

(3) ペンシクロンの突然変異誘発作用検索のための雄マウスにおける優性致死試験  
(毒性資料 No. 原体-28)

試験機関 :

報告年月日 : 1982年1月27日

検体の純度 :

試験動物 : マウス (NMRI系) 雌雄 (雄 50 匹、雌 600 匹) (8~12 週令)

試験期間 : 1980年1月~3月

試験方法 :

雄マウスに対し、ペンシクロン 2,000mg/kg を 0.5% Cremophor で乳化し、体重当り 10ml の割合で 1 回経口投与した。対照群の雄は、0.5% Cremophor 液を、投与群と同量投与した。雌に薬剤投与は行なわなかった。

薬剤投与日から交配をはじめ、1 回の交配期間を 4 日間とし 12 期間連続して交配した。交配の各期間のはじめに、各雄は 1 匹の新しい未交配の雌と同居させた。この 48 日間で、理論的には、薬剤投与時に精巣内にあった各分化段階の生殖細胞の全てが、成熟に達する時間を経過したことになる。

交配した雌動物は、それぞれ交配後約 14 日目に着床前死胚と着床後死胚の評価のために生殖器の検査を行ない、総着床数、生存胚数、死胚数 (脱落膜腫、吸収胚および死胚の総数) と黄体数を数えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 果：

交配期間	受精率*		黄体数		総着床数		着床前死胚数		生存胚数		着床後死胚数	
	対照群	投与群	対照群	投与群	対照群	投与群	対照群	投与群	対照群	投与群	対照群	投与群
1	86.0	74.0	10.8	10.9	10.3	10.8	0.53	0.14	9.7	10.4	0.56	0.38
2	75.5	80.0	11.1	11.3	10.5	10.7	0.59	0.55	10.4	10.0	0.19	**0.70
3	53.1	74.0	10.4	11.4	10.2	10.7	0.19	0.68	9.8	10.2	0.35	0.51
4	62.0	66.0	10.9	11.2	10.6	10.6	0.29	0.55	10.3	10.3	0.35	0.39
5	70.0	76.0	10.7	11.1	10.2	10.7	0.43	0.39	9.4	10.2	0.83	0.50
6	64.0	78.0	10.8	10.6	10.5	10.3	0.31	0.26	10.2	10.1	0.38	0.28
7	72.0	76.0	11.1	10.9	11.0	10.7	0.11	0.16	10.4	10.3	0.58	0.45
8	74.0	82.0	10.6	10.4	10.4	9.8	0.24	0.66	9.9	9.5	0.43	0.24
9	82.0	82.0	11.2	11.0	10.5	10.7	0.68	0.22	10.1	10.2	0.44	0.59
10	86.0	82.0	10.5	11.3	10.3	10.9	0.14	0.41	9.8	10.5	0.58	0.37
11	70.0	74.0	11.2	10.8	11.1	10.1	0.09	0.70	10.5	9.8	0.69	0.32
12	67.3	70.0	11.3	11.4	11.2	11.1	0.12	0.29	10.6	10.8	0.58	0.29
1-12	71.9	76.2	10.9	11.0	10.6	10.6	0.32	0.42	10.1	10.2	0.50	0.42

\*\* P<0.01 (二元配置分散分析)

$$* \text{受精率} = \frac{\text{受精動物数}}{\text{総雌動物}} \times 100$$

ペンシクロン 2000mg/kg を雄マウスに単回経口投与して、突然変異誘発作用の有無を調べた結果、投与薬量は十分耐過できる量であり、中毒症状、死亡は認められなかった。

また、マウスの受精能は、この投与薬量によって影響されなかった。

突然変異誘発作用の有無を判定するのに重要な指標である、生存胚数、総着床数、着床前死胚数に関して、ペンシクロン投与群と対照群の間に、薬剤に起因すると考えられる差は認められなかった。

着床後死胚数については第2回交配期に有意な差が見られているが、これは対照群の死胚数がこの期に少なかったことによるもので、投与群でみられた平均値 0.70 はこの系統の動物でみられる自然発生の変動範囲内のものであった。

以上の結果からペンシクロン 2000mg/kg を1回経口投与して行なった優性致死試験において、ペンシクロンは突然変異誘発作用を示さなかった。

(4) ペンシクロンの小核試験

(毒性資料 No. 原体-29)

試験機関 :

報告年月日 : 1981年9月1日

検体の純度 :

試験動物 : マウス (NMRT系) 雌雄 (8~12週令, 23~37g)

1群10匹 (雌雄各5匹)

試験方法 :

ペンシクロンを0.5% Cremophor 液に懸濁させ、1000mg/kg、2000mg/kg および陽性対照薬剤としてエンドキサン 145mg/kg を24時間間隔で2回経口投与した。対照群動物にはペンシクロンに用いた乳化剤溶液を投与した。2回目の薬剤投与後6時間目に動物を放血致死せしめ、大腿骨の骨髓を摘出し、Schmidの方法により標本を作製し、光顕下で各種赤血球数の算定を行ない、小核を有する細胞数を調べた。

結果 : 雌雄の差を認めなかったため、雌雄合わせて評価した。

投与群	多染性赤血球数	多染性赤血球 1,000個に 対する 正染性 赤血球数	赤血球1,000個に 対する小核細胞数	
			正染性 赤血球	多染性 赤血球
I 対照群	1000	588.1	2.1	1.8
II ペンシクロン 1000mg/kg	1000	617.2	1.3	1.7
III ペンシクロン 2000mg/kg	1000	574.4	1.6	1.7
IV 陽性対照群 Endoxan	1000	1490.3	2.7	61.2

順位和検定 (陽性対照群を除く)

投与した全ての動物に中毒症状は認められず、試験終了まで全例生存し

た。ペンシクロンの 2000mg/kg 2 回投与まで、突然変異性誘発作用を有する知見は得られなかった。また、多染性赤血球と正染性赤血球の比は正常な値を示し、赤血球産生には、悪影響は認められなかった。

一方、陽性対照のエンドキサンには、小核を有する多染性赤血球の生物学的に有意な増加を示し、明らかな突然変異性誘発作用がみられた。その他にエンドキサンには、多染性赤血球数が正染性赤血球数に比して減少を示し、赤血球産生能の抑制作用がみられた。

## 12. 生体機能への影響

### (1) NTN19701 (ペンシクロン) の中枢神経系に対する一般薬理試験

(毒性資料 No. 原体-30)

試験機関 :

報告書作成年月日 : 1977 年 12 月 1 日

検体の純度 :

試験動物 :

マウス (dd 系) 雄 (体重 21~26g)、ラット (ウィスター系) 雄 (体重 120~160g)、ゴールデンハムスター雄 (体重 90~110g)、モルモット (ハートレー系) 雄 (体重 220~270g) およびウサギ 雄 (体重 2.0~2.5kg) を用いた。

飼育は室温 21~26°C、湿度 55~65% の飼育室内で実施し、それぞれ摂食、摂水は自由とした。また試験前一週間はこの環境に馴化させ、健全な動物のみを試験に供した。

試験方法 :

所定量の検体をオリーブ油にて懸濁しこれを調製液とした。投与は各試験共単回強制経口投与とし、各動物体重 1kg あたり 10mL の割合で調製液を胃ゾンデ針にて (ウサギに対してはゴムカテーテル) 投与した。

なお各試験での対照群 (0mg/kg 投与群) に対しては、オリーブ油のみを 10mL/kg の割合で同様に経口投与した。

一般症状観察 :

方法 一群 6 匹のラット、マウス、また 一群 4 匹のハムスター、モルモット、ウサギに対し検体の 0、1000、2000mg/kg を経口投与した後、7 日間にわたり一般症状および行動変化を肉眼的に観察した。

結果 肉眼的な中毒症状、行動上の変化をなんら認めなかった。

一般活動性に及ぼす影響 :

方法 一群 4 匹 (無処理 7 匹) のラット、また一群 5 匹 (無処理 10 匹) のマウスに対し検体の 0、1000、2000mg/kg を経口投与した後、2 時間におたり自発運動量を NK 式自発運動量測定装置 (日本医科器械 (株)) を用いて測定した。

各動物共投与前 1 時間、測定装置に馴化させ、経口投与後、個別に測定を開始した。運動量は 30 分ごとに積算値として記録した。

**結果** 検体投与後 2 時間にわたるラットおよびマウスの自発運動量において、薬剤投与群と対照群との間に有意な差は認められず、検体の 1000、2000mg/kg 経口投与はラット、マウスの一般活動性になんら影響を与えなかった。

正常体温に及ぼす影響：

**方法** 一群 6 匹 (2000mg/kg 投与群は 5 匹) のラット、一群 4 匹のモルモットおよび一群 2 匹のウサギに対し検体の 0、1000、2000mg/kg 経口投与し、サーミスタ体温計を用い各試験動物の直腸温を測定した。  
なお、投与前にあらかじめ直腸温を数回測定し一定になったことを確認し供試した。また、測定は投与 1、3 時間後および 1、3 日後に実施した。

**結果** ラット、モルモット共検体投与後の各時間での直腸温変化は、対照群との間に有意な差を示さなかった。またウサギの直腸温変化量は投与群、対照群共 0.2°C 以内の変動であった。  
従ってラット、モルモットおよびウサギの正常体温に対し、検体の 1000、2000mg/kg 経口投与は、なんら影響を与えなかった。

レセルピン作用に対する影響：

**方法** 一群 6 匹のマウスにレセルピン 10mg/kg を経口投与し、24 時間後検体を 0、1000、2000mg/kg 経口投与して、レセルピンによるカタレプシー、眼瞼下垂に対する作用を試験した。  
なお検体投与時に被験動物が、カタレプシー、眼瞼下垂ともに陽性であることを確認した。また判定は検体投与 1、3 時間後に実施した。

**結果** 経口投与 1 時間、3 時間後におけるレセルピンーカタレプシー、眼瞼下垂は、投与群、対照群の殆どの個体においてなおも陽性を示した。  
レセルピンによるマウスのカタレプシーおよび眼瞼下垂反応に対し検体の 1000、2000mg/kg 経口投与は、なんら影響を与えなかった。

ペントバルビタール睡眠に対する影響：

**方法** 一群 6 匹のラット、マウスに対し検体を 0、1000、2000mg/kg 経口投与し、1 時間後にラットに対してペントバルビタール Na 30mg/kg を、またマウスに対しては 50mg/kg を腹腔投与し、それによる睡眠時間を測定した。  
なお測定時間は、正向反射の消失および回復を指標とした。

**結果** ラットへの 2000mg/kg 経口投与では弱い睡眠増強作用を示したが、1000mg/kg では影響を認めなかった。また、マウスにおいては 1000 及び 2000mg/kg 経口投与はともに睡眠への影響を示さなかった。

動物種	投与量 mg/kg	動物数	睡眠時間 (分)
ラット	0	6	50.7
	1000	6	60.3
	2000	6	65.0**
マウス	0	6	49.0
	1000	6	45.5
	2000	6	44.2

\*\*：P<0.01 (Student t-検定)

ピクロトキシンけいれんに対する影響：

**方法** 一群 6 匹からなるマウスに検体を 0、1000、2000mg/kg 経口投与し、1 時間後にピクロトキシン 5mg/kg を皮下投与して強直性けいれんの有無および致死時間を測定した。

**結果** 検体投与群および対照群全個体においてピクロトキシンによる強直性けいれんは生じ、また致死時間においても、投与群と対照群とのあいだに有意な差は認めらず、検体の 1000、2000mg/kg 経口投与はピクロトキシンによるけいれんに対しなんら影響を及ぼさなかった。

鎮痛作用：

**方法** 一群 6 匹のマウスに検体を 0、1000、2000mg/kg 経口投与し、1 時間後に 0.7%酢酸を 0.1ml/10g 腹腔投与して、その 10 分後より、10 分間の writhing (よじり) の回数を測定した。

**結果** マウスの検体 1000、2000mg/kg 投与群における writhing 回数は、対照群との間に有意な変化を示さず、この試験にみる限り検体による鎮痛作用は認められなかった。

以上のように 1000mg/kg の経口投与では各検査項目とも何らの作用も認められなかった。また、2000mg/kg 経口投与ではラットのペントバルビタール Na 睡眠において弱い増強作用を見たものの、その他の項目では特記すべき変化は認められなかった。

従って本検体は高用量経口投与でも中枢神経系に対し明らかな薬理作用を示さないと考えられた。



生体の機能に及ぼす影響に関する試験の総括表

項目 (試験動物)	投与経路 [溶媒]*	投与量 mg/kg	動物数	無作用量 mg/kg	作用量 mg/kg	結果の概要		
一般 症状	マウス	経口	0, 1000, 2000	♂各 6	2000	-	-	
	ラット							♂各 6
	ハムスター							♂各 4
	モルモット							♂各 4
	ウサギ							♂各 4
自発 運動 量	マウス	経口	0, 1000, 2000	♂10, 5, 5	2000	-	-	
	ラット							♂7, 4, 4
体温	ラット	経口	0, 1000, 2000	♂6, 6, 5	2000	-	-	
	モルモット							♂各 4
	ウサギ							♂各 2
レル ピン 作用 に対 する 影響	マウス	経口	0, 1000, 2000	♂各 6	2000	-	-	
睡眠 に対 する 影響	マウス	経口	0, 1000, 2000	♂各 6	2000	-	-	
	ラット				1000	2000	2000mg/kg で 弱い増強作用	
ピク ト キン 痙 攣に 対 する 影 響	マウス	経口	0, 1000, 2000	♂各 6	2000	-	-	
鎮痛 作用	マウス	経口	0, 1000, 2000	♂各 6	2000	-	-	

\*; オリーブ油

### 13. その他

(毒性資料 No. 原体-31)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 2. 代謝物を用いた試験成績

### (1) ペンシクロンの代謝産物のラットを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 代謝-1)

試験機関：

報告年月日：1984年11月

検体の純度： ペンシクロンの動物における主代謝物 5 種（下表）について試験した。

No.	コード名	化学名

試験動物： ラット SD (Crj:CD) 系 6 週齢 雄 1 群 4 匹

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 各検体とも、ルートロールに懸濁させ、投与量 2000mg/kg を、金属性胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与容量は 1ml/100g 動物体重とした。

結 果：

代謝物	投与方法	経口
	投与量(mg/kg)	2000
	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂： >2000
	死亡開始時間及び終了時間	♂： 死亡例なし
	症状発現及び消失時間	♂： 発症例なし
	毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂： 2000
	死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	♂： 2000

5 種いずれの代謝物においても、中毒症状や死亡は全く認められず、雄の経口投与における LD<sub>50</sub> 値はいずれも 2000mg/kg 以上であった。

### 3. 製剤を用いた試験成績

#### (1) モンセレン粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1986年9月30日

検体：1.5%粉剤

試験動物：ラット (SD系) 雌雄、1群雌雄各10匹

(試験開始時7週齢、体重 雄 201~212g、雌 138~151g)

試験期間：14日間観察 (1986年6月18日~9月30日)

試験方法：

所定量の検体を蒸留水で混和し、調製液とした。この調製液を動物体重100g当り1mlの割合で金属製胃ゾンデ針を用いて一晩絶食したラットに強制経口投与した。

投与後14日間にわたり、死亡および中毒症状の有無および程度等を観察した。体重の測定は、検体投与直前、投与後7日および観察終了時に行なった。

観察終了時に全生存動物を剖検した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀： >5000
死亡開始時間及び終了時間	♂♀： 死亡例なし
症状発現及び消失時間	♂♀： 発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀： 5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀： 5000

死亡、一般症状観察および体重の測定

検体投与による中毒及び死亡は、雌雄共に観察期間を通じて認められなかった。

また、動物の体重推移は雌雄共に著変は認められなかった。

剖検

雌雄共に何ら著変は認められなかった。

(2) モンセレン粉剤の Maus における急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1986年9月30日

検体：1.5%粉剤

試験動物：Maus (TCR系) 雌雄、1群雌雄各10匹

(試験開始時5週令、体重 雄 19.0~22.3g、雌 17.4~20.4g)

試験期間：14日間観察(1986年6月18日~9月30日)

試験方法：

所定量の検体を蒸留水で混和し、調製液とした。この調製液を動物体重10g 当り 0.1ml の割合で金属製胃ゾンデ針により一晩絶食した Maus に強制経口投与した。

投与後14日間にわたり、死亡および中毒症状の有無および程度等を観察した。体重の測定は、検体投与直前、投与後7日および観察終了時に行なった。

観察終了時に全生存動物を剖検した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀：>5000
死亡開始時間及び終了時間	♂♀：死亡例なし
症状発現及び消失時間	♂♀：発症例なし*
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	♂♀：5000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	♂♀：5000

\* 投与操作に起因する鎮静が雄1例にみられた

死亡、一般症状観察および体重の測定

検体投与20分後から雄の1例に鎮静が見られ、1時間後には消失した。この症状は検体に起因したものではなく投与操作による一過性のショック症状と考えられた。その他の供試した雌雄には、観察期間を通じて中毒症状及び死亡は認められなかった。

また、動物の体重推移は雌雄共に著変は認められなかった。

剖検

雌雄共に何ら著変は認められなかった。

(3) モンセレン粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1986年9月30日

検 体： 1.5%粉剤

試験動物： ラット (SD系) 雌雄、 1群雌雄各10匹

(試験開始時7週例、体重 雄 223~250g、雌 157~178g)

試験期間： 14日間観察 (1986年6月18日~9月30日)

試験方法：

所定量の検体に蒸留水を加え混和した後、調製液とした。

投与前日に刈毛しておいた背部中央(4×5cm)に、動物体重100gあたり0.5mlの調製液を塗布した。塗布後は動物が経口的に検体を摂取しないように塗布面をガーゼとスポンジで覆い、非刺激性テープで固定した。塗布時間は24時間とし、24時間経過後は直ちに塗布面を微温湯で洗浄し検体を除去した。投与後14日間にわたり、死亡および中毒症状の有無および程度等を観察した。また、塗布面の皮膚の状態も観察した。体重の測定は、検体投与直前、投与後7日および観察終了時に行なった。

全動物は観察終了時に剖検した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀： >2000
死亡開始時間及び終了時間	♂♀： 死亡例なし
症状発現及び消失時間	♂♀： 発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀： 2000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	♂♀： 2000

死亡、一般症状観察および体重の測定；

検体の24時間経皮投与による中毒症状及び死亡は、雌雄共に観察期間を通じて認められず、投与部位の発赤等の皮膚刺激症状も認められなかった。また、動物の体重推移は雌雄共に著変は認められなかった。

剖検；

雌雄ともに何ら著変は認められなかった。

(4) 1.5%粉剤のラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-4)

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2) ③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。



(5) モンセレン粉剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1987年8月

検体の純度： 1.5%粉剤

試験動物： ウサギ（日本白色種）

4ヶ月齢 体重3.25～3.95kg 雌6匹

試験期間： 72時間観察（1986年12月25日～1987年8月24日）

試験方法： 検体塗布約24時間前に試験動物の背部2ヶ所（各2.5×2.5cm）を剪毛した。検体の製剤0.5gを精製水で湿らせリント布に塗布し、各適用部位に貼付した。貼布4時間後にリント布を除去し、適用部位を水で洗った。

試験項目及び結果：

一般状態および体重；

一般状態は毎日1回観察し、体重は塗布日及び塗布72時間後の2回測定した。

観察期間を通じて全ての動物の一般状態は良好であり、体重増加にも異常は認められなかった。

皮膚所見；

皮膚反応は検体の除去1、24、48、72時間後に農水省ガイドラインに準じ判定し、AFNOR\*の基準に従い刺激性を評価した。

検体の除去後、全観察期間を通して刺激性反応を認めなかった。

以上の結果により、AFNOR\*の基準によれば、本検体のウサギの皮膚に対する一次刺激性はないものと判断された。

\* : Association Francaise de Normalisation (1982)

