

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

6. 3 ビーグル犬を用いた 52 週間の強制経口投与による慢性毒性試験

(資料：6-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の純度：

試験動物： 純系ビーグル犬、投与開始時 6 ヶ月齢、体重：雄 7.0~9.0 kg、雌 6.2~8.0 kg
1 群雌雄各 4 頭

試験期間： 1 年間（雄：2006 年 10 月 19 日~2007 年 10 月 17 日、雌：2006 年 10 月 19 日~2007 年 10 月 18 日）

投与方法： 検体を 0、30、300、1000 mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルを用いて、52 週間にわたって 1 日 1 回経口投与した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および死亡を毎日 3 回観察した（土曜および休日は 1 日 2 回）。

また、投与開始前 1 週および投与期間を通して週 1 回、全ての動物について詳細な一般状態観察を実施した。

投与期間を通して死亡はみられなかった。

検体と思われる物質を含む便が 1000 mg/kg/日投与群の雌雄全例で投与期間中、雄では 19~73 回、雌では 1~22 回の頻度でみられた。この変化は、大量に投与された検体の一部が未吸収のまま排泄されたものと考えられた。また、検体と思われる物質を含む嘔吐が 30 mg/kg/日投与群の雄 1 例、1000 mg/kg/日投与群の雄 1 例および雌 3 例に投与期間中 1~5 回の頻度で観察されたが、他の検査項目において嘔吐と関連すると考えられる変化がみられなかったこと、および病理組織学的検査において胃および消化管に検体投与の影響が認められなかったことから毒性学的意義のない変化であると考えられた。

その他として、鮮血便、嘔吐、軟便、粘性便、水様便あるいは発情出血が投与期間中にみられたが、それらの発生頻度に投与量との関連性が認められず、偶発的なものと考えられた。

(Ⅷ. 毒性)

体重変化；投与開始前1週、投与開始日および投与期間を通して週1回全ての生存動物の体重を測定した。また、剖検前にも全生存動物の体重を測定した。

投与開始から投与終了時までの体重推移を図6-3-1に示した。

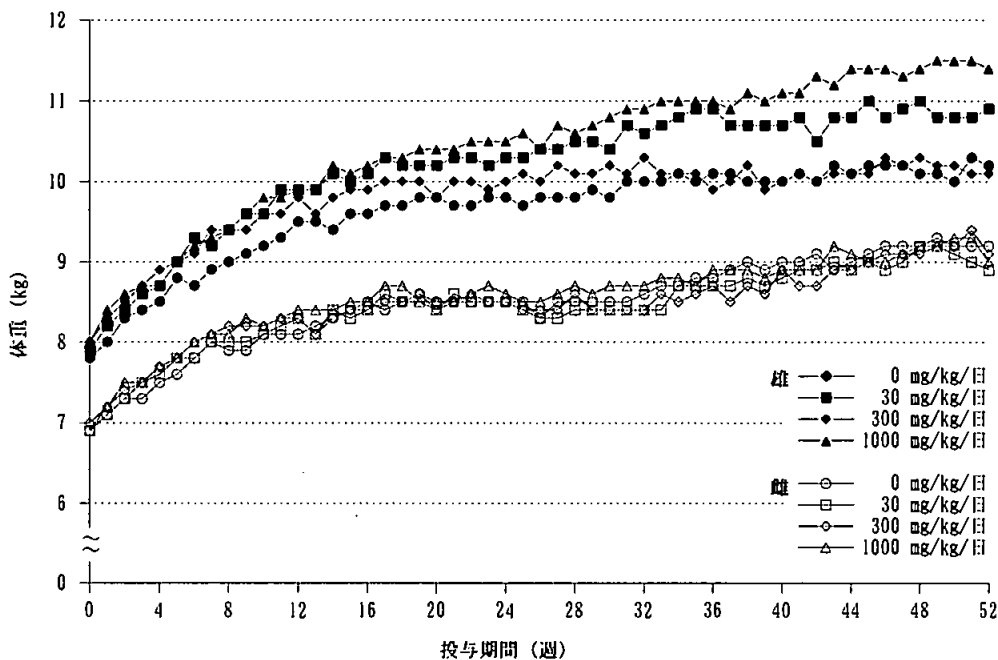


図6-3-1 体重推移

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量； 投与開始前1週から投与期間を通して摂餌量を毎日1回測定した。

投与開始から投与終了時までの体重推移を図6-3-2-1および2に示した。

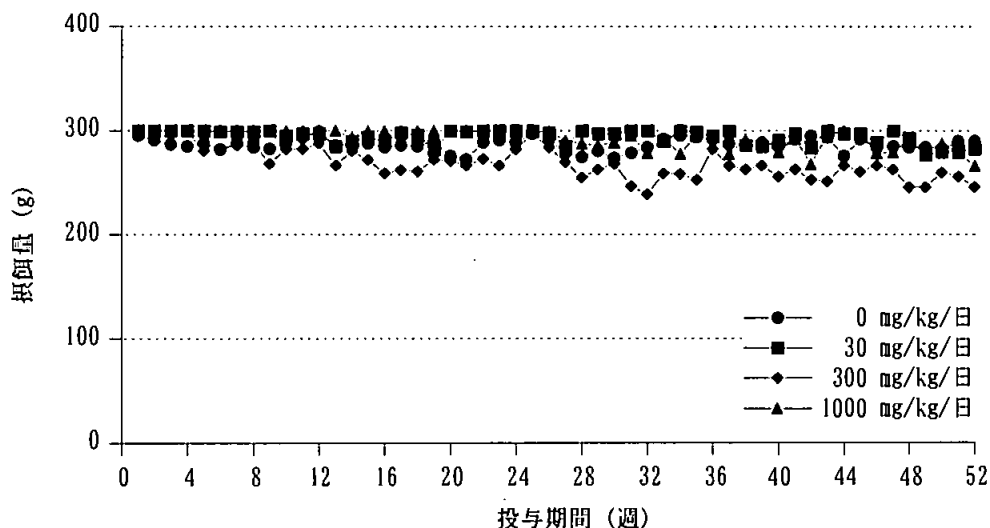


図6-3-2-1 摂餌量推移 (雄)

Dunnnettの多重比較法、**：p<0.01

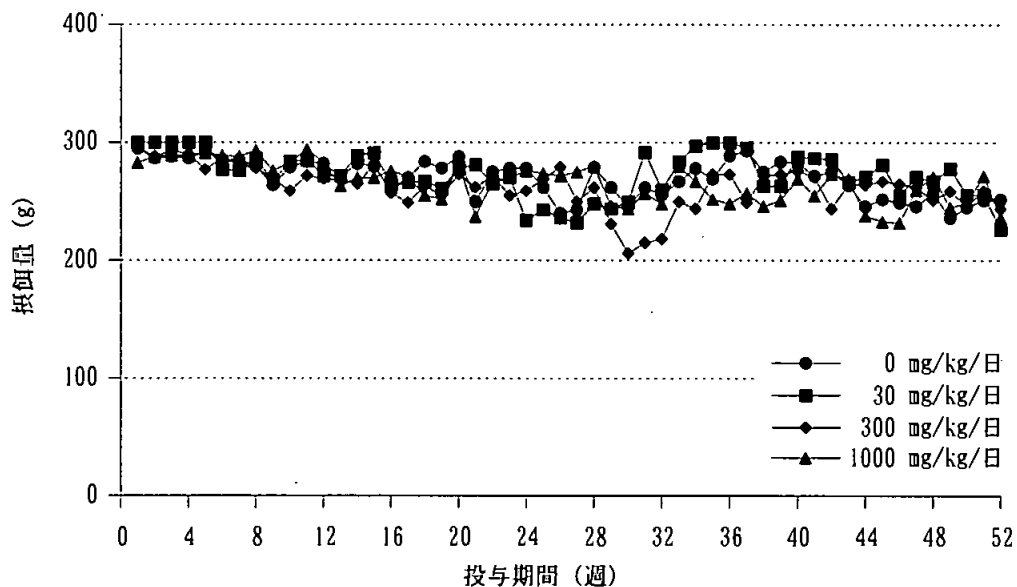


図 6-3-2-2 摂餌量推移 (雌)

300 mg/kg/日投与群の雄で投与後 35 週に対照群と比較して統計学的有意な摂餌量の低値が認められたが、単発的な変化であることから検体投与の影響でないものと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前 1 週、投与 25 および 52 週に全動物について以下の項目を検査した。

肉眼観察、前眼部、中間透光体、眼底観察

全ての検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

尿検査；投与開始前 1 週、投与 13、26、39 および 52 週に全動物を対象として新鮮尿および蓄尿を採尿し、以下の項目の測定を行った。

新鮮尿：pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、比重、色調

蓄尿：尿量、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-1 に示した。

表 6-3-1 尿検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
尿量	-1	120	126	134	89	100	92
	13	↓57	69	72	68	102	76
	26	88	96	108	88	126	98
	39	86	90	130	100	83	74
	52	108	100	138	81	95	96
比重	-1	100	99	99	99	98	99
	13	100	99	98	101	100	102
	26	103	100	101	98	99	100
	39	100	100	98	101	101	101
	52	100	♁98	♁97	100	99	100
カリウム	-1	86	97	87	87	80	78
	13	66	↓34	90	82	88	68
	26	112	79	129	89	95	95
	39	88	83	123	81	68	77
	52	137	76	111	99	98	81
塩素	-1	139	138	99	97	77	89
	13	68	↓29	49	101	106	67
	26	113	79	126	119	137	129
	39	154	113	142	117	75	104
	52	159	68	73	101	105	106

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p < 0.05$ 、♁♁ : $p < 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

30、300 あるいは 1000 mg/kg/日投与群の雄において、尿量、比重、カリウムおよび塩素に対照群と比較して統計学的有意な低値が認められたが、片性のみの変化あること、ならびに用量との明らかな関連性が認められないことから検体投与の影響でないものと考えられた。また、30 mg/kg/日投与群の雌 3 例では投与後 13、39 あるいは 52 週、300 mg/kg/日投与群の雌 2 例では投与後 52 週、1000 mg/kg/日投与群の雌 2 例では投与後 13、26 あるいは 39 週に尿潜血反応および尿沈査中に赤血球の出現が認められたが、これらの所見は、一般状態で同時期にみられた発情出血に起因するものであると考えられた。

血液学的検査；投与開始前 2 および 1 週、投与 13、26、39 および 52 週に全動物を対象として、撓側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、網赤血球率、血小板数、白血球数、白血球百分率、フィブリノーゲン量、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-2 に示した。

表 6-3-2 血液学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
網赤血球率	-2	114	100	143	63	56	69
	-1	150	133	150	83	67	92
	13	120	120	↑180	78	♁44	↓67
	26	120	120	160	114	71	86
	39	100	100	133	100	67	100
	52	120	140	160	100	71	100
プロトロンビン 時間	-2	98	100	98	82	82	82
	-1	100	100	97	78	80	77
	13	100	97	98	83	82	81
	26	98	100	98	82	80	↓80
	39	98	98	100	84	83	81
	52	100	98	98	79	79	↓78
白血球数	-2	83	87	92	112	93	111
	-1	82	87	89	92	84	101
	13	122	123	141	103	89	↑123
	26	100	115	111	94	91	↑122
	39	121	100	122	109	85	110
	52	101	92	96	97	111	111
好酸球率	-2	95	95	118	63	184	111
	-1	118	124	188	150	200	167
	13	72	↓50	63	76	248	171
	26	76	46	85	121	↑300	142
	39	111	69	78	96	317	213
	52	168	74	112	124	212	148
好塩基球率	-2	100	75	125	133	167	167
	-1	80	80	100	80	120	120
	13	100	83	100	100	160	100
	26	100	67	117	100	140	100
	39	80	100	120	67	67	67
	52	83	100	100	↓56	78	78
単球率	-2	↑139	135	96	88	100	98
	-1	136	↑151	115	92	95	86
	13	134	↑145	113	88	102	96
	26	124	138	90	75	96	96
	39	121	116	93	85	88	92
	52	126	120	80	78	102	98
大型非染色球率	-2	100	100	120	100	133	167
	-1	80	120	140	133	167	↑233
	13	86	129	143	125	↑225	175
	26	150	100	200	100	↑200	100
	39	100	100	167	60	80	80
	52	80	100	120	67	100	117

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p < 0.05$ 、♁♂ : $p < 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) 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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

30、300 あるいは 1000 mg/kg/日投与群の雄または雌において、網赤血球率、プロトロンビン時間、白血球数、好酸球率、好塩基球率、単球率および大型非染色球率に对照群と比較して統計学的有意な変動が認められたが、用量との明らかな関連性が認められない、もしくは投与開始前の値と同等であることから検体投与の影響でないものと考えられた。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査実施時に採取した血液から分離した血清または血漿を用いて、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、遊離脂肪酸、総ビリルビン、血糖、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ

对照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-3 に示した。

表 6-3-3 血液生化学的検査結果

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
AST	-2	100	90	100	86	80	♁71
	-1	88	79	91	100	82	↓79
	13	94	82	91	94	87	84
	26	93	90	90	96	81	81
	39	83	93	100	93	90	↓76
	52	104	96	107	93	83	77
ALT	-2	83	90	93	108	115	92
	-1	75	83	86	107	103	90
	13	↓69	76	↓69	103	110	94
	26	70	77	75	103	97	83
	39	65	78	70	113	113	84
	52	80	88	83	119	107	100
総コレステロール	-2	117	118	122	97	107	108
	-1	116	113	120	96	101	111
	13	111	113	124	103	101	114
	26	105	104	↑127	110	139	106
	39	107	105	123	107	104	111
	52	94	96	115	120	133	122

Dunnell の多重比較法、↑↓ : $p < 0.05$ 、♁♂ : $p < 0.01$
 表中の数値は对照群に対する変動率 (%) を示した。

表 6-3-3 血液生化学的検査結果 (続き)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
トリグリセライド	-2	105	82	91	124	112	135
	-1	85	77	92	117	100	128
	13	105	90	115	105	100	95
	26	125	106	119	157	↑207	107
	39	108	83	142	123	95	95
	52	71	59	71	100	114	71
リン脂質	-2	113	114	121	97	106	107
	-1	114	111	115	98	104	112
	13	110	112	119	103	101	114
	26	103	104	↑125	107	129	108
	39	104	106	↑123	104	103	113
	52	98	98	119	116	124	119
尿素窒素	-2	83	92	100	91	109	91
	-1	92	100	108	91	109	109
	13	80	87	87	↓79	107	100
	26	93	93	93	79	114	79
	39	100	93	107	85	115	92
	52	93	100	93	85	100	85
クレアチニン	-2	86	98	88	96	102	92
	-1	92	102	88	96	100	90
	13	86	98	83	100	100	95
	26	86	93	↓82	98	97	87
	39	↓81	96	83	102	100	100
	52	89	101	87	102	95	90
カリウム	-2	104	102	100	96	98	98
	-1	104	102	100	94	96	98
	13	102	98	102	↓90	92	92
	26	109	102	107	98	98	96
	39	102	100	104	93	100	100
	52	104	104	104	94	96	96
カルシウム	-2	102	102	104	97	97	97
	-1	102	101	102	96	↓96	97
	13	99	99	101	97	↓94	97
	26	99	97	100	98	↓97	97
	39	100	99	100	97	↓94	98
	52	99	97	101	99	↓96	98

Dunnnettの多重比較法、↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

表 6-3-3 血液生化学的検査結果 (続き)

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
無機リン	-2	106	112	102	95	98	108
	-1	106	↑114	98	95	95	105
	13	106	113	104	93	96	111
	26	↑116	↑121	116	87	103	103
	39	114	117	109	↓74	90	103
	52	115	112	118	89	97	105
アルブミン	-2	103	97	100	100	100	97
	-1	107	97	97	97	97	97
	13	103	94	97	106	97	103
	26	103	↓94	100	100	94	97
	39	103	97	100	100	94	97
	52	103	94	103	106	100	103

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p < 0.05$ 、◇◇ : $p < 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

30、300 あるいは 1000 mg/kg/日投与群の雄または雌において、AST、ALT、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、尿素窒素、クレアチニン、カリウム、カルシウム、無機リンおよびアルブミンに対照群と比較して統計学的有意な変動が認められたが、いずれも用量との明らかな関連性が認められない、もしくは投与開始前の値と同等であることから検体投与の影響でないものと考えられた。

臓器重量：試験終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、副腎、胸腺、脾臓、心臓、肺、顎下腺、肝臓 (胆嚢を含む)、
 膵臓、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、前立腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-4 に示した。

表 6-3-4 臓器重量結果

性別	投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
	屠殺時体重	108	98	111	96	97	97
肺	重量	114	117	117	104	110	↑117
	対体重比	104	118	106	109	↑114	◇122
膵臓	重量	101	106	95	119	138	123
	対体重比	95	110	86	129	↑153	129
腎臓 (右)	重量	121	109	↑127	93	102	98
	対体重比	110	110	114	100	105	100
腎臓 (左)	重量	118	105	118	102	98	103
	対体重比	110	110	105	105	100	105

Dunnnett の多重比較法、↑↓ : $p < 0.05$ 、◇◇ : $p < 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) 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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1000 mg/kg/日投与群において、雄では、腎臓（右）重量の高値、雌では肺の重量および対体重比の高値、300 mg/kg/日投与群の雌では、肺および膵臓の対体重比の高値が認められた。これらの変動は統計学的に有意であったが、片性のみの変化であること、また背景値の範囲内であることから検体投与の影響ではないものと考えられた。下表に雄の右腎臓重量、雌の肺および膵臓重量の測定値および背景データを示した。

雄の右腎臓重量、雌の肺および膵臓重量の測定値と背景データ

投与量 (mg/kg/日)	雄		雌	
	右腎臓(絶対重量 g)	肺(絶対重量 g)	肺(対体重比%)	膵臓(対体重比%)
0	20.6±2.8	58.4±5.4	0.65±0.01	0.17±0.03
30	25.0±3.4	61.0±4.4	0.71±0.04	0.22±0.02
300	22.4±1.6	64.1±5.8	↑0.74±0.06	↑0.26±0.06
1000	↑26.1±3.0	↑68.3±5.0	⇕0.79±0.04	0.22±0.04
背景値範囲	17.0~30.7	47.2~82.6	0.59~0.92	0.13~0.33

Dunnellの多重比較法、↑↓: p<0.05、⇕: p<0.01

表中の数値は、群平均値±標準偏差を示す。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

所見のみられた項目を表6-3-5に示した。

表6-3-5 肉眼的病理検査結果

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
胸腺	小型化	0	0	1	0	0	0	0	0

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

Fisherの直接確率検定、統計学的有意差なし

300 mg/kg/日投与群の雄において、胸腺の小型化が4例中1例のみられたが、用量との明らかな関連性が認められないこと、および片性のみの変化であることから検体投与の影響ではないものと考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。

大脳、小脳、橋、延髄、脊髄、視神経、坐骨神経、眼球、涙腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、大動脈、鼻部、喉頭、咽頭、気管、肺、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下腺、耳下腺、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膈、乳腺、胸骨、大腿骨、大腿部骨格筋、皮膚、肉眼的異常部

全ての投与群において、病理組織学的所見の発生頻度に統計学的有意な差は認められなかった。また、検体投与の影響も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

以上の結果から、本剤のイヌを用いた52週間強制経口投与試験において、最高投与量の1000 mg/kg/日でも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄ともに1000 mg/kg 体重/日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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

7. 繁殖毒性および催奇形性

7. 1 ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料：7-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover 系ラット (BrlHan:WIST@Jcl [GALAS])

投与開始時 4 週齢、体重；雄 103~121 g、雌 89~102 g、1 群雌雄各 24 匹

投与期間： P 世代；投与開始から F₁ 哺育児の離乳時までの約 18 週間

F₁ 世代；離乳時から F₂ 哺育児の離乳時までの約 18 週間

投与方法： 検体を 0、200、2000 および 20000 ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。所定量の被験物質を基礎飼料の一部と乳鉢内で予備混合し、次に所定濃度になるよう基礎飼料を加え、混合機で攪拌した。被験物質混合飼料の調製は 2~5 週間に 1 回行った。

投与量設定根拠：

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を表 7-1-1 にまとめた。

一般状態および死亡率；全試験期間を通して、全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

体重および摂餌量；雄の体重は、投与開始日、育成期間および繁殖期間は週 1 回および剖検日、雌の体重は、投与開始日、育成期間は週 1 回、繁殖期間は妊娠 0、7、14、20 日および哺育 0、4、7、14、21 日ならびに剖検日に測定した。摂餌量は、雌雄ともに週 1 回測定した。なお、交配期間については、摂餌量の測定は行わなかった。

交配および妊娠の確認；交配は雌の発情を膺垢で調べ、雌雄 1 対 1 で同居させ、翌日、膺栓あるいは膺垢中の精子の有無により交尾を確認した。膺栓あるいは膺垢中の精子のいずれかが認められた日を妊娠 0 日とした。

妊娠の確認は、分娩の有無および子宮内の着床痕の有無によって行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

繁殖性に関する指標；交配開始前、交配および妊娠期間の観察に基づき、以下の指標を算出した。

性成熟：F₁ 雌雄を対象に、雄では包皮分離、雌では膈開口の完了日齢および体重を記録した。

性周期：観察期間中に発情期の膈垢像が繰り返し認められた場合、発情周期正常と判断し、正常な発情周期を示す雌の百分率を算出した。

発情周期長：発情期から次の発情期の前日までの日数とし、観察期間中の個体別平均日数から各群の平均日数を算出した。

$$\text{雄の交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雄数}}{\text{交配に用いた雄数}} \times 100$$

$$\text{雌の交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雌数}}{\text{交配に用いた雌数}} \times 100$$

$$\text{受胎率 (\%)} = \frac{\text{妊娠雌数}}{\text{交尾を認めた雌数}} \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{正常出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

妊娠期間：交尾を認めた日から分娩完了までの日数

着床数：剖検時の子宮内の着床痕数

産児数：哺育0日に正常に出産した腹ごとの生存児数と死亡児数の合計

$$\text{性比} = \frac{\text{総雄産児数}}{\text{総産児数}}$$

$$\text{哺育0日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育0日の生存児数}}{\text{産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育4日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育4日の生存児数}}{\text{哺育0日の生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育7日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育7日の生存児数}}{\text{哺育4日に選抜した児数}} \times 100$$

$$\text{哺育14日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育14日の生存児数}}{\text{哺育4日に選抜した児数}} \times 100$$

$$\text{哺育21日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育21日の生存児数}}{\text{哺育4日に選抜した児数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

精巣の精子頭部数、精巣上体の精子数、運動性および形態：剖検時に右側精巣および精巣上体尾部から精子頭部および精子を採取した。精子頭部数は血球計算盤により、精子数および運動性は精子自動解析装置 (TOX IVOS) を用いて検査し、形態は 10% 中性緩衝ホルマリンで固定後、顕微鏡で観察した。以下に単位を示した。

精子頭部数：総数および精巣 1g 当たりの数

精子数：総数および精巣上体 1g 当たりの数

運動性：自動性を示す精子の百分率

形態：200 個当たりの正常形態精子の百分率

肉眼的病理検査；各世代とも、死亡動物を含む全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

臓器重量；試験途中で死亡した動物を除く全ての親動物について、脳、甲状腺、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮（頸部と卵管を含む）、精巣、精巣上体、精囊（凝固腺とともに分泌物含む）および前立腺の重量を測定した。F₁ および F₂ 離乳児については、各腹の雌雄それぞれ 1 匹について、脳、脾臓、胸腺および子宮の重量を測定した。

病理組織学的検査；対照群および高用量群の全ての親動物について卵巣、卵管、子宮、膈、精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺、下垂体および副腎の病理組織学的検査を実施した。また、臓器重量測定において変化がみられた臓器のうち、肝臓については対照群を含む全投与群の P および F₁ 雌雄親動物、腎臓については対照群を含む全投与群の P および F₁ 雄親動物、甲状腺については対照群と高用量群の全ての F₁ 雌親動物を対象に病理組織学的検査を実施した。また、F₁ 雌親動物について、対照群と高用量群から無作為に 10 匹を選別し、卵巣の原始卵胞の数を数えた。

表 7-1-1 交配・調整・選抜および観察・検査項目概要

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	主要な検査項目
P	育成 (10 週)		体重および摂餌量を週 1 回間隔で測定。7 週終了時から性周期を検査。
	交配 (3 週)	雌雄 1 対 1 で交配。交尾は、膣栓あるいは膣垢中の精子の有無で確認 (妊娠 0 日)	交配状況の観察。
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、7、14、20 日目体重、摂餌量を週 1 回測定。妊娠状況の観察。
	出産		出産状況の観察。
	哺育 (3 週)	出産後 4 日目に各同腹児数を雄 4 匹、雌 4 匹に調整 (不可能な場合、雌雄計 8 匹)	産児数、死産児数、外表異常および性別検査。 母動物について哺育 0、4、7、14、21 日目体重および摂餌量を週 1 回測定。 哺育 0、4、7、14 および 21 日目に生存児数観察。 哺育 0、4、7、14 および 21 日目に児体重測定。 途中死亡および 4 日目に選抜されなかった児動物について肉眼的病理検査。
	離乳	継代用の各群雌雄 24 匹ずつを対照群、低用量群、中用量群および高用量群からそれぞれ無作為に選抜	哺育児の離乳後、全ての親動物について肉眼的病理検査および臓器重量測定。対照群および高用量群の全親動物について生殖器官、下垂体および副腎の病理組織学的検査。また、臓器重量測定において変化がみられた臓器の病理組織学的検査。全ての雄親動物について精子検査。 継代用以外の全ての児動物の肉眼的病理検査。また、全ての群の各腹雌雄 1 匹ずつの児動物について臓器重量測定。
F ₁	育成 (10 週)		性成熟の観察
	交配 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
	哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離乳		(P 世代に準ずる)
F ₂		離乳後に全ての親動物を安楽死	離乳後に全ての児動物について肉眼的病理検査。また、全ての群の各腹雌雄 1 匹ずつの児動物について臓器重量測定。

結果：概要を表 7-1-2 に示した。

死亡率； 全ての投与群において死亡例はみられなかった。

一般状態； 検体投与に起因する中毒症状は、いずれの投与群においてもみられなかった。

体重； 親動物に関しては、P 世代の雄親動物において、20000 ppm 群では 3~18 週、2000 ppm 群では投与 8~9 週に平均体重の統計学的有意な高値がみられたが、F₁ 世代の雄親動物に同様な変化がみられていないことから偶発的な変化と考えられた。雌親動物の平均体重は P および F₁ 世代ともにいずれの投与群でも対照群とほぼ同様であった。

児動物に関しては、20000 ppm 群の F₁ 雄哺育児および 2000 ppm 群の F₁ 雌雄哺育児の哺育 21 日の平均体重に統計学的有意な高値がみられたが、F₂ 雌雄哺育児の体重は対照群と同様であったことから偶発的な変化と考えられた。

