

(11) 変異原性

細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 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) とトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で復帰突然変異原性を検定した。

試験は 3 連制とし、2 回行った。検体は DMSO に溶解し、試験 1 では 20.6~5000 μg /プレート試験 2 では 156~5000 μg /プレート範囲の 6 濃度で実施した。

用量設定根拠;

試験結果: 結果を次表に示した。

試験 1 において検体の析出は、S-9 Mix の非存在下、556 μg /プレート上及び S-9 Mix の存在下、1667 μg /プレート以上の用量で認められた。そして、試験 2 において、S-9 Mix の非存在下、625 μg /プレート以上及び S-9 Mix の存在下、1250 μg /プレート上の用量で認められた。また、2 回の試験においてすべての菌株で生育障害は観察されなかった。

検体は、S-9 Mix の有無にかかわらず、最高用量 (5000 μg /プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、各菌株の陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2)、2-アミノアントラセン (2-AA)、アジ化ナトリウム (NaN_3)、9-アミノアクリジン塩酸塩 (9-AA) では復帰変異コロニー数の明らかな増加を示した。

以上の結果から、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を有しないものと判断される。

変異原性試験の結果(試験 1)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		—	108	6	16	12	7
検体	20.6	—	98	6	22	13	5
	61.7	—	105	6	17	14	8
	185	—	102	6	19	12	6
	556	—	110*	6*	21*	9*	6*
	1667	—	86*	6*	16*	11*	4*
	5000	—	97*	6*	24*	16*	9*
対照 (DMSO)		+	105	6	28	20	12
検体	20.6	+	104	6	23	20	11
	61.7	+	104	6	27	22	7
	185	+	98	10	27	19	10
	556	+	97	7	17	20	7
	1667	+	95*	7*	22*	22*	9*
	5000	+	110*	9*	22*	23*	7*
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	408		207	
		0.1	—				262
	NaN ₃	0.5	—		473		
	9-AA	80	—				678
	2-AA	0.5	+				191
		1	+	604			
		2	+		163		
10		+			112		

空欄：試験せず

*：検体が析出

DMSO：ジメチルスルホキシド、AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃：アジ化ナトリウム、9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩、2-AA：2-アミノアントラセン

変異原性試験の結果(試験 2)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		—	110	10	33	16	6
検体	156	—	107	8	30	12	3
	313	—	94	11	29	13	5
	625	—	100*	5*	30*	11*	3*
	1250	—	105*	6*	19*	15*	3*
	2500	—	100*	7*	20*	13*	5*
	5000	—	92*	8*	32*	13*	6*
対照 (DMSO)		+	110	7	36	24	12
検体	156	+	103	4	33	19	10
	313	+	93	5	33	19	9
	625	+	98	6	32	18	10
	1250	+	93*	7*	28*	17*	8*
	2500	+	100*	7*	33*	17*	5*
	5000	+	102*	7*	28*	16*	6*
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	411		166	
		0.1	—				282
	NaN ₃	0.5	—		503		
	9-AA	80	—				406
	2-AA	0.5	+				222
		1	+	781			
		2	+		154		97
10		+			112		

空欄：試験せず

*：検体が析出

DMSO：ジメチルスルホキシド、AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃：アジ化ナトリウム、9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩、2-AA：2-アミノアントラセン

チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 22)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度: %

試験方法: チャイニーズハムスター肺由来の CHL 細胞を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。

観察は 2 反復で 1 濃度あたり 200 個の分裂中期像について行った (1 反復あたり 100 個の分裂中期像を観察)。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

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

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びベンゾ (a) ピレンでは、染色体異常を示す分裂中期細胞の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性を有さないものと判断された。

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

薬物	濃度 μg/mL	処理 時間 (h)	観 察 細 胞 数	S-9 Mix 有 無	倍 数 体 細 胞 数	染色体異常を有する細胞数									細胞 増 殖 率 (%)	
						Gap		染色分体型		染色体型		断 片 化	そ の 他	合計		
						g	切 断	交 換	切 断	交 換	+g			-g		
DMSO	0	6	200	-	2	4	7	0	1	0	0	0	11	7	100	
検体	40	6	200	-	1	3	7	2	0	0	1	0	13	10	94	
	80	6	200	-	0	5	8	0	1	0	0	0	12	8	95	
	120	6	200	-	2	4	4	0	1	0	0	0	9	5	54	
	160	6	200	-	2	3	6	1	3	0	0	0	13	10	49	
MMC	0.1	6	200	-	1	20	48	85	2	1	1	1	103	97**	89	
DMSO	0	6	200	+	3	0	2	1	2	0	0	0	5	5	100	
検体	50	6	200	+	0	2	0	0	1	0	0	0	3	1	91	
	100	6	200	+	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	82	
	200	6	200	+	1	0	0	2	0	0	0	0	2	2	61	
	400	6	200	+	0	1	4	1	0	0	0	0	5	5	38	
B(a)P	40	6	200	+	0	4	16	66	3	1	0	0	79	75**	57	
DMSO	0	24	200	-	3	5	4	1	1	0	0	0	9	5	100	
検体	20	24	200	-	3	2	2	0	0	0	0	0	4	2	83	
	40	24	200	-	3	1	0	1	0	0	0	0	2	1	67	
	80	24	200	-	2	1	1	2	1	1	0	0	4	4	57	
	160	24	200	-	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	46	
MMC	0.1	24	200	-	0	16	45	103	4	1	1	2	120	118**	87	
DMSO	0	48	200	-	2	2	2	3	0	0	0	0	6	5	100	
検体	10	48	200	-	4	0	1	2	0	2	0	1	6	6	94	
	20	48	200	-	2	0	1	2	4	1	0	0	7	7	78	
	40	48	200	-	3	0	1	2	1	0	0	0	4	4	51	
	80	48	200	-	1	1	2	1	3	0	0	0	5	5	26	
MMC	0.05	48	200	-	1	12	39	95	8	1	3	6	114	114**	87	

DMSO: ジメチルスルホキシド (溶媒対照)、MMC: マイトマイシン C、B(a)P: ベンゾ(a)ピレン

g: ギャップ

+g: ギャップを含む、-g: ギャップを含まない

χ^2 検定: * $p \leq 0.05$ 、** $p \leq 0.001$

マウスを用いた小核試験

(資料 23)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度: %

試験動物: ICR 系マウス (Crj:CD-1) 7 週齢 体重; 雄 30.8~38.2 g
一群雄 5 匹

試験方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、500、1000 及び 2000 mg/kg の投与レベルで、強制的に 1 回経口投与した。なお、溶媒対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を、陽性対照群には純水に溶解したマイトマイシン C を強制的に 1 回経口投与した。投与 24 時間後に溶媒対照群、検体各用量群及び陽性対照群の各々 5 例の動物を、投与 48 時間後に溶媒対照群及び検体最高用量 (2000 mg/kg) 群の各々 5 例の動物を屠殺した。各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上にと塗抹し、メタノール固定後、ギムザ染色法で染色し骨髓標本作製した。各標本について、動物あたり 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。さらに、1000 個の赤血球を観察し、正染性赤血球数を計数し、細胞毒性の指標として正染性赤血球数に対する多染性赤血球数の比率を算出した。

用量設定根拠:

結 果: 骨髓標本の観察結果を次表に示した。

すべての投与群の動物の一般状態には異常は認められなかった。

検体投与群のいずれの用量、標本採取時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照群であるマイトマイシン C では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

観察結果

採取 時間	薬物	投与量 mg/kg	動物 数	MNPCE/PCE (%)		PCE/ (PCE+NCE) (%)	
				平均値±標準偏差	S ^{KC}	平均値±標準偏差	S ^{WC}
24	0.5%CMCNa	0	5	0.16±0.12	-	56.4±5.3	-
	検体	500	5	0.24±0.04	NS	53.7±6.9	NS
		1000	5	0.14±0.07	NS	58.2±3.0	NS
		2000	5	0.12±0.08	NS	55.9±1.8	NS
	MMC	10	5	5.77±1.08	**	32.9±4.7	*
48	0.5%CMCNa	0	5	0.15±0.04	-	53.0±6.3	-
	検体	2000	5	0.17±0.16	NS	48.6±8.7	NS

MNPCE : Micronucleated polychromatic erythrocytes (小核を有する多染性赤血球)

PCE : Polychromatic erythrocytes (多染性赤血球)

NCE : Normochromatic erythrocytes (正染性赤血球)

CMCNa : カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩

MMC : マイトマイシンC

S^{KC} : Kastenbaum-Bowman または chi-square test による統計分析

S^{WC} : Wilkoxon's sum of ranks test による統計分析

NS : 有意差なし (危険率 p>0.05)

*, **: 有意差あり (それぞれの危険率 p≤0.05、p≤0.001)

以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

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

ラット膀胱におけるコメントアッセイ

(資料 24)

試験機関:

報告書作成年: 2010 年

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

(12) 生体機能影響

生体機能への影響に関する試験

(資料 25)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

検体の純度： %

1) マウスの一般状態及び行動に及ぼす影響

供試動物：ICR系マウス (Cr1j:CD1(ICR))、6週齢、体重 雄 29.6~36.2 g 雌 20.0~26.7 g、一群雌雄各3匹

試験方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、約3時間絶食させた動物に各群0(溶媒のみ)、500、1000、2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与液量は20 mL/kgとした。多次元観察法を用いて、一般状態及び行動を検体投与前日、投与後1、5時間、1、2、3及び7日に観察した。

結果：いずれの用量においても雌雄ともに、検体投与による一般状態及び行動への影響は認められなかった。

なお、雌では1000 mg/kg群において同側屈筋反射の軽度な抑制、また、2000 mg/kg群では身繕いの中程度の減少が認められたが、これらの所見に用量相関性はなく検体投与とは無関係の偶発的な変化であると考えられた。

2) ラットの一般状態及び行動に及ぼす影響

供試動物：Sprague-Dawley系ラット (Cr1:CD(SD)[IGS])、8週齢、体重 雄 227~260 g 雌 188~218 g、一群雌雄各5匹

試験方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、一晚絶食させた動物に各群0(溶媒のみ)、500、1000、2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与液量は20 mL/kgとした。多次元観察法を用いて、一般状態及び行動を検体投与前日、投与後1、5時間、1、2及び3日に観察した。

結果：Dunnettの多重比較法を危険率5%及び1%レベルで実施した結果、雄ではいずれの用量においても、対照群と比較して有意な変化は見られず検体投与の影響は認められなかった。雌では2000 mg/kg群において投与後5時間及び1日に活動性の低下、投与後1及び2日に接近反応の有意な低下が認められたが、これらの状態は、検体投与に起因する一過性の抑制的な変化であると考えられた。

3) ラットの呼吸器系に及ぼす影響

供試動物：Sprague-Dawley系ラット (Cr1:CD(SD)[IGS])、8週齢、体重 雄 231~262 g、一群雄5匹

試験方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、一晚絶食させた動物に各群 0 (溶媒のみ)、500、1000、2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与液量は 20 mL/kg とした。呼吸状態を観察して記録した後に、無麻酔で無拘束呼吸機能解析装置を用いて呼吸回数 (回/分) を測定した。測定は、検体投与前日、投与 1、5 時間及び 1 日後に行った。

結果：呼吸回数については Dunnett の多重比較法を、呼吸状態の観察所見の発生頻度については Fisher の直接確率計算法 (片側検定) を用い危険率 5% 及び 1% レベルで解析した結果、いずれの用量においても有意な変化は見られず、検体投与による呼吸状態及び呼吸数への影響は認められなかった。

4) ラットの循環器系に及ぼす影響

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット (Cr1:CD(SD) [IGS])、8 週齢、体重 雄 231~260 g、一群雄 5 匹

試験方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、一晚絶食させた動物に各群 0 (溶媒のみ)、500、1000、2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与液量は 20 mL/kg とした。無麻酔でラット・マウス用無加温型非観血式血圧計を用いて血圧 (収縮期血圧; mmHg) 及び心拍数 (脈拍; 回/分) を測定した。測定は、検体投与前日、投与 1、5 時間及び 1 日後に行った。

結果：Dunnett の多重比較法を危険率 5% 及び 1% レベルで実施した結果、投与後 1 日に 1000 及び 2000 mg/kg 群で血圧が有意に低下した。しかしながら、1000 及び 2000 mg/kg 群の血圧はそれぞれ 87~98 mmHg 及び 84~105 mmHg であり、正常範囲内の値 (75~120 mmHg) であった。
したがって、検体投与による循環器系への影響はないものと考えられた。

以上の試験結果より、本剤の生体機能に対する影響として、2000 mg/kg の用量においてラットの雌で、一般状態及び行動に一過性の影響が認められた。

「生体機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
一般状態 及び行動 [多次元 観察法]	マウス	経口 (0.5%カル ボキシメチ ルセルロー スナトリウ ム水溶液)	0、500、 1000、 2000	雌雄 3	—	2000	投与の影響は認められなかった。
一般状態 及び行動 [多次元 観察法]	ラット	経口 (0.5%カル ボキシメチ ルセルロー スナトリウ ム水溶液)	0、500、 1000、 2000	雌雄 5	2000	1000	2000 mg/kg の雌で活動性の低下、接近反応の低下が一時的に認められた。
呼吸状態 及び呼吸 数に対する 作用	ラット	経口 (0.5%カル ボキシメチ ルセルロー スナトリウ ム水溶液)	0、500、 1000、 2000	雄 5	—	2000	投与の影響は認められなかった。
血圧及び 心拍数に 対する 作用	ラット	経口 (0.5%カル ボキシメチ ルセルロー スナトリウ ム水溶液)	0、500、 1000、 2000	雄 5	—	2000	投与の影響は認められなかった。

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

(13)その他

ラットにおける膀胱の細胞増殖活性の検索

(資料 26)

試験機関：

報告書作成年：2010年

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

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

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

ラットにおける肝臓薬物代謝酵素誘導試験

(資料 27)

試験機関：

報告書作成年：2010年

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

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

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

2. 代謝分解物

(1) 急性毒性

のラットにおける急性経口毒性 (資料 代-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度: %

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット (Cr1:CD(SD) [IGS])、雌 8 週齢、
体重(雌) 183~215 g、各段階一群雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体を 0.05% Tween80 水溶液に懸濁して、10 mL/kg 体重の容量で単回強制経口
投与した。投与前日の夕方から投与終了の 3 時間後まで絶食した。

観察・検査項目: 臨床症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について内臓
の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)	雌 300 < LD ₅₀ ≤ 2000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 6 時間に開始 投与後 1 日に終了
症状発現期間及び消失時間	投与後 3 時間に発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

体重は生存動物では順調に増加した。

死亡は 300 mg/kg 群のステップ 1 では認められず、ステップ 2 で投与後 1 日に 3 例中 1 例
に認められた。2000 mg/kg 群では投与後 1 日までに 3 例全例が死亡した。