(6) モンセレン粉剤のウサギにおける眼一次刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1987年8月

検体の純度： 1.5%粉剤

試験動物： ウサギ（日本白色種）

3ヶ月齢 体重 2.572~2.886kg 雌 9匹

試験期間：4日間観察

試験方法：9匹の動物の左眼に検体 0.1g を強制開眼して投与し、そのまま1秒間閉眼し、検体と結膜や角膜との接触時間とした。その後6匹はそのまま無洗眼群とし、残り3匹は投与2分後に微温湯で洗眼し、洗眼群とした。右眼はすべて無処理対照とした。

角膜、虹彩、結膜に対する症状の観察及び判定は Draize の評価表に従って投与後 1、24、48、72 及び 96 時間に行なった。そして、この判定結果から AFNOR の基準\* (1982) に従って刺激性の程度を評価した。

\*Association Francaise de Normalisation (1982)

AOI	MOI	IOI	刺激性区分
0 - 5	48時間後に0		Non irritant
5 - 15	48時間後に5未満		Slightly irritant
15 - 30	4日後に5未満		irritant
30 - 60	7日後に20以下	6/6は30以下, 4/6は15以下	Very irritant
60 - 80	7日後に40以下	6/6は60以下, 4/6は30以下	Severely irritant
80 - 110			Extremely irritant

IOI:各個体の時間毎の合計

AOI:MOIの最大値

MOI:IOIの時間毎の平均

AOIによる刺激性区分はMOI及びIOIの条件を満たさない時は1区分高くする。

試験結果：

非洗眼群においては角膜及び虹彩には刺激性反応は認められなかった。結膜発赤を1時間後から全例に認めたが、48~72時間後に消失した。また、1/6例にわずかな結膜の浮腫を認めたが、24時間後には消失した。分泌物は1時間後の全例に眼瞼とその近くの毛を濡らす程度の分泌物が認められ、24時間後には消失した。

洗眼群においても角膜及び虹彩には刺激性反応は認められなかった。

結膜発赤を 1 時間後から全例に認めたが 48～72 時間後に消失した。  
分泌物は認められなかった。

AFNOR の評価基準に従い、検体は軽度の刺激性 (Slightly irritant) を有すると判断された。

洗眼効果は洗眼群では分泌物は認められなかったが、適用 48 時間後においても結膜発赤が高頻度に認められたこと (非洗浄群 2/6 例、洗浄群 2/3 例) により、投与 2 分後の洗浄による軽減効果はないものと考えられた。

### 個体別評点結果

群	動物番号	項目	最高評点	適用後時間 (時間)					
				1	24	48	72	96	
非洗眼群	1	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
	2	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
	3	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
	4	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
	5	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
	6	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
	合計*				38	10	4	0	0
	平均 (MOI)				6.3	1.7	0.7	0	0

洗眼群	7	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	8	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	9	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	合計*				6	6	4	0	0
	平均 (MOI)				2.0	2.0	1.3	0	0

角膜混濁程度と面積及び虹彩はいずれも「0」なので割愛した

\*：個体毎に(角膜混濁程度×混濁範囲) ×5+(虹彩×5)+(結膜発赤+浮腫+分泌物) ×2を求めたスコア合計 [Draizeの基準 最高110点]

(7) モンセレン粉剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(マキシミゼーション法)

(毒性資料 No. 製剤-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月: 1987年11月

検体: 1.5%粉剤

試験動物: ハートレー系雌モルモット (体重 307~367g、4~5 週齢)

1群 20匹

試験期間: 約6週間 (1987年6月23日~1987年11月17日)

試験方法:

試験試料の調製

感作群の皮内注射による感作試料として、以下の3種類を調製した。

- ① アジュバンドの50%蒸留水乳化液
- ② 検体の0.625%蒸留水懸濁液
- ③ 検体の0.625%乳化液 (検体の1.25%蒸留水懸濁液とアジュバンドの等量混合液)

対照群の皮内注射による感作対照試料として、アジュバンドの50%蒸留水乳化液を調製した。

陽性対照群として DNCB を用い、以下の3種類調製した。

- ① アジュバンドの50%蒸留水乳化液
- ② DNCB の0.1%オリーブ油溶液
- ③ 0.1%DNCB 乳化液 (DNCB を0.2%に FCA に溶解し、等量の蒸留水を加えたもの)

閉塞貼布による感作試料として、検体の3%蒸留水懸濁液を調製し、対照群には蒸留水を用いた。また、陽性対照は0.5%DNCB エチルアルコール溶液を調製した。

惹起試料として検体の0.3%及び3%蒸留水懸濁液を調製した。陽性対照は0.1%DNCB エチルアルコール溶液を調製した。

[濃度設定理由]

予備試験において、0.625%は注射部位に壊死が生じない最高濃度で

あった。また、3%は貼付感作で皮膚一次刺激性がないと予測された。この結果より、感作濃度は注射 0.625%、貼付 3%とした、また、惹起濃度を 3%及び 1/10 濃度の 0.3%とした。

#### 感作処置及び惹起処置

試験開始前に肩甲骨上皮膚を 2×4cm 刈毛した。感作群には 3 種の調製液を左右 1 対ずつ計 3 対、また対照群には感作対照試料液を左右 1 対ずつ計 2 対、1 部位当り 0.05mL ずつ皮内注射した。皮内注射感作 6 日後に再び刈毛した同部位に 10%ラウリル硫酸ナトリウムを塗布した。皮内注射感作 7 日後に同部位に感作群には貼布感作試料、また対照群には蒸留水を各々 0.2mL リント布に滴下し、48 時間の閉塞貼布を実施した。貼布感作後 14 日後に、全動物の左側腹部に検体の 0.3%及び 3%蒸留水懸濁液 0.2mL をリント布に滴下し、24 時間の閉塞貼布惹起を実施した。

なお貼布惹起除去時に一匹の動物において検体の 3%蒸留水懸濁液惹起部位の四隅につけたマジックインクの位置修正のためエーテルを用いた。

#### 再惹起

貼布感作開始の 28 日後、動物の右腹側部を刈毛し、1 回目の惹起時と同様の方法で再惹起を行なった。また 24 時間閉塞貼布除去後、試験群（最初のエーテル処置動物を除く）及び対照群より 3 匹の動物を抽出し、検体の 0.3%及び 3%蒸留水懸濁液貼布部位に 1 回目の惹起時と同様のエーテル処置を行ない、エーテルによる影響の有無を検討した。

#### 判定方法

投与皮膚のリント布を除去し、24 時間後と 48 時間後に観察し、その所見を以下の 4 段階に分類して評点した。

<u>1) 紅斑と痂皮形成</u>		<u>2) 浮腫形成</u>	
紅斑なし	0	浮腫なし	0
ごく軽度の紅斑	1	ごく軽度の浮腫	1
明らかな紅斑	2	明らかな浮腫	2
中等度から重度の紅斑	3	中等度の浮腫	3
深紅色の重度の紅斑からの痂皮形成	4	重度の浮腫	4

試験結果：

1回目

動物群	惹起濃度 %	誘発後時間	皮膚感作反応の評点										平均
			紅斑と痂皮形成					浮腫形成					
			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
感作群	0.3	24	7	13*	0	0	0	20*	0	0	0	0	0.7
		48	11*	9	0	0	0	20*	0	0	0	0	0.4
対照群	(20)	24	14	6	0	0	0	20	0	0	0	0	0.3
		48	18	2	0	0	0	20	0	0	0	0	0.1
感作群	3	24	2	17	0	1*	0	19	1*	0	0	0	1.1
		48	3	16	0	1*	0	19	1*	0	0	0	1.0
対照群	(20)	24	14	6	0	0	0	20	0	0	0	0	0.3
		48	14	6	0	0	0	20	0	0	0	0	0.3
陽性対照群	0.1 (10)	24	0	0	0	0	20	0	1	5	4	0	6.3
		48	0	0	0	0	20	0	3	7	0	0	5.7

数値は評点毎の反応動物数を示す

( ) 供試動物数

\* エーテル処置動物を含む

検体による皮膚反応は対照群の反応に比べ紅斑の発現頻度が高い傾向があり、紅斑の程度はエーテル処置を行なった 1 動物に対照群よりも強い反応が認められた。検体に皮膚感作性が疑われたが、強い皮膚反応を呈した部位がエーテル処置を行なった部位に限られ、エーテルによる反応の増強の可能性があるため、エーテル処置の検討を含む再惹起を行なった。

再惹起後

動物群	惹起濃度 %	エーテル処置	誘発後時間	皮膚感作反応の評点										平均
				紅斑と痂皮形成					浮腫形成					
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
感作群	0.3 (20)	無	24	16	1	0	0	0	17	0	0	0	0	0.1
			48	16	1	0	0	0	17	0	0	0	0	0.1
有		24	2	1	0	0	0	3	0	0	0	0	—	
		48	2	1	0	0	0	3	0	0	0	0	—	
対照群	0.3 (20)	無	24	16	1	0	0	0	17	0	0	0	0	0.1
			48	16	1	0	0	0	17	0	0	0	0	0.1
有		24	1	2	0	0	0	3	0	0	0	0	—	
		48	2	1	0	0	0	3	0	0	0	0	—	
感作群	3.0 (20)	無	24	7	9	1	0	0	17	0	0	0	0	0.6
			48	10	7	0	0	0	17	0	0	0	0	0.4
有		24	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0	—	
		48	1	2	0	0	0	3	0	0	0	0	—	
対照群	3.0 (20)	無	24	12	5	0	0	0	17	0	0	0	0	0.3
			48	14	3	0	0	0	17	0	0	0	0	0.2
有		24	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0	—	
		48	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0	—	
陽性対照群	0.1 (10)	—	24	0	0	0	3	7	0	0	7	3	0	6.0
			48	0	0	0	0	10	0	1	9	0	0	5.9

数値は反応動物数を示す ( ) 供試動物数

再惹起後の判定はエーテル処置動物を除く 17 例で行なった

試験群、対照群ともに一部の動物にごく軽度の紅斑が認められたが、その頻度には明白な差異は認められなかった。

エーテル処置を行なった動物では試験群、対照群ともに全例あるいは一部の動物にごく軽度の紅斑が認められたが、エーテル処置による反応の増強は認められなかった。

また、1 回目惹起時に強い皮膚反応を呈した動物の皮膚反応も他の動物と同等の反応であった。

以上の結果、1 回目惹起時のエーテル処置動物に認められた強い皮膚反応が再惹起時に再現できなかったこと及び再惹起時における試験群及び対照群の皮膚反応は、その程度と頻度において明白な差異を認めないことから検体は皮膚感作性を有しないと推察した。

尚、陽性対照として用いた 2,4-dinitrochlorobenzene には惹起、再惹起時ともに重度の皮膚感作性が確認された。



(8) モンセレンフロアブルのラットにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1988年11月25日

検体の純度： 20%

試験動物： ラット (SD系) 雌雄、 1群雌雄各10匹

(試験開始時5~8週齢、供試時体重 雄 113~160g、雌 120~140g)

試験期間： 14日間観察

試験方法：

調製は行わず、検体を秤量してそのまま投与した。

投与容量は4.64ml/kg (比重1.078) とし、胃ゾンデを用いて絶食したラットに強制経口投与した。

投与後1時間及び4時間目、その後は毎日1回、14日間にわたり、中毒症状の有無および死亡の確認を行うとともに、体重を投与日、投与後7日および14日に測定した。全生存動物の観察終了時に屠殺後、剖検してその所見を記録した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀： >5000
死亡開始時間及び終了時間	♂♀： 死亡例なし
症状発現及び消失時間	♂： 1時間~1日(1例のみ) ♀： 発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	♂： --- ♀： 5000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	♂♀： 5000

死亡、一般症状観察および体重の測定：

1匹の雄で、投与当日にうずくまり、被毛の逆立ち、嗜眠、呼吸数減少、呼吸速拍、眼瞼下垂、口部周辺の赤褐色化を認めたが、投与1日後には消失した。他の全ての動物では何ら中毒症状は認められなかった。また、死亡は認めなかった。体重は全ての動物が試験中、正常の体重増加を示した。

剖検：

雌雄共に何ら著変は認められなかった。

(9) モンセレンフロアブルのマウスにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1988年12月16日

検体の純度： 20%

試験動物： マウス（アルビノ CFLP 系）雌雄、 1群雌雄各10匹  
 （試験開始時6～8週令、供試時体重 雄 25～29g、雌 25～27g）

試験期間： 14日間観察

試験方法：

調製は行わず、検体を秤量してそのまま投与した。  
 投与容量は4.64ml/kg（比重1.078）とし、胃ゾンデを用いて絶食したマウスに強制経口投与した。  
 投与後1時間及び4時間目、その後は毎日1回、14日間にわたり、中毒症状の有無および死亡の確認を行うとともに、体重を投与日、投与後7日および14日に測定した。全生存動物の観察終了時に屠殺後、剖検してその所見を記録した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀： >5000
死亡開始時間及び終了時間	♂： 1～3日 ♀： 死亡例なし
症状発現及び消失時間	♂： 1時間～3日 ♀： 1時間～1日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀： ---
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	♂： --- ♀： 5000

死亡、一般症状観察および体重の測定：

全ての投与動物は投与当日にうずくまり、嗜眠、被毛の逆立ちを示した。雄で通常持続して見られた異常は、うずくまり、被毛の逆立ち、眼瞼下垂であった。時に又は孤立した例で、嗜眠、呼吸数減少、削瘦が投与2日目までに見られた。生存している雄は投与3日目には正常となった。雌は投

与翌日には正常となった。

死亡は雄で投与翌日及び3日目に各1例認めた。

全ての生存動物が試験中正常の体重増加を示した。

剖検：

試験終了時に屠殺した生存動物の剖検では、異常は認められなかった。

死亡動物の剖検においては、1匹に肺の赤色化と肝の白色斑を認めた。も

う1匹の死亡動物は食殺の為剖検できなかった。

(10) モンセレンフロアブルのラットにおける急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告年月日：1988年12月7日

検体の純度： 20%

試験動物： ラット (SD系) 雌雄、 1群雌雄各10匹

(試験開始時10~14週齢、供試時体重 雄 210~244g、雌 222~244g)

試験期間： 14日間観察

試験方法：

調製は行わず、検体を秤量してそのまま投与した。

投与容量は 1.86ml/kg (比重 1.078) とし、投与 24 時間前に背部を約 7cm × 4cm 剪毛した皮膚処理部に、検体を直接均一に塗布し、ガーゼと包帯で覆った。処理 24 時間後にガーゼ及び包帯をはずし、処理部の検体を除去した。

投与後 1 時間及び 4 時間目、その後は毎日 1 回、14 日間にわたり、中毒症状の有無および死亡の確認を行うとともに、体重を投与日、投与後 7 日および 14 日に測定した。全生存動物の観察終了時に屠殺後、剖検してその所見を記録した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀： >2000
死亡開始時間及び終了時間	♂♀： 死亡例なし
症状発現及び消失時間	♂♀： 発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀： 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀： 2000

臨床観察及び体重

中毒症状及び皮膚刺激症状は全く認められなかった。

全ての動物は試験期間中、正常な体重増加を示した。

剖検

試験終了時に屠殺した動物の剖検では、異常は見られなかった。

(11) 20%フロアブルのラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-11)

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

(12) モンセレンフロアブルのウサギの皮膚に対する一次刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日： 1992年4月8日

検 体： 20.0%フロアブル

試験動物： ウサギ（日本白色種 Kb1:JW）雄 体重 2.07～2.32kg 1群 6匹

試験期間： 72時間観察（1992年1月17日～4月8日）

試験方法： 投与前日に動物の背部から横腹部にかけて剃毛した。適用部位は製剤原液、1500倍希釈液及び無処理の3部位を設け、検体は0.5mlをガーゼパッチにのせて貼付し、無処理部位にはガーゼパッチのみを貼付した。これらの被験部は閉塞性包帯で固定し4時間暴露させた。また、一般状態の観察は1日1回行ない、体重測定は動物搬入日、投与前日及び試験終了日に行なった。

皮膚反応の判定と刺激性の評価；

パッチ除去後60分、24時間、48時間及び72時間に紅斑及び痂皮形成と浮腫の形成について Draize の基準に従って評点し、各個体ごとに平均してこれを各個体の刺激性指数（P. I. I.）とした。

$$P. I. I. = \frac{\text{紅斑と浮腫に関する評点の和}}{2}$$

また、各時間毎の全動物での P. I. I. 平均から、下記評価基準で刺激性を評価した。

評 価 基 準	平均 P. I. I.
刺激性なし	0.0 ～ 0.99
軽度刺激性	1.0 ～ 1.99
中程度刺激性	2.0 ～ 2.99
重度刺激性	3.0 ～ 4.0

試験結果：表に示すように、製剤原液適用ではウサギ6例中4例に非常に軽度な紅斑形成を示すにとどまり、浮腫形成を認めなかった。24時間及び48時間後では、うち1例に反応を認めたが、72時間後では消失した。1500倍希釈液適用ではいずれの判定時でも全ての個体で紅斑、痂皮、浮腫等を認めなかった。また、検体に起因する異常所見は認められず、体重も順調な増加傾向を示した。

なお、製剤原液の平均 P. I. I. は 0.33 以内であったため、評価基準では刺激性なしに相当するが、適用後 48 時間まで軽度であるが、皮膚反応を認めたことから、「極めて軽微な刺激性を有する」と評価した。また 1500 倍希釈液では全ての判定時に皮膚反応を認めなかったことから、「刺激性なし」と評価した。

表. モンセレンフロアブルの皮膚一次刺激性の評点結果

		皮膚刺激性の評価					
観察 時期	動物番号	原液			1500 倍希釈液		
		紅斑 痂皮	浮腫	P. I. I.	紅斑 痂皮	浮腫	P. I. I.
1 時間	1001	1	0	0.5	0	0	0
	1002	0	0	0	0	0	0
	1003	1	0	0.5	0	0	0
	1004	1	0	0.5	0	0	0
	1005	1	0	0.5	0	0	0
	1006	0	0	0	0	0	0
	平均	0.67	0	0.33	0	0	0
24 時間	1001	0	0	0	0	0	0
	1002	0	0	0	0	0	0
	1003	1	0	0.5	0	0	0
	1004	0	0	0	0	0	0
	1005	0	0	0	0	0	0
	1006	0	0	0	0	0	0
	平均	0.17	0	0.08	0	0	0
48 時間	1001	0	0	0	0	0	0
	1002	0	0	0	0	0	0
	1003	1	0	0.5	0	0	0
	1004	0	0	0	0	0	0
	1005	0	0	0	0	0	0
	1006	0	0	0	0	0	0
	平均	0.17	0	0.08	0	0	0
72 時間	1001	0	0	0	0	0	0
	1002	0	0	0	0	0	0
	1003	0	0	0	0	0	0
	1004	0	0	0	0	0	0
	1005	0	0	0	0	0	0
	1006	0	0	0	0	0	0
	平均	0	0	0	0	0	0

$$P. I. I. = \frac{\text{紅斑と浮腫に関する評点の和}}{2}$$



(13) モンセレンフロアブルのウサギの眼に対する一次刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日： 1992年4月24日

検 体：20.0%フロアブル

試験動物：ウサギ（日本白色種 Kbl:JW）

体重 2.11~2.27kg 1群 雄3又は6匹

試験期間：10日間観察(1992年1月17日~4月24日)

