

(2) 7.0%粒剤

1) 急性毒性試験

1-1) オリサストロビン粒剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 F-7)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：7.0%粒剤〔組成〕有効成分；
 鉱物質微粉等；

試験動物：ウイスター系ラット(CrI Glx Bri Han:WI)，雌 14～18 週齢、体重：雌 185～210g、
 1 群雌各 3 匹(合計 9 匹)

試験期間：14 日間観察

方法：OECD 423 (2001 年 12 月 17 日)

急性毒性分類法に基づき、まず、2000mg/kg を投与し、2/3 例が死亡したので、
 第 2 段階では 500mg/kg を投与した。死亡がみられなかったため、第 3 段階では
 500mg/kg を再度投与して確認した。

検体は 0.5%CMC-蒸留水溶液に懸濁し、16 時間絶食させた動物に 10mL/kg の容
 量で単回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を各投与群について 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日)、
 その後は毎週測定した。供試した全例について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	500	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	500～2000	
死亡例数	なし	2/3 例
死亡開始時間及び終了時間		投与直後に死亡
症状発現及び消失時間	投与直後から 5 時間後まで発現	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	500	

中毒症状は、2000mg/kg 群で一般状態の不良、呼吸困難、よろめき歩行、強
 直性-間代性痙攣及び被毛の汚れが、500mg/kg 群で下痢がみられた。

投与群の平均体重は、試験期間を通して増加した。

肉眼的異常は、死亡あるいは生存動物のいずれに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 BASF アグロ株式会社にある。

1-2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 F-8)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：7.0%粒剤〔組成〕有効成分；
鋳物質微粉等；

試験動物：ウィスター系ラット (CrIGlxBrIHan:WI)，雄 8~12 週齢，雌 14~18 週齢、
体重：雄 231~253g, 雌 187~209 g, 1 群雌雄各 5 匹

観察期間 14 日間

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁し、剪毛した躯幹背部および側背部の皮膚に適用し、半閉塞ガーゼで適用部位を 24 時間被覆した。被覆除去後、塗布部位を微温湯で洗浄した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 7 日及び 14 日後に体重を測定した。試験終了時に全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	全身症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

全身症状及び適用部位に異常所見も認められなかった。
体重増加は予想どおりであった。
試験終了時の剖検で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 BASF アグロ株式会社にある。

2) 皮膚及び眼に対する刺激性試験

(資料 F-9)

2-1) オリサストロピン粒剤のウサギを用いた皮膚刺激試験

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：7.0%粒剤〔組成〕有効成分：
鋳物質微粉等：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ(SPF)，約7~8ヵ月齢，
体重：3.67~3.89kg(雄2匹，雌1匹，合計3匹)

試験期間：72 時間観察

方法：蒸留水を用いて湿らせた固体のままの検体 0.5g を適用 24 時間前に刈毛した無傷の背部皮膚(2.5cm 四方)に単回適用し，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ポリエチレングリコール及びこれと水との混液(1:1)を用いて被験物質を除去した。

試験項目：暴露終了約 1, 24, 48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化の有無を観察し，OECD 試験指針 404 及び日本国農林水産省の試験指針に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりである。

なお，平均値の計算は EEC の基準 93/21 に従い，平均値は 24, 48, 72 時間の採点に基づき算出した。

動物番号	項目	最高評点	観察時間				平均(24-72hr)	採点の最高値
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
1	紅斑	4	2	0	0	0	-	-
	浮腫	4	0	0	0	0		
2	紅斑	4	2	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
3	紅斑	4	1	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
合計	紅斑	12	5	0	0	0		
	浮腫	12	0	0	0	0		
平均	紅斑	4	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	2 (1 時間後)
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0
合計		8	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	-

暴露 1 時間後に軽度~中等度の紅斑が認められたが，24 時間以内にはすべて消失した。

以上の結果から，検体はウサギの皮膚反応及び刺激性の平均評点から，皮膚に対する刺激性はないものと判断した。

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

2-2) オリサストロピン粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 F-10)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：7.0%粒剤〔組成〕有効成分；
鋳物質微粉等；

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ(SPF)，約 4~5 ヶ月齢，
体重：2.99kg~3.49kg(雄 2 匹，雌 1 匹，合計 3 匹)

試験期間：72 時間観察

方法：細粉した検体 0.1mL(約 68mg)を右眼瞼の結膜嚢に単回適用した。左眼を無処置
対照とした。適用 24 時間後，24 時間評価前に検体を水で洗い流した。

試験項目：投与 1, 24, 48 及び 72 時間後に角膜，結膜及び虹彩の刺激性変化を観察し，OECD
試験指針 405 及び農林水産省の試験指針に従って採点した。

なお，分泌物は以下の基準に従って採点した。

0 = 分泌物なし

1 = 正常とは異なる量(正常動物の眼角内に見られる少量は含まない)

2 = 分泌物で眼瞼及びそのすぐ近くの毛を濡らす

3 = 分泌物で眼瞼及び毛，眼の周囲のかなりの部分を濡らす。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。なお，3 匹の平均値の
計算は 1993 年 4 月 27 日の EEC の基準 93/21 に従い，平均値は 24, 48, 72 時間
の採点に基づき算出した。(Draiz 法)

刺激性の平均評点(24~72 時間)は，角膜混濁及び虹彩については 0.0，結膜発赤
については 1.0，同浮腫については 0.2 であった。

以上の結果から，検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断した。

(申請者注:Draiz 法に従うと，評点 0~5 が無刺激性であることから，検体は軽度刺激性に該当する)

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

	動物 番号	項目	最高 評点	1時間	24時間	48時間	72時間	平均評点 (24-72hr)	
洗 眼 群	1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	-	
			面積	4	0	0	0		
		虹 彩		2	0	0	0		0
		結膜	発 赤	3	2	1	0		0
			浮 腫	4	1	0	0		0
			分泌物	3	1	0	0		0
	合計評点 ¹⁾			110	8	2	0		0
	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	2	2	1		0
			浮 腫	4	1	1	0		0
			分泌物	3	0	0	0		0
	合計評点 ¹⁾			110	6	6	2		0
	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	2	3	2		0
浮 腫			4	1	1	0	0		
分泌物			3	0	0	0	0		
合計評点 ¹⁾			110	6	8	4	0		
3匹の平均	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発 赤	3	2.0	2.0	1.0	0.0	1.0	
		浮 腫	4	1.0	0.7	0.0	0.0	0.2	
		分泌物	3	0.3	0.0	0.0	0.0	-	
合計評点 ¹⁾			110	6.7	5.3	2.0	0.0		

合計評点¹⁾ = 角膜混濁(程度評点×領域評点×5) + 虹彩(評点×5) +
結膜((発赤評点+浮腫評点+分泌物評点)×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 BASF アグロ株式会社にある。

3) 皮膚感作性試験

オリサストロビン粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 F-11)

試験機関 : BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2002 年

検体純度 : 7.0% 粒剤 [組成] 有効成分 ;
鉍物質微粉等 ;

試験動物 : Hartley 系 (Hsd Pog:DH(SPF)) 雌モルモット, 約 7 週齢, 体重 330~418g,
対照群 10 匹, 試験群 20 匹

試験期間 : 48 時間観察

試験方法 : [Buehler Test 改変法 : 9 回感作]

経皮感作 : 検体 0.5g を腹側部の皮膚に 6 時間貼付して経皮感作を行った。1 週間に 3 回 ;
同じ部位に試験 0~2 日, 7~9 日, 14~16 日に, 合計 9 回の感作を行った。
担体に使用した 1%CMC 蒸留水溶液は試験の結果に影響しないと考えたことから,
対照群の動物には処理しなかった。

惹起 : 9 回目の感作後 13 日に検体 75%懸濁液 0.5g を試験群及び対照群の動物の刈毛
した右腹側部の皮膚に 6 時間閉塞貼付した。

陽性対照 : 試験結果の信頼性を検討するため, 既知感作性物質 alpha-hexyl-
cinnamaldehyde 原体 85%を用いた試験を 1 年に 2 回定期的の実施していること
から, 本試験には陽性対照試験を含めなかった。

観察 :

惹起のためのパッチ除去後 24 及び 48 時間に、適用部位の皮膚反応を肉眼的
に観察し, Magnusson 及び Kligman の基準に従って評価した。

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

結 果：

9 回の経皮感作で試験群の動物に観察された皮膚反応は以下のとおりであった。

感 作	20 例中に観察された皮膚反応
1 回目	皮膚反応を認めず
2 回目	1 例に不連続性あるいはムラのある紅斑
3 回目	
4 回目	2 例に不連続性あるいはムラのある紅斑
5 回目	
6 回目	4 例に不連続性あるいはムラのある紅斑
7 回目	
8 回目	皮膚反応を認めず
9 回目	4 例に不連続性あるいはムラのある紅斑

次表のように、惹起においては対照群及び試験群の動物にも皮膚反応は全く認められなかった。

表：検体の試験結果

	感 作	惹 起	供 試 動物数	感作反応動物数										陽性動物数 (24 及び 48 時 間の合計)
				24 時間					48 時間					
				皮膚反応スコア					皮膚反応スコア					
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4					
試験群	60%検体	25%	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
対照群	—	検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10

-：無処置

従って、検体は 9 回感作による Buehler Test 改変法において皮膚感作性は陰性と判断された。

なお、本試験と同様の方法で別途実施された陽性対照の試験結果を次表に示した。

表：陽性対照の試験結果*1

	感 作	惹 起	供 試 動物数	感作反応動物数		陽性 動物数
				24 時間	48 時間	
惹起	20% 陽性対照	15% 陽性対照	20	11/20	8/20	11/20
	溶媒対照		20	2/20	1/20	2/20
再惹起	20% 陽性対照	15% 陽性対照	20	7/20	6/20	7/20
	溶媒対照		20	1/20	0/20	1/20
溶媒 対照	溶媒対照		10	0/10	0/10	0/10

- *1. この結果は本試験の実施約 5ヶ月前に実施された結果である。
 2. 陽性対照：Alpha-hexylcinnamaldehyde 原体 85%の Lutrol E400 溶液
 溶媒対照：ポリエチレングリコール[Lutrol E40

(3) フィプロニル 1.0%・オリサストロピン 7.0%粒剤

1) 急性毒性試験

1-1) フィプロニル・オリサストロピン粒剤のラットにおける急性経口毒性試験
(資料 F-12)

試験機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：フィプロニル・オリサストロピン粒剤

〔組成〕有効成分：フィプロニル

オリサストロピン

界面活性剤、鋳物質微粉等

供試動物：Wistar ラット CrI G1x BrI Han:Wl, 14~18 週齢,

体重：雌 176~213 g, 一投与段階 3 匹, 合計 9 匹

観察期間：14 日間観察

投与方法：[毒性等級法]

まず、2000mg/kg を投与し、2/3 例が死亡したので、第 2 段階では 500mg/kg を投与した。死亡がみられなかったため、第 3 段階では 500mg/kg を再度投与して確認した。

検体は 0.5%CMC-蒸留水溶液に懸濁し、16 時間絶食させた動物に 10mL/kg の容量で単回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌：500, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	500 < LD ₅₀ < 2000
死亡開始時間及び終了時間	投与当日から開始 投与当日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与直後から発現 投与 8 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	500

2000 mg/kg 群の雌 2 例が投与当日に死亡した。500 mg/kg 群では死亡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 BASF アグロ株式会社にある。

中毒症状として、一般状態の悪化、呼吸困難、よろめき歩行及び立毛が認められた。

特記すべき肉眼的異常は、死亡あるいは生存動物のいずれに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 BASF アグロ株式会社にある。