体重増加量； P 世代の 2000 および 20000 ppm 群の雄親動物において、体重増加量の統計学的有意な高値が育成期間の後半あるいは投与期間を通してみられたが、F₁ 世代の雄親動物に同様な変化がみられていないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。雌親動物の平均体重増加量は P および F₁ 世代ともにいずれの投与群も対照群とほぼ同様であった。

摂餌量； P および F₁ 世代の 2000 および 20000 ppm 群の雄あるいは雌親動物において、平均摂餌量の統計学的有意な高値が散発的あるいは試験期間を通してみられたが、摂餌量の高値には毒性学的意義はないものと判断した。

繁殖能力； 性成熟、性周期、発情周期長、交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間、着床数、性比、精巣上体精子数ならびに正常形態精子率に統計学的有意な差はみられなかった。20000 ppm 群において、F₂ 世代の産児数に統計学的有意な低値が認められた。しかしながら、20000 ppm 群の F₁ 雌親動物の着床数と F₂ 産児数との差 (F₂ 胚・胎児の死亡数に相当する) は対照群と同等であったことから、同投与群において胚・胎児死亡は誘発されなかったと考えられること、20000 ppm 群の F₁ 雌親動物の着床数 (11.0) 中略者注 は同施設における同系統ラットを用いた繁殖毒性試験 (計 7 試験) の背景データの範囲内 (11.0~13.8) であったこと、さらに 20000 ppm 群の F₁ 雌親動物の卵巣の原始卵胞数は対照群と同等であったことから 20000 ppm 群でみられた F₂ 世代の産児数の統計学的有意な低値は偶発的な変化と考えられた。また、200 および 2000 ppm 投与群において P 雄親動物の精子頭部数に統計学的有意な低値が認められたが、用量反応関係が明確ではない、および F₁ 世代に有意な変化がみられないことから偶発的な変化と考えられた。

中略者注 1 :

生存率； F₁およびF₂のいずれの投与群においても、対照群とほぼ同等であった。

臓器重量；親動物に関しては、20000 ppm 群において、肝臓の絶対重量ならびに対体重比の統計学的有意な増加がP およびF₁世代の雌雄でみられた。また、副腎の絶対重量ならびに対体重比の有意な増加がP 雄、副腎の対体重比の有意な増加がF₁雄、腎臓の絶対重量の統計学的有意な増加がP 雄、甲状腺の絶対重量ならびに対体重比の有意な増加がF₁雌でみられた。なお、20000 ppm 群のP 雄でみられた脳ならびに脾臓の対体重比の有意な減少は、体重の増加に起因したものであると考えられた。また、200 ppm 群におけるP 雌の子宮の対体重比の有意な減少ならびに2000 ppm 群におけるF₁雌の卵巣の絶対重量の有意な増加は、用量反応関係が明確ではないことから偶発的な変化と考えられた。

児動物に関しては、200 ppm 群のF₁雌離乳児で脳の絶対重量の統計学的有意な増加、2000 ppm 群のF₁雌離乳児で胸腺の絶対重量の有意な増加がみられたが、用量反応関係が明確ではないことから、偶発的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査；親動物および児動物の全ての世代ならびに全ての投与群においても、検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；20000 ppm 群のP 雄およびF₁雄において肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(VIII. 毒性)

みられ、P 雄では、その発生頻度に統計学的有意な増加が認められた。2000 および 20000 ppm 群の P 雄において腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の発生頻度に有意な増加が認められた。F₁ 雄では、近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の発生頻度に有意な差は認められなかったが、程度による評価では 20000 ppm 群において中等度の程度を有する近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の発生頻度に有意な増加が認められた。また、P 雄の 2000 ならびに 20000 ppm 群においても中等度の程度の発生頻度に有意な増加が認められた。下表に雄の腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の程度による評価結果を示した。

近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着の程度による評価結果

世代 (性別)		P 雄				F ₁ 雄			
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
臓器	所見/検査動物数	24	24	23	23	22	24	24	21
腎臓	近位尿細管								
	上皮細胞硝子滴沈着								
	+	14	14	14	6	15	15	12	8
	++	3	3	8*	17**	3	3	6	12**
	合計	17	17	22	23	18	18	18	20

Mann-Whitney U test, * : p<0.05, ** : p<0.01

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

程度 : +、軽度 ; ++、中等度

以上の結果より、本剤を 2 世代にわたって飼料中に混入して投与した場合、親動物では 20000 ppm の P および F₁ 雄に腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および肝臓ならびに副腎重量の増加、さらに P 雄では腎臓重量の増加がみられた。P および F₁ 雌では肝臓重量の増加、さらに F₁ 雌では甲状腺重量の増加がみられた。2000 ppm では P 雄に腎臓の近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着がみられた。

2000 および 20000 ppm 群の P および F₁ 雄でみられた腎臓重量の増加を伴う、あるいは伴わない近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着は、α₂u-グロブリン沈着に起因することが同施設で実施した同系統ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 5-1) により確かめられている。α₂u-グロブリンはヒトでは産生されないため、α₂u-グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラット特有の病変であると考えられている。20000 ppm 群の P および F₁ 雄において肝臓の重量増加を伴った小葉中心性肝細胞肥大、20000 ppm 群の P および F₁ 雌において肝臓重量の増加がみられたが、病理組織学的検査において肝臓実質の傷害を示唆する所見がみられなかったことから、これらの変化は検体の代謝分解に対する適応性反応と考えられた。また、20000 ppm 群の P および F₁ 雄ならびに F₁ 雌の副腎あるいは甲状腺重量の増加は、病理組織学的検査において異常所見がみられなかったことから、検体の大量投与に対する適応性反応であり、毒性影響ではないと考えられた。

児動物では全投与群において検体投与の影響は認められなかった。また、親動物の繁殖能力ならびに児動物の発生および発育に対する悪影響は、全投与群において認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、親動物および児動物のいずれに対しても 20000 ppm (P : 雄 1468 mg/kg 体重/日、雌 1754 mg/kg 体重/日、F₁ : 雄 1581 mg/kg 体重/日、雌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1765 mg/kg 体重/日) と判断される。無毒性量は毒性学的意義およびヒトへの外挿を考慮した。

また、無影響量は、親動物に対して 200 ppm (P: 雄 13.9 mg/kg 体重/日、雌 16.6 mg/kg 体重/日、F₁: 雄 15.2 mg/kg 体重/日、雌 17.1 mg/kg 体重/日)、児動物に対して 20000 ppm (P: 雄 1468 mg/kg 体重/日、雌 1754 mg/kg 体重/日、F₁: 雄 1581 mg/kg 体重/日、雌 1765 mg/kg 体重/日) と判断される。

繁殖については、最高投与量の 20000 ppm (P: 雄 1468 mg/kg 体重/日、雌 1754 mg/kg 体重/日、F₁: 雄 1581 mg/kg 体重/日、雌 1765 mg/kg 体重/日) でも影響は認められなかった。

表 7-1-2 結果概要

世代		親動物：P, 児動物：F ₁					
投与群 (ppm)		0	200	2000	20000		
動物数	雄	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24		
一般状態	雄	検体投与の影響なし					
	雌	検体投与の影響なし					
死亡数	雄	0/24	0/24	0/24	0/24		
	雌	0/24	0/24	0/24	0/24		
体重増加量 (g)	育成期間	雄	238±23	247±21	↑256±29	↑269±28	
		雌	117±13	123±13	125±15	122±16	
	育成期間から繁殖期間の通期		雄	294±29	296±23	306±35	↑322±31
	妊娠期間		雌	99±15	102±13	103±11	100±14
摂餌量	哺育期間		雌	23±11	19±14	24±13	23±16
	育成期間	雄	—	—	↑7-8週	↑1-10週	
雌		—	—	—	↑1-2週		
繁殖期間	雄	—	—	—	↑12-17週		
	雌	—	—	—	—		
検体摂取量 (mg/kg/日)	育成期間	雄	0	13.9	142	1468	
		雌	0	16.6	171	1754	
	繁殖期間 (妊娠および哺育期間)		雄	0	9.3	93	984
	雌	0	23.5	244	2414		
育成期間から繁殖期間の通期 (平均)	雄	0	12.2	123	1286		
	雌	0	19.2	199	2002		
発情周期長 (日)		雌	4.0±0.2	4.0±0.1	4.1±0.3	4.0±0.0	
発情周期正常雌率 (%)		雌	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	
交尾率 (%)	雄	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)		
	雌	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)		
受胎率 (%)		雌	24/24 (100)	24/24 (100)	23/24 (95.8)	23/24 (95.8)	
出産率 (%)		雌	24/24 (100)	24/24 (100)	23/23 (100)	23/23 (100)	
妊娠期間 (日)		雌	22.1±0.4	22.0±0.3	22.0±0.4	22.0±0.2	
精子頭部数 (×10 ⁶ /精巣)		雄	217±23	↓192±26	↓196±26	213±26	
精子頭部数 (×10 ⁶ /g 精巣)		雄	135±13	↓123±12	↓127±12	128±9	
精子数 (×10 ⁶ /精巣上体)		雄	106±19	110±16	96±16	114±21	
精子数 (×10 ⁶ /g 精巣上体)		雄	518±64	537±69	475±47	520±77	
精子運動率 (%)		雄	88.4±9.0	90.4±5.9	88.8±5.8	89.7±5.8	
正常形態精子率 (%)		雄	98.1±1.0	98.4±1.4	98.3±1.4	98.3±1.0	

— : 有意な変化なし

Dunnett の多重比較法、↑↓ : p≤0.05、↑↓ : p≤0.01

表 7-1-2 結果概要 (続き)

世代			親動物 : P, 児動物 : F ₁						
投与群 (ppm)			0	200	2000	20000			
親 動 物	動物数	雄	24	24	24	24			
		雌	24	24	24	24			
	肉眼的病理検査		雄	検体投与の影響なし					
			雌	検体投与の影響なし					
	屠殺時体重 (g)		雄	410±31	412±25	420±35	↑440±31		
			雌	245±15	253±15	254±19	251±18		
	臓 器 重 量	絶対重量 (mg)	脳	雄	2054±79	2045±84	2062±99	2031±94	
				雌	1869±75	1872±46	1857±89	1857±68	
			肝臓	雄	12622±1395	12678±1189	13339±1404	↑15425±1186	
				雌	9585±1049	9858±1059	10440±1424	↑11348±1417	
			腎臓	雄	1136±111	1161±122	1190±105	↑1282±102	
				雌	863±79	875±66	906±113	916±89	
			副腎	雄	29.6±3.9	31.1±4.8	30.4±3.4	↑34.9±5.0	
				雌	39.4±4.1	38.1±4.7	40.8±6.2	41.5±4.9	
			脾臓	雄	730±84	701±92	691±61	720±97	
				雌	558±57	552±67	559±82	561±74	
			子宮	雌	552±83	505±41	543±72	566±68	
		重 量	対体重比 (%)	脳 (×10 ⁻¹)	雄	5.02±0.32	4.97±0.32	4.93±0.38	↓4.63±0.28
					雌	7.66±0.38	7.44±0.46	7.33±0.44	7.41±0.48
				肝臓	雄	3.07±0.19	3.07±0.21	3.17±0.18	↑3.52±0.26
				雌	3.92±0.37	3.90±0.30	4.10±0.39	↑4.51±0.40	
			腎臓 (×10 ⁻¹)	雄	2.77±0.19	2.82±0.29	2.84±0.17	2.29±0.24	
				雌	3.53±0.23	3.47±0.15	3.57±0.38	3.64±0.27	
			副腎 (×10 ⁻³)	雄	7.23±0.89	7.52±1.05	7.23±0.62	↑7.93±1.03	
			雌	16.16±1.78	15.12±1.77	16.05±2.16	16.57±1.99		
	脾臓 (×10 ⁻¹)	雄	1.78±0.15	1.70±0.23	1.65±0.18	↓1.64±0.18			
		雌	2.28±0.23	2.18±0.20	2.19±0.25	2.23±0.23			
	子宮 (×10 ⁻¹)	雌	2.27±0.39	↓2.00±0.16	2.15±0.29	2.25±0.24			
病理組織学的検査所見									
肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大	雄	0/24	0/24	0/23	5/23*			
		雌	0/24	0/24	0/23	0/23			
腎 臓	近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着	雄	17/24	17/24	22/23*	23/23**			
		雌	0/24	0/24	0/23	0/23			

Dunnett の多重比較法、↑↓ : p ≤ 0.05、↑↓ : p ≤ 0.01

Fisher の直接確率計算法、* : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01

表 7-1-2 結果概要 (続き)

世代		親動物 : P, 児動物 : F ₁					
投与群 (ppm)		0	200	2000	20000		
動物数	雄	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24		
着床数 (平均±標準偏差)		12.0±2.3	11.8±1.7	12.9±1.6	12.0±2.0		
産児数 (平均±標準偏差)		11.1±2.4	10.9±1.9	12.0±2.2	11.0±2.5		
性比 (雄児数/産児数)		0.483	0.490	0.513	0.504		
生存率 (%)	哺育0日	99.7	99.6	99.3	100		
	哺育4日	98.7	99.5	99.7	99.6		
	哺育7日	100	100	100	100		
	哺育14日	100	100	100	100		
	哺育21日	100	100	100	100		
児動物	体重 (g)	哺育0日	雄 5.9±0.6 雌 5.6±0.5	6.0±0.4 5.7±0.4	5.9±0.6 5.6±0.5	6.1±0.3 5.7±0.3	
		哺育4日	雄 10.6±1.4 雌 10.1±1.3	11.0±1.1 10.6±1.1	10.6±1.1 10.2±1.1	10.9±0.8 10.3±0.8	
	哺育7日	雄 17.0±1.7 雌 16.3±1.6	17.8±1.5 17.3±1.4	17.2±1.5 16.8±1.4	17.4±1.3 16.6±1.3		
		哺育14日	雄 34.7±2.8 雌 33.5±2.5	35.9±2.6 35.1±2.6	35.7±2.6 35.0±2.5	35.2±2.9 34.0±2.8	
	哺育21日		雄 52.7±4.0 雌 50.6±3.8	55.0±3.9 53.1±3.6	↑55.8±3.8 ◇54.1±3.6	↑55.8±4.8 53.2±4.2	
		屠殺時体重 (g)	雄 77±6 雌 73±5	81±6 74±5	81±6 76±6	82±6 76±5	
	臓器重量		絶対重量 (mg)	脳	雄 1547±48 雌 1475±57	1576±42 ↑1518±45	1543±57 1501±41
		胸腺		雄 263±42 雌 259±42	281±38 267±29	294±60 ◇295±50	281±39 271±37
		対体重比 (%)	脳	雄 2.01±0.14 雌 2.04±0.13	1.96±0.16 2.05±0.13	1.92±0.12 2.00±0.14	1.91±0.12 1.98±0.15
			胸腺 (×10 ⁻¹)	雄 3.40±0.45 雌 3.57±0.53	3.46±0.35 3.60±0.37	3.64±0.62 3.90±0.58	3.45±0.45 3.58±0.44
肉眼的病理検査		雄 雌	検体投与の影響なし				

Dunnett の多重比較法、↑↓ : p ≤ 0.05、◇◇ : 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O A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

表 7-1-2 結果概要 (続き)

世代		親動物：F ₁ , 児動物：F ₂				
投与群 (ppm)		0	200	2000	20000	
動物数	雄	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	
一般状態		雄	検体投与の影響なし			
		雌	検体投与の影響なし			
死亡数		雄	0/24	0/24	0/24	0/24
		雌	0/24	0/24	0/24	0/24
体重増加量 (g)	育成期間	雄	316±24	321±31	324±36	315±40
		雌	169±14	164±12	169±15	165±13
	育成期間から繁殖期間の通期	雄	377±31	380±41	384±50	377±51
	妊娠期間	雌	104±12	100±11	104±13	97±16
摂餌量	哺育期間	雌	26±16	29±12	25±9	22±12
	育成期間	雄	—	—	—	—
検体摂取量 (mg/kg/日)		雌	—	—	↑8週	—
	繁殖期間 (妊娠および哺育期間)	雄	—	—	—	⇕15, ↑16週
		雌	—	—	—	—
	育成期間	雄	0	15.2	155	1581
繁殖期間 (妊娠および哺育期間)		雌	0	17.1	176	1765
	育成期間から繁殖期間の通期 (平均)	雄	0	13.0	131	1350
		雌	0	19.3	197	1942
	性成熟 (日)	雄	42.3±1.9	42.8±2.0	41.9±2.0	41.9±2.1
	雌	29.7±2.5	30.7±2.8	30.1±2.0	30.0±2.6	
発情周期長 (日)	雌	4.0±0.1	4.0±0.1	4.1±0.2	4.0±0.0	
発情周期正常雌率 (%)	雌	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	23/24 (95.8)	
交尾率 (%)	雄	23/24 (95.8)	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	
	雌	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	
受胎率 (%)	雌	23/24 (95.8)	24/24 (100)	24/24 (100)	21/24 (87.5)	
出産率 (%)	雌	23/23 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	21/21 (100)	
妊娠期間 (日)	雌	22.0±0.2	22.2±0.4	22.0±0.2	22.0±0.2	
精子頭部数 (×10 ⁶ /精巢)	雄	223±17	215±23	227±25	214±49	
精子頭部数 (×10 ⁶ /g 精巢)	雄	129±8	128±13	131±13	125±21	
精子数 (×10 ⁶ /精巢上体)	雄	138±24	137±29	129±27	128±35	
精子数 (×10 ⁶ /g 精巢上体)	雄	622±77	635±80	587±75	582±104	
精子運動率 (%)	雄	88.0±4.8	89.7±5.7	91.2±5.3	90.8±3.8	
正常形態精子率 (%)	雄	98.3±1.4	98.2±1.3	98.6±0.8	95.0±14.7	

— : 有意な変化なし

Dunnell の多重比較法、↑↓ : p≤0.05、⇕ : 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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

表 7-1-2 結果概要 (続き)

世代			親動物 : F ₁ , 児動物 : F ₂					
投与群 (ppm)			0	200	2000	20000		
親 動 物	動物数	雄	24	24	24	24		
		雌	24	24	24	24		
	肉眼的病理検査	雄	検体投与の影響なし					
		雌	検体投与の影響なし					
	屠殺時体重 (g)	雄	446±33	449±41	454±49	447±53		
		雌	269±18	263±15	269±16	266±14		
	臓 器 重 量	絶対重量 (mg) 肝臓	雄	13729±1262	14023±2046	14593±1984	↑15668±2065	
			雌	10645±1178	10683±1152	11233±1030	↑11714±1251	
		副腎	雄	31.6±3.1	33.7±4.1	33.8±4.1	34.5±4.0	
			雌	43.2±5.1	42.0±4.9	42.7±5.4	42.9±5.1	
		甲状腺	雄	31.0±16.3	24.8±9.8	28.6±9.3	28.7±8.1	
			雌	20.0±6.3	19.1±2.5	20.5±2.5	↑23.5±9.4	
		卵巣	雌	60.4±8.5	62.3±6.8	↑67.8±8.1	64.1±6.8	
		対体重比 (%)	肝臓	雄	3.08±0.16	3.12±0.27	3.22±0.26	↑3.51±0.27
				雌	3.96±0.29	4.05±0.37	4.17±0.30	↑4.40±0.39
			副腎 (×10 ⁻³)	雄	7.10±0.57	7.52±0.80	7.49±0.86	↑7.78±0.93
				雌	16.14±1.96	15.99±1.93	15.85±1.83	16.12±1.62
			甲状腺 (×10 ⁻³)	雄	6.96±3.68	5.53±2.18	6.35±2.23	6.49±1.96
	雌			7.50±2.41	7.25±0.95	7.62±0.82	↑8.80±3.38	
	卵巣 (×10 ⁻²)	雌	2.26±0.37	2.36±0.18	2.53±0.34	2.41±0.28		
病理組織学的検査所見								
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	雄	0/22	0/24	0/24	2/21		
		雌	0/23	0/24	0/24	0/21		
腎臓	近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着	雄	18/22	18/24	18/24	20/21		
		雌	0/23	0/24	0/24	0/21		
原始卵胞数 (平均±標準偏差)			291±63	-	-	276±53		

- : 検査せず

Dunnell の多重比較法、↑↓ : p ≤ 0.05、↑↓ : p ≤ 0.01

表 7-1-2 結果概要 (続き)

世代		親動物 : F ₁ , 児動物 : F ₂					
投与群 (ppm)		0	200	2000	20000		
動物数	雄	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24		
児動物	着床数 (平均±標準偏差)		12.6±1.7	12.2±2.0	12.6±1.7	11.0±3.1	
	産児数 (平均±標準偏差)		11.8±1.8	11.4±2.0	11.8±1.9	↓10.0±3.0	
	性比 (雄児数/産児数)		0.517	0.516	0.521	0.490	
	生存率 (%)	哺育0日	98.7	99.7	99.7	99.1	
		哺育4日	99.4	100.0	100.0	98.4	
		哺育7日	100.0	100.0	100.0	99.2	
		哺育14日	100.0	100.0	100.0	99.2	
		哺育21日	99.5	100.0	100.0	99.2	
	動物	体重 (g)	哺育0日 雄	5.9±0.4	6.0±0.5	6.0±0.4	6.1±0.4
			雌	5.7±0.4	5.7±0.3	5.7±0.3	5.7±0.4
哺育4日		雄	10.4±0.9	10.9±1.0	10.8±1.0	11.0±1.2	
		雌	10.3±1.0	10.4±0.9	10.5±0.8	10.7±1.0	
哺育7日		雄	17.2±1.1	18.0±1.5	17.6±1.5	17.8±1.5	
		雌	16.9±1.2	17.3±1.4	17.1±1.3	17.4±1.3	
哺育14日		雄	35.8±1.7	36.7±2.6	35.7±2.2	35.7±2.5	
		雌	34.8±2.0	35.6±2.3	34.8±2.2	35.1±2.5	
哺育21日		雄	56.2±3.0	56.7±4.1	56.0±3.2	56.4±3.6	
		雌	54.1±2.7	54.4±3.1	54.0±2.9	54.4±3.7	
屠殺時体重 (g)		雄 82±7 雌 77±5	82±8 77±6	81±7 76±5	83±8 76±4		
臓器重量		雄	検体投与の影響なし				
		雌	検体投与の影響なし				
肉眼的病理検査		雄	検体投与の影響なし				
		雌	検体投与の影響なし				

Dunnell の多重比較法、↑↓ : p ≤ 0.05、◇▽ : 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O A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

7. 2 ラットを用いた催奇形性試験

(資料：7-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover 系妊娠雌ラット (HanTac:WH)

1群 25匹、投与開始時 11週齢

投与期間： 妊娠 6～19日 (2004年 6月 21日～2004年 7月 6日)

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、100、333 および 1000 mg/kg/日の投与用量で妊娠 6～19日の 14日間、毎日 1回強制経口投与した。なお、対照群には賦形剤のみを同様に投与した (投与容量：10 mL/kg)。膣栓あるいは膣垢中に精子が観察された日を妊娠 0日とした。

投与量設定根拠：

試験項目：

親動物；一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察した。体重を妊娠 0 および 6～20日に測定した。摂餌量を妊娠 0、6、9、12、15、19 および 20日に測定した。妊娠 20日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児ならびに吸収胚数を調べた。また、肉眼的病理検査ならびに胎盤および妊娠子宮の重量を測定した。

生存胎児；性別、体重および外表異常を観察した。各同腹児の約半数の胎児については骨格標本 (骨・軟骨二重染色法) を作製し骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常 (Staples 法) の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

結 果：表 7-2 に示した。

母動物の一般状態、体重および摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。また、全ての検体投与群において黄体数、着床数、生存および死亡胎児ならびに吸収胚数、胎盤および妊娠子宮重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の性別および体重に検体投与の影響は認められなかった。さらに、胎児における外表、内臓および骨格異常の発生頻度は全ての検体投与群で対照群と同等であった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物および胎児における無毒性量は 1000 mg/kg 体重/日であった。また、最高投与量の 1000 mg/kg 体重/日においても胎児に対して催奇形性を及ぼさないものと判断される。

表 7-2 催奇形性試験結果

投与群 (mg/kg/日)		0	100	333	1000	
1群当たりの動物数		25	25	25	25	
母動物	一般状態	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	
	死亡数 (率)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	体重変化	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	
	摂餌量	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	
	妊娠動物数 (率)	21 (84.0%)	22 (88.0%)	23 (92.0%)	22 (88.0%)	
	吸収胚のみの動物数 (率)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	
	生存胎児を有する動物 (率)	21 (100.0%)	22 (100.0%)	22 (95.6%)	22 (100.0%)	
	妊娠子宮重量 (g)	57.2±19.8	55.9±19.7	57.6±21.8	63.6±15.3	
着床所見	検査親動物数	21	22	23	22	
	黄体数	13.0±2.4	14.6±2.8	13.6±2.9	14.3±1.8	
	着床数	10.8±3.8	10.9±4.2	11.3±4.3	12.9±2.6	
	生存胎児数	10.3±3.8	10.2±3.9	10.7±4.4	11.8±3.0	
	死亡胎児数	0	0	0	0	
	吸収胚数	早期 後期	0.5±0.6 0.0±0.0	0.7±0.9 0.0±0.0	0.6±1.1 0.0±0.2	1.0±1.2 0.0±0.0
胎児動物	体重 (g)	雄 雌	3.69±0.24 3.50±0.22	3.61±0.32 3.40±0.31	3.60±0.27 3.33±0.26	3.52±0.19 3.40±0.19
	胎盤重量 (g)		0.48±0.15	0.44±0.06	0.46±0.10	0.44±0.09
	性比 (雄%)		45.9±20.1	49.2±16.8	46.5±20.9	53.3±17.5

二項分布の等分散検定または Dunnett の多重比較法、統計学的有意差なし

表 7-2 催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	100	333	1000			
I 群当たりの動物数		25	25	25	25			
胎 児 動 物	外表異常 (奇形)	検査母動物数		21	22	22	22	
		検査胎児数		217	225	246	260	
		前肢/後肢の内側捻転	腹数	0	0	2	0	
			胎児数	0	0	2	0	
		腹壁破裂	腹数	0	0	1	0	
			胎児数	0	0	1	0	
	短躯	腹数	0	0	1	0		
		胎児数	0	0	1	0		
	内臓異常 (奇形)	検査母動物数		20	22	21	22	
		検査胎児数		103	108	117	125	
		側脳室の高度拡張	腹数	0	0	2	0	
			胎児数	0	0	2	0	
		第3脳室の高度拡張	腹数	0	0	1	0	
			胎児数	0	0	1	0	
	小眼球	腹数	0	1	1	0		
		胎児数	0	1	1	0		
	内臓異常 (変異)	膀胱左側への臍帯動脈の下行		腹数	1	0	0	1
				胎児数	1	0	0	1
	骨格異常 (奇形)	検査母動物数		21	22	22	22	
		検査胎児数		114	118	129	135	
		眼窩縮小	腹数	0	0	1	0	
			胎児数	0	0	1	0	
		胸椎椎弓間離間	腹数	0	1	0	0	
			胎児数	0	1	0	0	
		胸椎椎弓縮小	腹数	0	0	1	0	
			胎児数	0	0	1	0	
		胸椎椎弓癒合	腹数	0	0	1	0	
胎児数			0	0	1	0		
胸椎半椎		腹数	0	0	1	0		
		胎児数	0	0	1	0		
腰椎椎弓間離間		腹数	0	1	0	0		
		胎児数	0	1	0	0		
仙椎椎弓間離間		腹数	0	1	0	0		
		胎児数	0	1	0	0		
尾椎椎弓間離間		腹数	0	1	0	0		
		胎児数	0	1	0	0		
肋骨癒合	腹数	0	0	1	0			
	胎児数	0	0	1	0			
12肋骨	腹数	0	0	1	0			
	胎児数	0	0	1	0			