試験方法：試験群として無洗眼群と洗眼群をもうけ、無洗眼群は製剤原液又は1500倍希釈液各々0.1mlを6匹のウサギの左眼結膜嚢内に適用し、約1秒間両眼瞼をおだやかに合わせ保持した。無処置の右眼は対照眼とした。洗眼群は3匹のウサギに製剤原液0.1mlを無洗眼群と同様に適用し、適用2~3分後に100mlの生理食塩水で洗眼した。右眼は同様に洗眼し洗眼対照眼とした。検眼は適用直前、投与後1、24、48、72時間、7日及び10日に実施した。眼刺激性は角膜、虹彩、結膜を観察して Draize の基準に準じて評点し、検査項目毎に各時間での平均を求めて刺激性指数 (P. I. I.) とし、以下の基準で刺激性の程度を評価した。又、一般症状の観察は検体投与後、毎日1回10日間記録し、各動物の体重測定は動物搬入日及び投与前日から1週毎に行なった。

項目	刺激性指数			
	角膜混濁	1.00 - 1.99	2.00 - 2.99	中程度と同じ
虹彩	≥ 0.5	1.0 - 1.50 (3匹使用の場合 1.00 - 1.99)	> 1.5 (3匹使用の場合 = 2.0)	
結膜	1.00 - 2.49	≥ 2.5	その他、明らかな組織破壊が21日以上続くなど	
浮腫	1.00 - 1.99	≥ 2.0		
症状回復時期	24時間以上から 7日以内	24時間以上から 14日以内	21日以内	
刺激性分類	軽度刺激性	中程度刺激性	重度刺激性	腐食性 (重度の眼障害の危険性)

試験結果：表にみられる様に、製剤原液の適用では、6例全例に軽微な角膜混濁、明らかな結膜の発赤や浮腫が認められた。この角膜混濁にはほとんどが72時間後に消失し、結膜の陽性反応も7日後には消失した。適用後、直ちに洗眼した場合、角膜混濁や結膜の発赤は洗眼しない場合と同程度の反応を示したが、結膜の浮腫の程度は軽減した。一方、1500倍希釈液の適用では眼に対する刺激性を示唆する所見は全く認められなかった。

以上の結果から、製剤原液はウサギの眼に対して軽度刺激性を有すると評価した。また、ある程度の洗眼効果を確認した。なお、1500倍希釈液の使用濃度では刺激性なしと評価された。

原液投与 無洗眼群

観察 時期	動物番号	—眼刺激性の評価—					
		角膜		虹彩		結膜	
		程度	広さ	等級	発赤	浮腫	分泌物
1 時間	1001	0	0	0	1	1	1
	1002	0	0	0	1	2	2
	1003	0	0	0	1	2	2
	1004	0	0	0	1	2	1
	1005	0	0	0	2	2	2
	1006	0	0	0	2	2	1
	P. I. I.	0	0	0	1.33	1.83	1.5
24 時間	1001	1	1	0	1	1	1
	1002	1	1	0	2	1	1
	1003	1	2	1	2	2	2
	1004	1	1	0	2	2	2
	1005	1	2	1	2	2	3
	1006	1	2	1	2	1	1
	P. I. I.	1.0	1.5	0.5	1.83	1.5	1.67
48 時間	1001	0	0	0	1	1	0
	1002	0	0	0	2	0	0
	1003	1	1	0	2	1	2
	1004	1	1	0	2	1	1
	1005	1	1	0	2	1	0
	1006	1	1	0	2	1	1
	P. I. I.	0.67	0.67	0	1.83	0.83	0.67
72 時間	1001	0	0	0	1	0	0
	1002	0	0	0	1	0	0
	1003	1	1	0	2	1	0
	1004	0	0	0	2	1	0
	1005	0	0	0	2	1	0
	1006	0	0	0	1	0	0
	P. I. I.	0.17	0.17	0	1.5	0.5	0
7 日	1001	0	0	0	0	0	0
	1002	0	0	0	0	0	0
	1003	0	0	0	1	0	1
	1004	0	0	0	0	0	0
	1005	0	0	0	0.5	0	0
	1006	0	0	0	0	0	0
	P. I. I.	0	0	0	0.25	0	0.17
10 日	1001	0	0	0	0	0	0
	1002	0	0	0	0	0	0
	1003	0	0	0	0	0	0
	1004	0	0	0	0	0	0
	1005	0	0	0	0	0	0
	1006	0	0	0	0	0	0
	P. I. I.	0	0	0	0	0	0

P. I. I. : 刺激性指数 (項目毎の評点の平均)

原液投与 洗眼群

観察 時期	動物番号	—眼刺激性の評価—					
		角膜		虹彩	結膜		
		程度	広さ	等級	発赤	浮腫	分泌物
1 時間	2001	0	0	0	2	1	2
	2002	0	0	0	2	1	1
	2003	0	0	0	2	1	1
	P. I. I.	0	0	0	2	1.0	1.33
24 時間	2001	1	2	0	2	1	1
	2002	1	1	0	2	1	1
	2003	1	2	1	2	1	2
	P. I. I.	1.0	1.67	0.33	2.0	1.0	1.33
48 時間	2001	1	1	0	2	0	0
	2002	1	1	0	2	0	0
	2003	1	1	0	2	0	1
	P. I. I.	1.0	1.0	0	2.0	0	0.33
72 時間	2001	0	0	0	2	0	0
	2002	0	0	0	1	0	0
	2003	0	0	0	1	0	0
	P. I. I.	0	0	0	1.33	0	0
7 日	2001	0	0	0	0.5	0	0
	2002	0	0	0	0.5	0	0
	2003	0	0	0	0	0	0
	P. I. I.	0	0	0	0.33	0	0
10 日	2001	0	0	0	0	0	0
	2002	0	0	0	0	0	0
	2003	0	0	0	0	0	0
	P. I. I.	0	0	0	0	0	0

P. I. I. : 刺激性指数 (項目毎の評点の平均)

1500 倍希釈液投与 無洗眼群

観察 時期	動物番号	--眼刺激性の評価--					
		角膜		虹彩	結膜		
		程度	広さ	等級	発赤	浮腫	分泌物
1 時間	3001	0	0	0	0	0	0
	3002	0	0	0	0	0	0
	3003	0	0	0	0	0	0
	3004	0	0	0	0	0	0
	3005	0	0	0	0	0	0
	3006	0	0	0	0	0	0
	P. I. I.	0	0	0	0	0	0
24 時間	3001	0	0	0	0	0	0
	3002	0	0	0	0	0	0
	3003	0	0	0	0	0	0
	3004	0	0	0	0	0	0
	3005	0	0	0	0	0	0
	3006	0	0	0	0	0	0
	P. I. I.	0	0	0	0	0	0
48 時間	3001	0	0	0	0	0	0
	3002	0	0	0	0	0	0
	3003	0	0	0	0	0	0
	3004	0	0	0	0	0	0
	3005	0	0	0	0	0	0
	3006	0	0	0	0	0	0
	P. I. I.	0	0	0	0	0	0
72 時間	3001	0	0	0	0	0	0
	3002	0	0	0	0	0	0
	3003	0	0	0	0	0	0
	3004	0	0	0	0	0	0
	3005	0	0	0	0	0	0
	3006	0	0	0	0	0	0
	P. I. I.	0	0	0	0	0	0

P. I. I. : 刺激性指数 (項目毎の評点の平均)

(14) モンセレンフロアブルのモルモットに対する皮膚感作性試験(ビューラー法)

(毒性資料 No. 製剤-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 1992年4月20日

検体: 20.0%フロアブル

試験動物: モルモット (Crj:ハートレー系) 雌 (体重 299~368g) 1群 10匹

試験期間: 約5週間 (1991年12月28日~1992年4月20日)

試験方法:

試験濃度の設定理由;

予備試験の結果から、100% (製剤原液) を感作濃度に設定した。また、惹起濃度は4濃度、すなわち 10、1.0、0.1%及び0.01%を設定した。

試験試料の調製;

検体は蒸留水を用いて所定濃度の懸濁液を調製した。

無感作群には、蒸留水を感作用検体として用いた。

感作処置及び惹起処置;

試験の開始前に毛刈りした横腹部皮膚に、感作試料 0.5mL を 6 時間ずつ 7 日間隔で 3 回閉塞貼布した。最後の感作後 2 週間してから、全動物の反対側の横腹部皮膚に所定濃度惹起試料液各 0.05mL をパッチ用フィンチャンバ一に滴下し、24 時間の閉塞貼布惹起を実施した。

判定方法;

貼布惹起した薬剤を除去後 24 時間及び 48 時間に、以下の判定基準に従って炎症の程度を肉眼的に判定した。

判定	炎症の程度	点数	
—	変化なし	0	非炎症
+	うすい紅斑	1.0	} 刺激又はアレルギー反応
+1	明らかな紅斑	2.0	
+2	発赤+浮腫又は強い紅斑	3.0	

皮膚の評価;

炎症の程度の点数が 1.0 以上のものを炎症陽性とし、炎症陽性例と炎症陰性例に分けた。感作性の程度については Maximization 法における評価法を参考にして分類した。

臨床観察;

感作及び惹起後の動物の状態を観察した。

体重測定；

感作開始前日から惹起前日まで週 1 回体重を測定した。

試験結果；

群	適用濃度 (%)		動物数	皮膚反応を認めた動物数										陽性率 (%)	
				除去後 24 時間					除去後 48 時間						
	感作	惹起		評 点					評 点						
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	24h	48h
感作群	100% 検体 (原液)	10	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		1		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
		0.1		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
		0.02		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
非感作群	蒸留水	10	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		1		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
		0.1		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
		0.02		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
* 陽性 対照群	0.1	0.01	10	5	1	4	0	5/10	5	1	3	1	5/10	50	50
		0.005		6	2	2	0	4/10	8	1	0	1	2/10	40	20
		0.001		8	1	1	0	2/10	9	0	0	1	1/10	20	10

\* 試験施設で定期的実施している陽性対照 (DNCB) 試験結果  
(1991 年 4 月～ 5 月に試験実施)

表に示したように、惹起貼布除去後 24 及び 48 時間判定を通じて炎症陽性例を認めなかった。

臨床観察では中毒症状は認めず、一般状態及び体重増加傾向においても無感作群との間に差を認めなかった。

以上の結果、製剤原液はモルモットに対して感作率 0% であり、感作性を示さなかった。しかし、感作時、感作回数を増す毎に炎症例が多くなり、また消失時間の遅れも認められたことから感作の成立を否定できないと考え、感作性を弱度と評価した。

(15) モンセレンWGのラットを用いた急性経口毒性試験 (毒性資料No. 製剤-15)

試験機関 :

[GLP]

報告書作成年 : 1997年

検体の純度 : モンセレンWG

組成 ペンシクロン 50.0 %

試験動物 : ラット SD (Crj:CD) 、雌雄各5匹、7週齢、体重 雄215~224g、雌152~161g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、投与前日の夕方より絶食させたラット雌雄各5匹に、金属性胃ゾンデで強制経口投与した。

観察項目 : 外観、行動および死亡の有無を、投与日は頻繁に、その後は毎日1回以上、14日間観察した。

体重を投与直前、投与後1、3、7、10及び14日目に測定した。

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。

試験結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	♂♀ >5000
死亡開始時間 及び終了時間	♂♀ : 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	♂♀ : 発症例なし
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000

モンセレンWGを雌雄のラットに5000mg/kg単回経口投与したが、中毒症状及び死亡は認められず、観察終了時の剖検においても特記すべき肉眼的異常所見は認められなかった。



(16) モンセレンWGのマウスを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料No. 製剤-16)

試験機関 :

[GLP]

報告書作成年 : 1997年

検体の純度 : モンセレンWG

組成 ペンシクロン 50.0 %

試験動物 : マウス ICR (Crj:CD-1)

雌雄各5匹、7週齢、体重 雄24.4~27.1g、雌21.1~23.2g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、投与前日の夕方より絶食させたマウス雌雄各5匹に、金属性胃ゾンデで強制経口投与した。

観察項目 : 外観、行動および死亡の有無を、投与日は頻繁に、その後は毎日1回以上、14日間観察した。

体重を投与直前、投与後1、3、7、10及び14日目に測定した。

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。

試験結果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	♂♀ >5000
死亡開始時間 及び終了時間	♂♀ : 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	♂♀ : 発症例なし
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000

モンセレンWGを雌雄のマウスに5000mg/kg単回経口投与したが、中毒症状及び死亡は認められず、観察終了時の剖検においても特記すべき肉眼的異常所見は認められなかった。

(17) モンセレンWGのラットを用いた急性経皮毒性試験 (毒性資料No. 製剤-17)

試験機関 :

[GLP]

報告書作成年 : 1997年

検体の純度 : モンセレンWG

組成 ペンシクロン 50.0 %

試験動物 : ラット SD (Crj:CD) 、雌雄各5匹、7週齢、体重 雄236~243g、雌178~191g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 投与前日にラットの背部中央を約4×5cmの広さで毛刈りし、蒸留水に懸濁させた検体をガーゼパッチに均一に塗布して貼付し、外科用絆創膏で固定して24時間貼付した。24時間後に絆創膏とガーゼパッチを除去し、微温湯で皮膚を洗浄した。

観察項目 : 投与日は頻繁に、その後毎日1回以上、中毒症状及び死亡とともに、投与部位を14日間観察した。

体重を投与直前、投与後1、3、7、10及び14日目に測定した。

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。

試験結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀ 2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	♂♀ >2000
死亡開始時間 及び終了時間	♂♀ : 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	♂♀ : 発症例なし
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 2000

モンセレンWGを雌雄のラットに2000mg/kg単回経皮投与したが、中毒症状及び死亡は認められず、投与部位の皮膚にも異常は認めなかった。また、観察終了時の剖検においても特記すべき肉眼的異常所見は認められなかった。

(18) 50%顆粒水和剤のラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-18)

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2) (3)のイの規定により提出除外にあてはまる。

〔除外根拠〕

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

(19) モンセレンWGのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (毒性資料No. 製剤-19)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：1997年

検体の純度： モンセレンWG

組成 ペンシクロン 50 %

試験動物：ウサギ (日本白色種) 雌 6 匹

13週齢、試験開始時体重2.50~2.96kg

試験期間：3日間観察

試験方法：刈毛した背部皮膚を4等分し、1カ所には0.5gの検体を同量の注射用水で湿らせリント布に均一に塗布して、貼付した。また、他の1カ所には検体の1000倍希釈液を同様に貼付し、他の2カ所は無処理とし、リント布のみを貼付した。貼付後油紙で被覆し、弾性包帯で固定して4時間適用した。4時間後に弾性包帯とリント布を取り除き、貼付した部位を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

試験項目：検体除去後1、24、48及び72時間目に貼付部位の紅斑と浮腫の徴候を観察して、Draizeの法に従って採点し、皮膚一次刺激指数を求め、以下の基準で評価した。

皮膚一次刺激指数 *	評価
0	無刺激物
0 より大きく 2 未満	軽度刺激物
2 以上 5 未満	中程度刺激物
5 以上	強度刺激物

\* 各観察時間毎の合計評点を4で割り個体ごとの値を求め、さらに、全供試動物の値を平均して算出。

試験結果：刺激性変化の評価を次頁から表1. 及び2に示した。

検体を直接貼付した場合、検体除去1時間後より非常に軽度な紅斑が全例にみられ、24時間~5日後に消失した。この結果、皮膚一次刺激指数は「0.71」であった。

一方、実用上で使用される1000倍希釈液ではいずれの観察時間においても皮膚反応を認めなかった。

また、無処理対照部位でも皮膚反応は認められなかった。

以上の結果、モンセレンWGはウサギの皮膚に対し軽度刺激物、その1000倍希釈液は無刺激物であると判定した。

表 1. モンセレン WG の皮膚一次刺激性の評点結果

製剤

動物番号		—皮膚刺激性の評価—						
		最高 評点	観察時期				4 日	5 日
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
1101	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
1104	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
1105	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
1106	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮		6	5	3	3	3	0
	浮腫		0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		1.0	0.83	0.5	0.5	0.5	0
	浮腫		0	0	0	0	0	0
平均合計			2.83					
皮膚一次刺激指数			0.71					

表 2. モンセレン WG の皮膚一次刺激性の評点結果

1000 倍希釈液

動物番号		—皮膚刺激性の評価—						
		最高 評点	観察時期					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
1104	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
1105	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
1106	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮		0	0	0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		0	0	0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0	0	0
平均合計			0					
皮膚一次刺激指数			0					

(20) モンセレンWGのウサギを用いた眼一次刺激性試験 (毒性資料No. 製剤-20)

試験機関:

[GLP]

報告書作成年: 1997年

検体の純度: モンセレンWG

組成 ペンシクロン 50 %

試験動物: ウサギ (日本白色種) 1群雌 6 匹、3匹 (製剤洗眼群)

13週齢、試験開始時体重2.35~3.00kg

試験期間: 3日間観察

試験方法: 製剤及びその1000倍希釈液について実施した。

ウサギの左下眼瞼結膜嚢に製剤0.1gまたは、製剤の1000倍 (注射用蒸留水で調製) 希釈液0.1mLを滴下し、約1秒間軽く眼瞼を閉じて保持した。右眼は無処置対照とした。洗眼群については同様に検体0.1gを適用し、2~3分後に微温湯で1分間洗眼した。右眼は洗眼のみ行い、洗眼対照とした。

試験項目: 処理後1、24、48及び72時間に角膜、虹彩及び結膜に生じた刺激反応を観察して、Draizeの基準に従い採点した。その後、各反応の評点、個体値 (ITS) 及び平均 (MTS)、平均の最大値 (MMTS) を求め、Kay and Calandraの方法を参考に暫定評価及び最終評価の2段階で評価した。

試験結果: 眼への刺激性観察結果を次頁以降に示した。

製剤非洗眼群では、適用1時間後に角膜混濁、発赤、浮腫及び分泌物が全例で認められ、MTSは14.3であった。24時間後では全例とも発赤を認めたのみで、MTSは2.0となり72時間後には消失した。この間のMMTSは14.3であった。

製剤洗眼群では、適用1時間後に発赤と浮腫が全例に認められ、MTSは4.0であったが、24時間後には1例に発赤を認めるのみとなり、48時間には消失した。また、MMTSは4.0であった。

1000倍希釈液適用群では全く刺激反応は認めなかった。

以上の結果、モンセレンWGのウサギの眼に対する刺激性は、暫定評価では、MMTSが14.3であったことから「極く軽度の刺激性あり」であったが、MTSが0となったのが適用72時間後であったことから、「軽度の刺激性あり」と最終評価した。また、洗眼による明らかな刺激反応の軽減が認められた。

一方、モンセレンWGの1000倍希釈液においては、眼に刺激反応は認められず、「刺激性なし」と評価した。

観察結果 / 製剤適用眼

	観察 時期 (時間)	動物 番号	-眼刺激性の評価-									ITS	MTS
			角膜		評点	虹彩	評点	結膜			評点		
			混濁	広さ	(I)	異常	(II)	発赤	浮腫	分泌物	(III)		
非 洗 眼 群	1	1	1	1	5	0	0	1	2	2	10	15	14.3
		2	1	1	5	0	0	1	1	2	8	13	
		3	1	1	5	0	0	1	2	2	10	15	
		4	1	1	5	0	0	1	2	2	10	15	
		5	1	1	5	0	0	1	2	2	10	15	
		6	1	1	5	0	0	1	1	2	8	13	
	24	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	2.0
		2	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	
		3	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	
		4	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	
		5	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	
		6	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	
	48	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0
		2	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	
		3	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	
		4	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
72	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
MMTS : 14.3													
洗 眼 群	1	7	0	0	0	0	0	1	1	0	4	4	4.0
		8	0	0	0	0	0	1	1	0	4	4	
		9	0	0	0	0	0	1	1	0	4	4	
	24	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.7
		8	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2	
		9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	48	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	72	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
MMTS : 4.0													