1-2) フィプロニル・オリサストロピン粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 F-13)

試験機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：フィプロニル・オリサストロピン粒剤

〔組 成〕有効成分：フィプロニル

オリサストロピン

界面活性剤、鋳物質微粉等

供試動物：Wistar ラット CrI Glx BrI Han:WI, 雄 8~12 週齢, 雌 14~18 週齢

体重：雄 234~251 g, 雌 191~208 g, 一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間観察

投与方法：検体を 0.5%-CMC 水溶液に懸濁し、剪毛した躯幹背部および側背部の皮膚に適用し、半閉塞ガーゼで適用部位を 24 時間被覆した。被覆除去後、塗布部位を微温湯で洗浄した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 日及び 14 日に体重を測定した。試験終了時に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 雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	全身症状、局所症状とも認められなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
症状の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

死亡は認められなかった。全身症状および皮膚の局所症状とも認められなかった。試験終了時の剖検所見で、特記すべき肉眼的異常は認められなかった。

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

2) 皮膚及び眼に対する刺激性試験

2-1) フィプロニル・オリサストロビン粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 F-14)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：フィプロニル・オリサストロビン粒剤

[組 成] 有効成分：フィプロニル

オリサストロビン

界面活性剤、鋳物質微粉等

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ (SPF)，約 8~9 カ月齢，

体重：雄 3.70, 3.80 kg 雌 3.83 kg, 合計 3 匹 (雄 2 匹, 雌 1 匹)

観察期間：72 時間観察

方 法：蒸留水を用いて湿らせた固体のままの検体 0.5g を適用 24 時間前に刈毛した無傷の背部皮膚 (2.5cm 四方) に単回適用し、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ポリエチレングリコール及びこれと水との混液 (1 : 1) を用いて除去した。

試験項目：暴露終了約 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑, 痂皮, 浮腫) の有無を観察し、OECD 試験指針 404 及び日本国農林水産省の試験指針等に従って採点した。

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。

なお、平均値の計算は EEC の基準 93/21 に従い、平均値は 24、48、72 時間の採点に基づき算出した。

動物 番号	項目	最高 評点	観察時間				平均 (24-72hr)	採点の 最高値
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
1	紅斑	4	2	2	1	0	-	-
	浮腫	4	0	0	0	0		
2	紅斑	4	1	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
3	紅斑	4	2	1	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
合計	紅斑	12	5	3	1	0		
	浮腫	12	0	0	0	0		
平均	紅斑	4	1.7	1.0	0.3	0.0	0.4	2 (1-24hr)
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計		8	1.7	1.0	0.3	0.0	0.4	-

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

全動物において、軽度から中等度の紅斑が、パッチ除去 1 時間後に観察されが、すべての皮膚反応は、遅くともパッチ除去後 72 時間以内に消失した。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚反応及び刺激性の平均評点から、EEC の判定基準に従うと、皮膚に対する刺激性はないものと判断される。

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

2-2) フィプロニル・オリサストロビン粒剤のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 F-15)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：フィプロニル・オリサストロビン粒剤

〔組 成〕有効成分；フィプロニル

オリサストロビン

界面活性剤、鋳物質微粉等

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ A1077 INRA (SPF)，約 5 ヶ月齢，体重
3.23~3.65 kg，3 匹(雄 1 匹、雌 2 匹)

観察期間：7 日間観察

投与方法：細粉した検体 0.1mL(約 68mg)を右眼瞼の結膜嚢に単回適用した。左眼を無処
置対照とした。適用 24 時間後、24 時間評点前に検体を水で洗い流した。

観察項目：適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、結膜及び虹彩の刺激性変化の有無を観
察し、OECD 試験指針 405 及び日本国農林水産省の試験指針等に従って採点し
た。

なお、分泌物は以下の基準に従って採点した。

0 = 分泌物なし

1 = 正常とは異なる量(正常動物の眼角内に見られる少量は含まない)

2 = 分泌物で眼瞼及びそのすぐ近くの毛を濡らす

3 = 分泌物で眼瞼及び毛、眼の周囲のかなりの部分を濡らす。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

なお、3 匹の平均値の計算は委員会指令 67/548/EEC の評価基準に従い、24、
48、72 時間の採点に基づき算出した。

軽度～重度の結膜発赤，軽度～重度の結膜浮腫および軽度～中等度の分泌物
が試験期間中にすべての動物で観察された。さらに，軽度の角膜混濁が適用
48 時間後および 72 時間後に 1 例の動物にみられた。

さらに，眼瞼退縮，角膜組織の消失および限局性の強膜血管の充血がみられ
た。

適用後 7 日以内に全動物の眼反応は消失した。

刺激性反応の平均評点 (24～72 時間) は角膜の混濁が 0.2，虹彩が 0.0，結
膜発赤が 2.0 および結膜浮腫が 0.9 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 BASF アグロ株式会社にある。

動物 番号	項 目		最高 評点	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	平均値 (24-72hr)		
	角 膜	混濁									
非 洗 眼 群	1	程 度	4	0	0	1	1	0	-		
		面 積	4	0	0	2	2	0			
		虹 彩	2	0	0	0	0	0			
		結 膜	発 赤	3	2	3	3	3		0	
			浮 腫	4	2	3	2	2		0	
		分 泌 物	3	1	2	0	0	0			
		合 計 評 点 ¹⁾	110	10	16	20	20	0			
	2	程 度	4	0	0	0	0	0		-	
		面 積	4	0	0	0	0	0			
		虹 彩	2	0	0	0	0	0			
		結 膜	発 赤	3	1	3	2	1			0
			浮 腫	4	2	1	0	0			0
		分 泌 物	3	2	2	0	0	0			
		合 計 評 点 ¹⁾	110	10	12	4	2	0			
	3	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	2	2	1	0	-			
		浮 腫	4	2	0	0	0	-			
	分 泌 物	3	2	0	0	0	-				
	合 計 評 点 ¹⁾	110	12	4	2	0	-				
3 匹の平均	程 度	4	0	0	0.33	0.33	0	0.2			
	面 積	4	0	0	0.67	0.67	0	-			
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0			
	結 膜	発 赤	3	1.67	2.67	2.0	1.33	0	2.0		
		浮 腫	4	2.0	1.33	0.67	0.67	0	0.9		
	分 泌 物	3	1.67	1.33	0	0	0	-			
	合 計 評 点 ¹⁾	110	10.67	10.67	8.67	7.33	0				

* : 判定基準の最高評点

°) : 申請者が算出したドレイズ法に従う個体別動物の合計評点の平均値

合計評点¹⁾ = 角膜混濁(程度評点 × 領域評点 × 5) + 虹彩(評点 × 5) + 結膜((発赤評点 + 浮腫評点 + 分泌物評点) × 2)

以上の結果から、EECの判定基準に従うと、本試験条件下において検体は眼に対し軽度刺激性を有すると判断される。

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

3) 皮膚感作性試験

フィプロニル・オリサストロビン粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 F-16)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：フィプロニル・オリサストロビン粒剤

〔組 成〕有効成分：フィプロニル

オリサストロビン

界面活性剤、鉱物質微粉等

供試動物：モルモット [Hsd Poc: DH (SPF)], 7 週齢, 体重 348~426 g,

試験群一群 20 匹, 対照群一群 10 匹

観察期間：48 時間観察

試験操作：[Buhler 改変法]

投与量設定根拠：1%CMC-蒸留水溶液に調製した検体の 75%、50%及び 25%蒸留水懸濁液を 6 時間ずつ 4 回(1 週間に 3 回及び 1 回)経皮閉鎖貼付した。75%製剤では軽度皮膚刺激性が認められた。50%製剤では軽度~中等度の皮膚刺激性が認められた。25%製剤では 50%同様に皮膚刺激性が認められた動物もいたが、刺激性の認められない動物もみられた。これらの結果から、感作には 75%を、惹起には 25%を用いた。

感作：75%蒸留水懸濁液 0.5g を腹側部の皮膚に 6 時間貼付して経皮感作を行った。1 週間に 3 回；同じ部位に試験 0~2 日、7~9 日、14~16 日に、合計 9 回の感作を行った。溶媒として使用した蒸留水は試験の結果に影響しないと考えたことから、対照群の動物には処理しなかった。

惹起：9 回目の感作後 13 日に検体 25%蒸留水懸濁液 0.5g を試験群及び対照群の動物の刈毛した右腹側部の皮膚に 6 時間閉塞貼付した。

陽性対照：試験結果の信頼性を検討するため、既知感作性物質 α -ヘキシルシンナムアルデヒド原体 85%を用いた試験を 1 年に 2 回定期的実施していることから、本試験には陽性対照試験を含めなかった。

観察項目：惹起のためのパッチ除去後 24 及び 48 時間に、適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察し、Magnusson 及び Kligman の基準に従って評価した。皮膚反応を有する動物の割合が 15%以上であった場合に感作性陽性と判断した。

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

結果： 9 回の経皮感作で試験群の動物に観察された皮膚反応は以下のとおりであった。

感 作	20 例中に観察された皮膚反応
1 回目	4 例に散在性あるいは斑状の紅斑
2 回目	5 例に散在性あるいは斑状の紅斑
3 回目	2 例に散在性あるいは斑状の紅斑
4 回目	1 例に散在性あるいは斑状の紅斑
5 回目	2 例に散在性あるいは斑状の紅斑 1 例に中等度のびまん性の紅斑
6 回目	3 例に散在性あるいは斑状の紅斑
7 回目	皮膚反応を認めず
8 回目	1 例に散在性あるいは斑状の紅斑
9 回目	3 例に散在性あるいは斑状の紅斑

次表のように、惹起においては対照群及び試験群の動物にも皮膚反応は全く認められなかった。

群	感作	惹起	観察時間	皮膚反応動物数/供試動物数					感作陽性率 (%)
				皮膚反応評点				計	
				0	1	2	3		
対照群	-	25% 検体	24	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0
			48	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0
検体	75% 検体	25% 検体	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
			48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0

感作陽性率 (%) : 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

従って、検体は 9 回感作による Buehler Test 改変法において皮膚感作性は陰性と判断された。

陽性対照：本試験と同様の方法で別途実施された陽性対照の試験結果*を次表に示した。

群	感作	惹起	皮膚反応陽性動物数/供試動物数							
			惹起				再惹起			
			観察時間		計	感作陽性率 (%)	観察時間		計	感作陽性率 (%)
			24	48			24	48		
陽性対照	20% HA	15%HA	11/20	8/20	11/20	55	7/20	6/20	7/20	35
		溶媒対照	2/20	1/20	2/20	10	1/20	0/20	1/20	5

HA: α-ヘキシルシンナムアルデヒド原体 85%, Lutrol E 400 に調製

溶媒対照: Lutrol E 400,

感作陽性率 (%) : 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

*2002 年 3 月 1 日~2002 年 4 月 23 日実施。

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

(4) クロチアニジン 1.5%・オリサストロピン 7.0% 粒剤

1) 急性毒性

1-1) クロチアニジン・オリサストロピン粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 F-17)

試験機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

製剤の組成：クロチアニジン・オリサストロピン粒剤

[有効成分] クロチアニジン； オリサストロピン；
界面活性剤・鋳物質微粉等；

供試動物：Wistar 系ラット CrI Glx BrI Han:WI, 約 14~18 週齢,

体重：雌 192~218 g, 雌 6 匹（一投与段階 3 匹）

観察期間：14 日間観察

投与方法：[毒性等級法] 検体を 0.5% CMC 蒸留水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。開始用量を 2000 mg/kg 体重とし雌 3 匹に経口投与した。死亡が認められなかったため、第二段階として 2000 mg/kg 体重を雌 3 匹に経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理学的検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌：2000
LD ₅₀ (mg/kg)	2000 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後 2 時間から発現 投与後 4 時間以降に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡は認められなかった。