臨床症状は、300 mg/kg 群で自発運動低下及びよろめき歩行が認められ、さらに死亡例で
は鎮静及び呼吸緩徐が認められた。2000 mg/kg 群では鎮静、昏睡、呼吸緩徐、体温低下及
び流涙が認められた。

剖検では、300 及び 2000 mg/kg 群の死亡動物で腺胃部の黒色斑散在及膀胱の尿うっ帯が認
められ、観察期間終了時における生存動物では脾臓の暗調化が認められた。

のラットにおける急性経口毒性 (資料 代-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度: %

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット (Cr1:CD(SD) [IGS])、雌 8 週齢、
体重(雌) 190~205 g、各段階一群雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して、10 mL/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。投与前日の夕方から投与終了の 3 時間後まで絶食した。

観察・検査項目: 臨床症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について内臓の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)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

観察期間中、死亡例及び中毒症状は認められなかった。全動物ともに通常の体重増加を示し、剖検所見での異常は認められなかった。

のマウスにおける急性経口毒性

(資料 代-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度: %

供試動物: ICR 系マウス [Cr1j:CD1(ICR)]、雌 8 週齢、
体重(雌) 25.3~27.8 g、各段階一群雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して経口投
した。投与約 3 時間前から投与後 2 時間後まで絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について内臓
の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)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

観察期間中、死亡例及び中毒症状は認められなかった。

体重変化では、投与後 7 日後、1 例のみ極軽度の体重減少が認められたが、投
与後 14 日後には投与前の体重にまで増加した。その他の動物では観察期間中、
異常は認められなかった。

剖検所見での異常は認められなかった。

のマウスにおける急性経口毒性

(資料 代-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度: %

供試動物: ICR 系マウス [Cr1j:CD1(ICR)]、雌 8 週齢、
体重(雌) 25.0~29.6 g、各段階一群雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して経口投
した。投与約 3 時間前から投与後 2 時間後まで絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について内臓
の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)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

観察期間中、死亡例及び中毒症状は認められなかった。

体重変化では、投与後 7 日に 1 例、14 日に 2 例に極軽度の体重減少が認められ
た。その他の動物では観察期間中、異常は認められなかった。

剖検所見での異常は認められなかった。

(2) 反復経口投与毒性

のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

(資料 代-5)

試験機関：

報告書作成年：2010 年

検体純度： %

供試動物：Fischer 系ラット (F344/DuCr1Crlj)

投与開始時週齢；5 週齢

投与開始時体重；雄 99~106 g、雌 79~86 g

一群雌雄各 6 匹

試験期間：28 日間 (2010 年 2 月 11 日~3 月 11 日)

投与方法：検体を 0、100、1000、3000 及び 10000 ppm の濃度で混入した飼料を 28 日間にわたって、随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回調製した。

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；全動物について投与期間中、一般状態の観察、瀕死状態や死亡の有無の確認を 1 日 1 回行った。また、詳細な状態観察を投与期間中毎週 1 回に実施した。

いずれの用量群の雌雄においても、対照群と比較して発生頻度の増減した一般状態ないし詳細な状態の観察項目はなかった。また、いずれの用量群の雌雄においても死亡は認められなかった。

体重変化；全生存動物について、投与開始直前及び投与期間中毎週 1 回、体重を測定した。

すべての用量群の雌雄で、体重は投与期間を通じて対照群とほぼ同様に推移した。

摂餌量；投与期間中、毎週 1 回摂餌量を測定した。

すべての用量群の雌雄で、摂餌量は投与期間を通じて対照群とほぼ同等に推移した。

検体摂取量；投与期間中の総平均検体摂取量 (mg/kg/日) は次表のとおりであった。

用量 (ppm)	雄	雌
100	7.79	8.15
1000	77.9	80.6
3000	234	251
10000	782	853

食餌効率；全用量群について、投与期間中毎週、群平均体重増加量を群平均摂餌量で除して群平均食餌効率を算出した。さらに全投与期間を通じた総平均食餌効率を求めた。

すべての用量群の雌雄で、食餌効率は投与期間を通じて対照群とほぼ同様に

推移した。

眼科学的検査；馴化期間中には全馴化動物について、投与4週時には対照群と高用量群の全動物について、検眼鏡により以下の部位を観察した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体/硝子体、眼底
検体投与に関連した異常は観察されなかった。

尿検査；投与4週時に全動物について、自然排泄によって得た尿を用いて、以下の項目について検査した。

尿比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン

10000 ppm 群の雌においてケトン体が有意な増加を示したが、これは次表に示すとおり、これらの動物ではケトン体-を示す動物がいない一方、多くの動物が±を、1匹が+を示したことによる。ケトン体は程度+までは正常範囲と考えられていることから、これらの雌におけるケトン体の増加には生物学的意義はないと判断した。同群の雄には対照群に比較して明らかに変動した尿検査項目はなかった。

ケトン体程度	性及び用量 (ppm)				
	雌				
	0	100	1000	3000	10000
-	4	1	4	2	0
±	2	5	2	4	5
+	0	0	0	0	↑ 1
++	0	0	0	0	0
+++	0	0	0	0	0
++++	0	0	0	0	0

表中の数値は個体数

Dunnett の多重比較法：↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

3000 ppm 以下の投与群の雌雄には対照群に比較して明らかに増減した尿検査項目はなかった。

血液学的検査；4週間投与終了後に、一晚絶食させた全動物の後大静脈より血液を採血し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、メトヘモグロビン量 (Hi)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球容積分布幅 (RDW)、赤血球血色素濃度分布幅 (HDW)、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、白球数 (WBC) 及

び白血球のディファレンシャルカウント

いずれの投与群の雌雄においても対照群に比較して明らかに増減した血液学的検査項目はなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査のために採取した血液から得られた血漿を用いて、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスアミナーゼ (GGT)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、直接ビリルビン (D.Bil)、間接ビリルビン (I.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

いずれの投与群の雌雄においても対照群に比較して明らかに増減した血液生化学的検査項目はなかった。

剖 検；4 週間投与終了後の全動物について、エーテル深麻酔下で放血により安楽死させ、剖検を行った。

対照群の雄の 1 例及び 100 ppm 群の雌の 1 例の肝臓に肝横隔膜結節が観察された以外は、いずれの用量群の雌雄にも異常は認められなかった。

臓器重量；4 週間投与終了後の全動物について、以下の臓器の重量を測定した（絶対重量）。また、最終体重を用いて比体重値（相対重量）を算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む、両側）、心臓、胸腺、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、子宮

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた臓器を次表に示す。

臓 器	性別・用量 (ppm)	雄				雌			
		100	1000	3000	10000	100	1000	3000	10000
下垂体	絶対重量	104	95	↓87	95	97	99	111	110
	相対重量	103	94	↓86	97	96	98	109	107
胸腺	絶対重量	101	103	103	102	97	96	90	98
	相対重量	100	102	102	104	96	96	↓89	96

Dunnett の多重比較法：↑↓ P<0.05、▲▼ P<0.01

表中の数字は対照群を 100 とした時の相対値

3000 ppm 群の雄では下垂体の絶対及び相対重量が、雌では胸腺の相対重量が、

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

対照群に比較して有意に減少したが、これらの臓器の重量の変動は 10000 ppm 群に見られず、用量と関連しない変化であった。

その他の投与群の雌雄では対照群に比較して重量が明らかに増減した臓器はなかった。

病理組織学的検査；上述のいずれの検査項目においても検体投与の影響が認められなかったため、病理組織学的検査は実施しなかった。

混餌投与法にて、検体をラットに 28 日間にわたり投与したところ、いずれの用量群においても死亡は認められず、実施したすべての検査において検体投与の影響を疑わせるような変化はなかった。

したがって、
の Fischer 系ラット (F344/DuCr1Cr1j) における無毒性量は本試験条件下では雌雄とも 10000 ppm (雄 782 mg/kg 体重/日、雌 853 mg/kg 体重/日) と判断した。

(3)変異原性

の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 代-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010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)とトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で復帰突然変異原性を検定した。

試験は3連制とし、2回行った。検体はDMSOに溶解し、試験1では20.6~5000 μg /プレート、試験2では156~5000 μg /プレートの範囲の6濃度で実施した。

用量設定根拠；

試験結果：結果を次表に示した。

試験1において検体の析出は観察されなかった。

S-9 Mix 非存在下のネズミチフス菌2株 (TA1535 及び TA1537) 及び S-9 Mix 存在下の全ての菌株において、5000 μg /プレートで生育阻害が観察された。

試験2において検体の析出は観察されなかった。

S-9 Mix 非存在下のネズミチフス菌2株 (TA1535 及び TA1537) の5000 μg /プレートで生育阻害が観察された。S-9 Mix の存在下のネズミチフス菌2株 (TA1535 及び TA1537) の2500 μg /プレート以上で、その他の菌株は5000 μg /プレートで生育阻害が観察された。

検体は、S-9 Mix の有無にかかわらず、試験に用いた最高用量 (5000 μg /プレート)あるいは試験菌株に対する生育阻害が認められない最高用量 においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、各菌株の陽性対照として用いた2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2)、2-アミノアントラセン (2-AA)、アジ化ナトリウム (NaN_3)、9-アミノアクリジン塩酸塩 (9-AA)では復帰変異コロニー数の明らかな増加を示した。

以上の結果から、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陰性であると結論された。

変異原性試験の結果(試験 1)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		—	124	7	20	16	7	
検体	20.6	—	135	6	17	14	6	
	61.7	—	125	9	19	17	9	
	185	—	127	7	19	16	6	
	556	—	120	9	20	12	4	
	1667	—	123	7	15	16	4	
	5000	—	104	7*	14	11	3*	
対照 (DMSO)		+	116	6	24	20	13	
検体	20.6	+	125	7	25	19	13	
	61.7	+	117	8	19	25	11	
	185	+	121	7	20	20	14	
	556	+	118	6	19	23	10	
	1667	+	119	6	19	20	14	
	5000	+	85*	3*	13*	10*	3*	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	685		212		
		0.1	—				307	
	NaN ₃	0.5	—		456			
	9-AA	80	—				502	
	2-AA	0.5	+				141	
		1	+	639				
		2	+		110			92
10		+			146			

空欄：試験せず *：生育阻害

DMSO：ジメチルスルホキシド

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

変異原性試験の結果(試験 2)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)		—	146	7	19	25	6
検体	156	—	131	7	25	31	6
	313	—	115	8	15	27	6
	625	—	144	7	19	28	7
	1250	—	133	7	23	32	5
	2500	—	110	7	17	30	5
	5000	—	103	5*	18	24	4*
対照(DMSO)		+	129	10	23	31	18
検体	156	+	132	7	24	31	13
	313	+	126	9	29	30	9
	625	+	122	6	24	37	13
	1250	+	117	9	22	29	11
	2500	+	119	6*	19	30	9*
	5000	+	76*	6*	12*	14*	6*
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	652		187	
		0.1	—				437
	NaN ₃	0.5	—		503		
	9-AA	80	—				479
	2-AA	0.5	+				235
		1	+	653			
		2	+		124		
10		+			195		

空欄：試験せず

*：生育阻害

DMSO：ジメチルスルホキシド

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 代-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010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) とトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で復帰突然変異原性を検定した。

試験は3連制とし、2回行った。検体はDMSOに溶解し、試験1では61.7~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、試験2では313~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の5濃度で実施した。

用量設定根拠；

試験結果：結果を次表に示した。

試験1及び試験2において検体の析出は観察されなかった。また、2回の試験においてすべての菌株で生育阻害は観察されなかった。

検体は、S-9 Mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$)においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、各菌株の陽性対照として用いた2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、2-アミノアントラセン(2-AA)、アジ化ナトリウム(NaN_3)、9-アミノアクリジン塩酸塩(9-AA)では復帰変異コロニー数の明らかな増加を示した。

以上の結果から、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陰性であると結論された。

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

変異原性試験の結果(試験 1)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)		—	126	10	20	30	6
検体	61.7	—	123	8	20	34	9
	185	—	128	7	21	24	7
	556	—	121	7	18	29	10
	1667	—	116	10	19	36	9
	5000	—	128	7	22	32	8
対照(DMSO)		+	121	6	25	33	13
検体	61.7	+	118	5	18	32	15
	185	+	128	6	22	33	14
	556	+	116	6	29	29	12
	1667	+	117	7	23	37	11
	5000	+	129	5	20	35	11
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	685		203	
		0.1	—				392
	NaN ₃	0.5	—		449		
	9-AA	80	—				299
	2-AA	0.5	+				201
		1	+	612			
		2	+		120		
10		+			164		

空欄：試験せず

DMSO：ジメチルスルホキシド

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

変異原性試験の結果(試験 2)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		—	106	7	31	16	7
検体	313	—	108	9	21	18	9
	625	—	112	9	19	16	6
	1250	—	119	7	22	15	6
	2500	—	103	9	22	17	5
	5000	—	109	6	23	15	6
対照 (DMSO)		+	112	8	30	23	14
検体	313	+	118	8	31	27	12
	625	+	111	9	30	19	12
	1250	+	114	8	27	24	16
	2500	+	118	4	24	20	14
	5000	+	111	9	27	21	13
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	649		176	
		0.1	—				406
	NaN ₃	0.5	—		482		
	9-AA	80	—				324
	2-AA	0.5	+				190
		1	+	615			
		2	+		103		
	10	+			173		

空欄：試験せず

DMSO：ジメチルスルホキシド

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 代-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 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) とトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で復帰突然変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、本試験 1 では 61.7~5000 μ g/プレート、本試験 2 では 313~5000 μ g/プレートの範囲の 5 濃度で実施した。

試験は 3 連制で 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、すべての菌株において生育阻害は観察されなかった。また、いずれの用量においても検体の析出は観察されなかった。

検体は、S-9 Mix の有無にかかわらず、最高用量 (5000 μ g/プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、各菌株の陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2)、2-アミノアントラセン (2-AA)、アジ化ナトリウム (NaN_3)、9-アミノアクリジン塩酸塩 (9-AA) では復帰変異コロニー数の明らかな増加を示した。

以上の結果から、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陰性であると結論された。

変異原性試験の結果(試験 1)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		—	125	8	13	17	5
検体	61.7	—	120	8	17	20	5
	185	—	116	8	18	20	8
	556	—	109	6	19	20	5
	1667	—	136	7	22	19	5
	5000	—	128	5	17	19	4
対照 (DMSO)		+	112	6	25	25	12
検体	61.7	+	116	8	26	29	15
	185	+	107	9	20	24	13
	556	+	105	9	22	22	14
	1667	+	108	8	25	32	12
	5000	+	115	9	24	24	12
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	623		174	
		0.1	—				432
	NaN ₃	0.5	—		499		
	9-AA	80	—				592
	2-AA	0.5	+				247
		1	+	616			
		2	+		144		
10		+			240		