評点(I) : 混濁度×広さ×5

評点(II) : 異常×5

評点(III) : (発赤+浮腫+分泌物)×2

ITS (Individual total score) : 評点(I) + 評点(II) + 評点(III)

MTS (Mean total score) : 6 匹(洗眼群は 3 匹)の ITS の平均

MMTS (Maximum mean total score) : MTS の最大値



観察結果 / 1000倍希釈液適用眼

観察 時期 (時間)	動物 番号	-眼刺激性の評価-										ITS	MTS
		角膜		評点	虹彩	評点	結膜			評点			
		混濁	広さ	(I)	異常	(II)	発赤	浮腫	分泌物	(III)			
非 洗 眼 群	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	24	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	48	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
14		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
15		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
72	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	
	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

MMTS : 0.0

評点(I) : 混濁度×広さ×5

評点(II) : 異常×5

評点(III) : (発赤+浮腫+分泌物)×2

ITS (Individual total score) : 評点(I)+評点(II)+評点(III)

MTS (Mean total score) : 6 匹の ITS の平均

MMTS (Maximum mean total score) : MTS の最大値

(21) モンセレンWGのモルモットに対する皮膚感作性試験 (毒性資料No. 製剤-21)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：1997年

検体の純度： モンセレンWG

組成 ペンシクロン 50 %

試験動物：モルモット Hartley系、1群雌20匹、対照群雌20匹、6週齢、

体重 323～366g

試験期間：48時間観察

試験方法：[Buehler法]

投与量設定根拠：4匹を用いて予備刺激試験を行った。

注射用水で25、10、5及び2.5%の濃度に調製した検体を、予め除毛した動物の側胴部に6時間貼付処理し、処理後24及び48時間目に皮膚反応を認めなかったことから、本試験に用いる検体の感作及び惹起濃度はいずれも25%とした。

陽性対照は本試験と同時には行っていないが、本試験機関では定期的にDNCEBを用いて実施している。

感 作：25%に調製した検体0.2mLを直径2.5cmのパッチに塗布し、予め、電気バリカンと電気カミソリで除毛した動物の左側胴に貼付し、ポリエチレンフィルムのテープで固定して6時間閉塞貼付した。非感作群には注射用水を用いて同様に処理した。貼付6時間後にパッチを取り除き、注射用水で処理部位を清拭した。この閉塞貼付を7日毎に3回行った。

惹 起：最終感作13日後に感作群及び非感作群の右側胴部を除毛し、感作と同様の方法で25%の検体0.2mLを6時間閉塞貼付し、適用時間終了後パッチを取り除き、注射用水で処理部位を清拭した。

観察項目及び評価：感作開始から惹起後の観察終了日まで一般状態を毎日1回観察し、体重を感作開始日(0日)、最終感作日(14日)、惹起日(28日)及び惹起2日後(30日)に測定した。

惹起後24及び48時間目の皮膚反応を下記の基準(Draize法)に従って評点した。また、各試験群の観察時間毎の平均評点を算出すると共に評点1以上を陽性とする陽性率を求め、感作群及び非感作群の反応の程度を比較して感作性を評価した。

皮膚反応の評点基準 (Draize法)

紅斑・痂皮形成	評点	浮腫形成	評点
紅斑なし	0	浮腫なし	0
非常に軽度の紅斑	1	非常に軽度の浮腫	1
はっきりした紅斑	2	軽度浮腫	2
中等度ないし高度紅斑	3	中等度浮腫	3
高度紅斑からわずかな痂皮形成	4	高度浮腫	4

試験結果：結果を下表に示す。

群	感作	惹起	観察項目	動物数	反応動物数										陽性率 (%)		
					除去後24時間					除去後48時間							
					評点					評点							
0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計						
感作群	25%	25%	紅斑・痂皮	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
			浮腫		20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	
非感作群	注射用水	25%	紅斑・痂皮	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
			浮腫		20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	
陽性* 対照群 (DNCB)	0.5%	0.25%	紅斑・痂皮	10	0	3	7	0	0	10/10	0	2	8	0	0	10/10	100
			浮腫		3	7	0	0	0	7/10	9	1	0	0	0	1/10	

\* 試験施設において定期的に実施した結果 (試験報告：1997年8月29日)

惹起24及び48時間後で感作群および非感作群共に、皮膚反応は認められなかった。

各試験群とも期間中の一般状態に異常はみられず、死亡例も認められなかった。

試験施設において定期的に実施している、陽性対照試験のDNCB

(2,4-Dinitrochlorobenzene) では全例に皮膚反応が認められ、陽性率は100%であった。

以上の結果、モンセレン WG の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(22) 1.5%粒剤

急性経口毒性  
急性経皮毒性  
皮膚一次刺激性  
眼一次刺激性  
皮膚感作性

- 1.5%粒剤のラットを用いた急性経口毒性試験
- 1.5%粒剤のラットを用いた急性経皮毒性試験
- 1.5%粒剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験
- 1.5%粒剤のウサギを用いた眼一次刺激性試験
- 1.5%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(毒性資料 No. 製剤-22)

これらの試験成績を1.5%粉剤の試験成績、毒性資料No. 製剤-1、3、-5、-6、-7でそれぞれ代替する。

(23) 1.5%粒剤のラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-23)

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2) ③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

## 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>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																														
1	動物体内運命試験  臓器・組織中濃度の推移  フェニル標識体 カルボニル標識体	ラット ♂① ♀②  マウス ♂①	40mg/kg単回経口投与 ①フェニル標識体 ②カルボニル標識体	フェニル標識体投与後の雄ラットの各臓器・組織中濃度は投与3時間後までに最高濃度に達し、肝臓で最も高く、腎臓、肺、副腎、脂肪で比較的高かった。 カルボニル標識体投与後の雌雄ラットの各臓器・組織中濃度は、フェニル標識体投与後とほぼ同様のパターンを示した。 フェニル標識体投与後の雄マウスの各臓器・組織中濃度は投与2又は8時間後までに最高濃度に達し、胆嚢で最も高く、肝臓、腎臓、副腎、脂肪で比較的高かった。 いずれの投与群においても投与放射能は速やかに減少し、蓄積は認められなかった。	(1982年)  [1152(RM)]	代 -13																														
2	動物体内運命試験  全身オートラジオグラフィ  フェニル標識体	ラット ♂	40mg/kg単回経口投与	投与放射能は全身に分布し、肝臓、腎臓及びハーゲ-腺に比較的多く分布した。いずれの臓器・組織においても蓄積は認められなかった。	(1979年)  [79-52(RA)]	代 -17																														
3	動物体内運命試験  排泄及び代謝  フェニル標識体 カルボニル標識体	ラット ♂♀ ①④ ♂⑤	40mg/kg単回経口投与 ①フェニル標識体 ②カルボニル標識体  200mg/kg単回経口投与 ③フェニル標識体 ④カルボニル標識体  40mg/kg単回腹腔内投与 ⑤フェニル標識体	排泄 投与7日後の排泄率 (投与量に対する%) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>呼気</th> <th>糞</th> <th>尿</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>① ♂</td> <td>&lt;0.1</td> <td>68.3</td> <td>29.2</td> <td>97.5</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>—</td> <td>44.5</td> <td>50.5</td> <td>95.0</td> </tr> <tr> <td>② ♂</td> <td>&lt;0.1</td> <td>64.0</td> <td>30.4</td> <td>94.4</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>—</td> <td>61.6</td> <td>34.7</td> <td>96.3</td> </tr> <tr> <td>⑤ ♂</td> <td>&lt;0.1</td> <td>59.4</td> <td>29.6</td> <td>89.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>呼気は2日後までの結果。—：採取せず。</p> <p>200mg/kg単回経口投与後 (③④) では、4日後までに糞及び尿中に投与量の約90%が排泄された。投与放射能は主に糞中に排泄され、排泄パターンに標識位置による差及び雌雄差は認められなかった。</p>		呼気	糞	尿	合計	① ♂	<0.1	68.3	29.2	97.5	♀	—	44.5	50.5	95.0	② ♂	<0.1	64.0	30.4	94.4	♀	—	61.6	34.7	96.3	⑤ ♂	<0.1	59.4	29.6	89.1	(1982年)  [1154(RM)]	代 -19
	呼気	糞	尿	合計																																
① ♂	<0.1	68.3	29.2	97.5																																
♀	—	44.5	50.5	95.0																																
② ♂	<0.1	64.0	30.4	94.4																																
♀	—	61.6	34.7	96.3																																
⑤ ♂	<0.1	59.4	29.6	89.1																																

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
4	動物体内運命試験 代謝 フェニル標識体 カルボニル標識体	ラット ♂	40mg/kg単回経口投与 ①フェニル標識体 ②カルボニル標識体 40mg/kg単回腹腔内投与 ③フェニル標識体	親化合物[I]は経口投与後の糞中に多く、①で投与量の16.9%、②で12.4%認められた。いずれの投与群においても主要代謝分解物として[VII]が認められ(糞中で7.0-9.2%、尿中で12.1-13.4%)、VIIIは尿中では主に硫酸抱合体として存在すると推定された。その他に[II]、[V]、[VI]が同定され、いずれも5%未満であった。また、[X]、[XI]及び[XII]と推定される代謝物も認められた。	(1982年)  [1155(RM)]	代 -25
5	動物体内運命試験 排泄及び代謝 シクロヘキシル標識体	ラット ♂♀	①40mg/kg単回経口投与 ②200mg/kg単回経口投与 ③40mg/kg単回静脈注射投与	排泄 呼吸への排泄はわずかであり投与量の0.5%未満であった(①)。いずれの投与群においても投与放射能は速やかに排泄され、尿中よりも糞中に多く排泄された。  代謝 経口投与後の糞中には、親化合物[I]が①で投与量の49.6%(♂)及び26.0%(♀)、②で62.0%(♂)及び64.1%(♀)認められた。[VII]が5.0~10.7%、[V]が2.6~5.4%、[VI]が<1%認められた他、[X]と推定される代謝物が1.2~4.2%認められた。尿中にはVIIが比較的多く認められた。他、糞中と同様の代謝分解物が認められた。 静注投与後では、親化合物はほとんど認められなかった。糞中には代謝物VIIが投与量の17.4%(♂)及び17.8%(♀)、代謝物Vが7.7%(♂)及び13.0%(♀)と比較的多く認められた。尿中には代謝物VIIが最も多く認められ、2.4%(♂)及び5.5%(♀)に相当した。	(1982年)  [82-20(RM)]	代 -28

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																													
6	動物体内運命試験 吸収、分布、排泄及び代謝 クロロベンジル標識体	ラット ♂♀ ①-③ ♂④	①2mg/kg単回経口投与 ②2mg/kg反復経口投与* ③100mg/kg単回経口投与 ④2mg/kg単回十二指腸内投与  *非標識化合物を1日1回14日間投与後、標識化合物を15日目に1回投与	<p>血漿中濃度 ①-③ <math>T_{1/2}</math>=26.7-43.2時間</p> <p>吸収率④ 約46% (♂)</p> <p>排泄率 (投与放射エネルギーに対する%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>呼気</th> <th>胆汁</th> <th>糞</th> <th>尿</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>① ♂</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>77.20</td> <td>6.96</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>77.87</td> <td>13.54</td> </tr> <tr> <td>② ♂</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>64.70</td> <td>10.88</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>72.21</td> <td>18.62</td> </tr> <tr> <td>③ ♂</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>81.80</td> <td>4.01</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>81.03</td> <td>4.39</td> </tr> <tr> <td>♂</td> <td>0.027</td> <td>—</td> <td>88.14</td> <td>2.33</td> </tr> <tr> <td>④ ♂</td> <td>—</td> <td>41.65</td> <td>50.29</td> <td>3.76</td> </tr> </tbody> </table> <p>①-③は投与後72時間、④は投与後48時間後</p> <p>臓器・組織中濃度 ①-③ 投与72時間後の各臓器・組織中濃度はいずれの投与群においても肝臓で最も高く、①及び②で投与量の0.049~0.084%、③で0.037% (♂)及び0.015% (♀)であった。</p> <p>代謝 ①-③ 糞中の主要成分は親化合物[I]で、①及び②で投与量の35.43~51.92%、③で70.19% (♂)及び77.89% (♀)であった。[XVI]が投与量の6.55~10.36%と比較的多く認められた他、[VII]が1.11~5.50%、[VIII]がそれぞれ&lt;4%認められた。 尿中には[XXIV]が0.93~3.91%、代謝物VIII及び合計0.67~4.41%、[XXV]が0.12~0.94%認められた。その他に、代謝分解物の構造解析において代謝物Vの が同定された。</p>		呼気	胆汁	糞	尿	① ♂	—	—	77.20	6.96	♀	—	—	77.87	13.54	② ♂	—	—	64.70	10.88	♀	—	—	72.21	18.62	③ ♂	—	—	81.80	4.01	♀	—	—	81.03	4.39	♂	0.027	—	88.14	2.33	④ ♂	—	41.65	50.29	3.76	(1989年)	代 -35
	呼気	胆汁	糞	尿																																															
① ♂	—	—	77.20	6.96																																															
♀	—	—	77.87	13.54																																															
② ♂	—	—	64.70	10.88																																															
♀	—	—	72.21	18.62																																															
③ ♂	—	—	81.80	4.01																																															
♀	—	—	81.03	4.39																																															
♂	0.027	—	88.14	2.33																																															
④ ♂	—	41.65	50.29	3.76																																															

[PF3815]



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
7	植物体内運命試験 浸透・移行性 フェニル標識体	稲	①葉面における放射能分布 2 $\mu$ g a.i./葉で上位3葉に塗布  ②オトラジオカブライ 2 $\mu$ g a.i.及び0.6-0.8 $\mu$ g a.i./葉で上位3葉に塗布	①処理40日後では処理放射能量の57.2%が表面洗液、30.3%が洗浄後の葉に分布した。洗浄後の葉に認められた放射能は主に塗布部に存在した。塗布部の上部及び下部にも放射能が検出されたが、先端方向への移行が下方移行に優先して認められた。  ②処理1日後に放射能は塗布部のみに認められた。6日後には葉において上方への移行が認められ、17及び31日後には葉鞘部においても上方への移行が認められた。下方への移行は認められなかった。	(1981年)  [81-53(RA)]	代 -45
8	植物体内運命試験 葉における代謝 フェニル標識体	稲	20 $\mu$ g a.i./葉で上位3葉に塗布	親化合物は処理1日後に処理放射能量の97.8%、10日後に74.1%、20日後に69.7%、40日後に51.5%残存した。代謝分解物として [II]、[IV]、[VI] が認められ、これらの代謝分解物の生成量はいずれも処理放射能量の1%未満であった。また、 から、 [VI] の存在が示唆された。	(1981年)  [81-58(RA)]	代 -47
9	植物体内運命試験 白米、糠における代謝 フェニル標識体	稲	約1kg a.i./haで2回散布	残留量 (2回処理63日後) 玄米 0.56ppm 白米 0.10ppm 糠 3.32ppm 初穀 7.50ppm 葉身 82.27ppm 葉鞘+茎 2.20ppm  代謝 親化合物 [I] が玄米に0.018ppm、白米に0.003ppm認められた他、白米及び糠に [VI] が認められた。 糠を すると [XVIII] が認められたことから、親化合物の基本骨格に近い [XVIII] が生体成分と結合して存在する可能性が示唆された。	(1981年)  [81-59(RA)]	代 -50

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
10	植物体内運命試験  茎葉、脱穀後の穂、籾における代謝  カーベンジル標識体	稲	約1.4kg a.i./ha で2回散布	<u>残留量 (2回処理22日後)</u> 茎葉 11.5ppm 穂 15.8ppm 籾 6.0ppm  <u>代謝</u> 茎葉、脱穀後の穂、籾のいずれにおいても主な残留成分は親化合物[I]で、茎葉では回収放射エネルギーの94.4%(1回処理直後)及び88.9%(2回処理22日後)、脱穀後の穂では91.6%、籾では85.0%に相当した。茎葉には[II]も同定され、その生成量は回収放射エネルギーの0.2%以下であった。	(1993年)     [MR1039090]	代 -53
11	植物体内運命試験  フェニル標識体 シカベンジル標識体	ばれいしよ	25g a.i./種いも 100kgで処理	<u>残留量 (処理133日後)</u> 茎葉 0.20~0.28ppm 根 0.85~1.02ppm 塊茎 0.04~0.06ppm  <u>代謝 (塊茎)</u> 親化合物[I]が回収放射エネルギーの6.4~8.5%、[XVI]が0.2%認められた。残留放射エネルギーの多くはゲンボン及びグルースとして回収され(回収放射エネルギーの44.3~58.3%)、処理放射エネルギーはゲンボンを構成するグルース分子に取り込まれたと推定された。	(1983年)   [1178(ESR)]	代 -55
12	植物体内運命試験  カーベンジル標識体	ばれいしよ	20g a.i./種いも 100kgで処理	<u>残留量 (処理132日後)</u> 茎葉 0.17ppm 根 28.54ppm 塊茎 0.024ppm  <u>代謝 (塊茎)</u> 親化合物[I]が総残留量の40.4% (0.01ppm)、[XV]の と推定される成分が31.9% (0.008ppm)、[VI]が0.8% (<0.001ppm)、親化合物[I]の [VII]又は が 0.3% (<0.001ppm) 認められた。代謝物XVの代謝分解物は0.01ppm未満と少なく、完全な構造は確定できなかった。また、親化合物の は確定できなかった。	(1993年)     [PF3974]	代 -60

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
13	植物体内運命試験 フェニル標識体	ワス	0.75kg a.i./haで 3回散布	残留量 (3回処理21日後) 植物地上部 18.78ppm  代謝 主な残留成分は親化合物[ I ]で、総残留量の97.33% (18.28ppm) であった。代謝分解物として[ II ]、[ IV ]、[ VI ]、[ XVIII ]、[ XX I ]、[ XX II ]が同定された他、代謝物VIのと推定される成分が認められ、これらの生成量はいずれも総残留量の1%未満であった。	(2003年)  [MEF-265/03]	代 -63
14	植物体内運命試験 クロベンジル標識体	ワス	0.75kg a.i./haで 3回散布	残留量 (3回処理21日後) 植物地上部 19.553ppm  代謝 主な残留成分は親化合物[ I ]で、総残留量の96.34% (18.837ppm) であった。代謝分解物では[ XVI ]が最も多く、2.43% (0.474ppm) 検出された。[ II ]、[ VI ]、[ XX I ]、[ XX II ]、[ XX III ]、親化合物の が認められ、これらの生成量はいずれも総残留量の1%未満であった。親化合物の のうち、2成分は代謝物VIの と同定された。	(2003年)  [MEF-266/03]	代 -66
15	好氣的湛水土壤中運命 フェニル標識体 シロペンチル標識体	①軽殖土 ②シルト質壤土	2mg/kg処理 30℃ 90日間	二酸化炭素の生成量はフェニル標識体処理で処理放射能量の9.9%(①)及び4.8%(②)、シロペンチル標識体処理で2.2%(①)及び0.4%(②)であった。90日後の親化合物[ I ]の残存率は平均約35%(①)及び約44%(②)であった (両標識体処理の平均)。主要代謝分解物は[ XVI ]及び[ XVI ]で、代謝物XVは90日後に最大14.6%(①)及び2.6%(②)、代謝物XVIは90日後に最大22.9%(①)及び34.6%(②)検出された。その他に[ II ]、[ III ]、[ IV ]、[ V ]、[ VI ]、[ XIII ]、[ XIV ]及び[ XX I ]が認められたが、これらの生成量はいずれも処理放射能量の2%未満であった。また、[ XIII ]及び[ XVIII ]がそれぞれ処理放射能量の1%未満検出された。	(1982年)	代 -69

