

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3. 製剤

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

ペンチオピラド 20%水和剤のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 2-1-1-5-1)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2009 年

検体の純度: ペンチオピラド 20%水和剤

検体の組成: ペンチオピラド原体 21.14%
水、界面活性剤等 残分

供試動物: CD(SD)系ラット、8 週齢、体重: 178.2~198.5g、1 群(1 投与段階)雌 3 匹

観察期間: 14 日間観察

試験方法: 「毒性等級法」に従った。

投与方法: 検体を注射用水に懸濁して、10mL/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 4 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
性別	♀
投与量(mg/kg)	2000、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与日に発現、投与後 2 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

中毒症状として、投与日に粘液便が 1 例に、投与後 1 日に粘液便が 1 例及び下痢が 3 例に観察された。

体重及び肉眼的病理所見において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三井化学アグロ株式会社にある。

ペンチオピラド 50%水和剤のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 2-1-1-4-1)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度: 50%水和剤(ガイア顆粒水和剤)

検体組成: ペンチオピラド原体 51.31%
 鉍物質微粉・界面活性剤等 残分

供試動物: CD(SD)系ラット、8 週齢、体重: 180~195 g、1 群(1 投与段階)雌 3 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁して、10 mL/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 時間絶食した。なお、試験手順は「毒性等級法」に従った。

観察・検査項目:

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 方 法	経 口
性 別	♀
投与量(mg/kg)	2000、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与 4 時間後から発現 投与翌日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

中毒症状としては、自発運動の低下が観察された。

体重及び肉眼的病理所見において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三井化学アグロ株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

ペンチオピラド 20%水和剤のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 2-1-2-5-1)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2009 年

検体の純度: ペンチオピラド 20%水和剤

検体の組成: ペンチオピラド原体 21.14%
水、界面活性剤等 残分

供試動物: CD(SD)系ラット、8~9 週齢、体重:雄 281.3~301.3g 雌 215.8~235.0g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮	
	♂	♀
性別	♂	♀
投与量(mg/kg)	2000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(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

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。
また、投与部位の皮膚に刺激性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三井化学アグロ株式会社にある。

ペンチオピラド 50%水和剤のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 2-1-2-4-1)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度: 50%水和剤(ガイア顆粒水和剤)

検体組成: ペンチオピラド原体 51.31%
鉍物質微粉・界面活性剤等 残分

供試動物: CD(SD)系ラット、8 週齢、体重: 雄 256~269 g、雌 200~219 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を蒸留水で湿らせて、刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

観察・検査項目:

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与 3、7 及び 14 日後に測定した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 方 法	経 皮	
	♂	♀
性 別	♂	♀
投与量(mg/kg)	2000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(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

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。
また、投与部位の皮膚に刺激性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三井化学アグロ株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ペンチオピラド 20%水和剤のラットを用いた急性吸入毒性試験 (資料 2-1-3-5-1)

本剤は、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ため、急性吸入毒性試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ペンチオピラド 50%水和剤のラットを用いた急性吸入毒性試験 (資料 2-1-3-4-1)

本剤は、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ため、急性吸入毒性試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

ペンチオピラド 20%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 2-1-4-5-1)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2009 年

検体の純度: ペンチオピラド 20%水和剤

検体の組成: ペンチオピラド原体 21.14%
水、界面活性剤等 残分

供試動物: ニュージーランド白色種ウサギ、16 週齢、体重:2.40~2.60kg、1 群雄 3 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 剪毛した 3 匹の背部皮膚に 2.5cm 四方の穴を開けた粘着剤付きフォームパッドを接着し、微粉末とした検体 0.5g を投与部位に適用した。その後、検体を 0.5mL の注射用水で湿らせてリント布で覆った。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑及び痂皮、浮腫の形成)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

一般状態は 1 日 1 回観察した。体重は適用日及び観察終了日(適用 3 日後)に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点結果及び発現した他の皮膚反応は以下の表の通りである。

動物番号	項目	最高評点※	除去後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	4	3	3	2	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0.7	0
	浮腫	4	0	0	0	0

皮膚一次刺激指数:0.7

※:判定基準の最高評点

-:著変なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

評点 1 の紅斑が検体除去 1、24 及び 48 時間後に 2～3 例に認められた。皮膚一次刺激指数は 0.7 であった。

一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、アフェットフロアブルは、Draize の分類法により、「軽度刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に対して弱い刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ペンチオピラド 50%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-1-4-4-1)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度: 50%水和剤(ガイア顆粒水和剤)

検体組成: ペンチオピラド原体 51.31%

鋳物質微粉・界面活性剤等 残分

供試動物: 日本白色種雌ウサギ、18 週齢、体重: 3.07~3.16 kg、1 群 3 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 微粉末とした検体 0.5 g を 2.5 cm 四方の lint 布にのせ、0.5 mL の注射用水で湿らせてから刈毛した 3 匹の背部皮膚に適用した。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 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)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

一般状態は適用直後、適用 1、4 及び 5 時間後に、その後は適用 3 日後まで 1 日 1 回、観察した。体重は適用日及び観察終了日に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高評点	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数:0					

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

皮膚変化、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ペンチオピラド 50%水和剤は、「無刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 眼刺激性

ペンチオピラド 20%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 2-1-5-5-1)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2009 年

検体の純度: ペンチオピラド 20%水和剤

検体の組成: ペンチオピラド原体 21.14%
水、界面活性剤等 残分

供試動物: ニュージーランド白色種ウサギ、16 週齢、体重:2.56~2.85kg、1 群雄 3 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.1mL を、3 匹の右眼に適用した。左眼は無処置対照眼とした。

観察項目: 適用 1、24、48、72 時間後に、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

一般状態は 1 日 1 回観察した。体重は適用日及び観察終了日(適用 3 日後)に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は次の表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

項 目			最高評点※	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物番号 1101	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
			面 積 B	4	0	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	1	0	0	0
			浮 腫 E	4	0	0	0	0
			分泌物 F	3	0	0	0	0
	動物番号 1102	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
			面 積 B	4	0	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	1	0	0	0
			浮 腫 E	4	1	0	0	0
			分泌物 F	3	0	0	0	0
	動物番号 1103	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
			面 積 B	4	0	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	1	0	0	0
			浮 腫 E	4	1	0	0	0
			分泌物 F	3	0	0	0	0
	平均	角膜 混濁	程 度 A	4	0.0	0.0	0.0	0.0
			面 積 B	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0	0.0
		結膜	発 赤 D	3	1.0	0.0	0.0	0.0
			浮 腫 E	4	0.7	0.0	0.0	0.0
			分泌物 F	3	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計*			110	3.3	0.0	0.0	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
		面 積 B	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発 赤 D	3	0.0	0.0	0.0	0.0	
		浮 腫 E	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
		分泌物 F	3	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合 計*			110	0.0	0.0	0.0	0.0

※:判定基準の最高評点

*:合計は Draize 法による評価点(個体値((A×B×5)+(C×5)+[(D+E+F)×2]))の平均点(最高 110 点)

非洗眼群では、適用後1時間の観察で評点1の結膜発赤及び結膜浮腫が観察された。24時間後までに全ての変化は消失した。平均値の最大値は3.3であった。

一方、洗眼群では観察期間を通し眼刺激反応が観察されなかった。よって、洗眼効果が認められるものと判断された。

各試験群とも、一般状態及び体重に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三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、アフェットフロアブルはウサギの眼に対して、極く軽度の刺激性があるものと思われ、洗眼により刺激性は軽減するものと推察される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ペンチオピラド 50%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-1-5-4-1)

試験機関: ポゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度: 50%水和剤(ガイア顆粒水和剤)

検体組成: ペンチオピラド原体 51.31%
鉍物質微粉・界面活性剤等 残分

供試動物: 日本白色種雌ウサギ、15 週齢、体重: 2.44~2.78 kg、
非洗眼群; 1 群 3 匹、洗眼群; 1 群 3 匹、希釈液非洗眼群; 1 群 3 匹

観察期間: 9 日間観察

投与方法: 微粉末とした検体 0.1 g を、非洗眼群及び洗眼群の計 6 匹の左眼に適用した。洗眼群の 3 匹については適用 30 秒後に 100 mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。また、希釈液非洗眼群の 3 匹については、注射用水で 1000 倍に希釈した検体 0.1 mL を左眼に適用した。なお、右眼は無処置対照眼又は洗眼対照眼とした。

観察項目: 適用 1、24、48、72 及び 96 時間後、その後は適用 9 日後まで 1 日 1 回、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。一般状態は適用直後及び適用 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は適用 9 日後まで 1 日 1 回、観察した。また、体重は適用日、適用 7 日後及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の評点を次頁に示す。

非洗眼群では、適用 1 及び 24 時間後に角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全例に認められた。しかし、虹彩の異常は適用 48 時間後、結膜浮腫は適用 96 時間後、結膜発赤及び分泌物は適用 5 日後、角膜混濁は適用 9 日後に全て消失した。眼のその他の変化では閉眼が認められた。平均値の最大値は 30.7 であった。

洗眼群では、適用 1 時間後に角膜混濁が 1/3 例、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全例に認められた。適用 24 時間後には虹彩の異常も 1/3 例で認められた。しかし、結膜浮腫は適用 48 時間後、虹彩の異常及び結膜の分泌物は適用 96 時間後、結膜発赤は適用 5 日後、角膜混濁は適用 6 日後に全て消失した。眼のその他の変化では閉眼が認められた。平均値の最大値は 12.0 であり、また刺激反応の消失した時期は適用 6 日後であることから、洗眼効果が認められた。

希釈液非洗眼群では、いずれの観察時期においても刺激性変化は認められなかった。なお、各試験群とも、一般状態及び体重に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三井化学アグロ株式会社にある。

結果：観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目			最高評点	適用後時間									
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	6日	7日	8日	9日
製剤洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0
		面 積 B	4	2.0	3.0	2.7	2.3	1.7	1.0	1.0	1.0	0.3	0
	虹 彩 C		2	1.0	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	1.0	2.3	1.7	1.0	0.7	0	0	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.3	1.0	0.7	0.3	0	0	0	0	0	0
		分 泌 F	3	3.0	2.0	1.7	1.0	0.3	0	0	0	0	0
	合 計*		110	25.7	30.7	21.3	16.3	10.3	5.0	5.0	5.0	1.7	0
製剤洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0	0	0
		面 積 B	4	0.3	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0.3	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	1.0	1.7	1.7	0.7	0.3	0	0	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.0	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.0	0.3	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0
	合 計*		110	7.7	12.0	10.7	8.7	4.0	1.7	0	0	0	0
希积液 (1000倍) 非洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮 腫 E	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		分 泌 F	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合 計*		110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* 合計は Draize 法による評価点(個体値 $(A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2]$)の平均点(最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、ペンチオピラド 50%水和剤は、ウサギの眼に対して中等度の刺激性があるものと思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察される。また、その 1000 倍希釈液に刺激性はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

ペンチオピラド 20%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 2-1-6-5-1)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2009 年

検体の純度: ペンチオピラド 20%水和剤

検体の組成: ペンチオピラド原体 21.14%
水、界面活性剤等 残分

供試動物: ハートレー系モルモット、5 週齢、体重:347~403g、
検体感作群;1 群雄 20 匹、検体非感作群;1 群雄 10 匹

観察期間: 48 時間観察

試験操作: Buehler 法

投与量設定根拠;

感作; 試験開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、2×2cm のパッチに検体 0.2mL を塗布し 6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。非感作群には注射用水を同様に投与した。

惹起; 最終感作の 14 日後に、検体感作群及び非感作群に対して、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、2×2cm のパッチに検体 0.2mL を塗布し 6 時間閉塞貼付した。

陽性対照; 同研究所で定期的実施している DNCB を用いた背景データ収集試験(最近時: 2009 年 1 月 30 日~2009 年 3 月 1 日)の結果を引用した。

観察項目: 惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の評価基準により採点した。

一般状態は毎日、体重は感作開始日及び観察終了日に測定した。

結果: 各観察時期において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)	
				24時間				48時間				24時間	48時間			
				皮膚反応評点												
				0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	感作群	20	100% 検体	100% 検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	100% 検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	感作群	10	1.0% CDNB	0.1% DNCB	0	0	3	7	0	0	3	7	2.7	2.7	10	100
				オリーブ油	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	オリーブ油	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
				オリーブ油	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

陽性感作率(%) = 陽性感作動物数 / 供試動物数 × 100

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、アフェットフロアブルに皮膚感作性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ペンチオピラド 50%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 2-1-6-4-1)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度: 50%水和剤(ガイア顆粒水和剤)

検体組成: ペンチオピラド原体 51.31%
 鉍物質微粉・界面活性剤等 残分

供試動物: ハートレー系雌モルモット、6 週齢、体重: 307~374 g
 検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間: 48 時間観察

試験操作: Buehler 法
 投与量設定根拠;

感 作;

試験開始日(0日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2 mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。非感作群には注射用水を同様に投与した。

惹 起;

最終感作の 14 日後に、検体感作群及び非感作群に対して、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5 cm のパッチに 25%濃度の検体 0.2 mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照;

当試験機関で 6 ヶ月に 1 回実施している DNCB(2,4-dinitrochlorobenzene)を用いた背景データ収集試験(直近時: 2005 年 6 月 16 日~2005 年 9 月 30 日)の結果を引用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

観察項目： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の評価基準により採点した。また、一般状態は毎日、体重は感作開始日、最終感作日、惹起日及び最終判定日に測定した。

結果： 各観察時期において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次表に示す。

群		供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)
					24 時間				48 時間				24 時間	48 時間		
					皮膚反応評点											
					0	1	2	3	0	1	2	3				
検体	感作群	20	50%(w/v) 検体	25%(w/v) 検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	25%(w/v) 検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	感作群	10	1%(w/v) DNCB	0.25%(w/v) DNCB	0	0	1	9	0	0	1	9	2.9	2.9	10	100
	非感作群	5	エタノール	0.25%(w/v) DNCB	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

陽性感作率(%)=陽性感作動物数/供試動物数×100

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。なお、各試験群とも一般状態及び体重に検体投与の影響による異常は認められなかった。

以上の結果から、ペンチオピラド 50%水和剤に皮膚感作性はないものと判断される。

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	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
2-3-1 -1-1	ラット体内における代謝予備試験 [血中濃度予備試験]	ラット	単回経口投与 ペンチオピラト または ペンチオピラト 10、100 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中では、投与 0.5～1.0 時間後に最高濃度に達し、その後、半減期 10～19 時間で減衰した。 ・10 mg/kg 投与群と 100 mg/kg 投与群での AUC は投与用量に比例した。 ・標識位置による差は認められなかった。 	Ricerca Biosciences (米国) (2005)	433
	[排泄バランス予備試験]			<ul style="list-style-type: none"> ・投与量の 92%以上が、投与 96 時間後までに、主に糞経由で排泄された。 ・呼気への排泄は微量であった。 ・投与量または標識位置による差は認められなかった。 		
2-3-1 -1-2 [GLP]	ラット体内における代謝試験 [血中濃度試験]	ラット	単回経口投与 ペンチオピラト または ペンチオピラト 10、100 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中では、投与 0.4～1.3 時間後に最高濃度に達し、その後、半減期 14～21 時間で減衰した。 ・10 mg/kg 投与群と 100 mg/kg 投与群での AUC は投与用量に比例した。 ・血漿及び全血中の濃度は雌でやや高い傾向が認められた。 	Ricerca Biosciences (米国) (2005)	445
	[排泄バランス試験]			<ul style="list-style-type: none"> ・投与量の 91%以上が、投与 96 時間後までに、主に糞経由で排泄された。 ・投与量、標識位置及び雌雄による差は認められなかった。 		
	[胆汁排泄試験]			<ul style="list-style-type: none"> ・投与量の 94～101%が、投与 72 時間後までに、主に胆汁経由で排泄された。吸収率は 84～92%と算定された。 ・投与量、標識位置及び雌雄による差は認められなかった。 		
	[体内分布試験]			<ul style="list-style-type: none"> ・全血と血球を除いた全ての組織で、半減期 25 時間以下で減衰した。投与 72 時間後では、肝臓及び血球において、血漿を超える濃度が認められた。 ・標識位置及び雌雄による差は認められなかった。 		