空欄：試験せず

DMSO：ジメチルスルホキシド

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

変異原性試験の結果(試験 2)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		—	111	6	22	16	9	
検体	313	—	116	10	24	14	7	
	625	—	110	7	19	15	6	
	1250	—	100	7	14	19	4	
	2500	—	119	6	20	15	5	
	5000	—	110	6	21	17	6	
対照(DMSO)		+	121	7	20	23	14	
検体	313	+	103	8	24	24	14	
	625	+	121	10	20	28	10	
	1250	+	120	5	23	16	11	
	2500	+	115	5	23	25	13	
	5000	+	108	7	23	27	14	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	670		172		
		0.1	—				452	
	NaN ₃	0.5	—		502			
	9-AA	80	—				766	
	2-AA	0.5	+				217	
		1	+	630				
		2	+		135			61
10		+			288			

空欄：試験せず

DMSO：ジメチルスルホキシド

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 代-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010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) とトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で復帰突然変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、本試験 1 では 61.7~5000 μ g/プレート、本試験 2 では 313~5000 μ g/プレートの範囲の 5 濃度で実施した。

試験は 3 連制で 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、すべての菌株において生育阻害は観察されなかった。また、いずれの用量においても検体の析出は観察されなかった。

検体は、S-9 Mix の有無にかかわらず、最高用量 (5000 μ g/プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、各菌株の陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2)、2-アミノアントラセン (2-AA)、アジ化ナトリウム (NaN_3)、9-アミノアクリジン塩酸塩 (9-AA) では復帰変異コロニー数の明らかな増加を示した。

以上の結果から、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陰性であると結論された。

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

変異原性試験の結果(試験 1)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		—	110	5	20	18	7	
検体	61.7	—	117	8	16	23	7	
	185	—	115	9	17	20	6	
	556	—	115	6	16	27	6	
	1667	—	118	8	26	20	6	
	5000	—	121	7	18	23	5	
対照 (DMSO)		+	116	11	27	26	13	
検体	61.7	+	111	7	24	24	10	
	185	+	113	12	19	23	12	
	556	+	103	7	24	23	10	
	1667	+	130	9	18	24	10	
	5000	+	132	8	27	28	13	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	570		177		
		0.1	—				409	
	NaN ₃	0.5	—		471			
	9-AA	80	—				911	
	2-AA	0.5	+				206	
		1	+	527				
		2	+		120			61
		10	+			229		

空欄：試験せず

DMSO：ジメチルスルホキシド

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

変異原性試験の結果(試験 2)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		—	127	8	23	16	6
検体	313	—	133	7	22	13	6
	625	—	124	8	20	14	7
	1250	—	125	7	22	19	3
	2500	—	124	8	25	18	3
	5000	—	126	9	27	17	6
対照 (DMSO)		+	112	7	25	23	14
検体	313	+	104	6	23	24	12
	625	+	132	8	20	22	10
	1250	+	119	8	30	20	14
	2500	+	159	7	26	25	13
	5000	+	138	9	31	23	14
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	630		198	
		0.1	—				450
	NaN ₃	0.5	—		439		
	9-AA	80	—				696
	2-AA	0.5	+				223
		1	+	542			
		2	+		123		
10		+			204		

空欄：試験せず

DMSO：ジメチルスルホキシド

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

3. 製剤を用いた試験成績概要

ファイター1 キロ粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：2.5%粒剤

[組成] イプフェンカルバゾン 2.5%
 鋳物質微粉等 97.5%

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット (Cr1:CD(SD))、8 週齢

体重：雌 180.8～204.9 g、各段階一群雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体に注射用水を加えて懸濁して 10 mL/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。投与前日の夕方から投与約 4 時間後まで絶食した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	全例で投与後 1 日に薬物混入便を観察、投与後 2 日には消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

全例で投与後 1 日に薬物混入便が観察された以外、一般状態に異常は認められなかった。全動物ともに通常の体重増加を示し、剖検所見での異常は認められなかった。

ファイター1 キロ粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：2.5%粒剤

[組成] イプフェンカルバゾン 2.5%
 鉱物質微粉等 97.5%

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット(Crl:CD(SD))、雄 8 週齢、雌 9 週齢

体重：雄 273.9~289.3 g、雌 217.1~236.4 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体に注射用水を加えて懸濁させ、投与前日に刈毛した背部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

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

雌雄ともに一般状態に異常は認められなかった。体重では、雌の 2000 mg/kg 投与群で投与後 7 日に対照群と比べて有意な体重増加が観察されたが、投与後 14 日では有意な体重増加が認められず、投与後 7 日に認められた有意な体重増加は偶発的なものであり、検体投与による影響はないものと考えられた。また、剖検所見での異常は認められなかった。

ファイター1 キロ粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

検体純度：2.5% 粒剤

[組成] イプフェンカルバゾン 2.5%
 鉱物質微粉等 97.5%

供試動物：NZW系ウサギ (Yac:NZW(KBL))、雄 16週齢、体重 2.52~2.55 kg、一群 3匹

観察期間：72時間

投与方法：剪毛したウサギの背部の投与部位に、約 2.5×2.5 cmの穴を開けた粘着剤付きフォームパッドを接着し、その開けられた穴に検体 0.5 gを適用し、さらに注射用水 0.5 mLで均一に湿らせてリント布で覆い貼布した。暴露時間は4時間とし、暴露後皮膚に残った検体は微温湯で除去した。

観察項目：暴露終了後、1、24、48及び72時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮と浮腫）の有無を肉眼で観察した。刺激性の変化は Draize 法の基準に従って採点した。皮膚一次刺激性指数は、1、24、48及び72時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の評点の合計を4で割り、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ3匹の値を平均して算出した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点*1	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

*1：判定基準の最高評点

暴露終了後、いずれの観察時間においても紅斑・痂皮、浮腫及びその他の皮膚反応は認められなかった。検体の皮膚一次刺激性指数は0であり、「無刺激物」と分類された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対する刺激性はないと結論された。

ファイター1 キロ粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：2.5% 粒剤

[組成] イプフェンカルバゾン 2.5%
 鉱物質微粉等 97.5%

供試動物：NZW 系ウサギ (Yac:NZW(KBL))、雄 16 週齢、体重 2.34~2.66 kg
 非洗眼群；3 匹、洗眼群；3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体の 0.1 mL 容量 (0.089 g) をウサギの右眼に適用し、3 匹は投与 30 秒後から注射用水 30 mL で 30 秒間洗眼した。左眼は洗眼対照眼とした。3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用 1、24、48 及び 72 時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。刺激性の変化は Draize 法に従って採点し、刺激性程度のカテゴリは Kay and Calandra の方法に従った。

結果：観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

項目		最高 ^{*1} 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
合計 ^{*2}		330	12	10	0	0		
平均 ^{*2}		110	4.0	3.3	0.0	0.0		

*1：判定基準の最高評点

*2：Draize 法による評価点

項目			最高*1 評点	適用後時間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
洗 眼 群	動物 番号 4	角膜	程度	4	0	0	0	0	
		混濁	面積	4	0	0	0	0	
		虹	彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
		動物 番号 5	角膜	程度	4	0	0	0	0
			混濁	面積	4	0	0	0	0
			虹	彩	2	0	0	0	0
	結膜		発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 6		角膜	程度	4	0	0	0	0
			混濁	面積	4	0	0	0	0
			虹	彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
		合 計*2			330	12	8	0	0
		平 均*2			110	4.0	2.7	0.0	0.0

*1: 判定基準の最高評点 *2: Draize 法による評価点

非洗眼群：投与 1 時間後には結膜発赤及び結膜浮腫が全例（3/3 例）に認められた。その後これらの刺激性変化は軽快し、投与 48 時間後までにすべて消失した。検体の刺激性を Kay and Calandra の方法で分類すると、MMTS (Maximum mean total score) は投与 1 時間後の 4.0 であり、暫定評価及び最終評価ともに「極軽度の刺激性あり」に分類された。

洗眼群：投与 1 時間後には結膜発赤及び結膜浮腫が全例（3/3 例）に認められた。その後これらの刺激性変化は軽快し、投与 48 時間後までにすべて消失した。MMTS は投与 1 時間後の 4.0 であった。

以上の結果から、検体のウサギの眼粘膜に対する刺激性は極軽度の刺激性があると結論された。また、眼刺激性に対する洗眼効果は認められなかった。

ファイター1 キロ粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 製-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：2.5% 粒剤

[組成] イプフェンカルバゾン 2.5%
 鉱物質微粉等 97.5%

供試動物：Hartley 系白色モルモット (Slc:Hartley)、雄 5 週齢、体重 315～381 g
 一群 10～20 匹(検体処置群 20 匹、陰性対照群 10 匹)

観察期間：30 日間

試験操作：[Buehler 法]

用量設定根拠；

観察項目：一般状態を毎日観察した。惹起後 24 時間及び 48 時間に貼付部位の皮膚反応(紅斑と浮腫の程度)を Magnusson & Kligman の判定基準(次表)に従って評価した。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化無し	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligman の基準：1969 年)

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%) ¹⁾	
				24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間
感作	惹起	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計				
		0		1	2		3	0	1	2		3			
検体	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒 (注射用水)	50% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照 ²⁾	DNCB (1.0%)	DNCB (0.1%)	10	0	0	4	6	10/10	0	0	4	6	10/10	100	100
	溶媒 (Olive oil)	DNCB (0.1%)	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

(注) 1) 陽性率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した動物数/使用動物数) × 100

2) 陽性対照群には背景データを使用した。(試験実施期間：2010. 1. 29～2010. 2. 28)

陽性対照物質：DNCB(1-chloro-2, 4-dinitrobenzene)

検体処置群では、惹起後 24 及び 48 時間でいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

24 及び 48 時間後における平均評点はいずれも 0 であり、陽性率は 0% であった。

以上の結果から、検体のモルモットの皮膚感作性は陰性であると結論された。

ウィナージャンボのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

検体純度：イブフェンカルバゾン 5.0% +プロモブチド 18.0%+ベンスルフロメチル 1.5%粒剤(ジャンボ)

[組成]	イブフェンカルバゾン	5.0%
	プロモブチド	18.0%
	ベンスルフロメチル	1.5%
	鉱物質微粉等	75.5%

供試動物：Sprague-Dawley系ラット(Cr1:CD(SD))、8週齢

体重；雌 181~190 g、各段階一群雌 3匹

観察期間：14日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を蒸留水に懸濁して 10 mL/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。投与前日の夕方から投与約 4 時間後まで絶食した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態での異常は認められなかった。全動物ともに通常の体重増加を示し、剖検所見での異常は認められなかった。

ウィナージャンボのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：イプフェンカルバゾン 5.0% +プロモブチド 18.0%+ベンスルフロメチル 1.5%粒剤(ジャンボ)

[組成]	イプフェンカルバゾン	5.0%
	プロモブチド	18.0%
	ベンスルフロメチル	1.5%
	鉱物質微粉等	75.5%

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット(Cr1:CD(SD))、雄 8 週齢、雌 8 週齢

体重；雄 250~262 g、雌 220~228 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体に蒸留水を加えて懸濁させ、投与前日に刈毛した背部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

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

雌雄ともに一般状態に異常はなく、塗布部位にも変化は認められなかった。雌雄ともに通常の体重増加を示し、剖検所見での異常は認められなかった。

ウィナージャンボのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：イプフェンカルバゾン 5.0% +プロモブチド 18.0%+ベンスルフロメチル 1.5%粒剤(ジャンボ)

[組成]	イプフェンカルバゾン	5.0%
	プロモブチド	18.0%
	ベンスルフロメチル	1.5%
	鉱物質微粉等	75.5%

供試動物：日本白色種ウサギ、雌 18 週齢、体重 3.20～3.30 kg、一群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：刈毛したウサギの背部に、検体 0.5 g を 2.5×2.5 cm のリント布に乗せて注射用水 0.5 mL で均一に湿らせて半閉塞貼布した。暴露時間は 4 時間とし、暴露後皮膚に残った検体は注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

観察項目：暴露終了後、1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮と浮腫）の有無を肉眼で観察した。刺激性の変化は Draize 法の基準に従って採点した。皮膚一次刺激性指数は、1、24、48 及び 72 時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の評点の合計を 4 で割り、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ 3 匹の値を平均して算出した。

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*1	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

*1：判定基準の最高評点

暴露終了後、いずれの観察時間においても紅斑・痂皮、浮腫及びその他の皮膚反応は認められなかった。検体の皮膚一次刺激性指数は 0 であり、「無刺激物」と分類された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対する刺激性はないと結論された。

ウィナージャンボのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

検体純度：イプフェンカルバゾン 5.0% +プロモブチド 18.0%+ベンスルフロメチル 1.5%粒剤(ジャンボ)

[組成]	イプフェンカルバゾン	5.0%
	プロモブチド	18.0%
	ベンスルフロメチル	1.5%
	鉱物質微粉等	75.5%

供試動物：日本白色種ウサギ、雌 15 週齢、体重 2.38~2.95 kg

非洗眼群；3 匹、洗眼群；3 匹

観察期間：9 日間

投与方法：検体の 0.1 mL 容量(0.0514~0.0567 g)をウサギの左眼に適用し、3 匹は投与 30 秒後から注射用水 100 mL で 30 秒間洗眼した。右眼は洗眼対照眼とした。3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用 1、24、48、72 及び 96 時間後に、その後は 9 日後まで 1 日 1 回、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。刺激性の変化は Draize 法に従って採点し、刺激性程度のカテゴリは Kay and Calandra の方法に従った。

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。

項目	最高*1 評点	適用後時間												
		1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	6日	7日	8日	9日			
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
		混濁 面積	4	2	3	4	3	3	2	1	1	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
		混濁 面積	4	2	3	4	3	3	2	2	2	1	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
		混濁 面積	4	2	3	4	4	3	3	2	1	1	0	
		虹 彩	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
結膜		発赤	3	1	2	2	2	1	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
合計*2	330	60	78	83	69	55	41	27	20	10	0			
平均*2	110	20.0	26.0	27.7	23.0	18.3	13.7	9.0	6.7	3.3	0.0			

*1：判定基準の最高評点

*2：Draize 法による評価点

項目			最高*1 評点	適用後時間						
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	
洗 眼 群	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0
			面積	4	0	2	2	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0	0
合 計*2			330	22	18	16	2	2	0	
平 均*2			110	7.3	6.0	5.3	0.7	0.7	0.0	

*1：判定基準の最高評点 *2：Draize 法による評価点

非洗眼群：投与1時間後には角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全例（3/3例）に認められた。その後結膜浮腫が軽快した一方で角膜混濁の面積の増大及び虹彩充血が認められ、投与48時間後には角膜混濁、結膜発赤及び分泌物が全例（3/3例）に、虹彩充血が1/3例に認められた。その後これらの刺激性変化は軽快し、9日後までにすべて消失した。検体の刺激性を Kay and Calandra の方法で分類すると、MMTS（Maximum mean total score）は投与48時間後の27.7であり、暫定評価及び最終評価ともに「中等度の刺激性あり」に分類された。

