれも順調な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製毒 12)

試験機関：米国 Eurofins Product Safety Laboratories

報告書番号：

報告書作成年：2008 年 [GLP 対応]

検体純度： 10.2%水和剤 (エクシレルSE)
組成 シアントラニリプロール ; 10.2%
水、界面活性剤 等 ; 89.8%

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、投与時約 9~10 週齢
体重； 雄 300~320g、雌 188~215g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体をそのまま刈毛した背部皮膚 (5cm×7.6cm) 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。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。投与前、投与 7 及び 14 日目に動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

投与部位の皮膚に刺激性変化 (紅斑、落屑) が認められたが、中毒症状は観察されなかった。

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。

供試動物の体重はいずれも順調な増加が認められた。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(2) 急性吸入毒性

<試験成績提出除外>

10.2%水和剤（エクシレルSE）の急性吸入毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-③-イ

具体的理由：

当該農薬の成分物質を気化させて使用する以外の農薬であるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製毒 13)

試験機関：米国 Eurofins Product Safety Laboratories

報告書番号：

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

検体純度： 10.2%水和剤 (エクシレルSE)

組成 シアントラニリプロール ; 10.2%

水、界面活性剤 等 ; 89.8%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣、体重；雌 2479～2859g、一群雌 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.5mL を刈毛した動物の背中の皮膚 (6cm²) にそのまま適用し、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静かに洗い流した。

観察項目： 暴露終了 30～60 分後、24、48 及び 72 時間後、7、10 及び 14 日後に適用部分の刺激性変化 (紅斑・痂皮及び浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。刺激性の分類には 24、48 及び 72 時間後の評価のみを用いた。投与当日及び皮膚反応評価の最終日に動物の体重を測定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点*	暴露後時間						
			30～60分	24時間	48時間	72時間	7日	10日	14日
3501	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	2	1	0
	浮腫	4	2	2	2	2	0	0	0
3502	紅斑・痂皮	4	2	1	1	1	1	1	1
	浮腫	4	2	1	1	1	0	0	0
3503	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	1	1	1
	浮腫	4	2	1	1	2	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	5	5	5	5	4	3	2
	浮腫	12	6	4	4	5	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		1.67	1.67	1.67	1.67	1.33	1	0.67
	浮腫		3	1.33	1.33	1.66	0	0	0

*：判定基準の最高評点

供試動物全てに紅斑及び浮腫 (評点 1 または 2) が認められた。皮膚刺激性は 1 匹では試験 14 日までに消失したが、残りの 2 匹では軽微な紅斑及び落屑が試験終了時まで継続した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

いずれの動物においても中毒症状、体重減少は観察されなかった。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤は Xi (刺激性) に分類され、R38 (皮膚に対する刺激性) の警句が割り付けられる。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーⅢ (72 時間の時点での中等度の刺激性) に分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は区分 3 (軽度刺激性) に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製毒 14)

試験機関：米国 Eurofins Product Safety Laboratories

報告書番号：

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

検体純度： 10.2%水和剤 (エクシレルSE)

組成 シアントラニリプロール ; 10.2%

水、界面活性剤 等 ; 89.8%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣

体重；雄 2545、2850g、雌 2254g、一群雄 2 匹及び雌 1 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 麻酔薬 (テトラカイン塩酸塩 0.5%) を点眼後、検体 0.1mL をそのまま右眼の結膜嚢内に適用した。洗眼は行わなかった。

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。結果は EEC、米国 EPA 及び GHS の基準に従って判定した。また、投与当日及び眼刺激性反応評価の最終日に体重を測定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

項目			最高評点 *	適用後時間 (時間)					
				1	24	48	72		
非洗眼群	動物 番号 3401	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	3	2	1	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	1	0	0	
	動物 番号 3402	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	1	0	0	
	動物 番号 3403	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	1	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	
			分泌物	3	2	1	1	0	
合計***			330	38	26	6	0		
平均***			110	12.7	8.67	2	0		

*判定基準の最高評点

** [申請者注：報告書には角膜混濁がみられていない面積が3/4～全体という意味で評点「4」と記載されているが、角膜混濁は認められなかったことから本表では「0」と記載した。]

***申請者が Draize 法による評価点を算出した。

供試動物 2 例に虹彩炎 (評点 1) が、全例に結膜炎 (評点 1~3) が認められたが、いずれも適用後 72 時間には消失した。
また、毒性徴候はみられなかった。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。
U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーⅢ (中等度の刺激性) に分類される。
GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(4) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製毒 15)

試験機関： 米国 Eurofins Product Safety Laboratories

報告書番号：

報告書作成年：2008 年 [GLP 対応]

検体純度： 10.2%水和剤 (エクシレルSE)

組成 シアントラニリプロール ; 10.2%

水、界面活性剤 等 ; 89.8%

供試動物： ハートレー系白色モルモット、若齢成獣、体重； 雄 372~459g、
検体感作群雄 20 匹、検体非感作群雄 10 匹

観察期間： 48 時間

試験操作： [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；

惹起；

観察項目： 惹起処置終了から 24 時間及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無を下
記の基準に基づいて肉眼的に観察した。

皮膚反応の程度	評点
紅斑なし	0
極めて軽微な紅斑。通常融合なし。*	0.5
軽微な紅斑。通常融合している。	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑、時に浮腫を伴う。	3

*：陽性反応とは判断されない。

評価方法； 感作反応動物数は、検体処置動物において評点 1 以上の皮膚反応が観察された動
物数とする。但し、無処置動物に評点 1 以上の皮膚反応が観察された場合、無処
置動物における最高評点を超える評点が観察された検体処置動物数とする。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結果： 各時点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 h	48 h
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計		
感作	惹起	0	0.5	1	2	3	0	0.5		1	2	3					
検体	100% 検体	75% 検体	20	1	10	9	0	0	9/20	8	6	6	0	0	6/20	45	30
	無処置	75% 検体	10	6	4	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照*	100% HCA**	100% HCA	10	2	4	4	0	0	4/10	3	5	2	0	0	2/10	40	20
	無処置	100% HCA	5	4	1	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	0	0

*試験完了日：2008年7月10日

**HCA：alpha-Hexylcinnamaldehyde

検体処理群動物では軽度（評点1）の感作性反応が24時間後に9例、48時間後に6例観察された。

一方、陽性対照群においては、24時間後に評点1が4例、48時間後に評点1が2例観察された。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陽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デュポン株式会社にある。

4) 0.75%粒剤 (パディート箱粒剤)

(1) 急性毒性試験

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製毒 16)

試験機関：(財) 食品農医薬品安全性評価センター

報告書番号：

報告書作成年：2010年 [GLP 対応]

検体純度： 0.75%粒剤 (パディート箱粒剤)

組成 シアントラニリプロール ; 0.75%

鉱物質微粉等 ; 99.25%

供試動物： Slc:Wistar 系ラット、投与時約 8 週齢、体重； 雌 123～131g、一群雌 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 固定用量法

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液に溶解して強制経口投与した。動物は投与前 16 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。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。投与前、投与 7 及び 14 日目に動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
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

中毒症状は観察されなかった。

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。

供試動物の体重はいずれも順調な増加が認められた。

以上の結果から、GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製毒 17)

試験機関：(財) 食品農医薬品安全性評価センター

報告書番号：

報告書作成年：2010 年 [GLP 対応]

検体純度： 0.75%粒剤 (パディート箱粒剤)

組成 シアントラニリプロール ; 0.75%

鋳物質微粉等 ; 99.25%

供試動物： Slc:Wistar 系ラット、投与時約 10 週齢

体重； 雄 226～240g、雌 148～164g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 粉碎した検体を蒸留水で湿らせ、刈毛した背部皮膚 (4cm×5cm) 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。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。投与前、投与 7 及び 14 日目に動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

いずれの動物にも死亡及び症状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。

いずれの動物にも問題となる体重低下は認められなかった。

以上の結果から、GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(2) 急性吸入毒性

<試験成績提出除外>

0.75%粒剤（パディート箱粒剤）の急性吸入毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-③-イ

具体的理由：

当該農薬の成分物質を気化させて使用する以外の農薬であるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製毒 18)

試験機関：(財) 食品農医薬品安全性評価センター

報告書番号：

報告書作成年：2010年 [GLP 対応]

検体純度： 0.75%粒剤 (パディート箱粒剤)