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
2-3-1 -1-2 [GLP] (続き)	[代謝物の構造解析と定量]	ラット	分析試料: 排泄バランス試験 糞、尿 胆汁排泄試験 胆汁、尿、糞、 組織分布試験 肝、血漿、血球	等により、広範に代謝された。	Ricerca Biosciences (米国) (2005)	445
2-3-1 -1-3 [GLP] *	胆汁中の代謝物同定試験	ラット	単回経口投与 ベンチオピラト [®] 100 mg/kg 採取試料: 胆汁、尿、糞	胆汁が主要な排泄経路で、投与後6時間以内に58.52%、12時間までに75.76%が排泄された。これらの結果は既実施の試験(資料No. 2-3-1-1-2)とよく一致している。 胆汁中には多くの代謝物が見出されたが何れも であった。	Pacific Biolabs (in-life) (米国) PTRL-West Inc.(分析) (米国) (2009)	495
2-3-1 -1-4 [GLP] *	複数回投与代謝試験	ラット	複数回経 ベンチオピラト [®] 10mg/kg/日を7日間投与 採取試料: 尿、糞、血液、組織	尿および糞中における代謝物のプロファイルは単回投与と質的に同等であった。親化合物は尿中からは検出されず、糞から雄で2.23~9.12%、雌で0.85~4.76% ADが検出された。 代謝経路は単回投与と同じであった。	Ricerca Biosciences (米国) (2009)	504
2-4-1 -1-1 2-4-1 -1-2	ぶどう及びトマトにおける代謝予備試験	ぶどう トマト	ベンチオピラト [®] または ベンチオピラト [®] 処理量:果実あたり ぶどう:100 µg トマト:25 µg	が代謝物として確認された。	三井化学 (2003年)	514
2-4-1 -1-5 [GLP]	ぶどうにおける代謝試験	ぶどう	ベンチオピラト [®] と ベンチオピラト [®] の等量混合物 処理量: 400 g a.i./ha 処理方法:散布 収穫時期:成熟期 散布30、60日後	放射能残留濃度: 果実 0.20 ppm (30日後) 0.08 ppm (60日後) 葉 5.11 ppm (30日後) 3.35 ppm (60日後) 果実主要成分: ベンチオピラト [®]	PTRL-West (米国) (2005年)	525
2-4-1 -1-4 [GLP]	トマトにおける代謝試験	トマト	ベンチオピラト [®] と ベンチオピラト [®] の等量混合物 処理量: 通常:300 g a.i./ha 過剰:1500 g a.i./ha 処理方法:散布 収穫時期:成熟期 散布14、21日後	放射能残留濃度(通常散布区): 果実 0.01~0.02 ppm 葉 0.65 ppm 放射能残留濃度(過剰散布区) 果実 0.28~0.46 ppm 葉 4.84 ppm 果実主要成分: ベンチオピラト [®]	PTRL-West (米国) (2005年)	534

*今回提出資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
2-4-1 -1-3 [GLP]	キャベツにおける代謝試験	キャベツ	ペンチオゼラトと ペンチオビラト の等量混合物 処理量: 通常: 200 g a.i./ha 過剰: 1000 g a.i./ha 処理方法: 散布 収穫時期: 散布 21 日後	・放射能残留濃度(通常散布区): 地上部 0.48 ppm(結球 0.03 ppm) ・放射能残留濃度(過剰散布区) 地上部 2.58 ppm(結球 0.11 ppm) ・地上部主要成分: ペンチオゼラト、	PTRL-West (米国) (2006 年)	545
2-5-2 -1-1 [GLP]	好氣的土壤 代謝試験	畑土壤 (植壤土)	ペンチオゼラト または ペンチオビラト 処理量: 75 µg/乾土 50 g (1500 g a.i./ha 相当) 試験期間: 196 日	・半減期: 130~139 日 ・主要代謝物: 二酸化炭素 ・ ・滅菌土壤では代謝されなかった。	残留農薬 研究所 (2005 年)	554
2-9-10 -1-1 [GLP]	土壤吸着性 試験	標準 4 土壤 (日植防)	濃度: 0.8 mg/L 温度: 25°C	・ $K_{oc}^{ads} = 2.56 \sim 20.5$ ・ $K_{oc}^{ads} = 371 \sim 522$	化学物質 評価研究 機構 (2006 年)	564
2-9-16 -1-1 [GLP]	水中光分解性 試験(緩衝液)	緩衝液 (pH7)	濃度: 2.02 mg/L 温度: 25°C 光源: キセノンランプ 19.3 W/m ² (300~400nm) 15 日間	・光に対して安定である ・分解物は認められなかった	RCC (スイス) (1999 年)	567
2-9-16 -1-2 [GLP]	水中光分解性 試験(自然水)	滅菌 河川水	濃度: 5 mg/L 温度: 25°C 光源: キセノンランプ 38.4 W/m ² (300~400 nm) 14 日間	・光に対して安定である ・分解物は認められなかった	化学物質 評価研究 機構 (2006 年)	569
2-9-13 -1-1 [GLP]	加水分解性 試験	緩衝液	濃度: 4.71~20.59 µg/mL 温度: 50°C 120 時間 pH: 4, 7, 9 予備試験のみ実施	・25°C換算推定半減期: 何れの pH でも 1 年以上	RCC (スイス) (1999 年)	571

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

〈供試標識化合物一覧〉

以下にペンチオピラドの代謝分解試験に用いた標識化合物を示した。

標識化合物の合成については次頁以降に記載した。

各抄録には化学名、略称および各試験における使用時の放射化学的純度を記載した。

標識化合物： ペンチオピラド

化学構造：

化学名：

比放射活性：

標識化合物： ペンチオピラド

化学構造：

化学名：

比放射活性：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

標識位置の選定理由:

〈標識化合物の合成方法〉

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) ペンチオピラドの合成方法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1. 動物における代謝試験

(1) ラット体内における代謝予備試験

(資料 2-3-1-1-1)

試験機関: Ricerca Bioscience, LLC

報告書作成年: 2005 年

供試標識化合物: ペンチオピラド

化学構造:

化学名:

放射化学的純度:

比放射活性:

供試標識化合物: ペンチオピラド

化学構造:

化学名:

放射化学的純度:

比放射活性:

標識位置の選定理由:

予備試験の目的:

ラット代謝本試験の試験設計を適切に行う為、少数の動物を用いてペンチオピラドの薬物動態及び排泄経路を求める事を目的とし本予備試験を実施した。

供試動物: Wistar (Hanover GALAS™)系ラット、8 週齢、

体重: 雄 145~190 g、雌 108~169g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験方法:

投与液調製方法:

投与液の調製は、ペンチオピラドまたはペンチオピラドを別々に、非標識のペンチオピラドで希釈し、投与容量が 10ml/kg となるように 10% Tween80 水溶液を用いて希釈することで行った。調製液の比放射活性は、低用量で

であっ

た。

投与量: 10 mg/kg (低用量)、100 mg/kg (高用量)

投与量設定根拠:

試験設計:

表 1 に示した。

①血中濃度予備試験

雌雄ラット各 1 匹に、ペンチオピラドまたはペンチオピラドを、各々 10 mg/kg または 100 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与 0.25~196 時間後のあらかじめ決められた 10 時点で血液を採取し、全血及び血漿部分の放射エネルギーを測定した。

②排泄バランス予備試験

雌雄ラット各 1 匹に、ペンチオピラドまたはペンチオピラドを、各々 10 mg/kg または 100 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与 6 時間後の尿、24 時間後以降 96 時間後まで 24 時間毎の尿及び糞を採取した。また、6、24、48 時間後に呼気を回収した。試験終了時にラットを屠殺して主要臓器、筋肉、脂肪組織、血液等を採取し、呼気、ケージの洗浄液、尿及び糞の試料と共に放射エネルギーを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 試験設計

試験名	投与方法	標識化合物	投与量 (mg/kg)	動物数		試料採取時間 (投与後時間)
				♂	♀	
血中濃度 予備試験	単回経口投与		10	1	1	0.25、0.50、1.0、2.0、 4.0、8.0、24、48、96、 168
			100	1	1	
			10	1	1	
			100	1	1	
排泄バランス 予備試験	単回経口投与		10	1	1	呼気： 6、24、48 尿： 6、24、48、72、96 糞： 24、48、72、96 主要臓器等： 96
			100	1	1	
			10	1	1	
			100	1	1	

試験結果：

①血中濃度予備試験：

〔血漿〕 血漿中での薬物動態パラメータを表 2 に、血漿中濃度の推移を表 3 及び図 1～2 に示した。

ペンチオピラド

低用量を単回経口投与した場合、投与 0.5 時間後に最大値[1.35～3.60 µg/g(親化合物換算濃度)、[以後、µg/g・eq] (雄)～(雌)]に達した後、雄で 11.6 時間、雌で 12.9 時間の半減期で速やかに減衰した。高用量を単回経口投与した場合、投与 0.5 時間後に最大値[12.43～32.88µg/g・eq、(雄)～(雌)]に達し、その後に雄で 13.5 時間、雌で 10.2 時間の半減期で速やかに減衰した。ペンチオピラドを単回経口投与した場合の高用量投与と低用量投与での AUC (血中薬物濃度下面積)の比を計算し、投与用量の比(10.0)と比較した。雄で 10.0、雌で 10.1 であって、投与用量の比との大きな差はなかった。

ペンチオピラド

低用量を単回経口投与した場合、投与 0.5 時間後に最大値[2.86～3.80 µg/g・eq、(雄)～(雌)]に達し、その後に雄で 13.2 時間、雌で 13.5 時間の半減期で速やかに減衰した。高用量を単回経口投与した場合、投与 1.0 時間後に最大値[16.70～38.94 µg/g・eq、(雄)～(雌)]に達し、その後に雄で 19.1 時間、雌で 15.4 時間の半減期で速やかに減衰した。ペンチオピラドの場合の高用量投与と低用量投与での AUC(血中薬物濃度下面積)の比を計算し、投与用量の比(10.0)と比較した。雄で 7.4、雌で 11.2 であって、投与用量の比からの大きな差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果より、ペンチオピラドを 10 mg/kg または 100 mg/kg の用量で単回経口投与した場合の血漿中濃度について、雌が雄に比較してやや高い傾向が見られたが、標識位置による顕著な差は認められなかった。

表 2 血漿中での薬物動態パラメータ

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	$t_{1/2}$ (時間)	t_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g/g}\cdot\text{eq}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/g}\cdot\text{eq} \times \text{時間}$)
	10	♂	11.6	0.5	1.35	12.62
		♀	12.9	0.5	3.60	24.51
	100	♂	13.5	0.5	12.43	127.15
		♀	10.2	0.5	32.88	247.28
	10	♂	13.2	0.5	2.86	19.41
		♀	13.5	0.5	3.80	22.35
	100	♂	19.1	1.0	16.70	144.31
		♀	15.4	1.0	38.94	250.52

表 3 血漿中濃度(単回経口投与) [ペンチオピラド換算濃度($\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)]

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	分析対象	投与後時間 (時間)											
				0.25	0.50	1.0	2.0	4.0	8.0	24	48	96	168		
	10	♂	血漿	1.11	1.35	1.16	0.48	0.44	0.55	0.14	0.00	0.00	0.00		
		♀		2.70	3.60	2.37	0.97	0.90	0.91	0.23	0.09	0.00	0.00		
	100	♂		8.66	12.43	11.84	12.38	6.01	3.57	1.26	0.44	0.00	0.00		
		♀		15.72	32.88	32.66	31.17	15.91	5.67	2.26	0.38	0.00	0.00		
	10	♂		2.50	2.86	1.84	0.83	0.64	0.71	0.18	0.08	0.00	0.00		
		♀		3.68	3.80	2.02	0.95	0.59	0.85	0.20	0.09	0.00	0.00		
	100	♂		7.60	11.85	16.70	10.63	4.70	3.37	1.56	0.77	0.00	0.00		
		♀		22.66	34.64	38.94	33.36	14.75	4.90	1.65	0.77	0.00	0.00		

0.00: $<0.005\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$

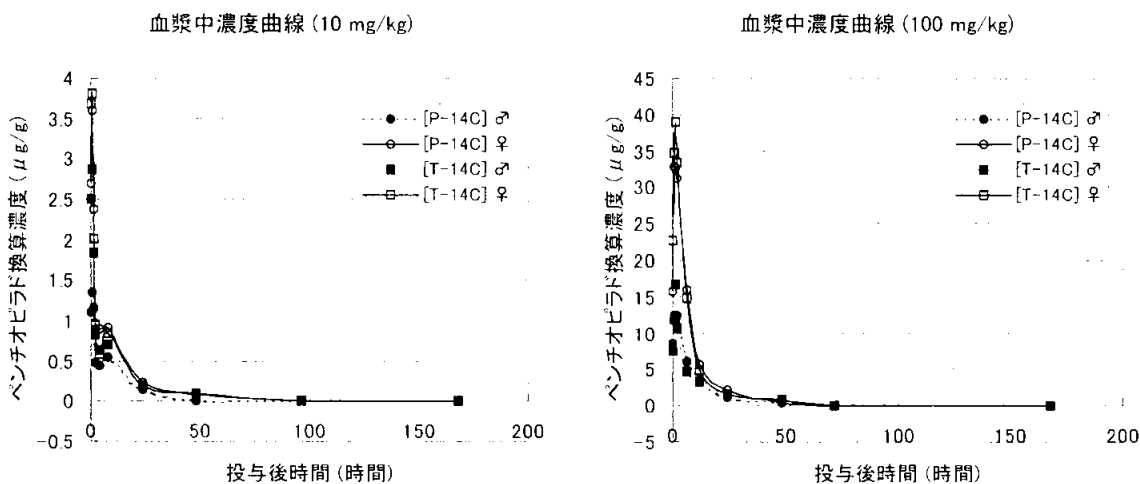


図 1 10 及び 100 mg/kg 投与における血漿中濃度曲線(0~168 時間)

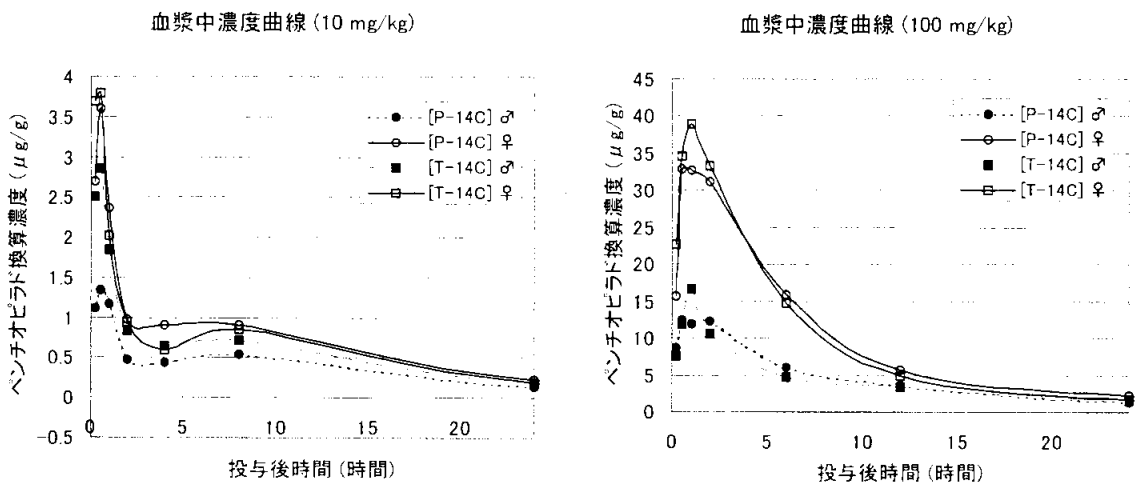


図 2 10 及び 100 mg/kg 投与における血漿中濃度曲線(0~24 時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[全血] 全血中での薬物動態パラメータを表 4 に、全血中濃度の推移を表 5 及び図 3～4 に示した。