洗眼群：投与1時間後には結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全例（3/3例）に認められた。その後角膜混濁が1/3例に認められたものの、これらの刺激性変化は軽快し、投与5日後までにすべて消失した。MMTSは投与1時間後の7.3であり、非洗眼群と比較して低値を示した。

以上の結果から、検体のウサギの眼粘膜に対する刺激性は中等度の刺激性があると結論された。また、洗眼により刺激性の軽減が認められた。

ウィナージャンボのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：イプフェンカルバゾン 5.0% +プロモブチド 18.0%+ベンスルフロロンメチル 1.5%粒剤(ジャンボ)

[組成]	イプフェンカルバゾン	5.0%
	プロモブチド	18.0%
	ベンスルフロロンメチル	1.5%
	鉍物質微粉等	75.5%

供試動物：Hartley 系白色モルモット (Kwl:Hartley)、雌 5~6 週齢、体重 324~398 g
一群 10~20 匹(検体処置群 20 匹、陰性対照群 10 匹)

観察期間：30 日間

試験操作：[Buehler 法]

用量設定根拠；

観察項目：一般状態を毎日観察した。惹起後 24 時間及び 48 時間に貼付部位の皮膚反応(紅斑と浮腫の程度)を Magnusson & Kligman の判定基準(次表)に従って評価した。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化無し	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligman の基準：1969、1970 年)

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次表に示す。

群	感作		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%) ¹⁾	
				24時間後					48時間後					24時間	48時間
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒 (注射用水)	50% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性 対照 ²⁾	DNCB (1.0%)	DNCB (0.25%)	10	0	0	2	8	10/10	0	0	1	9	10/10	100	100
	溶媒 (エタノール)	DNCB (0.25%)	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

(注) 1) 陽性率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した動物数/使用動物数) × 100

2) 陽性対照群には背景データを使用した。(試験実施期間：2010. 3. 16~2010. 5. 27)

陽性対照物質：DNCB(1-chloro-2, 4-dinitrobenzene)

検体処置群では、惹起後 24 及び 48 時間でいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。24 及び 48 時間後における平均評点はいずれも 0 であり、陽性率は 0%であった。

以上の結果から、検体のモルモットの皮膚感作性は陰性であると結論された。

ウィナーフロアブルのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：イブフェンカルバゾン 5.0% +プロモブチド 18.0% +ベンスルフロロンメチル 1.4%水和剤
(フロアブル)

[組成]	イブフェンカルバゾン	5.0%
	プロモブチド	18.0%
	ベンスルフロロンメチル	1.4%
	水、界面活性剤等	75.6%

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット (Cr1:CD(SD))、8 週齢
体重；雌 195~202 g、各段階一群雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を蒸留水に懸濁して 10 mL/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。投与前日の夕方から投与約 4 時間後まで絶食した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態での異常は認められなかった。全動物ともに通常の体重増加を示し、剖検所見での異常は認められなかった。

ウィナーフロアブルのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：イプフェンカルバゾン 5.0% +プロモブチド 18.0% +ベンスルフロロンメチル 1.4%水和剤
(フロアブル)

[組成]	イプフェンカルバゾン	5.0%
	プロモブチド	18.0%
	ベンスルフロロンメチル	1.4%
	水、界面活性剤等	75.6%

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット (Cr1:CD(SD))、雄 8 週齢、雌 8 週齢
体重；雄 277～294 g、雌 225～238 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：所定量の検体を投与前日に刈毛した背部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織
の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

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

雌雄ともに一般状態に異常はなく、塗布部位にも変化は認められなかった。雌雄ともに通常の体重増加を示し、剖検所見での異常は認められなかった。

ウィナーフロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

検体純度：イプフェンカルバゾン 5.0% +プロモブチド 18.0% +ベンスルフロメチル 1.4%水和剤
(フロアブル)

[組成]	イプフェンカルバゾン	5.0%
	プロモブチド	18.0%
	ベンスルフロメチル	1.4%
	水、界面活性剤等	75.6%

供試動物：日本白色種ウサギ、雌 18 週齢、体重 3.39~3.79 kg、一群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：刈毛したウサギの背部に、検体 0.5 mL を 2.5×2.5 cm のリント布に均一に塗布して半閉塞貼布した。暴露時間は 4 時間とし、暴露後、皮膚に残った検体は注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

観察項目：暴露終了後、1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮と浮腫）の有無を肉眼で観察した。刺激性の変化は Draize 法の基準に従って採点した。皮膚一次刺激性指数は、1、24、48 及び 72 時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の評点の合計を 4 で割り、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ 3 匹の値を平均して算出した。

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*1	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

*1：判定基準の最高評点

暴露終了後、いずれの観察時間においても紅斑・痂皮、浮腫及びその他の皮膚反応は認められなかった。検体の皮膚一次刺激性指数は 0 であり、「無刺激物」と分類された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対する刺激性はないと結論された。

ウィナーフロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：イプフェンカルバゾン 5.0% +プロモブチド 18.0% +ベンスルフロメチル 1.4%水和剤
(フロアブル)

[組成]	イプフェンカルバゾン	5.0%
	プロモブチド	18.0%
	ベンスルフロメチル	1.4%
	水、界面活性剤等	75.6%

供試動物：日本白色種ウサギ、雌 15 週齢、体重 2.27~2.88 kg

非洗眼群；3 匹、洗眼群；3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体の 0.1 mL をウサギの左眼に適用し、3 匹は投与 30 秒後から注射用水 100 mL で 30 秒間洗眼した。右眼は洗眼対照眼とした。3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。
刺激性の変化は Draize 法に従って採点し、刺激性程度のカテゴリは Kay and Calandra の方法に従った。

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。

項目			最高 ^{*1} 評点	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
結膜		発赤	3	1	1	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	0	
合計 ^{*2}			330	10	2	0	0	
平均 ^{*2}			110	3.3	0.7	0.0	0.0	

*1：判定基準の最高評点 *2：Draize 法による評価点

項目		最高 ^{*1} 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
洗 眼 群	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
合 計 ^{*2}		330	2	0	0	0		
平 均 ^{*2}		110	0.7	0.0	0.0	0.0		

*1：判定基準の最高評点 *2：Draize 法による評価点

非洗眼群：投与 1 時間後には結膜発赤が全例（3/3 例）、分泌物が 2/3 例に認められた。その後これらの刺激性変化は軽快し、48 時間後までにすべて消失した。検体の刺激性を Kay and Calandra の方法で分類すると、MMTS (Maximum mean total score) は投与 1 時間後の 3.3 であり、暫定評価及び最終評価ともに「極軽度の刺激性あり」に分類された。

洗眼群：投与 1 時間後には結膜発赤が 1/3 例に認められた。その後、この刺激性変化は軽快し、投与 24 時間後までにすべて消失した。MMTS は投与 1 時間後の 0.7 であり、非洗眼群と比較して低値を示した。

以上の結果から、検体のウサギの眼粘膜に対する刺激性は極軽度の刺激性があると結論された。また、洗眼により刺激性の軽減が認められた。

ウィナーフロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 製-15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：イプフェンカルバゾン 5.0% +プロモブチド 18.0% +ベンスルフロメチル 1.4%水和剤
(フロアブル)

[組成]	イプフェンカルバゾン	5.0%
	プロモブチド	18.0%
	ベンスルフロメチル	1.4%
	水、界面活性剤等	75.6%

供試動物：Hartley 系白色モルモット (Kw1:Hartley)、雌 6 週齢、体重 320~425 g
一群 10~20 匹 (検体処置群 20 匹、陰性対照群 10 匹)

観察期間：30 日間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠；

観察項目：一般状態を毎日観察した。惹起後 24 時間及び 48 時間に貼付部位の皮膚反応(紅斑と浮腫の程度)を Magnusson & Kligman の判定基準(次表)に従って評価した。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化無し	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligman の基準：1969、1970 年)

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%) ¹⁾	
				24時間					48時間					24時間	48時間
感作	惹起	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計				
		0	1	2	3		0	1	2	3					
検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒 (注射用水)	100% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性 対照 ²⁾	DNCB (1.0%)	DNCB (0.25%)	10	0	0	2	8	10/10	0	0	1	9	10/10	100	100
	溶媒 (イタノル)	DNCB (0.25%)	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

- (注) 1) 陽性率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した動物数/使用動物数) × 100
 2) 陽性対照群には背景データを使用した。(試験実施期間：2010. 3. 16~2010. 5. 27)
 陽性対照物質：DNCB(1-chloro-2,4-dinitrobenzene)

検体処置群では、惹起後 24 及び 48 時間でいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。24 及び 48 時間後における平均評点はいずれも 0 であり、陽性率は 0% であった。
 以上の結果から、検体のモルモットの皮膚感作性は陰性であると結論された。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

代謝分解試験一覧表

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁															
運命-1 GLP	薬物動態、分布 血漿、組織及び代謝物の消長	ラット 1群雌雄 各4匹	単回経口投与 低用量;2mg/kg 高用量;100mg/kg 投与 6、12、24、 168 時間後に屠殺	<p>吸収：標識位置、用量、雌雄に係らず、速やかに吸収された。</p> <p>血漿中薬物動態：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>低用量</th> <th>高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax</td> <td>2～6 時間</td> <td>6～24 時間</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>0.7～1.2ppm</td> <td>11～23ppm</td> </tr> <tr> <td>半減期</td> <td>37～47 時間</td> <td>24～38 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>一次反応式に従い消失</p> <p>組織分布(168 時間後)： 赤血球、全血液、脾臓、肝臓、腎臓及び肺で比較的高い¹⁴Cが検出 雌雄差は小さかった。 組織への蓄積性はなかった。</p>		低用量	高用量	Tmax	2～6 時間	6～24 時間	Cmax	0.7～1.2ppm	11～23ppm	半減期	37～47 時間	24～38 時間	(2010)	代-7			
	低用量	高用量																			
Tmax	2～6 時間	6～24 時間																			
Cmax	0.7～1.2ppm	11～23ppm																			
半減期	37～47 時間	24～38 時間																			
運命-2 GLP	吸収、排泄	ラット 1群雌雄 各4匹	単回経口投与 低用量;2mg/kg 高用量;100mg/kg 168 時間後に屠殺	<p>排泄：投与 168 時間後の尿、糞及び呼気 () の排泄率(投与量比、%AD)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>低用量</th> <th>高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>44.48～ 67.59</td> <td>19.33～38.78</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>15.69～ 29.41</td> <td>54.68～69.38</td> </tr> <tr> <td>呼気</td> <td>19.54～ 25.59</td> <td>7.93～8.82</td> </tr> <tr> <td>体内残留</td> <td>2.74～5.85</td> <td>1.38～2.54</td> </tr> </tbody> </table> <p>代謝：投与量の5%を超える代謝物尿； [] [] [] 糞； 、イブフェンカルバゾン[A] 主要な代謝経路は で 及び し、その後 される経路であった。 であった。 は、 CO₂に まで代謝された。</p>		低用量	高用量	尿	44.48～ 67.59	19.33～38.78	糞	15.69～ 29.41	54.68～69.38	呼気	19.54～ 25.59	7.93～8.82	体内残留	2.74～5.85	1.38～2.54	(2010)	代-21 (吸収) 代-24 (排泄)
	低用量	高用量																			
尿	44.48～ 67.59	19.33～38.78																			
糞	15.69～ 29.41	54.68～69.38																			
呼気	19.54～ 25.59	7.93～8.82																			
体内残留	2.74～5.85	1.38～2.54																			

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
運命-3 GLP	胆汁排泄	ラット 1群雌雄各 4匹	単回経口投与 低用量;2mg/kg 高用量;100mg/kg 投与 48 時間に 屠殺	吸収率:低用量 88~91%、高用量 32~40%であった。 胆汁排泄率(投与量比、%AD): 低用量 31~37%AD、高用量 14 ~15%AD 雌雄差は小さかった。 胆汁排泄は主要な排泄経路の 一つに腸管循環が部分的に関与 代謝物: 投与量の 5%を超える代謝物はな かった。	(2010)	代 -34
運命 -4 GLP	植物 体内 運命	イネ	2.5% a. i. 粒剤 (w/w) 処理:1.25mga. i./ ポット(250ga. i./ha 相 当) 2回、田面水施用 イネ幼苗移植直後 及び 14 日後	1. 試料中の TRR レベル 玄米:0.035~0.078mg eq./kg 稲わら:0.403~0.812mg eq./kg 中間採取期の茎葉: 0.152~0.411mg eq./kg が の 2 倍以上 2. 抽出(溶媒及びソックスレー)可能画分 玄米:TRR の 35.0~70.6% 稲わら:TRR の 53.1~85.0% 中間茎葉:TRR の 66.1~89.3% が より多い 3. 主要な放射性成分(代謝物 TRR%) 玄米: 、イプフ エンカルバゾン[A]不検出 稲わら: イプフェンカルバゾン[A] (1.2~3.0%) 中間茎葉: イプフェンカルバゾン[A] (2.6~9.2%) 4. 抽出後残渣の特徴付け 主にリグニン及びヘミセルロース 画分に分布植物体構成成分に取り 込まれた。 5. 主要代謝経路 イプフェンカルバゾン[A]の代謝 経路は、 と続く さらに であった。 は またはさらに となった。	(2009)	代 -40

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
運命-5 GLP	好氣的湛水 土壌中運命	土壌	牛久土壌(埴壤土) 0.25mg/kg 乾土	1)放射能回収率(0~168日)95.0~103.6% 2)DT ₅₀ 400~420日 DT ₉₀ 1,327~1,729日 3)主要代謝物(168日後) イブフェンカルバゾン[A]66.9~73.6%、CO ₂ 0.4~1.9% 抽出後残渣 9.4~10.9% 4)代謝経路 と し、と の が生成した。	(2009)	代-54
運命-6 GLP	好氣的土壌中 運命	土壌	牛久土壌(埴壤土) 0.25mg/kg 乾土	1)放射能回収率(0~168日)99.7~101.5% 2)DT ₅₀ 568~646日 DT ₉₀ 1,886~2,154日 3)主要代謝物(168日後) イブフェンカルバゾン[A]81.4~84.5%、CO ₂ 0.9~6.6% 抽出後残渣 3.4~8.2% 4)代謝経路 と の間の し が生成した。 と の は検出されなかった。	(2009)	代-67
運命-7 GLP	加水分解	滅菌緩衝液	設定濃度:0.2mg/L pH:4,5,7,9 25℃、30日間	pH4,5,7で安定 pH9で速やかに分解 半減期DT ₅₀ :9.2~9.6日 主分解物:イブフェンカルバゾン[A]、	(2009)	代-78
運命-8 GLP	水中光分解	滅菌緩衝液(pH5) 及び 滅菌自然水(河川水)	設定濃度:0.2mg/L キノン光26.28W/m ² (300-400nm) 25℃、 緩衝液15日間 自然水9日間	半減期:緩衝液40~42日 自然水19~20日 半減期(北緯35°春の太陽光換算): 緩衝液134~143日 水田水64~68日 主分解物:イブフェンカルバゾン[A]、CO ₂ マイナー分解物: 量子収率(緩衝液): 2.941~3.157×10 ⁻⁵	(2010)	代-84
運命-9 GLP	土壌吸着	土壌5種 (OECDテストガイドライン土壌タイプ1,2,3,4,5)	試験温度25℃	供試土壌におけるK _F ^{ads} _{oc} は484~27714の範囲であり、検体は極めて低い移動性~中程度の移動性を示すものと考えられた。	(2010)	代-97