Dunnnett の多重比較法、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

表 7-2 催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	100	333	1000			
1群当たりの動物数		25	25	25	25			
胎 児 動 物	骨格異常 (変異)	検査母動物数		21	22	22	22	
		検査胎児数		114	118	129	135	
		胸椎椎体分離	腹数	0	0	0	1	
			胎児数	0	0	0	1	
		胸椎椎体縮小	腹数	0	0	1	0	
			胎児数	0	0	1	0	
		波状肋骨	腹数	4	3	2	2	
			胎児数	6	8	2	2	
		胸骨分節非対称	腹数	0	0	1	2	
			胎児数	0	0	1	2	
		胸骨分節癒合	腹数	0	0	1	0	
			胎児数	0	0	1	0	
		骨化変異	検査母動物数		21	22	22	22
			検査胎児数		114	118	129	135
	頭頂骨不完全骨化		腹数	1	0	0	0	
			胎児数	1	0	0	0	
	頬骨不完全骨化		腹数	0	1	0	0	
			胎児数	0	1	0	0	
	鱗状骨不完全骨化		腹数	0	0	0	1	
			胎児数	0	0	0	1	
胸椎椎体片側性骨化	腹数		0	1	1	0		
	胎児数		0	1	1	0		
胸椎椎体未骨化	腹数		0	0	1	0		
	胎児数		0	0	1	0		
胸骨分節未骨化	腹数		0	0	2	1		
	胎児数		0	0	2	1		
胸骨分節不完全骨化	腹数		1	1	1	4		
	胎児数		1	1	1	4		
恥骨不完全骨化	腹数	0	0	1	0			
	胎児数	0	0	1	0			

Dunnett の多重比較法、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

7. 3 ウサギを用いた催奇形性試験

(資料：7-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体の純度：

試験動物： ニュージージーランドホワイト種妊娠ウサギ、1 群 25 匹
投与開始時約 6.5 ヶ月齢

投与期間： 妊娠 6～28 日 (2007 年 2 月 19 日～2007 年 3 月 15 日)

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、100、300 および 1000 mg/kg/日の投与用量で妊娠 6～28 日の 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には賦形剤のみを同様に投与した (投与液量：10 mL/kg)。交尾日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠：

試験項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠 0 日、妊娠 4 日、妊娠 6～29 日に測定した。摂餌量は妊娠 4～29 日に測定した。妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児および吸収胚数を調べた。また、肉眼的病理検査ならびに妊娠子宮および胎盤の重量を測定した。

生存胎児；全ての生存胎児について性別、体重および外表、内臓および骨格異常を調べた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

結 果：表 7-3 に示した。

1000 および 300 mg/kg/日投与群の各 1 例は、妊娠 24 あるいは 28 日に誤投与のために死亡した。100 mg/kg/日投与群の 1 例が妊娠 23 日に死亡した。また、100 mg/kg/日投与群の他の 1 例は、重度の一般状態の異常（耳および眼の蒼白化、ラッセル音および尾の付け根の赤色物）がみられたため妊娠 15 日に切迫殺した。これら 100 mg/kg/日投与群の母動物の死亡あるいは切迫殺の原因を特定することはできなかったが、他の投与群に検体投与に起因した死亡がみられなかったことから検体投与の影響ではないものと考えられた。

100 mg/kg/日投与群の 1 例が妊娠 28 日に流産した。この動物には持続的な摂餌量、排便量および体重減少がみられた。他の検体投与群において持続的な摂餌量の減少および流産がみられなかったことから、100 mg/kg/日投与群の 1 例でみられた流産は検体投与の影響ではないものと考えられた。対照群の 1 例に早産（妊娠 29 日）がみられた。この動物には持続的な排便量の減少および体重の減少がみられた。その他の母動物の一般状態、体重および摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。1000 mg/kg/日投与群において統計学的有意な差は認められないものの、母動物当たりの後期吸収胚率の増加がみられた。この変動は、吸収胚のみを有していた 1 例の母動物（動物番号：48771）に起因したものであることから、検体投与の影響ではないものと考えられた。その他、黄体数、着床数、生存および死亡胎児ならびに早期吸収胚数、胎盤および妊娠子宮重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の性別および体重に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の内臓異常として、1000 mg/kg/日投与群の 1 例の母動物の胎児 3 例に水頭症がみられた。1000 mg/kg/日投与群における水頭症の 1 腹当りの比率平均値は 1.5%であり、対照群値（0.0%）と比較して統計学的有意な差は認められないものの、試験施設の同系統交尾ウサギの背景データの平均値上限（0.7%）を超えていた。しかしながら、試験施設の同系統人工授精ウサギの背景データにおいて、1 腹に 3 例の水頭症胎児がみられた事例（1 腹当りの比率平均値は 1.4%）があること、また、人工授精あるいは交尾ウサギにおいて 1 腹に 2 例の水頭症胎児がみられた事例もあることから、1000 mg/kg/日投与群における水頭症は検体投与に起因するものではないと考えられた。その他、胎児における外表、内臓および骨格異常の発生頻度は、全ての検体投与群で対照群と同等であった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物および胎児における無毒性量は 1000 mg/kg 体重/日であった。また、最高投与量の 1000 mg/kg 体重/日においても胎児に対して催奇形性を及ぼさないものと判断される。

表 7-3 催奇形性試験結果

投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000	
1群当たりの動物数		25	25	25	25	
母動物	一般状態	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	
	死亡数 (率)	0 (0.0%)	2 (8.0%) ^a	1 (4.0%) ^b	1 (4.0%) ^b	
	体重変化	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	
	摂餌量	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	検体投与の影響なし	
	計画殺動物数 (率)	25 (100.0%)	22 (88.0%)	24 (96.0%)	24 (96.0%)	
	計画殺時の妊娠動物数 (率)	25 (100.0%)	20 (90.9%)	22 (91.7%)	23 (95.8%)	
	流産動物数 (率)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	吸収胚のみの動物数 (率)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	
	生存胎児を有する動物数 (率)	25 (100.0%)	20 (100.0%)	22 (100.0%)	22 (95.7%)	
	妊娠子宮重量 (g)	473.4±74.90	474.1±115.92	462.0±100.33	455.3±98.48	
着床所見	検査親動物数	25	20	22	23	
	黄体数	10.3±1.73	10.8±2.29	10.5±2.89	9.8±1.35	
	着床数	9.1±1.94	9.3±2.43	8.9±2.29	8.9±1.47	
	生存胎児数	8.8±2.01	8.7±2.48	8.5±2.35	8.0±2.20	
	死亡胎児数	0.2±0.80	0.0±0.00	0.0±0.00	0.1±0.42	
	吸収胚率 (母動物当り%)					
	早期	1.8±4.31	3.8±8.71	3.5±8.71	2.8±5.66	
	後期	0.5±2.50	2.8±7.16	0.5±2.13	4.4±19.14	
胎児動物	体重 (g)					
		雄	38.8±6.80	39.4±4.19	40.4±5.54	39.4±5.11
		雌	37.4±7.07	38.2±3.70	38.5±6.14	38.6±4.74
	胎盤重量 (g)	4.38±0.612	4.52±0.709	4.51±0.754	4.70±0.725	
性比 (雄%)	49.8±16.83	49.3±20.75	51.2±16.16	51.0±19.24		

a: 切迫殺動物を含む、b: 誤投与による死亡

Dunnett の多重比較法または Dunn の多重比較法、統計学的有意差なし

表 7-3 催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000				
1群当たりの動物数		25	25	25	25				
胎 児 動 物	外表異常 (奇形)	検査母動物数		25	20	22	22		
		検査胎児数		219	173	187	185		
		口蓋裂	腹数	1	0	0	0		
			胎児数	1	0	0	0		
		欠指	腹数	1	0	0	0		
			胎児数	1	0	0	0		
		局所性胎児浮腫	腹数	0	1	0	0		
			胎児数	0	1	0	0		
		小眼球あるいは無眼球	腹数	0	1	0	0		
			胎児数	0	1	0	0		
		内臓異常 (奇形)	検査母動物数		25	20	22	22	
			検査胎児数		219	173	187	185	
	水頭症		腹数	0	1	0	1		
			胎児数	0	1	0	3		
	肺葉欠損		腹数	0	0	1	0		
			胎児数	0	0	1	0		
	肺葉形成不全		腹数	0	0	1	0		
			胎児数	0	0	1	0		
	心室中隔欠損		腹数	0	1	0	0		
			胎児数	0	1	0	0		
	内臓異常 (変異)		胆嚢欠損または小型化		腹数	3	2	5	1
					胎児数	5	4	6	1
		大型血管変異		腹数	7	7	10	3	
				胎児数	15	12	21	5	
副脾		腹数	15	10	12	5			
		胎児数	24	16	17	16			
心臓-乳頭筋肥大		腹数	5	2	3	2			
		胎児数	6	3	5	3			
脾臓-蒼白		腹数	2	1	0	0			
		胎児数	3	1	0	0			
大静脈後尿管		腹数	2	0	1	3			
		胎児数	3	0	2	4			
副胆嚢		腹数	0	0	1	0			
		胎児数	0	0	1	0			

Dunn の多重比較法、統計学的有意差なし

表 7-3 催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000		
1 群当たりの動物数		25	25	25	25		
胎 児 動 物	内臓異常 (変異)	検査母動物数		25	20	22	22
		検査胎児数		219	173	187	185
		脾臓-小型	腹数	1	1	0	0
			胎児数	1	1	0	0
		虹彩周囲の出血環	腹数	1	1	0	0
			胎児数	1	1	0	0
		肝臓-副葉	腹数	0	0	1	0
			胎児数	0	0	1	0
		胸腺-出血	腹数	1	0	0	0
			胎児数	3	0	0	0
	腎乳頭未発達もしくは尿管拡張	腹数	0	1	0	0	
		胎児数	0	1	0	0	
	肺-小型	腹数	0	1	0	0	
		胎児数	0	1	0	0	
	骨格異常 (奇形)	検査母動物数		25	20	22	22
		検査胎児数		219	173	187	185
		胸骨分節癒合	腹数	1	1	0	1
			胎児数	1	1	0	1
		肋骨異常を伴うまたは伴わない脊椎骨異常	腹数	1	1	0	0
			胎児数	1	1	0	0
肋骨異常		腹数	0	0	1	0	
		胎児数	0	0	1	0	
骨格異常 (変異)		第 7 頸椎頸肋	腹数	1	2	0	0
			胎児数	1	6	0	0
	完全 13 肋骨	腹数	22	18	19	19	
		胎児数	103	69	79	66	
	痕跡状 13 肋骨	腹数	20	16	16	16	
		胎児数	39	35	36	29	
	糸状物付着胸骨分節	腹数	1	2	3	3	
		胎児数	1	2	3	6	
前仙椎数 27	腹数	13	7	10	8		
	胎児数	35	29	19	20		

Dunn の多重比較法、統計学的有意差なし

表 7-3 催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000		
1群当たりの動物数		25	25	25	25		
胎 児 動 物	骨格異常 (変異)	検査母動物数		25	20	22	22
		検査胎児数		219	173	187	185
		舌骨弓湾曲	腹数	8	4	9	7
			胎児数	8	10	18	16
		副頭蓋骨	腹数	1	1	3	2
			胎児数	1	1	3	2
		第7胸骨分節	腹数	0	0	1	0
			胎児数	0	0	2	0
	前仙椎数 25	腹数	0	0	0	1	
		胎児数	0	0	0	1	
	胸骨分節不正	腹数	1	0	2	0	
		胎児数	2	0	2	0	
	骨化変異	検査母動物数		25	20	22	22
		検査胎児数		219	173	187	185
第5もしくは第6胸骨分節未骨化		腹数	14	8	8	7	
		胎児数	25	15	16	13	
前第1胸骨分節過剰骨化		腹数	2	0	1	1	
		胎児数	2	0	1	1	
頭蓋骨骨化減少		腹数	1	0	1	0	
		胎児数	1	0	1	0	
舌骨体もしくは舌骨弓未骨化	腹数	0	0	1	0		
	胎児数	0	0	1	0		

Dunn の多重比較法、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

8. 変異原性

8. 1 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料：8-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA1537 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、薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。

試験は2回実施した。検体をアセトンに溶解し、試験Ⅰは代謝活性化の有無にかかわらず、全ての菌株において5000 µg/plate を最高用量とし、公比3.16で7用量を設定し、プレート法で実施した。試験ⅡのS-9Mix非存在下では、全ての菌株において5000 µg/plate を最高用量とし、公比2.5で7用量を設定し、プレート法で実施した。試験ⅡのS-9Mix存在下では、TA100、TA1535 および WP2uvrA 株については2500 µg/plate、TA98 および TA1537 株については1000 µg/plate を最高用量とし、公比2.5で7用量を設定し、プレインキュベーション法で実施した。試験は3連制 (検体処理群および陽性対照群) あるいは5連制 (無処理群および溶媒対照群) で実施した。

用量設定根拠：

結果： 結果を表8-1に示した。

2回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2NF、NaN₃、AAC、NQO、B[a]P および AAN では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

以上の結果より、本剤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 8-1 試験 I 結果 (表中の数値はプレート 3 枚または 5 枚の平均値)

薬 物	用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix 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	
			TA100	TA1535	WP2018	TA98	TA1537
無処理対照	0	-	136	10	19	27	10
溶媒対照(アセトン)	0	-	143	13	17	19	11
検 体	5	-	95	23	16	22	9
	15.81	-	121	19	14	33	7
	50	-	108	22	12	20	7
	158.1	-	124	17	14	28	7
	500	-	132	19	13	28	7
	1581	-	131p	11p	9p	18p	8p
	5000	-	146p	11p	8p	11p	6p
無処理対照	0	+	98	14	20	35	12
溶媒対照(アセトン)	0	+	116	17	15	24	14
検 体	5	+	99	20	20	29	10
	15.81	+	120	19	19	30	14
	50	+	102	25	22	32	11
	158.1	+	97	13	24	31	11
	500	+	109	18	17	31	13
	1581	+	145p	15p	15p	28p	11p
	5000	+	87*p	13p	14p	26p	10p
陽性対照		-	516a	302a	667b	1281c	351d
		+	794e	225e	172f	345g	74e

注) a : NaN_3 (2 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 c : 2NF (5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 e : AAN (5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 g : B[a]P (10 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 p : 検体の析出

b : NQO (2 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d : AAC (50 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 f : AAN (10 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 * : 菌の生育阻害

NaN_3 : アジ化ナトリウム
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 AAN : 2-アミノアントラセン

NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド
 AAC : 9-アミノアクリジン
 B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

表 8-1 試験Ⅱ結果 (表中の数値はプレート 3 枚または 5 枚の平均値)

薬 物	用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix 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	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
無処理対照	0	-	150	25	14	26	11
溶媒対照 (アセトン)	0	-	145	21	15	32	14
検 体	20.48	-	155	15	18	25	11
	51.2	-	156	18	11	30	10
	128	-	156	16	11	32	12
	320	-	173	19	15	20	9
	800	-	162	19	11	25	7
	2000	-	162p	14p	10p	25p	8p
	5000	-	161p	12p	7p	19p	10p
無処理対照	0	+	81	9	12	35	16
溶媒対照 (アセトン)	0	+	74	13	10	36	15
検 体	4.096	+	/	/	/	39	21
	10.24	+	67	17	8	36	16
	25.6	+	110	15	10	34	22
	64	+	70	12	11	41	15
	160	+	63	14	9	37	17
	400	+	89	22	18	29p	11*p
	1000	+	58p	9p	6p	26*p	11*p
	2500	+	127p	10p	7p	/	/
陽性対照		-	592a	388a	552b	990c	136d
		+	476e	178e	36f	482g	144e

注) a : NaN_3 ($2 \mu\text{g}/\text{plate}$)
 c : 2NF ($5 \mu\text{g}/\text{plate}$)
 e : AAN ($5 \mu\text{g}/\text{plate}$)
 g : B[a]P ($5 \mu\text{g}/\text{plate}$)
 p : 検体の析出

b : NQO ($2 \mu\text{g}/\text{plate}$)
 d : AAC ($50 \mu\text{g}/\text{plate}$)
 f : AAN ($10 \mu\text{g}/\text{plate}$)
 * : 菌の生育阻害

NaN_3 : アジ化ナトリウム
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 AAN : 2-アミノアントラセン

NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド
 AAC : 9-アミノアクリジン
 B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

8. 2 ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料：8-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体の純度：

試験方法： ヒト末梢血リンパ球細胞を用い、代謝活性化および非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。検体はアセトンに溶解した。

試験は2回実施した。観察は、各プレートあたり約100個、各濃度あたり約200個の分裂中期像について行った。

染色体異常誘発性の判定は、異常細胞の出現頻度に統計学的有意な増加が認められた場合を陽性とした。統計処理はFisherの直接確率検定を用いた。

用量設定根拠：

結果： 結果を表8-2に示した。

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

一方、陽性対照として用いた4-ニトロキノリン-1-オキシドおよびシクロフォスファミドでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加が認められた。

以上のことより本剤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を有しないものと判断される。

表 8-2 試験 I 結果

薬物	処理時間 (h)	S-9の有無	処理濃度 (μg/mL)	数的異常細胞頻度 (%)	構造異常の種類および数							構造異常を有する細胞数 ^b
					観察細胞数	Gap	染色分体型		染色体型		その他	
							切断	交換	切断	交換		
溶媒対照 (アセトン)	3	-	0	0.0 [200] ^a	200	1	1	0	2	0	0	3
無処理対照			0	1.0 [202]	200	3	0	0	0	0	0	0
検体			96.64p	0.5 [201]	200	0	0	0	3	0	0	3
			151.0p	0.0 [200]	200	5	0	0	6	0	0	6
			235.9p	0.0 [200]	200	5	3	0	7	0	0	9
陽性対照 (NQO)			2.50	0.5 [201]	200	5	22	0	47	31	1	64 ^a
溶媒対照 (アセトン)	3	+	0	0.0 [200]	200	1	2	0	4	0	0	5
無処理対照			0	0.5 [201]	200	3	0	0	3	0	0	3
検体			188.7p	0.5 [201]	200	2	1	0	3	0	0	4
			235.9p	0.5 [201]	200	4	0	0	4	0	0	4
			294.9p	0.5 [201]	200	2	0	0	2	0	0	2
陽性対照 (CP)			6.25	0.0 [200]	200	13	35	0	72	17	1	81 ^a

^a: []内の数字は数的異常を観察した細胞数を示す。

^b: Gapを除く。

p: 検体の析出

NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキシド

CP: シクロフォスファミド

^a: Fisherの直接確率検定、 $p \leq 0.001$

表 8-2 試験Ⅱ結果

薬物	処理時間 (h)	S-9の有無	処理濃度 (μg/mL)	数的異常細胞頻度 (%)	構造異常の種類および数							構造異常を有する細胞数 ^b		
					観察細胞数	Gap	染色分体型		染色体型		その他			
							切断	交換	切断	交換				
溶媒対照 (アセトン)	20	-	0	0.5 [201] ^a	200	1	0	0	1	1	0	2		
無処理対照			0	0.0 [200]	200	0	2	0	0	0	0	0	1	
検体			114.4p	0.0 [200]	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			127.1p	0.5 [201]	200	0	1	0	3	0	0	0	0	4
			141.2p	0.0 [200]	200	3	1	0	3	0	0	0	0	3
			364.5p	1.0 [202]	200	0	0	0	1	0	0	0	0	1
陽性対照 (NQO)			2.50	0.0 [200]	200	5	5	0	46	19	3	0	40 [*]	
溶媒対照 (アセトン)	3	+	0	0.0 [200]	200	0	2	0	1	0	0	0	3	
無処理対照			0	0.0 [200]	200	0	0	0	0	0	0	0	0	
検体			174.3p	0.0 [200]	200	1	0	0	1	0	0	0	0	1
			193.7p	0.0 [200]	200	0	0	0	1	0	0	0	0	1
			239.1p	0.0 [200]	200	0	0	0	3	0	0	0	0	3
			450.0p	0.0 [200]	200	0	0	0	3	0	0	0	0	3
陽性対照 (CP)			3.125	0.0 [200]	200	4	9	0	61	6	0	0	56 [*]	

^a: []内の数字は数的異常を観察した細胞数を示す。

^b: Gapを除く。

p: 検体の析出

NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキシド

CP: シクロフォスファミド

^{*}: Fisherの直接確率検定、 $p \leq 0.001$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

8. 3 マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験

(資料：8-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体純度：

試験方法： L5178Y TK⁺マウスリンパ腫細胞を用い、薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の非存在下および存在下で遺伝子突然変異誘発性を評価した。

試験は 2 回実施した。検体をアセトンに溶解し、試験 I は S-9Mix の有無にかかわらず、10~200 µg/mL の 10 濃度で処理後、10~80 µg/mL の 7 濃度について 5-トリフルオロチミジン耐性を検出し、突然変異頻度を求めた。試験 II は S-9Mix の有無にかかわらず、10~150 µg/mL の 10 濃度で処理後、S-9Mix 非存在下では 10~150 µg/mL の 10 濃度、S-9Mix 存在下では 10~60 µg/mL の 6 濃度について試験 I と同様に突然変異頻度を求めた。試験は 2 連制 (溶媒対照群および検体処理群) および 1 連制 (陽性対照群) で実施した。

用量設定根拠：

結果： 結果を表 8-3 に示した。

2 回の試験のいずれにおいても、検体は代謝活性化の有無にかかわらず、全ての処理濃度で突然変異頻度の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた 4-ニトロキノリン-1-オキシドおよびベンゾ (a) ピレンでは、突然変異頻度の明らかな増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で遺伝子突然誘発性を有しないものと判断される。

表 8-3 試験 I 結果 (表中の数値はシャーレ 2 枚の平均値)

薬 物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	S-9Mix の有無	RS (%)	RTG	突然変異 頻度 ¹⁾	判定
溶媒対照 (アセトン)	0	-	100.00	1.00	58.50	-
検 体	10		104.16	0.97	66.49	-
	20		110.31	0.68	83.72	-
	30		109.33	1.05	58.20	-
	40		99.77	0.74	67.88	-
	50		92.76	1.02	65.00	-
	60		102.60	0.86	65.32	-
	80p		112.75	0.85	75.94	-
陽性対照 (NQO)	0.15		92.71	0.61	315.68	+
	0.2		51.00	0.32	536.01	+
溶媒対照 (アセトン)	0	+	100.00	1.00	63.70	-
検 体	10		79.06	0.67	68.53	-
	20		75.19	0.65	73.94	-
	30		76.94	0.68	88.08	-
	40		86.60	0.66	70.05	-
	50		67.37	1.00	82.86	-
	60		72.84	0.87	65.41	-
	80p		76.16	0.65	84.19	-
陽性対照 (BP)	2		65.42	0.54	587.34	+
	3		35.56	0.44	775.94	+

NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド

BP : ベンゾ(a)ピレン

RS : 相対細胞生存率

RTG : 相対総細胞増殖率

p : 検体処理終了後の析出

¹⁾ : 変異細胞数 / 10^5 細胞

Dunnet の多重比較法および重み付き回帰分析、統計学的有意差なし

表 8-3 試験Ⅱ結果 (表中の数値はシャーレ 2 枚の平均値)

薬 物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	S-9Mix の有無	RS (%)	RTG	突然変異 頻度 ¹⁾	判定
溶媒対照 (アセトン)	0	-	100.00	1.00	153.81	-
検 体	10		115.39	0.82	176.28	-
	20		112.67	1.02	133.75	-
	30		99.41	0.99	129.13	-
	40		110.73	1.24	127.81	-
	50		106.36	0.98	172.89	-
	60		93.88	0.85	165.78	-
	70		118.22	0.89	145.94	-
	80		90.58	0.93	131.47	-
	100		105.47	1.13	127.10	-
	150p		102.36	0.88	185.05	-
陽性対照 (NQO)	0.15		80.63	0.74	578.42	+
	0.2		67.54	0.56	861.92	+
溶媒対照 (アセトン)	0		+	100.00	1.00	128.29
検 体	10	77.37		0.79	161.28	-
	20	61.42		0.73	171.26	-
	30	70.31		0.62	159.53	-
	40	68.91		0.48	177.56	-
	50	70.38		0.58	146.73	-
	60p	64.20		0.55	164.76	-
陽性対照 (BP)	2	77.89		0.66	819.14	+
	3	36.50		0.41	1160.03	+

NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド

BP : ベンゾ(a)ピレン

RS : 相対細胞生存率

RTG : 相対総細胞増殖率

p : 検体処理終了後の析出

¹⁾ : 変異細胞数 / 10^6 細胞

Dunnet の多重比較法および重み付き回帰分析、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

8. 4 マウスを用いた小核試験

(資料：8-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

試験動物： ICR 系 SPF 雄マウス (CrIjBgi:CD-1)、投与時 8 週齢、体重 30.2~35.9 g、1 群 5 匹

試験方法： 検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、500、1000 および 2000 mg/kg の用量で、単回強制経口投与した。陰性対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。陽性対照群にはマイトマイシンCを 2 mg/kg の用量で腹腔内投与した。

投与後 24 時間に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓細胞を採取し、スライドグラス上にメタノールで 5 分間固定後、3%ギムザ染色液で染色して骨髓塗抹標本を作製した。1 個体当たり 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を持つ多染性赤血球数の出現頻度を調べた。また、骨髓毒性を調べるために、1 個体当たり 500 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。小核を有する多染性赤血球の出現頻度の有意性の判定は、Kastenbaum-Bowman の推計学的統計方法、多染性赤血球の割合は、一元配置分散分析法により行なった。

用量設定根拠：

結果： 骨髓標本の観察結果を表 8-4 に示した。

いずれの投与量においても小核を有する多染性赤血球の出現数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。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンCでは、小核を有する多染性赤血球の出現数に溶媒対照群と比較して顕著な増加が認められた。

表 8-4 小核試験-観察結果

採取時間 (時間)	薬物	投与量 (mg/kg)	観 察 動物数	MNPCE/PCE2000 個 平均値±標準偏差	PCE/(PCE + NCE) 平均値±標準偏差
24	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	5	1.8 ± 1.6	0.454 ± 0.056
	検体	500	5	2.6 ± 1.9	0.414 ± 0.050
		1000	5	2.4 ± 1.8	0.384 ± 0.041
		2000	5	2.4 ± 2.3	0.377 ± 0.087
	陽性対照 (マイトマイシンC)	2	5	210.4 ± 40.4	0.437 ± 0.031