ペンチオピラド

低用量を単回経口投与した場合、投与 0.5 時間後に最大値[0.90～2.26 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ (雄)～(雌)]に達した後、雄で 113.6 時間、雌で 74.9 時間の半減期で緩やかに減衰した。高用量を単回経口投与した場合、投与 0.5～2.0 時間後に最大値[9.30～21.34 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ (雄)～(雌)]に達し、その後に雄で 133.5 時間、雌で 85.5 時間の半減期で速やかに減衰した。ペンチオピラドを単回経口投与した場合、高用量投与と低用量投与での AUC(血中薬物濃度下面積)の比は、雄で 14.9、雌で 11.0 であり、投与用量比(10)との顕著な差は認められなかった。

ペンチオピラド

低用量を単回経口投与した場合、投与 0.5 時間後に最大値[1.79～2.40 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ 、(雄)～(雌)]に達し、その後に雄で 107.6 時間、雌で 100.4 時間の半減期で速やかに減衰した。高用量を単回経口投与した場合、投与 1.0～2.0 時間後に最大値[8.77～26.08 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ 、(雄)～(雌)]に達し、その後に雄で 90.7 時間、雌で 138.5 時間の半減期で緩やかに減衰した。ペンチオピラドを単回投与した場合、高用量投与と低用量投与での AUC(血中薬物濃度下面積)の比は、雄で 11.5、雌で 11.7 であり、投与用量比(10)との顕著な差は認められなかった。

以上の結果より、ペンチオピラドを 10 mg/kg または 100 mg/kg の用量で単回経口投与した場合の全血中濃度について、雌が雄に比較してやや高い傾向が見られたが、標識位置による顕著な差は認められなかった。

表 4 全血中での薬物動態パラメータ

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	$t_{1/2}$ (時間)	t_{\max} (時間)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq} \times \text{時間}$)
	10	♂	113.6	0.5	0.90	31.75
		♀	74.9	0.5	2.26	43.96
	100	♂	133.5	2.0	9.30	473.79
		♀	85.5	0.5	21.34	481.87
	10	♂	107.6	0.5	1.79	42.45
		♀	100.4	0.5	2.40	49.74
	100	♂	90.7	2.0	8.77	489.97
		♀	138.5	1.0	26.08	583.07

申請者注: この表は申請者が作成した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 5 全血中濃度(単回経口投与) [ペンチオピラド換算濃度($\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)]

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	分析対象	投与後時間(時間)										
				0.25	0.50	1.0	2.0	4.0	8.0	24	48	96	168	
	10	♂	全血	0.72	0.90	0.79	0.44	0.36	0.48	0.20	0.13	0.07	0.06	
		♀		1.61	2.26	1.60	0.73	0.70	0.72	0.30	0.22	0.11	0.08	
	100	♂		5.29	8.70	8.63	9.30	5.32	4.25	2.64	1.83	1.10	0.95	
		♀		9.22	21.34	19.91	20.77	11.13	5.28	3.68	2.32	1.01	0.83	
	10	♂		1.60	1.79	1.26	0.63	0.52	0.65	0.26	0.15	0.12	0.07	
		♀		2.32	2.40	1.45	0.76	0.49	0.70	0.32	0.21	0.13	0.09	
	100	♂		4.99	8.50	7.21	8.77	4.56	4.10	2.91	2.62	1.58	1.01	
		♀		13.95	23.79	26.08	22.18	10.05	4.81	2.88	1.94	1.27	1.04	

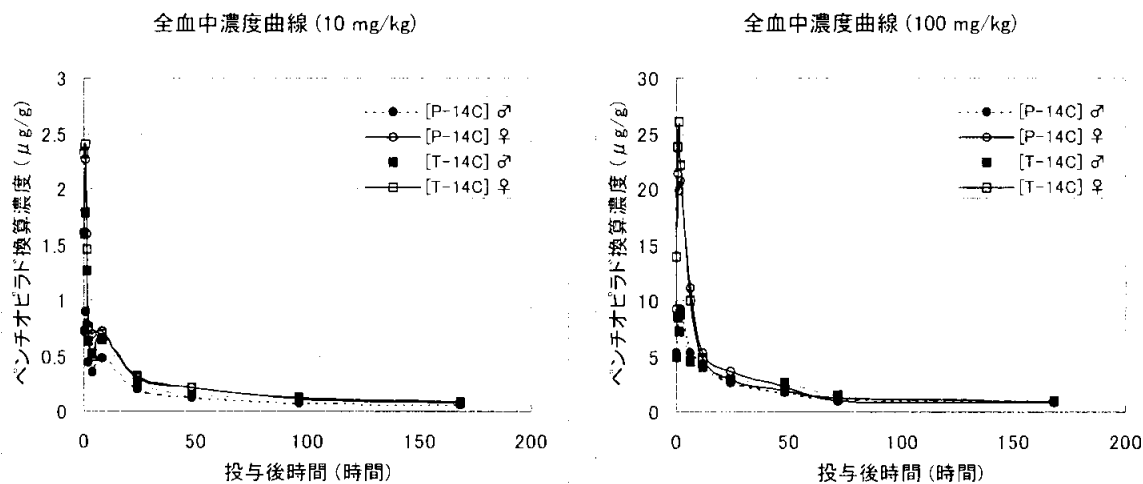


図 3 10 mg/kg 及び 100 mg/kg 投与における全血中濃度曲線(0~168 時間)

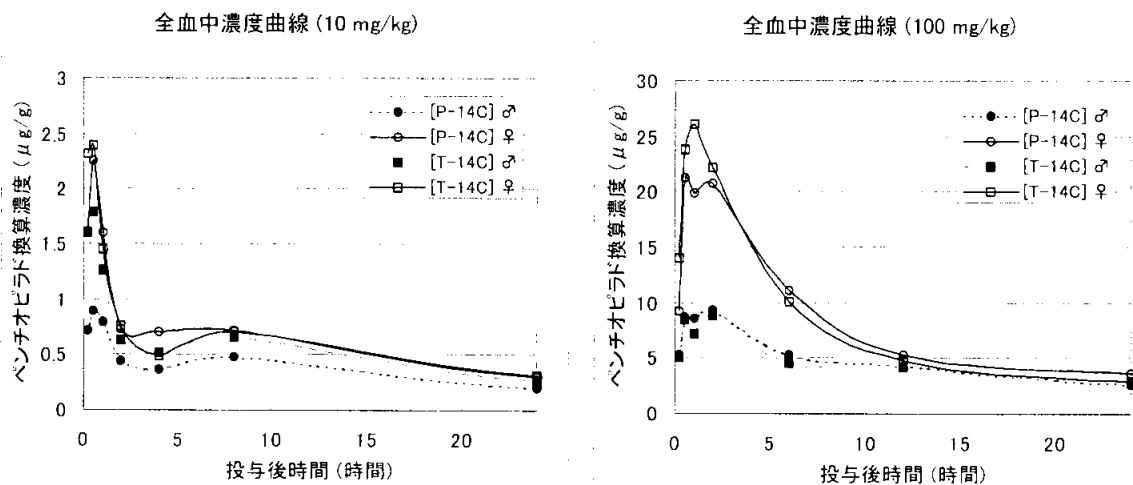


図 4 10 mg/kg 及び 100 mg/kg 投与における全血中濃度曲線(0~24 時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

②排泄バランス予備試験

尿及び糞への放射能分布を表 6~7 に示した。また、投与 96 時間後での各組織中における放射能濃度を表 8 に、投与量に対する組織内の分布率を表 9 に示した。

ペンチオピラド

低用量を単回投与した場合、投与 96 時間後までに投与量の 95.64~102.27%が糞または尿として排泄された。このうち 70.21~88.02%が糞として排泄され、体内に残存していた放射能は 0.43~0.51%と僅かであった。また、高用量では、投与量の 93.92~98.99%が糞または尿として排泄された。このうち 73.37~84.44%が糞として排泄され、体内に残存していた放射能は 0.54~0.85%と僅かであった。これらの結果より、ペンチオピラドの排泄は雌雄ともに速やかであり、主な排泄経路は糞であると考えられた。

投与 96 時間後の組織内分布は、低用量で投与した場合、最も放射能濃度の高い組織は全血と肝臓であって、全血で 0.14~0.19 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ 、肝臓で 0.26~0.31 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ であった。他の全ての組織では、血漿(0.03~0.06 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)を含めて放射能濃度は 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ 以下であった。高用量で投与した場合、最も放射能濃度の高い組織は全血(1.70~1.85 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)、肝臓(1.78~2.98 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)及び腎臓(0.66~0.69 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)であった。他の全ての組織では、血漿(0.29~0.39 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)を含め 0.92 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ を下回った。これらの結果より、各組織の放射能濃度に顕著な性差は認められなかった。

ペンチオピラド

低用量で単回投与した場合、投与 96 時間後までに、投与量の 94.85~95.39%が糞または尿として排泄された。このうち 72.57~83.29%が糞として排泄され、体内に残存した放射能は 0.49~0.53%であった。また、高用量の場合、投与量の 92.11~94.24%が糞または尿として排泄された。このうち 65.32~80.93%が糞として排泄され、体内に残存した放射能は 0.76~1.20%であった。これらの結果より、ペンチオピラドの排泄は雌雄ともに速やかであり、主な排泄経路は糞であると考えられた。

投与 96 時間後の組織内分布は、低用量で投与した場合、最も放射能濃度の高い組織は全血と肝臓であって、全血で 0.17~0.20 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ 、肝臓で 0.32~0.36 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ であった。他の全ての組織では、血漿(0.04~0.06 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)を含めて放射能濃度は 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ 以下であった。高用量で投与した場合、最も放射能濃度の高い組織は全血(1.68~2.81 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)、肝臓(3.25~3.43 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)及び腎臓(1.09~1.78 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)であった。他の全ての組織では、血漿(0.28~0.77 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)を含め 1.4 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$ を下回った。これらの結果より、各組織の放射能濃度に顕著な性差は認められなかった。

以上の結果より、及びペンチオピラドを 10 mg/kg または 100 mg/kg の用量で雌雄のラットに単回経口投与した場合、投与量や性、標識位置の違いによって排泄速度や排泄経路に顕著な差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三井化学アグロ株式会社にある。

表 6 各試料中への放射能分布(単回経口投与、10 mg/kg) [投与量に対する割合(%)]

供試 化合物	投与量 (mg/kg)	性別	分析 対象	投与後時間 (時間)					合計
				6	24	48	72	96	
	10	♂	呼気	0.00	0.00	0.00	NS	NS	0.00
			尿	2.80	6.84	1.01	0.17	0.03	10.85
			糞	NS	79.15	7.51	1.14	0.22	88.02
			洗浄液	1.97	1.27	0.11	0.03	0.01	3.41
			合計	4.77	87.26	8.63	1.34	0.26	102.27
		♀	呼気	0.00	0.00	0.00	NS	NS	0.00
			尿	6.88	11.34	0.83	0.29	0.01	17.55
			糞	NS	56.90	10.47	2.21	0.62	70.21
			洗浄液	4.16	2.37	1.16	0.16	0.04	7.88
			合計	9.24	70.61	12.46	2.66	0.67	95.64
	10	♂	呼気	0.06	0.13	0.03	NS	NS	0.22
			尿	1.22	5.44	0.95	0.11	0.05	7.77
			糞	NS	71.78	10.43	0.90	0.18	83.29
			洗浄液	1.95	1.46	0.11	0.03	0.02	3.57
			合計	3.23	78.81	11.52	1.04	0.25	94.85
		♀	呼気	0.00	0.00	0.03	NS	NS	0.03
			尿	0.39	7.89	3.76	0.50	0.21	12.74
			糞	NS	33.22	34.06	4.82	0.47	72.57
			洗浄液	5.50	2.86	0.91	0.62	0.17	10.05
			合計	5.89	43.97	38.76	5.94	0.85	95.39

NS: サンプルなし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 7 各試料中への放射能分布(単回経口投与、100 mg/kg) [投与量に対する割合(%)]

供試 化合物	投与量 (mg/kg)	性別	分析 対象	投与後時間(時間)					合計
				6	24	48	72	96	
	100	♂	呼気	0.00	0.00	0.00	NS	NS	0.00
			尿	2.03	4.64	2.10	0.42	0.06	9.25
			糞	NS	52.05	23.84	8.23	0.32	84.44
			洗浄液	2.21	2.33	0.57	0.13	0.07	5.30
			合計	4.24	59.02	26.51	8.78	0.45	98.99
		♀	呼気	0.00	0.03	0.00	NS	NS	0.03
			尿	2.07	8.24	1.31	0.23	0.10	11.95
			糞	NS	60.26	9.02	1.25	2.83	73.37
			洗浄液	6.35	1.66	0.18	0.12	0.27	8.57
			合計	8.42	70.19	10.51	1.6	3.2	93.92
	100	♂	呼気	0.01	0.01	0.01	NS	NS	0.03
			尿	0.74	3.66	1.09	0.24	0.10	5.83
			糞	NS	70.06	8.45	1.27	1.15	80.93
			洗浄液	1.10	2.38	1.07	0.09	0.68	5.32
			合計	1.85	76.11	10.62	1.60	1.93	92.11
		♀	呼気	0.02	0.04	0.04	NS	NS	0.09
			尿	3.00	7.26	4.48	1.64	0.19	16.57
			糞	NS	0.61	42.29	19.90	2.52	65.32
			洗浄液	5.01	3.82	2.03	1.27	0.13	12.26
			合計	8.03	11.73	48.84	22.81	2.84	94.24

NS: サンプルなし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 8 組織内濃度(単回経口投与) [ペンチオピラド換算濃度($\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{eq}$)、投与 96 時間後]