組成 シアントラニリプロール ; 0.75%

鉍物質微粉等 ; 99.25%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、17週齢、体重；雌 3.20～3.24kg、一群雌3匹

観察期間： 72時間

投与方法： 刈毛した動物の背中の皮膚(12×8cm)に蒸留水で湿らせた検体0.5gをリント布(2.45×2.45cm)に広げ、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蒸留水とティッシュペーパーを用いて取り除いた。

観察項目： 暴露終了1、24、48、72時間後に適用部分の刺激性変化(紅斑・痂皮及び浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

投与当日及び皮膚反応評価の最終日に動物の体重を測定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

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	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0

*：判定基準の最高評点

いずれの動物においても皮膚刺激性は認められなかった。また体重も順調な増加がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果から、シアントラニリプロール 0.75%粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと思われる。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

③ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製毒 19)

試験機関：(財) 食品農医薬品安全性評価センター

報告書番号：

報告書作成年：2010年 [GLP 対応]

検体純度： 0.75%粒剤 (パディート箱粒剤)

組成 シアントラニリプロール ; 0.75%

鉍物質微粉等 ; 99.25%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、11 週齢

体重；雌 2.13~2.25kg、一群雌 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 粉砕した検体 0.1g をそのまま右眼の結膜嚢内に適用した。洗眼は行わなかった。

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。結果は GHS 及び Kay and Calandra の基準に従って判定した。また、投与当日及び眼刺激性反応評価の最終日に体重を測定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

項目				最高評点 *	適用後時間 (時間)				
					1	24	48	72	
非洗眼群	動物番号1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	NA	NA	NA	NA	
		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	1	0	0	0	
		動物番号2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
	面積			4	NA	NA	NA	NA	
	虹彩			2	0	0	0	0	
	結膜		発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
	動物番号3		角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積		4	NA	NA	NA	NA	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
		合計				330	18	4	0
	平均				110	6	1.33	0	0

NA : 該当なし

*判定基準の最高評点

検体投与1時間後に全例に結膜の発赤、浮腫及び分泌物(評点1)が認められた。
24時間後には、2例に結膜の発赤のみ(評点1)が認められたが、48時間後には消失した。

また、いずれの動物にも毒性徴候及び体重減少はみられなかった。

以上の結果から、GHS分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。
Kay and Calandra の分類では、本剤は「軽微な刺激性」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(4) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製毒 20)

試験機関：(財) 食品農医薬品安全性評価センター

報告書番号：

報告書作成年：2011年 [GLP 対応]

検体純度： 0.75%粒剤 (パディート箱粒剤)

組成 シアントラニリプロール ; 0.75%
鋳物質微粉等 ; 99.25%

供試動物： ハートレー系モルモット、7週齢、体重； 雌 354～438g、
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間： 48 時間

試験操作： [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；

惹起；

観察項目： 惹起処置終了から 24 時間及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無を下記の基準に基づいて肉眼的に観察した。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
軽度またはまばらな紅斑	1
中等度のびまん性紅斑	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デュポン株式会社にある。

結果： 各時点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		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24 時間後					48 時間後					24h	48h
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	蒸留水	50% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照*	0.4% DNCB**	0.1% DNCB	10	0	0	5	5	10/10	0	0	6	4	10/10	100	100
	80%EtOH	0.1% DNCB	10	9	1	0	0	1/10	10	0	0	0	0/10	10	0

*試験完了日：2010年9月15日

**DNCB：1-Chloro-2,4-dinitrobenzene

検体感作群及び検体非感作群の動物はいずれも皮膚反応は認められず、皮膚感作率は0%と算出された。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

IX. 動物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類 [報告書番号]	供試 動物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁	
代 1- GLP	動物代謝に 関する試験 単回投与 [] 反復投与 []	ラット	単回強制 経口投与 (10または 150 mg/kg)	吸収・排 泄	<ul style="list-style-type: none"> 血漿中 T_{max}:1.0~2.5 時間 血漿中半減期:42.3~129.0 時間 投与 48 時間以内に大部分が排 泄された。 排泄経路については用量間で差 が認められた。 主排泄経路は、低用量では尿中 で投与量の 33.3~42.3%、高用 量では糞中で 38.2~59.6%であ った。 	DuPont Haskell (2009年)	IX- 9
胆汁排 泄				<ul style="list-style-type: none"> 胆汁中に投与放射能の 10.00~ 36.54%が排泄された。 吸収率は低用量 62.6~80.4%、 高用量で 31.4~40.0%であっ た。吸収率に用量差が認められ た。 			
分 布				<ul style="list-style-type: none"> 特定臓器への蓄積は認められな かった。 雄より雌ラットにおいて組織中 濃度が高かった。 各組織中の濃度は T_{max} 以降速 やかに減少した。 			
代 謝				<ul style="list-style-type: none"> 主要代謝物として、尿及び糞中 から が認められた。 			
代 2- GLP			反復経口 投与 (10mg/kg)	吸収・排 泄、分 布、代 謝	<ul style="list-style-type: none"> 反復投与による蓄積性はみられ ず、吸収・排泄及び代謝物パタ ーンについて、単回投与との差 はなかった。 		

CY 標識体：シアノ ^{14}C -標識シアントラニリプロール

PC 標識体：ピラゾールカルボニル ^{14}C -標識シアントラニリプロール

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類 [報告書番号]	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
代 3 GLP	植物代謝に 関する試験 []	イネ	CY/PC 標識体 混合物 450g ai/ha 茎葉散布 CYまたは PC 標識体 300g ai/ha 土壌処理	分布 茎葉散布処理と比較して土壌処理試料での放射能残留が小さかった。 茎葉散布区では放射能の大部分が表面洗浄液から回収された。処理後の放射能は経時的に減衰し、可食部である穀粒への残留は微量であった。	Charles River Laboratories (2010年)	IX- 29
				代謝 主な残留成分は未変化の親化合物であった。代謝物としては、 が %TRR 以上認められた。土壌処理と茎葉散布とで、代謝物プロフィールに明確な違いは認められなかった。		
代 4 GLP	植物代謝に 関する試験 []	ワタ	CY/PC 標識体 混合物 450g ai/ha 茎葉散布 CYまたは PC 標識体 各 300g ai/ha 土壌処理	分布 茎葉散布後の放射能は経時的に減少した。土壌処理区では綿花残渣以外に 0.01mg/kg 以上の放射能は残留しなかった。いずれの処理区も綿実からは 0.01mg/kg 以上の放射能は残留しなかった。	Charles River Laboratories (2008年)	IX- 38
				代謝 主な残留成分は未変化の親化合物であった。 が最大 %TRR 生成し、その他 などが同定されたが、 いずれも %TRR 未満であった。		
代 5 GLP	植物代謝に 関する試験 []	トマト	CY/PC 標識体 混合物 450g ai/ha 茎葉散布 CYまたは PC 標識体 各 300g ai/ha 土壌処理	分布 茎葉散布及び土壌処理とも、成熟果実からは 0.01mg/kg 以上の放射能は回収されなかった。	Charles River Laboratories (2008年)	IX- 48
				代謝 主な残留成分は未変化の親化合物であった。代謝物として、 が最大 %TRR 生成した。その他 なども生成したが、いずれも %TRR 未満であった。		
代 6 GLP	植物代謝に 関する試験 []	レタス	CY/PC 標識体 混合物 450g ai/ha 茎葉散布 CYまたは PC 標識体 各 300g ai/ha 土壌処理	分布 大部分が表面洗浄液及び抽出液から回収され、植物体に取り込まれた放射能は微量であった。	Charles River Laboratories (2008年)	IX- 57
				代謝 主な残留成分は未変化の親化合物であった。 が最大 %TRR 生成した。その他 などが同定されたが、いずれも %TRR 未満であった。		

<代謝分解試験一覧表> (続き)