MNPCE：小核を有する多染性赤血球、PCE：多染性赤血球、NCE：正染性赤血球

以上の結果より、本試験条件下において、本剤は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、小核の誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

9. 生体の機能に及ぼす影響

9. 一般薬理試験

(資料：9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体の純度：

1) 中枢神経系に対する作用

ラットの一般症状

供試動物： Wistar Hannover 系雌雄ラット (BrlHan:WIST@Jcl (GALAS))、投与時 7 週齢、

体重：雄 175.8~179.2 g、雌 124.7~134.0 g、1 群雌雄各 5 匹

方法： 検体を 0、2000 mg/kg の用量で 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁させて、経口投与し、Irwin の多次元観察法を参考に、一般症状および行動を観察した。観察は、投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、3、6 および 24 時間に行った。

結果： 2000 mg/kg 投与群では、自発運動の観察においてほとんど動かないが投与後 1 時間から 24 時間にかけて雌雄ともに 5 例中 4 例にみられたが、雄の対照群の 1 例においても観察されている軽度の変化であることから検体投与の影響ではないと判断した。また、2000 mg/kg 投与群の雌雄で眼瞼下垂がみられたが、5 例中 1 例のみの発現であることから検体投与の影響ではないと考えられた。

2) 呼吸、循環器系に対する作用

イヌの呼吸、循環器系に対する作用

供試動物： 純系雄ビーグル犬、投与時 7~8 ヶ月齢、1 群 3 匹

方法： 検体を 0、2000 mg/kg の用量でゼラチンカプセルを用いて無麻酔動物に経口投与し、投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、3 および 6 時間に呼吸数、血圧、心拍数および心電図を測定した。

結果： 対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 9-1 に示した。

表 9-1 呼吸・循環器系に対する作用結果

検査項目	検査 時期 (時間)	投与量 (mg/kg)	
		雄	
		0	2000
心拍数 (beats/min)	投与前	111.7±9.5	87.7±9.9
	0.25	92.7±1.9 (-19.0±7.6)	75.0±2.5** (-12.7±9.0)
	0.5	100.0±4.6 (-11.7±9.8)	82.7±2.9* (-5.0±9.6)
	1	100.7±5.8 (-11.0±6.7)	94.3±5.9 (6.7±6.9)
	2	110.7±11.8 (-1.0±19.3)	92.3±7.3 (4.7±16.2)
	3	106.0±6.7 (-5.7±15.8)	88.7±5.7 (1.0±8.4)
	6	85.7±13.2 (-26.0±11.1)	77.7±13.9 (-10.0±23.4)
QRS 時間 (msec)	投与前	41.3±2.7	45.7±3.7
	0.25	43.7±3.0 (2.3±1.5)	44.3±2.3 (-1.3±2.0)
	0.5	45.3±2.3 (4.0±2.1)	43.0±1.7 (-2.7±2.2)
	1	50.3±4.7 (9.0±2.1)	46.3±5.2 (0.7±6.3)
	2	51.3±6.4 (10.0±8.7)	45.7±3.2 (0.0±1.5)
	3	45.7±1.5 (4.3±1.3)	45.0±3.1 (-0.7±0.7)*
	6	42.3±2.3 (1.0±0.6)	42.3±3.5 (-3.3±1.7)
QT 時間 (msec)	投与前	204.3±6.0	209.0±1.0
	0.25	206.3±0.9 (2.0±6.4)	223.0±6.9 (14.0±6.1)
	0.5	206.3±7.1 (2.0±9.3)	223.3±6.0 (14.3±5.0)
	1	206.7±7.3 (2.3±1.7)	209.7±6.6 (0.7±5.8)
	2	199.7±4.4 (-4.7±9.3)	200.7±3.7 (-8.3±4.4)
	3	204.0±2.1 (-0.3±6.4)	227.3±8.1* (18.3±7.1)
	6	201.0±11.6 (-3.3±7.9)	209.7±14.7 (0.7±14.5)

平均値±標準誤差、括弧内の数値は投与前値に対する変動値
Student の t 検定、* : $p \leq 0.05$ 、** : $p \leq 0.01$

2000 mg/kg 投与群において心拍数の統計学的有意な低値が投与後 15 および 30 分に認められたが、投与前値に対する変動値に有意な差が認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。心電図検査では、2000 mg/kg 投与群において投与後 3 時間に QRS 時間の投与前値に対する変動値の有意な低値および QT 時間の有意な延長が認められたが、いずれも軽微な変化であることから検体投与の影響ではないと判断した。

以上の結果より、本剤は、一般症状および行動、ならびに中枢神経系および呼吸・循環器系に影響を及ぼさないと考えられた。

申請者注 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O A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般状態 (Irwin法)	ラット	経口 (0.5%CMC-Na水溶液)	0, 2000	雄: 5 雌: 5	2000	>2000	検体投与の 影響なし
呼吸・循環器系 に及ぼす影響	イヌ (無麻酔)	経口 (ゼラチンカプセル)	0, 2000	雄: 3	2000	>2000	検体投与の 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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1 0 原体混在物および代謝物の急性経口毒性、変異原性および反復経口投与毒性

1 0. 1 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験

(資料：1 0 - 1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：

構造式：

試験動物： Wistar Hannover 系ラット (Slc:Wistar Hannover/Rcc)、1 群雌 5 匹、投与時 8 週齢
体重：149. 6~183. 5 g

観察期間： 14 日間観察

試験方法： 固定用量法

2000 mg/kg の投与量で 1 例に経口投与した結果、動物が死亡した。そこで、300 mg/kg の投与量を 1 例に経口投与した。その結果、死亡がみられなかったため、さらに 4 例に検体を 300 mg/kg の投与量で経口投与した。

投与方法： 検体を注射用水に溶解して経口投与した。投与前に約 16 時間絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、2、7 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	300 - 2000
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 日
症状発現時間	投与後 2 時間から開始
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300

中毒症状としては、2000 mg/kg において呼吸数減少、流涙、歩行異常、立毛、肛門周囲の汚れ、自発運動の低下、閉眼および横臥がみられた。300 mg/kg では中毒症状はみられなかった。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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

10. 2 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料：10-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA(pKM101) 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。

試験は2回実施した。検体を注射用水に溶解し、代謝活性化の有無にかかわらず、5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量とし、試験IおよびIIのいずれも公比2で5用量を設定した。試験は各用量とも3連制とした。

用量設定根拠：

結果： 結果を表10-2に示した。

2回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 $\mu\text{g}/\text{plate}$) 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 NaN_3 、AF2、2NF、AAC および AAN では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は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O A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

表 10-2 試験 I 結果

(表中の数値はプレート 3 枚の平均値)

薬 物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix 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	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
陰性対照 (溶媒)	0	-	111	10	118	16	11
検 体	313	-	116	9	123	17	13
	625	-	105	10	122	15	8
	1250	-	107	9	120	15	10
	2500	-	107	8	139	18	10
	5000	-	104	9	111	20	8
陰性対照 (溶媒)	0	+	114	15	164	22	12
検 体	313	+	123	12	142	21	10
	625	+	121	7	133	17	10
	1250	+	118	10	152	19	9
	2500	+	121	12	152	20	10
	5000	+	109	13	151	21	12
陽性対照		-	565a	360a	1101b	550c	437d
		+	243e	54f	507f	278e	63f

注) a : NaN_3 (1.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

c : 2NF (5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

e : AAN (1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

b : AF2 (0.005 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

d : AAC (80 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

f : AAN (2 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

NaN_3 : アジ化ナトリウム

2NF : 2-ニトロフルオレン

AAN : 2-アミノアントラセン

AF2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

AAC : 9-アミノアクリジン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

表 10-2 試験Ⅱ結果

(表中の数値はプレート 3 枚の平均値)

薬 物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix 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	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
陰性対照 (溶媒)	0	-	86	13	141	17	8
検 体	313	-	116	13	136	19	8
	625	-	101	10	128	19	7
	1250	-	96	11	120	19	6
	2500	-	91	9	144	18	6
	5000	-	95	11	132	14	7
陰性対照 (溶媒)	0	+	103	11	161	30	11
検 体	313	+	102	14	155	28	11
	625	+	87	14	140	32	13
	1250	+	93	10	143	35	12
	2500	+	107	11	147	29	16
	5000	+	108	13	145	26	16
陽性対照		-	637a	397a	1046b	811c	456d
		+	323e	77f	558f	440e	76f

注) a : NaN_3 (1.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 c : 2NF (5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 e : AAN (1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

b : AF2 (0.005 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d : AAC (80 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 f : AAN (2 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

NaN_3 : アジ化ナトリウム
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 AAN : 2-アミノアントラセン

AF2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
 AAC : 9-アミノアクリジン

10.3 代謝物 のマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験

(資料10-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体純度：

構造式：

試験方法： マウスリンパ腫 L5178Y 細胞株を用い、薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で遺伝子突然変異誘発性を評価した。

試験は短時間処理法および連続処理法で実施した。検体を注射用水に溶解し、短時間処理法では S-9Mix の存在下および非存在下、連続処理法では S-9Mix の非存在下で、21.9 ~ 2800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 8 濃度で 3 あるいは 24 時間の処理を行った。処理後の発現期間は 2 日間とした。その後トリフルオロチミジン耐性を検出し、突然変異頻度を求めた。検体処理は 1 試験管/濃度 (賦形剤対照群のみ 2 試験管/濃度) とし、細胞毒性は 1 プレート/試験管、突然変異は 2 プレート/試験管で評価を行った。

用量設定根拠：

結果： 結果を表 10-3-1 および 2 に示した。

検体は、短時間処理法および連続処理法における全ての濃度で突然変異頻度の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたメチルメタンサルホン酸およびシクロホスファミドでは、突然変異頻度の有意な増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で遺伝子突然変異誘発性を有しないものと判断される。

表 10-3-1 短時間処理法の結果

薬 物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	S-9 Mix の有無	暴露時間 (hr)	細胞毒性		突然変異		
				RS (%)	RTG	PE2	MF ($\times 10^{-6}$)	SC (%)
賦形剤対照 (注射用水)	0	-	3	100.0	100.00	0.86	59	38
検 体	21.9			83.0	110.77	1.12	49	24
	43.8			85.4	102.02	0.89	39	15
	87.5			83.0	116.29	0.87	31	10
	175			85.4	92.44	0.92	38	38
	350			102.6	103.04	0.73	60	12
	700			99.4	74.79	0.52	52	20
	1400			76.1	97.66	0.87	25	25
	2800			38.9	75.77	0.53	55	18
陽性対照 (MMS)	10			90.7	54.28	0.46	336*	51
賦形剤対照 (注射用水)	0	+	3	100.0	100.00	0.76	38	19
検 体	21.9			122.9	100.16	0.55	44	0
	43.8			135.3	103.23	0.71	42	9
	87.5			96.8	106.30	0.79	27	25
	175			83.9	76.54	0.61	44	20
	350			86.3	108.01	0.67	44	36
	700			119.1	124.30	0.75	54	13
	1400			155.7	101.31	0.61	39	0
	2800			155.7	141.85	0.92	50	23
陽性対照 (CP)	10			18.9	1.35	0.10	1567*	39

* : $p < 0.01$, Dunnett の t 検定

MMS : メチルメタンサルホン酸

CP : シクロホスファミド

RS : 相対細胞生存率

RTG : 相対総細胞増殖率

PE2 : 突然変異発現期間後のコロニー形成率

MF : 突然変異頻度

SC : 小コロニー突然変異頻度

表 10-3-2 連続処理法の結果

薬 物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	S-9 Mix の有無	暴露時間 (hr)	細胞毒性		突然変異		
				RS (%)	RTG	PE2	MF ($\times 10^{-6}$)	SC (%)
賦形剤対照 (注射用水)	0	—	24	100.0	100.00	0.86	28	8
検 体	21.9			141.2	73.39	0.53	30	16
	43.8			115.5	91.89	0.73	37	20
	87.5			141.2	66.54	0.63	42	10
	175			154.3	86.44	0.77	31	44
	350			192.6	136.88	0.89	24	25
	700			141.2	138.72	0.73	33	33
	1400			141.2	103.86	0.95	40	14
	2800			97.4	98.01	1.01	29	9
	陽性対照 (MMS)	5			174.6	64.40	0.55	493*

* : $p < 0.01$, Dunnett の t 検定

MMS : メチルメタンスルホン酸

RS : 相対細胞生存率

RTG : 相対総細胞増殖率

PE2 : 突然変異発現期間後のコロニー形成率

MF : 突然変異頻度

SC : 小コロニー突然変異頻度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

10. 4 代謝物 のマウスを用いた小核試験

(資料10-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体の純度：

構造式：

試験動物： ICR系SPF雄マウス(Crlj:Bgi:CD1)、投与時8週齢、体重33.7~37.9g、1群5匹

試験方法：検体を生理食塩水に溶解し、75、150 および 300 mg/kg の用量で、単回腹腔内投与した。

賦形剤対照群には生理食塩水を同様に投与した。陽性対照群にはマイトマイシンCを2 mg/kg の用量で腹腔内投与した。

投与後24時間に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓細胞を採取し、スライドグラス上にメタノールで5分間固定後、3%ギムザ染色液で染色して骨髓塗抹標本を作製した。1個体当たり2000個の多染性赤血球を観察し、小核を持つ多染性赤血球数の出現頻度を調べた。また、骨髓毒性を調べるために、1個体当たり500個の赤血球を観察し、全赤血球に占める多染性赤血球の割合を算出した。小核を有する多染性赤血球の出現頻度の有意性の判定は、Kastenbaum-Bowman の推計学的統計方法、多染性赤血球の割合は、Dunnell の t 検定により行なった。

用量設定根拠：

結果： 骨髓標本の観察結果を表10-4に示した。

全ての投与群において死亡例はみられなかった。300 mg/kg 投与群では、不活発および立毛がみられた。150 および 75 mg/kg 投与群では一般状態に異常はみられなかった。

全ての投与量においても小核を有する多染性赤血球の出現数に陰性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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

一方、陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の出現数に陰性対照群と比較して顕著な増加が認められた。

表 10-4 小核試験—観察結果

採取時間 (時間)	薬 物	投与量 (mg/kg)	観 察 動物数	MNPCE/PCE2000 個 平均値±標準偏差	PCE/(PCE + NCE) 平均値±標準偏差
24	賦形剤対照 (生理食塩水)	0	5	1.2 ± 1.1	0.459 ± 0.070
	検 体	75	5	0.6 ± 0.5	0.467 ± 0.075
		150	5	0.0 ± 0.0	0.382 ± 0.065
		300	5	0.4 ± 0.5	0.434 ± 0.114
	陽性対照 (マイトマイシンC)	2	5	188.2 ± 18.1	0.393 ± 0.058

MNPCE：小核を有する多染性赤血球、PCE：多染性赤血球、NCE：正染性赤血球

以上の結果より、本試験条件下において、検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、小核の誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

10.5 代謝物

のラットにおける急性経口毒性試験

(資料：10-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体の純度：

構造式：

試験動物： Wistar Hannover系ラット (HanTac:WH)、1群雌3匹、投与時8~9週齢
体重：157~168 g

観察期間： 14日間観察

試験方法： 毒性等級法
検体を2000 mg/kgの投与量で2群各3例に経口投与した。

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。投与前に一晩絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与前、投与後3、7および14日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	症状なし
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

中毒症状はみられなかった。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

10.6 代謝物 のラットにおける
28日間反復経口投与毒性試験

(資料10-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体の純度：

構造式：

試験動物： Wistar Hannover 系ラット (HanTac:WH)、1群雌雄各5匹、投与開始時6週齢
体重：雄133~166 g、雌115~148 g

投与期間： 4週間 (2009年2月3日~3月3日)

投与方法： 検体を0.0、0.5、1.6および5.0%の濃度で飼料に混入し、4週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

全ての投与群の雌雄において、死亡ならびに一般状態の異常はみられなかった。

体重変化；投与開始から投与期間中週1回および剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。

投与開始から終了時までの体重を図10-6-1に示した。また、体重増加量を表10-6-1に示した。

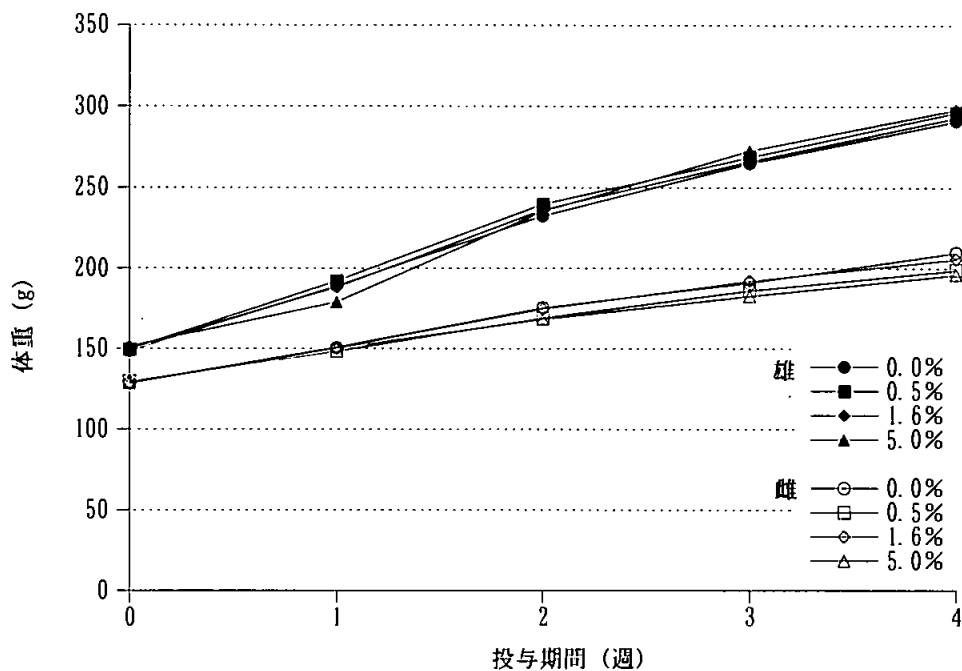


図 10-6-1 体重推移

表 10-6-1 体重増加量

検査項目	測定時期 (日)	投与量 (%)					
		雄			雌		
		0.5	1.6	5.0	0.5	1.6	5.0
体重増加量	0-7	105	93	↓69	84	98	98
	7-14	109	111	↑129	85	98	74
	14-21	90	93	116	112	115	95
	21-27	105	103	97	68	71	71
	0-28	105	103	102	85	97	80

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。
Dunnell の多重比較法、↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

全ての投与群の雌雄において、体重に統計学的有意な差は認められなかった。
5.0%投与群の雄において投与後1および2週の体重増加量に統計学的有意な減少あるいは増加が認められた^{申請者注1}。

摂餌量；ケージ毎に摂餌量を3あるいは4日間隔で測定した。また、摂餌効率も算出した。

投与開始から終了時までの摂餌量を表 10-6-2 に示した。また、摂餌効率を表 10-6-3 に示した。

申請者注 1 :

表 10-6-2 摂餌量

検査項目	測定 時期 (日)	投与量 (%)					
		雄			雌		
		0.5	1.6	5.0	0.5	1.6	5.0
摂餌量	0-3	103	99	91	99	103	91
	3-7	98	103	105	99	105	102
	7-10	105	114	130	67	79	119
	10-14	103	111	125	99	100	110
	14-17	100	110	127	102	106	113
	17-21	101	112	128	104	102	107
	21-24	102	110	125	97	101	107
	24-27	104	106	123	105	105	112
	平均	102	108	120	96	99	108

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

統計解析は実施しなかった^{申請者注 1}。

表 10-6-3 摂餌効率

検査項目	測定 時期 (日)	投与量 (%)					
		雄			雌		
		0.5	1.6	5.0	0.5	1.6	5.0
摂餌効率	0-7	103	91	68	83	91	100
	7-14	106	100	103	100	110	67
	14-21	91	83	91	107	107	86
	21-27	105	95	76	68	68	63
	平均	104	96	85	89	95	79

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

統計解析は実施しなかった^{申請者注 2}。

5.0%投与群では、摂餌量の軽微な減少傾向が投与開始後数日間に雌雄ともにみられ、投与後2週から雄では明らかな増加傾向、雌では増加傾向が認められた。また、摂餌効率の減少傾向が雌雄ともに認められた。これらの摂餌量および摂餌効率の変動は検体投与の影響と考えられた。

1.6%投与群の雄において、投与後2週以降の摂餌量に増加傾向が認められたが、軽微な増加であること、および摂餌効率に明らかな変化が認められなかったことから毒性学的意義はないものと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表 10-6-4 に示した。

申請者注 1：

申請者注 2：

表 10-6-4 平均検体摂取量

性別	雄			雌		
	0.5	1.6	5.0	0.5	1.6	5.0
投与量 (%)	0.5	1.6	5.0	0.5	1.6	5.0
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	400	1380	4740	430	1400	4860

摂水量；各ケージの給水容器を視覚的に検査した。

5.0%投与群の雌雄において、投与後26および27日に摂水量の増加が視覚的に認められたため、投与後27-28日の摂水量（給水容器の水重量）を測定した。投与後27-28日の実測摂水量を表10-6-5に示した。

表 10-6-5 投与後27-28日の実測摂水量

検査項目	投与量 (%)					
	雄			雌		
	0.5	1.6	5.0	0.5	1.6	5.0
摂水量	80	98	72	85	59	73

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。
統計解析は実施しなかった。

投与後27-28日の摂水量測定において摂水量の増加は雌雄ともに認められず、投与後26および27日の視覚的検査で認められた5.0%投与群の摂水量の増加は確認できなかったが、摂水量の増加は摂餌量の増加に関連している可能性が考えられた。なお、投与後28日は剖検日であり、剖検前の絶食を実施したため、投与後27-28日の摂水量に増加がみられなかったと推察された。

血液学的検査；投与後4週に、全動物（一夜絶食）を対象として、CO₂/O₂麻酔下で腹部大動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン、血中血球容積^{申請者注1}、赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、総白血球数、白血球分類（好中球、好酸球、リンパ球、好塩基球および単球）、プロトロンビン時間、トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表10-6-6に示した。

申請者注1：

表 10-6-6 血液学的検査結果

検査項目	投与量 (%)					
	雄			雌		
	0.5	1.6	5.0	0.5	1.6	5.0
赤血球数	100	100	↓92	101	101	97
平均赤血球容積	102	↑104	↑104	101	102	101
網赤血球数	↑131	114	↑129	119	96	111

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。
Dunnell の多重比較法、↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

5.0%および1.6%投与群の雄において統計学的有意な赤血球数の減少もしくは平均赤血球容積の有意な増加が認められたが、軽微な変化であること、血中血球容積に有意な変化が認められないこと、後述の肉眼的および病理組織学的検査において関連した異常所見がみられないこと、および雌では同様な変化が認められないことから毒性学的意義はないものと考えられた。また、網赤血球数の有意な増加が0.5および5.0%投与群の雄で認められたが、用量との関連性が認められないこと、および著しい変動ではないことから偶発的なものと考えられた。雌では、全ての投与群において統計学的有意な変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時にヘパリン処理して採取した血液を血漿に分離した後、以下の項目の測定を行った。

アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総コレステロール、アラニンアミノトランスフェラーゼ、トリグリセリド、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、リン脂質、総タンパク質、カルシウム、アルブミン、ナトリウム、アルブミン/グロブリン比、カリウム、尿素、塩素、クレアチニン、無機リン、グルコース

全ての投与群の雌雄において、血液生化学的検査項目に統計学的有意な変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、肝臓、脳、卵巣、精巣上体、脾臓、心臓、精巣、腎臓、胸腺、子宮

全ての投与群の雌雄において、臓器重量に統計学的有意な変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

全ての投与群の雌雄において、検体投与に起因した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時の生存動物のうち、対照群と5.0%投与群の動物を対象として、以下に示した組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。肉眼的異常部位については、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

0.5 および1.6%投与群についても同様に実施した。

副腎、末梢神経（坐骨）、腋窩リンパ節、食道、脳、卵巣、盲腸、前立腺、大腸、結腸、十二指腸、精巣上体、脊髄、腸管関連リンパ系組織（パイエル板含む）、脾臓、骨髄（胸骨）、心臓、胃、回腸、精巣、空腸、胸腺、腎臓、甲状腺、肝臓、肺、気管/気管支、膀胱、子宮（頸部含む）、膈、腸間膜リンパ節、肉眼的異常部位

検体投与に起因した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、のラットを用いた28日間
混餌投与による亜急性経口投与毒性試験における明らかな影響として、5.0%投与群の雌雄において摂餌量の増加および摂餌効率の減少がみられた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも1.6%（雄：1380 mg/kg 体重/日、雌：1400 mg/kg 体重/日）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O A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1 1. 製剤の急性毒性

1 1. 1 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料：1 1 - 1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体の純度：5%乳剤

組成：フルチアニル 5.0%
有機溶剤、活性剤等 95.0%

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット (CrI:CD (SD))、1 群雌 5 匹、投与時 8 週齢
体重：175.5~186.1 g

試験期間：14 日間観察

試験方法：固定用量法

2000 mg/kg の投与量で 1 例に経口投与した見当付け試験の結果、死亡はみられなかった。そこで、主試験では、さらに 4 例に検体を 2000 mg/kg の投与量で経口投与した。

投与方法：検体を注射用水に懸濁して経口投与した。投与前に約 16 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、7 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	投与後 30 分に発現 投与後 3 日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	>2000

中毒症状として、呼吸数減少、流涎、立毛、鼻汁、軟便および下腹部の汚れがみられた。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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1 1. 2 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料：1 1 - 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：5%乳剤

組成：フルチアニル 5.0%
有機溶剤、活性剤等 95.0%

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット (CrI:CD (SD))、1 群雌雄各 5 匹、投与時 8~9 週齢
体重：雄 278.5~287.6 g、雌 218.5~262.9 g

試験期間：14 日間観察

方 法：検体原液を剃毛した背部に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 3、7 および 14 日に体重を測定した。また、試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも>2000

中毒症状はみられなかった。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1 1 . 3 ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料：1 1 - 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：5%乳剤

組成：フルチアニル 5.0%
有機溶剤、活性剤等 95.0%

試験動物：Wistar Hannover 系ラット (HsdRccHan:WIST)、1 群雌雄各 5 匹、投与時 8~9 週齢
体重：雄 186~202 g、雌 145~165 g