分析対象								
	10 mg/kg		100 mg/kg		10 mg/kg		100 mg/kg	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
副腎	0.04	0.11	0.38	0.35	0.04	0.08	0.38	1.13
全血	0.14	0.19	1.85	1.70	0.17	0.20	1.68	2.81
骨	0.01	0.02	0.13	0.10	0.02	0.03	0.25	0.44
骨髓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.00	0.01	0.00	0.08	0.00	0.02	0.10	0.20
眼	0.00	0.01	0.03	0.09	0.01	0.01	0.07	0.14
脂肪	0.02	0.05	0.24	0.18	0.04	0.04	0.38	0.52
心	0.03	0.06	0.61	0.50	0.05	0.06	0.61	0.93
胃	0.02	0.02	0.25	0.17	0.03	0.03	0.25	0.39
胃内容物	0.00	0.00	0.92	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00
腸管	0.02	0.05	0.23	0.27	0.03	0.05	0.30	1.43
腸内容物	0.07	0.11	0.22	0.31	0.01	0.11	0.43	2.60
腎	0.06	0.10	0.69	0.66	0.08	0.07	1.78	1.09
肝	0.26	0.31	2.98	1.78	0.32	0.36	3.25	3.43
肺	0.04	0.08	0.55	0.64	0.06	0.11	0.58	1.21
リンパ腺	0.02	0.06	0.22	0.18	0.05	0.04	0.31	0.59
筋(腿)	0.01	0.02	0.14	0.12	0.02	0.02	0.15	0.24
卵巢	NA	0.14	NA	0.34	NA	0.14	NA	0.73
脾	0.00	0.00	0.16	0.11	0.05	0.04	0.21	0.51
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血漿	0.03	0.06	0.39	0.29	0.04	0.06	0.28	0.77
前立腺	0.01	NA	0.12	NA	0.02	NA	0.21	NA
皮膚	0.02	0.09	0.47	0.46	0.04	0.06	0.47	0.38
脾	0.04	0.08	0.49	0.46	0.05	0.09	0.56	1.03
精巣	0.01	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.12	NA
胸腺	0.01	0.03	0.12	0.15	0.02	0.03	0.20	0.42
甲状腺	0.03	0.02	0.37	0.16	0.03	0.09	0.07	1.20
膀胱	0.00	0.03	0.84	0.14	0.01	0.04	0.25	0.57
子宮	NA	0.04	NA	0.14	NA	0.03	NA	0.43
遺体	0.01	0.03	0.19	0.23	0.02	0.03	0.34	0.39

NA: 該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 9 組織内分布(単回経口投与) [投与量に対する割合(%), 投与 96 時間後]

分析対象								
	10 mg/kg		100 mg/kg		10 mg/kg		100 mg/kg	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
全血	0.10	0.09	0.12	0.14	0.13	0.14	0.13	0.20
骨	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03
骨髓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脂肪	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胃	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胃内容物	0.00	0.00	0.03	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00
腸管	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.03	0.02	0.09
腸内容物	0.06	0.09	0.00	0.05	0.00	0.15	0.10	0.30
腎	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
肝	0.12	0.08	0.13	0.09	0.14	0.17	0.16	0.18
肺	0.00	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.00	0.01
リンパ腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
筋(腿)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
卵巣	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00
膵	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血漿	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.03	0.01	0.04
前立腺	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA
皮膚	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
脾	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
精巣	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.01	NA
胸腺	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
膀胱	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.000
子宮	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00
遺体	0.11	0.17	0.14	0.19	0.15	0.27	0.29	0.30
合計	0.43	0.51	0.49	0.53	0.54	0.85	0.76	1.20

NA: 該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) ラット体内における代謝試験

(資料 2-3-1-1-2)

試験機関: Ricerca Biosciences, LLC (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

供試標識化合物: ペンチオピラド

化学構造:

化学名:

放射化学的純度:

比放射活性:

供試標識化合物: ペンチオピラド

化学構造:

化学名:

放射化学的純度:

比放射活性:

標識位置の選定理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

供試動物: Wistar(Hanover GALAS™)系ラット、7～9 週齢

体重: 雄 156～203 g、雌 108～154 g

各群の動物数を表 1 に示した。

試験方法:

投与液調製方法:

投与液の調製は、ペンチオピラドまたはペンチオピラドを別々に、非標識のペンチオピラドで希釈し、投与容量が 10 mL/kg となるように 10% Tween 80 水溶液を用いて希釈することで行った。希釈率は標識ペンチオピラド 1 に対して、非標識ペンチオピラドが低用量でペンチオピラド)またはペンチオピラド)、高用量でペンチオピラド)またはペンチオピラド)であった。

投与量: 10 mg/kg(低用量)、100 mg/kg(高用量)

投与量設定根拠:

試験設計:

表 1 に示した。

①血中濃度試験

雌雄ラット各 4 匹からなる群に標識位置の異なる 2 種の標識化合物(ペンチオピラドまたはペンチオピラド)を 10 及び 100 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与 0.25～72 時間後のあらかじめ決められた 9 時点で血液を採取し、全血及び血漿部分の放射エネルギーを測定した。

②排泄バランス試験

雌雄ラット各 4 匹からなる群に標識位置の異なる 2 種の標識化合物(ペンチオピラドまたはペンチオピラド)を 10 及び 100 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与 6、12 時間の尿、24 時間後以降 96 時間後まで 24 時間毎の尿及び糞を採取した。試験終了時にラットを屠殺して消化管とその内容物を採取し、ケージの洗浄液、尿及び糞の試料と同様に放射エネルギーを測定した。

なお、予備試験(資料 2-3-1-1-1)において投与 0～48 時間後までの揮発性放射能成分の呼気への排泄率が極めて低かったため(0～0.22%)、本試験において呼気の採取を行なわなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

③胆汁排泄試験

胆管にカニューレを施した雌雄ラット各4匹からなる群に標識位置の異なる2種の標識化合物(ペンチオピラドまたはペンチオピラド)を10及び100 mg/kgの用量で単回経口投与した。胆汁及び尿は投与6、12、24、48、72時間後に、糞は投与24、48、72時間後に採取した。試験終了時にラットを屠殺して消化管とその内容物を採取し、ケージの洗浄液、尿及び糞の試料と同様に放射エネルギーを測定した。

④体内分布試験

雌雄ラット各3匹からなる群に標識位置の異なる2種の標識化合物(ペンチオピラドまたはペンチオピラド)を10及び100 mg/kgの用量で単回経口投与した。投与1、24、48、72時間後に主要臓器、筋肉、脂肪組織、血液、その他を採取して、放射エネルギーを測定した。

⑤代謝物の解析と定量

糞、血球、血漿及び肝臓中の放射能の抽出を行なった。各抽出試料及び尿、胆汁試料を、固相抽出カラムなどを用いて精製、分画したのちにHPLCを用いて定量した。代謝物標品のある代謝物は、HPLCの保持時間やLC/MSで得られたデータを比較して同定した。また、標準化合物のない代謝物については、LC/MSにより得られたMSスペクトラムより構造を推定した。

表1 試験設計

試験名	投与方法	標識化合物	投与量 (mg/kg)	動物数		試料採取時間 (投与後時間)
				♂	♀	
血中濃度試験	単回経口投与		10	4	4	0.25、0.50、1.0、 2.0、6.0、12、 24、48、72
			100	4	4	
			10	4	4	
			100	4	4	
排泄バランス 試験	単回経口投与		10	4	4	尿：6、12、24、48、 72、96 糞：24、48、72、96
			100	4	4	
			10	4	4	
			100	4	4	
胆汁排泄試験	単回経口投与		10	4	4	尿、胆汁 ：6、12、24、 48、72 糞：24、48、72
			100	4	4	
			10	4	4	
			100	4	4	
体内分布試験	単回経口投与		10	各3*	各3*	1、24、48、72
			100	各3*	各3*	
			10	各3*	各3*	
			100	各3*	各3*	

*: 試料採取時点ごとに各3匹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験結果:

①血中濃度試験:

[血漿] 血漿中濃度試験の各パラメータを表2に、血漿中濃度の推移を表3及び図1~2に示した。

ペンチオピラド

低用量を単回経口投与した場合、投与0.4時間(T_{max})後に最大値(C_{max})[1.6~3.3 μg (ペンチオピラド換算)/g、[以後、 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$]、(雄)~(雌)]に達した後、雄で15.0時間、雌で13.6時間の半減期($t_{1/2}$)で速やかに減衰した。高用量を単回経口投与した場合、投与1.1~1.3時間後に最大値[15.2~28.4 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、(雄)~(雌)]に達し、その後に雄で16.1時間、雌で16.8時間の半減期で速やかに減衰した。

ペンチオピラドの高用量投与と低用量投与でのAUC(血中薬物濃度-時間曲線下面積)の比を計算し、投与用量の比(10.0)と比較した。雄で10.4、雌で11.6であり、それぞれ投与用量の比にほぼ一致した。

ペンチオピラド

低用量を単回経口投与した場合、投与0.4~0.5時間後に最大値[1.5~3.4 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、(雄)~(雌)]に達し、その後に雄で20.0時間、雌で14.1時間の半減期で速やかに減衰した。高用量を単回経口投与した場合、投与1.0~1.3時間後に最大値[14.3~31.9 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、(雄)~(雌)]に達し、その後に雄で21.4時間、雌で17.7時間の半減期で速やかに減衰した。

ペンチオピラドの高用量投与と低用量投与でのAUCの比を計算し、投与用量の比(10.0)と比較した。雄で10.5、雌で11.9であって、それぞれ投与用量の比にほぼ一致した。

以上の結果より、ペンチオピラドを単回経口投与した場合の血漿中濃度及びAUCを比較すると、2つの用量での全身の暴露量は投与量に比例した。半減期は13.6~21.4時間であり、消失速度は一次反応に従い、2つの標識化合物の間での相違は認められなかった。雌と雄を比較すると、雌の血漿中濃度が雄に比べてやや高いが、明確な性差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三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 血漿中の薬物動態パラメータ

供試化合物	投与量 (10mg/kg)	性別	$t_{1/2}$ (時間)	T_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}\times\text{時間}$)
	10	♂	15.0	0.4	1.6	21.9
		♀	13.6	0.4	3.3	27.8
	100	♂	16.1	1.1	15.2	228.6
		♀	16.8	1.3	28.4	322.2
	10	♂	20.0	0.5	1.5	21.4
		♀	14.1	0.4	3.4	27.4
	100	♂	21.4	1.0	14.3	224.8
		♀	17.7	1.3	31.9	324.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 3 血漿中濃度(血中濃度試験:単回経口投与)[ペンチオピラド換算濃度($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)]

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	分析対象	投与後時間(時間)								
				0.25	0.50	1.0	2.0	6.0	12	24	48	72
	10	♂	血漿	1.45	1.38	1.05	0.57	0.64	0.51	0.43	0.10	0.00
		♀		3.22	3.25	1.99	0.88	0.77	0.58	0.56	0.09	0.00
	100	♂		10.41	11.28	13.15	11.50	5.00	4.64	4.34	1.08	0.00
		♀		16.32	23.56	27.43	25.15	6.38	5.58	5.54	1.21	0.00
	10	♂		1.31	1.53	1.03	0.58	0.57	0.42	0.37	0.12	0.00
		♀		3.19	3.27	2.10	0.96	0.57	0.61	0.54	0.11	0.00
	100	♂		7.94	13.02	14.30	10.77	4.85	3.99	3.77	1.22	0.00
		♀		18.61	26.62	31.84	28.27	6.89	5.03	4.94	1.24	0.00

0.00: $<0.005 \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$

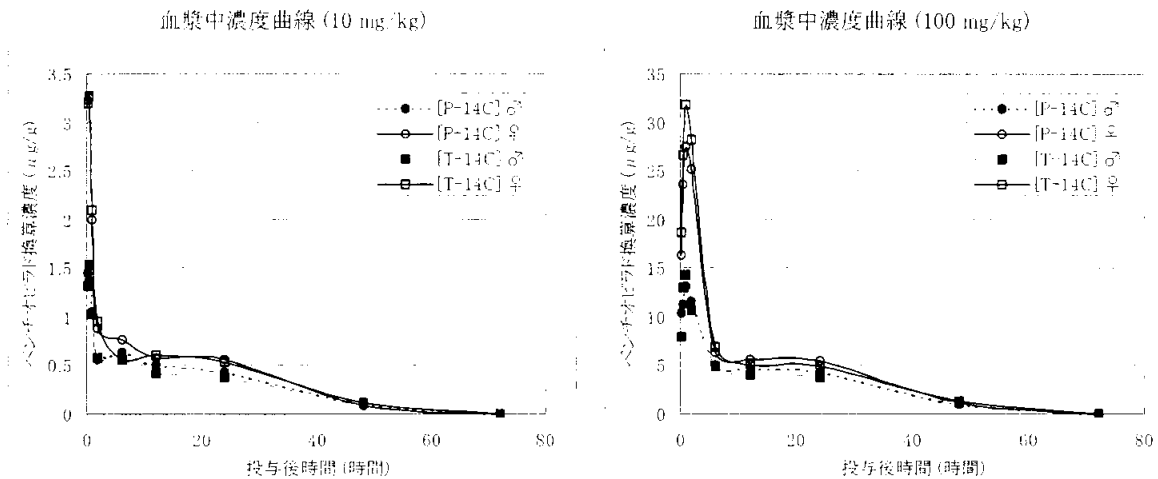


図 1 10 及び 100 mg/kg 投与における血漿中濃度曲線(0~72 時間)

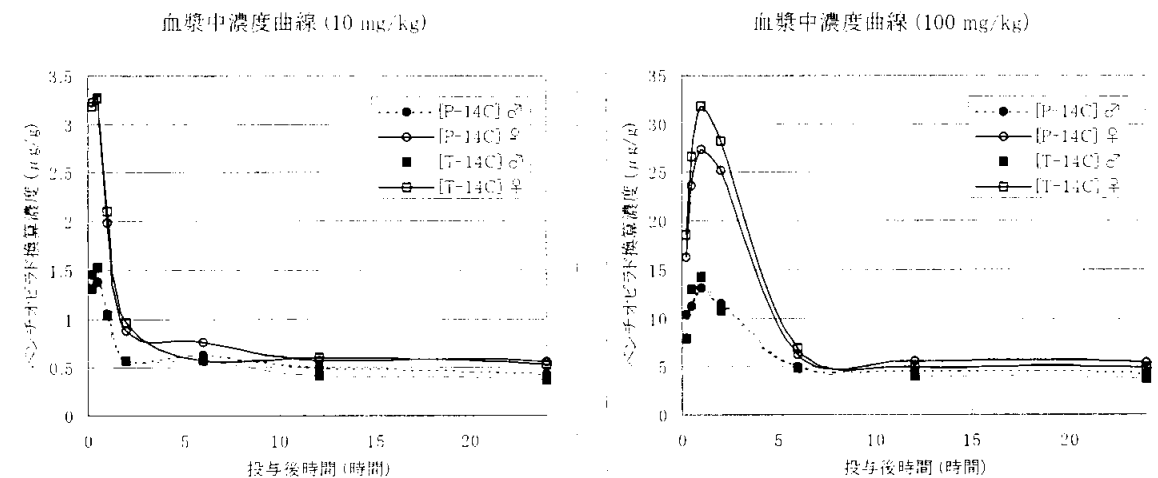


図 2 10 及び 100 mg/kg 投与における血漿中濃度曲線(0~24 時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[全血] 全血中濃度試験の各パラメータを表4に、全血中濃度の推移を表5及び図3~4に示した。

ペンチオピラド

低用量を単回経口投与した場合、投与 0.5 時間後に最大値[1.0~2.2 µg·eq/g、(雄)~(雌)]に達した後、雄で 34.1 時間、雌で 53.7 時間の半減期で減衰した。高用量を単回経口投与した場合、投与 1.0~2.0 時間後に最大値[9.2~17.9 µg·eq/g、(雄)~(雌)]に達し、その後に雄で 42.6 時間、雌で 37.2 時間の半減期で減衰した。

ペンチオピラド

低用量を単回経口投与した場合、投与 0.5 時間後に最大値[1.0~2.1 µg·eq/g、(雄)~(雌)]に達し、その後に雄で 74.6 時間、雌で 53.2 時間の半減期で減衰した。高用量を単回経口投与した場合、投与 1.0 時間後に最大値[10.0~20.6 µg·eq/g、(雄)~(雌)]に達し、その後に雄で 81.1 時間、雌で 87.1 時間の半減期で減衰した。