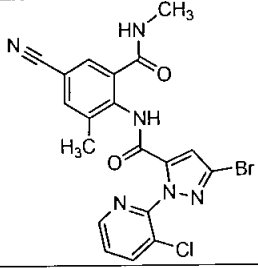
資料 No.	試験の種類 [報告書番号]	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁	
土 1 GLP	土壌中動態に 関する試験 (好氣的 湛水土壌) []	壤土	CYまたは PC標識体 0.5 µg /g 乾土 25±2℃	半 減 期	非滅菌系：20.6 日 滅菌系：67 日	Charles River Laboratories (2010年)	IX- 67
				分 解 物	湛水土壌からは放射能は速やかに消失した。主要な分解物は であり、処理 180 日後には %AR 以上となった。非抽出残渣は経時的に増加し、180 日後には約 %AR となった。		
土 2 GLP	土壌中動態に 関する試験 (好氣的土壌) []	壤土 及び シルト質 砂壤土	CYまたは PC標識体 0.4 µg /g 乾土 22±3℃	半 減 期	壤土：9.22 日 シルト質砂壤土：39.0 日	DuPont Haskell (2006年)	IX- 80
				分 解 物	シルト質砂壤土では が、 %AR 以上生成した。壤土ではこれらに加えて が %AR 以上生成した。主要な分解物は両土壌とも であり、最大で % AR 近くまで増加した。非抽出残渣は試験後半には %AR 付近を推移した。		
土 3 GLP	土壌中動態に 関する試験 (嫌氣的土壌) []	砂壤土	CYまたは PC標識体 0.4 µg /g 乾土 20±2℃	半 減 期	DT ₅₀ ：4.66 日 DT ₉₀ ：31.4 日	Charles River Laboratories (2006年)	IX- 93
				分 解 物	好氣的・嫌氣的のいずれの条件下でも分解した。 %AR を超えて生成した分解物は であり、 が %AR と比較的多く生成した。二酸化炭素及び揮発性有機化合物の生成は認められなかった。また、非抽出残渣は処理期間を通じて増加し、処理終了時には %AR となった。		

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類 [報告書番号]	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
水 1 GLP	水中動態に 関する試験 (加水分解) []	緩衝液 pH4 pH7 pH9	CY 標識体 及び PC 標識体 約 1µg/mL 15~35°C	半減期 25°Cにおける半減期； pH4：212 日 pH7：30.3 日 pH9：0.850 日 分解物 全試験区から、唯一の加水分解 物として が同定され た。その他成分はいずれも処理 放射能の %未満であった。	Inveresk (2005 年)	IX- 101
水 2 GLP	水中動態に 関する試験 (水中光分解) []	自然水 または 緩衝液 (pH4)	CY 標識体 及び PC 標識体 約 1µg/mL 25°C	半減期 緩衝液(pH4)：約 0.171 日 (東京春換算：0.79 日) 自然水：0.217 日 (東京春換算：1.00 日) 分解物 光分解物として が認められた。 は自然 水ではみられなかった。	Charles River Laboratories (2007 年)	IX- 115
土吸 1 GLP	土壌吸着性 []	鉍質土壌 (5 種)	PC 標識体 0.01~ 1.0 µg/mL 20±2°C	K_F^{ads} ：2.0535~5.0489 $K_F^{ads}_{oc}$ ：128~266	Charles River Laboratories (2006 年)	IX- 126
土吸 2 GLP	土壌吸着性 []	4 種土壌 (火山灰 土壌を 含む)	非標識体 (純品) 0.01~ 0.5 µg/mL 25±2°C	K_F^{ads} ：0.747~4.33 $K_F^{ads}_{oc}$ ：95.7~159	化学分析 コンサルタ ント (2009 年)	IX- 128

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

代謝分解物一覧表

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
P	親化合物	シアントラニ リプロール	3-ブromo-1-(3-クロロ-2-ピリジ ル)-4'-シアノ-2'-メチル-6'-(メ チルカルバモイル)ピラゾール -5-カルボキサニリド	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

代謝分解物一覧表 (続き)

記号	由来	名称(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デュポン株式会社にある。

代謝分解物一覧表 (続き)

記号	由来	名称(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デュポン株式会社にある。

代謝分解物一覧表 (続き)

記号	由来	名称(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デュポン株式会社にある。

1. 動物代謝に関する試験

¹⁴C-標識シアントラニリプロールを用いたラット体内における代謝試験

(資料 代1、2)

(資料 代1：単回投与試験)

試験機関：DuPont Haskell Global Centers(米国)

試験番号：

報告書作成年：2009年[GLP 対応]

(資料 代2：反復投与試験)

試験機関：DuPont Haskell Global Centers(米国)

試験番号：

報告書作成年：2009年[GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-シアントラニリプロール

化学名；3-プロモ-1-(3-クロロ-2-ピリジル)-4'-シアノ-2'-メチル-6'-(メチルカルバモイル)ピラゾール-5-カルボキサニリド

構造式；

*：シアノ部位 (CY 標識体)

+：ピラゾールカルボニル (PC 標識体)

標識位置、比放射能及び放射化学的純度；

標識位置	CY 標識体		PC 標識体	
	比放射能	単回投与	16.95 μ Ci/mg	単回投与
反復投与		16.95 μ Ci/mg	反復投与	17.18 μ Ci/mg
放射化学的純度	単回投与	99%	単回投与	99%
	反復投与	99%	反復投与	98%

非標識化合物の純度； %

標識位置の設定理由：

供試動物：CrI:CD[®](SD)系ラット、8週齢以上

体重 単回投与試験 雄 175.6~342.3g、雌 151.3~205.8g

反復投与試験 雄 297g、雌 203g (平均)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

試験方法：

投与；単回投与では、CY 標識化合物及び PC 標識化合物を非標識化合物で稀釈し、ポリエチレングリコールを加えて化合物濃度 2.5mg/mL(放射化学濃度 30 μ Ci/mL)及び 37.5 mg/mL(30 μ Ci/mL)の投与液を調製した。低用量は 10mg/kg、高用量は 150mg/kg とし、それぞれの低用量及び高用量を強制経口投与した。

反復投与では、CY 標識体と PC 標識体の[1:1]混合物を非標識化合物で稀釈し、ポリエチレングリコールを加えて化合物濃度 5 mg/mL(10 μ Ci/mL)の投与液を調製して最長 14 日間、低用量(10mg/kg/day)を強制経口投与した。

投与量設定根拠；

試験構成；単回経口投与試験及び反復経口投与試験の設計を以下に示す。

血液中放射能濃度推移、血液中最高濃度到達時点 (Tmax) 及び濃度半減時点 (Tmax1/2) における組織中放射能濃度分布の検討には、予め頸静脈にカニューレを挿入した動物を用いた。胆汁排泄試験では胆管にカニューレを挿入した動物を用いた。

単回投与試験の結果、雌動物の血漿及び組織中濃度が雄動物より明らかに高かったことから、反復投与試験は主に雌動物を用いた。

単回投与試験の設計概要

試験番号	標識位置*	用量	回数・経路	動物数	検討項目	採取試料及び採取時期
A	CY PC	低用量 高用量	単回 経口	雌雄 各 4 匹	血液中 濃度推移	静脈血：投与前、投与後 15 分～120 時間内で計 12 時点採取。血漿及び赤血球を分離。
B	CY PC	低用量	単回 経口	雌雄 各 1 匹	呼気への排泄	呼気：投与後 0～24 時間及び 24～48 時間に呼気へ排泄された ¹⁴ C ₂ O ₂ を捕集剤中に回収。
C	CY PC	0 (対照) 低用量 高用量	単回 経口	雌雄各 4 匹 対照群； 雌雄各 1 匹	吸収・排泄、組織分布、代謝物同定及び定量	尿、糞：投与後 0～168 時間内計 9 時点 組織：投与 168 時間後 採取した組織は結果の表に示す。 ケージ洗浄液：投与 168 時間後
D	CY PC	低用量 高用量	単回 経口	雌雄 各 4 匹	Tmax **時の 組織分布	組織：Tmax 時 採取した組織は結果の表に示す。
E	CY PC	低用量 高用量	単回 経口	雌雄 各 4 匹	Tmax 1/2 ***時の 組織分布	組織：Tmax 1/2 時 採取した組織は結果の表に示す。
F	CY PC	低用量 高用量	単回 経口	雌雄 各 4 匹	胆汁排泄、胆汁中代謝物の同定、定量	尿、糞、胆汁：投与後 0～6、6～12、12～24、24～48 時間 血液、胃腸管内容物、組織、カーカス：屠殺時(投与 48 時間後)