代謝分解物一覧表

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	イブフェンカルバゾン HX-13059	1-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド	

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

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

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

代謝分解物記号対照表

資料番号	報告書中で用いている代謝物記号	抄録中の記号
運命 -1～3		
運命-4		
運命- 5、6		
運命- 7、8		

1. 動物体内運命

1) ラットにおける吸収及び分布

(資料 運命-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

供試標識化合物

化学名	1-(2,4-dichlorophenyl)-N-(2,4-difluorophenyl)-N-isopropyl-1,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-triazole-4-carboxamide
化学構造	
標識化合物名	
コード名	
略 称	
比放射能	
放射化学的純度	

標識位置の選定理由：

【方法】

[予備試験]

[本試験]

1) 血中薬物動態試験

(1) 動物

Fischer 系ラット (F344/DuCr1)

6 日間試験環境で馴化

投与時 約 9 週齢、体重 雄 187~243 g、雌 134~147 g

投与後、各動物を個別ケージに収容し、実験に供した。

(2) 標識体

を除外した理由： での代謝様式は、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生を除き と同
一であった。したがって、当該部分構造の動態については で評価可能であ

ったため血中薬物動態本試験では を除外した。また、血中薬物動態予備試験において、 の血中動態は によく近似、あるいはより低レベルで推移することを確認し、 固有の動態が無いことを検証した。

(3) 用量設定

投与用量設定に際しては、被験物質の比放射能、毒性を考慮した。低用量試験群は放射性被験物質の比放射能から実施可能な最低用量として 2 mg/kg 体重に設定した。高用量群はその 50 倍の 100 mg/kg 体重に設定した。高用量は、「ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 10)」での最小中毒量における 1 日あたりの摂取量以上であり、何らかの臨床変化が期待できる用量である。

(4) 投与

適切な量の標識化合物を 3%ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPC) 水溶液に懸濁し、投与懸濁液を調製した後、1 回強制経口投与した。投与懸濁液の放射化学的純度は、投与前において用量 2 mg/kg で 98.81~99.05%、100 mg/kg で 97.63~98.29%であった。

(5) 試料採取

各試験群雌雄それぞれ 4 匹から血液試料を経時的 (表 2) に採取した。尾静脈からキャピラリーを用いて血液を採取し、一部を全血試料とし、残りを遠心分離により血漿と赤血球とに分離した。

(6) 放射エネルギーの測定

血漿は液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて直接、放射能を測定した。全血及び赤血球は酸化燃焼処理後、LSC を用いて放射能を測定した。

表 2 血中薬物動態試験：試験群及び調査項目

試験群	標識体	投与用量 mg/kg	匹数 雌/雄	血液採取時間	試験期間 (投与後屠殺 時間)
Control	—	—	1/1	120	120
4A		2	4/4	0.25, 0.5, 1, 2, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120	120
4B		100	4/4	0.5, 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120	120
5A		2	4/4	0.25, 0.5, 1, 2, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120	120
5B		100	4/4	0.5, 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120	120

表 3 血中薬物動態試験：試験群及び投与懸濁液の投与量

試験群	標識体	目標投与量 mg/kg 体重	雌雄	実投与量*1 [mg/kg 体重]	放射能 [dpm]	投与液量 mL/kg 体重	投与放射能 μCi/kg 体重
4A		2	雄	2.046	177,600	9.56	163.70
			雌	2.035	177,600	9.51	162.83
4B		100	雄	113.229	3552	9.72	181.17
			雌	114.419	3552	9.82	183.07
5A		2	雄	2.156	177,600	9.58	172.52
			雌	2.161	177,600	9.60	172.87
5B		100	雄	109.780	3552	9.84	175.65
			雌	107.221	3552	9.61	171.55

*1：実投与量は投与懸濁液の測定濃度及び投与時のラット体重に基づく。

2) 組織分布試験

(1) 動物

Fischer 系ラット (F344/DuCr1)

34 日間試験環境で馴化

投与時 約 13 週齢、体重 雄 201~273 g、雌 126~183 g

投与後、各動物を個別ケージに収容し、実験に供した。

(2) 標識体

(3) 用量設定

1. 血中薬物動態試験と同じ。

(4) 投与 (表 5)

1. 血中薬物動態試験と同じ。ただし、投与懸濁液の放射化学的純度は、投与前において用量 2 mg/kg で 98.61~98.89%、100 mg/kg で 98.70~99.45%であった。

(5) 試料採取

各試験群雌雄それぞれ 3 匹を各採取時 (表 4) に安楽死させ、血液及び組織試料を採取した。採取時間は、血中薬物動態試験における血漿中放射能濃度が最高濃度 (C_{max}) になった到達時間 (T_{max}、2~24 時間) より低用量及び高用量各々投与 6 時間後及び 12 時間後、半減期に相当する投与 48 時間後及び最終時点の投与 168 時間後とした。血液は屠殺後に大静脈から採取した。一部は全血試料とし、残りは遠心分離により血漿と赤血球とに分離した。組織は屠殺後直ちに摘出し、秤量した。

表 4 組織分布試験：試験群及び調査項目

試験群	標識体	投与用量 mg/kg	匹数 雌/雄	採取時間 (投与後屠殺時間)	採取試料
Control	—	—	1/1	120	血液、脳、下垂体、甲状腺、 胸腺、肺、心筋、肝臓、腎臓、副 腎、脾臓、膵臓、膀胱、 脂肪組織、皮膚、骨格筋、骨髄、 骨、前立腺、精巣、精巣上体、卵 巣、子宮（卵管を含む）、 消化管（内容物を含む）、 残部体組織
6 A		2	3/3	6	
6 B		2	3/3	48	
6 C		2	3/3	168	
6 D		100	3/3	12	
6 E		100	3/3	48	
6 F		100	3/3	168	
7 A		2	3/3	6	
7 B		2	3/3	48	
7 C		2	3/3	168	
7 D		100	3/3	12	
7 E		100	3/3	48	
7 F		100	3/3	168	

表 5 薬物動態試験：試験群及び投与懸濁液の投与量

試験群	標識体	投与用量 mg/kg	採取 時間	雌雄	実投与量* [mg/kg 体重]	放射能 [dpm]	投与液量 mL/kg 体重	投与放射能 μ Ci/kg 体重
6 A		2	6	雄	1.828	177,600	9.78	146.26
				雌	1.802			144.18
6 B		2	48	雄	1.843	177,600	9.86	147.45
				雌	1.856			148.46
6 C		2	168	雄	1.831	177,600	9.79	146.51
				雌	1.805			144.42
6 D		100	12	雄	91.193	3552	9.81	145.91
				雌	90.023			144.04
6 E		100	48	雄	92.441	3552	9.95	147.91
				雌	90.710			145.14
6 F		100	168	雄	90.418	3552	9.73	144.67
				雌	89.404			143.05
7 A		2	6	雄	1.766	177,600	9.81	141.26
				雌	1.771			141.72
7 B		2	48	雄	1.761	177,600	9.78	140.90
				雌	1.794			143.52
7 C		2	168	雄	1.793	177,600	9.96	143.44
				雌	1.724			137.92
7 D		100	12	雄	98.285	3552	9.92	157.26
				雌	97.183			155.49
7 E		100	48	雄	97.163	3552	9.80	155.46
				雌	98.406			157.45
7 F		100	168	雄	97.404	3552	9.83	155.85
				雌	97.057			155.29

*1：実投与量は投与懸濁液の測定濃度及び投与時のラット体重に基づく。

(6) 放射エネルギーの測定

血漿は液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて直接、放射能を測定した。
 全血及び赤血球は酸化燃焼処理後、LSC を用いて放射能を測定した。組織は可溶化剤で可溶化処理または酸化燃焼処理後、LSC を用いて放射エネルギーを測定した。

【結果】

1) 血中薬物動態試験

(1) 血漿中イブフェンカルバゾンの薬物動態

及び、低用量及び高用量、雌雄ともに放射能は血漿に速やかに吸収され、約24~47時間の半減期で消失した。消失は一次反応式に従った。最高濃度(Cmax)への到達時間(Tmax)は低用量で2~6時間、高用量で6~24時間であった。投与用量比が50であるのに対して、Cmaxの投与用量間比は 31.8~33.8及び 12.0~17.7、AUC_{0-∞}は 28.5~39.3及び 17.2~23.8であった。性差は 標識体ともに高用量のAUC_{0-∞}で雌の方が雄より高かった。

表6 血漿中放射エネルギー濃度の推移

単位：ppm eq.

試験群 標識体	4A		4B		5A		5B	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
用量	2 mg/kg		100 mg/kg		2 mg/kg		100 mg/kg	
投与後時間(h)								
0.25	0.180	0.310	--	--	0.258	0.419	--	--
0.5	0.346	0.453	2.843	3.690	0.514	0.724	2.374	3.542
1	0.468	0.551	6.770	6.479	0.643	0.885	4.248	5.499
2	0.616	0.677	11.927	10.418	0.848	1.087	6.278	9.359
6	0.662	0.661	21.030	18.784	0.946	1.219	8.334	16.835
12	0.413	0.447	19.908	22.915	0.759	0.965	11.319	20.404
24	0.231	0.268	10.613	19.995	0.533	0.706	10.919	21.540
36	--	--	3.876	9.092	--	--	8.812	17.963
48	0.135	0.158	4.269	7.062	0.316	0.470	6.648	13.797
72	0.102	0.109	2.038	4.392	0.208	0.333	4.602	9.493
96	0.068	0.076	1.153	2.004	0.165	0.246	3.484	7.397
120	0.048	0.056	0.453	1.378	0.123	0.191	1.642	3.383

--：試料採取なし

表7 血漿中イブフェンカルバゾンの薬物動態

試験群	標識体	投与用量 mg/kg	雌雄	Tmax (時間)	Cmax ($\mu\text{g eq.}/\text{g}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g eq.}/\text{g}\cdot\text{h}$)	半減期 (時間)
4A		2	雄	6	0.662	23.49	37.39
			雌	2	0.677	26.11	37.75
4B		100	雄	6	21.030	670.19	23.68
			雌	12	22.915	1024.85	26.31
5A		2	雄	6	0.946	48.66	41.97
			雌	6	1.219	70.65	47.03
5B		100	雄	12	11.319	834.82	37.51
			雌	24	21.540	1682.87	38.40

(2) 全血中イブフェンカルバゾンの薬物動態

及び、低用量及び高用量、雌雄ともに放射能は血液に速やかに吸収され、約63~93時間の半減期で消失した。消失は一次反応式に従った。Tmaxは低用量で2~6時間、高用量で24時間であった。投与用量比50に対して、Cmaxの投与用量間比は6.5~8.3及び12.3~17.5、AUC_{0-∞}は13.1~14.6及び18.5~23.6であった。性差はの高用量のCmaxで雌の方が雄より高かった。

表8 全血中放射能濃度の推移

単位：ppm eq.

試験群	4A		4B		5A		5B	
	標識体		標識体		標識体		標識体	
用量	2 mg/kg		100 mg/kg		2 mg/kg		100 mg/kg	
雌雄	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後時間(h)								
0.25	1.196	1.676	--	--	0.262	0.373	--	--
0.5	2.929	3.001	16.265	15.487	0.735	0.873	4.617	4.863
1	4.477	4.910	21.828	21.633	1.194	1.548	9.025	12.742
2	6.211	6.525	30.933	29.936	1.509	1.905	12.742	19.435
6	6.505	6.327	36.486	33.667	1.327	1.724	12.170	24.713
12	4.613	5.380	40.419	40.448	1.106	1.476	16.787	30.162
24	3.044	4.486	42.132	54.307	0.900	1.231	18.504	33.285
36	--	--	30.843	41.424	--	--	15.564	28.571
48	1.332	2.025	26.327	36.840	0.733	0.977	13.770	24.362
72	1.021	1.307	20.282	27.607	0.593	0.745	11.351	18.754
96	0.916	1.076	18.502	23.068	0.521	0.617	9.859	15.754
120	0.761	0.898	14.174	18.088	0.429	0.500	8.363	12.397

--：試料採取なし

表 9 全血中イブフェンカルバゾンの薬物動態

試験群	標識体	投与用量 mg/kg	雌雄	Tmax (時間)	Cmax ($\mu\text{g eq./g}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g eq./g}\cdot\text{h}$)	半減期 (時間)
4A		2	雄	6	6.505	338.00	93.04
			雌	2	6.525	376.53	63.16
4B		100	雄	24	42.132	4434.62	67.65
			雌	24	54.307	5493.30	64.07
5A		2	雄	2	1.509	137.25	82.99
			雌	2	1.905	161.64	70.11
5B		100	雄	24	18.504	2542.70	87.48
			雌	24	33.285	3818.14	68.70

2) 組織分布試験

Tmaxに相当する投与6時間後(低用量)または12時間後(高用量)にはすべての組織に放射能が分布したが、168時間後までには減少した。168時間後において最も高い放射能濃度が認められた組織は赤血球、全血液、脾臓、肝臓、腎臓及び肺であった。組織中放射能における性差は小さかった。

低用量投与群：

では赤血球の¹⁴C濃度が最も高く(1.53~1.98 mg eq./kg)、次いで全血液(0.95~1.16 mg eq./kg)が高かった。他に、脾臓(0.42~0.68 mg eq./kg)、肝臓(0.29~0.34 mg eq./kg)、腎臓(0.24~0.26 mg eq./kg)及び肺(0.23~0.29 mg eq./kg)が高かった。血漿中¹⁴C濃度(0.04~0.06 mg eq./kg)に対する比率は、赤血球35~37倍、全血液20~23倍、脾臓10~12倍、肝臓6~7倍、腎臓5~6倍及び肺5倍であった。

では赤血球の¹⁴C濃度が最も高く(0.65~0.77 mg eq./kg)、次いで全血液(0.54~0.60 mg eq./kg)が高かった。他に、肝臓(0.20~0.23 mg eq./kg)が高かった。血漿中¹⁴C濃度(0.12~0.18 mg eq./kg)に対する比率は、赤血球4~6倍、全血液3~5倍及び肝臓1~2倍であった。