以上の結果より、標識化合物の半減期は ペンチオピラドでやや長い傾向が見られた。また、雌と雄の全血中濃度を比較すると、雌の濃度がやや高い傾向が認められた。

表4 全血中の薬物動態パラメータ

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	$t_{1/2}$ (時間)	T_{max} (時間)	C_{max} (µg·eq/g)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·eq/g×時間)
	10	♂	34.1	0.5	1.0	25.1
		♀	53.7	0.5	2.2	31.3
	100	♂	42.6	1.0	9.2	312.5
		♀	37.2	2.0	17.9	357.2
	10	♂	74.6	0.5	1.0	35.2
		♀	53.2	0.5	2.1	32.1
	100	♂	81.1	1.0	10.0	460.4
		♀	87.1	1.0	20.6	547.1

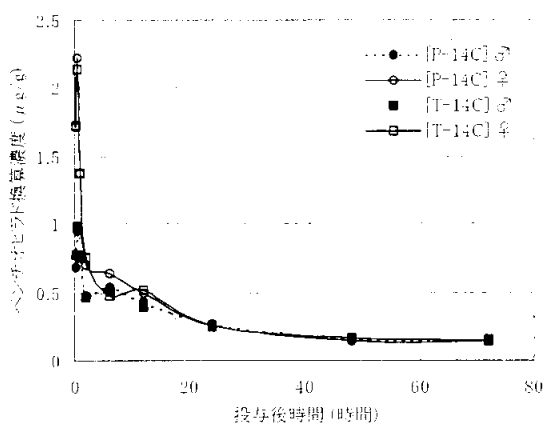
申請者注: この表は申請者が作成した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 5 全血中濃度(血中濃度試験;単回経口投与)(ベンチオピラド換算濃度($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$))

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	分析 対象	投与後時間(時間)								
				0.25	0.50	1.0	2.0	6.0	12	24	48	72
	10	♂	全血	0.68	0.95	0.77	0.48	0.54	0.43	0.27	0.16	0.14
		♀		1.72	2.22	1.37	0.70	0.64	0.50	0.26	0.14	0.14
	100	♂		4.37	8.05	9.23	8.72	4.73	4.46	3.05	1.90	1.75
		♀		8.57	15.37	17.78	17.86	5.72	5.52	3.33	1.94	1.87
	10	♂		0.77	0.98	0.75	0.47	0.51	0.39	0.25	0.17	0.16
		♀		1.73	2.14	1.37	0.75	0.48	0.52	0.26	0.17	0.14
	100	♂		4.89	8.72	10.02	8.17	4.56	4.32	3.03	2.35	2.01
		♀		10.03	15.71	20.64	19.36	6.08	4.95	3.18	2.31	2.17

全血中濃度曲線 (10 mg/kg)



全血中濃度曲線 (100 mg/kg)

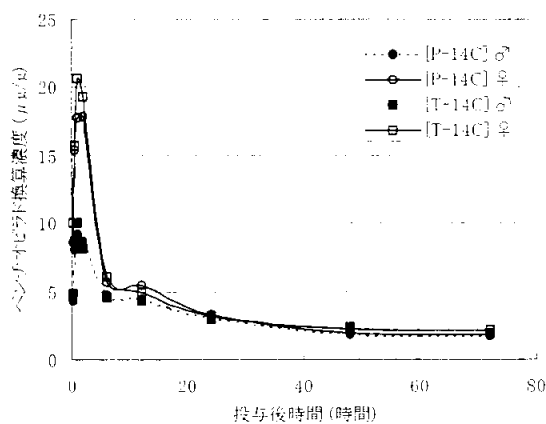
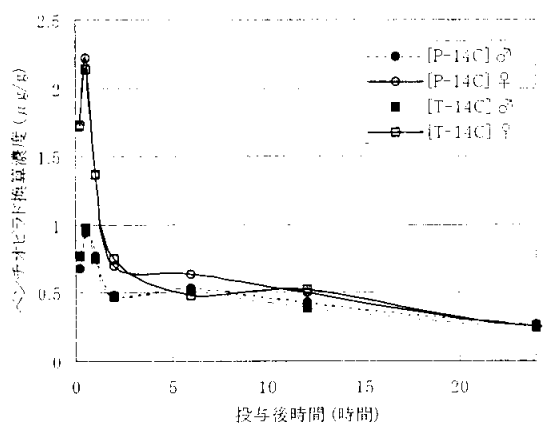


図 3 10 及び 100 mg/kg 投与における全血中濃度曲線(0~72 時間)

全血中濃度曲線 (10 mg/kg)



全血中濃度曲線 (100 mg/kg)

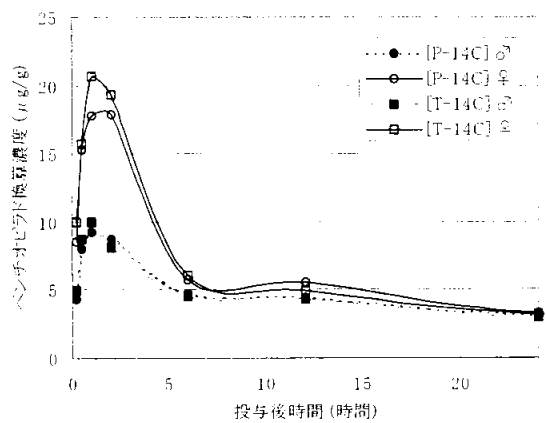


図 4 10 及び 100 mg/kg 投与における全血中濃度曲線(0~24 時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

②排泄バランス試験

尿及び糞への放射能分布を表 6～7 に示した。

ペンチオピラド

低用量を単回投与した場合、投与 96 時間後までに投与量の 91.54～93.21%が尿または糞として排泄され、このうち 69.61～77.06%が糞として排泄された。高用量を投与した場合、投与 96 時間後までに投与量の 94.60～94.71%が尿または糞として排泄され、このうち 73.69～81.99%が糞として排泄された。

ペンチオピラド

低用量を単回投与した場合、投与 96 時間後までに投与量の 91.56～92.27%が尿または糞として排泄され、このうち 71.97～78.97%が糞として排泄された。高用量を単回投与した場合、投与 96 時間後までに投与量の 91.07～93.30%が尿または糞として排泄され、このうち 72.25～84.31%が糞として排泄された。

これらの結果、投与放射エネルギーの総回収率は全ての投与群において 91%以上で、ペンチオピラドの排泄は速やかであり、主な排泄経路は糞であった。また、排泄パターンは低用量と高用量、雌雄の間で類似しており、そして標識位置の違いによる排泄速度や排泄経路の差異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三井化学アグロ株式会社にある。

表 6 尿及び糞への放射能分布(排泄バランス試験;単回経口投与、10 mg/kg)
(投与量に対する割合(%),積算値)

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	分析 対象	投与後時間(時間)					
				6	12	24	48	72	96
	10	♂	尿	0.78	6.79	11.73	13.02	13.19	13.24
			糞	NS	NS	61.95	75.43	76.85	77.06
			洗浄液	0.24	0.64	1.16	1.21	1.23	1.24
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	NS	0.06
			遺体	NS	NS	NS	NS	NS	0.26
			合計	1.02	7.43	74.84	89.66	91.27	91.86
		♀	尿	1.76	13.99	20.03	21.56	21.74	21.79
			糞	NS	NS	57.49	68.53	69.42	69.61
			洗浄液	0.51	1.27	1.75	1.79	1.80	1.81
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	NS	0.05
			遺体	NS	NS	NS	NS	NS	0.24
			合計	2.27	15.26	79.27	91.88	92.96	93.50
		♂	尿	3.14	7.45	10.85	11.62	11.75	11.80
			糞	NS	NS	68.17	78.14	78.83	78.97
			洗浄液	0.35	0.99	1.42	1.47	1.49	1.50
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	NS	0.10
			遺体	NS	NS	NS	NS	NS	0.41
			合計	3.49	8.44	80.44	91.23	92.07	92.78
♀	尿	4.91	11.01	14.47	15.57	15.81	15.87		
	糞	NS	NS	60.49	70.87	71.80	71.97		
	洗浄液	1.21	2.42	3.58	3.66	3.69	3.72		
	胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	NS	0.07		
	遺体	NS	NS	NS	NS	NS	0.36		
	合計	6.12	13.43	78.54	90.10	91.30	91.99		

NS: サンプルなし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 7 尿及び糞への放射能分布(排泄バランス試験;単回経口投与、100 mg/kg)
(投与量に対する割合(%),積算値)

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	分析対象	投与後時間(時間)					
				6	12	24	48	72	96
	10	♂	尿	3.65	6.11	9.84	10.76	10.87	10.91
			糞	NS	NS	70.16	81.19	81.87	81.99
			洗浄液	0.53	0.86	1.54	1.61	1.69	1.81
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	NS	0.06
			遺体	NS	NS	NS	NS	NS	0.29
			合計	4.18	6.97	81.54	93.56	94.43	95.06
		♀	尿	3.94	8.04	16.56	17.93	18.12	18.18
			糞	NS	NS	63.57	72.73	73.52	73.69
			洗浄液	0.49	1.77	2.58	2.66	2.69	2.73
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	NS	0.06
			遺体	NS	NS	NS	NS	NS	0.26
			合計	4.43	9.81	82.71	93.32	94.33	94.92
	10	♂	尿	2.31	4.34	6.67	7.19	7.30	7.34
			糞	NS	NS	76.70	83.46	84.19	84.31
			洗浄液	0.46	0.74	1.58	1.61	1.63	1.65
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	NS	0.09
			遺体	NS	NS	NS	NS	NS	0.37
			合計	2.77	5.08	84.95	92.26	93.12	93.76
		♀	尿	5.34	11.17	15.35	16.13	16.28	16.33
			糞	NS	NS	66.00	71.58	72.15	72.25
			洗浄液	1.01	1.60	2.38	2.43	2.45	2.49
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	NS	0.06
			遺体	NS	NS	NS	NS	NS	0.32
			合計	6.35	12.77	83.73	90.14	90.88	91.45

NS: サンプルなし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

③胆汁排泄試験

胆汁、尿、糞及び洗浄液への放射能分布を表 8～9 に示した。

ペンチオピラド

胆管にカニューレを施したラットに低用量を単回投与した場合、投与 72 時間後までに投与量の 94.86～99.13%が排泄され、このうち、投与量の 65.70～66.63%が胆汁中に排泄された。高用量の場合、投与 72 時間後までに投与量の 99.89～101.28%が排泄され、このうち、投与量の 65.69～74.62%が胆汁中に排泄された。

ペンチオピラド

低用量を単回投与した場合、投与 72 時間後までに投与量の 94.13～95.59%が排泄され、このうち、投与量の 70.95～74.31%が胆汁中に排泄された。高用量の場合、投与 72 時間後までに投与量の 96.40～96.80%が排泄され、このうち、投与量の 62.81～81.07%が胆汁中に排泄された。

胆汁排泄試験の結果から計算された吸収率を表 10 に示した。83.87～91.91%となり、高い吸収率を示した。

以上の結果より、ペンチオピラドは消化管より高い割合で吸収され、主に胆汁を經由して速やかに体外へ排泄されと考えられた。また、雌雄、投与量または標識位置の違いによる排泄速度、排泄経路及び吸収率の顕著な差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三井化学アグロ株式会社にある。

表 8 胆汁、尿及び糞における放射能分布(胆汁排泄試験;単回経口投与、10 mg/kg)

(投与量に対する割合(%)、積算値)

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	分析 対象	投与後時間(時間)				
				6	12	24	48	72
	10	♂	胆汁	62.82	65.77	66.22	66.59	66.64
			尿	11.15	12.56	13.38	13.75	13.84
			糞	NS	NS	9.05	11.69	12.19
			洗浄液	1.15	1.63	1.89	2.04	2.19
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	0.09
			遺体	NS	NS	NS	NS	1.20
			合計	75.12	79.96	90.54	94.07	96.15
		♀	胆汁	60.86	64.40	65.35	65.65	65.70
			尿	14.66	16.66	17.78	18.21	18.27
			糞	NS	NS	10.20	13.07	13.25
			洗浄液	1.38	1.72	1.84	1.87	1.91
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	0.03
			遺体	NS	NS	NS	NS	0.22
			合計	76.90	82.78	95.17	98.80	99.38
	10	♂	胆汁	66.21	69.71	70.70	70.87	70.94
			尿	11.17	12.19	12.52	12.70	12.77
			糞	NS	NS	6.26	8.08	8.34
			洗浄液	1.57	1.85	1.96	2.00	2.06
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	0.04
			遺体	NS	NS	NS	NS	0.82
			合計	78.95	83.75	91.44	93.65	94.97
		♀	胆汁	70.21	72.79	73.88	74.20	74.31
			尿	6.45	7.34	7.87	8.26	8.39
			糞	NS	NS	6.70	9.62	10.23
			洗浄液	1.71	2.22	2.38	2.46	2.66
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	0.17
			遺体	NS	NS	NS	NS	0.61
			合計	78.37	82.35	90.83	94.54	96.37

NS: サンプルなし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 9 胆汁、尿及び糞における放射能分布(胆汁排泄試験;単回経口投与、100 mg/kg)
(投与量に対する割合(%)、積算値)

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	分析 対象	投与後時間(時間)				
				6	12	24	48	72
	100	♂	胆汁	62.92	70.26	72.97	74.56	74.62
			尿	12.85	13.65	14.41	14.82	14.88
			糞	NS	NS	7.85	9.55	9.69
			洗浄液	1.35	1.80	1.96	2.03	2.06
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	0.04
			遺体	NS	NS	NS	NS	0.35
			合計	77.12	85.71	97.19	100.96	101.64
		♀	胆汁	51.82	60.53	63.82	65.59	65.69
			尿	12.56	15.09	16.35	16.96	17.02
			糞	NS	NS	10.28	12.74	12.93
			洗浄液	2.78	3.81	4.05	4.15	4.23
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	0.04
			遺体	NS	NS	NS	NS	0.84
			合計	67.16	79.43	94.50	99.44	100.75
	100	♂	胆汁	63.93	75.27	79.53	81.02	81.07
			尿	1.96	4.12	4.62	4.88	5.02
			糞	NS	NS	5.13	7.47	7.97
			洗浄液	1.17	1.81	2.19	2.25	2.31
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	0.07
			遺体	NS	NS	NS	NS	0.52
			合計	67.02	81.20	91.47	95.62	96.96
		♀	胆汁	43.14	54.29	58.62	62.49	62.80
			尿	12.84	15.13	15.96	16.63	16.75
			糞	NS	NS	8.01	10.80	11.23
			洗浄液	4.64	5.40	5.74	5.85	6.00
			胃腸管と 内容物	NS	NS	NS	NS	0.06
			遺体	NS	NS	NS	NS	0.73
			合計	60.62	74.82	88.33	95.77	97.57

NS: サンプルなし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 10 胆汁排泄試験結果を基にした吸収率(%)

供試化合物	投与量 (mg/kg)	性別	放射能分布 (投与量に対する割合(%))				吸収率 ¹⁾
			胆汁	尿	洗浄液	遺体	
	10	♂	66.63	13.84	2.20	1.20	83.87
		♀	65.70	18.27	1.91	0.22	86.10
	100	♂	74.62	14.89	2.06	0.35	91.91
		♀	65.69	17.02	4.23	0.84	87.78
	10	♂	70.94	12.76	2.07	0.82	86.59
		♀	74.31	8.39	2.66	0.61	85.97
	100	♂	81.07	5.02	2.31	0.52	88.92
		♀	62.80	16.75	6.00	0.73	86.28