*CY：CY 標識体、PC：PC 標識体、** Tmax：投与後、血液中最高濃度到達時点

*** Tmax1/2：Tmax 到達後、その濃度が 1/2 に低下した時点

反復投与試験の設計概要

試験番号	標識位置*	用量	回数・経路	動物数	検討項目	採取試料及び採取時期
G	CY+ PC [1:1] [#]	低用量	反復 経口 ^{##}	雌3匹 あるいは 雌雄各3匹	血中濃度推移、 吸収・排泄、組 織分布、代謝物 同定及び定量	血液、組織：4、8、11、14日間投与の 翌日及び最終投与の3、7、12日後 尿、糞：投与開始後2～20日まで毎日 尿、糞中代謝物：投与開始後2、8、14日

[#]：CY 標識体と PC 標識体の[1:1]混合物

^{##}：投与回数（1日1回、最長14日間投与）

放射能測定；呼気中の二酸化炭素（¹⁴CO₂）及び揮発性有機物は捕集剤（水酸化ナトリウム溶液、エチレングリコール及び脱イオン水）に吸着させた後、液体シンチレーションカウンタ（LSC）で放射能を測定した。

血漿、尿、胆汁及びケージ洗浄液の放射能は LSC を用いて測定した。糞、組織、赤血球、残存餌料及びカーカスは、ホモジナイズして燃焼後、¹⁴CO₂ を捕集して LSC で測定した。

抽出、定量及び同定；放射能測定後、尿及び胆汁試料は各群各試料採取時点で雌雄別にプールした。投与放射能の90%以上が回収されるまで、最長72時間までの試料を対象とした。ギ酸を0.1%含むアセトニトリルで試料中の放射性成分を抽出し、C18カラムを用いる高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び質量分析器付き高速液体クロマトグラフィー（HPLC-MS）で定量した。糞試料はホモジナイズした後、尿試料と同様にプールし、アセトニトリルで抽出、定量した。

抽出された放射性成分について、HPLC 保持時間及び質量分析器（MS あるいは MS/MS）によるスペクトルを既存の標準品と比較して代謝物を同定した。

結果：

吸収・排泄；

血液中濃度推移(試験 A)：各供試標識化合物を単回投与後の血漿中濃度推移、最高濃度到達時点半減期及び曲線下面積（AUC）を表1に示す。

経口投与された供試化合物は速やかに吸収され、投与後1から3時間内に血漿中濃度が最高となり、ほとんどの群では投与後5から10時間以内に濃度が1/2以下に減少した。但し、CY 標識体高用量投与群雌においては、投与後69時間に最高濃度の1/2となった。低用量では明らかでなかったが、高用量の各群では投与後24から48時間に第二のピークがみられた。血漿中濃度推移について性別及び標識位置の違いによる明らかな差はみられなかった。第二のピークに基づいて算出した半減期は、低用量群で雌が雄より2倍以上長かったが、高用量では雌雄ほぼ同様であった。また、AUCについても、低用量及び高用量いずれも、雌が雄より約2.5倍大きかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1. 単回投与の血漿中濃度及び濃度推移の指標計算値 [試験 A]

投与量		低用量 (10 mg/kg)				高用量 (150 mg/kg)			
標識位置		CY		PC		CY		PC	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後経過時間		各採取時点における血漿中濃度(µg*/g)							
	0.25	1.51	3.42	1.11	3.09	25.82	26.83	33.03	25.83
	0.5	3.13	8.91	2.34	6.21	34.46	38.35	40.31	35.71
	1	5.26	10.42	3.51	7.91	39.89	38.43	37.81	45.95
	2	6.31	11.28	4.45	10.11	40.00	44.19	39.17	47.53
	4	2.60	5.82	3.92	5.15	20.78	38.38	23.96	40.37
	8	2.14	4.52	2.65	3.91	13.36	26.42	14.69	29.33
	12	2.42	3.53	2.17	3.60	14.49	23.87	17.36	28.87
	24	1.92	2.95	1.97	3.30	15.42	28.77	17.25	34.35
	48	1.30	2.35	1.47	2.54	12.19	22.49	10.52	35.34
	72	0.86	2.11	1.03	2.27	8.40	16.17	9.98	24.96
	96	0.65	1.82	1.10	2.00	5.91	11.43	7.12	17.89
	120	0.72	1.47	0.62	1.76	4.51	9.33	5.00	16.98
	144	0.54	1.44	0.57	1.57	3.59	7.43	3.92	14.50
168	0.29	1.13	0.75	1.35	2.78	6.04	2.94	11.50	
半減期(第二相) (T1/2、時間)		42.3	129.0	53.8	117.3	61.7	64.7	55.3	79.7
最高濃度到達時間 (Tmax、時間)		2.0	1.8	2.5	1.6	1.4	2.5	1.0	1.3
最高濃度の1/2到達時間 (Tmax1/2、時間)		5.0	5.0	10.0	6.0	5.0	69.0	6.0	9.0
最高濃度 (Cmax、µg*/g)		6.3	11.5	4.8	10.4	42.2	47.4	42.2	52.2
曲線下面積 (AUC、hr × µg*/g)		194.5	609.0	244.5	638.3	1726.9	3591.7	1834.2	5474.1

*:シアントラニプロール当量

血液中及び組織中濃度推移(試験 G): 反復投与期間中及び投与終了後の血液中濃度及び主な組織中濃度推移を表 2 に示す。

血漿、赤血球及び組織中濃度はいずれも 14 日間投与終了の翌日に濃度が最高となった。投与終了後、時間の経過に伴って減少し、いずれの試料についても半減期は 5.7 日以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2. 14 日間低用量(10mg/kg)反復投与動物の血液及び組織中濃度(μg 当量/g)推移 [試験 G]

試料採取時点		血漿	赤血球	血液全体	肝臓	腎臓	脂肪組織	筋肉	
投与中	第 5 日	雌	12.53	2.91	7.74	15.30	4.51	31.50	2.18
	第 9 日	雌	30.57	6.86	17.10	19.92	6.95	35.44	2.68
	第 12 日	雌	42.80	7.46	24.46	25.40	9.39	34.59	3.15
投与終了後	第 15 日	雄	14.74	2.97	7.74	6.35	4.30	2.35	0.95
		雌	60.11	10.43	30.86	30.72	10.36	44.99	4.65
	第 17 日	雌	42.68	8.49	24.93	15.07	7.79	19.24	2.73
	第 21 日	雄	6.12	1.52	3.41	1.83	1.36	0.38	0.36
		雌	19.42	5.11	10.96	6.50	4.08	5.11	1.29
	第 26 日	雌	16.05	2.57	8.71	4.31	2.39	2.41	0.88
半減期 (日)		雌	5.6	5.4	5.7	4.0	5.1	2.6	4.6
最高濃度到達 (日)		雌	15	15	15	15	15	15	15
最高濃度 (Cmax、 $\mu\text{g}^*/\text{g}$)		雌	60.1	10.4	30.9	30.7	10.4	45.0	4.7
曲線下面積 (AUC、日 $\times\mu\text{g}^*/\text{g}$)		雌	827.7	160.5	462.7	401.6	164.1	577.9	62.3

*: シアントラニプリロール当量

排泄: 試験 B にて投与後 48 時間の呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ を測定した結果、全ての試料から放射能は検出されなかった。単回投与後 168 時間及び反復投与終了から 7 日後までに尿、糞中に排泄された放射能及び動物体内の残留放射能を表 3 に、単回投与後の排泄を表 4 に、反復投与後の累積排泄量を表 5 に示す。

単回投与では、投与放射能の 88.3~96.5% が回収され、それらの大部分は投与後 48 時間以内に尿及び糞中に排泄された。尿中排泄はいずれの標識体についても同様であったが、低用量では高用量より高い割合であり、それに対応して糞中排泄の割合は高用量で低用量を上回った。尿及び糞中排泄について雌雄間に顕著な差はなかったが、尿中排泄の割合は血漿中濃度半減期の差を反映して、雄が雌より大きかった。

反復投与動物においても単回投与と同様の排泄傾向がみられ、投与放射能の 89.1~93.2% が回収され、糞への排泄が多く、体組織中の残留放射能はわずかであった。

表 3. 尿、糞及び動物体組織から回収された放射能(投与放射能に対する割合、%) [試験 C 及び G]