中毒症状として一般状態の悪化、呼吸困難、よろめき歩行が認められた。

試験終了時の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 BASF アグロ株式会社にある。

1-2) クロチアニジン・オリサストロピン粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 F-18)

試験機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

製剤の組成： クロチアニジン・オリサストロピン粒剤

[有効成分] クロチアニジン； オリサストロピン；
界面活性剤・鋳物質微粉等；

供試動物： Wistar 系ラット CrI/GlxBrI/Han:WI, 雄；約 8~12 週齢, 雌；約 14~18 週齢
体重：雄 230~252 g, 雌 221~232 g, 一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 検体を 0.5%CMC 蒸留水溶液に懸濁し、剪毛した躯幹背部及び背側部の皮膚に 24 時間適用した。適用部位を半閉塞ガーゼで覆い、ガーゼ除去後に適用部位を微温湯で洗浄した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 日及び 14 日に体重を測定した。試験終了時に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)	雄 2000 以上 雌 2000 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし*
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
症状の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

*：試験 7 日に雌 1 例の適用部位に湿疹様皮膚変化がみられたが、1 例のみの発生であり投与との時間的關係もないことから投与に関連しない偶発的所見と考えられた。

投与に関連する中毒症状は認められなかった。

試験終了時の剖検所見では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また適用部位の皮膚に、刺激性の変化及びその他の異常は認められなかった。

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

2) 皮膚及び眼に対する刺激性試験

2-1) クロチアニジン・オリサストロピン粒剤のウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 F-19)

試験機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

製剤の組成：クロチアニジン・オリサストロピン粒剤

[有効成分] クロチアニジン： オリサストロピン：
界面活性剤・鋳物質微粉等；

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ，約8~9カ月齢，体重：雄3.70，3.80 kg 雌3.85 kg，一群雌雄3匹(雄2，雌1)

観察期間：72時間観察

投与方法：検体0.5 gを少量の蒸留水で湿らせ，刈毛した動物の背部皮膚(2.5 cm×2.5 cm)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ポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコール：水(1:1)を用いて除去した。

観察項目：パッチ除去後1，24，48，72時間に適用部位の刺激性変化(紅斑，痂皮，浮腫)の有無等を観察し，EEC，日本国農林水産省等の試験ガイドラインの評価基準に従って採点した。

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	観察時間				平均** (24-72hr)	採点の最高値		
			1時間	24時間	48時間	72時間				
1	紅斑	4	2	1	1	0	-	-		
	浮腫	4	0	0	0	0				
2	紅斑	4	1	0	0	0				
	浮腫	4	0	0	0	0				
3	紅斑	4	2	2	1	0				
	浮腫	4	0	0	0	0				
合計	紅斑	12	5	3	2	0				
	浮腫	12	0	0	0	0				
平均	紅斑	4	1.7	1.0	0.7	0.0			0.6	2 (1-24hr)
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0			0.0	0.0
合計		8	1.7	1.0	0.7	0.0	0.6	-		

**：委員会指令 67/548/EEC, Annex VI の基準に従い，24，48及び72時間の評点の平均値。

全動物において，軽度から中等度の紅斑が，パッチ除去1時間後に観察されたが，すべての皮膚反応は，遅くともパッチ除去後72時間以内に消失した。

以上の結果から，EECの基準に従い，検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断される。

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

2-2) クロチアニジン・オリサストロビン粒剤のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 F-20)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

製剤の組成：クロチアニジン・オリサストロビン粒剤

[有効成分] クロチアニジン； オリサストロビン；
界面活性剤・鉱物質微粉等；

供試動物：ニュージーランドホワイト種 A1077 INRA (SPF) ウサギ，約 5 ヶ月齢，体
重雄；3.35，雌；3.40~3.58 kg，一群雌雄 3 匹(雌 2，雄 1)

観察期間：最長 7 日間観察

投与方法：検体 0.1 ml (粉砕した検体約 64 mg) を右眼瞼結膜嚢に適用し，適用 24
時間後に水道水で洗眼した。

観察項目：適用 1，24，48，72 時間後及び 7 日後に角膜，虹彩，結膜の刺激性変化
の有無等を観察し，日本国農林水産省の試験ガイドラインに従って採点し
た。なお，このガイドラインに記載されていない項目については以下のよ
うに採点した。

角膜の混濁範囲

1 = > 0 ≤ 1/4

2 = > 1/4 < 1/2

3 = > 1/2 < 3/4

4 = > 3/4

分泌物

0 = 分泌物なし

1 = 正常よりわずかに多い分泌物 (正常動物の鼻側眼角に見られる少量は
含まない)

2 = 眼瞼および眼瞼に接する被毛を濡らす分泌物

3 = 眼瞼，眼瞼に接する被毛および眼の周囲を相当範囲を濡らす分泌物

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

結果：観察した眼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 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7日	平均 (24~72hr)	
非洗 眼群	1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	-	-
			面積	4	0	0	0	0	0	-	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	-	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	-	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	-	
	分泌物		3	1	0	0	0	0	-		
	合計評点 ¹⁾		110	6	2	0	0	0	-		
	2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	-	
			面積	4	0	0	0	0	0	-	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	-	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	-	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	-	
	分泌物		3	2	1	0	0	0	-		
	合計評点 ¹⁾		110	8	4	0	0	0	-		
	3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
面積			4	0	0	0	0	0	0		
虹彩		2	0	0	0	0	0	0			
結膜		発赤	3	1	2	1	1	1	0		
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0		
	分泌物	3	2	1	0	0	0	0			
合計評点 ¹⁾		110	8	8	2	2	0	0			
3匹の 平均値	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	0.3	0.3	0	0.7		
		浮腫	4	1.0	0.3	0	0	0	0.1		
		分泌物	3	1.7	0.7	0	0	0	0.2		
合計評点 ¹⁾		110	7.3	4.7	0.7	0.7	0	-			
症状				*	*	*					

合計評点はドレイズ法に基き申請者が計算した。

合計評点¹⁾ = 角膜混濁(程度評点×領域評点×5) + 虹彩(評点×5) + 結膜((発赤評点+浮腫評点+分泌物評点)×2)

*: 限局領域に強膜血管の充血

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

結膜の刺激性変化は、軽度の発赤及び浮腫、軽度～中等度の分泌物が適用1時間後の全動物で認められた。1例で発赤が24時間後に中等度になったが、その後軽快し、2例は48時間以内に、他の1例は7日以内に症状は全て消失した。

限局域に強膜血管の充血が24時間後から72時間後まで認められた。

以上の結果から、ECの基準67/548/EECに従い、検体はウサギの眼に対して刺激性はないと判断される。

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

3) 皮膚感作性試験

クロチアニジン・オリサストロピン粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 F-21)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

製剤の組成： クロチアニジン・オリサストロピン粒剤

[有効成分] クロチアニジン； オリサストロピン；
界面活性剤・鋳物質微粉等；

供試動物： Harlan モルモット [Hsd Poc: DH (SPF)], 7 週齢, 体重 365~431 g,
試験群一群雌 20 匹, 対照群一群 10 匹

観察期間： 48 時間観察

試験操作： [Buehler 改良法]

投与量設定根拠： 1%CMC-再製剤の組成： クロチアニジン・オリサストロピン粒剤蒸留水溶液で調製した 75%, 50% および 25% 検体調製物を腹側部皮膚に 4 回 (3 日間連続, さらに初回投与 1 週間後に 1 回), 各 6 時間閉塞貼付した。閉塞貼付開始 6 時間後および 24 時間後に皮膚反応を観察した結果, 75% および 25% では刺激性反応は認められなかったが, 50% ではごく軽度の紅斑が認められ, 用量-反応関係が不明であった。75% 検体をさらに 3 回適用したが, 皮膚反応は認められなかったため, 技術的に調製可能であり, 適用可能な最高濃度である 75% 検体を, 感作および惹起処置濃度として選択した。

感作： 1%CMC-蒸留水溶液で調製した 75% 検体調製物 0.5 g を左腹側部皮膚に 9 回 (試験 0~2 日, 7~9 日および 14~16 日), 各 6 時間閉塞貼付した。適用部位は週 2 回, 少なくとも各適用 15 時間前に刈毛した。閉塞貼付開始 24 時間後に皮膚刺激性を観察した。

惹起： 最終感作 13 日後に感作段階と同様に調製した調製物 0.5g を右腹側部皮膚に 6 時間閉塞貼付した。適用部位は惹起前に 1 回, 少なくとも適用 15 時間前に刈毛した。パッチ除去 24 および 48 時間後に皮膚感作反応を観察した。

観察項目： 惹起 24 ないし 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等の皮膚感作反応を以下の Magnusson 及び Kligman の基準及び日本国農林水産省の試験ガイドラインに従って観察した。

委員会 67/548 EEC の Annex VI の基準に基づいて, 皮膚反応を有する動物の割合が 15% 以上であった場合に感作性陽性と判断した。

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

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	観察時間	皮膚反応動物数/供試動物数				計	感作陽性率 (%)
				皮膚反応評点					
				0	1	2	3		
検体	75%検体	75%検体	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
			48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
対照群	なし*	75%検体	24	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0
			48	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0

*: 1%CMC-蒸留水溶液は試験結果に影響を及ぼすとは考えられなかったため感作適用はしなかった。

感作陽性率 (%) : 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

何れの観察時間においても、検体投与群ならびに対照群の全動物に感作変化は認められなかった。

陽性対照：本試験の実施約6ヶ月前に実施した陽性対照物質(α-ヘキシルシナムアルデヒド原体85%)の試験結果は以下のとおりである。試験実施条件下で、本試験系が感作性物質を検出できることが確認されている。

群	感作	惹起	再惹起	皮膚反応陽性動物数/供試動物数							
				惹起				再惹起			
				観察時間		計	感作陽性率 (%)	観察時間		計	感作陽性率 (%)
				24	48			24	48		
試験	20% HA	15% HA	15% HA	11/20	8/20	11/20	55	7/20	6/20	7/20	35
対照1	溶媒	15% HA	—	2/20	1/20	2/20	10	—	—	—	—
対照2		溶媒	15% HA	0/10	0/10	0/10	0	1/20	0/20	1/20	5

HA: α-ヘキシルシナムアルデヒド原体85%, Lutrol E 400で調製

溶媒対照: Lutrol E 400. 感作陽性率 (%) : 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

*2002年3月1日~2002年4月23日実施。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

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

(5) カルボスルファン 3.0%・オリサストロピン 7.0% 粒剤

1) 急性毒性

1-1) カルボスルファン・オリサストロピン粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 F-22)

試験機関：(株) ホゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検 体：粒剤

(組成) オリサストロピン
カルボスルファン
賦物質等

試験動物：Crj:CD(SD)IGS ラット、投与時 8 週齢、雌 3~6 匹、投与時体重範囲 179~196g

試験期間：14 日間観察

方 法：毒性等級法

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

試験項目：症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与 0 日（投与直前）、投与後 1、3、7 及び 14 日に測定した。死亡動物及び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
性別	雌
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD50 (mg/kg)	300~2000
死亡開始及び終了時間	15 分/4 時間
症状発現及び消失時間	5 分/6 時間
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

症状；自発運動減少、振戦、流涎、縮瞳、腹臥・横臥、チアノーゼが認められた。

体重；検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；検体投与に関連した影響は認められなかった。

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

1-2) カルボスルファン・オリサストロピン粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験
(資料 F-23)