1): 吸収率の計算方法

吸収率 A(%)は、胆汁排泄試験の結果から、以下の計算式に従って求めた。

$$A=U+B+C+D$$

ここで、U: 尿における放射能分布 B: 胆汁における放射能分布

C: 洗浄液における放射能分布 D: 遺体における放射能分布

④体内分布試験

血球、全血及び肝臓中濃度の血漿中濃度に対する比を、消失相半減期と共に表 11 に示した。各組織中濃度の推移とその半減期を表 12～15 に、また投与量に対する分布率を表 16～19 に示した。

ペンチオピラド

低用量を投与した場合、全ての組織で投与 1.0 時間後に最高濃度となり、以後は全血(21.8～29.6 時間)と血球(33.5～58.8 時間)を除いた全ての組織で半減期 20.7 時間以下で速やかに減衰した。また、72 時間後にはほとんどの組織中濃度は血漿中濃度(0.046～0.057 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)と同等かそれ以下となったが、一部の組織ではそれを上回った。この中で最も濃度が高い組織は、肝臓(0.140～0.228 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)、血球(0.239～0.247 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)であった。高用量で投与した場合も半減期及び組織/血漿の割合の傾向は低用量と同様であり、全ての組織で投与 1.0 時間後に最高濃度となり、以後は全血(24.2～29.8 時間)と血球(42.4～62.6 時間)を除いて半減期 18.0 時間以下で速やかに減衰した。また、72 時間後の組織中濃度は、血漿で 0.627～0.695 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であるのに対して、肝臓で 1.133～1.431 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、血球で 2.673～3.438 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。

ペンチオピラド

低用量を単回投与した場合、全ての組織で投与 1.0 時間後に最高濃度となり、以後は全血(23.4～32.1 時間)と血球(56.4～101.7 時間)を除いた全ての組織で半減期 24.7 時

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

間以下で速やかに減衰した。また、72 時間後にはほとんどの組織中濃度が血漿中濃度(0.042~0.046 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)と同等かそれ以下となったが、一部の組織ではそれを上回った。この中で最も濃度が高い組織は肝臓(0.290~0.323 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)、血球(0.240~0.296 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)であった。高用量で投与した場合も半減期及び組織/血漿の割合の傾向は低用量と同様であり、全ての組織で投与 1.0 時間後に最高濃度となり、以後は全血(22.1~46.4 時間)と血球(71.1~390.1 時間)を除いて半減期 23.9 時間以下で速やかに減衰した。また、72 時間後の組織中濃度は、血漿で 0.644~0.789 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であるのに対して、肝臓で 2.818~3.622 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、血球で 3.011~3.575 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。

投与量に対する分布率(表 16~19)に示す様に、投与群における生体内放射能残量(各時点での合計値)は、投与 1 時間後で投与量の 55.83~71.23%(雄)または 57.00~86.38%(雌)、24 時間後で 7.36~13.15%(雄)または 7.53~15.90%(雌)、48 時間後で 0.74~1.73%(雄)または 1.01~1.67%(雌)、72 時間後で 0.38~0.79%(雄)または 0.44~0.85%(雌)であり、経時的に速やかに減衰した。このことからペンチオピラドとその代謝物が速やかに体外へ排泄されたことが確認された。

以上の結果から、雌雄または標識位置の違いによって、組織濃度やその半減期に顕著な差は認められなかった。体内分布試験では、投与用量にかかわらず、血漿中の半減期は 11.6~17.8 時間の範囲であり、消失速度は一次反応に従った。肝臓をはじめ組織中の半減期は血漿の半減期と同等かそれ以下であったので、それらの結果から蓄積性をみるための反復投与試験は実施しなかった。

表 11 血球、全血及び肝臓中濃度の血漿中濃度に対する割合(組織/血漿)

分析 試料	投与群		投与後時間(時間)									
	供試 化合物	投与量 (mg/kg)	♂					♀				
			1.0	24	48	72	$t_{1/2}^{(1)}$	1.0	24	48	72	$t_{1/2}^{(1)}$
血球		10	0.50	1.92	4.42	4.21	58.8	0.42	1.73	3.70	5.39	33.5
		10	0.30	1.00	3.74	5.67	101.7	0.23	1.37	4.59	6.49	56.4
		100	0.47	2.23	4.13	3.85	62.6	0.40	2.60	4.76	5.49	42.4
		100	0.30	1.07	3.37	3.82	390.1	0.21	1.24	4.55	5.55	71.1
全血		10	0.63	1.58	2.71	2.32	29.6	0.57	1.37	2.51	3.18	21.8
		10	0.51	0.90	2.49	3.33	32.1	0.50	1.01	3.01	3.69	23.4
		100	0.62	1.71	2.69	2.04	29.8	0.57	1.81	3.56	2.91	24.2
		100	0.51	0.74	2.28	2.32	46.4	0.51	0.95	2.90	2.61	22.1
肝臓		10	9.28	2.71	2.91	4.01	13.3	5.56	2.29	2.38	3.05	10.9
		10	11.11	3.10	7.30	7.64	13.7	7.11	3.84	6.93	6.36	11.9
		100	10.21	2.63	2.39	2.06	11.4	4.73	2.24	1.94	1.81	10.7
		100	12.23	2.76	5.64	4.59	14.4	4.54	2.57	4.43	4.37	12.7

1): 消失相半減期(時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 12 組織内濃度と半減期(体内分布試験;単回経口投与、ペンチオピラド、10 mg/kg)
(ペンチオピラド換算濃度(μg・eq/g))

分析対象	投与後時間(時間)									
	♂					♀				
	1.0	24	48	72	t _{1/2} ¹⁾	1.0	24	48	72	t _{1/2} ¹⁾
副腎	1.096	0.100	0.036	0.022	13.0	3.518	0.171	0.068	0.050	12.1
全血	0.725	0.256	0.163	0.132	29.6	1.587	0.268	0.176	0.146	21.8
骨	0.384	0.057	0.019	0.010	13.6	0.777	0.057	0.017	0.012	11.9
骨髄	0.532	0.096	0.025	0.011	12.7	0.846	0.094	0.025	0.022	13.4
脳	0.322	0.030	0.009	0.006	12.4	1.023	0.034	0.010	0.008	10.6
眼	0.311	0.050	0.011	0.006	12.2	0.666	0.049	0.015	0.008	11.5
脂肪	5.543	0.084	0.024	0.014	8.6	5.832	0.134	0.033	0.019	8.9
心	0.744	0.119	0.050	0.045	17.8	2.247	0.134	0.053	0.047	13.2
胃	22.898	0.052	0.012	0.017	7.2	13.308	0.082	0.017	0.021	7.9
胃内容物	4.309	0.008	0.001	0.000	3.9	1.260	0.162	0.001	0.000	4.5
腸管	54.789	1.122	0.069	0.027	6.4	32.832	1.050	0.103	0.044	7.4
腸内容物	27.663	2.854	0.094	0.021	6.6	17.172	3.346	0.269	0.064	8.5
腎	1.976	0.119	0.040	0.029	12.0	4.270	0.135	0.046	0.030	10.4
肝	10.747	0.440	0.176	0.228	13.3	15.528	0.448	0.168	0.140	10.9
肺	0.501	0.066	0.023	0.021	15.5	1.492	0.079	0.032	0.026	12.6
リンパ腺	3.501	0.099	0.024	0.015	9.3	5.513	0.125	0.035	0.020	9.1
筋(腿)	0.505	0.054	0.015	0.010	12.8	1.335	0.061	0.016	0.015	11.1
卵巣	NA	NA	NA	NA	NA	3.225	0.170	0.068	0.057	12.7
血球	0.579	0.312	0.268	0.239	58.8	1.172	0.338	0.260	0.247	33.5
脾	1.029	0.098	0.023	0.020	12.4	3.143	0.108	0.031	0.022	10.2
下垂体	0.444	0.086	0.035	0.015	15.0	1.290	0.116	0.029	0.021	12.1
血漿	1.158	0.163	0.061	0.057	16.4	2.795	0.195	0.070	0.046	12.4
前立腺	0.824	0.173	0.020	0.010	10.8	NA	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.405	0.068	0.025	0.021	16.7	1.316	0.076	0.038	0.030	13.7
脾	0.471	0.103	0.042	0.045	20.7	1.167	0.128	0.054	0.042	15.2
精巣	0.390	0.057	0.015	0.010	13.4	NA	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.396	0.065	0.017	0.010	13.3	1.095	0.071	0.025	0.013	11.6
甲状腺	0.563	0.104	0.041	0.034	17.6	1.432	0.116	0.066	0.027	13.1
膀胱	2.601	1.276	0.040	0.027	9.6	2.837	0.249	0.025	0.014	9.0
子宮	NA	NA	NA	NA	NA	3.320	0.100	0.030	0.014	9.4
遺体	0.544	0.111	0.024	0.017	13.8	1.366	0.101	0.030	0.022	12.1

NA: 該当せず

0.000: 0.0005 未満

1): 消失相半減期(時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 13 組織内濃度と半減期(体内分布試験;単回経口投与、ペンチオピラド、100 mg/kg)
(ペンチオピラド換算濃度($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$))

分析対象	投与後時間(時間)									
	♂					♀				
	1.0	24	48	72	$t_{1/2}^{1)}$	1.0	24	48	72	$t_{1/2}^{1)}$
副腎	18.339	0.847	0.410	0.246	12.1	66.724	1.388	0.532	0.358	9.9
全血	8.482	2.353	2.008	1.415	29.8	16.945	2.929	2.545	1.819	24.2
骨	7.572	0.472	0.211	0.096	11.9	13.401	0.539	0.194	0.120	10.9
骨髄	10.368	0.833	0.333	0.139	11.9	13.806	0.771	0.329	0.160	11.6
脳	5.462	0.329	0.102	0.066	11.4	20.481	0.414	0.119	0.105	9.7
眼	4.063	0.394	0.130	0.064	12.1	11.576	0.555	0.165	0.088	10.4
脂肪	126.602	0.761	0.268	0.145	7.7	254.699	1.081	0.358	0.208	7.4
心	9.411	1.016	0.560	0.387	16.2	27.847	1.278	0.670	0.595	13.6
胃	543.572	0.691	0.133	0.130	6.2	409.480	0.484	0.168	0.195	6.9
胃内容物	279.688	0.449	0.009	0.000	3.2	54.722	0.057	0.005	0.015	6.1
腸管	290.349	6.613	0.436	0.238	6.9	167.479	7.226	0.581	0.192	7.2
腸内容物	265.081	27.024	1.174	0.271	6.9	251.182	23.005	1.700	0.381	7.4
腎	19.708	0.963	0.392	0.249	11.8	40.624	1.195	0.506	0.324	10.8
肝	139.296	3.617	1.785	1.431	11.4	140.525	3.612	1.385	1.133	10.7
肺	6.623	0.566	0.300	0.233	15.5	24.064	0.824	0.412	0.280	11.8
リンパ腺	68.846	0.692	0.251	0.142	8.4	173.363	1.019	0.344	0.212	7.8
筋(腿)	7.877	0.498	0.182	0.113	12.0	18.948	0.587	0.173	0.146	10.4
卵巣	NA	NA	NA	NA	NA	53.713	1.202	0.552	0.381	10.6
血球	6.453	3.076	3.086	2.673	62.6	11.738	4.207	3.404	3.438	42.4
脾	32.645	0.710	0.261	0.231	10.4	62.946	0.954	0.331	0.243	9.3
下垂体	6.743	0.769	0.372	0.122	12.9	22.558	1.121	0.412	0.264	11.5
血漿	13.643	1.376	0.747	0.695	17.3	29.722	1.616	0.715	0.627	13.3
前立腺	24.817	0.759	0.256	0.106	9.4	NA	NA	NA	NA	NA
皮膚	6.426	0.650	0.288	0.194	14.6	24.096	0.966	0.349	0.287	11.5
脾	6.508	0.937	0.504	0.375	18.0	18.073	1.271	0.592	0.555	14.7
精巣	5.506	0.513	0.159	0.095	12.3	NA	NA	NA	NA	NA
胸腺	5.641	0.527	0.199	0.099	12.6	16.447	0.700	0.251	0.139	10.8
甲状腺	9.420	0.967	0.445	0.334	15.3	7.044	1.302	0.434	0.340	16.2
膀胱	82.231	1.174	0.254	0.281	8.9	71.090	1.164	0.233	0.231	8.8
子宮	NA	NA	NA	NA	NA	44.482	0.983	0.322	0.194	9.5
遺体	10.399	1.367	0.268	0.160	11.6	23.399	1.365	0.280	0.195	10.3

NA: 該当せず

0.000: 0.0005 未満

1): 消失相半減期(時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 14 組織内濃度と半減期(体内分布試験;単回経口投与、ペンチオピラド、10 mg/kg)
(ペンチオピラド換算濃度($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$))

分析対象	投与後時間(時間)									
	♂					♀				
	1.0	24	48	72	$t_{1/2}$ ¹⁾	1.0	24	48	72	$t_{1/2}$ ¹⁾
副腎	6.065	0.126	0.086	0.048	11.1	2.740	0.206	0.095	0.069	13.9
全血	0.708	0.287	0.215	0.141	32.1	1.519	0.305	0.192	0.168	23.4
骨	0.543	0.126	0.082	0.052	22.0	0.615	0.124	0.073	0.055	21.3
骨髓	0.466	0.090	0.041	0.032	18.7	0.795	0.088	0.043	0.034	16.2
脳	0.283	0.026	0.020	0.011	16.6	0.951	0.039	0.018	0.014	12.3
眼	0.211	0.037	0.018	0.012	17.5	0.486	0.050	0.018	0.015	14.4
脂肪	2.228	0.063	0.064	0.039	13.7	3.876	0.111	0.053	0.042	11.6
心	0.762	0.091	0.080	0.042	18.7	2.003	0.147	0.079	0.062	15.0
胃	29.965	0.238	0.068	0.047	8.0	13.741	0.224	0.061	0.051	9.1
胃内容物	8.542	0.261	0.003	0.011	6.8	4.499	0.065	0.005	0.004	6.9
腸管	51.317	2.206	0.179	0.051	7.1	35.523	1.732	0.229	0.077	8.1
腸内容物	42.094	7.810	0.338	0.080	7.5	42.075	5.569	0.409	0.172	8.6
腎	3.212	0.282	0.164	0.093	14.8	6.480	0.337	0.144	0.110	12.6
肝	15.392	0.994	0.630	0.323	13.7	21.561	1.169	0.442	0.290	11.9
肺	0.836	0.146	0.096	0.058	19.6	2.024	0.232	0.102	0.085	16.0
リンパ腺	2.976	0.098	0.071	0.043	12.6	4.598	0.158	0.057	0.046	11.1
筋(腿)	0.418	0.045	0.029	0.017	16.5	1.232	0.049	0.027	0.022	13.1
卵巣	NA	NA	NA	NA	NA	2.646	0.207	0.099	0.111	16.1
血球	0.412	0.321	0.322	0.240	101.7	0.698	0.415	0.293	0.296	56.4
脾	1.087	0.094	0.059	0.030	14.6	2.218	0.114	0.115	0.043	14.0
下垂体	0.423	0.079	0.028	0.027	17.9	1.066	0.097	0.054	0.032	14.8
血漿	1.385	0.321	0.086	0.042	14.0	3.035	0.304	0.064	0.046	11.6
前立腺	1.106	0.089	0.046	0.030	14.4	NA	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.492	0.076	0.050	0.031	19.0	1.494	0.100	0.056	0.041	14.6
脾	0.431	0.121	0.086	0.052	24.7	1.203	0.155	0.097	0.068	18.2
精巣	0.301	0.054	0.030	0.019	18.5	NA	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.336	0.075	0.055	0.035	23.3	1.088	0.105	0.067	0.040	16.0
甲状腺	0.521	0.166	0.066	0.046	20.0	1.229	0.150	0.091	0.070	18.2
膀胱	12.647	0.218	0.107	0.042	9.2	9.548	0.187	0.105	0.035	9.5
子宮	NA	NA	NA	NA	NA	1.851	0.107	0.062	0.036	13.4
遺体	0.541	0.155	0.052	0.033	17.4	0.985	0.128	0.045	0.034	14.8