投与回数	単回 (投与後 0~168 時間)								反復**		
	低用量 (10 mg/kg)				高用量 (150 mg/kg)				低用量(10 mg/kg)		
標識位置	CY		PC		CY		PC		CY+PC		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
試料	尿	27.68	22.03	34.56	23.65	14.77	13.17	11.77	12.93	28.8	20.3
	ケージ洗浄液	5.62	5.35	5.23	3.40	1.66	1.12	2.27	1.08	2.8	4.5
	糞	61.53	61.59	46.75	60.64	77.57	78.60	80.10	77.57	60.8	61.9
	動物体内*	1.14	4.25	1.67	5.35	0.68	2.45	0.25	2.30	0.8	2.5
	合計***	96.54	92.64	88.25	93.00	94.96	95.06	94.54	93.72	93.2	89.1

*: 投与 168 時間後に屠殺した動物の各組織及びカーカスの合計。赤血球及び血漿の放射能を除く。**: 14 日間反復投与終了から 7 日間経過後(試験第 21 日) ***合計の値は各個体における総回収率の平均。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 4. 単回投与後、尿、糞中排泄の経時的推移(投与放射能に対する割合、%) [試験 C]

試料	投与後 経過時間 (時間)	低用量 (10 mg/kg)				高用量 (150 mg/kg)			
		CY		PC		CY		PC	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	6	14.13	4.44	14.96	4.72	6.76	2.36	4.55	1.60
	12	7.67	6.84	10.67	5.75	4.23	2.76	3.68	3.61
	24	2.88	4.57	5.25	6.51	1.86	3.52	1.90	3.94
	48	1.45	4.47	1.51	3.53	1.01	3.15	0.93	2.36
	72	0.54	1.34	0.65	1.18	0.38	0.59	0.31	0.74
	96	0.32	0.77	0.58	0.67	0.20	0.36	0.16	0.30
	120	0.22	0.39	0.35	0.29	0.15	0.21	0.09	0.18
	144	0.23	0.18	0.28	0.55	0.09	0.15	0.09	0.11
	168	0.22	0.17	0.31	0.45	0.07	0.07	0.08	0.07
	合計*	27.68	22.03	34.56	23.65	14.77	13.17	11.77	12.93
糞	6	0.35	0.50	0.06	0.13	0.15	0.28	0.02	0.00
	12	19.28	12.74	4.67	6.84	6.23	5.53	9.42	1.12
	24	26.94	28.62	29.45	26.86	47.81	21.05	54.27	20.34
	48	10.52	11.26	8.82	16.45	19.54	42.57	10.71	43.69
	72	1.95	3.49	1.43	4.31	2.65	5.51	4.01	8.46
	96	1.02	1.94	0.74	2.26	0.50	1.68	0.52	2.13
	120	0.71	1.52	0.55	1.61	0.34	0.86	0.23	0.85
	144	0.46	1.16	0.35	1.16	0.30	0.54	0.22	0.72
	168	0.38	0.61	0.70	1.08	0.14	0.59	0.72	0.54
	合計*	61.53	61.59	46.75	60.64	77.57	78.60	80.10	77.57

*合計の値は各個体における尿または糞排泄の平均。

表 5. 反復投与期間中及び投与終了後 6 日間の累積排泄量(投与放射能総量に対する割合、%) [試験 G]

投与期間中	低用量 (10 mg/kg)								
	尿		糞		投与終了後 の経過日数	尿		糞	
	雄	雌	雄	雌		雄	雌	雄	雌
第 1 日	1.54	0.92	2.76	2.75	0 (第 14 日)	28.41	19.59	58.50	57.10
第 2 日	3.22	1.68	7.03	5.37	1 (第 15 日)	28.60	19.97	59.91	58.96
第 3 日	4.87	3.27	10.77	8.22	2 (第 16 日)	28.68	20.09	60.22	59.98
第 4 日	6.62	4.63	14.38	12.45	3 (第 17 日)	28.72	20.16	60.41	60.66
第 5 日	8.41	5.87	18.52	16.08	4 (第 18 日)	28.75	20.21	60.56	61.15
第 6 日	10.54	7.30	23.00	19.80	5 (第 19 日)	28.77	20.24	60.71	61.52
第 7 日	12.80	8.92	27.27	24.77	6 (第 20 日)	28.79	20.28	60.82	61.89
第 8 日	15.03	10.37	31.81	29.46					
第 9 日	17.31	11.77	36.34	34.41					
第 10 日	19.67	13.21	40.61	38.47					
第 11 日	21.69	14.87	45.04	42.70					
第 12 日	23.80	16.47	49.82	47.44					
第 13 日	26.03	18.10	54.12	52.67					
第 14 日	28.41	19.59	58.50	57.10					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

胆管にカニューレを挿入した動物における単回投与後 48 時間の尿、糞、胆汁及び体組織中に回収された放射能から計算した吸収率を表 6 に示す。

胆汁中に投与放射能の 10.00 - 36.54% が排泄された。尿、胆汁及び体組織中の放射能を合計した吸収率は、低用量で 62.58 - 80.43%、これに対して高用量では 31.39 - 39.96% と低かった。異なる標識位置の比較では吸収率に差はみられなかった。

表 6. 単回投与による吸収率の計算結果(投与放射能に対する割合、%) [試験 F]

投与量	低用量 (10 mg/kg)				高用量 (150 mg/kg)			
	CY		PC		CY		PC	
標識位置	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 (+)	42.25	33.03	38.92	35.51	20.74	16.05	22.50	14.14
ケージ洗浄液	3.16	3.00	1.83	2.62	2.20	5.67	3.31	1.50
糞	17.49	21.58	13.48	20.04	54.90	59.62	39.29	38.25
胆汁 (+)	27.68	15.71	36.54	27.20	16.04	10.00	11.55	11.34
カーカス (+)	5.66	13.09	4.81	11.53	2.94	5.10	3.55	4.68
胃腸管 (+)	0.20	0.75	0.15	0.69	0.23	0.25	1.22	2.01
胃腸管内容物	0.57	1.79	0.69	3.99	1.95	1.67	14.41	26.64
合計	97.01	88.95	96.43	101.58	99.0	98.35	95.82	98.56
吸収率* (%)	75.80	62.58	80.43	74.93	39.96	31.39	38.81	32.17

*: (+)で示す尿、胆汁、カーカス及び胃腸管(内容物を除く)の合計。

分布; 単回投与後、血漿中濃度が最高に到達した時点 (Tmax)、最高濃度の 1/2 となった時点 (Tmax1/2) 及び投与 168 時間後における各組織中濃度を表 7 及び表 8 に、投与放射能に対する分布割合を表 9 及び表 10 に示す。

標識化合物は体内で広範囲に分布したが、低用量及び高用量いずれについても、¹⁴C-標識位置による明らかな差はみられなかった。雌雄間の比較では、全体として雄ラットより雌ラットにおいて、組織中濃度が高かった。各組織中の濃度は Tmax 以降、速やかに減少し、低用量の 168 時間後では雌ラットにおいても 2.6µg 当量/g 以下となった。また、投与放射能に対する割合もほとんどの組織で 1.0% 以下に低下した。

14 日間反復投与終了の翌日及び 7 日後の組織中濃度及び投与総放射能に対する分布割合を表 10 に示す。

組織中の放射能濃度は投与終了後 7 日間で急速に低下し、主な組織における半減期は表 2 に示したとおり 5 日未満であり、組織中への蓄積はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 7. 低用量 (10 mg/kg) 単回投与後の組織中濃度推移(μg 当量/g) [試験 C、試験 D 及び試験 E]