試験機関：(株)ホゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検 体：粒剤

(組成) オリサストロピン
カルボスルファン
鉱物質等

試験動物：Crj:CD(SD) IGS ラット、投与時 8 週齢、1 群雌雄各 5 匹
投与時体重範囲 雄；270～276g 雌；211～213g

試験期間：14 日間観察

方 法：検体を 4×5cm のリント布に載せた後、剪毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目：症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与 0 日（投与直前）、投与後 3、7、及び 14 日に測定した。試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 皮	
	雄	雌
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	影響は認められなかった	影響は認められなかった
無毒性量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
症状の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	2000	2000

症状；検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重；検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；検体投与に関連した影響は認められなかった。

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

2) 皮膚及び眼に対する刺激性試験

2-1) カルボスルファン・オリサストロピンのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 F-24)

試験機関：(株) ホゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検 体：粒剤

(組成) オリサストロピン
カルボスルファン
鋳物質等

試験動物：日本白色種ウサギ、雌、投与時 17 週齢、3 匹、投与時体重範囲 2.64~3.13kg

試験期間：3 日間観察

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

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

結 果：観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

動物 番号	項目	最高 評点	観察時間				平均** (24-72hr)	採点の 最高値
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
1	紅斑	4	0	0	0	0	-	-
	浮腫	4	0	0	0	0		
2	紅斑	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
3	紅斑	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
合計	紅斑	12	0	0	0	0		
	浮腫	12	0	0	0	0		
平均	紅斑	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
合計			0	0	0	0		
P. I. I.		8	0	0	0	0		

刺激性変化：検体投与に関連した影響は認められなかった。

刺激性強度：無刺激物

一般状態：検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重：検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断した。

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

2-2) カルボスルファン・オリサストロビンのウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 F-25)

試験機関：(株)ホゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検 体：粒剤

(組成) オリサストロビン
カルボスルファン
鋳物質等

試験動物：日本白色種ウサギ、雌、投与時 15 週齢、非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹、
投与時体重範囲 2.60~2.81kg

試験期間：3 日間観察

方 法：検体 0.1g を左眼の結膜嚢内に投与した。洗眼群は、投与後 30 秒に注射用水
で洗眼した。右眼は対照眼とした。

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

結 果：観察した刺激性変化の採点を次頁の表に示す。

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

	動物番号	項目	最高評点	1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	1	角膜混濁	程度	4	0	1	1	0
			面積	4	0	2	1	0
		虹彩		2	0	1	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0
			分泌物	3	2	2	0	0
	合計評点 ¹⁾		110	10	25	7	0	
	2	角膜混濁	程度	4	1	1	1	0
			面積	4	1	1	1	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
			分泌物	3	2	1	0	0
	合計評点 ¹⁾		110	15	11	5	0	
	3	角膜混濁	程度	4	0	1	1	0
			面積	4	0	3	1	0
		虹彩		2	0	1	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0
			分泌物	3	2	2	1	0
合計評点 ¹⁾		110	10	30	9	0		
3匹の 平均値	角膜混濁	程度	4	0.3	1.0	1.0	0	
		面積	4	0.3	2.0	1.0	0	
	虹彩		2	0	0.7	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.7	0.7	0	
		浮腫	4	2.0	1.0	0	0	
		分泌物	3	2.0	1.7	0.3	0	
合計評点 ¹⁾		110	11.7	22.0	7.0	0		
洗眼群	3匹の 平均値	角膜混濁	程度	4	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1.0	0.3	0	0
			浮腫	4	0.7	0.3	0	0
			分泌物	3	1.7	0.3	0	0
合計評点 ¹⁾		110	6.0	2.0	0	0		

合計評点はドレイズ法に基き申請者が計算した。

合計評点¹⁾ = 角膜混濁(程度評点×領域評点×5) + 虹彩(評点×5) + 結膜((発赤評点+浮腫評点+分泌物評点)×2)

刺激性変化

非洗眼群は、投与後1時間から角膜及び結膜に刺激性変化が認められ、投与後24時間では虹彩の刺激性変化も認められた。投与後24時間での刺激性変化が最も強かった。投与後48時間以降刺激性変化は速やかに回復し、投与後72時間までに全ての刺激性変化が消失した。

洗眼群の刺激性変化は投与後1時間から結膜に刺激性変化が認められ、投与後24時間以降刺激性変化は回復傾向を示し、投与後48時間までに全ての刺激性変化が消失した。

刺激性強度

非洗眼群：軽度刺激物

洗眼群：極軽度刺激物。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 BASF アグロ株式会社にある。

一般状態；検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重；検体投与に関連した影響は認められなかった。

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

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

3) 皮膚感作性試験

カルボスルファン・オリサストロピン粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 F-26)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検 体：粒剤

(組成) オリサストロピン
カルボスルファン
鋳物質等

試験動物：ハートレー系白色モルモット、雌、投与時 6 週齢

検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹、投与時体重範囲 351~417g

試験期間：感作開始日から惹起終了後 48 時間までの 30 日間

方 法：Buehler 法

投与量設定根拠：予備試験の結果をもとに感作及び惹起時の検体処理濃度を決定した。

5、10、25 及び 50% 検体を 0.2mL、6 時間閉塞貼付した。その結果、いずれの濃度でも刺激性反応は認められなかった。従って、本試験での感作及び惹起濃度は調製及び投与可能で、最大無刺激濃度である 50% を設定した。

処理物質：感作及び惹起物質を下表に示す。

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

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

試験項目：以下に示した項目について観察及び測定を行った。

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

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

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

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

皮膚反応の評価基準

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

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

結果：各観察時間における結果を下表に示す。

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

検体感作群及び検体非感作群で皮膚反応は認められなかった。

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

一般状態及び体重では検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において検体の皮膚感作性は陰性と判断した。

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>

被験物質として以下の標識体を使用した。

フェニル環、1-メチル、フチリデン-2, 4-¹⁴C-標識体 (P 環-側鎖-¹⁴C と略称する)

フェニル環 ¹⁴C-標識体 (P 環-¹⁴C と略称する)

1-メチル、フチリデン-2, 4-¹⁴C-標識体 (側鎖-¹⁴C と略称する)

1-メチル、フチリデン-2, 4, アセトアミド-2-¹³C-標識体 (側鎖-¹³C と略称する)

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
M-1 (GLP)	動物代謝	ラット	被験物質: P 環-側鎖- ¹⁴ C を使用		BASF 毒性研究所 (2002) (ドイツ)	309
			①血液/血漿中濃度 単回経口投与 25, 80, 250 mg/kg	血中濃度は用量にかかわらず2つのピークを示し, 1 時間後及び 8 又は 24 時間後にみられた。 T _{max} は用量の増加につれて遅くなった。AUC は用量相関的に増加した。		
			②吸収・排泄 単回経口投与 25, 250 mg/kg	性差, 用量にかかわらず, 吸収はほぼ 100%, 排泄は速やかで 48 時間以内に尿から約 55-60%, 糞から 30-40%, 呼気には約 4-5% が排泄された。		
			③組織内分布 単回経口投与 25, 250 mg/kg	残留放射能は肝臓, 消化管で高かった。組織内濃度の推移は血漿濃度と同様であった。 T _{term} の残留は甲状腺を除き, 高用量群で 10 µg /g 相当以下であった。組織中濃度は T _{max} 時点 (24 時間) ではなく 40 時間後に最高濃度となり, その後速やかに減少した。組織内分布に性差は認められなかった。		
④胆汁排泄 単回経口投与 25, 250 mg/kg	胆汁排泄は高用量群で投与量の約 46-74% が, 低用量群で約 71-73% が排泄され, 糞排泄量の約 2 倍が胆汁に排泄された。 腸肝循環による再吸収がみられた。					

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	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
M-2 (GLP)	動物代謝	ラット	代謝物の同定 (^{14}C -標識体の他、側鎖- ^{13}C も使用) 1) 尿糞排泄物中の代謝物 資料 M-1 ②の試料を使用 更に、100 mg/kg (^{14}C -と ^{13}C -標識体の混合) を投与して尿糞を採取 2) 胆汁中の代謝物 資料 M-1 ④の試料を使用 3) 組織内の代謝物 25, 250 mg/kg 投与後 T_{\max} で屠殺し、血液、肝臓、腎臓を採取	親化合物は体内吸収率が 90%以上と極めて高く、親化合物の排泄率は糞から数%のみであった。 吸収後、メチル基の脱メチル化、又は水酸化、側鎖の酸化・開裂、キソムエ-チル結合の開裂、グルコン酸抱合を受け、広範に代謝された。 最も多い代謝物は F019 で投与量の 10.3%であった。 代謝のパターンに性差はなかった。	BASF 農業研究所 (2002) (ドイツ)	320
M-3 (GLP)	植物代謝	水稻	被験物質： P 環-側鎖- ^{14}C 側鎖- ^{13}C を使用 処理量 (想定最大量)： ①育苗箱処理：100g/10a (実製剤の放出パターンを模して 8 回に分けて処理) ②田面水処理：75g/10a (移植後 38 と 58 日の 2 回処理) ③茎葉散布：30g/10a (移植後 83 日) 試験区： [処理区 1]： 処理：①+②+③ 試料採取：移植当日、48、99 日後 [処理区 2]： 処理：① 試料採取：移植後 56、93 日	土壌又は田面水施用後、根から吸収されて主に茎葉に移行し残留するが、籾の残留量は低かった。 主要な残留は、親化合物とその異性体であった。 代謝は比較的緩やかで、親化合物と数種の代謝物及びそれらの異性体が生成された。 主要な代謝過程は脱メチル化とそのグルコシド化、水酸化で、最終的には天然成分に取り込まれた。	BASF 農業研究所 (2002) (ドイツ)	340

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
M-4 (GLP)	土壌代謝	土壌 (沙質砂土)	<p>被験物質: P 環-¹⁴C, 側鎖-¹⁴C を使用</p> <p>好氣的湛水 (水深 1cm) (滅菌処理区も設けた) 処理量: 濃度 1.5mg/kg (乾土) 処理方法: 田面水に添加 試料採取: 処理後 182 日まで</p>	<p>水中放射能の経時的な消失につれ、土壌中で増加し、182 日後には水中に処理量の約 15%、土壌中に約 80% の残留がみられ、滅菌区と差がなかった。</p> <p>無機化速度は遅く、182 日後に約 5% が CO₂ として検出された。</p> <p>主残留は親化合物で、有意な量の代謝物はみられなかった。土壌中の結合残留は主にフルボ酸、フミン酸、ヒュウミンに取り込まれていた。</p> <p>DT₅₀ は水中で 6 日、土壌中で 318 日であった。</p>	BASF 農業研究所 (2002) (ドイツ)	365
M-5 (GLP)	土壌代謝	土壌 (軽塩土)	<p>被験物質: P 環-¹⁴C, 側鎖-¹⁴C を使用</p> <p>好氣的湛水 (水深 1cm) 処理量: 濃度 1.5mg/kg (乾土) 処理方法: 田面水に添加後軽く攪拌 試料採取: 処理後 84 日まで</p>	<p>水中と土壌中の放射能のパターンは類似しており、いずれも主放射能は親化合物であった。</p> <p>分解は緩やかで、DT₅₀ は 294 日であった。</p> <p>無機化率は P 環-¹⁴C が側鎖-¹⁴C より若干遅く、処理後 84 日で P 環-¹⁴C は 0.5%、側鎖-¹⁴C は 1.7% であった。</p> <p>主代謝経路として、側鎖の開裂した F011 が生じ、酸化され、更に環状となり F032 が生成した。</p>	(財) 残留農業研究所 (2002)	374
			<p>好氣的畑地 (水分含量: 最大容水量の 40%) 処理量: 濃度 1.5mg/kg (乾土) 処理方法: 土壌表面に添加後軽く攪拌 試料採取: 処理後 84 日まで</p>	<p>土壌中の主放射能は親化合物で、有意な代謝物はみられなかった。</p> <p>無機化率に標識体間の差はなかった。</p>		