NA: 該当せず

1): 消失相半減期(時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 15 組織内濃度と半減期(体内分布試験;単回経口投与、ペンチオピラド、100mg/kg)
(ペンチオピラド換算濃度($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$))

分析対象	投与後時間(時間)									
	♂					♀				
	1.0	24	48	72	$t_{1/2}^D$	1.0	24	48	72	$t_{1/2}^D$
副腎	14.222	0.991	0.652	0.539	16.1	63.897	1.649	0.850	0.654	11.5
全血	5.911	2.337	2.225	1.833	46.4	18.573	3.350	2.625	1.679	22.1
骨	7.977	1.099	0.753	0.624	20.6	12.622	1.071	0.563	0.585	16.8
骨髓	10.373	0.801	0.505	0.351	15.5	18.130	0.675	0.372	0.379	13.6
脳	4.131	0.262	0.192	0.133	15.6	22.792	0.380	0.220	0.159	10.7
眼	3.104	0.279	0.163	0.162	17.6	7.832	0.474	0.209	0.172	13.4
脂肪	61.172	0.425	0.518	0.374	11.0	80.016	0.819	0.717	0.408	10.4
心	8.708	1.006	0.753	0.587	19.7	29.890	1.217	0.997	0.655	14.2
胃	554.975	1.548	0.708	0.526	7.6	755.044	4.460	0.893	0.591	7.2
胃内容物	216.820	0.315	0.032	0.035	5.8	258.742	10.880	0.094	0.042	5.3
腸管	338.713	15.004	1.507	0.525	7.6	244.160	15.799	2.395	0.428	7.9
腸内容物	237.539	43.180	5.812	0.740	8.5	283.766	106.411	4.699	0.483	7.4
腎	25.680	2.600	1.339	0.998	15.9	61.730	3.331	1.419	1.020	12.5
肝	142.466	8.706	5.514	3.622	14.4	165.381	9.017	4.014	2.818	12.7
肺	7.600	1.484	0.954	0.758	22.4	31.220	2.139	1.206	0.823	14.4
リンパ腺	44.314	1.103	0.510	0.407	11.1	97.802	1.330	0.631	0.358	9.4
筋(腿)	6.305	0.443	0.262	0.203	15.2	21.462	0.577	0.337	0.198	11.3
卵巣	NA	NA	NA	NA	NA	53.581	1.577	0.859	0.608	11.8
血球	3.439	3.368	3.297	3.011	390.1	7.611	4.359	4.123	3.575	71.1
脾	9.970	0.791	0.496	0.378	16.1	44.546	1.097	0.664	0.397	11.3
下垂体	4.511	0.755	0.317	0.399	20.3	16.567	1.034	0.395	0.380	13.4
血漿	11.653	3.150	0.978	0.789	17.8	36.464	3.511	0.907	0.644	12.2
前立腺	11.378	0.857	0.430	0.306	14.3	NA	NA	NA	NA	NA
皮膚	3.783	0.624	0.377	0.382	22.4	24.521	1.084	0.538	0.395	12.6
脾	6.202	0.997	0.868	0.645	23.9	21.241	1.152	0.989	0.677	15.8
精巣	3.413	0.477	0.294	0.212	18.7	NA	NA	NA	NA	NA
胸腺	4.882	0.664	0.514	0.374	20.7	18.121	0.905	0.525	0.389	13.7
甲状腺	5.946	1.528	0.680	0.536	20.5	21.161	1.577	0.765	0.613	14.5
膀胱	32.199	1.702	0.799	0.395	11.8	35.768	2.578	0.797	0.325	10.8
子宮	NA	NA	NA	NA	NA	32.484	1.032	0.559	0.371	11.8
遺体	10.578	1.268	0.481	0.358	14.8	22.899	1.033	0.465	0.345	12.3

NA: 該当せず

1): 消失相半減期(時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 16 体内分布(体内分布試験; 単回経口投与、ペンチオピラド、10 mg/kg)
(投与放射エネルギーに対する割合(%))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	1.0	24	48	72	1.0	24	48	72
副腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00
全血	0.46	0.17	0.11	0.09	1.03	0.17	0.11	0.09
骨	0.02	0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00
骨髓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.03	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00
眼	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
脂肪	0.14	0.00	0.00	0.00	0.19	0.01	0.00	0.00
心	0.03	0.00	0.00	0.00	0.10	0.01	0.00	0.00
胃	2.05	0.00	0.00	0.00	1.33	0.01	0.00	0.00
胃内容物	2.32	0.01	0.00	0.00	0.95	0.20	0.00	0.00
腸管	24.17	0.57	0.05	0.02	15.24	0.62	0.07	0.03
腸内容物	18.50	6.72	0.27	0.04	21.09	7.35	0.78	0.09
腎	0.17	0.01	0.00	0.00	0.40	0.01	0.00	0.00
肝	3.40	0.23	0.09	0.12	5.30	0.24	0.09	0.07
肺	0.04	0.00	0.00	0.00	0.12	0.01	0.00	0.00
リンパ腺	0.19	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00	0.00
筋(腿)	0.05	0.01	0.00	0.00	0.18	0.01	0.00	0.00
卵巣	NA	NA	NA	NA	0.04	0.00	0.00	0.00
血球	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
脾	0.02	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血漿	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
前立腺	0.01	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.05	0.01	0.00	0.00	0.12	0.01	0.01	0.00
脾	0.01	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00
精巣	0.06	0.01	0.00	0.00	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.01	0.00	0.00	0.00	0.04	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
膀胱	0.01	0.02	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
子宮	NA	NA	NA	NA	0.14	0.00	0.00	0.00
遺体	4.07	0.89	0.20	0.15	10.28	0.79	0.24	0.18
合計	55.83	8.66	0.74	0.43	57.00	9.45	1.32	0.48

NA: 該当せず

NC: 計算せず

0.00: 0.01 未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 17 体内分布(体内分布試験;単回経口投与、ペンチオピラド、100mg/kg)
(投与放射エネルギーに対する割合(%))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	1.0	24	48	72	1.0	24	48	72
副腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00
全血	0.56	0.16	0.13	0.09	1.10	0.19	0.17	0.12
骨	0.03	0.00	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00
骨髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.05	0.00	0.00	0.00	0.27	0.01	0.00	0.00
眼	0.01	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00
脂肪	0.44	0.00	0.00	0.00	0.75	0.01	0.00	0.00
心	0.03	0.00	0.00	0.00	0.13	0.01	0.00	0.00
胃	5.06	0.01	0.00	0.00	4.21	0.00	0.00	0.00
胃内容物	5.48	0.03	0.00	0.00	2.63	0.01	0.00	0.00
腸管	11.44	0.39	0.03	0.01	8.34	0.48	0.04	0.01
腸内容物	19.89	5.41	0.27	0.04	23.11	5.52	0.46	0.06
腎	0.16	0.01	0.00	0.00	0.39	0.01	0.00	0.00
肝	4.45	0.19	0.09	0.08	5.22	0.19	0.07	0.05
肺	0.05	0.00	0.00	0.00	0.22	0.01	0.00	0.00
リンパ腺	0.08	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00
筋(腿)	0.08	0.01	0.00	0.00	0.21	0.01	0.00	0.00
卵巣	NA	NA	NA	NA	0.06	0.00	0.00	0.00
血球	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
脾	0.09	0.00	0.00	0.00	0.17	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血漿	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
前立腺	0.03	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.07	0.01	0.00	0.00	0.20	0.01	0.01	0.00
脾	0.02	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00
精巣	0.08	0.01	0.00	0.00	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.02	0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
膀胱	0.06	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00
子宮	NA	NA	NA	NA	0.14	0.00	0.00	0.00
遺体	8.14	1.12	0.22	0.14	17.66	1.07	0.23	0.16
合計	56.34	7.36	0.77	0.38	65.39	7.53	1.01	0.44

NA: 該当せず

NC: 計算せず

0.00: 0.01 未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 18 体内分布(体内分布試験;単回経口投与、ペンチオピラド、10mg/kg)
(投与放射エネルギーに対する割合(%))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	1.0	24	48	72	1.0	24	48	72
副腎	0.03	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00
全血	0.45	0.19	0.13	0.09	1.12	0.18	0.12	0.11
骨	0.02	0.00	0.00	0.00	0.03	0.01	0.00	0.00
骨髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.02	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00
眼	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
脂肪	0.13	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00
心	0.03	0.00	0.00	0.00	0.09	0.01	0.00	0.00
胃	2.30	0.02	0.01	0.00	1.39	0.02	0.01	0.00
胃内容物	1.68	0.13	0.00	0.00	1.10	0.03	0.00	0.00
腸管	22.56	1.27	0.10	0.04	17.18	0.83	0.16	0.05
腸内容物	34.30	9.58	0.51	0.14	47.81	8.32	0.73	0.22
腎	0.25	0.02	0.01	0.01	0.70	0.03	0.01	0.01
肝	4.94	0.52	0.28	0.17	7.83	0.55	0.22	0.14
肺	0.07	0.01	0.01	0.00	0.22	0.02	0.01	0.01
リンパ腺	0.03	0.00	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.00
筋(腿)	0.05	0.01	0.00	0.00	0.16	0.01	0.00	0.00
卵巣	NA	NA	NA	NA	0.03	0.00	0.00	0.00
血球	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
脾	0.03	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血漿	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
前立腺	0.02	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.05	0.01	0.01	0.00	0.19	0.02	0.01	0.01
脾	0.01	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00
精巣	0.04	0.01	0.00	0.00	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.01	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
膀胱	0.08	0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00
子宮	NA	NA	NA	NA	0.07	0.00	0.00	0.00
遺体	4.13	1.33	0.40	0.29	7.86	0.94	0.35	0.27
合計	71.23	13.15	1.48	0.76	86.38	10.97	1.65	0.85

NA: 該当せず

NC: 計算せず

0.00: 0.01 未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 19 体内分布(体内分布試験;単回経口投与、ペンチオピラド、100 mg/kg)
(投与放射エネルギーに対する割合(%))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	1.0	24	48	72	1.0	24	48	72
副腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00
全血	0.37	0.15	0.14	0.11	1.16	0.21	0.16	0.10
骨	0.04	0.00	0.00	0.00	0.08	0.01	0.00	0.00
骨髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.04	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.00	0.00
眼	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
脂肪	0.18	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.00	0.00
心	0.03	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00
胃	4.47	0.01	0.01	0.00	7.43	0.04	0.01	0.01
胃内容物	4.95	0.02	0.00	0.00	8.88	1.26	0.00	0.00
腸管	14.34	0.78	0.08	0.03	9.87	0.81	0.16	0.03
腸内容物	27.49	6.70	0.83	0.13	28.32	12.25	0.70	0.09
腎	0.20	0.02	0.01	0.01	0.53	0.03	0.01	0.01
肝	4.29	0.41	0.25	0.17	5.17	0.43	0.20	0.13
肺	0.08	0.01	0.01	0.01	0.31	0.02	0.01	0.01
リンパ腺	0.05	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00
筋(腿)	0.07	0.01	0.00	0.00	0.27	0.01	0.00	0.00
卵巣	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
血球	NA	NA	NA	NA	0.06	0.00	0.00	0.00
脾	0.02	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血漿	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
前立腺	0.01	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.05	0.01	0.01	0.01	0.52	0.02	0.01	0.01
脾	0.02	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00
精巣	0.05	0.01	0.00	0.00	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.01	0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
膀胱	0.02	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00
子宮	NA	NA	NA	NA	0.11	0.00	0.00	0.00
遺体	7.85	0.97	0.38	0.29	16.63	0.78	0.36	0.27
合計	64.65	9.11	1.73	0.79	80.49	15.90	1.67	0.67

NA: 該当せず

NC: 計算せず

0.00: 0.01 未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

⑤代謝物の同定と定量

尿、糞及び胆汁の試料において、同定あるいは構造が推定された代謝物を以下に示した。

同定代謝物：

推定代謝物：

推定抱合体：

A. 排泄バランス試験における代謝物の同定と定量

排泄バランス試験の尿及び糞試料における代謝物組成を表 21～24 に示した。また、尿及び糞の代表的なクロマトグラムを図 5～8 に、それぞれの抽出または精製スキームを図 11～12 に示した。

表 21～24 においては、ペンチオピラド及び上記の同定代謝物及び推定代謝物を合わせて「同定代謝物等」と定義し、その合計値を投与量に対する割合で示した。これをさらに、ペンチオピラド投与に固有の
と、及びペンチオピラド投与の両方で認められた「
」の2つに分類した。なお、ペンチオピラド投与に固有の代謝物は定量限界以上では認められなかった。をさらに、

に分

類し、それぞれの小計値を表中に示した。

A-1. 糞・尿中代謝物

ペンチオピラドまたはペンチオピラドを 10 mg/kg で単回投与した場合、糞試料には投与量の 68.53～78.14%が存在した。このうち、投与量の 49.41～58.52%の同定または構造推定がなされ、ペンチオピラドが 3.11～8.06%、
が 6.03～12.69%、
であった。

であったのに対し、

であった。これらのうち主要な代謝物は

を合わせた画分が
であつ

た。他に
が存在した。

10 mg/kg 投与の尿試料中には投与量の 10.85～20.03%が存在し、このうち、投与量の 6.25～13.31%の同定または構造推定がなされた。ペンチオピラドは 0.01%以下であり、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

であった。
であったの
に対し、
これらのうち、
であった。また、
含まれていた。

ペンチオピラドまたは ペンチオピラドを 100 mg/kg で単回投与した場合、
糞試料には投与量の 71.58～83.46%が存在した。このうち、投与量の 53.99～62.37%の
同定または構造推定がなされ、ペンチオピラドが 12.26～30.38%、
であった。
であったのに対し、
であった。これらのうち、主要な代謝物は

であった。
100 mg/kg 投与の尿試料中には投与量の 6.67～16.56%が存在した。このうち、投与量
の 3.20～10.30%の同定または構造推定がなされ、
であって、ペンチオピラドは検出されなかった。
のうち、
であった
のに対し、
では認められなかった。これらのうち、尿
試料中で比較的多かった代謝物は、
であった。また、
含まれていた。

A-2. 尿中極性代謝物

ペンチオピラド投与での尿中極性代謝物画分〔10 mg/kg、雌〕及び〔100 mg/kg、
雄〕をイオン交換樹脂を用いて、塩基性、酸性及び中性の画分に分離した後に(表 20)、
LC/MS で構造を解析した。主要な画分は酸性画分(極性代謝物画分の 60.11～
79.11%)であり、この画分の LC/MS 分析から
が検
出された。一方、
ペンチオピラド投与で固有の代謝物は、PDA 以外にはいずれ
の試料からも確認できなかった。これらのことから、ペンチオピラドの