標識位置		CY						PC					
		雄			雌			雄			雌		
性別		Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺
試料 採取時期													
投与後時間		2.0	5.0	168	1.8	5.0	168	2.5	10.0	168	1.6	6.0	168
試料	皮膚	4.691	2.193	0.227	6.014	3.599	0.532	3.723	0.920	0.249	6.904	4.024	0.678
	全血液	7.868	2.370	0.261	8.427	5.147	1.1	4.675	1.583	0.502	8.467	4.342	1.322
	骨髓	4.953	1.537	0.087	6.452	4.051	0.298	3.526	0.872	0.108	5.685	4.394	0.295
	脳	0.528	0.185	0.012	0.652	0.513	0.056	0.383	0.137	0.015	0.593	0.566	0.074
	脂肪組織	9.634	4.178	0.033	12.328	11.628	1.487	6.541	2.295	0.041	11.387	11.693	1.932
	赤血球	7.004	1.888	0.115	7.605	4.808	0.35	3.924	0.941	0.197	7.322	3.737	0.440
	心臓	9.680	2.591	0.115	10.971	6.788	0.507	5.906	1.286	0.202	11.475	6.390	0.584
	肺	22.752	2.810	0.157	19.970	6.480	0.68	6.894	1.516	0.296	11.810	6.798	0.865
	脾臓	4.696	1.828	0.054	6.049	3.919	0.229	3.909	0.722	0.092	5.661	4.506	0.257
	肝臓	54.256	24.771	0.211	54.369	42.772	0.82	46.806	8.219	0.351	60.586	40.556	0.926
	腎臓	9.860	4.379	0.131	8.704	6.148	0.41	8.141	1.743	0.225	10.201	6.412	0.518
	胃腸管	28.863	20.307	0.087	28.216	20.531	0.504	21.907	6.339	0.134	25.126	18.326	0.489
	胃腸管 内容物	48.246	47.284	0.158	40.425	36.801	0.785	59.232	23.290	0.191	48.550	31.815	0.655
	下垂体	24.921	15.399	<LOQ	21.437	19.771	2.075	16.693	2.723	<LOQ	20.442	18.069	1.656
	甲状腺	17.962	5.032	<LOQ	26.806	12.386	1.237	10.203	2.769	0.323	11.883	16.952	1.222
	胸腺	4.536	1.312	0.063	4.782	3.226	0.232	3.086	0.674	0.121	5.001	3.448	0.347
	卵巣	—	—	—	8.577	7.134	0.917	—	—	—	9.647	8.460	0.932
	精巣	2.393	1.355	0.071	—	—	—	2.170	0.650	0.153	—	—	—
	膵臓	7.863	3.117	0.059	8.444	7.149	0.47	6.037	1.171	0.109	8.904	7.012	0.637
	副腎	16.784	8.058	0.59	19.213	17.872	2.084	12.748	5.231	1.144	18.565	27.161	2.347
血漿	10.161	3.289	0.455	10.831	5.747	1.975	6.015	2.962	1.044	10.316	5.615	2.632	
子宮	—	—	—	7.202	3.877	0.632	—	—	—	5.769	4.675	0.689	
筋肉	3.755	1.035	0.036	4.394	2.809	0.166	2.759	0.472	0.060	4.565	14.703	0.179	
膀胱	15.734	32.488	0.148	7.642	10.835	0.69	11.511	4.842	0.245	10.087	18.173	0.859	
骨	2.149	0.622	0.041	2.399	1.322	0.154	1.477	0.388	0.053	2.386	1.395	0.148	

<LOQ : 定量限界未満

— : 該当せず

表 8. 高用量(150 mg/kg)単回投与後の組織中濃度推移(μg 当量/g) [試験 C、試験 D 及び試験 E]

標識位置		CY						PC					
性別		雄			雌			雄			雌		
試料採取時期		Tmax	Tmax 1/2	最終屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終屠殺
投与後時間		1.4	5.0	168	2.5	69.0	168	1.0	6.0	168	1.3	9.0	168
試料	皮膚	21.442	9.998	2.197	36.891	16.619	4.430	22.695	8.152	0.606	32.158	7.501	5.763
	全血液	29.897	13.412	2.392	42.095	23.829	10.737	32.820	12.290	1.637	42.130	19.026	14.587
	骨髓	22.150	10.780	0.561	34.314	13.974	3.517	19.297	7.778	0.507	32.317	3.043	3.225
	脳	2.395	1.134	<LOQ	3.727	2.394	0.415	2.607	1.233	<LOQ	3.415	0.825	0.503
	脂肪組織	40.182	20.325	0.325	76.230	57.611	4.589	37.162	15.986	0.227	66.351	15.923	7.254
	赤血球	27.490	10.802	0.857	41.332	18.653	13.027	25.937	10.810	0.821	36.598	9.348	4.932
	心臓	36.731	13.095	0.978	54.362	27.275	3.590	39.907	12.573	0.696	56.941	7.221	5.007
	肺	194.270	17.156	1.299	109.350	29.837	5.282	269.140	13.995	0.924	130.220	9.517	7.732
	脾臓	31.199	9.493	0.399	34.519	13.809	1.702	24.360	8.159	0.330	40.119	3.166	2.187
	肝臓	153.620	80.013	1.693	170.720	105.960	5.500	172.990	75.537	1.326	186.120	16.510	7.582
	腎臓	41.028	18.323	0.885	49.625	26.132	3.287	48.519	17.081	0.674	50.997	5.624	4.264
	胃腸管	1198.60	110.380	0.713	408.530	90.506	2.944	1367.30	105.420	0.438	889.590	6.268	3.610
	胃腸管内容物	2405.10	1049.60	1.130	1783.50	982.960	3.937	1659.70	1345.70	0.912	1593.60	29.914	4.133
	下垂体	204.340	53.254	<LOQ	309.220	61.910	10.108	167.670	159.550	<LOQ	270.590	24.948	9.692
	甲状腺	87.248	33.446	<LOQ	136.110	63.512	10.943	120.550	40.559	<LOQ	160.540	25.021	13.381
	胸腺	21.305	9.090	0.481	33.273	13.220	2.088	21.807	7.133	0.417	28.723	4.672	3.130
	卵巣	—	—	—	59.305	41.059	7.156	—	—	—	113.650	13.032	7.546
	精巣	9.778	6.167	0.635	—	—	—	8.217	5.282	0.394	—	—	—
	膵臓	33.005	11.574	0.620	56.295	26.724	2.411	32.382	16.252	0.363	50.219	6.469	4.090
	副腎	49.676	49.197	3.582	126.780	87.086	9.771	153.650	28.328	3.604	150.730	18.577	14.244
血漿	39.531	15.560	4.305	51.161	30.584	19.287	44.481	16.608	3.178	52.368	34.387	27.050	
子宮	—	—	—	34.363	18.763	4.176	—	—	—	33.931	9.042	6.718	
筋肉	17.543	6.600	0.326	28.935	11.173	1.086	17.480	6.539	0.206	26.843	2.502	1.504	
膀胱	102.140	131.780	1.189	74.990	41.536	5.526	57.436	109.500	<LOQ	44.613	15.801	9.114	
骨	8.576	3.978	0.487	12.633	5.550	1.338	9.911	3.591	0.275	13.771	2.217	1.765	

<LOQ : 定量限界未満

— : 該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 9. 低用量 (10 mg/kg) 単回投与後の組織中分布推移(投与放射能に対する割合、%)

[試験 C、試験 D 及び試験 E]