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
M-7 (GLP)	加水分解性	滅菌緩衝液	P 環- ¹⁴ C を使用 pH : 4.0, 5.0, 7.0, 9.0 試験濃度 : 5 mg/L 試験温度 : 25±1°C 光条件 : 遮光 試験期間 : 30 日間	推定半減期はいずれの pH とともに 1 年以上であった。	(財) 残留農業研究所 (2002)	389
M-8 (GLP)	水中光分解性	滅菌緩衝液 (pH 7) 滅菌田面水	P 環- ¹⁴ C を使用 試験濃度 : 5 mg/L 試験温度 : 25±1°C 光源 : キセノンショートアーク灯 光強度 : 152W/m ² 波長範囲 : 290~800nm 試験期間 : 14 日間	緩衝液の DT ₅₀ 及び DT ₉₀ はそれぞれ 1.1 日及び 24.7 日であった。 田面水の DT ₅₀ 及び DT ₉₀ はそれぞれ 0.8 日及び 30.0 日であった。 主要な光分解物は親化合物の幾何学的異性体となり、次いで側鎖が離脱し、多数の分解物が生成した。	(財) 残留農業研究所 (2002)	394
M-6 (GLP)	土壌吸着	土壌	土壌 : 4 種 (OECD 該当番号) Hatzenbeler 埴壤土 (2) Oregon 微砂質壤土 (3) 栃木火山灰埴壤土 (4) 宮崎微砂質埴土 (5) 試験濃度 : 0.08, 0.20, 0.50, 2.00, 5.00mg/L	K _F : 1.40~3.79 K _{F0C} : 17.9~146	(財) 残留農業研究所 (2002)	406

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

<代謝物一覧表>

記号	由来	名称(略号)	化学名	構造式
A BAS-520F リザト 吡ン		BAS-520 F F000 Reg.No. 334904 Parent (E),E,E,E		
F001		F001 Reg.No. 334963 (E),E,Z,E		
F033		F033 Reg.No. 365127 (E),E,E,Z		
F002		F002		
F004		F004 Reg.No. 4082369		
F007		F007		

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

記号	由来	名称(略号)	化学名	構造式
F008		F008		
F010		F010		
F011		F011 Reg. No. 358104		
F012		F012 (Z isomer of F011)		
F013		F013		
F014		F014		
F015		F015		

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

記号	由来	名称(略号)	化学名	構造式
F016		F016		
F017		F017		
F019		F019 (see also F020 for isomer)		
F020		F020 (isomer of F019)		
F021		F021 (see also F022, F034, F035, F037 for isomer)		
F022		M520F022 (isomer of M520F021)		
F023		F023 (see also F036 for isomer)		
F024		F024		

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

記号	由来	名称(略号)	化学名	構造式
F025		F025		
F025i		F025 and isomer		
F026		F026		
F027		F027		
		Mixture of isomer		
F028		F028		
F029		F029		

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

記号	由来	名称(略号)	化学名	構造式
F030		F030 and isomers		
F031		F031 (isomer of F027)		
F034		F034 (isomer of F021)		
F035		F035 (isomer of F021)		
F036		F036 (isomer of F023)		
F037		F037 (isomer of F021)		
F038		F038		
F039		F039		

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

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
F041		F041		
F044		F044		
F048		F048		
F032		F032 Reg. No. 4091091		
P4		P4		
F049		PIB F049 Reg. No. 4959190 (E),E,Z,Z		

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

1. 動物体内運命に関する試験

1-1) ^{14}C 標識オリサストロピンを用いたラット体内における動態試験 (吸収・分布・排泄)

(資料 M-1)

試験機関: BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

供試標識化合物: オリサストロピン (以降 F000 と称す) のフェニル環及び 1-methyl 基並びに butylidene 基 (側鎖) の両方に ^{14}C を標識した標識体 ($[^{14}\text{C}]$ オリサストロピンと称す)

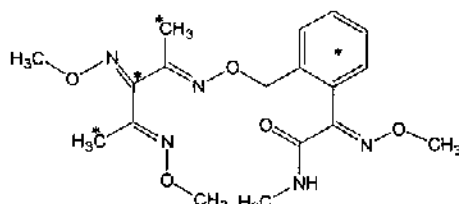
化学名: (2E)-2-(methoxyimino)-2{2-[2-(3E,5E,6E)-5-(methoxyimino)-4,6-dimethyl-2,8-dioxo-3,7-diazanona-3,6-dien-1-yl]phenyl}-N-methylacetamide

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$

分子量: 391.4

	$[^{14}\text{C}]$ オリサストロピン	フェニル環標識部位 ^b	側鎖標識部位 ^b
標識体	^{14}C	^{14}C	^{14}C
比放射能 [MBq/mg] 比放射能 [dpm/ μg]			
放射化学的純度 ^a			
化学的純度 ^a			

化学構造:



*: phenyl- ^{14}C , 1-methyl- ^{14}C 及び butylidene-2, 4- ^{14}C 標識部位

標識位置の設定理由:

供試動物: ウィスター系ラット (Chbb-THOM, SPF); 1 群雌雄各 1, 4, 12 匹;

投与時 7 週齢以上, 雄: 320-358 g, 雌 192-233 g.

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

方 法：

投 与； $[^{14}\text{C}]$ オリサストロピンと非標識化合物(純度 %)を混合し、溶媒留去後、

水溶液に懸濁して所要濃度に調製した。投与容量は体重 1 mL/100 g

体重として単回強制経口投与した。試験設計のまとめを表 1 に示した。飼料(顆粒状)及び水は自由に摂取させた。

用量設定根拠：

表 1 試験設計

試験名		用量 (mg/kg bw)	動物数		投与方法及び分析試料
			雄	雌	
血液・血漿中 濃度試験	実験 1	250	4	4	単回経口投与, 血液・血漿
	実験 2	80	4	4	
	実験 3	25	4	4	
物質収支/ 排泄試験	実験 4	250	4	4	単回経口投与 呼気, 排泄物, 皮膚, ケージ洗液 組織
	実験 5	25	4	4	
	実験 5a	25	1	1	
組織内分布 試験	実験 6	250	12	12	単回経口投与 組織
	実験 7	25	12	12	
胆汁排泄試験	実験 8	250	4	4	単回経口投与, カンチンラット 胆汁
	実験 9	25	4	4	

放射能の分析法：

- ・ 液体試料(血漿, 尿, 胆汁, CO_2 捕集液及びケージ洗液)は直接 LSC で放射能を測定した。
- ・ 大腿骨は 4N 塩酸で溶解後 LSC で放射能を測定した。
- ・ 糞, 消化管及び胃とその内容物は蒸留水に懸濁し, 残部屍体は蒸留水と均一化後, 懸濁液を凍結乾燥した。凍結乾燥粉末及びその他組織のホモジネートを可溶化し, 脱色後 LSC で放射能を測定した。

(1) 血液・血漿中濃度推移試験(実験 1~3)

方 法；投与後, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144(投与量: 80 mg/kg のみ)時間に血液試料を眼窩静脈叢から採取し, 全血および血漿中の放射能を測定した。結果を表 2 と図に示す。

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

表 2-1 全血および血漿中の平均濃度 (F000 換算濃度, $\mu\text{g Eq./g}$) の経時変化

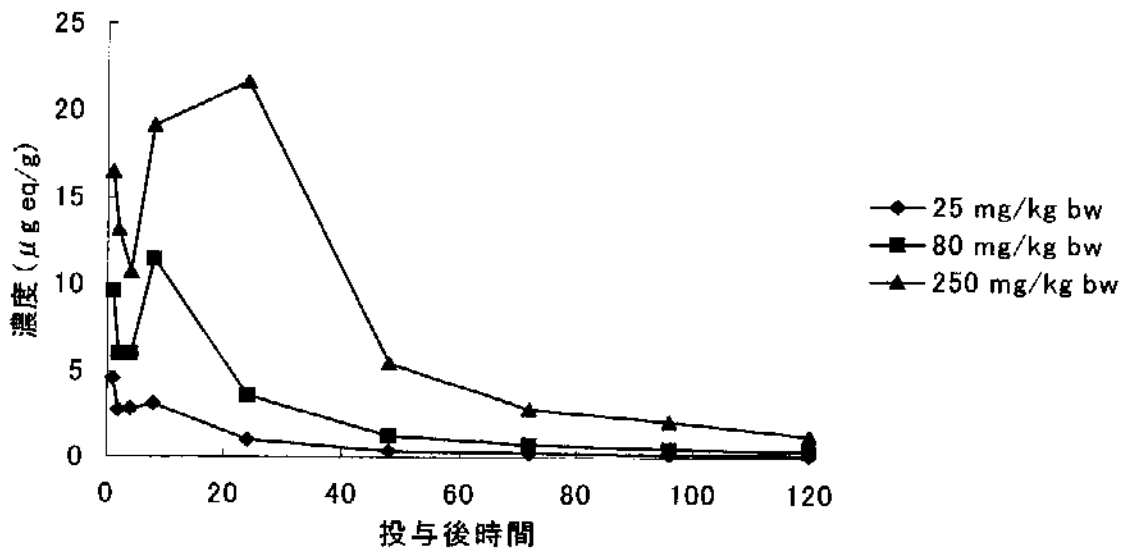
時間 / 用量 (mg/kg)	雄						雌					
	25		80		250		25		80		250	
	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
1	2.53	4.61	7.76	9.63	13.06	16.49	4.99	7.04	9.76	12.67	9.42	12.38
2	2.31	2.77	5.16	6.03	11.03	13.16	3.8	5.15	8.61	10.43	9.14	11.25
4	2.11	2.83	5.13	6.03	9.14	10.73	3.22	3.82	9.06	11.14	9.58	10.82
8	3.01	3.12	10.01	11.48	16.04	19.12	3.57	4.02	13.20	15.95	13.39	16.15
24	1.35	1.03	4.29	3.59	21.25	21.63	1.14	0.79	4.64	3.52	20.92	25.92
48	0.69	0.35	2.41	1.24	8.67	5.48	0.73	0.33	2.98	1.08	10.27	8.74
72	0.66	0.27	1.93	0.76	6.09	2.82	0.54	0.22	1.94	0.68	7.25	3.60
96	0.55	0.19	0.87	0.53	2.61	2.11	0.18	0.11	1.43	0.48	4.19	2.08
120	0.55	0.13	1.59	0.37	5.20	1.26	0.27	0.10	1.74	0.28	6.08	1.27
144	NS		0.00	NA	NS		NS		NS		NS	