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
15 続き	好氣的土壤 中運命 フェニル標識体 シクロペンチル標 識体	砂壤土	2mg/kg処理 30°C 60日間	二酸化炭素の生成量は処理放射エネルギーの25.3%(フェニル標識体処理)及び12.3%(シクロペンチル標識体処理)であった。60日後の親化合物[I]の残存率は平均約22%であった(両標識体処理の平均)。主要代謝分解物は[XVI]で、20日後に26.4%検出され、60日後には16.6%に減少した。[III]及び[XV]も比較的多く認められ、それぞれ60日後に最大7.0%及び5.4%検出された。その他に好氣的潜水試験で認められた7種類の代謝分解物(II、IV、V、VI、XIII、XIV、XXI)が認められたが、これらの生成量はいずれも処理放射エネルギーの5%未満であった。	[82-21(RM)]	
16	加水分解運 命 非標識体	緩衝液 脱イオン水 水道水	0.4mg/L 28°C 62日間	半減期 pH5.0滅菌緩衝液： 約76日 pH6.6滅菌緩衝液： ほとんど分解せず pH8.8滅菌緩衝液： ほとんど分解せず 滅菌脱イオン水： ほとんど分解せず 水道水： ほとんど分解せず	(1982年)	代 -77
		1NHCl水 溶液 1NNaOH 水溶液	0.4mg/L 40°C 2日間	半減期 1NHCl水溶液： 48.5時間 1NNaOH水溶液： 43.6時間  代謝 いずれの供試水においても主要分解物は[XVII]で、処理量の約26%検出された。その他には[II]、[IV]、[XV]及び[XVIII]が同定され、代謝物XVIIIが1N NaOH水溶液中で7.31%、代謝物IVが1N HCl水溶液中で3.01%認められた他は、いずれも処理量の3%以下であった。	[82-18(RM)]	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
17	水中光分解 運命試験  フェニル標識体 シクロペンチル標 識体	滅菌蒸留水  滅菌2%フェ ン含有蒸留 水  滅菌自然水 (浅川、 荒川)	0.2mg/L  自然太陽光 照射  7日間	<u>半減期</u> 蒸留水： 2日 2%フェン含有蒸留水： 2.3日* 自然水 (浅川)： 1.3日 自然水 (荒川)： 1.2日* * 標識位置の異なる実験の平均値  <u>代謝</u> 蒸留水、2%フェン含有蒸留水： 揮発性物質の生成量は2%フェン含有蒸留水で 22.9%(フェニル標識体処理)及び16.2%(シクロペンチ ル標識体処理)であった。主要分解物として [IV]及び[XVI]が処理放射エネルギーの>10%検出さ れた。また、[II]も比較的多く、約8%検出さ れた。その他には[III]及び[XIII]が処理放射能 量の<3%検出された。  自然水： 揮発性物質の生成量は荒川河川水で29.4%(フ ェニル標識体処理)及び22.0%(シクロペンチル標識体処 理)であった。[II]、[III]、[IV]及び[XVI]が比 較的多く認められ、最大で処理放射エネルギーの約5 ~7%検出された。その他には[XIII]が認めら れた。	(1982年)	代 -80
	<u>上層表面に おける光分 解</u>  フェニル標識体 シクロペンチル標 識体	①鈣質土  ②沖積土	約0.5 µg/ cm <sup>2</sup> 処理  自然太陽光 照射  30日間	<u>半減期(①)</u> 2日以内  <u>代謝(①)</u> 主要代謝分解物は[II]、[IV]及び[XVI]で、代 謝物IIは5日後に最大13.3%、代謝物IVは20 日後に最大約11%、代謝物XVIは2日後に最大 15.1%検出された。[XIII]も比較的多く認めら れ、20日後に最大8.1%検出された。その他に は[III]及び[XV]が同定された。	[82-17(RM)]	
18	<u>上層吸着性</u>  フェニル標識体	4種類の 土壌	0.05、0.1、0.2、 0.3 mg/L	<u>吸着係数 (蒸留水、30°C)</u> $K_{p,ads}=43.2\sim 264$ $K_{p,ads,OC}=2256\sim 3918$	(1982年) [82-16(RM)]	代 -88
19	<u>生物濃縮性</u>  非標識体	コイ	0.1ppm 流水式 取込期間28日	<u>濃縮係数</u> BCF <sub>ss</sub> =154	(1982年)	代 -90

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<代謝分解物 一覧>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
I	親化合物	ペンシクロン	1-(p-chlorobenzyl)-1-cyclopentyl-3-phenylurea	
II				
III				
IV				
V				
VI				
VII				
VIII				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
X				
XI				
XII				
XIII				
XIV				
XV				
XVI				
XVII				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
XX				
XXI				
XXII				
XXIII				
XXIV				
XXV				
[V]				
[V]				



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
[VI]-				
[VI]-				
[VII]-				
[VIII]-				
[XV]-				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1. 動物体内運命試験

1) ラット及びマウスにおける代謝（臓器・組織中濃度の推移）

（資料No.1）

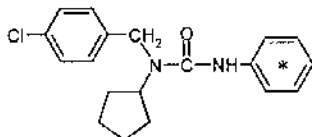
試験機関：

報告年月日：1982年2月3日

供試化合物：

フェニル <sup>14</sup>C 標識体

化学構造；

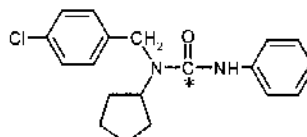


放射化学的純度；

比放射能；

カルボニル <sup>14</sup>C 標識体

化学構造；



\*<sup>14</sup>C 標識位置

放射化学的純度；

比放射能；

供試動物：Fischer 系ラット、約 8 週令、体重約 150g（雄）及び約 125g（雌）  
CD-1 系マウス、約 8 週令、体重約 25g

試験方法：

試験の概要；

40mg/kg 体重で単回経口投与した。各試験の動物及び検査項目を下表に示す。

動物	投与	供試化合物	検査項目
ラット 雄 3 匹	40mg/kg 単回経口	フェニル標識体	臓器・組織中濃度の経時変化
雌雄	40mg/kg 単回経口	カルボニル標識体	
マウス 雄	40mg/kg 単回経口	フェニル標識体	

投与；

供試化合物を N,N-ジメチルホルムアミド・ポリエチレングリコール 400（1+9、v/v）に溶解し、40mg/kg 体重の投与量になるように 5mL/kg 体重の割合で経口投与した（ ）。

試料の採取；

下表のとおり試料採取した。各試験群について血球、血漿、肝臓、腎臓、肺、心臓、脳、脾臓、膵臓、副腎、胸腺（ラットのみ）、胆嚢（マウスのみ）、筋肉、脂肪、精巣、子宮、卵巣を採取した。また、フェニル標識体投与後の雄ラットのみ消化管（胃、小腸、大腸）を採取した。

動物	投与	供試化合物	採取時期（投与後時間）
ラット	40mg/kg 単回経口	フェニル標識体	臓器・組織：1、3、8、24、48、72、168 時間後
		カルボニル標識体	臓器・組織：1、3、8、24、48、72、144 時間後
マウス	40mg/kg 単回経口	フェニル標識体	臓器・組織：2、8、24、72 時間後

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

放射エネルギーの測定；

胃、小腸及び大腸はそれぞれ均質化し、メタノールで抽出した。抽出液を濃縮し、抽出物中の放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で直接測定した。メタノール抽出後の残渣及び他の臓器・組織中の放射能は燃焼してLSCで測定した。

結果：

フェニル標識体投与後の雄ラットの消化管（内容物を含む）及び他の臓器・組織には、合計すると投与1時間後に投与量の89.51%の放射能が認められ、その後、速やかに減少した。胃には1時間後に最大65.1%、小腸には3時間後に最大23.7%、大腸には8時間後に最大44.9%、他の臓器・組織には3時間後に最大1.76%の放射能が認められた（表1）。

フェニル標識体投与後の雄ラットの各臓器・組織中濃度は、投与3時間後までに最高濃度に達した。臓器・組織中濃度は肝臓で最も高く、腎臓、肺、副腎、脂肪で比較的高く、他は5 µg/g以下であった。血球における半減期は48時間、他の臓器・組織における半減期は3～27時間であった。（表2）。

カルボニル標識体投与後の雌雄ラットの各臓器・組織中濃度は、フェニル標識体投与後とほぼ同様のパターンを示した。雌の数値のほうが雄よりやや高い傾向が認められたが、投与放射能は時間の経過とともに速やかに減少し、雌雄の半減期に顕著な差は認められなかった（表3及び4）。

フェニル標識体投与後の雄マウスの各臓器・組織中濃度は、投与2又は8時間後までに最高濃度に達した。他の臓器・組織と比較して胆嚢に高い数値が認められたが、72時間後までに減少した。次いで、肝臓、腎臓、副腎、脂肪で比較的高く、他は9 µg/g以下であった。各臓器・組織中濃度は速やかに減少し、半減期は6～16時間であった。（表5）。

表 1、動物体内の放射能濃度（フェニル標識体 40mg/kg 単回経口投与、雄ラット）

	放射能濃度（投与量に対する割合%）						
	1時間	3時間	8時間	24時間	48時間	72時間	168時間
胃 <sup>1)</sup>	65.1	49.5	15.1	0.94	0.03	<0.01	<0.01
小腸 <sup>1)</sup>	18.9	23.7	22.0	6.35	0.32	0.02	<0.01
大腸 <sup>1)</sup>	4.18	11.8	44.9	20.5	0.84	0.21	0.01
小計	88.18	85.0	82.0	27.79	1.19	0.23	0.01
臓器・組織 <sup>2)</sup>	1.33	1.76	1.18	0.89	0.38	0.24	0.09
合計	89.51	86.76	83.18	28.68	1.57	0.47	0.10

<sup>1)</sup>内容物を含む

<sup>2)</sup>血液、肝臓、腎臓、肺、心臓、脳、脾臓、膵臓、副腎、筋肉、脂肪及び精巣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2、各臓器・組織中の放射能濃度（フェニル標識体 40mg/kg 単回経口投与、雄ラット）

	放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )							半減期 (時間)
	1 時間	3 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間	
血球	0.85	1.22	1.04	1.07	0.60	0.42	0.30	48
血漿	1.44	1.42	0.94	1.06	0.13	0.08	0.02	15
肝臓	9.06	12.67	9.09	5.54	2.16	1.53	0.50	15
腎臓	5.05	5.31	4.04	3.44	0.68	0.34	0.15	27
肺	7.84	2.88	2.11	1.01	0.28	0.17	0.06	3
心臓	2.62	2.22	1.89	0.96	0.18	0.11	0.05	13
脳	0.99	0.85	0.69	0.24	0.06	0.04	<0.02	13
脾臓	1.78	1.61	1.29	0.71	0.25	0.16	0.08	16
膵臓	3.33	4.23	3.35	1.00	0.16	0.08	0.03	13
副腎	5.51	5.92	3.95	1.96	0.53	0.32	0.14	15
筋肉	1.40	1.33	0.98	0.46	0.08	0.06	0.03	14
脂肪	7.38	9.37	4.39	1.67	0.15	0.05	<0.02	7
精巣	1.11	1.00	0.89	0.47	0.08	0.04	<0.02	20

表 3、各臓器・組織中の放射能濃度（カルボニル標識体 40mg/kg 単回経口投与、雄ラット）

	放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )							半減期 (時間)
	1 時間	3 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	144 時間	
血球	1.06	1.58	1.50	1.09	0.49	0.48	0.36	33
血漿	1.83	2.98	2.70	1.68	0.36	0.16	0.03	22
肝臓	12.94	18.29	17.39	6.99	1.93	1.39	0.38	18
腎臓	6.69	7.67	8.24	3.73	0.82	0.52	0.10	20
肺	3.38	3.98	3.65	1.11	0.30	0.20	0.06	18
心臓	3.15	3.81	3.51	1.05	0.26	0.17	0.05	17
脳	1.21	1.85	1.18	0.25	0.08	0.05	0.02	11
脾臓	2.36	2.32	2.25	0.80	0.27	0.18	0.08	17
膵臓	5.07	6.71	3.83	1.26	0.16	0.12	0.04	11
副腎	6.63	12.12	6.97	1.51	0.52	<0.5	<0.5	8
胸腺	2.03	1.93	1.88	0.49	0.16	0.10	<0.05	14
筋肉	2.10	2.63	1.90	0.51	0.13	0.09	0.04	14
脂肪	7.64	6.31	5.20	1.32	0.15	0.09	<0.05	12
精巣	1.41	1.45	1.48	0.55	0.13	0.07	<0.05	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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4、各臓器・組織中の放射能濃度 (カルボニル標識体 40mg/kg 単回経口投与、雌ラット)

	放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )							半減期 (時間)
	1 時間	3 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	144 時間	
血球	1.32	2.58	3.29	3.19	0.70	0.43	0.22	37
血漿	2.26	2.74	2.93	3.39	0.50	0.18	0.03	30
肝臓	13.29	14.55	17.38	9.38	2.78	1.23	0.28	25
腎臓	7.20	7.68	10.06	6.44	1.04	0.40	0.10	27
肺	4.24	4.46	4.50	2.51	0.32	0.22	0.07	25
心臓	4.10	4.59	4.39	2.23	0.45	0.18	0.06	22
脳	1.83	1.80	1.48	0.59	0.22	0.06	0.03	16
脾臓	2.70	2.71	2.91	1.64	0.31	0.23	0.10	25
膵臓	6.55	6.90	6.70	2.90	0.46	0.14	0.04	22
副腎	10.08	12.94	9.68	3.80	0.92	<0.5	<0.5	14
胸腺	2.91	2.63	2.42	1.05	0.36	0.09	<0.05	18
筋肉	2.38	2.54	2.43	1.03	0.29	0.09	0.04	18
脂肪	8.54	8.89	10.31	4.42	0.60	0.10	<0.05	22
子宮	3.42	3.53	3.00	2.45	0.39	0.19	0.20	20
卵巣	6.04	6.61	5.02	2.99	0.57	0.28	<0.1	16

表 5、各臓器・組織中の放射能濃度 (フェニル標識体 40mg/kg 単回経口投与、雄マウス)

	放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )				半減期 (時間)
	2 時間	8 時間	24 時間	72 時間	
血球	0.96	1.23	0.18	0.12	11
血漿	8.26	6.90	0.38	0.02	10
肝臓	14.78	6.85	0.74	0.15	7
腎臓	12.92	8.94	0.68	0.12	8
肺	6.90	5.54	0.63	0.11	9
心臓	5.40	3.64	0.19	<0.04	10
脳	1.32	0.49	0.06	0.02	6
脾臓	3.74	2.38	0.18	<0.1	10
膵臓	5.57	4.46	0.19	0.02	10
副腎	9.08	9.81	<0.1	<0.1	13
胆嚢	331.3	582.8	25.9	<2.0	16
筋肉	2.49	2.70	0.11	<0.02	12
脂肪	12.93	9.10	0.32	0.04	10
精巣	3.37	3.72	0.16	<0.05	12

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2) ラットにおける代謝 (全身オートラジオグラフィ)

(資料No.2)

試験機関:

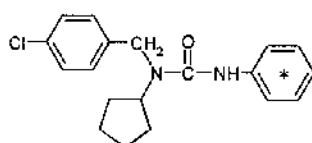
報告年月日: 1979年6月19日

供試化合物:

化学名: 1-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-フェニル尿素

フェニル <sup>14</sup>C 標識体

化学構造:



\*<sup>14</sup>C 標識位置

放射化学的純度:

比放射能:

供試動物: Fischer 系ラット、体重約 150g

試験方法:

試験の概要:

40mg/kg 体重で単回経口投与し、オートラジオグラムを作成した。

投与	動物	検査項目
40mg/kg 単回経口	雄、各時点 1 匹計 5 匹	全身オートラジオグラフィ

投与:

供試化合物 (標識化合物 4.3mg + 非標識化合物 35.7mg) を N,N-ジメチルホルムアミド 0.2mL に溶解した後、ポリエチレングリコール 400 で 5mL とし、5mL/kg 体重の割合で経口投与した ( )。

試料の採取:

投与 1、6、24、48 及び 120 時間後に屠殺し、オートラジオグラムを作成した。

結果:

投与 1 時間後では、消化管内容物に最も高い放射能活性 (以下、活性と略す) が認められ、次いで肝臓、ハーダー腺、副腎皮質、腎臓、脂肪、赤色筋、唾液腺及び心臓が高く、これらの臓器・組織には血液よりも高い活性が認められた。中枢神経系、胸腺、肺及び睾丸は血液とほぼ同程度の活性を示し、眼球にはほとんど活性が認められなかった。

投与 6 時間後では、大部分の臓器・組織において投与 1 時間後と比較して活性は低下した。分布パターンは投与 1 時間後とほぼ同様で、消化管内容物、肝臓、ハーダー腺、副腎皮質、腎臓、脂肪、赤色筋、唾液腺及び心臓に比較的高い活性が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与 24 時間後では消化管内容物の活性が最も高く、次いで肝臓、腎臓及びハーダー腺に比較的高い活性が認められた。他の臓器・組織には活性が認められなかった。

投与 120 時間後では肝臓に痕跡程度の活性が認められたにすぎなかった。

以上の結果から、投与放射能は速やかに吸収され、全身に分布し、比較的短時間で排泄された。いずれの臓器・組織においても投与放射能の蓄積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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3) ラットにおける代謝 (排泄)

(資料No.3)

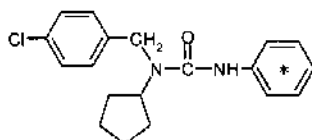
試験機関 :

報告年月日 : 1982年2月10日

供試化合物 :

フェニル <sup>14</sup>C 標識体

化学構造 :

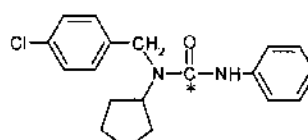


放射化学的純度 :

比放射能 :

カルボニル <sup>14</sup>C 標識体

化学構造 :



\*<sup>14</sup>C 標識位置

放射化学的純度 :

比放射能 :

供試動物 : Fischer 系ラット、約 8 週令、体重約 150g (雄) 及び約 125g (雌)

試験方法 :

試験の概要 :

40mg/kg 又は 200mg/kg 体重で単回経口投与、又は 40mg/kg 体重で単回腹腔内投与した。各試験の動物及び検査項目を下表に示す。

投与	供試化合物	動物	検査項目
40mg/kg 単回経口	フェニル標識体	雌雄各 3 匹	糞、尿及び呼気 (雄のみ) への排泄
	カルボニル標識体	雌雄各 3 匹	
200mg/kg 単回経口	フェニル標識体	雌雄各 3 匹	糞及び尿への排泄
	カルボニル標識体	雌雄各 3 匹	
40mg/kg 単回腹腔内	フェニル標識体	雄	糞、尿及び呼気 (雄のみ) への排泄

投与 :

40mg/kg 又は 200mg/kg 単回経口投与 ;

供試化合物を N,N-ジメチルホルムアミド・ポリエチレングリコール 400 (1+9 v/v) に溶解し、40mg/kg 又は 200mg/kg 体重の投与量になるように 5mL/kg 体重の割合で経口投与した ( )。

40mg/kg 単回腹腔内投与 ;