試験期間：14 日間観察

暴露方法：未調製の検体をネブライザーによりミストを発生させ、4 時間鼻部暴露した。暴露空気を捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)		8.26
実際濃度 (mg/L)		5.84
粒子径分布 (%) [*]	<21.30 μm	98.38
	<14.80 μm	96.91
	<9.80 μm	96.50
	<6.00 μm	87.54
	<3.50 μm	68.71
	<1.55 μm	28.57
	<0.93 μm	8.90
	<0.52 μm	3.90
空気力学的質量中位径 (μm)		2.49
吸入可能な粒子 (<4 μm) の割合 (%)		72
チャンバー容積 (L)		40
チャンバー内通気量 (L/分)		5.2
暴露条件		ミスト 4 時間 鼻部暴露

*: カスケードインパクターによる 4 回測定 of 平均値

試験項目：中毒症状および生死を暴露中および暴露後 14 日間観察した。暴露前、暴露終了後、暴露後 1、7 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

結 果 :

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	5.84
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄とも >5.84
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	暴露開始後約1時間から開始 暴露終了後8日に消失
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも >5.84

一般状態の異常として、暴露中では嗜眠、緩徐呼吸および被毛の湿潤、暴露終了後では嗜眠、緩徐呼吸、被毛の湿潤、円背姿勢、粗毛、立毛、筋緊張低下、眼瞼閉鎖、鼻部の汚れ、異常発声および消瘦がみられた。これらの一般状態の異常は、全ての動物において投与後8日までに回復した。

剖検では、肝臓の腫大および淡色化、腎臓の淡色化、腎臓の腎盂拡張、副腎の暗色化、肺の暗色化、心臓の拡張および子宮の膨張がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1 1. 4 ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料：11-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体の純度：5%乳剤

組成：フルチアニル 5.0%

有機溶剤、活性剤等 95.0%

試験動物：NZW系ウサギ(Yac:NZW(KBL))、投与時16週齢、体重2.51~2.79kg、1群雄3匹

試験期間：9日間観察

方法：0.5 mLの検体原液を刈毛した動物の背中の皮膚(6 cm²)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微温湯を用いて拭き取った。

試験項目：暴露終了後1、24、48および72時間に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等をDraizeの方法に従って採点し、検体の刺激性を評価した。適用後72時間においても皮膚刺激性変化がみられたことから、可逆性を明確にするために観察を継続した。

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				暴露後日数					
			1	24	48	72	4	5	6	7	8	9
1	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	2	2	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	2	2	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	5	5	5	5	5	3	3	2	0
	浮腫	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.0	1.0	0.7	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

*: 判定基準の最高評点

暴露終了後1時間以降において、評点1あるいは2の紅斑が3例中全例にみられた。これらの刺激性変化は、暴露終了後9日までに全て消失した。また、暴露終了後4~8日に鱗屑が3例中2例にみられた。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1 1. 5 ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料：1 1 - 5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：5%乳剤

組成：フルチアニル 5.0%
有機溶剤、活性剤等 95.0%

試験動物：NZW 系ウサギ (Yac: NZW (KBL))、投与時 16 週齢、体重 2.59~2.77 kg、1 群雄 3 匹

試験期間：9 日間観察

方法：検体原液 0.1 mL を右眼に適用し、洗眼群は 30 秒後に洗眼した。非洗眼群については洗眼しなかった。

試験項目：適用後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を Draize の基準に従って採点し、Kay & Calandra の方法に従って刺激性を評価した。適用後 72 時間においても眼刺激性変化がみられたことから、可逆性を明確にするために観察を継続した。

結果：観察した刺激性変化の採点を次頁に示した。

非洗眼群では、適用後 1 時間以降において、評点 1 の角膜混濁、評点 1~4 の混濁の広さ、および評点 1 の虹彩が 3 例中 2 例、評点 1~2 の結膜発赤、評点 1~3 の結膜浮腫および評点 1~3 の分泌物が 3 例中全例にみられた。これらの刺激性変化は、適用後 9 日までに全て消失した。

洗眼群では、適用後 1 時間以降において、評点 1 の虹彩が 3 例中 1 例、評点 1~2 の結膜発赤、評点 1~2 の結膜浮腫および評点 2 の分泌物が 3 例中全例にみられた。これらの刺激性変化は、適用後 6 日までに全て消失した。なお、角膜の刺激性変化は観察期間を通して認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して中程度の刺激性があるものと思われる。また、眼刺激性に対する洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

項目			最高 評点*	適用後時間				適用後日数						
				1	24	48	72	4	5	6	7	8	9	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		結膜	発赤	6	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0
			浮腫	8	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0
			分泌物	6	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0
	合計	110	16	10	10	10	6	6	2	2	2	0		
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	80	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
			面積		0	2	2	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	10	1	1	1	0	0	0	0	0	0		
		結膜	発赤	6	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0
			浮腫	8	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0
			分泌物	6	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	合計	110	19	25	23	8	6	6	2	2	2	0		
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	80	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0
			面積		0	4	4	3	3	2	1	1	0	0
		虹彩	10	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0
浮腫			8	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
分泌物			6	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	
合計	110	14	35	33	28	21	16	7	7	2	0			
平均		16.3	23.3	22.0	15.3	11.0	9.3	3.7	3.7	2.0	0.0			

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

項目			最高 評点*	適用後時間				適用後日数			
				1	24	48	72	4	5	6	
洗眼群	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	0	0	0
			面積		0	0	0	0	0	0	0
		虹彩	10	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	2	1	1	1	1	1	0
			浮腫	8	2	1	0	0	0	0	0
			分泌物	6	2	2	0	0	0	0	0
	合計	110	12	8	2	2	2	2	0		
	動物 番号 5	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	0	0	0
			面積		0	0	0	0	0	0	0
		虹彩	10	1	1	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	2	2	2	1	1	1	0
			浮腫	8	2	1	1	0	0	0	0
			分泌物	6	2	2	0	0	0	0	0
	合計	110	17	15	6	2	2	2	0		
	動物 番号 6	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	0	0	0
			面積		0	0	0	0	0	0	0
		虹彩	10	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	2	2	2	1	1	1	0
浮腫			8	2	1	1	0	0	0	0	
分泌物			6	2	2	0	0	0	0	0	
合計	110	12	10	6	2	2	2	0			
平均		13.7	11.0	4.7	2.0	2.0	2.0	0.0			

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1 1. 6 モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料：1 1 - 6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体の純度：5%乳剤

組成：フルチアニル 5.0%
有機溶剤、活性剤等 95.0%

試験動物：Hartley系 SPF 雄モルモット、投与時5週齢、体重：338～408 g

検体感作群：20匹、検体非感作群：10匹

試験手技に問題のないことは、試験施設で定期的を実施している一般的な感作性物質を用いた信頼性試験により確かめられている（2008年7月から8月にかけて実施）。

観察期間：48時間観察

試験操作：Buehler法

投与量設定根拠：

感作：肩部位を刈毛し、検体感作群は、0.2 mLの50%検体を6時間閉塞貼付した。

さらに、7および14日後に同様な感作処置を実施した。検体非感作群については、注射用水のみを検体感作群と同様に処置した。

惹起：最終感作の14日後に刈毛した左右腹側部に0.2 mLの25%検体あるいは注射用水を6時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起終了後24および48時間に適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。皮膚反応の判定基準を以下に示した。

評点	皮膚反応の程度
0	肉眼的に変化なし
1	散在性または斑状の紅斑
2	中等度び漫性紅斑
3	強い紅斑と浮腫

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

結果 : 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示した。

試験群	供試動物数	条件		観察時間	感作反応動物数				感作陽性率 (%) [*]
		感作	惹起		皮膚反応評点				
					0	1	2	3	
検体感作群	20	50%検体	25%検体	24	4	11	5	0	80
				48	4	11	5	0	80
		溶媒	24	20	0	0	0	0	
			48	20	0	0	0	0	
検体非感作群	10	溶媒	25%検体	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0
		溶媒	24	10	0	0	0	0	
			48	10	0	0	0	0	

^{*}感作性陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 使用動物数) × 100

検体感作群の20例中5例に評点2の中等度び慢性紅斑、11例に評点1の散在性または斑状の紅斑がみられた。検体非感作群においては、皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陽性であると思われる。

試験手技を確認する信頼性試験の結果を下表に示した。

検体名 : 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

試験群	供試動物数	条件		観察時間	感作反応動物数				感作陽性率 (%) [*]
		感作	惹起		皮膚反応評点				
					0	1	2	3	
検体感作群	10	1%検体	0.1%検体	24	0	0	4	6	100
				48	0	0	4	6	100
		溶媒	24	10	0	0	0	0	
			48	10	0	0	0	0	
検体非感作群	10	溶媒	0.1%検体	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0
		溶媒	24	10	0	0	0	0	
			48	10	0	0	0	0	

^{*}感作性陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 使用動物数) × 100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

1 2. 参考

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(Ⅷ. 毒性)

IX. 動植物およ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	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代1 (GLP)	ラットにおける吸収および排泄予備試験	ラット Wistar [CrI:WI (Han)] 系統	[¹⁴ C] および [¹⁴ C]-フルチアニルを設定投与量 10 mg/kg および 250 mg/kg で経口投与した。投与後、尿、糞、呼気トラップ、カーカス、ケージ洗浄液、ケージ残渣を採取し、放射能を測定した。	放射能は主として糞に排泄され、雄動物 1 例を除いて雌雄間で排泄速度および排泄経路に差はわずかであった。呼気中の [¹⁴ C]-二酸化炭素に有意な排泄はなく、標識体が代謝的に安定であることが示された。排泄速度および排泄経路は、投与時のラットの摂餌状態に影響されることはなかった。低用量では投与後 48 時間までに実質的に排泄は終了し、高用量では 72 時間までに終了した。投与量に対する吸収量の最少の推定値は、1 例を除き、19%未満であった。	(2009 年)	218
代2 (GLP)	単回投与ラットにおける組織分布および消失 ①組織分布試験 ②代謝物のプロファイリング	ラット Wistar [CrI:WI (Han)] 系統	[¹⁴ C] および [¹⁴ C]-フルチアニルを設定投与量 10 mg/kg および 1000 mg/kg で経口投与した。投与後 2、24 および 48 時間 ([¹⁴ C]-フルチアニル)、または 8、24 および 48 時間 ([¹⁴ C]-フルチアニル) に組織を摘出し、放射能を測定した。肝臓および腎臓は代謝物のプロファイリングを行った。	経口投与後、放射能は幅広く分布し、1 回目採取時には分析した全ての組織で定量可能な放射能が検出された。放射能は肝臓、腎臓および脂肪組織に結合したと見られた。吸収および排泄経路は高用量で飽和した。放射能の消失は比較的速く、特に [¹⁴ C]-フルチアニルで速かった。放射能の蓄積は認められなかった。放射能の分布および消失において、雌雄の顕著な違いは認められなかった。肝臓および腎臓の抽出液中に、フルチアニル、 を検出した。	(2010 年)	224

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・試験 方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
代 3 (GLP)	動物体内に おける代謝 試験 ①薬物動態 ②排泄収支 ③組織分布 ④胆汁排泄 ⑤代謝物の プロファイ リングと同 定	ラット Wistar [CrI:WI (Han)] 系統	[^{14}C] および [^{14}C]-フルチ アニルを設定投 与量 10 mg/kg および 1000 mg/kg で単回経 口投与した。血 液、血漿、尿、 糞、胆汁、ケージ 残渣、ケージ 洗浄液、組織お よびカーカスを 採取し、放射能 を測定した。尿、糞および胆 汁について代謝 物プロファイリ ングと同定を行 った。	[^{14}C] および [^{14}C]-フルチア ニルを低用量で投与後、血 漿では 13 時間および 3 時 間以内に、血液では 8 時 間および 5 時間以内にそ れぞれ C_{max} に達した。性 別による顕著な差はなか った。放射能回収率には 性差はなく、投与量の 90% を超え、放射能は速 やかに糞に排泄された。 カークラスと組織では 2% 未満であった。胆汁中排 泄は性差なく、投与量の 6~11% であり、尿で 7%、糞で 87% であっ た。また投与後、尿より 主要代謝物、微量代謝物 を同定し、また糞 より、尿より の存在を確認した。	(2009 年)	240
代 4 (GLP)	反復投与後 の動物体内 における代 謝試験 ①排泄収支 ②組織分布 ③代謝物の プロファイ リングと同 定	ラット Wistar [CrI:WI (Han)] 系統	非標識フルチア ニルを設定投与 量 10 mg/kg で 14 日間反復投 与した。その翌 日、[^{14}C]- および [^{14}C]- フルチアニルを 設定投与量 10 mg/kg で単回経 口投与した。尿、糞、ケージ 残渣、ケージ洗 浄液、組織(血 液および血漿を 含む) およびカ ークラスを採取 し、放射能を測 定した。尿およ び糞について代 謝物プロファイ リングを行っ た。	[^{14}C] および [^{14}C]-フルチア ニル投与後 120 時間の放射 能の平均回収率は 98% 以上であった。放射能は速 やかに糞に排泄された (86~90%)。尿、組織 およびカーカスでは、そ れぞれ 7~11%、0.1% 未 満および 0.3% 未満であ った。組織への蓄積性は 認められなかった。代謝 物プロファイリングには 性差はなく、尿より (5.5~10.8%) およ び (0.8%) を、糞より (3.1~ 4.1%) をそれぞれ同定し た。	(2010 年)	265

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代5 (GLP)	ぶどうにおける代謝試験	ぶどう (品種: Thompson seedless)	[¹⁴ C] および [¹⁴ C]-フルチアニルの 2.5% SC を希釈し、処理液量 1000 L/ha で、40 g a. i. /ha で 4 回 茎葉散布した。処理後 1 日、21 日、45 日にぶどうの房および葉を採取した。	ぶどう果実では、TRR の 89~96% がフルチアニルであり、86~94% が表面洗浄液中に存在した。代謝物は果実抽出液中に存在し、 が 0.2%、 が 0.3%、 が 0.7%、 が 4.6% で存在した。 は主要代謝物ではなかった。 ぶどう葉では、TRR の 89~94% がフルチアニルであり、82~92% が表面洗浄液中に存在した。代謝物は果実抽出液中に存在し、 が 0.3%、 が 0.3%、 が 3.2%、 が 0.6%、 が 4%、 が 0.5%、 が 0.9% で存在した。 (それぞれ最大値)	(2009 年)	276
代6 (GLP)	りんごにおける代謝試験	りんご (品種: Granny Smith)	[¹⁴ C] および [¹⁴ C]-フルチアニルの 5% EC を希釈し、処理液量 1300 L/ha、処理量約 75 g a. i. /ha で 3 回 茎葉散布した。処理後 1、14、21、35 日にりんご果実を、14、30、35 日に葉を採取した。	りんご果実では、TRR の 69~87% がフルチアニルであり、その大部分が表面洗浄液中に存在した。また代謝物が洗浄液および抽出液中に存在しており、 が TRR の 2.6%、 が 2.0% (0.003 mg/kg)、 が 0.6%、および が 0.5% であった。葉では TRR の 50~74% がフルチアニルであり、その大部分が洗浄液中に存在した。代謝物は が 14.7%、 が 3.2%、 が 2.0%、 が 1.7% および が 1.3% であった。(それぞれ最大値) さらに微量の を検出した。	(2009 年)	287

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代7 (GLP)	きゅうりにおける代謝試験	きゅうり (品種: Telegraph Improved)	[¹⁴ C] および [¹⁴ C]-フルチアニルの5%ECを希釈し、処理液量1000または1500 L/ha、処理量約60 g a. i. /haで4回茎葉散布した。処理後1、3、15日にきゅうり果実を、3および15日に葉を採取した。	きゅうり果実および葉において、それぞれTRRの34~95%、93~95%がフルチアニルであり、処理後1日にはその大部分が表面洗浄液中に存在したが、日数の経過に伴い抽出液中に存在する割合が増加した。また [¹⁴ C]-フルチアニル処理の果実においてのみ、 がTRRの29%検出されたが、TRRが非常に低いため(0.001 mg/kg)構造決定には至らなかった。他に、葉では極く微量の が検出された。	(2009年)	300
代8 (GLP)	レタスにおける代謝試験	レタス (品種: Saladin)	[¹⁴ C] および [¹⁴ C]-フルチアニルの5%ECを希釈し、45 g a. i. /haで、7日間隔で5回散布した。最終処理後7日にレタス結球部全体を収穫し、レタス葉およびレタス結球部に分けて抽出した。	[¹⁴ C]-フルチアニルを処理した試料では、TRRの大部分84~89%がフルチアニルであり、同定された代謝物はTRRの3%に満たなかった。未同定化合物は7化合物存在したが、最大成分でも2.3%TRRであった。 [¹⁴ C]-フルチアニルを処理した試料では、TRRの大部分89%がフルチアニルであり、同定された代謝物はTRRの1%以下であった。未同定化合物は5化合物存在したが、最大成分でも4.1%TRRであった。TLCで、フルチアニル、 を表面洗浄液中および植物抽出液中に確認した。また極く微量の を検出した。 は存在した。	(2009年)	309

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁	
省略	好氣的湛水土壤中運命試験	水田において使用されないため試験省略。					—
代 9 (GLP)	好氣的土壤中運命試験	非滅菌砂壤土、シルト質埴壤土/埴壤土、埴壤土、シルト質壤土、計 4 種	[^{14}C] および [^{14}C]-フルチアニルのアセトニトリル溶液を土壤に滴下処理し、暗条件下 $20\pm 2^\circ\text{C}$ でインキュベーションした (圃場での使用量 40g ai/ha 相当量)。 OECD 307	4 種類の土壤におけるフルチアニルの DT-50 は、310 ~ 375 日の範囲であった。フルチアニルは土壤中で に代謝され、最大量はそれぞれ処理放射能の 2.5 ~ 8.6、3.3 ~ 18.9、検出限界未満値 ~ 3.2、0.4 ~ 5.0、1.7 ~ 2.5% であった。さらに結合性残留物、続いて CO_2 に無機化された。	(2009 年)	317	
省略	嫌氣的土壤中運命試験	本剤の水溶解度は 10mg/L 以下であり、かつ、土壤吸着係数が 500 以上であることから、土壤中における移動性が低く安全であると認められるため試験省略。					—
代 10 (GLP)	土壤表面における光分解運命試験	シルト質埴壤土/埴壤土、Xe バーナー光: 24.26 W/m^2 、 $300\sim 400\text{ nm}$ 、 290 nm 以下をフィルタ一除去	[^{14}C] および [^{14}C]-フルチアニルのアセトニトリル溶液を土壤に処理し、照射下および暗条件下で $20\pm 3^\circ\text{C}$ でインキュベーションした (圃場での使用量 40g ai/ha 相当量)。	光照射下における分解速度は二相性であり、初期の急速相 (DT-50: 5 日) の後、低速相 (1345 日) が続いた。全体の DT-50 は 758 日であった。暗条件下での DT-50 は 556 日であった。土壤表面上の光分解によりフルチアニルは をそれぞれ処理放射能に対して最大で 3.3、1.8 および 10.7% 生成した。	(2009 年)	333	

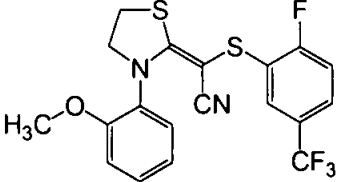
<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代 11 (GLP)	加水分解運命試験	緩衝液 (pH 4、7、9)	[⁻¹⁴ C]-フルチアニルを約 0.004 mg/L に調製し、50℃ で 5 日間インキュベートした。OECD 111	いずれの pH 条件でも分解率は 10% 未満であり、環境温度では加水分解に対して安定であると考えられた (推定半減期は 1 年以上)。	(2009 年)	344
代 12 (GLP)	水中光分解運命試験	リン酸緩衝液 (0.02 M、pH 7) 自然水 (湖水) Xe バーナー光 (25.3 W/m ² 、300 ~ 400 nm、290 nm 以下をフィルタ除去)	[⁻¹⁴ C] および [⁻¹⁴ C]-フルチアニルを約 0.004 mg/L に調製し、25 ± 2℃ で約 30 日間 Xe バーナー光を照射した。	フルチアニルの pH 7 緩衝液中および自然水中での光分解半減期は、自然太陽光に換算するとそれぞれ約 3.3 日および 3.8 日であった。	(2009 年)	348
代 13 (GLP)	土壌吸着/脱着係数	計 5 種類の土壌 (埴埴土、壤質砂土、シルト質壤土、軽埴土、埴埴土 (火山灰土壤))	[⁻¹⁴ C]-フルチアニルを、25 ± 2℃、暗黒下で各土壌と 0.01 M CaCl ₂ 溶液で平衡させ、土壌吸着/脱着係数を求めた。OECD 106	Freundlich 吸着係数 K _{Fads} = 793.95 K _{FadsOC} = 35492 Freundlich 脱着係数 K _{Fdes} = 649.20 K _{FdesOC} = 27396 フルチアニルは non-mobile (Hollis)、immobile (MacCall) に分類された。	(2009 年)	365
省略	生物濃縮性試験	本剤の <i>n</i> -オクタノール/水分配係数が 3.5 未満であるため試験省略。				—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

<代謝・分解生成物一覧表>

記号	由来*	化学名	構造式
フルチア ニル	親化合物	(2)-([2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェ ニル]スルファニル)[3-(2-メトキシフェニル)- 1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

<代謝・分解生成物一覧表> (続き)

記号	由来*	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O A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

<代謝・分解生成物一覧表> (続き)

記号	由来*	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OATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1. 動物体内運命に関する試験

1.1 ラットにおける吸収および排泄予備試験

(資料：代1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物

- ・ ^{-14}C -フルチアニルおよび ^{-14}C -フルチアニル

1) ^{-14}C -フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： % (2006年1月測定、

)

比放射能： MBq/mmol (MBq/mg)

2) ^{-14}C -フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： % (2006年1月測定、

)

比放射能： MBq/mmol (MBq/mg)

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1) [^{14}C]-フルチアニルは下記ルートで合成した () 。

2) [^{14}C]-フルチアニルは下記ルートで合成した () 。

供試非標識化合物

・フルチアニル (非標識体)

バッチ :

供試動物

・Wistar [CrI:WI (Han)] 系統 ラット雄 8 匹、雌 8 匹 ()

投与時約 6~10 週齢、体重 165~218 g

試験方法

1) 投与液の調製

非標識フルチアニルを秤量し、標識体の methyl *tert*-butylether 溶液の容量を計算して加えた。溶媒を除去して 1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した。液体シンチレーション計測 (LSC) により、被験物質溶液と投与液の放射能濃度および均一性を測定した。[^{14}C]-フルチアニル投与液を調製 (約 50 mg/mL、250 mg/kg 用量) し、放射化学的純度を測定することにより投与液中のフルチアニルの安定性を調査した。フルチアニルは調製後 24 時間まで安定であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

2) 投与

設定投与用量として、高用量および低用量をそれぞれ 250 および 10 mg/kg とした。各動物に対し 5 mL/kg の設定投与容量で、投与液調製から 24 時間以内に 1 回強制経口投与した。投与群の詳細は表 1¹⁾に示した。

表 1 投与群の詳細

投与群	標識体	放射化学的 純度 (%)	ラットの 摂餌状態	投与用量		動物数	
				(mg/kg)	(MBq/kg)	雄	雌
A			摂餌	10	10	2	2
B			絶食	10	10	2	2
C			絶食	250	10	2	2
D			絶食	10	10	2	2

3) 用量設定根拠 (申請者注)

4) 試料の採取

雌雄各 2 匹のラットに標識体のいずれかを単回経口投与した。投与後、尿、糞および呼気中二酸化炭素を別々に採取することが可能な総ガラス製代謝ケージにラットを入れ、尿および糞を投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168 時間の時点で採取した (尿の採取用容器を少量の水で洗浄し、洗浄液も尿試料に加えた)。呼気中二酸化炭素は投与後 0～24 時間に採取した (捕集された放射能は 1% 未満であったため、その後の捕集を中止し、トラップを取り外した)。排泄物の各採取時に、ケージの残渣を採り、少量の水でケージを洗浄した。残渣を動物ごとに 168 時間分を合わせ、最終の水洗浄後にメタノールでケージを洗浄し、最終水洗浄液に加えた。動物を、投与後 168 時間にイソフルラン麻酔下で屠殺し、カーカスを分析用に保存した。尿、糞、呼気トラップ、カーカス、ケージ洗浄液、ケージ残渣中の放射能を測定した。尿およびケージ洗浄液は直接 LSC に供した。糞およびケージ残渣については、適量の水でホモジナイズし、適量の Soluene 350 可溶化剤を添加し、インキュベーションを行った後、暗順応させた後に LSC に供した。カーカスについては水酸化カリウムのメタノール溶液 (約 40%、w/v) 中、還流下で消化させ、中性化した後に LSC に供した。

5) 生物試料における投与放射能に対する割合 (%) の計算

$$\text{投与放射能の割合 (\%)} / \text{試料} = (R \times H) / (W \times S \times D \times 60 \times 10^4)$$

$$\cdot \text{最初の総試料重量} = T \text{ g}$$

$$\cdot \text{処理加工後の総重量 (可溶化または消化された試料、特に放射能分析の前に処理加工しなかった試料では } H = T) = H \text{ g}$$

申請者注 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OATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

- ・分析した一部試料の重量 = W g
- ・分析した一部試料中の放射能 (dpm - バックグラウンド値) = R dpm
- ・被験物質の比放射能 = S MBq / mg
- ・各動物に投与した被験物質の重量 = D mg
- ・各動物に投与した放射能量 = $S \times D$ MBq

結果

1) 投与液の安定性

[^{14}C]-フルチアニルは投与液中で調製後 24 時間まで安定であり、48 時間には純度は 95.9% に低下した。投与液の均一性については、A および B 群の変動係数は 7.5% であり、C および D 群ではそれぞれ 8.4 および 7.7% であった。

2) 排泄物質収支

排泄物質収支を表 2¹⁾ に示した。

2-1. A 群 : [^{14}C]-フルチアニルを 10.1 ± 0.1 mg/kg の平均用量

投与後 48 時間に、実質的には放射能の排泄は終了し、雌雄ラット間で排泄速度または排泄経路に顕著な差は認められなかった。糞への排泄が主要排泄経路であり、雄および雌ラットでそれぞれ投与した放射能の平均 94.7 および 90.2% を占めた。尿には雄および雌ラットでそれぞれ平均 7.2 および 8.1% が含まれ、カーカスでは 0.1% 未満であったことから、投与した放射能は本質的に排出された。投与量に対する吸収量の最小推定値は、雄および雌でそれぞれ投与量の 8.3 および 9.7% であった。

2-2. B 群 : [^{14}C]-フルチアニルを 10.1 ± 0.1 mg/kg の平均用量、投与前一晚絶食

投与後 48 時間に、実質的には放射能の排泄は終了し、雌雄ラット間で排泄速度または排泄経路における差はわずかであった。排泄速度は雄の方がやや速く、尿中に認められた放射能は雌の方が高かった。糞への排泄が主要排泄経路であり、雄および雌ラットでそれぞれ投与した放射能の平均 94.2 および 88.7% を占めた。尿には雄および雌ラットでそれぞれ平均 6.9 および 11.1% が含まれ、カーカスでは 0.2% 未満であったことから、投与した放射能は本質的に排出された。投与量に対する吸収量の最小推定値は、雄および雌でそれぞれ投与量の 8.0 および 12.5% であった。