に比べて 赤血球及び全血中¹⁴C濃度が高い傾向が認められた。

高用量投与群：

では赤血球の¹⁴C濃度が最も高く(32.97~39.75 mg eq./kg)、次いで全血液(17.13~21.94 mg eq./kg)が高かった。他に、脾臓(10.15~12.15 mg eq./kg)、肝臓(3.58~4.43 mg eq./kg)、腎臓(3.96~4.39 mg eq./kg)及び肺(2.86~4.44 mg eq./kg)が高かった。血漿中¹⁴C濃度(0.44~0.87 mg eq./kg)に対する比率は、赤血球47~77倍、全血液26~40倍、脾臓15~23倍、肝臓5~8倍、腎臓5~9倍及び肺5~7倍であった。

では赤血球の¹⁴C濃度が最も高く(19.35~26.76 mg eq./kg)、次いで全血液(11.88~14.56 mg eq./kg)が高かった。血漿中¹⁴C濃度(2.24~4.08 mg eq./kg)に対する比率は、赤血球7~9倍、全血液4~5倍であった。

に比べて 赤血球及び全血中¹⁴C濃度が高い傾向が認められた。

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

申請者注：

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

表 10-1 、組織における放射能残留量（投与量比） 単位：%AD

試験群	6A						6B					
	2 mg/kg						100 mg/kg					
標識体												
用量												
雌雄	雄			雌			雄			雌		
時間	6	48	168	6	48	168	12	48	168	12	48	168
血液	20.49	6.72	3.45	19.80	7.74	4.10	2.37	1.99	1.28	2.72	2.60	1.53
血漿	1.61	0.46	0.10	1.63	0.52	0.13	0.52	0.12	0.02	0.73	0.18	0.04
赤血球	14.17	4.42	2.06	13.49	5.02	2.59	1.42	1.35	0.91	1.51	1.75	1.03
副腎	0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
骨	2.14	0.38	0.08	2.44	0.57	0.10	0.24	0.10	0.03	0.42	0.17	0.04
骨髄	1.46	0.23	0.06	1.52	0.35	0.07	0.15	0.06	0.02	0.22	0.12	0.03
脳	0.32	0.04	<0.01	0.47	0.06	0.01	0.09	0.01	<0.01	0.18	0.04	<0.01
カーカス	6.09	2.04	0.60	5.59	1.85	0.77	22.27	0.61	0.25	14.06	0.66	0.30
精巣上体	0.06	0.01	<0.01	NA	NA	NA	0.02	<0.01	<0.01	NA	NA	NA
眼	0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
脂肪組織	3.62	0.77	0.06	6.95	0.83	0.06	0.92	0.35	0.03	2.33	0.44	0.03
心臓	0.24	0.04	0.01	0.27	0.07	0.02	0.05	0.01	<0.01	0.08	0.02	0.01
消化管*1	36.02	4.28	0.22	32.96	4.10	0.28	56.65	2.10	0.07	60.01	1.58	0.08
腎臓	1.23	0.31	0.10	0.69	0.28	0.11	0.29	0.11	0.04	0.20	0.10	0.04
肝臓	5.49	2.39	0.63	6.01	2.44	0.69	1.43	0.75	0.15	1.74	0.80	0.18
肺	0.43	0.16	0.05	0.56	0.23	0.08	0.07	0.04	0.01	0.12	0.06	0.02
リンパ節	0.12	0.01	<0.01	0.16	0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	0.06	<0.01	<0.01
骨格筋	8.62	1.04	0.14	9.47	1.49	0.27	2.67	0.41	0.05	3.72	0.81	0.06
卵巣	NA	NA	NA	0.03	0.01	<0.01	NA	NA	NA	0.01	<0.01	<0.01
脾臓	0.10	0.04	0.01	0.22	0.06	0.01	0.04	0.01	<0.01	0.06	0.02	<0.01
下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
前立腺	0.03	<0.01	<0.01	NA	NA	NA	<0.01	<0.01	<0.01	NA	NA	NA
皮膚	9.16	0.68	0.22	9.46	1.09	0.31	2.36	0.44	0.09	3.67	0.48	0.10
脾臓	0.21	0.06	0.05	0.24	0.10	0.10	0.03	0.02	0.03	0.09	0.04	0.04
精巣	0.28	0.05	0.01	NA	NA	NA	0.07	0.02	<0.01	NA	NA	NA
胸腺	0.04	0.01	<0.01	0.06	0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
膀胱	0.02	0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
子宮	NA	NA	NA	0.07	0.02	<0.01	NA	NA	NA	0.03	0.01	<0.01

*1：消化管（内容物を含む）、 NA：測定せず、 ND：不検出

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

表 10-2 、組織における放射能残留量（投与量比） 単位：%AD

試験群	7A						7B					
	2 mg/kg						100 mg/kg					
標識体												
用量	2 mg/kg						100 mg/kg					
雌雄	雄			雌			雄			雌		
時間	6	48	168	6	48	168	12	48	168	12	48	168
血液	4.31	2.77	1.99	5.07	3.32	2.25	1.43	1.03	0.80	1.70	1.70	0.96
血漿	3.08	1.20	0.27	3.39	1.18	0.42	0.88	0.62	0.09	1.26	0.64	0.17
赤血球	1.33	1.22	0.88	1.16	1.01	1.07	0.50	0.39	0.48	0.38	0.86	0.65
副腎	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
骨	0.41	0.13	0.06	0.71	0.19	0.10	0.14	0.05	0.03	0.17	0.12	0.04
骨髓	0.26	0.10	0.03	0.35	0.04	0.04	0.07	0.02	0.01	0.10	0.03	0.02
脳	0.05	0.01	0.01	0.08	0.02	0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.01	<0.01
カーカス	2.41	1.57	0.72	6.55	2.11	0.86	18.48	0.42	0.27	15.38	0.63	0.44
精巣上体	0.02	0.01	<0.01	NA	NA	NA	0.01	<0.01	<0.01	NA	NA	NA
眼	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪組織	3.10	0.69	0.03	4.69	0.69	0.06	0.90	0.27	0.01	1.64	0.32	0.02
心臓	0.05	0.02	0.01	0.06	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01
消化管*1	43.42	1.62	0.11	35.15	1.47	0.13	59.28	1.10	0.04	54.55	1.35	0.06
腎臓	0.89	0.10	0.06	0.44	0.14	0.09	0.15	0.04	0.02	0.10	0.06	0.02
肝臓	1.13	0.82	0.46	1.17	0.69	0.51	1.10	0.21	0.11	1.01	0.23	0.12
肺	0.14	0.06	0.04	0.22	0.09	0.05	0.04	0.03	0.01	0.06	0.05	0.02
リンパ節	0.08	0.01	ND	0.10	0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01
骨格筋	2.76	0.79	0.35	3.06	0.93	0.53	0.99	0.31	0.17	1.09	0.45	0.19
卵巣	NA	NA	NA	0.02	0.01	<0.01	NA	NA	NA	0.01	<0.01	<0.01
膵臓	0.08	0.01	0.01	0.15	0.02	0.01	0.03	0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01
下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	ND	<0.01	<0.01
前立腺	0.02	<0.01	<0.01	NA	NA	NA	0.01	<0.01	<0.01	NA	NA	NA
皮膚	5.04	0.80	0.31	11.25	1.12	0.63	2.15	0.34	0.14	2.01	0.65	0.20
脾臓	0.03	0.01	0.01	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
精巣	0.11	0.04	0.01	NA	NA	NA	0.04	0.02	0.01	NA	NA	NA
胸腺	0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
膀胱	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
子宮	NA	NA	NA	0.04	0.02	0.01	NA	NA	NA	0.01	0.01	<0.01

*1：消化管（内容物を含む）、 NA：測定せず、 ND：不検出

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

表 11-1 組織における放射能残留量 (濃度) 単位: ppm eq.

試験群	6A						6B					
	2 mg/kg						100 mg/kg					
標識体	雄			雌			雄			雌		
用量	6	48	168	6	48	168	12	48	168	12	48	168
血液	6.100	1.975	0.948	5.886	2.156	1.161	31.820	30.017	17.129	36.910	35.726	21.936
血漿	0.760	0.215	0.042	0.766	0.230	0.057	11.116	2.978	0.437	15.762	3.898	0.872
赤血球	11.408	3.502	1.529	10.925	3.777	1.979	51.679	54.771	32.965	55.211	65.064	39.748
副腎	1.614	0.238	0.064	1.646	0.307	0.074	14.451	4.754	1.137	20.820	6.322	1.649
骨	0.680	0.121	0.023	0.767	0.167	0.030	3.450	1.593	0.364	5.992	2.536	0.608
骨髓	3.206	0.496	0.112	3.310	0.720	0.142	15.047	6.545	1.604	22.414	12.134	3.050
脳	0.798	0.097	0.011	0.773	0.100	0.017	9.405	1.837	0.220	13.170	2.843	0.261
カーカス	0.657	0.108	0.023	0.764	0.120	0.033	30.964	2.204	0.441	26.850	2.639	0.563
精巣上体	0.442	0.069	0.009	NA	NA	NA	5.187	1.049	0.166	NA	NA	NA
眼	0.263	0.050	0.005	0.270	0.056	0.007	3.762	1.100	0.095	5.247	1.632	0.121
脂肪組織	0.972	0.206	0.016	1.832	0.208	0.017	11.180	4.736	0.313	28.519	5.420	0.401
心臓	1.561	0.274	0.070	1.490	0.357	0.095	14.745	4.868	1.084	19.230	6.198	2.142
消化管 *1	9.551	0.971	0.046	7.084	0.806	0.056	519.1	26.448	0.791	497.4	16.248	0.832
腎臓	3.058	0.760	0.240	1.583	0.539	0.264	32.888	13.286	3.961	20.772	10.321	4.393
肝臓	2.903	1.098	0.287	3.153	1.121	0.338	33.870	17.141	3.578	40.508	17.636	4.434
肺	2.197	0.735	0.228	2.104	0.802	0.290	14.421	7.685	2.857	20.460	9.494	4.444
リンパ節	1.717	0.125	0.028	2.354	0.138	0.036	16.597	2.415	0.477	28.856	3.047	0.622
骨格筋	0.361	0.043	0.005	0.394	0.058	0.011	5.046	0.874	0.090	7.092	1.550	0.124
卵巣	NA	NA	NA	0.975	0.215	0.089	NA	NA	NA	15.392	3.900	1.731
膵臓	0.817	0.206	0.037	0.979	0.242	0.049	11.055	2.701	0.522	15.450	3.745	0.752
下垂体	1.580	0.200	0.067	0.815	0.201	0.068	6.536	3.671	2.513	12.265	4.680	2.217
前立腺	0.698	0.069	0.011	NA	NA	NA	6.250	1.673	0.196	NA	NA	NA
皮膚	0.875	0.064	0.020	0.923	0.098	0.029	10.256	2.152	0.368	16.007	2.109	0.487
脾臓	1.863	0.501	0.416	1.843	0.693	0.678	11.447	9.069	10.151	30.556	12.956	12.153
精巣	0.468	0.080	0.021	NA	NA	NA	6.390	1.431	0.363	NA	NA	NA
胸腺	0.616	0.096	0.019	0.561	0.105	0.027	6.528	2.190	0.345	8.923	2.262	0.451
甲状腺	1.246	0.175	0.057	0.579	0.147	0.068	6.174	2.420	0.852	9.628	3.291	1.498
膀胱	1.278	0.505	0.195	0.780	0.504	0.196	20.562	5.569	1.716	11.343	5.251	1.649
子宮	NA	NA	NA	0.570	0.135	0.028	NA	NA	NA	10.523	2.725	0.500

*1: 消化管 (内容物を含む)、 NA: 測定せず、 ND: 不検出

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

表 11-2 、組織における放射能残留量（濃度） 単位：ppm eq.

試験群	7A						7B					
	2 mg/kg						100 mg/kg					
標識体												
用量	2 mg/kg						100 mg/kg					
雌雄	雄			雌			雄			雌		
時間	6	48	168	6	48	168	12	48	168	12	48	168
血液	1.215	0.767	0.537	1.455	0.944	0.597	22.696	15.918	11.883	26.599	26.509	14.562
血漿	1.378	0.528	0.116	1.542	0.535	0.178	22.151	15.217	2.238	31.341	15.903	4.077
赤血球	1.015	0.910	0.646	0.896	0.778	0.765	21.463	16.379	19.351	16.068	36.225	26.761
副腎	0.488	0.165	0.074	0.686	0.218	0.132	9.072	3.851	2.046	12.889	5.455	2.963
骨	0.122	0.039	0.018	0.216	0.057	0.027	2.321	0.864	0.415	2.848	1.922	0.679
骨髓	0.547	0.198	0.058	0.746	0.075	0.079	8.423	2.258	1.105	12.176	3.245	1.701
脳	0.115	0.021	0.014	0.127	0.025	0.015	2.321	0.554	0.355	2.335	0.782	0.425
カーカス	0.302	0.086	0.031	0.597	0.114	0.045	28.758	1.661	0.711	26.087	2.625	1.057
精巣上体	0.173	0.049	0.019	NA	NA	NA	2.685	0.847	0.432	NA	NA	NA
眼	0.086	0.017	0.007	0.086	0.019	0.009	1.407	0.388	0.170	1.644	0.586	0.246
脂肪組織	0.791	0.171	0.007	1.215	0.177	0.013	12.913	3.735	0.158	23.136	4.469	0.322
心臓	0.301	0.129	0.068	0.350	0.170	0.088	5.097	3.081	1.825	6.894	5.015	2.740
消化管 ^{*1}	9.853	0.341	0.024	7.599	0.274	0.023	669.7	14.456	0.540	564.3	14.065	0.707
腎臓	2.164	0.222	0.149	0.975	0.311	0.185	20.003	4.929	2.054	12.132	7.324	2.957
肝臓	0.554	0.362	0.201	0.594	0.330	0.225	29.260	4.692	2.645	28.802	5.514	3.070
肺	0.608	0.275	0.150	0.742	0.346	0.176	10.439	6.122	3.189	12.517	9.064	4.571
リンパ節	1.368	0.087	0.023	1.646	0.124	0.059	19.710	2.238	0.634	26.122	2.666	1.243
骨格筋	0.110	0.031	0.013	0.124	0.037	0.020	2.211	0.673	0.349	2.394	0.981	0.404
卵巣	NA	NA	NA	0.558	0.216	0.124	NA	NA	NA	9.810	5.872	2.606
膵臓	0.453	0.063	0.028	0.529	0.088	0.041	8.342	1.410	0.765	5.185	2.620	0.962
下垂体	0.308	0.074	0.037	0.190	0.137	0.052	2.834	2.326	1.242	3.843	2.469	1.784
前立腺	0.314	0.035	0.013	NA	NA	NA	6.156	1.033	0.272	NA	NA	NA
皮膚	0.457	0.071	0.027	1.037	0.102	0.054	10.956	1.677	0.685	10.025	3.259	0.997
脾臓	0.269	0.105	0.077	0.284	0.171	0.117	6.629	3.189	2.383	4.931	3.685	3.015
精巣	0.239	0.068	0.020	NA	NA	NA	3.868	1.366	0.479	NA	NA	NA
胸腺	0.195	0.048	0.023	0.175	0.055	0.027	3.315	1.109	0.478	3.382	1.538	0.736
甲状腺	0.303	0.087	0.062	0.310	0.157	0.077	4.972	2.072	1.137	6.597	3.233	2.441
膀胱	1.192	0.265	0.139	0.954	0.317	0.154	19.598	5.466	2.445	13.183	8.037	3.181
子宮	NA	NA	NA	0.347	0.164	0.057	NA	NA	NA	6.568	4.759	1.549