NS は試料採取せず, NA は分析せず。

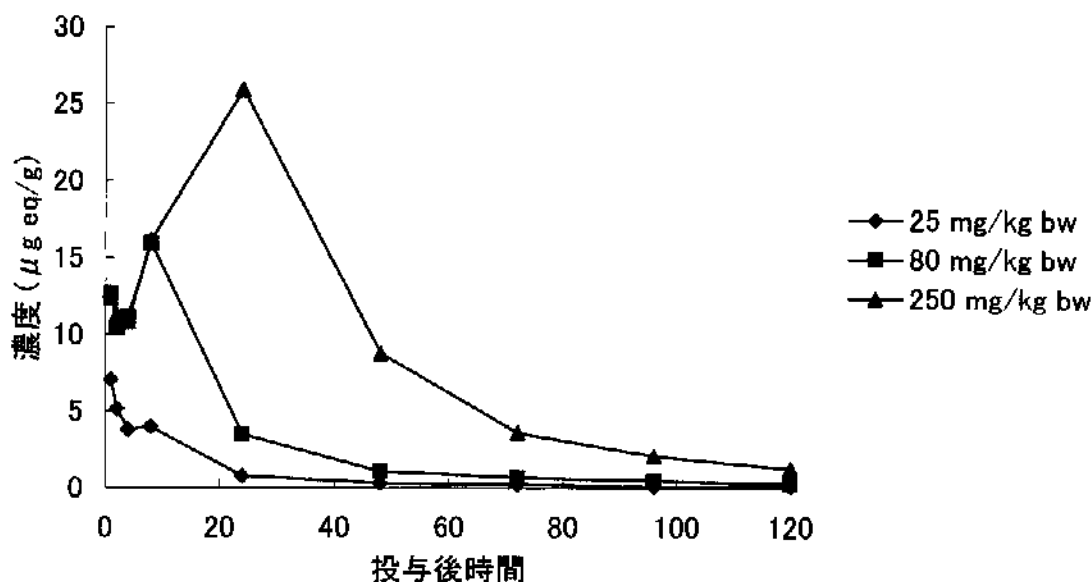
表 2-2 血漿中濃度推移より算出した体内動態パラメーター

パラメーター	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	25	80	250	25	80	250
Tmax (時間)	1	8	24	1	8	24
Cmax ($\mu\text{g Eq./g}$)	4.61	11.48	21.63	7.04	15.95	25.92
第一相半減期 (時間)	10.5	9.5	12.1	7.9	7.3	15.3
第二相半減期 (時間)	35.2	41.7	35.4	33.8	37.8	31.9
AUC ($\mu\text{g Eq. 時間/g}$)	92.0	293.2	973.7	97.4	333.5	1113.3

雄ラットの血漿中濃度



雌ラットの血漿中濃度



経口投与されたオリサストロビンの血漿中濃度推移は用量に関わりなく2つのピークを示し、初期は投与後1時間、後期は8又は24時間後に認められた。最高濃度到達時間 (T_{\max}) に用量差が認められ用量が増加すると吸収が遅くなる傾向を示した。表 2-1 を基に体内動態パラメーターを算出した。血漿中濃度の半減期は、雌雄及び用量に関わりなく二相性の一次減衰で消失した。第1相 (α 相) は7~15時間、第2相 (β 相) は32~42時間であった。薬動力学パラメーターから吸収の割合を判断する AUC は低用量に比べて高用量は10倍を示し、用量相関的 (10倍) に増加しており、投与用量による吸収率への影響は認められなかった。

(2) 物質収支/排泄試験 (実験 4, 5, 5a) :

方法： 投与6, 12, 24時間後、その後24時間毎に168時間まで排泄物の調査をした。実験4, 5aでは呼気採取のため閉鎖系の代謝ケージにラットを収容した(実験5は呼気を採取せず)。

結果： 尿、糞、呼気、ケージ洗液中の放射能の排泄について表3に示す。

表3 尿, 糞, 呼気, ケージ洗液中の放射能の排泄率[投与量に対する割合(%)]

性	雄				雌			
	25		250		25		250	
用量(mg/kg)								
時間/試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-24	54.5	32.99	45.93	26.33	55.73	29.19	44.05	15.77
24-48	2.53	4.30	9.53	8.20	2.39	2.47	14.14	10.94
48-72	0.49	0.26	1.13	2.06	0.93	0.35	1.12	1.28
72-96	0.24	0.16	1.05	0.83	0.32	0.75	0.69	0.56
96-120	0.20	0.05	0.14	0.14	0.19	0.18	0.22	0.11
120-144	0.14	0.11	0.10	0.08	0.12	0.32	0.12	0.43
144-168	0.13	0.04	0.07	0.14	0.20	0.17	0.08	0.06
0-168	58.22 (57.37)	37.90 (33.23)	57.95	37.56	59.87 (60.01)	33.36 (29.18)	60.42	28.57
呼気 (0-72/0-96)	— (3.75)		5.60		— (5.28)		4.25	
ケージ洗液	0.52 (0.46)		0.25		1.51 (0.75)		0.63	
総排泄率	96.64 ^a (94.81)		101.36		94.74 ^a (95.22)		93.87	
組織	0.94 (0.56)		0.83		0.84 (0.50)		0.64	
総回収率	97.58 ^a (95.37)		102.19		95.58 ^a (95.72)		94.56	

—: 実験5では呼気を採取せず。 * : 呼気を含まず。 () : 実験5aの結果。

投与した¹⁴Cオリサストロピンは168時間までに雌雄及び用量に関わりなく定量的に回収され投与放射能の94~101%であった。排泄は速やかであり、雌雄及び用量に関わりなく投与後48時間以内に尿および糞中に投与量の55~58%及び27~37%が排泄された。投与後168時間以内に投与量の58-60%が尿に排泄され、糞中へ排泄は29-38%であったことから、主要排泄経路は尿であった。また、呼気中への排泄は投与量の3.8~5.6%であった。体内残留放射能は雌雄および用量に関わりなく投与量の1%以下であった。物質収支および排泄試験の結果は雌雄および用量に関わりなく類似していた。

(3) 組織内分布試験 (実験6, 7):

方法: 血漿中濃度試験(実験1~3)の結果に基づいて、低用量では投与後1(T_{max}時点), 8, 21, 34, 168時間、高用量では投与後24(T_{max}時点), 40, 56, 85, 168時間に雌雄各3匹ずつ屠殺し、下記の臓器・組織を採取して放射能を測定した。

心臓, 脂肪組織, 肝臓, 筋肉, 胃, 胃内容物, 脾臓, 腎臓, 甲状腺, 骨, 精巣, 副腎, 皮膚, 脳, 血球及び血漿, 肺, 膵臓, 腸管, 腸管内容物, 卵巣, 子宮, 骨髄, 残部屍体(カーカス)

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

結 果；組織内の放射能の分布について，表 4 に示す。

臓器・組織内の放射能濃度は雌雄とも，用量にかかわらず類似した分布であり，消化管内容物，消化管及び肝臓が最も多く（低用量投与 1 時間 (Tmax) 後，雄：43.57-991.61 $\mu\text{g eq/g}$ ，雌：18.79-973.30 $\mu\text{g eq/g}$ ；高用量投与 24 時間 (Tmax) 後，雄：26.25-435.81 $\mu\text{g eq/g}$ ，雌：24.44-281.98 $\mu\text{g eq/g}$ ），脳及び骨は最も少なかった（低用量投与 1 時間 (Tmax) 後，雌雄：0.90-1.16 $\mu\text{g eq/g}$ ；高用量投与 24 時間 (Tmax) 後，雌雄：2.56-3.94 $\mu\text{g eq/g}$ ）。消化管を除く臓器・組織内の放射能濃度は血漿中濃度と類似して推移し，減少した。

投与後 168 時間後では放射能濃度は全臓器・組織とも，低用量では 1.5 $\mu\text{g eq/g}$ 以下，高用量では 10 $\mu\text{g eq/g}$ 以下となった。

経時的に組織内の放射能濃度は Tmax 時点 (24 時間) ではなく，40 時間後に最高となり，その後速やかに減少し，血漿，腎臓，脂肪及び肝臓中の放射能濃度の初期半減期はそれぞれ約 7 時間，9 時間，15-20 時間及び 11 時間であった。

以上の結果から，組織内濃度は速やかに消失し，蓄積しないことが示唆される。

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

表 4-1 組織内分布 (実験 7 : 単回経口投与, 低用量)

投与量	臓器・組織中濃度 (オリサストロビン換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$)									
	25 mg/kg									
性	雄					雌				
時間	1	8	21	34	168	1	8	21	34	168
赤血球	2.00	1.96	0.97	0.78	0.27	2.96	4.02	0.98	0.84	0.45
血漿	4.90	3.62	1.15	0.60	0.08	4.67	5.59	0.99	0.58	0.07
肺	5.36	3.09	1.32	0.98	0.29	5.53	5.17	1.43	1.05	0.31
心臓	3.94	3.00	1.06	0.67	0.25	4.74	4.81	0.92	0.71	0.25
脾臓	4.13	3.65	1.50	1.00	0.30	8.09	4.53	1.39	0.92	0.26
腎臓	14.36	8.75	3.22	1.68	0.46	10.87	11.41	2.50	1.59	0.38
副腎	9.28	5.01	2.85	1.93	1.12	15.65	10.33	3.34	2.69	0.74
精巣	1.83	2.06	0.79	0.38	0.15	—	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	—	13.01	13.20	2.79	1.27	0.27
子宮	—	—	—	—	—	10.43	11.17	3.17	1.57	0.23
筋肉	2.95	2.20	0.83	0.42	0.21	7.54	3.61	0.59	0.43	0.16
脳	0.90	1.32	0.46	0.23	0.12	0.92	1.69	0.32	0.21	0.09
脂肪	3.93	4.02	0.66	0.98	0.63	7.79	3.72	1.16	1.20	0.48
骨	1.16	0.94	0.48	0.31	0.14	1.01	1.15	0.38	0.25	0.12
骨髓	3.03	2.85	1.82	1.42	0.32	4.20	4.00	1.43	1.09	0.22
甲状腺	8.07	5.66	6.42	2.51	1.50	16.94	14.35	5.58	2.23	0.96
膵臓	17.06	11.70	3.26	1.13	0.31	27.26	13.01	2.68	0.92	0.24
胃内容物	991.61	20.52	1.65	0.33	0.36	973.30	39.83	2.26	0.66	0.38
胃	223.79	8.43	2.92	0.99	0.25	286.70	12.23	1.84	0.96	0.19
腸管内容物	97.61	206.67	33.55	9.41	0.29	101.89	206.63	20.27	14.46	0.41
腸管	80.38	119.80	18.34	4.64	0.31	139.44	101.43	12.14	4.70	0.26
肝臓	43.57	10.91	3.54	2.99	0.78	18.79	18.62	4.78	4.41	1.21
皮膚	3.17	1.97	1.06	0.72	0.44	4.21	3.77	0.77	0.71	0.29
カーカス	4.27	2.46	0.86	0.47	0.24	4.33	4.16	0.68	0.46	0.18

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

表 4-2 組織内分布 (実験 7: 単回経口投与, 低用量)