2-3. C 群 : [^{14}C]-フルチアニルを 253.6 ± 3.1 mg/kg の平均用量、投与前一晚絶食

投与後 72 時間に、実質的には放射能の排泄は終了し、雌雄ラット間で排泄速度または排泄経路に顕著な差は認められなかった。しかし、尿中排泄量には (個体間で) 大きな変動 (雄 0.8 および 7.3% ; 雌 2.6 および 9.2%) があった。糞への排泄が主要排泄経路であり、雄および雌ラットでそれぞれ投与した放射能の平均 89.7 および 85.3% を占めた。尿には雄および雌ラットでそれぞれ平均 4.1 および 5.9% が含まれ、カーカスでは検出限界値未満であったことから、投与し

申請者注 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OATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

た放射能は本質的に排出された。投与量に対する吸収量の最小推定値は、雄および雌でそれぞれ投与量の 8.1 および 10.9% であった。

2-4. D 群 : [^{14}C]-フルチアニルを $10.1 \pm 0.1 \text{ mg/kg}$ の平均用量、投与前一晚絶食
 投与後 48 時間に、実質的には放射能の排泄は終了した。雄ラット 1 例は投与放射能の排泄経路が特異であり、尿への排泄量が多かった¹⁾。この動物を除き、結果は B 群と非常に類似していた。糞への排泄が主要排泄経路であり、雄ラットでは放射能の 86.6 および 57.6% を占め、雌ラットでは平均 87.8% を占めた。尿には雄ラットの場合には 7.5 および 29.8% が含まれ、雌ラットでは 6.0% が含まれた。カーカスでは 0.3% 未満であったことから、投与した放射能は本質的に排出された。投与量に対する吸収量の最小推定値は、雄ラット 2 例では投与量の 11.0 および 36.5% であり、雌の場合は投与量の 6.8% であった。

表 2 ラットに対してフルチアニル標識体を単回経口投与した後の放射能の排泄物質収支

試料	採取時	放射能の平均排泄量 (投与量に対する割合%)							
		[^{14}C]-フルチアニル						[^{14}C]-フルチアニル	
		A 群 (10 mg/kg) 摂餌ラット		B 群 (10 mg/kg) 絶食ラット		C 群 (250 mg/kg) 絶食ラット		D 群 (10 mg/kg) 絶食ラット	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	24 h	4.551	5.086	4.124	6.260	1.214	1.230	13.153	5.615
	48 h	1.876	2.229	2.023	3.519	1.800	2.899	4.869	0.283
	72 h	0.457	0.495	0.562	0.881	0.821	1.406	0.484	0.071
	96 h	0.163	0.153	0.148	0.303	0.150	0.287	0.049	0.031
	120 h	0.069	0.079	0.053	0.085	0.053	0.050	0.044	0.017
	144 h	0.035	0.048	0.024	0.042	0.022	0.028	0.040	0.011
	168 h	0.018	0.028	0.014	0.020	0.008	0.017	0.024	0.009
	小計	7.170	8.117	6.948	11.110	4.066	5.917	18.663	6.037
糞	24 h	89.519	80.352	89.865	66.499	68.956	57.431	47.828	85.466
	48 h	4.555	9.245	3.592	20.316	15.001	12.385	22.008	2.102
	72 h	0.383	0.437	0.435	1.603	5.483	15.132	1.675	0.120
	96 h	0.146	0.111	0.147	0.143	0.097	0.231	0.381	0.031
	120 h	0.065	0.034	0.059	0.054	0.103	0.057	0.094	0.029
	144 h	0.041	0.036	0.040	0.023	0.018	0.017	0.049	0.012
	168 h	0.021	0.021	0.036	0.018	0.014	0.011	0.062	0.004
	小計	94.730	90.235	94.173	88.656	89.667	85.260	72.096	87.764
ケージ 洗浄液	24 h	0.485	0.834	0.476	0.854	1.202	0.604	3.717	0.566
	48 h	0.292	0.209	0.222	0.278	0.551	2.753	0.628	0.065
	72 h	0.105	0.130	0.085	0.103	0.253	1.214	0.090	0.019
	96 h	0.038	0.039	0.026	0.038	0.040	0.131	0.030	0.008
	120 h	0.036	0.022	0.016	0.023	1.851	0.032	0.062	0.019
	144 h	0.012	0.045	0.006	0.020	0.011	0.008	0.025	0.005
	168 h	0.057	0.109	0.013	0.017	0.130	0.278	0.303	0.030
	小計	1.026	1.388	0.844	1.333	4.038	5.020	4.856	0.713
CO ₂ トラップ 1 ¹⁾	24 h	0.008	0.017	0.009	BLQ	BLQ	BLQ	0.003	0.002
CO ₂ トラップ 2 ¹⁾	24 h	BLQ	0.004	0.030	0.022	BLQ	BLQ	0.003	BLQ
ケージ 残渣	168 h	0.014	0.124	0.009	0.007	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
カーカス	168 h	0.073	0.085	0.176	BLQ	BLQ	BLQ	0.210	BLQ
総計		103.020	99.971	102.190	101.130	97.771	96.196	95.828	94.515

1: 二酸化炭素トラップは、24 時間後に除去した

BLQ: 定量限界値未満

申請者注 1):

考察

放射能は主として糞に排泄され、雄動物 1 例を除いて雌雄間で排泄速度および排泄経路に差はわずかであった。呼気中の ^{14}C -二酸化炭素に顕著な排泄がなかったことから、標識体が代謝的に安定であることが示された。排泄速度および排泄経路は投与時のラットの摂餌状態に影響されることはなく、 10 mg/kg 体重で投与した結果に顕著な差は認められなかった。高用量の 250 mg [^{14}C]-フルチアニル/ kg 体重を絶食ラットに投与した場合、放射能の排泄は緩慢となるが、投与して 72 時間後には実質的に排泄は終了した。2 種類の標識体の排泄速度および排泄経路の比較では、雄ラット 1 例から得られた結果が異常に高い尿への排泄であり、結果は複雑となった。この動物では尿への排泄が通常より高かったが、全体では投与後 48 時間には本質的に排泄は終了した。投与量に対する吸収量の最少の推定値は、36.5%である 1 例を除き 19%未満であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1.2 単回投与後のラットにおける組織分布および消失

(資料：代2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

供試標識化合物

- ・ [^{14}C]-フルチアニルおよび [^{14}C]-フルチアニル

1) [^{14}C]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol (MBq/mg、バッチ番号 、2007年12月、)

2) [^{14}C]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol (MBq/mg、2006年7月、)
MBq/mmol (MBq/mg、バッチ番号 、2004年5月、)

MBq/mmol (MBq/mg、バッチ番号 、2007年12月、)

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1) ^{-14}C -フルチアニルは下記ルートで合成した ()。

2) [^{-14}C -フルチアニルは下記ルートで合成した ()。

供試非標識化合物

・フルチアニル (非標識体)

バッチ: (純度 %、2008年1月測定、)、GLP)

(純度 %、2005年3月測定、)、GLP)

供試動物

・Wistar [CrI:WI (Han)] 系統 ラット雄 36匹、雌 36匹 ()

投与時約6~10週齢、 体重 169~219 g (雄)、153~194 g (雌)

試験方法

1) 投与液の調製

適量の標識および非標識フルチアニルを秤量し、アセトニトリルに溶解した。溶媒を除去して1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した。場合により浸潤剤として少量の Tween 80 を添加した。投与液の一部は液体シンチレーション計測 (LSC) に供して、投与液の放射能濃度および均一性を調べた。投与前後で放射化学的純度を求めた結果、フルチアニルに分解はなく安定で、また

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

同一連における放射能濃度の変動は 4%未満であり、投与液は均一であった。

2) 投与群

[^{14}C]-または [^{14}C]-フルチアニルを、高用量および低用量をそれぞれ 1000 および 10 mg/kg とした。各ラットに対し 5 mL/kg の設定投与容量で、単回強制経口投与した。投与群の詳細を表 1¹⁾ に示した。投与後ラットを飼育ケージに戻し、[^{14}C]-フルチアニル投与のラットは投与後 8、24 および 48 時間に、[^{14}C]-フルチアニル投与のラットは 2、24 および 48 時間に雌雄各 3 匹を心臓穿刺後頸椎脱臼により致死させ、血液 (2 本採取したうち 1 本は血漿調製に使用) および組織を摘出した。

3) 用量設定根拠 (申請者注)

表 1 投与群の詳細

投与群	標識体	投与用量		動物数		試料採取時間 (時間)
		(mg/kg)	(MBq/kg)	雄	雌	
A		10	10	9	9	8、24、48
B		10	10	9	9	2、24、48
C		1000	20	9	9	8、24、48
D		1000	20	9	9	2、24、48

4) 試料の調製および分析

採取した組織は容量または重量を測定し、適量の水とホモジナイズし浸漬した。水酸化カリウムのメタノール溶液 (約 40%, w/v) 中の還流下で消化または可溶化剤による可溶化を行った後、LSC に供した。血漿は直接分析、カーカスは消化後分析、骨は燃焼分析した。

5) 代謝物の分析

A 群は投与後 8 および 24 時間、B 群は 2 および 24 時間に採取した肝臓、腎臓および血漿を酢酸エチル、アセトニトリル、1%ギ酸にて酸性化したアセトニトリル、アセトニトリル:水 (3:1 v/v) およびメタノールで抽出した。抽出は攪拌混合にて行い、その後遠心分離して上清を採取し、一部を LSC に供した。抽出液は濃縮して高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて分析した。

6) 計算方法

- ・最初の総試料重量 = T g
- ・処理加工後の総重量 (可溶化または消化された試料、特に放射能分析の前に処理加工しなかった試料では $H = T$) = H g
- ・分析した一部試料の重量 = W g
- ・分析した一部試料中の放射能 (dpm - バックグラウンド値) = R dpm

申請者注 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O A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

$$\cdot \text{試料中の放射能濃度} = R / W = C \text{ dpm/g}$$

$$\cdot \text{被験物質の比放射能} = S \text{ MBq/mg}$$

$$\cdot \text{各動物に投与した被験物質の重量} = D \text{ mg}$$

$$\cdot \text{各動物に投与した放射能量} = S \times D \text{ MBq}$$

生物試料中の ng equivalents の計算

・ホモジナイズした組織

$$g \text{ 試料重量あたりの被験物質重量の ng eq.} = (C \times H) / (S \times T \times 60) = K$$

・浸漬または無処理の組織

$$g \text{ 試料重量あたりの被験物質重量の ng eq.} = C / (S \times 60) = K$$

生物試料中の投与放射能の割合 (%) の計算

$$\cdot \text{試料あたりの投与放射能量の割合} = (C \times H) / (S \times D \times 6 \times 10^7) = P \%$$

結果

1) 分布

投与後の体内分布を表 2¹⁾ に示した。

1-1. A 群

投与後 8 時間では消化管およびその内容物を除き、高濃度の放射能が脂肪、子宮、卵巣、肝臓および副腎において検出された。また肝臓、脂肪および腎臓においては投与量に対する割合が高かった。投与後 24 時間には雄の下垂体で約 1/12 に減少した以外、最も減少したものは 1/8 となった。投与後 48 時間にはさらに 1/2~1/7 に減少し、眼、骨、胸腺、筋肉、脳および精巣の放射能濃度は全身暴露量（雄および雌において血漿 43 および 42 ng eq./ml）よりも低かった。下垂体においては定量限界値未満であった。投与後 24 および 48 時間で、肝臓以外の組織では投与量に対する割合は 0.1%未満であった。

1-2. B 群

投与後 2 時間では消化管およびその内容物を除き、高濃度の放射能は肝臓、脂肪、腎臓、膵臓、雄の筋肉、雄の甲状腺、雌の副腎、雌の肺および子宮において検出された。また肝臓および腎臓においては投与量に対する割合が高かった。投与後 24 時間には、雄の脂肪および筋肉で 1/90 に減少した以外、最も減少したものは 1/16 となった。投与後 48 時間にはさらに約 1/2 に減少し、胸腺、脂肪、筋肉、眼、脳、骨、精巣、子宮、卵巣ならびに雌の副腎、膵臓および皮膚の放射能濃度は全身暴露量（雄および雌において血漿 22 および 33 ng eq./ml）よりも低かった。脳、筋肉、雄の骨、雄の脂肪および雌の下垂体は定量限界値未満であった。投与後 24 および 48 時間で、肝臓以外の組織では投与量に対する割合は 0.1%未満であった。

1-3. C 群

投与後 8 時間では消化管およびその内容物を除き、高濃度の放射能は脂肪、肝臓、副腎、膵臓、卵巣および雄の眼において検出された。投与後 24 時間には雄の骨、腎臓、精巣および雌の胸腺で濃度が約 2 倍に増加したが、そのほかの組織中の濃度は最も減少したもので 1/5 となった。投与後 48 時間に最も減少したものは 1/4 となり、雄の骨、雌の筋肉および雌の眼の放射能濃度

申請者注 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OATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

は全身暴露量（雄および雌において血漿 752 および 436 ng eq./mL）よりも低かった。骨、下垂体、甲状腺ならびに雌の皮膚、脾臓、胸腺および眼における濃度は定量限界値未満であった。また、投与量に対する割合は消化管およびその内容物を除き、投与後全ての時間において肝臓で最も高く、それ以外の組織では 0.01~0.02% 未満であった。

1-2. D 群

投与後 2 時間では消化管およびその内容物を除き、高濃度の放射能が肝臓、腎臓、副腎、膵臓、雌の肺、雌の甲状腺、卵巣および子宮において検出された。投与後 24 時間には雄の甲状腺で放射能濃度は約 2 倍に増加したが、そのほかの組織中では最も減少したものは 1/9 となった。投与後 48 時間には、肝臓、雄の副腎および雌の腎臓でわずかに濃度が増加したが、そのほかの組織中の濃度はさらに最も減少したものは 1/2 となった。眼、骨、雌の副腎、脂肪および筋肉の放射能濃度は全身暴露量（雄および雌において血漿 389 および 563 ng eq./mL）よりも低かった。骨、脳、眼、心臓、筋肉、下垂体、胸腺、甲状腺、精巣、雄の脂肪、皮膚、脾臓および膵臓ならびに卵巣および子宮における濃度は定量限界値未満であった。また、投与量に対する割合は消化管およびその内容物を除き、投与後全ての時間において肝臓で最も高く、それ以外の組織では 0.01~0.02% 未満であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2-1 A 群 : [^{14}C]-フルチアニル 10 mg/kg を経口投与したラットにおける組織中の放射能濃度

試料	ng eq. /g					
	8 時間		24 時間		48 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	1527	1344	220.8	563.0	96.70	101.3
血液	885.2	1046	173.6	386.8	93.42	105.7
骨	76.77	60.16	31.50	37.11	12.63	8.494
脳	308.9	356.2	105.8	183.0	42.13	36.81
眼	185.0	201.9	70.85	115.1	29.30	24.88
脂肪 (腹部)	2432	3318	566.9	1147	172.0	206.8
心臓	383.0	437.1	128.8	252.8	56.36	57.19
腎臓	900.7	792.0	314.6	505.4	104.1	110.4
肝臓	1647	1373	485.0	651.2	310.0	253.3
肺	508.8	516.8	162.9	278.2	84.20	99.44
筋肉 (大腿四頭筋)	289.9	323.7	88.23	151.9	34.18	29.21
卵巣	NA	1609	NA	548.1	NA	133.2
脾臓	952.4	790.6	243.3	612.4	90.07	112.9
下垂体	1462	900.0	120.4	350.3	145.4	314.0
血漿	217.2	222.7	104.8	145.2	43.26	42.05
皮膚	427.0	616.4	185.2	424.5	71.55	79.23
脾臓	382.6	481.4	120.2	216.9	61.10	66.19
精巣	265.3	NA	95.84	NA	40.64	NA
胸腺	286.8	272.4	91.49	188.3	38.55	38.63
甲状腺	849.5	1250.5	105.9	260.9	75.15	88.70
子宮	NA	1615	NA	671.1	NA	103.9
カーカス	3419	1296	175.2	326.0	69.91	99.53
大腸および内容物	63250	41908	1394	5008	310.1	938.8
小腸および内容物	3789	3515	821.3	1293	207.8	220.3
胃および内容物	300.0	11746	705.2	464.8	69.62	55.44

定量限界値未満は、定量限界値 (LOQ) の 1/2 を含めて平均値を算出した

イタリック数値 : LOQ/2 を含めた平均値

太字イタリック数値 : LOQ の平均値

NA : 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2-2 A 群 : [^{-14}C]-フルチアニル 10 mg/kg 体重を経口投与したラットにおける組織中の放射能の回収率

試料	投与量に対する割合 (%)					
	8 時間		24 時間		48 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.005	0.006	0.001	0.003	<0.001	<0.001
血液	0.010	0.013	0.002	0.004	0.001	0.001
骨	0.002	0.002	0.001	0.002	0.001	0.001
脳	0.031	0.037	0.011	0.017	0.004	0.004
眼	0.002	0.003	0.001	0.001	<0.001	<0.001
脂肪 (腹部)	0.077	0.183	0.016	0.045	0.006	0.008
心臓	0.014	0.016	0.005	0.012	0.003	0.002
腎臓	0.084	0.064	0.029	0.039	0.009	0.009
肝臓	0.731	0.509	0.328	0.338	0.159	0.123
肺	0.036	0.030	0.012	0.021	0.005	0.006
筋肉 (大腿四頭筋)	0.021	0.040	0.010	0.019	0.003	0.003
卵巣	NA	0.016	NA	0.005	NA	0.001
膵臓	0.057	0.021	0.008	0.054	0.006	0.008
下垂体	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	BLOQ	BLOQ
血漿	0.002	0.002	0.001	0.002	<0.001	0.001
皮膚	0.020	0.041	0.017	0.023	0.006	0.006
脾臓	0.011	0.011	0.003	0.005	0.002	0.002
精巣	0.034	NA	0.013	NA	0.005	NA
胸腺	0.010	0.009	0.004	0.005	0.002	0.001
甲状腺	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
子宮	NA	0.075	NA	0.024	NA	0.004
カーカス	24.80	9.560	1.304	2.526	0.544	0.784
大腸および内容物	26.84	17.54	0.737	2.142	0.158	0.386
小腸および内容物	2.184	1.447	0.451	0.606	0.126	0.114
胃および内容物	0.103	4.118	0.215	0.103	0.013	0.015
平均値合計	55.08	33.74	3.169	5.997	1.053	1.479

BLOQ : 定量限界値未満であることを示す

NA : 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2-3 B 群 : [^{-14}C]-フルチアニル 10 mg/kg 体重を経口投与したラットにおける組織中の放射能濃度

試料	ng eq. /g					
	2 時間		24 時間		48 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	280.3	456.4	26.88	53.06	26.32	31.55
血液	331.1	388.1	111.2	240.1	60.77	123.3
骨	56.31	52.77	5.726	10.12	8.110	10.57
脳	46.69	78.45	12.31	13.69	9.632	9.690
眼	42.31	46.82	25.06	8.907	11.63	6.029
脂肪 (腹部)	1556	436.4	17.38	42.23	19.03	23.40
心臓	176.3	271.2	34.68	53.60	26.43	34.38
腎臓	963.2	1339	93.83	141.7	76.84	84.57
肝臓	1796	2049	395.2	399.4	450.1	291.8
肺	304.5	448.3	90.06	245.3	70.76	170.8
筋肉 (大腿四頭筋)	666.6	93.97	9.043	11.62	15.62	15.19
卵巣	NA	355.4	NA	45.89	NA	26.60
膵臓	402.7	590.1	28.94	36.68	21.98	27.78
下垂体	153.2	192.9	434.2	178.6	814.4	144.8
血漿	371.1	400.3	41.82	81.45	21.74	32.98
皮膚	148.1	189.4	26.60	40.12	30.90	24.94
脾臓	154.2	271.0	43.54	75.35	38.92	52.75
精巣	69.25	NA	9.504	NA	8.400	NA
胸腺	278.1	169.7	19.33	39.20	19.04	29.24
甲状腺	391.7	316.9	102.2	385.5	86.69	165.5
子宮	NA	434.4	NA	50.70	NA	32.96
カーカス	219.4	168.0	51.57	69.08	41.64	94.90
大腸および内容物	31494	1579	835.5	3865	1091	2801
小腸および内容物	105087	144472	151.9	316.5	155.7	281.5
胃および内容物	125411	225474	15.96	28.24	101.4	108.1

定量限界値未滿は、定量限界値 (LOQ) の 1/2 を含めて平均値を算出した

イタリック数値 : LOQ/2 を含めた平均値

太字イタリック数値 : LOQ の平均値

NA : 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2-4 B 群： ^{-14}C -フルチアニル 10 mg/kg 体重を経口投与したラットにおける組織中の放射能回収率

試料	投与量に対する割合 (%)					
	2 時間		24 時間		48 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
血液	0.004	0.004	0.001	0.003	0.001	0.001
骨	0.002	0.002	<0.001	<0.001	BLOQ	BLOQ
脳	0.004	0.008	BLOQ	0.001	BLOQ	BLOQ
眼	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
脂肪 (腹部)	0.041	0.011	0.001	0.001	BLOQ	0.001
心臓	0.006	0.010	0.001	0.002	0.001	0.001
腎臓	0.077	0.109	0.008	0.011	0.006	0.007
肝臓	0.593	0.657	0.234	0.195	0.214	0.126
肺	0.014	0.021	0.005	0.015	0.004	0.010
筋肉 (大腿四頭筋)	0.040	0.008	BLOQ	0.001	BLOQ	BLOQ
卵巣	NA	0.003	NA	<0.001	NA	BLOQ
膵臓	0.010	0.022	BLOQ	0.001	0.001	0.001
下垂体	<0.001	<0.001	BLOQ	BLOQ	<0.001	BLOQ
血漿	0.004	0.004	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
皮膚	0.012	0.024	<0.001	0.002	0.002	0.002
脾臓	0.004	0.006	<0.001	0.002	0.001	0.001
精巣	0.008	NA	0.004	NA	0.002	NA
胸腺	0.006	0.006	0.001	0.001	0.001	<0.001
甲状腺	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
子宮	NA	0.010	NA	0.002	NA	0.001
カーカス	1.514	1.198	<0.001	0.521	0.328	0.772
大腸および内容物	12.99	0.593	0.376	1.545	0.513	1.180
小腸および内容物	53.42	60.03	0.406	0.135	0.080	0.135
胃および内容物	23.26	31.55	0.083	0.005	0.015	0.026
平均値合計	92.01	94.27	1.122	2.446	1.168	2.266

BLOQ: 定量限界値未満であることを示す

NA: 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2-5 C 群 : [^{14}C]-フルチアニル 1000 mg/kg 体重を経口投与したラットにおける組織中の放射能濃度

試料	ng eq. /g					
	8 時間		24 時間		48 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	8158	9842	6820	2583	2195	1384
血液	4209	6317	4642	1437	1941	1195
骨	382.6	728.7	640.6	<i>434.1</i>	<i>321.9</i>	<i>457.1</i>
脳	1635	2360	2056	1422	<i>974.7</i>	<i>905.9</i>
眼	7190	1082	1349	532.6	<i>760.6</i>	<i>361.7</i>
脂肪 (腹部)	13151	17854	13957	4713	4351	2930
心臓	3155	4394	3158	2515	<i>2059</i>	<i>2514</i>
腎臓	4935	4987	9865	2275	2448	1320
肝臓	8596	12024	10485	3226	5373	2615
肺	2962	4252	3040	2767	<i>1514</i>	1953
筋肉 (大腿四頭筋)	1511	1970	2058	727.0	<i>958.2</i>	<i>377.7</i>
卵巣	NA	10984	NA	2886	NA	1618
膵臓	5231	13602	4898	3383	<i>2969</i>	2554
下垂体	<i>12105</i>	<i>9583</i>	<i>12620</i>	<i>8632</i>	<i>11729</i>	<i>6167.0</i>
血漿	1093	1688	1872	765.7	751.8	435.6
皮膚	4275	5990	3766	3129	<i>1456</i>	<i>3003</i>
脾臓	3086	4841	2975	2673	<i>1740</i>	<i>4108</i>
精巣	1360	NA	2943	NA	<i>972.9</i>	NA
胸腺	2691	3048	2057	6325	<i>1492</i>	<i>2215</i>
甲状腺	<i>5151</i>	<i>3627</i>	4058	<i>2179</i>	<i>5096</i>	<i>2933</i>
子宮	NA	7924	NA	4739	NA	2568
カーカス	186361	36541	10755	7676	3261	1397
大腸および内容物	15064910	20937590	597851	52502	43588	16775
小腸および内容物	20176	970634	100814	5947	13075	6513
胃および内容物	6208	913060	845663	2015	2695	13746

定量限界値未満は、定量限界値 (LOQ) の 1/2 を含めて平均値を算出した

イタリック数値 : LOQ/2 を含めた平均値

太字イタリック数値 : LOQ の平均値

NA : 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2-6 C 群 : [$-^{14}\text{C}$]-フルチアニル 1000 mg/kg 体重を経口投与したラットにおける組織中の放射能回収率

試料	投与量に対する割合 (%)					
	8 時間		24 時間		48 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
血液	0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
骨	<0.001	<0.001	<0.001	BLOQ	BLOQ	BLOQ
脳	0.002	0.002	0.002	0.001	0.001	0.001
眼	0.001	<0.001	<0.001	BLOQ	<0.001	BLOQ
脂肪 (腹部)	0.005	0.008	0.005	0.002	0.002	0.001
心臓	0.001	0.002	0.001	0.001	<0.001	<0.001
腎臓	0.004	0.004	0.011	0.002	0.002	0.001
肝臓	0.033	0.038	0.057	0.017	0.029	0.012
肺	0.002	0.003	0.002	0.002	0.001	0.001
筋肉 (大腿四頭筋)	0.001	0.002	0.003	0.001	0.001	<0.001
卵巣	NA	0.001	NA	<0.001	NA	<0.001
膵臓	0.002	0.015	0.001	0.002	0.001	0.002
下垂体	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
血漿	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
皮膚	0.003	0.002	0.002	0.002	0.001	BLOQ
脾臓	0.001	0.001	0.001	0.001	<0.001	BLOQ
精巣	0.002	NA	0.005	NA	0.002	NA
胸腺	0.001	0.001	0.001	0.002	<0.001	BLOQ
甲状腺	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	BLOQ	BLOQ
子宮	NA	0.003	NA	0.001	NA	0.001
カーカス	13.14	2.714	0.750	0.538	0.240	0.102
大腸および内容物	61.26	76.37	2.712	0.228	0.258	0.077
小腸および内容物	0.103	3.274	0.513	0.030	0.072	0.029
胃および内容物	0.018	1.243	3.313	0.005	0.007	0.032
平均値合計	74.57	83.69	7.381	0.835	0.616	0.260