*1：消化管(内容物を含む)、 NA：測定せず、 ND：不検出

図1 低用量 (2 mg/kg 体重) における血漿中放射能濃度曲線

上段： 、下段：

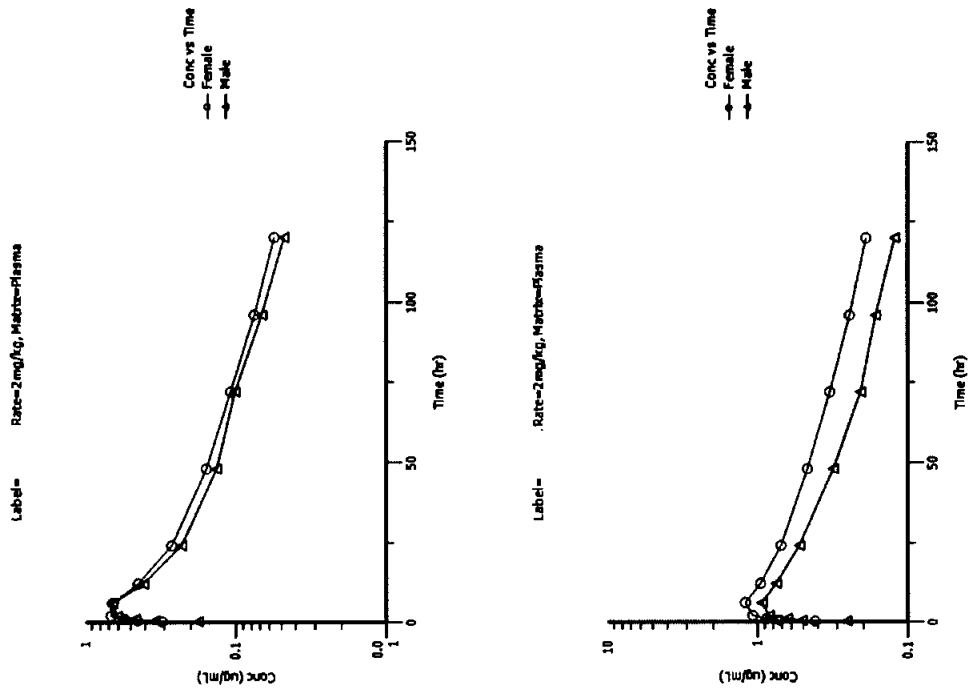
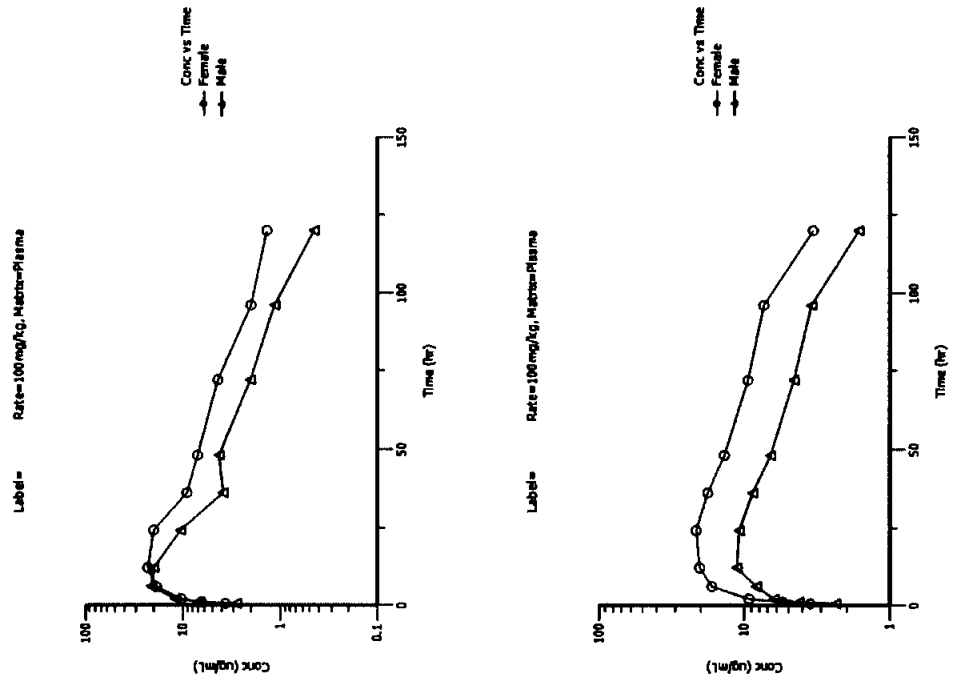


図2 高用量 (100 mg/kg 体重) における血漿中放射能濃度曲線

上段： 、下段：



2) ラットにおける 投与での組織分布試験 (資料 運命-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

供試標識化合物

化学名	1-(2,4-dichlorophenyl)-N-(2,4-difluorophenyl)-N-isopropyl-1,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-triazole-4-carboxamide
化学構造	
標識化合物名	
コード名	
略 称	
比放射能	
放射化学的純度	

標識位置の選定理由:

【方法】

本試験は、(3)排泄バランス試験と共用で行った。

1) 動物

Fischer 系ラット (F344/DuCr1Cr1j)

4~9 日間試験環境で馴化

投与時 9 週齢、体重 雄約 200 g、雌約 130 g

2) 標識体

3) 用量設定

4) 投与

適切な量の標識化合物を 3%ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPC) 水溶液に懸濁し、投与懸濁液を調製した後、1 回強制経口投与した。投与懸濁液の放射化学的純度は使用期間を通じて 以上であった。

表 12 試験群及び投与量

標識体	目標投与量 mg/kg 体重	雌雄	匹数	投与時 体重 g	実投与量*1 [mg/kg 体重]	投与放射能量 MBq/kg 体重	投与液量 g/kg 体重	放射能 [dpm/ μ g]
	2	雄	4	188.5	2.01	7.51	9.94	224229.3
		雌	4	131.3	2.02	7.53	9.97	224229.3
	100	雄	4	199.5	100.09	7.39	9.77	4430.6
		雌	4	131.1	100.76	7.44	9.84	4430.6

*1: 実投与量は投与懸濁液の測定濃度及び投与時のラット体重に基づく。

5) 試料採取

組織: 投与 168 時間後 (最終調査時点)

血液を採取後、以下の組織と残部の体組織をそれぞれ採取した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心筋、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、膀胱、脂肪組織、皮膚、骨格筋、骨髄、骨、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮 (卵管を含む)、消化管 (内容物を含む)

6) 放射エネルギーの測定

液体試料: 全血、血漿及び赤血球以外の液体試料は、液体シンチレーションカウンターで直接放射エネルギーを測定した。

全血、血漿及び赤血球: 組織溶解剤により可溶化処理後、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。

組織: 組織溶解剤により可溶化処理後、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。

骨、残部体組織: 酸化燃焼処理後、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。

【結果】

1) 、投与 168 時間後の組織分布

低用量投与群では、肺の ^{14}C 濃度が最も高く (0.46~0.75 mg eq./kg)、次いで肝臓が高かった。血漿中 ^{14}C 濃度は 0.03~0.04 mg eq./kg であった。肺の ^{14}C 濃度は血漿中 ^{14}C 濃度の 16~18 倍であった。全血及び赤血球の ^{14}C 濃度は 0.10 及び 0.17~0.18 mg eq./kg であった。

高用量群では、肝臓 (4.26~6.30 mg eq./kg) 及び肺 (4.90~5.77 mg eq./kg) で高く、血漿中 ^{14}C 濃度 (0.56~0.59 mg eq./kg) のそれぞれ 7~11 倍及び 9~10 倍であった。全血及び赤血球の ^{14}C 濃度は 1.87~2.12 及び 3.38~3.81 mg eq./kg であった。

表 13 組織における放射能残留量 (168 時間後)

標識体	濃度、mg eq./kg (またはL)				投与量比、%AD			
	2 mg/kg		100 mg/kg		2 mg/kg		100 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	0.1027	0.1037	2.1163	1.8672	0.3275	0.3291	0.1355	0.1188
血漿	0.0282	0.0410	0.5554	0.5912	0.0567	0.0820	0.0903	0.0795
赤血球	0.1750	0.1686	3.8120	3.3818	0.2063	0.1978	0.0903	0.0795
副腎	0.1621	0.1842	3.0932	2.6210	0.0014	0.0030	0.0005	0.0008
骨	0.0592	0.0688	1.1480	0.9934	0.1767	0.2044	0.0688	0.0592
骨髓	0.1028	0.1277	2.2095	2.4962	0.0445	0.0550	0.0192	0.0216
脳	0.0450	0.0570	0.8386	0.7864	0.0212	0.0360	0.0076	0.0101
カーカス	NC	NC	NC	NC	4.4848	4.7151	1.8553	1.5254
精巣上体	0.0814	NA	1.6948	NA	0.0080	NA	0.0035	NA
脂肪組織	0.0503	0.0456	0.8293	0.8423	0.1777	0.1603	0.0588	0.0594
心臓	0.1063	0.1360	2.1205	1.8547	0.0164	0.0229	0.0066	0.0064
消化管 *1	NC	NC	NC	NC	0.1754	0.2763	0.0917	0.0932
腎臓	0.1571	0.2018	3.6006	3.2206	0.0615	0.0831	0.0281	0.0270
肝臓	0.2310	0.2649	6.3021	4.2586	0.5006	0.5284	0.2859	0.1784
肺	0.4625	0.7492	4.9002	5.7724	0.0942	0.1759	0.0193	0.0275
骨格筋	0.0653	0.0704	1.2182	1.0130	1.4782	1.5857	0.5538	0.4574
卵巣	NA	0.1294	NA	1.9169	NA	0.0036	NA	0.0011
膵臓	0.0972	0.1376	2.1430	2.0293	0.0178	0.0306	0.0068	0.0089
下垂体	0.1391	0.1558	2.2521	2.2406	0.0002	0.0004	0.0001	0.0001
前立腺	0.0672	NA	1.4127	NA	0.0019	NA	0.0010	NA
皮膚	0.1595	0.1211	2.2286	2.1974	1.5863	1.1984	0.4451	0.4359
脾臓	0.1157	0.1543	2.3364	2.2625	0.0145	0.0231	0.0060	0.0068
精巣	0.0674	NA	1.3309	NA	0.0433	NA	0.0173	NA
胸腺	0.1303	0.1898	2.7094	2.8240	0.0080	0.0166	0.0032	0.0049
甲状腺	0.1227	0.1311	2.2142	1.9844	0.0003	0.0004	0.0001	0.0001
膀胱	0.1114	0.1182	2.5955	2.3061	0.0017	0.0033	0.0009	0.0009
子宮	NA	0.1126	NA	1.7569	NA	0.0134	NA	0.0037

*1: 消化管(内容物を含む)、 NA: 測定せず、 ND: 不検出、 NC: 計算せず

3) ラットにおける排泄バランス

(資料 運命-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

供試標識化合物

化学名	1-(2,4-dichlorophenyl)-N-(2,4-difluorophenyl)-N-isopropyl-1,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-triazole-4-carboxamide
化学構造	
標識化合物名	
コード名	
略 称	
比放射能	
放射化学的純度	

標識位置の選定理由:

【方法】

本試験の 投与群は、(2)ラットにおける 投与での組織分布試験と共用で行った。

1) 動物

Fischer 系ラット (F344/DuCr1Cr1j)

4~9 日間試験環境で馴化

投与時 9 週齢、体重 雄約 200 g、雌約 130 g

2) 標識体

3) 用量設定

4) 投与

適切な量の標識化合物を 3%ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPC) 水溶液に懸濁し、投与懸濁液を調製した後、1 回強制経口投与した。投与懸濁液の放射化学的純度は使用期間を通じて
各々
であった。

表 14 試験群及び投与量

標識体	目標投与量 mg/kg 体重	雌雄	匹数	投与時 体重 g	実投与量*1 [mg/kg 体重]	投与放射能 MBq/kg 体重	投与液量 g/kg 体重	放射能 [dpm/ μ g]
	2	雄	4	204.9	2.00	7.42	11.58	22412.9
		雌	4	133.2	2.02	7.48	11.66	22412.9
	100	雄	4	192.3	99.73	7.41	9.99	4459.7
		雌	4	125.9	98.66	7.33	9.88	4459.7
	2	雄	4	212.4	2.01	7.47	10.29	223225.8
		雌	4	134.0	2.00	7.46	10.28	223225.8
	100	雄	4	192.1	100.09	7.39	10.17	4430.3
		雌	4	132.1	99.75	7.37	10.14	4430.3
	2	雄	4	188.5	2.01	7.51	9.94	224229.3
		雌	4	131.3	2.02	7.53	9.97	224229.3
	100	雄	4	199.5	100.09	7.39	9.77	4430.6
		雌	4	131.1	101.76	7.44	9.84	4430.6

*1: 実投与量は投与懸濁液の測定濃度及び投与時のラット体重に基づく。

5) 試料採取

呼気:

投与群: 投与 6、24、48、72、96、120、144、168 時間後 (最終調査時点)
及び
投与群: 予備試験において呼気に有意な量の放射能 (投与 24 時間後までに投与放射能の 1% 以上) が検出されなかったため、呼気の採取は行わなかった。

呼気試料は、ケージからの排気を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 2 本及びモノエタノールアミン+メチルセロソルブ (1+1) 混液 1 本のトラップに通気して採取した。

尿: 投与 6、12、24、48、72、96、120、144、168 時間後

糞: 投与 24、48、72、96、120、144、168 時間後

組織: 投与 168 時間後 (最終調査時点)

及び
投与群: 血液を採取後、消化管 (内容物を含む) と残部の体組織に分けて、それぞれを採取した。

投与群: 血液を採取後、以下の組織と残部の体組織をそれぞれ採取した。
脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心筋、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、膀胱、