投与量	臓器・組織中濃度 (投与量に対する割合 (%))									
	雄					雌				
時間	1	8	21	34	168	1	8	21	34	168
赤血球	0.16	0.16	0.06	0.05	0.02	0.28	0.37	0.09	0.08	0.03
血漿	0.28	0.21	0.04	0.03	0.00	0.25	0.23	0.05	0.03	0.00
肺	0.13	0.06	0.03	0.02	0.01	0.15	0.13	0.04	0.03	0.01
心臓	0.06	0.04	0.02	0.01	0.00	0.08	0.07	0.01	0.01	0.01
脾臓	0.04	0.03	0.01	0.01	0.00	0.07	0.03	0.01	0.01	0.00
腎臓	0.40	0.26	0.10	0.05	0.01	0.35	0.33	0.07	0.05	0.01
副腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00
精巣	0.06	0.07	0.03	0.01	0.01	—	—	—	—	0.00
卵巣	—	—	—	—	—	0.07	0.08	0.01	0.01	—
子宮	—	—	—	—	—	0.03	0.05	0.01	0.01	—
筋肉	0.07	0.04	0.01	0.01	0.01	0.16	0.06	0.01	0.01	0.00
脳	0.02	0.03	0.01	0.00	0.00	0.03	0.05	0.01	0.01	0.00
脂肪	0.07	0.08	0.02	0.02	0.01	0.25	0.08	0.04	0.04	0.00
骨	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
骨髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.24	0.16	0.04	0.02	0.00	0.23	0.17	0.04	0.01	0.00
胃内容物	41.89	0.54	0.05	0.01	0.00	36.41	0.49	0.06	0.02	0.00
胃	4.53	0.17	0.06	0.02	0.01	6.29	0.26	0.04	0.02	0.00
腸管内容物	23.26	41.87	7.27	1.80	0.03	20.24	33.12	4.39	2.04	0.05
腸管	5.15	7.47	1.31	0.31	0.02	15.05	9.32	0.91	0.48	0.02
肝臓	8.03	2.07	0.79	0.53	0.12	3.20	2.87	1.03	0.67	0.20
皮膚	2.19	1.54	0.69	0.45	0.27	2.05	1.62	0.45	0.33	0.16
加加	8.28	4.84	1.78	0.92	0.45	9.13	8.16	1.33	0.96	0.35

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

表 4-3 組織内分布 (実験 6 : 単回経口投与, 高用量)

投与量	臓器・組織中濃度 (オリサストロビン換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$)									
	250 mg/kg									
性	雄					雌				
時間	24	40	56	85	168	24	40	56	85	168
赤血球	4.93	9.54	2.67	5.13	7.44	7.41	10.04	3.06	5.24	6.29
血漿	8.51	13.68	2.09	1.94	1.01	9.64	7.75	1.89	1.85	0.88
肺	10.43	15.64	5.15	5.78	4.09	11.30	11.16	3.67	5.72	3.87
心臓	7.44	12.02	2.77	4.43	2.87	8.18	9.01	3.08	3.84	2.29
脾臓	10.80	14.63	4.38	6.04	4.55	11.97	10.38	4.15	6.27	3.04
腎臓	23.11	30.65	8.18	10.23	4.89	22.25	17.91	6.35	9.26	4.16
副腎	17.82	26.38	11.75	10.67	6.14	21.61	21.03	11.93	10.61	5.57
精巣	5.45	8.19	1.60	2.35	1.69	—	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	—	54.11	10.57	3.08	4.18	2.40
子宮	—	—	—	—	—	48.33	9.08	2.82	3.48	2.08
筋肉	5.89	8.16	1.97	2.27	2.08	5.93	4.52	1.67	2.01	1.66
脳	3.13	5.45	1.10	1.61	1.54	3.94	3.42	0.87	1.27	0.99
脂肪	6.43	4.36	2.14	2.82	3.58	9.58	4.24	2.25	2.27	2.39
骨	2.58	4.69	1.36	1.62	1.51	2.56	2.84	1.23	1.24	0.98
骨髓	10.65	16.69	5.66	5.06	2.38	9.17	11.45	4.57	3.76	2.26
甲状腺	29.41	36.89	16.39	12.68	13.20	29.51	33.89	14.72	10.39	4.60
膵臓	24.50	17.48	3.96	5.18	2.83	24.52	9.61	3.25	4.58	2.30
胃内容物	435.81	273.94	2.05	0.78	—	70.25	10.13	1.82	0.58	1.50
胃	26.25	92.33	4.19	4.34	2.58	24.44	10.86	3.17	3.61	2.06
腸管内容物	346.42	535.83	20.82	6.26	2.97	281.98	162.24	14.26	5.58	3.38
腸管	153.45	185.04	11.02	6.83	2.50	143.68	57.47	8.90	4.93	2.47
肝臓	27.62	35.16	11.33	16.15	10.01	32.69	42.39	15.50	18.99	9.81
皮膚	10.87	9.56	3.85	4.35	4.27	7.59	8.59	2.97	3.44	3.42
カーカス	5.97	9.18	2.13	2.55	1.68	8.99	4.35	1.82	1.97	1.39

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

表 4-4 組織内分布 (実験 6: 単回経口投与, 高用量)

投与量	臓器・組織中濃度 (投与量に対する割合 (%))									
	250 mg/kg									
性	雄					雌				
時間, hr	24	40	56	85	168	24	40	56	85	168
赤血球	0.05	0.07	0.02	0.04	0.03	0.07	0.08	0.03	0.05	0.02
血漿	0.04	0.08	0.01	0.01	0.00	0.06	0.04	0.01	0.01	0.00
肺	0.03	0.03	0.01	0.01	0.01	0.04	0.03	0.01	0.01	0.01
心臓	0.01	0.02	0.00	0.01	0.00	0.02	0.02	0.00	0.01	0.00
脾臓	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
腎臓	0.08	0.09	0.02	0.03	0.02	0.07	0.06	0.02	0.03	0.01
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
精巣	0.02	0.03	0.01	0.01	0.01	---	---	---	---	---
卵巣	---	---	---	---	---	0.03	0.01	0.00	0.00	
子宮	---	---	---	---	---	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
筋肉	0.01	0.02	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
脳	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
脂肪	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.04	0.01	0.01	0.00	0.00	0.03	0.01	0.00	0.01	0.00
胃内容物	0.19	1.56	0.00	0.01	0.00	0.09	0.03	0.00	0.00	0.00
胃	0.06	0.21	0.01	0.01	0.01	0.06	0.03	0.01	0.01	0.01
腸管内容物	6.82	10.51	0.37	0.13	0.03	5.18	2.62	0.27	0.11	0.04
腸管	1.34	1.80	0.08	0.06	0.03	1.50	0.61	0.09	0.06	0.02
肝臓	0.61	0.76	0.23	0.35	0.15	0.70	0.90	0.31	0.43	0.14
皮膚	0.79	0.61	0.28	0.29	0.23	0.45	0.46	0.14	0.18	0.18
カーカス	1.35	1.84	0.41	0.52	0.32	2.30	0.87	0.40	0.44	0.27

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

(4)胆汁排泄試験 (実験 8, 9)

方 法： 動物の総胆管をカニューレション手術し、投与後 48 時間迄、3 時間間隔で胆汁を採取した。

結 果： 胆汁からの排泄率及び他の実験の尿糞中排泄率を表 5 に示す。

胆汁中に低用量群では投与量の 71-73%、高用量群では 46-74%が排泄された。投与後 48 時間までに糞排泄量の約 2 倍が胆汁に排泄された。これは胆汁に排泄された放射能の約 1/2 が消化管に再吸収され、腸肝循環していることを示唆している。胆汁及び尿に排泄された放射能は投与量の 100%以上であることから、検体の消化管吸収率はきわめて高く、ほぼ全量が吸収されていると推定される。

表 5 胆汁排泄試験

用量 (mg/kg)	25 mg/kg		250 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
試料				
胆汁 (時間)				
0-9	41.90	42.08	17.08	12.16
9-24	26.90	30.73	24.39	17.26
24-48	2.27	0.46	32.80	16.42
0-48	71.06	73.29	74.25	45.81
尿*	57.03	58.12	55.46	58.19
糞*	37.29	31.66	34.53	26.71
尿+糞	94.32	89.78	89.99	84.90

*：尿及び糞中への排泄率は投与後 48 時間までに排泄された物質収支実験の結果である。

[結 論]

単回経口投与後、 $[^{14}\text{C}]$ オリサストロピンは低用量では消化管から速やかに吸収され、高用量では遅延した。両用量ともほぼ全量が吸収されたと推定される。吸収後、放射性は全臓器及び組織に分布した。又、放射能の排泄も速やかであり、主に尿中に排泄された。胆汁排泄は糞排泄の約 2 倍あり、腸肝循環が明らかであった。

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

1-2) ^{14}C 標識オリサストロピンを用いたラット体内における代謝試験 (定量・同定) (資料 M-2)

試験機関: BASF 農業研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

供試標識化合物: オリサストロピン (以降 F000 と称す) のフェニル環及び 1-methyl 基並びに butylidene 基 (側鎖) の両方に ^{14}C を標識した標識体 (^{14}C オリサストロピンと称す)

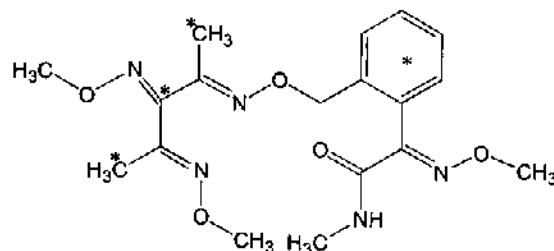
化学名: (2E)-2-(methoxyimino)-2{2-[2-(3E,5E,6E)-5-(methoxyimino)-4,6-dimethyl-2,8-dioxo-3,7-diazanona-3,6-dien-1-yl]phenyl}-N-methylacetamide

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$

分子量: 391.4

	^{14}C オリサストロピン	フェニル環標識部位 ^b	側鎖標識部位 ^b
標識体	^{14}C	^{14}C	^{14}C
比放射能 [MBq/mg] 比放射能 [dpm/ μg]			
放射化学的純度 ^a			
化学的純度 ^a			

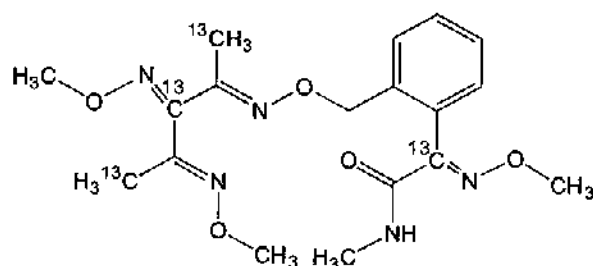
化学構造:



* : phenyl- ^{14}C , 1-methyl- ^{14}C 及び butylidene-2, 4- ^{14}C 標識部位

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

¹³C 標識体 (以下 [¹³C]オリサストロピンと称す) :



¹³C : 標識部位

化学的純度 :

標識位置の設定理由 :

供試動物 : ウィスター系ラット (Chbb-THOM, SPF) ; 1 群雌雄各 1, 4, 12 匹 ;

投与時 7 週齢以上, 雄: 320-358 g, 雌 192-233 g,

方 法 : 試験設計を表 1 にまとめる。投与群 B, D, R, S については資料 M-1 参照。

表 1 代謝物試料用試験設計

投与群	試料元	用量 (mg/kg)	動物数		試料概略
			雄	雌	
DX ^a	代謝 (資料 M-2)	100	10	10	尿及び糞抽出物中代謝物の同定, 定量, 尿及び糞 : 0-48 時間
B(実験 5)	体内動態 (資料 M-1)	25	資料 M-1		尿及び糞抽出物中代謝物パターン, 定量, 尿 : 0-48 時間, 糞 : 0-24 時間
D(実験 4)	体内動態 (資料 M-1)	250			尿及び糞抽出物中代謝物パターン, 定量, 尿及び糞 : 0-48 時間
R(実験 9)	体内動態 (資料 M-1)	25			胆汁中代謝物パターン, 定量 0-27 時間
S(実験 8)	体内動態 (資料 M-1)	250			胆汁中代謝物パターン, 定量 0-48 時間
V(実験 9)	代謝 (資料 M-2)	25	4	4	血漿, 肝臓, 腎臓中代謝物パターン, 定量, Tmax 時点 (投与後 1 時間)
W(実験 8)	代謝 (資料 M-2)	250	4	4	血漿, 肝臓, 腎臓中代謝物パターン, 定量, Tmax 時点 (投与後 24 時間)