供試化合物を Emulgater W に溶解し、40mg/kg 体重の投与量になるように腹腔内投与した ( )。

試料の採取 ;

下表のとおり糞及び尿を投与 4 又は 7 日後まで、呼気を投与 2 日後まで採取した。呼気は捕集装置 (メチルセルロソルブ及びエタノールアミンを含む) を用いて採取した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与	供試化合物	採取時期（投与後時間）
40mg/kg 単回経口	フェニル標識体	糞及び尿：投与 7 日後まで
	カルボニル標識体	呼気（雄のみ）：投与 2 日後まで
200mg/kg 単回経口	フェニル標識体	糞及び尿：投与 4 日後まで
	カルボニル標識体	
40mg/kg 単回腹腔内	フェニル標識体	糞及び尿：投与 7 日後まで 呼気（雄のみ）：投与 2 日後まで

放射能の測定；

尿及び呼気捕集液中の放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC）で直接測定した。糞は少量の水と混合し、燃焼して LSC で放射能測定した。

結果：

40mg/kg 単回経口投与後、両標識体投与群とも呼気への排泄はわずかであった。フェニル標識体投与群の投与 1 日後の排泄率は雄で投与量の 31.8%（糞）及び 20.8%（尿）、雌で 1.5%（糞）及び 22.9%（尿）、7 日後の排泄率は雄で 68.3%（糞）及び 29.2%（尿）、雌で 44.5%（糞）及び 50.5%（尿）であり、雌雄の排泄パターンに差が認められた。カルボニル標識体投与群の 7 日後の排泄率は雄で投与量の 64.0%（糞）及び 30.4%（尿）、雌で 61.6%（糞）及び 34.7%（尿）であった（表 1、図 1 及び 2）。

200mg/kg 単回経口投与後では、両標識体投与群とも 4 日後までに糞及び尿中に投与量の約 90%が排泄された。投与放射能は主に糞中に排泄され、排泄パターンに標識位置による差及び雌雄差は認められなかった（図 3、図 4）。

40mg/kg 単回腹腔内投与後、雄の 7 日後の排泄率は投与量の 59.4%（糞）及び 29.6%（尿）であった。投与放射能は糞中により多く排泄され、経口投与群と同様の排泄パターンを示した。呼気への排泄はわずかであった（表 1、表 2）。

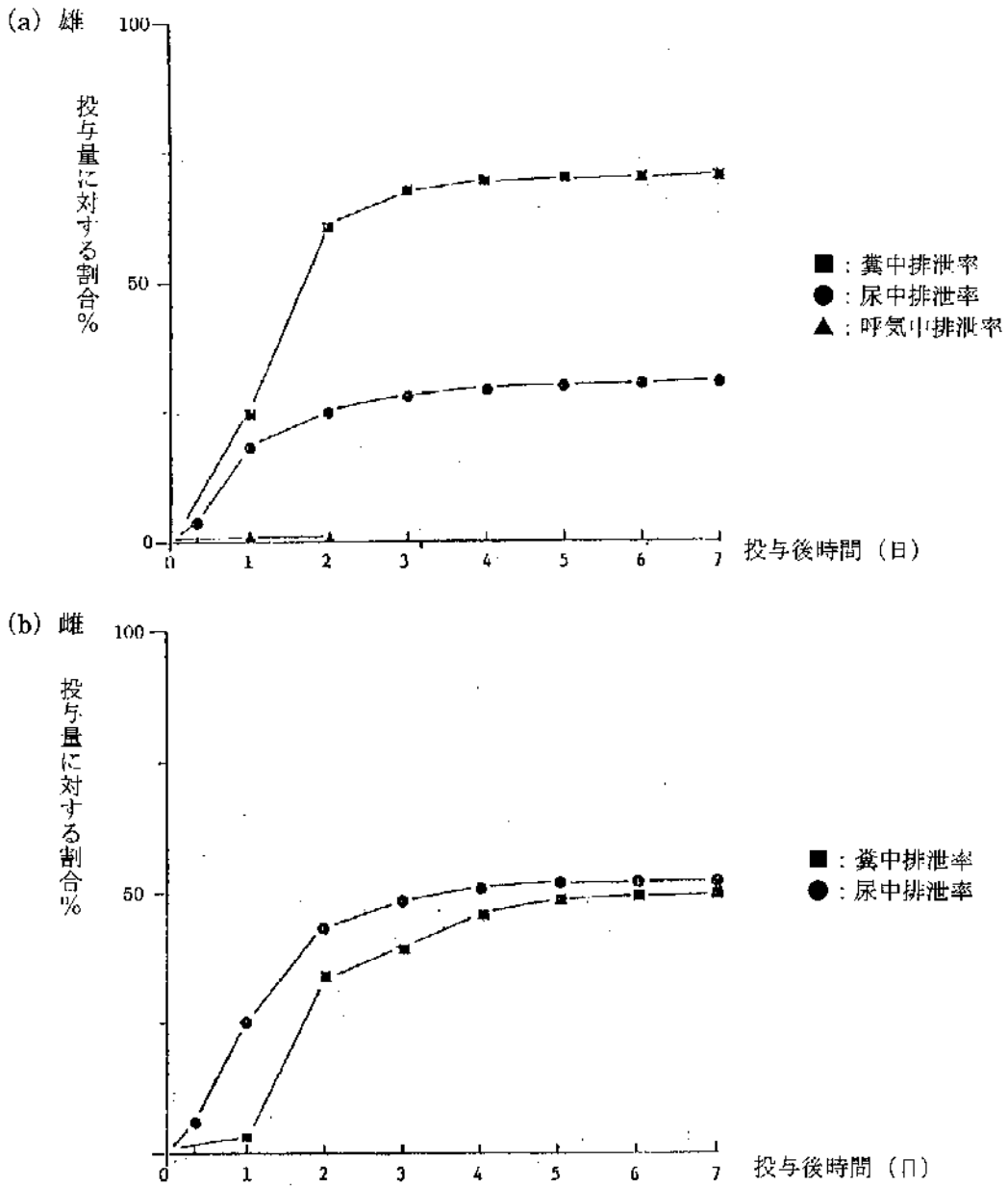
表 1、投与 7 日後の排泄率（投与量に対する割合%）

		呼気 <sup>1)</sup>	糞	尿	合計	
40mg/kg 単回経口	フェニル標識体	雄	<0.1	68.3	29.2	97.5 <sup>2)</sup>
		雌	—	44.5	50.5	95.0 <sup>2)</sup>
	カルボニル標識体	雄	<0.1	64.0	30.4	94.4 <sup>2)</sup>
		雌	—	61.6	34.7	96.3 <sup>2)</sup>
40mg/kg 単回腹腔内	フェニル標識体	雄	<0.1	59.4	29.6	89.1

<sup>1)</sup> 2 日後までの結果。 <sup>2)</sup> 申請者が算出した。 —：採取せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

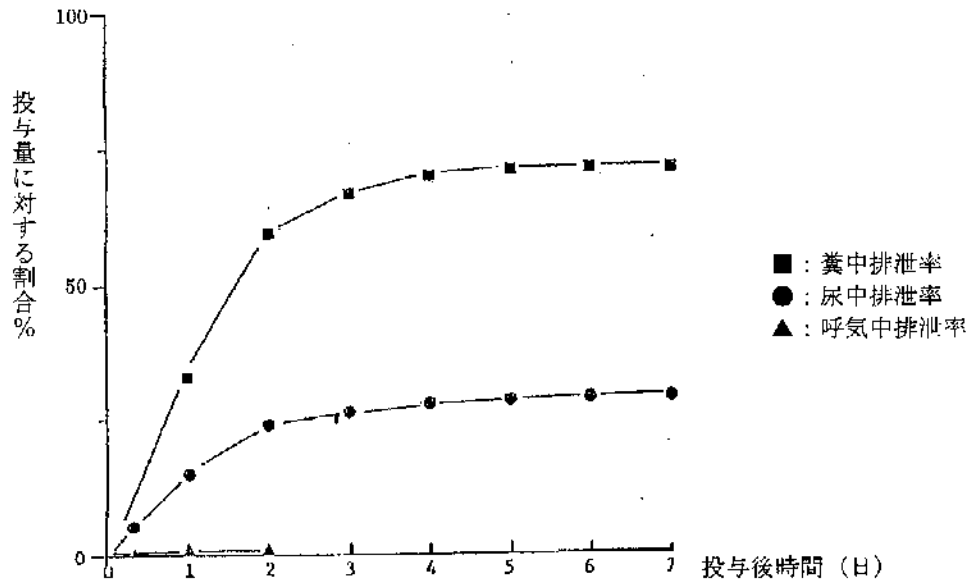
図1、排泄率の経時変化（フェニル標識体 40mg/kg 単回経口投与）



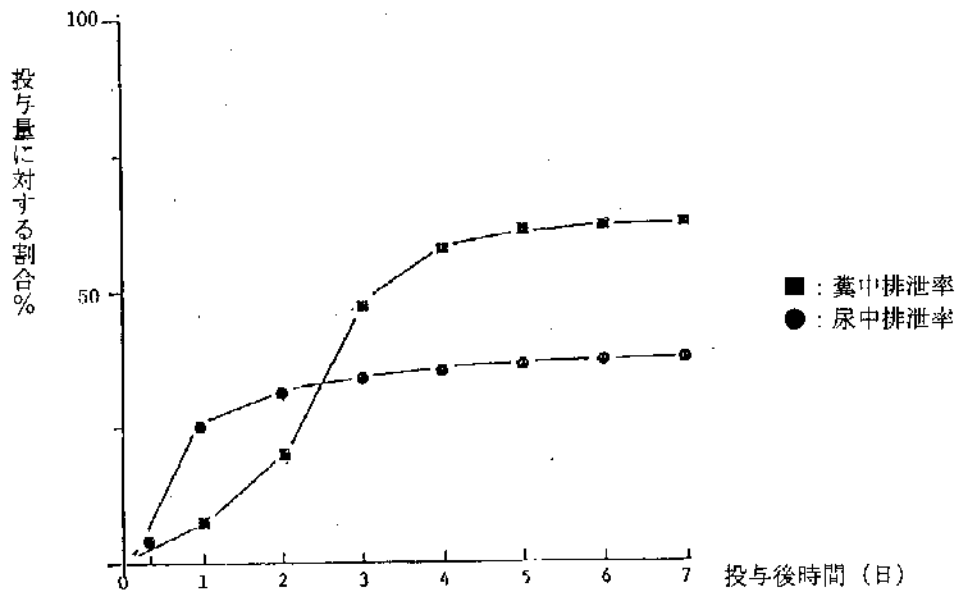
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図2、排泄率の経時変化（カルボニル標識体 40mg/kg 単回経口投与）

(a) 雄



(b) 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図 3、排泄率の経時変化（フェニル標識体 200mg/kg 単回経口投与）

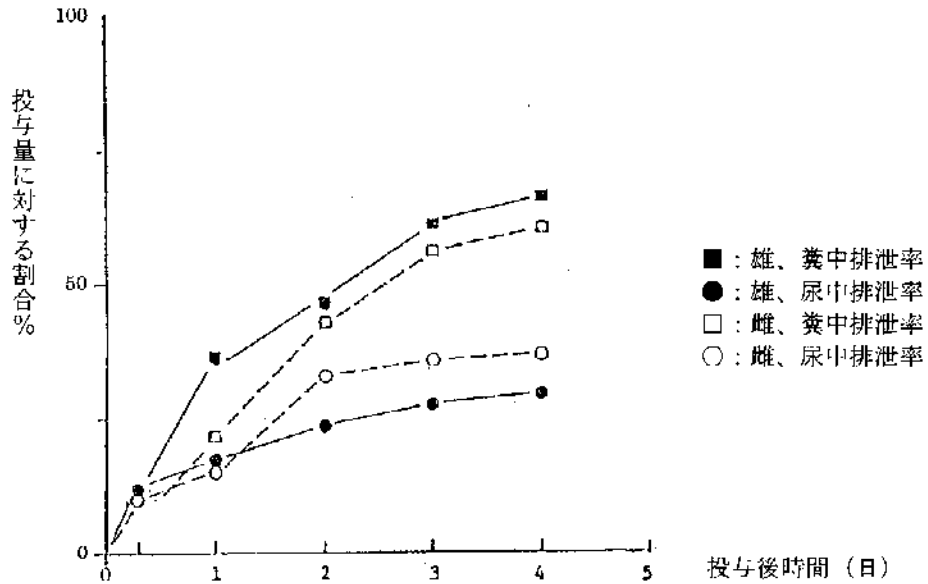
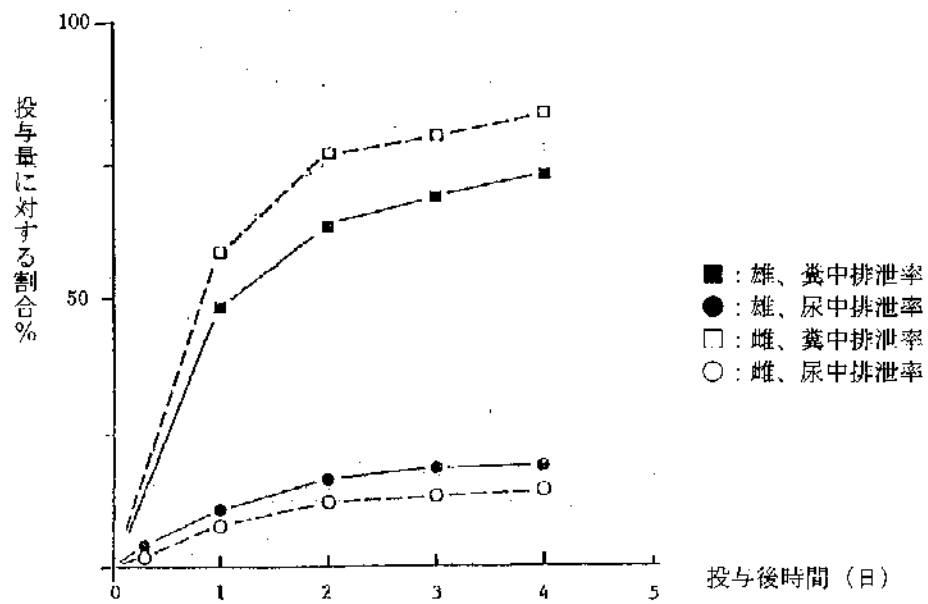


図 4、排泄率の経時変化（カルボニル標識体 200mg/kg 単回経口投与）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2、排泄率の経時変化（フェニル標識体 40mg/kg 単回腹腔内投与、雄）

投与後時間	投与量に対する割合%			
	糞	尿	呼気	合計
0～1日	47.2	21.5	0.05	68.75
1～2日	10.8	6.9	0.04	17.74
2～3日	0.7	0.7	—	1.4
3～4日	0.3	0.2	—	0.5
4～5日	0.2	0.1	—	0.3
5～6日	0.1	0.1	—	0.2
6～7日	0.1	0.1	—	0.2
合計	59.4	29.6	0.09	89.1

—：採取せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4) ラットにおける代謝 (代謝)

(資料No.4)

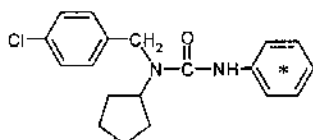
試験機関 :

報告年月日 : 1982年3月18日

供試化合物 :

フェニル <sup>14</sup>C 標識体

化学構造 ;

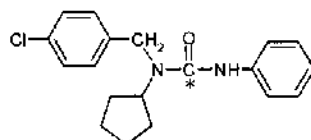


放射化学的純度 ;

比放射能 ;

カルボニル <sup>14</sup>C 標識体

化学構造 ;



\* <sup>14</sup>C 標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : Fischer 系ラット、約 8 週令、体重約 150g

試験方法 :

試験の概要 ;

40mg/kg 体重で単回経口投与又は単回腹腔内投与した。各試験の動物及び検査項目を下表に示す。

投与	供試化合物	動物	検査項目
40mg/kg 単回経口	フェニル標識体	雄 3 匹	糞中及び尿中の代謝物
	カルボニル標識体	雄 3 匹	
40mg/kg 単回腹腔内	フェニル標識体	雄	

投与 ;

供試化合物を 40mg/kg 体重の投与量になるように経口又は腹腔内投与した ( )。

試料の採取 ;

糞及び尿を投与 7 日後まで採取した。

代謝物の分析 ;

糞 ; 投与 3 日後までの糞試料を水と混合し、メタノールで抽出した。抽出液を濃縮後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層と水層に分離した。クロロホルム層中の親化合物及び代謝分解物を薄層クロマトグラフィー (TLC)、ガスクロマトグラフィー (GC) 及び GC/MS 分析し、標準品と比較して同定した。

尿 ; 投与 3 日後までの尿試料をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層と水層に分離した。水層を凍結乾燥した後、酵素加水分解し、ジエチルエーテルで抽出してジエチルエーテル層と水層に分離した。クロロホルム層及びジエチルエーテル層を TLC、GC 及び GC/MS 分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結果：

代謝：

抽出・分配後の有機層の分析結果を表 1 に示す。親化合物[ I ]は経口投与後の糞中に多く、フェニル標識体投与群で投与量の 16.9%、カルボニル標識体投与群で 12.4%認められた。いずれの投与群においても主要代謝分解物として [ VIII ]が認められ、糞中で 7.0~9.2%、尿中で 12.1~13.4%に相当した。尿中の代謝物 VIII は主に酵素処理後のエーテル層に回収され、硫酸抱合体と推定された。その他に [ II ]、[ V ]、( ) [ VII ]が同定され、これらの代謝分解物の生成量はいずれも 5%未満であった。また、[ X ]と推定される代謝物及び [ X II ]と推定される代謝物も認められた。TLC 原点に認められた未同定成分は最大 9 種類の成分で構成され、そのうち 1 種類は [ X I ]と推定された。

表 1、代謝物の分析結果 (投与量に対する割合%)

	40mg/kg 単回経口				40mg/kg 単回腹腔内	
	フェニル標識体		カルボニル標識体		フェニル標識体	
	糞	尿 <sup>1)</sup>	糞	尿 <sup>1)</sup>	糞	尿 <sup>1)</sup>
親化合物[ I ]	16.9	0.3 0.1	12.4	0.4 0.1	1.1	<0.1 0.1
[ II ]	1.1	0.4 <0.1	0.5	0.8 0.1	1.6	0.6 0.2
[ V ]	2.1	0.3 0.8	1.7	0.3 0.3	4.3	0.1 0.4
[ VII ]	1.4	<0.1 <0.1	1.0	0.2 0.3	1.8	<0.1 <0.1
[ VII ]	2.5	0.1 0.4	1.1	0.7 0.6	2.3	<0.1 0.5
[ VIII ]	7.0	2.0 11.4	7.1	2.7 10.3	9.2	1.2 10.9
[ X ]	4.8	0.8 0.4	2.9	1.3 1.3	4.3	0.5 1.2
[ X II ]	1.3	0.1 <0.1	0.8	0.2 0.4	1.1	0.2 0.8
未同定成分 <sup>2)</sup>	3.5	0.9 2.4	3.1	0.7 2.5	4.6	0.6 3.7
未同定成分 (TLC原点) <sup>3)</sup>	8.0	2.5 0.9	4.1	3.3 1.0	9.0	0.7 1.1
合計 <sup>4)</sup>	48.6	23.8	34.7	27.5	39.3	22.8

<sup>1)</sup> 尿の数値の上段はクロロホルム層の分析結果、下段は酵素処理後のエーテル層の分析結果

<sup>2)</sup> 最大 6 種類の成分 ( ) で構成され、合計を申請者が算出した。

<sup>3)</sup> 最大 9 種類の成分で構成され、 [ XI ]と推定される成分が認められた。

<sup>4)</sup> 合計は申請者が算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

推定代謝経路；



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

5) ラットにおける代謝 (排泄及び代謝)