標識位置	CY						PC						
	雄			雌			雄			雌			
性別	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	
試料 採取時期													
投与後時間	2.0	5.0	168	1.8	5.0	168	2.5	10.0	168	1.6	6.0	168	
試料	皮膚*	7.7151	3.7291	0.3846	9.8143	6.1348	0.9016	6.1877	1.5437	0.4243	11.9470	6.6409	1.1240
	全血液	1.3144	0.4877	0.0561	1.3868	1.0059	0.2649	0.8342	0.2808	0.1055	1.9691	0.6754	0.2564
	骨髓	0.0131	0.0081	0.0002	0.0151	0.0110	0.0009	0.0080	0.0018	0.0004	0.0154	0.0139	0.0008
	脳	0.0381	0.0155	0.0010	0.0568	0.0491	0.0052	0.0275	0.0106	0.0009	0.0548	0.0532	0.0062
	脂肪組織*	5.8324	2.6210	0.0209	7.3904	7.2909	0.9258	4.0058	1.4180	0.0255	7.2498	7.0911	1.1834
	赤血球	0.2902	0.1123	0.0050	0.4351	0.2825	0.0183	0.1915	0.0548	0.0063	0.3199	0.2337	0.0209
	心臓	0.3915	0.1121	0.0057	0.3818	0.2520	0.0256	0.2368	0.0476	0.0078	0.4895	0.2434	0.0246
	肺	1.2010	0.1472	0.0098	0.8853	0.3506	0.0394	0.3092	0.0851	0.0130	0.7435	0.3773	0.0399
	脾臓	0.0979	0.0447	0.0015	0.1305	0.0837	0.0065	0.0751	0.0141	0.0018	0.1252	0.0926	0.0052
	肝臓	16.5200	8.9852	0.1375	15.7930	13.9950	0.3612	14.6850	3.3304	0.1760	20.2920	14.7420	0.3970
	腎臓	0.8434	0.4035	0.0158	0.6807	0.5009	0.0395	0.6661	0.1476	0.0179	0.9119	0.5156	0.0416
	胃腸管	7.1005	4.3200	0.0390	8.6244	4.9054	0.1664	5.7586	1.5964	0.0284	8.9413	4.9212	0.1147
	胃腸管 内容物	24.5230	44.0360	0.1826	19.4980	34.1060	0.3751	45.3240	27.6340	0.1446	25.1840	25.5040	0.4573
	下垂体	0.0094	0.0047	<LOQ	0.0222	0.0053	0.0015	0.0046	0.0005	0.0000	0.0094	0.0079	0.0008
	甲状腺	0.0115	0.0056	<LOQ	0.0237	0.0080	0.0009	0.0057	0.0020	0.0002	0.0130	0.0099	0.0013
	胸腺	0.1264	0.0336	0.0018	0.1302	0.0622	0.0061	0.0646	0.0154	0.0015	0.1622	0.0944	0.0073
	卵巣	—	—	—	0.0462	0.0452	0.0072	—	—	—	0.0613	0.0443	0.0050
	精巣	0.2607	0.1400	0.0090	—	—	—	0.2143	0.0698	0.0135	—	—	—
	脾臓	0.2705	0.0619	0.0028	0.2208	0.1523	0.0199	0.1232	0.0329	0.0026	0.2389	0.1913	0.0341
	副腎	0.0472	0.0198	0.0022	0.0688	0.0474	0.0094	0.0399	0.0157	0.0017	0.0818	0.0844	0.0102
	血漿	0.3022	0.0903	0.0149	0.3889	0.1908	0.0857	0.1847	0.0963	0.0193	0.3443	0.2144	0.0849
子宮	—	—	—	0.1998	0.0594	0.0188	—	—	—	0.1151	0.0807	0.0101	
筋肉*	12.9980	3.7072	0.1270	15.0740	10.0660	0.5900	9.6557	1.6706	0.2136	16.6260	50.6840	0.6249	
膀胱	0.0540	0.1119	0.0008	0.0285	0.0414	0.0035	0.0393	0.0173	0.0006	0.0526	0.0563	0.0040	
骨*	1.3575	0.4063	0.0265	1.5049	0.8623	0.1003	0.9432	0.2507	0.0342	1.5906	0.8842	0.0946	

*: 組織の全重量は、屠殺前の体重に対して皮膚 19%、脂肪組織 7%、筋肉 40%、骨 7.3%として計算した。

<LOQ: 定量限界未満

—: 該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

表 10. 高用量 (150 mg/kg) 単回投与後の組織中分布推移(投与放射能に対する割合、%)

[試験 C、試験 D 及び試験 E]

標識位置	CY						PC						
	雄			雌			雄			雌			
性別	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	Tmax	Tmax 1/2	最終 屠殺	
試料 採取時期													
投与後時間	1.4	5.0	168	2.5	69.0	168	1.0	6.0	168	1.3	9.0	168	
試料	皮膚*	2.5142	1.2406	0.2477	4.2991	1.9240	0.5177	2.8236	0.9359	0.0670	4.1565	0.8186	0.6326
	全血液	0.4151	0.1677	0.0433	0.5950	0.2761	0.1973	0.4318	0.1326	0.0291	0.5970	0.3021	0.2413
	骨髓	0.0059	0.0013	0.0002	0.0107	0.0018	0.0008	0.0044	0.0017	0.0002	0.0069	0.0005	0.0004
	脳	0.0123	0.0052	<LOQ	0.0218	0.0139	0.0028	0.0142	0.0062	<LOQ	0.0243	0.0049	0.0030
	脂肪組織*	1.7358	0.9274	0.0135	3.2740	2.4594	0.1959	1.6990	0.6799	0.0092	3.1610	0.6407	0.2938
	赤血球	0.0814	0.0351	0.0025	0.1427	0.0823	0.0528	0.0722	0.0381	0.0021	0.1188	0.0344	0.0152
	心臓	0.0988	0.0267	0.0037	0.1371	0.0492	0.0090	0.1196	0.0298	0.0016	0.1869	0.0190	0.0133
	肺	0.7651	0.0467	0.0053	0.4141	0.0786	0.0183	1.0382	0.0441	0.0028	0.6505	0.0333	0.0283
	脾臓	0.0482	0.0128	0.0008	0.0481	0.0189	0.0028	0.0350	0.0110	0.0005	0.0591	0.0047	0.0033
	肝臓	3.1645	2.1981	0.0777	3.6784	2.7331	0.2006	4.1195	1.8477	0.0431	4.3257	0.5174	0.2387
	腎臓	0.2201	0.1199	0.0070	0.2781	0.1267	0.0233	0.2745	0.0905	0.0037	0.3114	0.0309	0.0249
	胃腸管	22.3300	1.6236	0.0164	6.0686	2.1790	0.0505	28.1170	1.6912	0.0087	18.6720	0.1139	0.0782
	胃腸管 内容物	49.0840	73.9250	0.0902	64.9900	59.7390	0.2950	42.7980	79.6630	0.0456	49.4120	1.9629	0.1827
	下垂体	0.0046	0.0022	<LOQ	0.0057	0.0019	0.0003	0.0021	0.0029	<LOQ	0.0127	0.0008	0.0003
	甲状腺	0.0058	0.0015	<LOQ	0.0097	0.0024	0.0007	0.0055	0.0018	<LOQ	0.0129	0.0014	0.0009
	胸腺	0.0341	0.0123	0.0010	0.0665	0.0167	0.0044	0.0361	0.0121	0.0006	0.0666	0.0071	0.0050
	卵巣	—	—	—	0.0188	0.0061	0.0019	—	—	—	0.0402	0.0046	0.0035
	精巣	0.0678	0.0354	0.0051	—	—	—	0.0621	0.0359	0.0027	—	—	—
	脾臓	0.0453	0.0145	0.0015	0.0923	0.0314	0.0051	0.0507	0.0277	0.0007	0.1018	0.0169	0.0111
	副腎	0.0090	0.0052	0.0010	0.0233	0.0100	0.0020	0.0186	0.0053	0.0007	0.0407	0.0047	0.0047
血漿	0.0595	0.0324	0.0108	0.1060	0.0892	0.0523	0.0936	0.0314	0.0056	0.1542	0.0816	0.0611	
子宮	—	—	—	0.0409	0.0142	0.0046	—	—	—	0.0356	0.0121	0.0101	
筋肉*	4.3301	1.7243	0.0775	7.1009	2.7208	0.2659	4.5714	1.5858	0.0479	7.3077	0.5759	0.3467	
膀胱	0.0333	0.0207	0.0004	0.0188	0.0072	0.0016	0.0179	0.0236	<LOQ	0.0131	0.0037	0.0023	
骨*	0.3861	0.1903	0.0212	0.5658	0.2463	0.0595	0.4735	0.1593	0.0117	0.6842	0.0935	0.0744	

*：組織の全重量は、屠殺前の体重に対して皮膚 19%、脂肪組織 7%、筋肉 40%、骨 7.3%として計算した。

<LOQ：定量限界未満

—：該当せず

表 11. 低用量 (10 mg/kg)、14 日間反復投与終了後の組織中濃度及び分布 [試験 G]