BLOQ : 定量限界値未満であることを示す

NA : 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2-7 D 群 : [$-^{14}\text{C}$]-フルチアニル 1000 mg/kg 体重を経口投与したラットにおける組織中の放射能濃度

試料	ng eq. /g					
	2 時間		24 時間		48 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	3194	6062	470.6	693.9	519.5	555.0
血液	2451	2855	765.8	518.7	973.0	1903
骨	420.6	475.4	206.9	225.5	198.4	246.6
脳	715.0	916.7	588.6	730.0	481.3	658.2
眼	643.5	692.6	300.9	346.4	298.3	304.2
脂肪 (腹部)	2743	2580	367.9	497.3	391.2	461.7
心臓	2160	2895	1125	1377	1092	1944
腎臓	12782	8717	1689	1257	1615	1597
肝臓	14639	15059	3254	3144	4061	4118
肺	2929	5888	1332	2687	1338	2562
筋肉 (大腿四頭筋)	709.0	1166	392.7	406.9	393.3	380.0
卵巣	NA	4266	NA	629.7	NA	618.1
膵臓	3656	3409	1433	1348	1842	1178
下垂体	5829	4933	8809	10332	5723	6101
血漿	3070	3307	397.3	518.7	388.6	562.8
皮膚	2101	2625	1431	1895	917.8	1486
脾臓	2091	2561	2690	2337	2591	2314
精巣	903.2	NA	477.7	NA	457.4	NA
胸腺	1405	2263	1499	1715	1535	2903
甲状腺	2431	4669	4439	3679	2669	4547
子宮	NA	3721	NA	2038	NA	1731
カーカス	2888	2708	1357	2668	1251	1975
大腸および内容物	12315	3473879	69388	157842	34959	36405
小腸および内容物	15169547	10970545	6591	3378	6835	5646
胃および内容物	4889150	2393596	10031	1107	11625	3467

定量限界値未満は、定量限界値 (LOQ) の 1/2 を含めて平均値を算出した

イタリック数値 : LOQ/2 を含めた平均値

太字イタリック数値 : 定量限界未満の値の平均値

NA : 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2-8 D 群 : [$-^{14}\text{C}$]-フルチアニル 1000 mg/kg 体重を経口投与したラットにおける組織中の放射能回収率

試料	投与量に対する割合 (%)					
	2 時間		24 時間		48 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
血液	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
骨	<0.001	<0.001	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
脳	0.001	0.001	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
眼	<0.001	<0.001	BLOQ	<0.001	BLOQ	BLOQ
脂肪 (腹部)	0.001	0.001	BLOQ	<0.001	BLOQ	<0.001
心臓	0.001	0.001	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
腎臓	0.011	0.012	0.001	0.001	0.001	0.001
肝臓	0.064	0.064	0.020	0.016	0.023	0.020
肺	0.001	0.003	0.001	0.001	0.001	0.002
筋肉 (大腿四頭筋)	0.001	0.001	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
卵巣	NA	<0.001	NA	<0.001	NA	BLOQ
膵臓	0.001	0.001	<0.001	0.001	BLOQ	<0.001
下垂体	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
血漿	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
皮膚	0.002	0.002	<0.001	BLOQ	BLOQ	0.001
脾臓	0.001	0.001	BLOQ	<0.001	BLOQ	<0.001
精巣	0.001	NA	BLOQ	NA	BLOQ	NA
胸腺	<0.001	0.001	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
甲状腺	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	BLOQ	BLOQ
子宮	NA	0.001	NA	BLOQ	NA	BLOQ
カーカス	0.200	0.195	0.103	0.206	0.097	0.147
大腸および内容物	0.054	19.60	0.283	0.692	0.134	0.161
小腸および内容物	83.12	59.79	0.031	0.016	0.035	0.028
胃および内容物	7.597	3.825	0.027	0.003	0.019	0.005
平均値合計	91.05	83.50	0.467	0.938	0.312	0.365

BLOQ : 定量限界値未満であることを示す

NA : 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

2) 代謝プロファイリング

2-1. 血漿

血漿の抽出効率は一A群の投与後8時間で4.2%、24時間で39.2%、B群の2および24時間で0.01%未満であった。このためHPLCによる分析は行うことができなかった。

2-2. 肝臓

A群：

B群：

2-3. 腎臓

A群：

B群：

考察

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図1 フルチアニルの動物体内（ラット）における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1.3 ラットにおける吸収、排泄および代謝試験

(資料：代3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物

・ [-¹⁴C]-フルチアニルおよび [-¹⁴C]-フルチアニル

1) [-¹⁴C]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol (Bq/mg)

2) [-¹⁴C]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol (MBq/mg)

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1) [^{14}C]-フルチアニルは下記ルートで合成した () 。

2) [^{14}C]-フルチアニルは下記ルートで合成した () 。

両供試標識化合物は、試験実施前 (2006年7月) に で精製した後、供試した。

供試非標識化合物

・フルチアニル (非標識体)

バッチ: (純度 %、2005年3月測定、)、GLP)

供試動物

・Wistar [CrI:WI (Han)] 系統、約7~12週齢、ラット雄42匹、雌41匹 ()

薬物動態試験 (投与時) : 体重 194~232 g (雄)、170~208 g (雌)

排泄収支試験 (投与時) : 体重 200~259 g (雄)、182~221 g (雌)

胆汁排泄試験 (手術時) : 体重 190~259 g (雄)、176~214 g (雌)

試験方法

1) 投与液

非標識フルチアニルの適切量を秤量し、標識体のアセトニトリル溶液を、容量を計算して加えた。
次に、溶媒を窒素気流下で除去し、1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した。液体シン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

チレーション計測 (LSC) により、投与液の放射能濃度および均一性を測定した。被験物質は投与液中で 24 時間以上安定であるため¹⁾、投与液調製後 24 時間以内に全動物に強制経口投与した。投与液中の被験物質の安定性は、投与の前後において高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で確認した。

2) 投与

設定投与用量として、高用量および低用量をそれぞれ 1000 および 10 mg/kg とした。各動物に対し、高用量時および低用量時にはそれぞれ 10 および 5 mL/kg の投与容量で、単回強制経口投与した。

3) 用量設定根拠 (申請者注)

4) 薬物動態試験

投与後 0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72 および 96 時間に、各動物について尾静脈より全血試料 (設定容量 150 μ L) を採取した。全血をヘパリン入りキャピラリーチューブ (2 \times 約 75 μ L) に入れ、室温で保存した。チューブの 1 つを全血全体中の放射能測定に用い、残りを遠心分離に供して血漿を調製し放射能を測定した。最終の血液採取の後、二酸化炭素を吸入させ頸椎脱臼し屠殺した。カーカスは廃棄した。

表 1 投与群の詳細

投与群	標識体	投与用量		動物数	
		(mg/kg)	(MBq/kg)	雄	雌
A		10	5	4	4
B		10	5	4	4
C		1000	5	4	4
D		1000	5	4	4

5) 排泄収支および組織分布試験

投与後、ラットを全ガラス製の代謝ケージに入れ、投与後 24、48、72、96 および 120 時間にドライアイスで冷却した容器に糞および尿を採取した。また、投与後 6 および 12 時間に追加の尿試料を採取した。尿採取容器を少量の水 (2~5 mL) で洗浄し尿試料に加えた。糞の採取時にケージ残渣を取り除き、ケージを少量の水で洗浄した。動物ごとに採取期間 (120 時間) を通してケージ残渣を採取した。最終の洗浄後にメタノールを用いてケージを洗浄し、最終洗浄水に加えた。投与後 120 時間にイソフルラン麻酔下で心臓採血し、頸椎脱臼し屠殺した。全血を 2 つのリチウムヘパリンチューブに入れ、その内 1 つを遠心分離に供して血漿を分離した。

以下に示した組織を採取し、全血、血漿、尿、糞、ケージ残渣、ケージ洗浄液および残ったカーカスと共に放射能を測定した。

申請者注 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OATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

副腎	脂肪 (腹部)	肺	脳下垂体	胸腺	小腸と内容物
骨 (骨髄を含む)	心臓	筋肉 (大腿四頭筋)	皮膚	甲状腺	大腸と内容物
脳	腎臓	卵巣	脾臓	子宮	
眼	肝臓	膵臓	精巣	胃と内容物	

表2 投与群の詳細

投与群	標識体	投与用量		動物数	
		(mg/kg)	(MBq/kg)	雄	雌
E		10	5	4	4
F		10	5	4	4
G		1000	5	4	4
H		1000	5	4	4

6) 胆汁排泄試験

ラットをガラス製代謝ケージに入れ、ドライアイスで冷却した容器に胆汁、尿および糞を採取した。各処理群について、投与前 72 時間に無菌的に雌雄各 6 匹に手術を施した。酸素を混合したイソフルランでラットを麻酔し、静脈注射および皮下注射でそれぞれ抗生物質 (Augmentin™: アモキシシリン、クラバン酸) および抗炎症剤 (カルプロフェン) を投与し、腹部、首筋から背中を剃毛し消毒した。胆汁導管を正中切開して剥き出しにし、カニューレを胆汁導管中に肝臓に向かって挿入して結さつ糸で固定した。カニューレの末端を脇腹の筋肉壁に沿わせて皮下を通し、首筋の切り口から抜き出した。切開部を縫合糸またはクリップで閉じた。保護用のステンレス製コイル管にカニューレを通し、動物が自由に行動できるように設計したステンレス製のスイベル装置にカニューレを固定した。胆汁を動物ごとに定期的に回収し、胆汁量を測定した。胆汁を投与前と投与後 2、4、6、12、24 および 48 時間に採取し、尿および糞を投与後 24 および 48 時間に採取した。尿採取容器を少量の水 (2~5 mL) で洗浄し、尿試料に加えた。糞採取時にはケージ残渣を取り除き、そしてケージを少量の水で洗浄した。ケージ洗浄液、残渣を各時点で動物ごとに保存し、最終洗浄後にケージをメタノールで洗浄し、最終洗浄水に加えた。最終排泄物採取後に、二酸化炭素を吸入させ頸椎脱臼し屠殺した。カーカスは保存した。尿、糞、胆汁、ケージ残渣、ケージ洗浄液およびカーカスについて放射能を測定した。

表3 投与群の詳細

投与群	標識体	投与用量		動物数	
		(mg/kg)	(MBq/kg)	雄	雌
I		10	5	6*	6*
J		10	5	6*	6*

* : 少なくとも雌雄各 3 匹のラットからのデータを得るために、雌雄各 6 匹のラットに対して手術を施した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

7) 代謝物のプロファイリングと同定

7-1. 試料収集および加工

胆汁試料はこれ以上の処理を行わず、また尿試料は5分間遠心分離した後に分析に供した。糞については、酢酸エチル、アセトニトリルおよび1%ギ酸で酸性化したアセトニトリルを用い、各溶媒を約10分間攪拌した後、10分間遠心分離し、上清を採取し一部をLSCで分析した。上清を集めて抽出液とし一部をLSC用に採取した後窒素気流で濃縮し、ガラスフィルターで濾過し、一部をLSCに供した。また、放射能検出器付きのHPLCによる代謝物の分析に供した。

7-2. 酵素脱抱合化

F群の尿試料およびJ群の胆汁試料を酵素分解に供し、グルクロニドまたは硫酸抱合体等が存在するかを確認した。尿および胆汁の一部を、0.2M 酢酸緩衝液中 (pH 5)、同量のβ-グルクロニダーゼ [EC 3.2.1.31, *Helix pomatia* type H1, グルクロニダーゼ活性 500000 units/g (サルファターゼ活性 10000 units/g)] 存在下 37℃で約23時間インキュベーションした。さらに尿および胆汁の一部を、同量のβ-グルクロニダーゼ (50000 IU/mL) とサッカロラクトン (100 mg/mL, グルクロニダーゼ活性を阻害する) と一緒にインキュベーションした。酵素分解の後、HPLC分析に供した。

7-3. 酸加水分解

EおよびF群の尿を加水分解に供した。尿の一部を10M HCl (10:1 v/v) と混合し、約90℃で約0.5時間インキュベーションした。加水分解の後、HPLC分析に供し抱合体の有無を確認した。

7-4. 固相抽出 (SPE)

高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) (エレクトロスプレーイオン化法) を分析に用いたが、G群の尿試料がイオン化し難いため、SPEに供した。カートリッジカラム (Isolute Env+ SPE column) をメタノールで洗浄し、メタノール:水 (10:90) で置換した。尿の一部を5分間遠心分離に供し、上清をメタノールと混合した。この試料をカートリッジカラムに供した。溶出後、カートリッジカラムを水、メタノール:0.01%トリフルオロ酢酸 (TFA) 水溶液 (75:25 v/v)、メタノールの順で洗浄し、LC/MS分析に供した。

8) 試料の分析

体積または重量を測定し、糞およびケージ残渣は適量の水とホモジナイズした。組織は適量の水とホモジナイズし、大きさに応じて消化 [40%水酸化カリウムのメタノール溶液 (w/v) 中で加熱還流の後、中性化しLSCに供した] または可溶化 [血液試料には可溶化試薬 (例えば Solvable™) を、糞、組織およびケージ残渣には可溶化試薬 (例えば Soluene®350) をそれぞれ加えてインキュベーションし、LSCに供した。カーカスは分析前に消化させた。被験物質溶液、投与液、血漿、胆汁、尿およびケージ洗浄液は直接液体シンチレーターに加えてLSCに供した。残る全ての試料は、消化、可溶化または燃焼分析により分析した。LSCは少なくとも2連で行った。

9) 実験データについて行われた計算

- ・最初の総試料重量 = T g
- ・処理加工後の総重量 (ホモジナイズまたは抽出された試料、注意点として放射能分析の前に処理

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

加工しなかった試料では $H = T = H g$

- ・分析した一部試料の重量 = $W g$
- ・分析した一部試料中の放射能 (dpm - バックグラウンド値) = $R dpm$
- ・試料中の放射能濃度 = $R / W = C dpm / g$
- ・被験物質の比放射能 = $S MBq / mg$
- ・各動物に投与した被験物質の重量 = $D mg$
- ・各動物に投与した放射能量 = $S \times D MBq$

生物試料中の ng equivalents の計算

- ・ホモジナイズした組織 :

試料中の被験物質/g の ng eq. $(C \times H) / (S \times T \times 60) = K$

- ・浸漬または無処理の組織 :

試料中の被験物質/g の ng eq. $C / (S \times 60) = K$

生物試料中の投与放射能の割合の計算

- ・放射能投与量/試料の割合 $(C \times H) / (S \times D \times 6 \times 10^7) = P \%$

結果

1) 投与液の安定性と均一性

投与液は投与前後に HPLC 分析を行った。試験期間中に被験物質の分解は確認されなかった。調製した被験物質の均一性を投与前後に LSC で確認した。変動は 10%未満であり、投与液は均一であると判断した。

2) 薬物動態試験

2-1. 低用量 [^{14}C]-フルチアニル

結果を表 4¹⁾ に示した。

血漿での放射能の平均最大濃度 (C_{max}) は、雄への投与後 13 時間以内で 171.1 ng eq./g であり、雌への投与後 7 時間以内で 205.3 ng eq./g に達した。 C_{max} に達するまでの時間 (t_{max}) の後、放射能濃度は徐々に低下し、最終の採取時点である投与後 96 時間では定量限界値未満となった。平均最終消失半減期 ($t_{1/2elim}$) は、雄および雌でそれぞれ 22.3 および 16.0 時間であった。無限時間まで外挿した濃度/時間曲線下面積 (AUC) は、雄および雌でそれぞれ 6895 および 6022 ng eq. h/g であった。濃度/時間曲線下面積 (AUC_t) の計算値は AUC の外挿値の 66~93%であった。定量限界値は 25.3 ng eq./g であった。

全血での C_{max} は、投与後 8 時間以内で雄および雌でそれぞれ 463.3 および 705.1 ng eq./g に達した。その後、放射能濃度は徐々に低下し、投与後 96 時間では雄および雌でそれぞれ 49.1 および 36.3 ng eq./g となった。平均 $t_{1/2elim}$ は、雄および雌でそれぞれ 68.6 および 67.9 時間であり、

申請者注 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OATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

対応する AUC 値は、雄および雌でそれぞれ 19613 および 18391 ng eq. h/g であった。定量限界値は 13.1 ng eq. /g であった。

表 4 [^{14}C]-フルチアニルを単回経口投与した後のラットにおける平均放射能濃度と薬物動態パラメータ (A 群、設定投与量 10 mg/kg)

投与後 (h)	血漿中放射能濃度* (ng eq. /g)				全血中放射能濃度* (ng eq. /g)			
	雄ラット		雌ラット		雄ラット		雌ラット	
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
0.25	21.68	25.63	62.37	28.98	32.25	13.40	92.46	58.30
0.5	54.80	12.95	96.11	49.35	89.26	30.28	91.94	40.88
0.75	78.76	17.34	74.42	15.36	152.4	26.55	164.7	40.67
1	98.62	9.055	72.80	21.18	198.0	41.33	182.8	65.34
2	132.0	36.57	149.1	21.57	385.4	138.0	383.7	49.22
3	97.14	15.91	133.6	46.14	393.2	139.0	453.1	103.2
4	109.8	30.96	145.2	43.33	411.8	155.8	524.1	162.1
6	124.1	44.94	151.4	51.87	421.6	152.3	553.4	168.7
8	138.6	40.31	141.3	41.26	394.2	139.9	599.6	215.6
12	163.0	66.04	175.1	91.90	343.9	169.3	494.6	263.0
24	125.5	102.6	111.1	73.30	206.8	176.5	186.4	79.06
48	42.00	49.62	30.89	23.38	86.37	58.66	63.14	25.95
72	28.53	16.60	6.592	13.18	65.98	14.47	44.24	16.43
96	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	49.14	20.56	36.32	11.08
C_{max} (ng eq. /g)	171.1	60.36	205.3	69.72	463.3	145.9	705.1	176.6
t_{max} (h)	12.5	9.0	6.8	3.8	6.5	4.4	8.0	3.3
$t_{1/2elim}$ (h)	22.26	8.319	16.01	2.634	68.59	68.41	67.91	20.18
AUC_t (ng eq. h/g)	4979	3680	5196	2923	14336	7066	15056	4216
AUC (ng eq. h/g)	6895	3639	6022	2820	19613	7463	18391	4231

* : LOQ : 25.32 ng eq. /g

: LOQ : 13.09 ng eq. /g

1 : BLOQ は定量限界値未満であることを示す (原文 21 頁、略語)

2 : 適用せず (原文 21 頁、略語)

2-2. 低用量 [^{14}C]-フルチアニル

結果を表 5¹⁾ に示した。

血漿での C_{max} は、雄への投与後 3 時間以内で 300.0 ng eq. /g であり、雌への投与後 2 時間以内で 348.6 ng eq. /g に達した。 t_{max} の後、放射能濃度は徐々に低下し、雄および雌でそれぞれ投与後 72 および 96 時間に定量限界値未満となった。平均 $t_{1/2elim}$ は、雄および雌でそれぞれ 11.2 および 26.1 時間であった。対応する AUC は、雄および雌でそれぞれ 4193 および 7519 ng eq. h/g であった。 AUC_t の計算値は、AUC 外挿値の 78~88% で変動した。定量限界値は 27.1 ng eq. /g であった。

全血での C_{max} は、投与後 5 時間以内で雄および雌でそれぞれ 277.6 および 430.5 ng eq. /g に達した。その後、放射能濃度は徐々に低下し、投与後 96 時間では雄および雌でそれぞれ 23.9 およ

申請者注 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OATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

び 50.3 ng eq./g となった。平均 $t_{1/2elim}$ は、雄および雌でそれぞれ 35.0 および 34.1 時間であり、対応する AUC 値は、雄および雌でそれぞれ 9852 および 17434 ng eq. h/g であった。定量限界値は 18.4 ng eq./g であった。

表 5 [^{14}C]-フルチアニルを単回経口投与した後のラットにおける平均放射能濃度と薬物動態パラメータ (B 群、設定投与量 10 mg/kg)

投与後 (h)	血漿中放射能濃度* (ng eq./g)				全血中放射能濃度# (ng eq./g)			
	雄ラット		雌ラット		雄ラット		雌ラット	
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
0.25	23.67	40.99	88.36	54.83	39.63	6.189	123.6	55.94
0.5	84.02	35.43	119.4	34.78	79.58	26.39	137.1	62.65
0.75	131.3	79.59	152.9	46.70	104.1	57.30	182.4	67.37
1	121.4	37.84	238.9	53.76	99.73	34.07	236.3	60.57
2	278.1	60.81	346.3	90.12	206.6	41.44	354.7	77.74
3	235.3	50.63	300.7	78.75	227.0	30.72	405.6	49.26
4	232.1	76.17	274.1	74.89	241.7	59.26	368.0	78.75
6	195.6	57.38	242.8	84.33	248.2	70.81	396.1	86.56
8	135.3	39.05	234.0	90.08	205.5	62.88	390.7	111.3
12	99.14	35.85	155.8	39.87	176.9	62.21	337.8	78.73
24	45.58	18.06	69.50	14.03	113.7	53.51	209.3	53.19
48	27.54	19.47	40.54	6.94	70.16	22.65	109.4	32.74
72	BLOQ ¹	NA ²	27.28	18.25	37.94	15.72	65.47	17.20
96	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	23.94	18.10	50.32	25.88
C_{max} (ng eq./g)	300.0	43.31	348.6	88.07	277.6	37.18	430.5	84.68
t_{max} (h)	3.0	1.2	1.8	0.5	3.8	1.7	5.0	2.4
$t_{1/2elim}$ (h)	11.24	3.633	26.05	6.693	35.01	2.921	34.12	6.175
AUC _{0-t} (ng eq. h/g)	3616	1034	6187	1573	8280	2877	14806	3670
AUC (ng eq. h/g)	4193	1182	7519	1840	9852	3233	17434	5314

* : LOQ : 27.11 ng eq./g

: LOQ : 18.37 ng eq./g

1 : BLOQ は定量限界値未満であることを示す (原文 21 頁、略語)

2 : 適用せず (原文 21 頁、略語)

2-3. 高用量 [^{14}C]-フルチアニル

結果を表 6¹⁾ に示した。

血漿での放射能の濃度は、1 匹のラット 306F において投与後 1 時間に 3431 ng eq./g であったことを除き、全ての採取時点で定量限界値未満であった。定量限界値は 2526 ng eq./g であった。

平均最大全血中濃度は、投与後 3.5 時間以内に雄および雌でそれぞれ 3155 および 3895 ng eq./g に達した。その後、放射能濃度は雄では速やかに低下して投与後 48 時間では定量限界値未満となり、雌では徐々に低下して投与して 96 時間には 1717 ng eq./g となった。平均 $t_{1/2elim}$ は、雄および雌でそれぞれ 13.9 および 39.7 時間であり、対応する AUC は、雄および雌でそれぞれ 59461 および 296139 ng eq. h/g であった。定量限界値は 1282 ng eq./g であった。

申請者注 1) :

表 6 [^{14}C]-フルチアニルを単回経口投与した後のラットにおける平均放射能濃度と薬物動態パラメータ (C 群、設定投与量 1000 mg/kg)

投与後 (h)	血漿中放射能濃度* (ng eq./g)				全血中放射能濃度# (ng eq./g)			
	雄ラット		雌ラット		雄ラット		雌ラット	
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
0.25	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	280.8	561.6	777.4	904.4
0.5	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	340.3	680.6	1347	919.2
0.75	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	775.6	900.0	1662	1165
1	BLOQ ¹	NA ²	857.6 ³	1715	1430	254.3	2493	552.2
2	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	2303	1044	2962	871.9
3	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	2861	570.4	3594	725.4
4	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	2451	650.7	3532	1000
6	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	2539	836.5	3397	659.3
8	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	2132	741.0	2925	401.3
12	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	1682	493.6	2498	82.83
24	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	290.1	580.2	2065	731.1
48	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	1289	1514
72	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	735.7	853.9
96	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	1717	2037
C _{max} (ng eq./g)	--	--	--	--	3115	735.2	3895	795.4
t _{max} (h)	--	--	--	--	3.5	1.7	3.3	2.2
t _{1/2elim} (h)	--	--	--	--	13.92	5.236	39.69	32.00
AUC _t (ng eq. h/g)	--	--	--	--	29850	13466	143092	100169
AUC (ng eq. h/g)	--	--	--	--	59461	16337	296139	148433

* : LOQ : 2526 ng eq./g

: LOQ : 1282 ng eq./g

1 : BLOQ は定量限界値未満であることを示す (原文 21 頁、略語)

2 : 適用せず (原文 21 頁、略語)

3 : 動物番号 306F の投与後 1 時間の試料についてのみ 3431 ng eq./g が検出され、他の 3 匹には検出されなかったため 4 匹の平均値として、857.6 ng eq./g となった

2-4. 高用量 [^{14}C]-フルチアニル

結果を表 7¹⁾ に示した。

血漿での放射能の濃度は変動的で、雄 2 匹、雌 1 匹では全採取時点で定量限界値未満であった。雄では投与後 0.5 時間に、雌では 1 時間で平均最大濃度に達したが、6 時間では定量限界値未満まで低下した。定量限界値は 1941 ng eq./g であった。

全血中濃度は特に雄で著しく変動し、C_{max} および薬物動態パラメータは求められなかった。雌では、投与後 5.5 時間以内に全血の C_{max} が 2373 ng eq./g に達した。放射能濃度は雄および雌でそれぞれ投与後 12 および 24 時間までに定量限界値未満となった。雌の平均 t_{1/2elim} は 15.4 時間であり、対応する AUC は、58152 ng eq. h/g であった。定量限界値は 1506 ng eq./g であった。

表 7 [^{14}C]-フルチアニルを単回経口投与した後のラットにおける平均放射能濃度と薬物動態パラメータ (D 群、設定投与量 1000 mg/kg)

投与後 (h)	血漿中放射能濃度* (ng eq./g)				全血中放射能濃度# (ng eq./g)			
	雄ラット		雌ラット		雄ラット		雌ラット	
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
0.25	BLOQ ¹	NA ²	520.4	1041	788.8	1578	BLOQ ¹	NA ²
0.5	1176	1358	1214	1449	400.7	801.4	556.7	1113
0.75	1090	1260	685.1	1370	BLOQ ¹	NA ²	563.2	1126
1	708.5	1417	2835	4436	BLOQ ¹	NA ²	847.6	1028
2	1080	1270	1922	1283	409.5	819	1754	1181
3	BLOQ ¹	NA ²	1808	1228	BLOQ ¹	NA ²	1068	1250
4	BLOQ ¹	NA ²	510.8	1022	349.5	699	1486	1004
6	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	1780	252.7
8	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	462.1	924.1	1398	1031
12	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	1251	845.5
24	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
48	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
72	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
96	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
C _{max} (ng eq./g)	--	--	--	--	--	--	2373	191.2
t _{max} (h)	--	--	--	--	--	--	5.3	3.1
t _{1/2elim} (h)	--	--	--	--	--	--	15.38	13.57
AUC _t (ng eq. h/g)	--	--	--	--	--	--	19735	4471
AUC (ng eq. h/g)	--	--	--	--	--	--	58152	39205