^a ¹³C-標識体は DX 投与群の代謝物の同定にのみ用いた。

投与 : [¹⁴C]オリサストロピンと非標識被験物質を混合して, 所要の比放射能の投与液を調製した。¹⁴C-標識被験物質はトルエンに溶解し, ¹³C-標識被験物質と非標識被験物質は固体を直接秤量した。

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

投与群 DX では ^{14}C -標識被験物質と非標識被験物質及び ^{13}C -標識被験物質との混合液を、
投与群 V と W では ^{14}C -標識被験物質と非標識被験物質 の混合液を調製した。

混合液は溶媒留去後、残留物を

水溶液を加えて懸濁して、DX では 9.6mg/g (雄), 9.5mg/g (雌), V では 2.4mg/g, W では
24.9 mg/g の製剤の投与液を調製し、各約 2 g を単回強制経口投与した。

用量設定根拠：

分析法：

(1) 放射能の測定

液体試料（尿、抽出液、胆汁）は直接、血漿は可溶化後 LSC で放射能を測定した。固体
試料は凍結乾燥または水で均一化後乾燥し、その後、酸化燃焼処理または可溶化して LSC
で放射能を測定した。

(2) 尿中代謝物

(3) 糞中代謝物

(4) 胆汁中代謝物

(5) 肝臓及び腎臓中代謝物

(6) 血漿中代謝物

[結果]

(1) 放射能の排泄

投与群 B, D, および DX における [¹⁴C]オリサストロピンの排泄物質収支の結果を表 2 にまとめた。

投与量の主要部分は尿に排泄された(投与量の 58-60%)が、糞排泄は投与量の 29-38%であった。この排泄挙動は投与群 DX でも認められたが尿(投与量の 41-51%)と糞(投与量の 35-37%)の差は少なかった。全投与群で排泄は 48 時間でほぼ完了し、投与放射能の約 84-94%が投与群 B 及び D の尿・糞に排泄され、投与群 DX では約 73-85%であった。

表 2-1 尿・糞中への放射能排泄

試料	時間	投与群 (名目濃度)					
		B (25 mg/kg)		D (250 mg/kg)		DX (100 mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
%投与量		%投与量		%投与量			
尿	0-24	54.5	55.7	45.9	44.1	32.7	42.5
	24-48	2.5	2.4	9.5	14.1	7.2	7.3
	48-72	0.5	0.9	1.1	1.1	0.9	0.8
	0-96	-	-	-	-	41.1	51.1
	0-168	58.2	59.9	58.0	60.4	-	-
糞	0-24	33.0	29.1	26.1	15.2	23.0	20.2
	24-48	4.3	2.5	8.2	10.9	11.1	15.2
	48-72	0.3	0.4	2.1	1.3	0.9	1.1
	0-96	-	-	-	-	35.2	36.9
	0-168	37.9	33.4	37.6	28.6	-	-

表 2-2 胆汁中への放射能排泄

試料	時間	投与群 (名目濃度)			
		R (25 mg/kg)		S (250 mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌
		%投与量		%投与量	
胆汁	0-9	41.9	42.1	17.1	12.0
	9-18	19.4	29.9	14.4	9.9
	18-27	8.5	0.9	15.6	15.5
	27-36	1.2	0.2	15.6	8.4
	36-48	0.1	0.2	11.6	1.4
	0-48	71.1	73.3	74.3	47.2

胆汁には投与群 R の雌雄ラット及び投与群 S の雄ラットで効率的に排泄され、投与量の 71%~74%が胆汁中に排泄された。投与群 S (高用量) の雌ラットの排泄は、投与量の約 47%であった。胆汁及び尿に排泄された放射エネルギーは投与量の 100%以上であることから、検体の消化管吸収率はきわめて高く、ほぼ全量が吸収され、腸肝循環が示唆された。

(2) T_{max} での組織内の放射能の分布

組織内の放射能濃度は 1 時間後と 24 時間後 (投与群 V と W) に調査し、その結果を表 3 に示す。両用量群とも肝臓濃度は高く、血漿濃度は低かった。

表 3 組織内の放射能分布

試料	投与群 (名目濃度)				
	V (25 mg/kg p.o.)		W (250 mg/kg p.o.)		
	雄	雌	雄	雌	
		%投与量		%投与量	
肝臓	2.69	2.93	1.03	1.57	
腎臓	0.33	0.35	0.10	0.15	
血漿	0.17	0.29	0.07	0.10	
計	3.20	3.58	1.21	1.84	

(3) 尿中代謝物

1) 代謝物パターン(投与群 B 及び D)

代謝物の定量的分布を表 4 に示す。HPLC 保持時間で同定した。

表 4 尿中(投与群 B 及び D, 0-48 時間)の代謝物の定量

試料 (ピーク名)	代謝物 (ID 名)	尿試料 (B, D), 投与量%			
		25 mg/kg		250 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌

低用量の主要代謝物は F010(投与量の), F014(), F007()及び F002()であった。その他の代謝物は であった。

高用量の主要代謝物は F010(投与量の), F014(), F044(), F007()及び F002()であった。その他の代謝物ではなかった。

2) 代謝物パターン及び同定(投与群 DX)

結果を表 5 に示す。

主要代謝物は投与量の あり, F008 及び F010
、 F014 及び F044 並びに F007 及び F002

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

と同定された。他の全ての同定代謝物は の範囲であった。

尿中代謝物には主要糞中代謝物, F015 とオリサストロピンは検出されず, 雄ラットでは同定代謝物量は であったが雌では であった。

表5 尿及び糞中(投与群 DX, 0-48時間)の代謝物定量

試料 (ピーク名)	代謝物 (ID名)	試料(DX, 100mg/kg), 投与量%			
		尿		糞	
		雄	雌	雄	雌

(4) 糞中代謝物

1) 代謝物パターン及び同定(投与群 DX)

結果を表5に示す。

主要代謝物はF008 , F015 と F016 及びF014 と F044 と同定された。これらの代謝物は 以下であった。親化合物

オリサストロピンは糞中で同定され, 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 BASF アグロ株式会社にある。

2) 代謝物パターン(投与群 B 及び D)

結果を表 6 に示す。

主要代謝物は F008 , F015 , F014 , F044 及び
オリサストロビン であった。

糞の代謝物パターンに性依存性は認められず、総同定代謝物は投与量の約 7-11%であった。

表 6 糞中(投与群 B, D; 0-24 又は 0-48 時間)の代謝物定量

試料 (ピーク名)	代謝物 (ID 名)	糞試料 (B, D), 投与量%			
		25 mg/kg		250 mg/kg	
		雄	雌	雄	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 BASF アグロ株式会社にある。

(5) 胆汁中代謝物

結果を表 7 に示す。

2 個の主要代謝物が F019 及び F022 と同定され、それぞれ
及び であつた。F014 及び F044, F007 及び F002 等他の主要代謝物は
であつた。

総同定代謝は であつた。

表 7 胆汁中(投与群 R 及び S, 0-27 又は 0-48 時間)の代謝物定量

試料 (ピーク名)	代謝物 (ID 名)	胆汁試料 (R, S), 投与量%			
		25 mg/kg		250 mg/kg	
		雄	雌	雄	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BASF アグロ株式会社にある。

(6) 組織内の代謝物

結果を表 8-10 に示す。

肝臓での各同定代謝物は (低投与群 V) 及び (高投与群 W) であり、その代謝物パターンには尿代謝物と胆汁代謝物が多く含まれていた。投与群 V の主要代謝物は F025 と F002 であり、投与群 W (雄ラット) では F008, F010, 及び F011 または F012 であった。

表 8 肝臓中 (投与群 V 及び W, Tmax 時点) の代謝物定量

試料 (ピーク名)	代謝物 (ID名)	肝臓試料 (V, W), 投与量%			
		25 mg/kg		250 mg/kg	
		雄	雌	雄	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 BASF アグロ株式会社にある。

腎臓での代謝物パターンは肝臓と類似しており, F025 が主要代謝物であった。同様に高投与群 W (雄ラット) では 代謝物 (例: F008) が主要代謝物として検出された。

表 9 腎臓中 (投与群 V 及び W, Tmax 時点) の代謝物定量

試料 (ピーク名)	代謝物 (ID 名)	腎臓試料 (V, W), 投与量%			
		25 mg/kg		250 mg/kg	
		雄	雌	雄	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 BASF アグロ株式会社にある。

血漿では代謝物パターンは投与群 V では F025 が主要代謝物であり、投与群 W では F011 または F012 が主要代謝物として同定され、さらに F025 も同定された。

表 10 血漿中(投与群 V 及び W, Tmax 時点)の代謝物定量

試料 (ピーク名)	代謝物 (ID 名)	血漿試料 (V, W), 投与量%			
		25 mg/kg		250 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌

(7) 代謝経路

[¹⁴C] オリサストロピンの単回経口投与後、未変化の親化合物は糞に少量検出されたほか、痕跡程度血漿に検出された。親化合物はほぼ全量が吸収され、3つの主要経路で代謝された。

第 1 の経路では、
 (F027 と F031) 及び
 (F041 と F039)
 次いで、
 (F002, F007 及び F025), その後
 [F019 または F020, F021 または
 (F022, F034, F035, F037) 及び F023 または F036]。

第 2 の経路では、
 (F004, F024 と F048)。
 次いで
 (F016 と F015)。

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

F044 と F014 となった。

第 3 の経路では、

(F011 または F012 及び F010)。

(F008)

(F038 と F013)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 BASF アグロ株式会社にある。

同定代謝物のまとめを表 11 に、想定代謝経路図を図 1 に示す。

表 11-1 ラット試料中の同定放射能性成分

Metabolite Designation (Code)	Structure	Urine	Feces	Bile	Liver	Kidney	Plasma
BAS 520 F Reg. No 334904							
F002							
F004							
F007							
F008							

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

表 11-2 ラット試料中の同定放射能性成分(続き)

Metabolite Designation (Code)	Structure	Urine	Feces	Bile	Liver	Kidney	Plasma
F010							
F011							
F012 (Z isomer of F011)							
F013							
F014							
F015							
F016							
F017							

表 11-3 ラット試料中の同定放射能性成分(続き)

Metabolite Designation (Code)	Structure	Urine	Feces	Bile	Liver	Kidney	Plasma
F019 (See also F020 for isomer)							
F020 (isomer of F019)							
F021 (See also F022, F034, F035, F037 For isomer)							
F022 (isomer of F021)							
F023 (see also F036 for isomer)							
F024							
F025 and isomer							

表 11-4 ラット試料中の同定放射能性成分(続き)

Metabolite Designation (Code)	Structure	Urine	Feces	Bile	Liver	Kidney	Plasma
F027							
F031 (isomer of F027)							
F034 (isomer of F021)							
F035 (isomer of F021)							
F036 (isomer of F023)							
F037 (isomer of F021)							
F038							
F039							
F041							

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

表 11-5 ラット試料中の同定放射能性成分(続き)

Metabolite Designation (Code)	Structure	Urine	Feces	Bile	Liver	Kidney	Plasma
F044							
F048							

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

図1 オリサストロビン想定代謝経路

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

[結 論]

経口投与後、オリサストロピンはほぼ完全に体内に吸収された。吸収されたオリサストロピンは蓄積されることなく、尿、胆汁及び糞に効率良く排泄された。親化合物はメチル基の脱メチル化及び水酸化、側鎖の酸化及び開裂、オキシムエーテル結合の開裂及びグルクロン酸抱合により代謝された。