濃度/分布		濃度 (µg 当量/g)				分布 (投与放射能に対する割合、%)			
		雄		雌		雄		雌	
性別									
試料採取時期 (最終投与後)		第 15 日 (1 日)	第 21 日 (7 日)	第 15 日 (1 日)	第 21 日 (7 日)	第 15 日 (1 日)	第 21 日 (7 日)	第 15 日 (1 日)	第 21 日 (7 日)
試料	皮膚	4.36	1.895	17.628	4.82	0.645	0.284	2.354	0.644
	全血液	7.736	3.414	30.862	10.961	0.421	0.188	1.517	0.540
	骨髓	1.855	1.013	7.946	3.361	0.001	0.001	0.001	<0.001
	脳	0.26	0.139	1.674	0.347	0.001	0.001	0.010	0.002
	脂肪組織	2.354	0.383	44.989	5.109	0.158	0.026	1.925	0.219
	赤血球	2.971	1.517	10.429	5.111	0.008	0.004	0.035	0.017
	心臓	3.126	1.218	12.805	4.204	0.009	0.004	0.038	0.014
	肺	4.437	2.313	19.12	6.29	0.016	0.010	0.077	0.029
	脾臓	1.435	0.543	5.843	1.851	0.002	0.001	0.009	0.003
	肝臓	6.348	1.827	30.724	6.497	0.232	0.068	1.012	0.235
	腎臓	4.304	1.362	10.364	4.082	0.029	0.009	0.067	0.027
	胃腸管	3.263	0.775	15.005	2.9	0.062	0.014	0.302	0.069
	胃腸管 内容物	13.514	1.167	31.885	2.993	0.776	0.064	1.484	0.185
	下垂体	9.34	<LOQ*	29.143	12.313	<0.001	<LOQ	0.001	<0.001
	甲状腺	12.457	2.705	21.224	10.396	0.001	<0.001	0.002	0.001
	胸腺	2.152	0.699	9.022	2.984	0.003	0.001	0.014	0.005
	卵巣	—	—	19.864	5.26	—	—	0.009	0.002
	精巣	1.888	0.833	—	—	0.014	0.006	—	—
	膵臓	1.832	0.72	11.577	2.65	0.005	0.002	0.028	0.006
	副腎	7.923	3.43	28.815	9.095	0.001	<0.001	0.007	0.003
血漿	14.744	6.116	60.107	19.418	0.029	0.01	0.161	0.046	
子宮	—	—	12.565	5.157	—	—	0.016	0.007	
筋肉	0.949	0.363	4.646	1.293	0.295	0.114	1.297	0.364	
膀胱	5.203	1.838	21.375	5.145	0.001	<0.001	0.007	0.002	
骨	1.104	0.466	3.243	1.06	0.063	0.026	0.166	0.054	

* : 全試料が定量限界未満

— : 該当せず

代謝 ; 尿及び糞中代謝分解物について、単回投与試験の結果を表 12 に、反復投与試験の結果を表 13 に、単回投与動物の胆汁中代謝分解物については表 14 に示す。

同定された代謝物の化学構造及び構造が推定された代謝分解物について、図 1 に示す。親化合物シアントラニリプロールは尿及び糞中に検出されたが、胆汁中には検出されなかった。

単回投与試験では、代謝物の分布について標識位置の違いによる大きな差はみられなかった。低用量及び高用量投与動物の尿及び糞では 〇% 以上の場合があった。さらに糞中には 〇% 以上の場合があった。さらに糞中には 〇% 以上の場合があった。

も認められたが、投与放射能に対する割合は 〇% 未満であった。高

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

用量投与動物の糞中に占めるシアントラニリプロールの割合は雌雄いずれも 50%を超えていた。

胆汁試料は尿及び糞の代謝物を検討した動物（試験 C）とは別の動物（試験 F）から採取したが、多種の代謝物が検出された。個々の代謝物はいずれも投与放射能に対する割合が 50%未満であった。

CY 標識化合物と PC 標識化合物の等量混合物を 14 日間反復投与した動物について、シアントラニリプロールは第 7 日までの尿中に検出されたが、第 14 日には雌雄いずれにおいても検出されなかった。

投与開始の 1 日後、7 日間投与後及び 14 日間投与後に採取した尿及び糞中代謝物の割合を比較したところ、ほとんどの代謝物については試料採取時期による明らかな差異はみられなかった。反復投与期間中の変化として、主代謝物 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ は雄動物第 7 日までの尿中に 100% 検出されたが、第 14 日には検出されなかった。また、雌動物において糞中 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ の割合が第 14 日に 100% に増加し、雌動物尿中の $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ が第 7 日の 100% に対して第 14 日には 100% に増加した。単回投与試験で同定された代謝物と比較すると、 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 代謝物が、反復投与の雌動物糞中に約 100% 検出されたこと以外には新たな代謝物はみられなかった。

代謝経路；ラット体内での代謝分解経路について以下のとおり推定された。図 1 に推定代謝分解経路を示す。
シアントラニリプロールは、

表 12. 単回投与動物の尿及び糞中代謝物(投与放射能に対する割合、%) [試験 C]

投与量	代謝分解物の記号	CY 標識化合物				PC 標識化合物				
		尿		糞		尿		糞		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
低用量 10mg/kg	親化合物[P]*	0.33	5.42	5.06	16.77	1.09	3.58	5.38	15.04	
		合計								
	高用量 150mg/kg	親化合物[P]*	1.37	1.83	55.78	55.01	0.77	1.35	65.59	59.37
		合計								

同定された代謝分解物の化学構造は推定代謝分解経路図(図 1)に示す。

— : 検出せず、あるいは数値の報告なし。

* : *を付した代謝分解物は、スペクトル及び保持時間が既存の標準品との一致で同定された。

m/z : 記号に「m/z」が含まれる代謝分解物は、質量分析で親イオンのシグナルが弱い信頼できる娘イオンが得られず、全体の同定には至らなかった。

記号に*及び m/z のいずれも付されていない化合物は推定された代謝分解物。

分析対象試料

雄 : CY 及び PC 標識化合物、低用量及び高用量いずれも投与後 48 時間内に採取の尿及び糞

雌 : CY 及び PC 標識化合物、低用量及び高用量いずれも投与後 72 時間内に採取の尿及び糞

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 13. 反復投与動物の尿及び糞中代謝物(投与放射能に対する割合、%) [試験 G]
投与開始 (第 1 日)、中間 (第 7 日) 及び投与終了 (第 14 日) 採取試料

代謝分解物の 記号	尿						糞					
	雄			雌			雄			雌		
	1 日	7 日	14 日	1 日	7 日	14 日	1 日	7 日	14 日	1 日	7 日	14 日
親化合物[P]*	1.55	1.34	—	5.08	4.48	—	7.42	11.05	9.84	18.97	16.11	13.54
合計												

同定された代謝分解物の化学構造は推定代謝分解経路図(図 1)に示す。

— : 検出せず、あるいは数値の報告なし。

* : *を付した代謝分解物は、スペクトル及び保持時間が既存の標準品との一致で同定された。

m/z : 記号に「m/z」が含まれる代謝分解物は、質量分析で親イオンのシグナルが弱いため信頼できる娘イオンが得られず、全体の同定には至らなかった。

m/z を()で示した化合物は推定された代謝分解物。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 14. 単回投与動物の胆汁中代謝物 (試験 F)

(投与放射能に対する割合、%)

代謝分解物の記号	CY 標識化合物				PC 標識化合物			
	低用量 (10mg/kg)		高用量 (150mg/kg)		低用量 (10mg/kg)		高用量 (150mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
合計								

同定された代謝分解物の化学構造は推定代謝分解経路図(図 1)に示す。

- : 検出せず、あるいは数値の報告なし。
- * : *を付した代謝分解物は、スペクトル及び保持時間が既存の標準品との一致で同定された。

m/z : 記号に「m/z」が含まれる代謝分解物は、質量分析で親イオンのシグナルが弱いため信頼できる娘イオンが得られず、全体の同定には至らなかった。

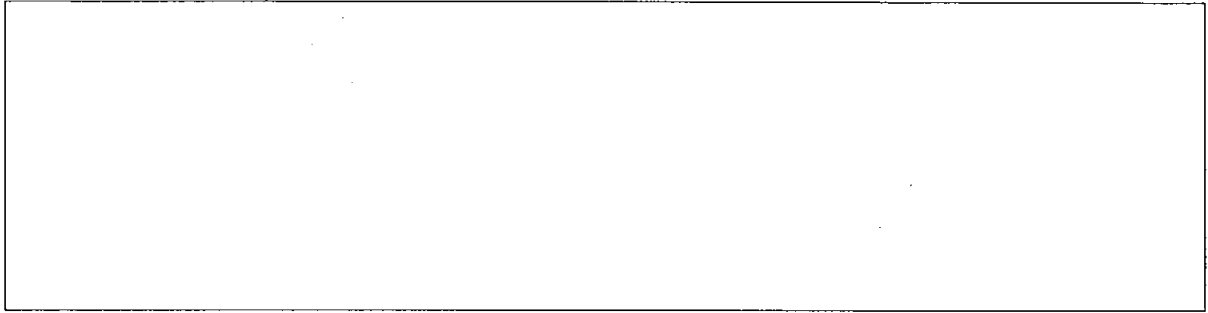
記号に*及び m/z のいずれも付されていない化合物は推定された代謝分解物。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

図1. ラットにおける推定代謝分解経路

[]内は推定代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