(資料No.5)

試験機関:

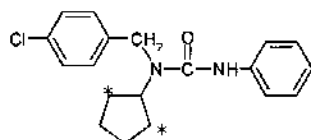
報告年月日: 1982年3月18日

供試化合物:

化学名: 1-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-フェニル尿素

シクロペンチル <sup>14</sup>C 標識体

化学構造:



\*<sup>14</sup>C 標識位置

放射化学的純度:

比放射能:

供試動物: Fischer 344 系ラット、約 8~15 週令、体重約 140~200g

試験方法:

試験の概要:

40mg/kg 又は 200mg/kg 体重で単回経口投与、又は 40mg/kg 体重で単回静脈注射投与した。各試験の動物及び検査項目を下表に示す。

投与	動物	検査項目
40mg/kg 単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿への排泄
200mg/kg 単回経口	雌雄各 5 匹	糞中及び尿中の代謝物
40mg/kg 単回静脈注射	雌雄各 3 匹	
40mg/kg 単回経口(呼気採取試験)	雌雄各 2 匹	呼気への排泄

投与:

40mg/kg 単回経口投与;

供試化合物 (比放射能 ) をエタノール・ポリエチレングリコール 400 (1+4, v/v) に溶解し、40mg/kg 体重の投与量になるように 5mL/kg 体重の割合で経口投与した ( )。

200mg/kg 単回経口投与;

供試化合物 (比放射能 ) をエタノール・ポリエチレングリコール 400 (1+4, v/v) に溶解し、200mg/kg 体重の投与量になるように 0.5mL/kg 体重の割合で経口投与した ( )。

40mg/kg 単回静脈注射投与;

供試化合物 (比放射能 ) をジメチルスルホキシド・蒸留水 (9+1, v/v) に溶解し、40mg/kg 体重の投与量になるように 0.5mL/kg 体重の割合で静注投与した ( )。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

40mg/kg 単回経口投与（呼吸試験）；

供試化合物を 40mg/kg 体重の割合で経口投与した（ ）。

試料の採取；

呼吸採取試験では、糞、尿及び呼吸を投与 5 日後まで採取した。他の試験群では、糞及び尿を投与 7 日後まで採取した。呼吸は捕集装置（メチルセロソルブ又はメタノール・エタノールアミン（1+1、v/v）を含む）を用いて採取した。

放射エネルギーの測定；

尿及び呼吸捕集液中の放射能は、液体シンチレーションカクテルを加え直接液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。糞は、燃焼して LSC で放射能測定した。

代謝物の分析；

糞； 投与 4 日後までの糞試料をメタノールで抽出し、溶媒を留去後、残液をジクロロメタンで抽出してジクロロメタン層と水層に分離した。水層を で酵素加水分解（36°C、24 時間）した後、ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層と水層に分離した。メタノール抽出後の固体残渣をさらに 70%メタノールで還流抽出し、溶媒を留去後、残液をジクロロメタンで抽出してジクロロメタン層と水層に分離した。

尿； 投与 4 日後までの尿試料をジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層と水層に分離した。水層を で酵素加水分解した後、ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層と水層に分離した。酵素処理後の水層をさらに塩酸又は水酸化ナトリウムで加水分解（還流、 ）した後、ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層と水層に分離した。

各試料のジクロロメタン層を薄層クロマトグラフィー（TLC）分析し、親化合物及び代謝分解物を定量した。代謝物を単離し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、ガスクロマトグラフィー（GC）、GCMS 分析して同定した。

結果；

排泄；

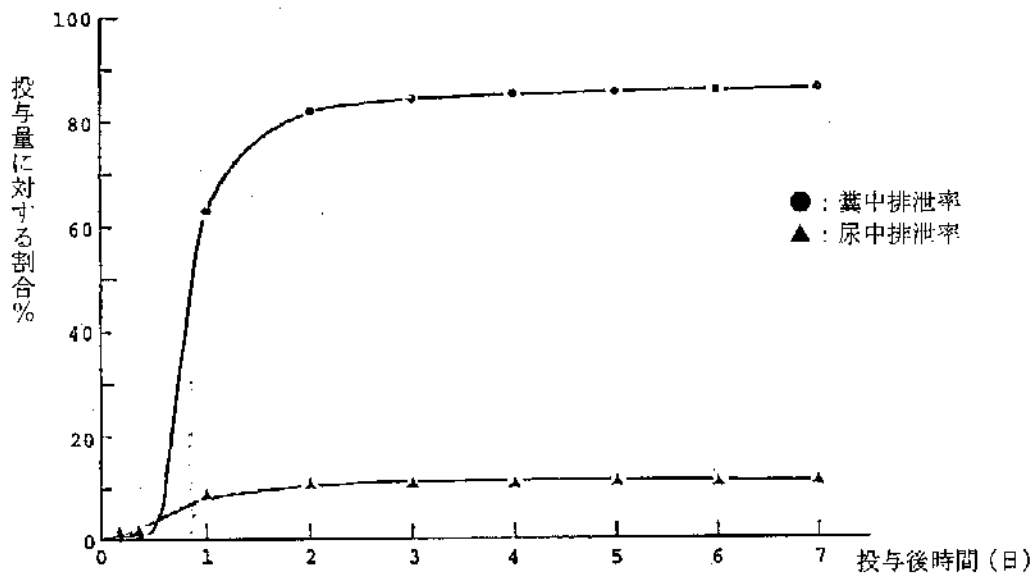
いずれの投与群においても投与放射能は速やかに排泄され、尿中よりも糞中に多く排泄された。40mg/kg 単回経口投与又は単回静注投与後では、投与放射能の大部分は投与 2~3 日後までに糞及び尿中に排泄された。両投与群を比較すると、静注投与後の尿中への排泄量は経口投与後より多い傾向が認められた（図 1、2）。200mg/kg 単回経口投与後では、投与 7 日後までに糞及び尿中に約 94%排泄され、糞及び尿中への排泄の比率は 40mg/kg 単回経口投与群とほぼ同様であった。

呼吸採取試験の結果、呼吸への排泄はわずかであり、投与量の 0.5%未満であった（表 1）。

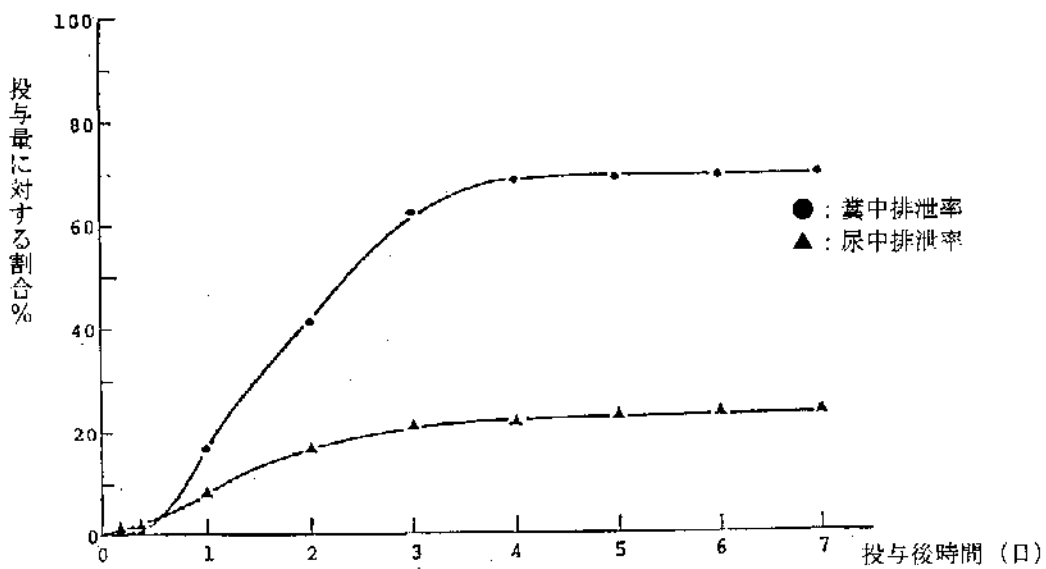
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイオクロップサイエンス株式会社にある。

図1、排泄の経時変化（シクロペンチル標識体 40mg/kg 単回経口投与）

(a) 雄



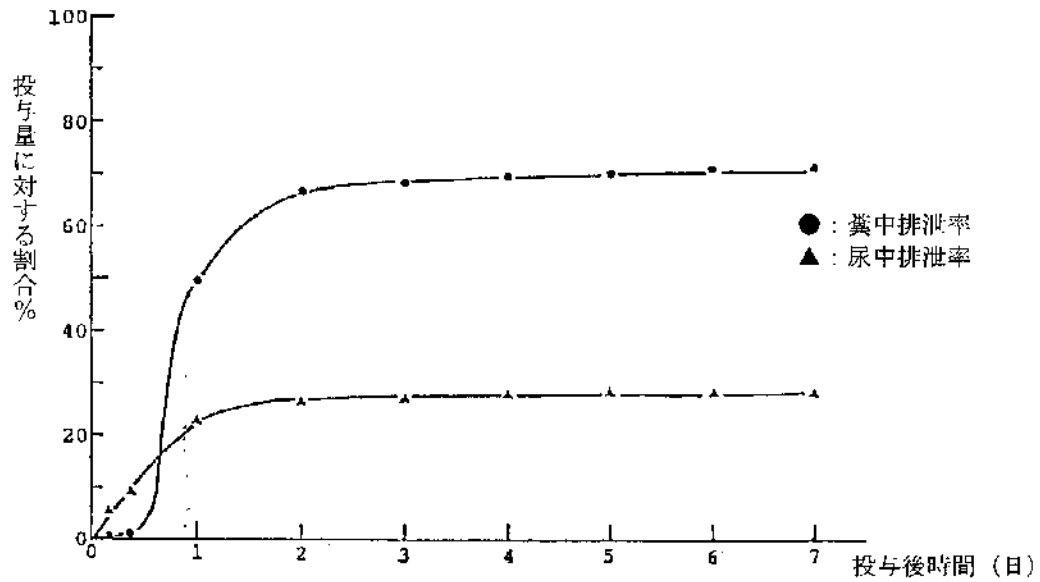
(b) 雌



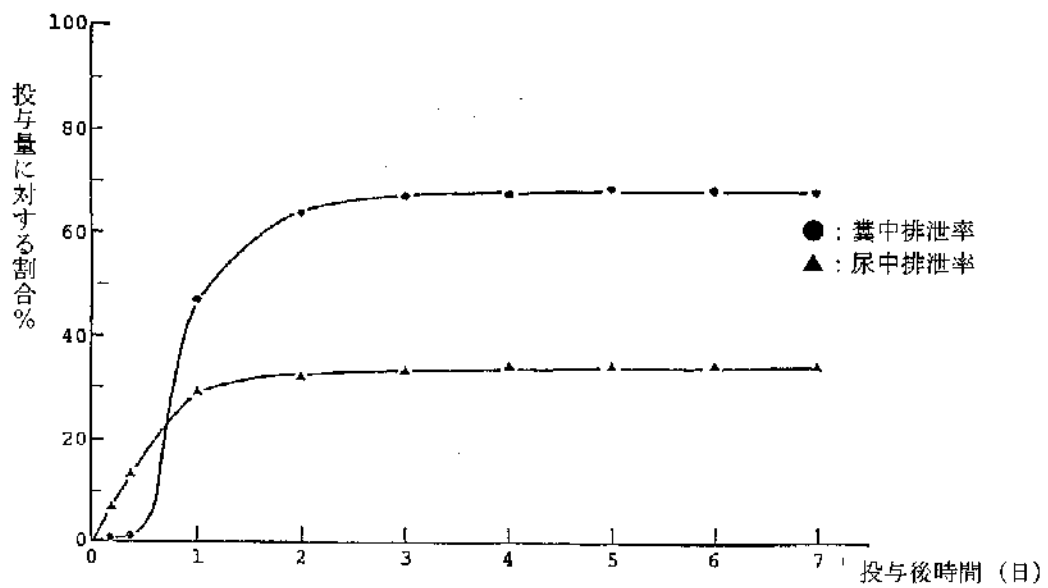
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図2、排泄率の経時変化（シクロペンチル標識体 40mg/kg 単回静注投与）

(a) 雄



(b) 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1、呼気採取試験（ジクロロベンチル標識体 40mg/kg 単回経口投与）（投与量に対する割合%）

投与後時間	メチルセロソルブ <sup>1)</sup> 捕集液		メタノール・エタノールアミン捕集液	
	雄	雌	雄	雌
0～24 時間	0.034	0.012	0.164	0.127
24～48 時間	0.063	0.043	0.119	0.120
48～72 時間	0.019	0.012	0.019	0.035
72～96 時間	0.003	0.005	0.002	0.003
96～120 時間	0.002	0.006	0.001	0.003
合計	0.121	0.078	0.305	0.288

代謝；

抽出及び分画後の放射能分布；

糞試料では、いずれの投与群においても、放射能は主にメタノール抽出後のジクロロメタン層に認められた。経口投与後と静注投与後を比較すると、静注投与後のほうがメタノール抽出後の水層及び未抽出画分により多くの放射能が認められた。メタノール抽出後の水層を酵素処理後にジクロロメタン抽出すると、多くの放射能は水層に分布した。

尿試料をジクロロメタン抽出すると、放射能は主に水層に認められた。水層を酵素処理後にジクロロメタン抽出すると、静注投与後では大部分の放射能が水層に分布し、水溶性の高い極性成分に代謝されていることが示唆された。

表 2、抽出・分画後の放射能分布（投与量に対する割合%）

	40mg/kg 単回経口		200mg/kg 単回経口		40mg/kg 単回静注	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
糞	<u>84.4</u>	<u>68.5</u>	<u>86.1</u>	<u>84.3</u>	<u>70.5</u>	<u>66.4</u>
メタノール抽出液						
ジクロロメタン層	69.1	49.1	75.8	77.1	42.4	44.7
水層					13.9	11.6
酵素処理後のジクロロメタン層	3.3	1.5	0.6	0.4	—	—
酵素処理後の水層	4.9	8.3	4.5	3.2	—	—
70%メタノール還流抽出液	4.5	6.6	3.6	2.0	—	—
未抽出画分 <sup>1)</sup>	2.6	3.0	1.6	1.6	14.2	10.1
尿	<u>11.3</u>	<u>23.5</u>	<u>8.0</u>	<u>9.5</u>	<u>27.9</u>	<u>33.6</u>
ジクロロメタン層	2.6	3.4	1.5	1.7	4.0	5.7
水層						
酵素処理後のジクロロメタン層	4.5	11.5	2.8	4.7	4.2	8.0
酵素処理後の水層	3.0	6.6	3.7	3.1	19.7	19.9
合計 <sup>2)</sup>	95.7	92.0	94.1	93.8	98.4	100.0

—：分析せず。 <sup>1)</sup> 経口投与群は 70%メタノール還流抽出後、静注投与群はメタノール抽出後

<sup>2)</sup> 合計は申請者が算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

代謝物の分析結果；

経口投与後の糞中には、親化合物[I]が 40mg/kg 投与群で投与量の 49.6% (雄) 及び 26.0% (雌)、200mg/kg 投与群で 62.0% (雄) 及び 64.1% (雌) 認められた。

[VII]が合計 5.0~10.7%、 [V]が 2.6~5.4%、 [VI]が<1%認められた他、

[X]と推定される代謝物が 1.2~4.2%認められた。尿中には親化合物はほとんど認められず、代謝物VIIが比較的多く認められた他、糞中と同様の代謝分解物が認められた。

静注投与後では、糞及び尿中のいずれにおいても親化合物はほとんど認められなかった。糞中には代謝物VIIが投与量の 17.4% (雄) 及び 17.8% (雌)、代謝物Vが 7.7% (雄) 及び 13.0% (雌) と比較的多く認められた他、代謝物VI及びXが認められた。尿中には代謝物VIIが最も多く認められ、2.4% (雄) 及び 5.5% (雌) に相当した。

表 3、経口投与後の代謝物の分析結果 (投与量に対する割合%)

	40mg/kg 単回経口				200mg/kg 単回経口			
	雄		雌		雄		雌	
	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
親化合物[I]	49.6	0.2	26.0	0.4	62.0	0.1	64.1	0.2
[V]	3.2	<0.01	5.4	0.9	2.6	0.1	3.5	0.3
[VI]	0.1	0.1	<0.01	0.3	0.3	0.1	0.2	0.3
[VI]	0.1	0.3	<0.01	0.6	0.5	0.1	0.3	0.3
[VII]	2.7	0.9	2.3	2.7	1.8	0.6	1.4	1.2
[VII]	7.5	0.8	8.4	1.6	5.0	0.6	3.6	1.1
[X]	3.8	1.5	4.2	1.9	1.5	0.2	1.2	0.2
未同定成分	0.1	0.3	0.2	0.8	<0.01	0.2	0.4	0.1
原点	7.0	2.7	6.6	4.8	3.3	2.3	3.2	2.6
合計	74.1	6.8	53.1	14.0	77.0	4.3	77.9	6.3

表 4、静注投与後の代謝物の分析結果 (投与量に対する割合%)

	40mg/kg 単回静注			
	雄		雌	
	糞	尿	糞	尿
親化合物[I]	1.4	<0.01	1.9	0.2
[V]	7.7	<0.01	13.0	0.5
[VI]	1.6	<0.01	1.1	0.2
[VI]	1.7	0.5	1.2	0.4
[VII]	5.5	1.1	4.2	3.0
[VII]	11.9	1.3	13.6	2.5
[X]	6.5	1.9	5.1	3.4
未同定成分	<0.01	0.4	<0.01	<0.01
原点	6.1	2.9	4.2	4.0
合計	42.4	8.1	44.7	14.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

推定代謝経路；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

6) ラットにおける代謝 (吸収、分布、排泄及び代謝)

(資料No.6)

試験機関：

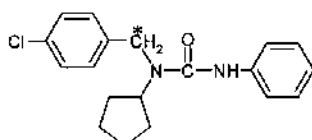
報告年月日：

供試化合物：

化学名； 1-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-フェニル尿素

クロロベンジル <sup>14</sup>C 標識体

化学構造；



\*<sup>14</sup>C 標識位置

放射化学的純度；

比放射能；

供試動物：Wistar BOR：WISW ラット、体重約 200g

試験方法：

試験の概要；

2mg/kg 又は 100mg/kg 体重で単回経口投与、2mg/kg 体重で反復経口投与、又は 2mg/kg 体重で単回十二指腸内投与した。各試験の動物及び検査項目を下表に示す。

投与	試験群	動物	検査項目
2mg/kg 単回経口	1	雄 5 匹	血漿中濃度の経時変化及び薬物動態パラメーター 糞及び尿への排泄
	2	雌 5 匹	
2mg/kg 反復経口 <sup>1)</sup>	3	雄 5 匹	試験終了時 (72 時間後) の臓器・組織中濃度、体内残留濃度
	4	雌 5 匹	
100mg/kg 単回経口	5	雄 5 匹	糞中及び尿中の代謝物
	6	雌 5 匹	
100mg/kg 単回経口 (呼気採取試験)	7	雄 5 匹	呼気、糞及び尿への排泄 試験終了時 (72 時間後) の体内残留濃度
2mg/kg 単回十二指腸内	8	雄 6 匹	吸収率 胆汁、糞及び尿への排泄 試験終了時 (18 時間後) の体内残留濃度