* : LOQ : 1941 ng eq./g

: LOQ : 1506 ng eq./g

1 : BLOQ は定量限界値未満であることを示す (原文 21 頁、略語)

2 : 適用せず (原文 21 頁、略語)

3) 排泄収支および組織分布試験

平均放射能回収率を表 8¹⁾に、糞、尿およびケージ洗浄液からの平均放射能回収率を表 9²⁾、10³⁾および 11⁴⁾に示し、各組織における平均放射能回収率および平均放射能濃度を表 12⁵⁾および 13⁶⁾に示した。

3-1. 低用量 [^{14}C]-フルチアニル (E 群)

放射能の平均回収率は、雄および雌でそれぞれ投与量の 94.2 および 92.6%であった。放射能は主として糞に排泄され、雄および雌で投与放射能の約 86 および 81%が回収された。尿への排泄では、雄および雌それぞれで投与量の約 4 および約 8%であった。ケージ洗浄液およびケージ残

申請者注 1) :

申請者注 2) :

申請者注 3) :

申請者注 4) :

申請者注 5) :

申請者注 6) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

渣から回収された放射能は投与量の4%未満であった。組織では投与量の1.5%未満であり、投与後120時間のカーカスでは0.1%未満となった。放射能の排泄は速く、投与量の81%以上が24時間以内に回収されたが、120時間後にも排泄は続いた。

投与後120時間で、消化管を除き放射能が全血中濃度より高かった組織は肝臓（雄および雌でそれぞれ111および64 ng eq./g）であった。腎臓には雄および雌でそれぞれ27および31 ng eq./gが含まれた。雌1匹の副腎に247 ng eq./gが検出された。雄の組織の約半数、雌では1/3で定量限界値未満であった。顕著な量の放射能を含む組織はないと考えられた。

3-2. 低用量 [^{14}C]-フルチアニル (F群)

放射能の平均回収率は、雄および雌でそれぞれ95.3および94.2%であった。放射能は主として糞に排泄され、雄および雌でそれぞれ投与放射能の約74および71%が回収された。尿への排泄は、雄および雌でそれぞれ投与量の約16および約19%であった。ケージ洗浄液およびケージ残渣から回収された放射能は4%未満であった。組織では投与放射能の1.5%未満であり、投与後120時間のカーカスでは0.1%未満であった。放射能の排泄は速く、投与放射能の86%以上が48時間以内に回収されたが、120時間後にも排泄は続いた。

投与後120時間で、消化管を除いて放射能が全血中濃度より高かった組織は、腎臓（雄および雌でそれぞれ126および178 ng eq./g）、肝臓（雄および雌でそれぞれ538および420 ng eq./g）、肺（雄および雌でそれぞれ250および368 ng eq./g）、および雄の甲状腺（168 ng eq./g）であった。雄の組織の約半数、雌では1/3で定量限界値未満であった。顕著な量の放射能を含む組織はないと考えられた。

3-3. 高用量 [^{14}C]-フルチアニル (G群)

放射能の平均回収率は、雄および雌でそれぞれ投与量の92.5および93.4%であった。放射能は主として糞に排泄され、雄および雌でそれぞれ投与放射能の約90および91%が回収された。尿への排泄では投与量の1%未満、ケージ洗浄液およびケージ残渣では1%未満であった。組織への残留は投与放射能の1.5%未満であり、投与後120時間のカーカスでは定量限界値未満であった。放射能の排泄は速く86%以上が48時間以内に回収されたが、120時間後にも排泄は続いた。投与後120時間で、消化管を除いてほとんどの組織中の放射能濃度は定量限界値未満であった。肝臓（雄および雌でそれぞれ13020および10700 ng eq./g）、卵巣（392 ng eq./g）、雌の脂肪（557 ng eq./g）および雌の腎臓（446 ng eq./g）で放射能が確認された。

3-4. 高用量 [^{14}C]-フルチアニル (H群)

放射能の平均回収率は、雄および雌でそれぞれ投与量の93.5および95.6%であった。放射能は主として糞に排泄され、雄および雌でそれぞれ投与放射能の約91および94%が回収された。尿への排泄では投与量の1%未満、ケージ洗浄液およびケージ残渣では1%未満であった。組織への残留は投与量の0.5%未満であり、カーカスでは定量限界値未満であった。放射能の排泄は速く、86%以上が48時間以内に回収されたが、120時間後にも排泄は続いた。

投与後120時間で、消化管を除いてほとんどの組織中の放射能濃度は定量限界値未満であった。腎臓（雄および雌でそれぞれ3696および4710 ng eq./g）、肺（雄および雌でそれぞれ1237および1377 ng eq./g）、および雌の肝臓（1507 ng eq./g）で放射能が確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 8 フルチアニル標識体をラットに対して単回経口投与した後の放射能の回収率

低用量 10 mg/kg	[^{14}C]-フルチアニル投与 (E群)				[^{14}C]-フルチアニル投与 (F群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
尿	4.228	0.237	7.952	1.575	16.22	4.768	19.20	5.519
糞	86.29	3.785	81.22	2.679	74.12	7.966	70.89	8.284
ケージ洗浄液	3.392	3.994	1.841	0.331	3.398	1.598	3.259	2.183
ケージ残渣	BLOQ ¹	NA ²	0.074	0.076	0.196	0.393	0.025	0.021
カーカス	0.051	0.103	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	0.093	0.186
組織	0.261	0.377	1.499	1.417	1.318	0.643	0.717	0.419
合計	94.23	2.249	92.58	1.318	95.26	2.246	94.18	2.100
高用量 1000 mg/kg	[^{14}C]-フルチアニル投与 (G群)				[^{14}C]-フルチアニル投与 (H群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
尿	0.858	0.522	0.982	0.301	0.965	0.330	0.816	0.556
糞	90.19	2.151	91.13	3.588	91.13	2.762	94.40	3.140
ケージ洗浄液	0.365	0.170	0.778	0.541	0.983	1.290	0.291	0.393
ケージ残渣	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	0.008	0.015
カーカス	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
組織	1.069	0.792	0.469	0.575	0.422	0.461	0.119	0.134
合計	92.48	1.464	93.36	3.242	93.50	1.219	95.63	2.089

1: BLOQは定量限界値未満であることを示す(原文21頁、略語)

2: 適用せず(原文21頁、略語)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表9 フルチアニル標識体をラットに対して単回経口投与した後の糞中での放射能の回収率

低用量 10 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (E群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (F群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
投与後 (h)								
24	81.86	4.277	76.38	5.224	43.89	27.61	34.46	16.52
48	2.941	1.218	2.999	1.307	27.00	20.14	33.05	13.46
72	1.272	0.917	1.390	1.278	2.419	0.405	1.173	0.531
96	0.120	0.105	0.406	0.485	0.726	0.435	1.997	3.519
120	0.105	0.063	0.041	0.023	0.096	0.037	0.207	0.314
合計	86.29	3.785	81.22	2.679	74.12	7.966	70.89	8.284
高用量 1000 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (G群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (H群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
投与後 (h)								
24	73.16	9.496	70.36	13.74	74.04	15.6	77.80	29.13
48	12.43	6.832	15.14	12.86	11.01	10.67	9.791	13.39
72	3.378	2.952	2.957	1.725	4.281	2.286	5.716	10.61
96	0.887	1.475	2.604	4.237	1.497	1.842	1.048	2.048
120	0.327	0.468	0.068	0.077	0.303	0.391	0.048	0.075
合計	90.19	2.151	91.13	3.588	91.13	2.762	94.40	3.140

表10 フルチアニル標識体をラットに対して単回経口投与した後の尿中での放射能の回収率

低用量 10 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (E群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (F群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
投与後 (h)								
6	0.214	0.061	0.511	0.075	1.808	0.345	1.702	1.005
12	0.493	0.050	1.104	0.628	1.825	0.790	2.822	1.512
24	1.125	0.133	3.084	1.172	8.317	4.545	8.805	1.178
48	1.570	0.323	2.342	0.917	3.394	0.825	4.240	2.628
72	0.555	0.223	0.515	0.286	0.636	0.303	1.222	1.718
96	0.200	0.068	0.287	0.194	0.170	0.086	0.276	0.296
120	0.072	0.018	0.108	0.045	0.072	0.047	0.129	0.103
合計	4.228	0.237	7.952	1.575	16.22	4.768	19.20	5.519
高用量 1000 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (G群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (H群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
投与後 (h)								
6	0.068	0.009	0.059	0.009	0.156	0.009	0.151	0.058
12	0.051	0.008	0.090	0.013	0.069	0.019	0.109	0.021
24	0.111	0.072	0.154	0.062	0.193	0.072	0.183	0.171
48	0.264	0.126	0.259	0.140	0.272	0.063	0.218	0.262
72	0.234	0.207	0.249	0.072	0.194	0.163	0.099	0.155
96	0.098	0.109	0.124	0.095	0.056	0.057	0.038	0.066
120	0.030	0.027	0.047	0.049	0.025	0.026	0.019	0.039
合計	0.858	0.522	0.982	0.301	0.965	0.330	0.816	0.556

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 11 フルチアニル標識体をラットに対して単回経口投与した後のケージ洗浄液中での放射能の回収率

低用量 10 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (E群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (F群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
投与後 (h)								
24	2.471	4.035	0.898	0.157	2.046	0.629	1.775	0.647
48	0.467	0.160	0.492	0.169	0.653	0.421	0.646	0.772
72	0.212	0.106	0.162	0.108	0.208	0.152	0.301	0.397
96	0.097	0.042	0.110	0.050	0.256	0.335	0.160	0.195
120	0.145	0.055	0.179	0.151	0.235	0.181	0.377	0.335
合計	3.392	3.994	1.841	0.331	3.398	1.598	3.259	2.183
高用量 1000 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (G群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (H群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
投与後 (h)								
24	0.058	0.036	0.133	0.143	0.133	0.091	0.142	0.150
48	0.080	0.055	0.113	0.083	0.240	0.227	0.067	0.104
72	0.088	0.072	0.164	0.100	0.027	0.018	0.028	0.052
96	0.048	0.032	0.288	0.415	0.019	0.022	0.010	0.020
120	0.092	0.079	0.080	0.061	0.564	1.035	0.044	0.068
合計	0.365	0.170	0.778	0.541	0.983	1.290	0.291	0.393

表 12 フルチアニル標識体のラットに対する単回経口投与後 120 時間の組織中での放射能の回収率

低用量 10 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (E群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (F群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	<0.001	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	<0.001
全血*	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.001	<0.001
骨	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	0.001
脳	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	0.001	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
眼	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
脂肪*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
心臓	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	0.001	0.001	0.001
腎臓	0.002	0.000	0.002	0.001	0.010	0.003	0.014	0.005
大腸	0.016	0.014	0.025	0.029	0.045	0.005	0.202	0.335
肝臓	0.034	0.005	0.030	0.006	0.248	0.080	0.157	0.013
肺	0.001	0.001	0.002	0.001	0.019	0.010	0.023	0.005
卵巣	--	--	<0.001	<0.001	--	--	<0.001	<0.001
脾臓	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
脳下垂体	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
血漿*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	NA ²
骨格筋	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
皮膚*	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	0.001	0.002
小腸	0.008	0.006	0.006	0.007	0.017	0.006	0.065	0.103
脾臓	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	<0.001	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
胃	0.199	0.398	1.431	1.401	0.978	0.674	0.250	0.330
精巣	BLOQ ¹	NA ²	--	--	BLOQ ¹	NA ²	--	--
胸腺	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
甲状腺	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	<0.001
子宮	--	--	<0.001	<0.001	--	--	0.001	<0.001
合計	0.261	0.377	1.499	1.417	1.318	0.643	0.717	0.419
高用量 1000 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (G群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (H群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
全血*	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	<0.001	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	<0.001
骨	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
脳	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
眼	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
脂肪*	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	<0.001	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
心臓	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
腎臓	BLOQ ¹	NA ²	<0.001	0.001	0.003	<0.001	0.004	0.001
大腸	0.025	0.007	<0.001	0.059	0.013	0.016	0.034	0.067
肝臓	0.062	0.028	0.042	0.020	BLOQ ¹	NA ²	0.004	0.008
肺	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	0.001	0.001	0.001	0.002
卵巣	--	--	<0.001	<0.001	--	--	BLOQ ¹	NA ²
脾臓	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
脳下垂体	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
血漿*	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
骨格筋	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
皮膚*	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
小腸	BLOQ ¹	NA ²	0.009	0.018	BLOQ ¹	NA ²	0.009	0.018
脾臓	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
胃	0.982	0.783	0.387	0.599	0.406	0.450	0.068	0.116
精巣	BLOQ ¹	NA ²	--	--	BLOQ ¹	NA ²	--	--
胸腺	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
甲状腺	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
子宮	--	--	BLOQ ¹	NA ²	--	--	BLOQ ¹	NA ²
合計	1.069	0.792	0.469	0.575	0.422	0.461	0.119	0.134

* : 組織の一部を使用

1 : BLOQ は定量限界値未満であることを示す (原文 21 頁、略語)

2 : 適用せず (原文 21 頁、略語)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 13 フルチアニル標識体のラットに対する単回経口投与後 120 時間の組織中での放射能の濃度

低用量 10 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (処理群 E)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (処理群 F)			
	雄ラット		雌ラット		雄ラット		雌ラット	
	濃度 (ng eq./g)		濃度 (ng eq./g)		濃度 (ng eq./g)		濃度 (ng eq./g)	
組織	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	BLOQ ¹	NA ²	61.79	123.6	BLOQ ¹	NA ²	18.49	36.98
全血*	45.98	10.05	59.57	15.74	68.31	28.87	115.7	9.617
骨	BLOQ ¹	NA ²	3.453	6.906	BLOQ ¹	NA ²	4.891	9.782
脳	BLOQ ¹	NA ²	2.932	5.864	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
眼	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
脂肪*	14.08	9.627	20.69	5.406	4.124	8.248	14.86	20.49
心臓	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	7.971	15.94	18.48	36.96
腎臓	27.24	7.021	30.83	8.683	126.0	43.34	177.6	79.76
大腸	72.89	71.86	80.79	121.9	94.04	12.22	774.2	1399
肝臓	110.9	35.75	64.20	16.23	538.4	211.1	419.8	148.3
肺	16.27	18.84	43.39	8.936	249.8	86.37	367.5	107.7
卵巣	--	--	3.443	6.887	--	--	26.50	21.98
脾臓	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
脳下垂体	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
血漿*	30.33	9.089	32.67	20.88	51.00	19.15	79.23	22.90
骨格筋	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
皮膚*	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	11.11	22.23
小腸	33.11	28.86	13.37	16.56	38.36	12.24	236.2	410.1
脾臓	BLOQ ¹	NA ²	9.632	19.26	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
胃	562.6	1125	2268	1606	2077	972.3	645.4	670.9
精巣	BLOQ ¹	NA ²	--	--	BLOQ ¹	NA ²	--	--
胸腺	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
甲状腺	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	167.8	335.7
子宮	--	--	9.528	6.388	--	--	27.79	16.09

高用量 1000 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (処理群 G)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (処理群 H)			
	雄ラット		雌ラット		雄ラット		雌ラット	
	濃度 (ng eq./g)		濃度 (ng eq./g)		濃度 (ng eq./g)		濃度 (ng eq./g)	
組織	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
全血*	BLOQ ¹	NA ²	776.8	1554	BLOQ ¹	NA ²	474.7	949.4
骨	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
脳	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
眼	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
脂肪*	BLOQ ¹	NA ²	556.5	1113	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
心臓	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
腎臓	BLOQ ¹	NA ²	445.6	891.2	3696	567	4710	1185
大腸	5636	1459	12545	25090	3972	4597	17370	34750
肝臓	13020	5149	10700	3694	BLOQ ¹	NA ²	1507	3013
肺	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	1237	2473	1377	2753
卵巣	--	--	391.6	783.2	--	--	BLOQ ¹	NA ²
脾臓	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
脳下垂体	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
血漿*	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
骨格筋	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
皮膚*	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
小腸	BLOQ ¹	NA ²	3318	6635	BLOQ ¹	NA ²	3587	7174
脾臓	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
胃	228000	165100	92358	121343	62640	56320	24560	31790
精巣	BLOQ ¹	NA ²	--	--	BLOQ ¹	NA ²	--	--
胸腺	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
甲状腺	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
子宮	--	--	BLOQ ¹	NA ²	--	--	BLOQ ¹	NA ²

* : 組織の一部を使用

1 : BLOQ は定量限界値未満であることを示す (原文 21 頁、略語)

2 : 適用せず (原文 21 頁、略語)

4) 胆汁排泄試験

4-1. 低用量 [$-^{14}\text{C}$]-フルチアニル

放射能の平均回収率は雄および雌でそれぞれ投与量の 94.9 および 96.3%であった。放射能は主として糞に排泄され、雄および雌でそれぞれ投与放射能の約 75 および 83%が回収された。胆汁排泄は雄および雌でそれぞれ投与量の約 11 および約 8%であった。尿への排泄は雄および雌でそれぞれ約 4 および約 3%であった。ケージ洗浄液およびケージ残渣から回収した放射能は 2%未満であった。投与後 48 時間でカーカスに残った放射能は 3%未満であった。

4-2. 低用量 [$-^{14}\text{C}$]-フルチアニル

放射能の平均回収率は雄および雌でそれぞれ投与量の 99.3 および 97.6%であった。放射能は主として糞に排泄され、雄および雌でそれぞれ投与放射能の約 87 および 79%が回収された。胆汁排泄は雄および雌でそれぞれ投与量の約 6 および約 8%であった。尿への排泄は雄および雌でそれぞれ約 5 および約 7%であった。ケージ洗浄液およびケージ残渣から回収した放射能は 3%未満であった。投与後 48 時間でカーカスに残った放射能は 1%未満であった。

放射能の平均回収率を表 14¹⁾に、糞、胆汁、尿およびケージ洗浄液からの平均放射能回収率を表 15²⁾、16³⁾、17⁴⁾および 18⁵⁾に示した。

申請者注 1) :

申請者注 2) :

申請者注 3) :

申請者注 4) :

申請者注 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OATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 14 フルチアニル標識体 10 mg/kg を単回経口投与した後の、胆汁採取用カニューレを取り付けたラットの放射能の回収率

低用量 10 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (I群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (J群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
試料	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
尿	4.132	1.886	2.829	2.366	4.771	1.715	6.827	0.905
糞	74.70	8.798	82.84	9.644	86.60	5.885	79.39	2.826
胆汁	10.80	4.229	7.761	7.726	6.493	1.373	7.912	2.341
ケージ洗浄液	0.798	0.888	1.890	2.269	1.124	1.379	2.588	1.313
ケージ残渣	0.079	0.109	0.387	0.405	0.033	0.049	0.108	0.166
カーカス	2.531	3.130	0.577	0.306	0.320	0.391	0.849	0.728
合計	94.87	6.494	96.27	5.388	99.34	4.464	97.61	0.963

表 15 フルチアニル標識体 10 mg/kg を単回経口投与した後の、胆汁採取用カニューレを取り付けたラットの糞からの放射能の回収率

低用量 10 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (I群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (J群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
投与後 (h)	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
24	57.92	28.11	72.33	9.747	84.68	7.554	72.72	4.253
48	16.78	24.46	10.51	5.707	1.916	1.738	6.672	3.729
合計	74.70	8.798	82.84	9.644	86.60	5.885	79.39	2.826

表 16 フルチアニル標識体 10 mg/kg を単回経口投与した後の、胆汁採取用カニューレを取り付けたラットの胆汁からの放射能の回収率

低用量 10 mg/kg	[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (I群)				[¹⁴ C]-フルチアニル投与 (J群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
投与後 (h)	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²	BLOQ ¹	NA ²
2	0.199	0.262	0.230	0.365	1.077	0.592	1.035	0.537
4	0.400	0.333	0.295	0.459	1.079	0.637	1.384	0.582
6	0.956	0.574	0.851	1.472	1.566	0.441	1.394	0.206
12	2.940	1.113	2.395	2.645	1.604	0.242	1.999	2.383
24	3.525	1.592	2.751	2.232	0.772	0.284	1.642	0.691
48	2.785	2.390	1.240	0.844	0.395	0.360	0.458	0.185
合計	10.80	4.229	7.761	7.726	6.493	1.373	7.912	2.341

1: BLOQ は定量限界値未満であることを示す (原文 21 頁、略語)

2: 適用せず (原文 21 頁、略語)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 17 フルチアニル標識体 10 mg/kg を単回経口投与した後の、胆汁採取用カニューレを取り付けたラットの尿からの放射能の回収率

低用量 10 mg/kg	[^{14}C]-フルチアニル投与 (I群)				[^{14}C]-フルチアニル投与 (J群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
投与後 (h)	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
24	2.831	1.904	1.906	1.499	4.398	1.591	5.584	0.582
48	1.301	0.869	0.923	0.991	0.373	0.340	1.244	1.104
合計	4.132	1.886	2.829	2.366	4.771	1.715	6.827	0.905

表 18 フルチアニル標識体 10 mg/kg を単回経口投与した後の、胆汁採取用カニューレを取り付けたラットのケージ洗浄液からの放射能の回収率

低用量 10 mg/kg	[^{14}C]-フルチアニル投与 (I群)				[^{14}C]-フルチアニル投与 (J群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
投与後 (h)	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
24	0.267	0.331	0.999	1.260	0.809	0.941	1.975	0.916
48	0.531	0.563	0.891	1.024	0.316	0.440	0.614	0.511
合計	0.798	0.888	1.890	2.269	1.124	1.379	2.588	1.313

5) 吸収率および算出根拠¹⁾

尿、組織、カーカス、および胆汁からの放射能回収率の合計を吸収率とした（呼気については代1の結果より除外）。胆汁排泄試験の結果（表 14）から、吸収率（尿、胆汁、カーカスの合計）はI群の雄および雌で 17.46 および 11.17%であり、J群の雄および雌で 11.58 および 15.59%であった（表 19）。また、原文考察より、[^{14}C]-フルチアニル投与では胆汁に排泄された放射能は糞に排泄され、[^{14}C]-フルチアニル投与では胆汁に排泄された放射能は再吸収され主に尿へ再排泄される。よって排泄収支試験の結果（表 8）より、[^{14}C]-フルチアニルを投与した E 群の吸収率（尿、カーカス、組織および胆汁（胆汁排泄試験より雄および雌で 11 および 8%と仮定）の合計）は、雄および雌で 16 および 17%となり、また、[^{14}C]-フルチアニルを投与した F 群の吸収率（尿、カーカスおよび組織の合計）は、雄および雌で 18 および 20%となる（表 20）。一方、高用量での胆汁排泄試験は行われていないため、高用量での胆汁からの排泄放射能は推定できない。しかしながら、表 8 において、[^{14}C]-フルチアニルを投与した G 群の尿（胆汁からの排泄放射能を含まない）と [^{14}C]-フルチアニルを投与した H 群の尿（胆汁からの排泄放射能を含む）からの放射能回収率に差がほとんどないため、胆汁からの放射能は無視できる程微量であると推定される。以上より、吸収率（尿、カーカスおよび組織の合計）は、G 群の雄および雌で 1.93 および 1.45%であり、また、H 群の雄および雌で 1.39 および 0.94%となった（表 20）。

申請者注 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O A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 19 胆汁排泄試験の結果から算出した放射能の吸収率

低用量	[^{14}C]-フルチアニル投与 (I群)		[^{14}C]-フルチアニル投与 (J群)	
	雄ラット	雌ラット	雄ラット	雌ラット
10 mg/kg				
吸収率 (%)	17.46	11.17	11.58	15.59

表 20 排泄収支試験の結果から算出または推定した放射能の吸収率

低用量	[^{14}C]-フルチアニル投与 (E群)		[^{14}C]-フルチアニル投与 (F群)	
	雄ラット	雌ラット	雄ラット	雌ラット
10 mg/kg				
吸収率 (%)	16	17	18	20
高用量	[^{14}C]-フルチアニル投与 (G群)		[^{14}C]-フルチアニル投与 (H群)	
	雄ラット	雌ラット	雄ラット	雌ラット
1000 mg/kg				
吸収率 (%)	1.93	1.45	1.39	0.94

6) 代謝物のプロファイリング

フルチアニル標識体を投与して検出された代謝物を表 21¹⁾に示した。また、HPLC分析で確認された関連ピーク数を表 22²⁾に示した。

6-1. 尿 [^{14}C]-フルチアニル

申請者注 1) :

申請者注 2) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

6-2. 尿 [$-^{14}\text{C}$]-フルチアニル

6-3. 糞 [$-^{14}\text{C}$]-フルチアニル

6-4. 糞 [$-^{14}\text{C}$]-フルチアニル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

6-5. 胆汁 [^{-14}C] - および [^{-14}C] -フルチアニル

表 21 フルチアニル標識体を単回経口投与した後に同定された代謝物

[^{-14}C] -フルチアニル投与		低用量 10 mg/kg		高用量 1000 mg/kg	
		雄ラット	雌ラット	雄ラット	雌ラット
試料	代謝物 ¹	投与量に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)
尿					
糞					
合計					
[^{-14}C] -フルチアニル投与		低用量 10 mg/kg		高用量 1000 mg/kg	
		雄ラット	雌ラット	雄ラット	雌ラット
試料	代謝物 ¹	投与量に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)
糞					
合計					

表 22 フルチアニル標識体を単回経口投与した後の HPLC でのピーク数

[^{-14}C] -フルチアニル投与		低用量 10 mg/kg		高用量 1000 mg/kg	
		雄ラット	雌ラット	雄ラット	雌ラット
試料		ピーク数 ¹	ピーク数 ¹	ピーク数 ¹	ピーク数 ¹
尿					
尿 (胆汁排泄)					
糞					
胆汁					
[^{-14}C] -フルチアニル投与		低用量 10 mg/kg		高用量 1000 mg/kg	
		雄ラット	雌ラット	雄ラット	雌ラット
試料		ピーク数 ¹	ピーク数 ¹	ピーク数 ¹	ピーク数 ¹
尿					
尿 (胆汁排泄)					
糞					
胆汁					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

7) 代謝物の同定¹⁾

考察

フルチアニルの推定代謝経路を図1に示した。

結論

- ・薬物動態データは、変動は大きいものの雌雄間で差は認められなかった。放射能成分は血液中の細胞画分と親和性を有することが示唆された。
- ・放射能の回収率は定量的であった。
- ・放射能は速やかに、主として糞に排泄された。
- ・吸収が投与量の最大20%であったことは、吸収経路の飽和を示している。
- ・[^{14}C]-フルチアニルの投与により、胆汁へ排泄された放射能の一部は再吸収され、尿中に特異的に再排泄された。
- ・フルチアニルは、雌雄間での差はなく経口投与後広範囲に代謝された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図1 フルチアニルの動物体内（ラット）における推定代謝経路