脂肪組織、皮膚、骨格筋、骨髄、骨、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮
(卵管を含む)、消化管 (内容物を含む)

6) 放射エネルギーの測定

呼吸: トラップ試料は、液体シンチレーションカウンターで直接放射エネルギーを測定した。

尿: 濾過した試料 (濾過尿) は液体シンチレーションカウンターで直接放射エネルギーを測定した。濾過残渣は全量を酸化燃焼処理後、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。

糞: 水を加えて磨砕・均一化し、可溶化処理後、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。

組織:

投与群: 血液は全量を残部体組織に合わせた。消化管は組織溶解剤により可溶化処理後、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。残部体組織は細断・磨砕・均一化し、酸化燃焼処理後、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。

投与群:

液体試料: 全血、血漿及び赤血球以外の液体試料は、液体シンチレーションカウンターで直接放射エネルギーを測定した。

全血、血漿及び赤血球: 組織溶解剤により可溶化処理後、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。

組織: 組織溶解剤により可溶化処理後、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。

骨、残部体組織: 酸化燃焼処理後、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。

7) 代謝物の分析

複数時点の尿試料 (濾過尿) 及び糞試料を合わせて、代謝物分析用試料とした。尿試料は直接 HPLC 分析に供した。糞試料は、アセトニトリル抽出後アセトニトリル/水 (1/1) 抽出し、抽出液を合わせて「アセトニトリル/水抽出画分」とした。次いで、抽出残渣をアセトニトリル/1 M 塩酸 (1/1) 抽出し、「アセトニトリル/1 M 塩酸抽出画分」とした。残渣はアセトニトリル懸濁溶液とした。抽出画分は濃縮し、HPLC 分析に供した。

放射性代謝物の定量は、放射能検出器付 HPLC により行った。同時に、参照化合物の保持時間との比較により一次的な同定・特徴付けを行った。

放射性代謝物の同定・特徴付けは、放射性成分を HPLC で分取・精製、単離し、質量分析を行った。

呼吸トラップ中の放射性二酸化炭素 ($^{14}\text{CO}_2$) の定量は、バリウム沈殿法により行った。

【結果】

1) 回収率 (表 15)

呼吸、尿、糞、ケージ洗浄液及び体組織から投与放射エネルギーの 90.68~99.02%AD が回

収された。

2) 排泄

投与 168 時間後までの排泄量及び体内残留量を表 15 に示す。

尿及び糞への ¹⁴C の排泄率は、低用量群では尿 (44.48~67.59%AD) > 糞 (15.69~29.41%AD)、高用量では尿 (19.33~38.78%AD) < 糞 (54.68~69.38%AD) の傾向であった。投与群での呼気への排泄は投与 168 時間後までに ¹⁴CO₂ として 7.93~25.59%AD が排泄された。投与 168 時間後の体内残留放射能は、標識位置及び雌雄に係らず、低用量群で 2.74~5.85%AD、高用量群で 1.38~2.54%AD であった。

表 15 投与 168 時間後までの放射能回収率 (投与量に対する%)

標識 体	用量 mg/kg	雌雄	投与量比 (%AD)							
			呼気	尿	糞	ケージ洗液	総排泄量	消化管*1	カーカス	総計
	2	雄	--	63.01	29.41	1.79	94.21	0.23	4.41	98.85
		雌	--	67.59	24.19	1.04	92.81	0.36	5.85	99.02
	100	雄	--	26.88	67.38	0.67	94.94	0.11	1.68	96.72
		雌	--	25.75	67.02	0.44	93.22	0.09	2.05	95.35
	2	雄	--	63.93	26.29	2.16	92.39	0.10	2.74	95.24
		雌	--	66.28	23.85	1.78	91.92	0.15	3.72	95.79
	100	雄	--	25.64	69.38	0.62	95.65	0.07	1.38	97.10
		雌	--	38.78	54.68	0.77	94.24	0.11	2.54	96.89
	2	雄	19.54	44.48	21.60	0.40	86.02	0.18	4.48	90.68
		雌	25.59	44.93	15.69	0.52	86.74	0.28	4.72	91.73
	100	雄	8.82	21.28	61.47	0.55	92.12	0.09	1.86	94.07
		雌	7.93	19.33	65.64	0.30	93.20	0.09	1.53	94.82

*1: 消化管 (内容物を含む)、 -- 試料採取なし

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

表 16-1 尿及び糞への累積排泄率（投与量に対する％）

標識体	投与量比（%AD）							
	2				100			
	2		100		2		100	
雌雄	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後時間	尿							
6	6.64	5.32	1.62	0.88	25.29	20.67	4.27	4.10
12	21.33	20.72	5.48	3.62	41.96	38.91	10.54	9.56
24	44.76	42.04	14.81	12.28	54.75	55.40	18.52	18.35
48	58.13	60.23	24.24	22.19	60.30	62.06	23.62	33.35
72	61.32	64.77	26.10	24.73	61.96	63.85	24.69	36.46
96	62.23	66.31	26.54	25.32	62.78	64.86	25.08	37.43
120	62.65	67.02	26.73	25.56	63.29	65.45	25.33	38.02
144	62.87	67.37	26.82	25.67	63.66	65.88	25.50	38.44
168	63.01	67.59	26.88	25.75	63.93	66.28	25.64	38.78
投与後時間	糞							
24	12.25	6.36	44.48	52.73	16.42	16.08	54.29	35.90
48	23.33	18.27	64.18	64.39	23.88	22.34	67.72	51.57
72	27.00	21.21	66.14	66.23	25.62	23.44	68.97	54.00
96	28.12	22.73	66.85	66.56	25.98	23.63	69.22	54.49
120	28.76	23.37	67.11	66.79	26.15	23.76	69.31	54.60
144	29.14	23.85	67.28	66.92	26.23	23.81	69.36	54.65
168	29.41	24.19	67.38	67.02	26.29	23.85	69.38	54.68

表 16-2 尿及び糞への累積排泄率（投与量に対する％）

標識体	投与量比（%AD）							
	2		100		2		100	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
用量 mg/kg	2		100		2		100	
雌雄	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後時間	呼気				尿			
6	2.33	2.35	0.49	0.38	7.68	5.21	1.86	1.01
12	2.33	2.35	0.49	0.38	19.59	14.17	5.67	3.96
24	13.30	14.81	4.68	3.38	35.29	27.61	13.97	10.25
48	17.51	21.44	7.71	6.39	42.28	40.39	19.62	17.14
72	18.51	23.66	8.32	7.30	43.61	43.22	20.71	18.67
96	18.94	24.58	8.54	7.60	44.03	44.14	20.99	19.07
120	19.20	25.07	8.66	7.76	44.25	44.55	21.13	19.21
144	19.40	25.37	8.75	7.86	44.38	44.77	21.22	19.28
168	19.54	25.59	8.82	7.93	44.48	44.93	21.28	19.33
	糞				/			
24	14.78	5.85	50.26	53.71				
48	20.35	13.69	60.18	64.48				
72	21.22	15.04	61.09	65.38				
96	21.44	15.45	61.32	65.54				
120	21.51	15.59	61.41	65.60				
144	21.56	15.65	61.45	65.62				
168	21.60	15.69	61.47	65.64				

3) 代謝物（表 17）

尿：代謝物プロファイルは、標識体間で異なったが、顕著な性差及び用量差は認められなかった。投与量の 5%を超える主要代謝物として、
体では

が検出された。では

が検出された。

いずれの試験区においても、尿中残留物として未変化のイブフェンカルバゾン（HX-13059[A]）はほとんど検出されなかった。マイナーな代謝物も含めて同定された代謝物を表 17 に示す。

糞：代謝物プロファイルは、標識位置に係らず各用量で比較的類似していた。また顕著な性差は認められなかった。投与量の 5%を超える主要代謝物として、

及び未変化のイプフェンカルバゾン[A]が検出された。

イプフェンカルバゾンの主要代謝経路の一つは、

する経路であった。

はその後、

の生成及びこれら

の組み合わせによる代謝反応を受けて、主に尿を經由して排泄された。さらに、

に伴い、主に二酸化炭素にまで代謝

され、呼気から排泄された。一方、

はその後、

及びこれらの組み合わせによる代謝反応を受けて、尿を經由

して排泄された。その他に、イプフェンカルバゾンの

が

を受けた後、

が

にまで変換

され、糞を經由して排泄される経路も考えられた。

別途実施の胆汁排泄試験結果と合わせると、ラットへの経口投与後のイプフェンカルバゾンは、低用量投与群において約87～91%AD、高用量投与群において約30～40%ADが体内に吸収され、第一相及び第二相の代謝変換を受けた後、呼気、尿及び糞（主に胆汁排泄）を經由して速やかに体外へ排泄されると考えられる。

以上の結果及び後述の胆汁排泄試験結果（資料 運命-3）に基づき、イプフェンカルバゾンの想定代謝経路を図3（代-39）に示す。

表 17-1 、低用量投与群における代謝物プロファイル (投与量に対する%)

代謝物		投与量比 (%AD)					
		、用量 : 2 mg/kg					
記号	名 称	雄			雌		
		尿	糞	計	尿	糞	計
A	イブフェンカルバゾン	0.53	4.13	4.66	0.46	3.79	4.25
	小計 (同定)	28.82	13.21	42.03	38.29	12.74	51.03
	その他 (未同定 ^{a)})	34.05	9.00	43.05	29.03	5.88	34.91
	糞抽出液 ^{b)}	--	3.45	3.45	--	2.64	2.64
	残渣 ^{c)}	0.14	3.75	3.89	0.27	2.92	3.20
	総計	63.01	29.41	92.42	67.59	24.19	91.78

a : 検出された各成分はいずれも 2.6%AD を超えなかった。

b : アセトニトリル/1M 塩酸抽出画分

c : 尿 ; 濾過残渣、糞 ; 未抽出残渣

nd : 検出限界未満、 -- : 該当試料なし

表 17-2 、高用量投与群における代謝物プロファイル (投与量に対する%)

代謝物		投与量比 (%AD)					
		、用量 : 100 mg/kg					
記号	名 称	雄			雌		
		尿	糞	計	尿	糞	計
A	イブフェンカルバゾン	nd	60.12	60.12	nd	58.04	58.04
	小計 (同定)	14.75	62.54	77.29	20.27	61.11	81.38
	その他 (未同定 ^{a)})	12.03	1.14	13.16	5.40	3.19	8.59
	糞抽出液 ^{b)}	--	1.85	1.85	--	1.43	1.43
	残渣 ^{c)}	0.10	1.86	1.95	0.07	1.30	1.38
	総計	26.88	67.38	94.26	25.75	67.02	92.77

a : 検出された各成分はいずれも 1.4%AD を超えなかった。

b : アセトニトリル/1M 塩酸抽出画分

c : 尿 ; 濾過残渣、糞 ; 未抽出残渣

nd : 検出限界未満、 -- : 該当試料なし

表 17-3 、低用量投与群における代謝物プロファイル (投与量に対する%)

代謝物		投与量比 (%AD)					
		、用量 : 2 mg/kg					
記号	名称	雄			雌		
		尿	糞	計	尿	糞	計
A	イプフェンカルバゾン	nd	3.48	3.48	nd	3.99	3.99
	小計 (同定)	24.93	11.15	36.07	23.16	11.03	34.19
	その他 (未同定 ^{a)})	37.73	6.78	44.51	41.58	6.97	48.55
	糞抽出液 ^{b)}	--	3.29	3.29	--	2.26	2.26
	残渣 ^{c)}	0.12	4.77	4.89	0.12	3.37	3.50
	総計	62.78	25.98	88.76	64.86	23.63	88.50

* :
a : 検出された各成分はいずれも 4.9%AD を超えなかった。
b : アセトニトリル/1M 塩酸抽出画分
c : 尿 ; 濾過残渣、糞 ; 未抽出残渣
nd : 検出限界未満、 -- : 該当試料なし

表 17-4 、高用量投与群における代謝物プロファイル (投与量に対する%)

代謝物		投与量比 (%AD)					
		、用量 : 100 mg/kg					
記号	名称	雄			雌		
		尿	糞	計	尿	糞	計
A	イプフェンカルバゾン	nd	61.94	61.94	nd	49.00	49.00
	小計 (同定)	10.26	64.69	74.94	11.74	51.58	63.32
	その他 (未同定 ^{a)})	14.78	1.30	16.08	25.62	nd	25.62
	糞抽出液 ^{b)}	--	1.33	1.33	--	1.32	1.32
	残渣 ^{c)}	0.04	1.90	1.94	0.07	1.59	1.65
	総計	25.08	69.22	94.30	37.43	54.49	91.92

* :
a : 検出された各成分はいずれも 2.5%AD を超えなかった。
b : アセトニトリル/1M 塩酸抽出画分
c : 尿 ; 濾過残渣、糞 ; 未抽出残渣
nd : 検出限界未満、 -- : 該当試料なし

表 17-5 、低用量投与群における代謝物プロファイル (投与量に対する%)

代謝物		投与量比 (%AD)					
		、用量 : 2 mg/kg					
記号	名称	雄			雌		
		尿	糞	計	尿	糞	計
A	イブフェンカルバゾン	nd	3.96	3.96	nd	2.23	2.23
	小計 (同定)	19.13	12.48	31.60	19.24	9.16	28.40
	その他 (未同定 ^{a)})	24.73	5.01	29.74	24.74	3.81	28.55
	糞抽出液 ^{b)}	--	1.89	1.89	--	0.89	0.89
	残渣 ^{c)}	0.18	2.06	2.23	0.16	1.59	1.75
	総計	44.03	21.44	65.47	44.14	15.45	59.60

a : 検出された各成分はいずれも 2.4%AD を超えなかった。

b : アセトニトリル/1M 塩酸抽出画分

c : 尿 ; 濾過残渣、糞 ; 未抽出残渣

nd : 検出限界未満、 -- : 該当試料なし

表 17-6 、高用量投与群における代謝物プロファイル (投与量に対する%)

代謝物		投与量比 (%AD)					
		、用量 : 100 mg/kg					
記号	名称	雄			雌		
		尿	糞	計	尿	糞	計
A	イブフェンカルバゾン	0.25	55.99	56.24	nd	62.45	62.45
	小計 (同定)	10.90	58.25	69.15	11.05	64.20	75.25
	その他 (未同定 ^{a)})	9.92	1.13	11.05	7.96	nd	7.96
	糞抽出液 ^{b)}	--	0.92	0.92	--	0.56	0.56
	残渣 ^{c)}	0.17	1.02	1.19	0.06	0.79	0.84
	総計	20.99	61.32	82.31	19.07	65.54	84.61

a : 検出された各成分はいずれも 1.6%AD を超えなかった。

b : アセトニトリル/1M 塩酸抽出画分

c : 尿 ; 濾過残渣、糞 ; 未抽出残渣

nd : 検出限界未満、 -- : 該当試料なし