<sup>1)</sup> 非標識化合物を 1 日 1 回 14 日間投与後、24 時間後に標識化合物を 1 回投与

投与；

2mg/kg 単回経口投与；

標識供試化合物を 0.5%トラガカント溶液と混合して濃度 0.2mg/mL の投与薬液を調製し、10mL/kg 体重で単回経口投与した。

2mg/kg 反復経口投与；

標識供試化合物を 0.5%トラガカント溶液と混合して濃度 0.2mg/mL の投与薬液を調製した。非標識化合物を 2mg/kg 体重で 1 日 1 回 14 日間経口投与後、15 日目に上記投与薬液を 10mL/kg 体重で経口投与した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

100mg/kg 単回経口投与；

供試化合物（標識化合物：非標識化合物、1：49（w/w））を0.5%トラガカント溶液と混合して濃度10mg/mLの投与薬液を調製し、10mL/kg体重で単回経口投与した。

2mg/kg 単回十二指腸内投与；

標識供試化合物を0.5%トラガカント溶液と混合して濃度2mg/mLの投与薬液を調製し、胆管カニューレ処置を行った動物に1mL/kg体重で単回十二指腸内投与した。

試料の採取；

下表のとおり試料採取した。呼気は捕集装置（エタノールアミン：エタノール（1：1）を含む）を用いて採取した。

投与	試験群	採取時期
2mg/kg 単回経口	1	血漿：5、10、20及び40分、1、1.5、2、3、4、6、8、24、32、48、56及び72時間後
	2	
2mg/kg 反復経口	3	糞：24、48及び72時間後 尿：4、8、24、32、48、56及び72時間後
	4	
100mg/kg 単回経口	5	臓器・組織 <sup>2)</sup> ：72時間後
	6	
100mg/kg 単回経口 (呼気採取試験)	7	呼気：8、24、48及び72時間後 糞：24、48及び72時間後 尿：4、8、24、32、48、56及び72時間後 臓器・組織 <sup>3)</sup> ：72時間後
2mg/kg 単回十二指腸内	8	胆汁及び尿：1、2、3、4、6、8、12、18、24、30、36、42及び48時間後 糞：24及び48時間後 臓器・組織 <sup>3)</sup> ：48時間後

<sup>2)</sup> 眼、脾臓、肝臓、腎臓、脂肪、卵巣、子宮、精巣、筋肉、骨、心臓、肺、脳、皮膚、カーカス、胃・腸管

<sup>3)</sup> 胃・腸管、動物体（胃・腸管を除く）

放射エネルギーの測定；

尿及び血漿などの液体試料は液体シンチレーションカクテルを加え直接液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。糞及び臓器・組織（脂肪及び卵巣を除く）などの固体試料はオキシダイザーで燃焼して、発生した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を吸収剤に捕集してLSCで測定した。脂肪及び卵巣は可溶化した後、液体シンチレーションカクテルを加え、LSCで測定した。

代謝物の分析；

糞； 投与48時間後までの糞試料をメタノールで超音波抽出し、抽出後の残渣をさらに水で抽出した。メタノール層中の親化合物及び代謝分解物を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で定量した。代謝分解物を単離し、NMR及びGC/MS分析で同定した。

尿； 投与48時間後までの尿試料をマイクロ分取HPLCで精製後、親化合物及び代謝分解物をHPLCで定量した。代謝分解物を単離し、NMR及びGC/MS分析で同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結果：

血漿中濃度及び薬物動態パラメーター（表 1 及び 2）；

投与放射能は速やかに吸収された。血漿中の相対濃度<sup>D)</sup>は投与 4 時間後までに最高値を示し、その濃度はいずれの投与群においても 0.1 以下であった。消失半減期は 26.7～43.2 時間であった。

$$D) \text{ 相対濃度} = \frac{\text{放射能測定値} / \text{血漿の重量 (g)}}{\text{放射能投与量} / \text{体重 (g)}}$$

表 1、経口投与後の血漿中濃度（相対濃度）の経時変化

投与後 時間	2g/kg 単回経口		2mg/kg 反復経口		100mg/kg 単回経口	
	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	試験群 6
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
5 分	0.00202	0.00850	0.00230	0.00351	0.00193	0.00331
10 分	0.00604	0.02524	0.00522	0.01067	0.00314	0.00585
20 分	0.02011	0.04422	0.01469	0.02313	0.00682	0.00775
40 分	0.03231	0.06312	0.02046	0.03714	0.01134	0.01070
1 時間	0.03885	0.07099	0.02735	0.04652	0.01395	0.01465
1.5 時間	0.04446	0.07782	0.03574	0.05458	0.01768	0.01889
2 時間	0.04596	0.08438	0.04365	0.06171	0.02005	0.02351
3 時間	0.04352	0.08417	0.05786	0.06674	0.02185	0.02217
4 時間	0.03411	0.08562	0.05989	0.06977	0.02268	0.02359
6 時間	0.02766	0.06335	0.05563	0.07756	0.01351	0.02314
8 時間	0.02739	0.06754	0.04113	0.07809	0.01754	0.02348
24 時間	0.00420	0.01036	0.00477	0.01306	0.00374	0.00520
32 時間	0.00259	0.00571	0.00282	0.00642	0.00254	0.00362
48 時間	0.00136	0.00265	0.00113	0.00177	0.00109	0.00179
56 時間	0.00102	0.00227	0.00080	0.00131	0.00098	0.00165
72 時間	0.00091	0.00229	0.00067	0.00116	0.00084	0.00161

表 2、経口投与後の血漿における薬物動態パラメーター

	2mg/kg 単回経口		2mg/kg 反復経口		100mg/kg 単回経口	
	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	試験群 6
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>1/2</sub> [時間]	38.4	38.2	26.7	43.2	31.0	40.7
AUC [時間]	0.63	1.34	0.75	1.31	0.40	0.60
V <sub>ss</sub> [L/kg]	20.03	8.12	9.00	7.19	32.25	30.33
CL [mL/分]	2.59	1.99	2.12	1.23	4.22	2.69
CL <sub>R</sub> [mL/分]	0.49	0.40	0.68	0.56	0.43	0.34
MRT [時間]	22.10	22.59	14.53	19.56	22.80	37.30

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

T <sub>1/2</sub> [時間]	: 消失半減期
AUC [時間]	: 濃度-時間曲線下面積
V <sub>ss</sub> [mL/g]	: 定常状態における分布容積
CL [mL/分]	: 総クリアランス
CL <sub>R</sub> [mL/分]	: 腎クリアランス
MRT [時間]	: 平均滞留時間

吸収率 (表 3) ;

単回十二指腸内投与群における胆汁中排泄率、尿中排泄率及び動物体 (胃・腸管を除く) の放射能残留量の合計から、吸収率は約 46%と算出された。

排泄 (表 3、4 及び 5) ;

経口投与群では投与放射能は主に糞中に排泄され、いずれの投与群においても投与 24 時間後までに大部分が排泄された。100mg/kg 単回経口投与群の雄 (試験群 7) において、投与 72 時間後までに呼気中に排泄された放射能はわずか 0.027%であった。100mg/kg 投与群では、2mg/kg 投与群よりも糞中排泄率が高い傾向が認められた。また反復投与群では、単回投与群よりも尿中排泄率が高い傾向が認められた。

十二指腸内投与群では、投与 48 時間後までに胆汁中に投与量の 41.65%、糞中に 50.29%、尿中に 3.76%が排泄された。胆汁、糞及び尿のいずれにおいても、投与 24 時間後までに大部分の放射能が排泄された。

表 3、各試料における分布割合 (投与放射能に対する割合%)

	2mg/kg 単回経口 (72 時間後)		2mg/kg 反復経口 (72 時間後)		100mg/kg 単回経口 (72 時間後)		2mg/kg 十二指腸内 (48 時間後)	
	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	試験群 6	試験群 7	試験群 8
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
呼気	—	—	—	—	—	—	0.027	—
胆汁	—	—	—	—	—	—	—	41.65
糞	77.20	77.87	64.70	72.21	81.80	81.03	88.14	50.29
尿	6.96	13.54	10.88	18.62	4.01	4.39	2.33	3.76
小計 <sup>1)</sup>	84.16	91.41	75.58	90.83	85.81	85.42	90.497	95.70
胃・腸管	0.019	0.016	0.022	0.025	0.009	0.012	0.006	0.008
動物体 <sup>2)</sup>	0.103	0.109	0.220	0.124	0.056	0.034	0.103	0.095
小計 <sup>1)</sup>	0.122	0.125	0.242	0.149	0.065	0.046	0.109	0.103
合計	84.29	91.53	75.83	90.97	85.87	85.46	90.62	95.81

— : 採取せず。 <sup>1)</sup> 小計は申請者が算出した。 <sup>2)</sup> 胃・腸管を除く動物体。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4、経口投与後の排泄率の経時変化（投与放射エネルギーに対する割合%、累積値）

投与後 時間	2mg/kg 単回経口				2mg/kg 反復経口			
	試験群 1 (雄)		試験群 2 (雌)		試験群 3 (雄)		試験群 4 (雌)	
	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
4	—	1.242	—	2.436	—	1.993	—	2.638
8	—	2.696	—	5.062	—	4.954	—	6.480
24	73.898	6.396	74.396	12.358	61.598	10.053	66.369	16.971
32	—	6.653	—	12.961	—	10.444	—	17.723
48	76.830	6.884	77.663	13.416	64.545	10.776	71.517	18.422
56	—	6.918	—	13.482	—	10.826	—	18.535
72	77.230	6.963	77.866	13.538	64.703	10.881	72.205	18.622

—：採取せず

投与後 時間	100mg/kg 単回経口						
	試験群 5 (雄)		試験群 6 (雌)		試験群 7 (雄)		
	糞	尿	糞	尿	呼気	糞	尿
4	—	0.618	—	0.526	—	—	0.223
8	—	1.571	—	1.274	0.0002	—	0.711
24	80.787	3.649	77.639	3.607	0.0227	87.181	2.111
32	—	3.854	—	4.057	—	—	2.231
48	81.744	3.974	80.885	4.321	0.0264	88.119	2.312
56	—	3.991	—	4.354	—	—	2.323
72	81.797	4.006	81.027	4.386	0.0274	88.152	2.331

—：採取せず

表 5、十二指腸内投与後の排泄率の経時変化（投与放射エネルギーに対する割合%、累積値）

投与後 時間	2mg/kg 単回十二指腸内		
	試験群 8 (雄)		
	胆汁	糞	尿
1	7.104	—	0.004
2	14.954	—	0.004
3	19.765	—	1.185
4	22.566	—	1.410
6	28.690	—	1.575
8	33.701	—	2.295
12	38.908	—	2.905
18	40.993	—	3.503
24	41.372	49.927	3.623
30	41.497	—	3.672
36	41.569	—	3.714
42	41.622	—	3.742
48	41.652	50.290	3.762

—：採取せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験終了時の分布及び残留（表 3、6 及び 7）；

投与 72 時間後の動物体（胃・腸管を除く）における放射能残留量はわずかであり、投与量の 0.3% 以下であった（表 3）。各臓器・組織中濃度はいずれの投与群においても肝臓で最も高く、2mg/kg 単回経口投与及び反復経口投与群で投与量の 0.049~0.084%、100mg/kg 単回経口投与群で 0.037%（雄）及び 0.015%（雌）であった。また、換算濃度として 2mg/kg 単回経口投与及び反復経口投与群で 0.024~0.041  $\mu$ g/g、100mg/kg 単回経口投与群で 0.744  $\mu$ g/g（雄）及び 0.413  $\mu$ g/g（雌）であった。

表 6、投与 72 時間後の臓器・組織中濃度（投与放射能量に対する割合%）

	2g/kg 単回経口		2mg/kg 反復経口		100mg/kg 単回経口	
	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	試験群 6
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
眼	0.00555	0.00278	0.0035	0.0036	0.00185	0.0010
血漿	0.00017	0.00033	0.0002	0.0003	0.00018	0.0001
脾臓	0.00025	0.00019	0.0001	0.0002	0.00008	0.0000
肝臓	0.06411	0.04899	0.0842	0.0659	0.03684	0.0149
腎臓	0.00148	0.00189	0.0020	0.0030	0.00112	0.0006
脂肪	0.00009	0.00013	0.0002	0.0002	n.d.	n.d.
卵巣	—	0.00003	—	0.0000	—	n.d.
子宮	—	0.00014	—	0.0002	—	n.d.
精巣	0.00033	—	0.0004	—	0.00023	—
筋肉	0.00043	0.00051	0.0013	0.0005	0.00015	0.0004
骨	0.00481	0.00056	0.0001	0.0001	0.00007	0.0001
心臓	0.00020	0.00025	0.0003	0.0003	0.00012	0.0001
肺	0.00096	0.00054	0.0007	0.0005	0.00031	0.0002
脳	0.00019	0.00042	0.0003	0.0003	0.00017	0.0002
皮膚	0.00860	0.01585	0.0655	0.0161	0.00637	0.0049
カーカス	0.01576	0.03643	0.0616	0.0322	0.00846	0.0112
胃・腸管	0.01881	0.01601	0.0230	0.0246	0.00862	0.0123

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 7、投与 72 時間後の臓器・組織中濃度 (相対濃度及び換算濃度<sup>1)</sup>)

上段：相対濃度、下段：換算濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

	2mg/kg 単回経口		2mg/kg 反復経口		100mg/kg 単回経口	
	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	試験群 6
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
眼	0.00415 (0.00931)	0.00218 (0.00417)	0.00250 (0.00537)	0.00208 (0.00512)	0.00135 (0.13067)	0.00072 (0.07466)
血漿	0.00028 (0.00063)	0.00027 (0.00051)	0.00022 (0.00050)	0.00029 (0.00072)	0.00020 (0.01895)	0.00012 (0.01291)
脾臓	0.00119 (0.00271)	0.00084 (0.00161)	0.00066 (0.00143)	0.00109 (0.00267)	0.00042 (0.04047)	0.00039 (0.04004)
肝臓	0.01351 (0.03034)	0.01260 (0.02415)	0.01903 (0.04095)	0.01655 (0.04064)	0.00770 (0.74400)	0.00399 (0.41327)
腎臓	0.00194 (0.00438)	0.00278 (0.00533)	0.00259 (0.00557)	0.00440 (0.01077)	0.00144 (0.13934)	0.00090 (0.09238)
脂肪	0.00053 (0.00119)	0.00068 (0.00131)	0.00196 (0.00428)	0.00120 (0.00295)	n.d.	n.d.
卵巣	—	0.00082 (0.00156)	—	0.00225 (0.00552)	—	n.d.
子宮	—	0.00038 (0.00074)	—	0.00076 (0.00186)	—	n.d.
精巣	0.00024 (0.00055)	—	0.00028 (0.00059)	—	0.00015 (0.01486)	—
筋肉	0.00039 (0.00088)	0.00065 (0.00124)	0.00177 (0.00382)	0.00060 (0.00148)	0.00019 (0.01811)	0.00041 (0.04231)
骨	0.01487 (0.03359)	0.00183 (0.00349)	0.00030 (0.00064)	0.00039 (0.00096)	0.00023 (0.02259)	0.00037 (0.03813)
心臓	0.00054 (0.00121)	0.00070 (0.00134)	0.00101 (0.00218)	0.00068 (0.00166)	0.00035 (0.03413)	0.00032 (0.03302)
肺	0.00147 (0.00330)	0.00088 (0.00169)	0.00114 (0.00245)	0.00082 (0.00201)	0.00048 (0.04670)	0.00029 (0.02966)
脳	0.00026 (0.00060)	0.00054 (0.00104)	0.00034 (0.00073)	0.00031 (0.00075)	0.00021 (0.02014)	0.00025 (0.02537)
皮膚	0.00038 (0.00086)	0.00074 (0.00142)	0.00302 (0.00650)	0.00074 (0.00182)	0.00031 (0.03038)	0.00024 (0.02506)
カーカス	0.00029 (0.00066)	0.00065 (0.00124)	0.00118 (0.00253)	0.00060 (0.00146)	0.00016 (0.01510)	0.00020 (0.02075)
胃・腸管	0.00190 (0.00431)	0.00163 (0.00311)	0.00197 (0.00425)	0.00226 (0.00552)	0.00079 (0.07610)	0.00106 (0.11026)

$$1) \text{ 相対濃度} = \frac{\text{放射能測定値} / \text{臓器・組織の重量 (g)}}{\text{放射能投与量} / \text{体重 (g)}}$$

$$\text{換算濃度} (\mu\text{g/g}) = \text{相対濃度} \times \text{投与量 (mg/kg)}$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

代謝；

糞中の主要成分は親化合物[I]で、2mg/kg 投与群で投与量の 35.43～51.92%、100mg/kg 投与群で 70.19% (雄) 及び 77.89% (雌) であった。 [XVI]が投与量の 6.55～10.36% と比較的多く認められた他、 [VII]が合計 1.11～5.50%、 [V]及び [VIII]がそれぞれ<4% 認められた。

尿中には [XXIV]が 0.93～3.91%、代謝物VII及び [XIX]が合計 0.67～4.41%、 [XXV]が 0.12～0.94%認められた。その他に、試験群 6 の尿試料を用いた代謝分解物の構造解析 (NMR 及び GC-MS 分析) において代謝物 V の が同定されたが、定量されなかった。

表 8、代謝物の分析結果 (回収放射エネルギーに対する割合%)

	2mg/kg 単回経口				2mg/kg 反復経口			
	試験群 1		試験群 2		試験群 3		試験群 4	
	雄		雌		雄		雌	
	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
親化合物[I]	51.92		44.82		42.46		35.43	
[V]	1.01		2.64		1.16		3.81	
[VI]	0.94		2.11		1.57		1.80	
[VII]	1.64		3.39		2.18		3.48	
[VIII]	2.03	0.22	3.84	0.52	2.18	0.47	3.34	0.92
[IX]		0.45		3.73		1.48		3.49
[XVI]	10.36		9.27		6.55		7.89	
[XXIV]		2.62		2.51		3.91		3.19
[XXV]		0.12		0.57		0.42		0.94
小計	67.89	3.41	66.07	7.33	56.10	6.28	55.74	8.54
未同定成分	10.06	3.81	9.26	5.14	12.15	5.39	11.10	6.58
未抽出画分 (糞)	12.21	—	8.27	—	15.37	—	10.23	—
水層 (糞)	0.98	—	1.29	—	1.51	—	1.53	—
クレンジングによる損失 (尿)	—	0.94	—	2.19	—	2.54	—	5.13
48-72 時間後試料	0.44	0.10	0.20	0.13	0.20	0.14	0.77	0.22
合計	91.59	8.27	85.09	14.79	85.33	14.35	79.37	20.47

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 9、代謝物の分析結果（回収放射エネルギーに対する割合％）

	100mg/kg 単回経口			
	試験群 5		試験群 6	
	雄		雌	
	糞	尿	糞	尿
親化合物 [ I ]	70.19		77.89	
[ V ]	0.53		0.46	
[ VII ]	0.44		0.28	
[ VII ]	0.79		0.83	
[ VIII ]	0.97	0.18	0.92	0.21
[ VIII ]		0.51		1.67
[ X VI ]	9.85		8.09	
[ X XIV ]		1.22		0.93
[ X XV ]		0.17		0.23
小計	82.77	2.08	88.47	3.04
未同定成分	5.19	1.67	3.49	1.30
未抽出画分（糞）	6.11	—	2.19	—
水層（糞）	1.16	—	0.48	—
クレンジングによる損失（尿）	—	0.88	—	0.71
48-72 時間後試料	0.03	0.04	0.18	0.08
合計	95.26	4.67	94.81	5.13



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

推定代謝経路；