が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

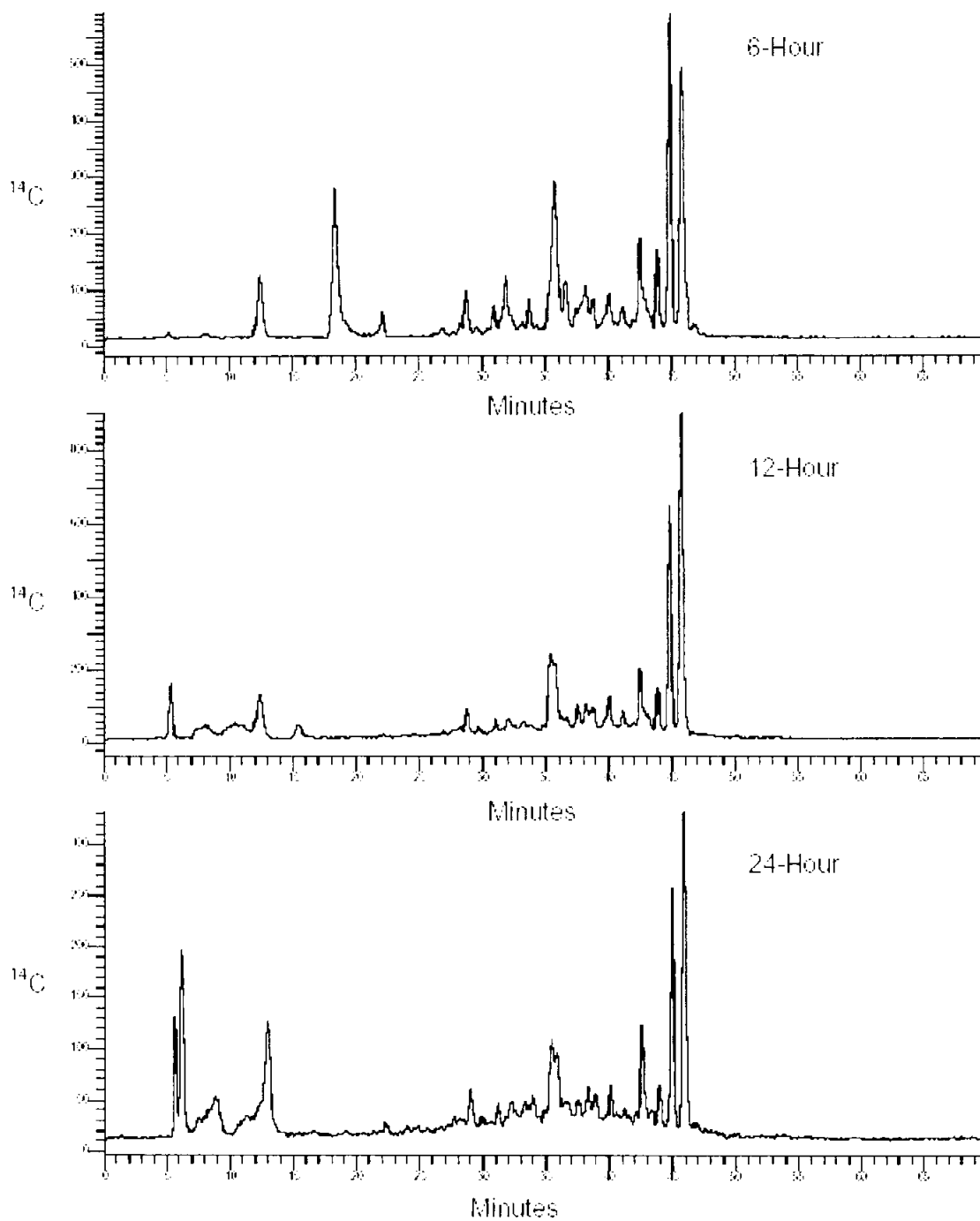


図5 尿試料の代表的なクロマトグラム(ペンチオピラド、100 mg/kg、雌)
(注：クロマトグラム中の Hour は試料採取時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

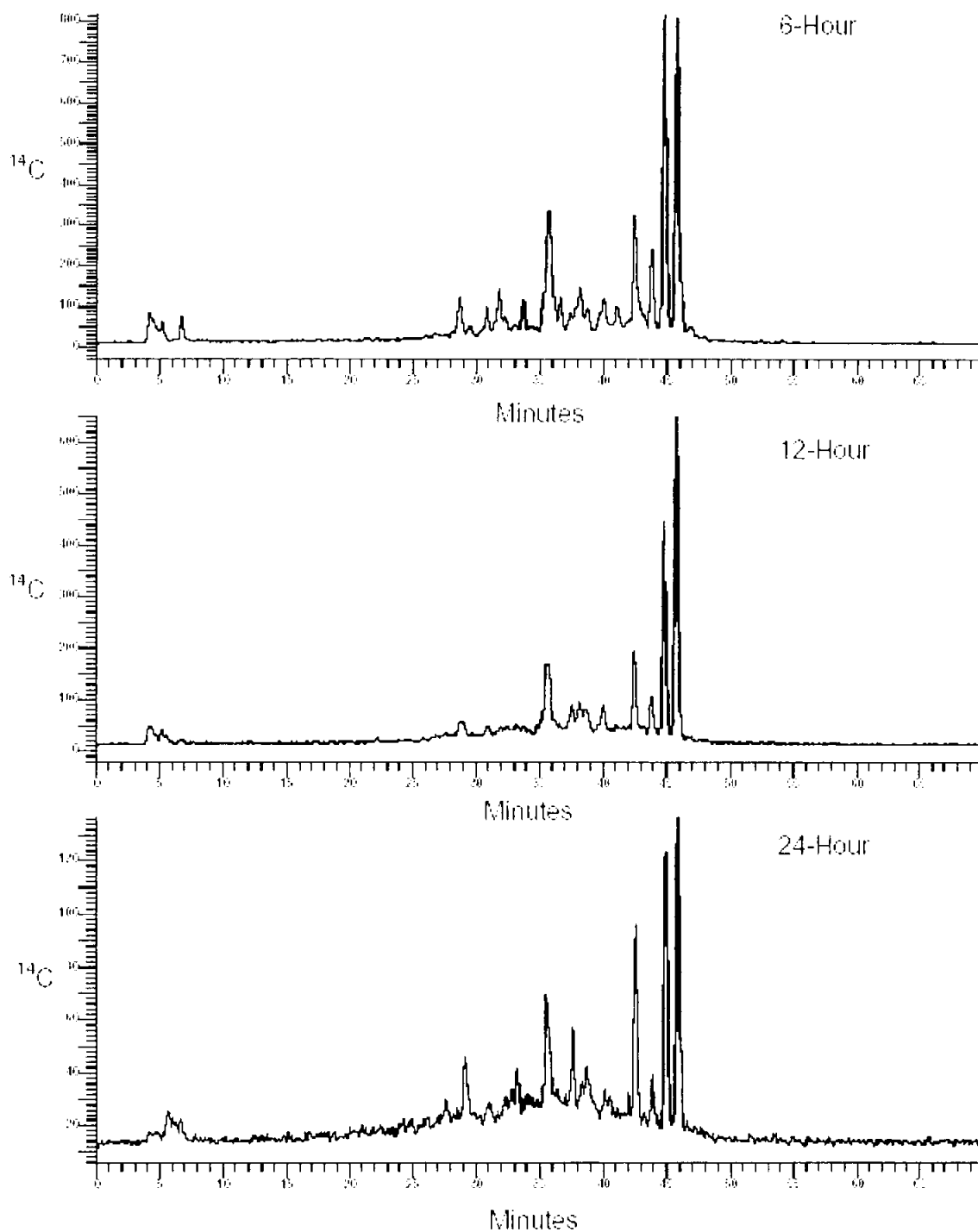


図6 尿試料の代表的なクロマトグラム(ペンチオピラド、100 mg/kg、雌)
(注：クロマトグラム中の Hour は試料採取時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

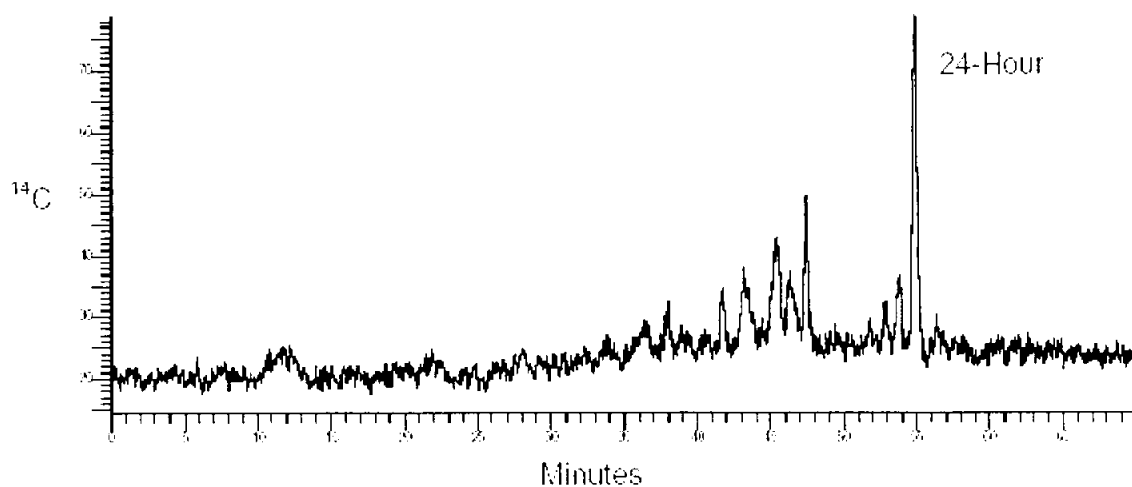


図7 糞抽出試料の代表的なクロマトグラム(ペンチオピラド、100 mg/kg、雌)
(注: クロマトグラム中の Hour は試料採取時間)

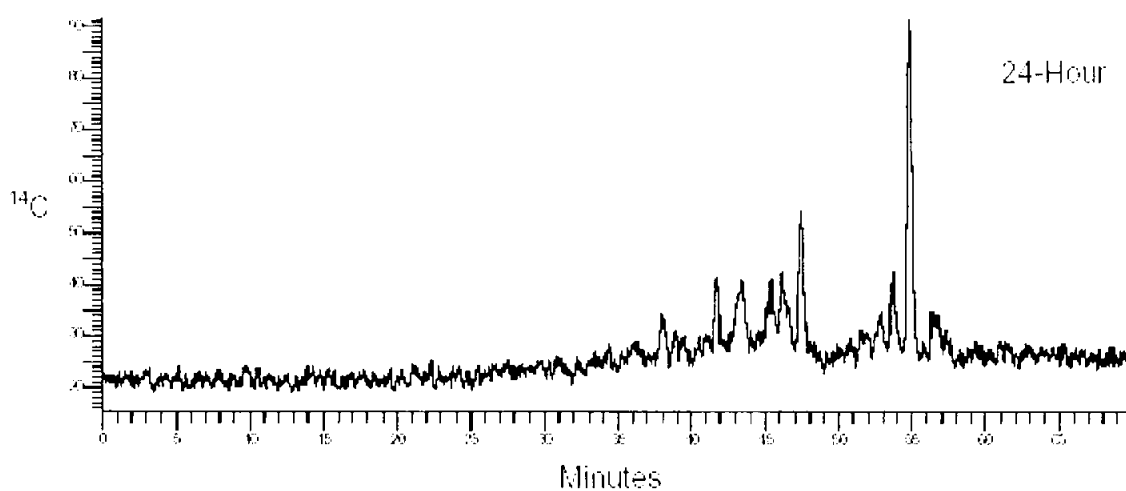


図8 糞抽出試料の代表的なクロマトグラム(ペンチオピラド、100 mg/kg、雌)
(注: クロマトグラム中の Hour は試料採取時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

B. 胆汁排泄試験における代謝物の同定と定量

胆汁排泄試験の各試料における代謝物組成を表 25～28 に、胆汁の代表的なクロマトグラムを図 9～10 に、胆汁試料の精製方法を図 13 に示した。

表 25～28 の代謝物組成の表においても排泄バランス試験の表と同様に、ペンチオピラド、同定代謝物及び構造が推定された代謝物(抱合体を含む)を合わせて「同定代謝物等」と定義し、その合計値を投与量に対する割合で示した。これをさらに、ペンチオピラド投与に固有の

とペンチオピラド投与及びペンチオピラド投与の両方で認められた分類した。なお、ペンチオピラド投与に固有の代謝物は。をさらに、

と、に分類し、それぞれの小計値を表中に示した。

B-1. 胆汁中代謝物(低用量)

ペンチオピラドまたはペンチオピラドの 10 mg/kg を単回経口投与した場合、胆汁試料には投与量の 65.35～73.88% が存在した。このうち、投与量の 33.33～39.36% の同定または構造推定がなされ、ペンチオピラドが 0.02～0.17%、であった。

のうち、であったのに対し、

であり、ペンチオピラドは 0.17% 以下であった。

B-2. 尿中代謝物(低用量)

ペンチオピラドまたはペンチオピラドの 10 mg/kg を単回経口投与した場合、尿試料には投与量の 7.87～17.78% が存在した。このうち、投与量の 3.05～9.65% の同定または構造推定がなされ、

で、ペンチオピラドは検出されなかった。のうち、

は検出されなかった。このうちで比較的多かった代謝物はであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

B-3. 糞中代謝物(低用量)

ペンチオピラドまたは ペンチオピラドの 10 mg/kg を単回経口投与した場合、糞試料には投与量の 8.08～13.07% が存在した。このうち、投与量の 3.94～6.56% の同定または構造推定がなされ、ペンチオピラドが 0.40～1.06%、
であった。のうち、
は検出されなかった。糞試料中において、比較的
多かった代謝物は であった。

B-4. 胆汁中代謝物(高用量)

ペンチオピラドまたは ペンチオピラドをラットに 100 mg/kg で単回経口投与した場合、胆汁試料には投与量の 58.62～79.53% が存在した。このうち、投与量の 27.14～37.25% の同定または構造推定がなされ、ペンチオピラドが 0.05～0.19%、
であった。

であったのに対し、
であった。胆汁試料での主要代謝物は

であった。

B-5. 尿中代謝物(高用量)

ペンチオピラドまたは ペンチオピラドをラットに 100 mg/kg で単回経口投与した場合、尿試料には投与量の 4.62～16.35% が存在した。このうち、投与量の 1.60～9.09% の同定または構造推定がなされ、

のうち、

は

検出されなかった。尿試料中で比較的多かった代謝物は
であった。

B-6. 糞中代謝物(高用量)

ペンチオピラドまたは ペンチオピラドをラットに 100 mg/kg で単回経口投与した場合、糞試料には投与量の 7.47～12.74% が存在した。このうち、投与量の 3.56～5.92% の同定または構造推定がなされ、ペンチオピラドが 0.64～1.18%、

であった。のうち、

は検出されなかった。糞試料において、
比較的多かった代謝物は 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三井化学アグロ株式会社にある。

以上のように、胆汁排泄試験では、排泄バランス試験に比較してペンチオピラド及び同定代謝物の割合が少なく、極性の比較的高い抱合体と推定される代謝物の割合が高いことが認められた。このことから

として糞中に排泄されたものと推定された。

C. 体内分布試験における代謝物の同定と定量

体内分布試験の投与 24 時間後における肝臓、血漿及び血球試料の代謝物の濃度を表 29～31 に、それぞれの抽出または精製方法を図 14～16 に示した。血球及び肝臓試料では、抽出残渣中に多くの放射能が認められたので、一部の試料について 6N 塩酸、酵素処理による抽出(図 17～18)を行った結果、抽出残渣中の多くの放射能を回収する事ができた(表 30～31)。酸抽出物の HPLC 分析の結果、何れの試料中でも代謝の程度は高く、また代謝物として糞・尿中の主要代謝物が認められるなど、同様のプロファイルが得られた。

⑥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三井化学アグロ株式会社にある。

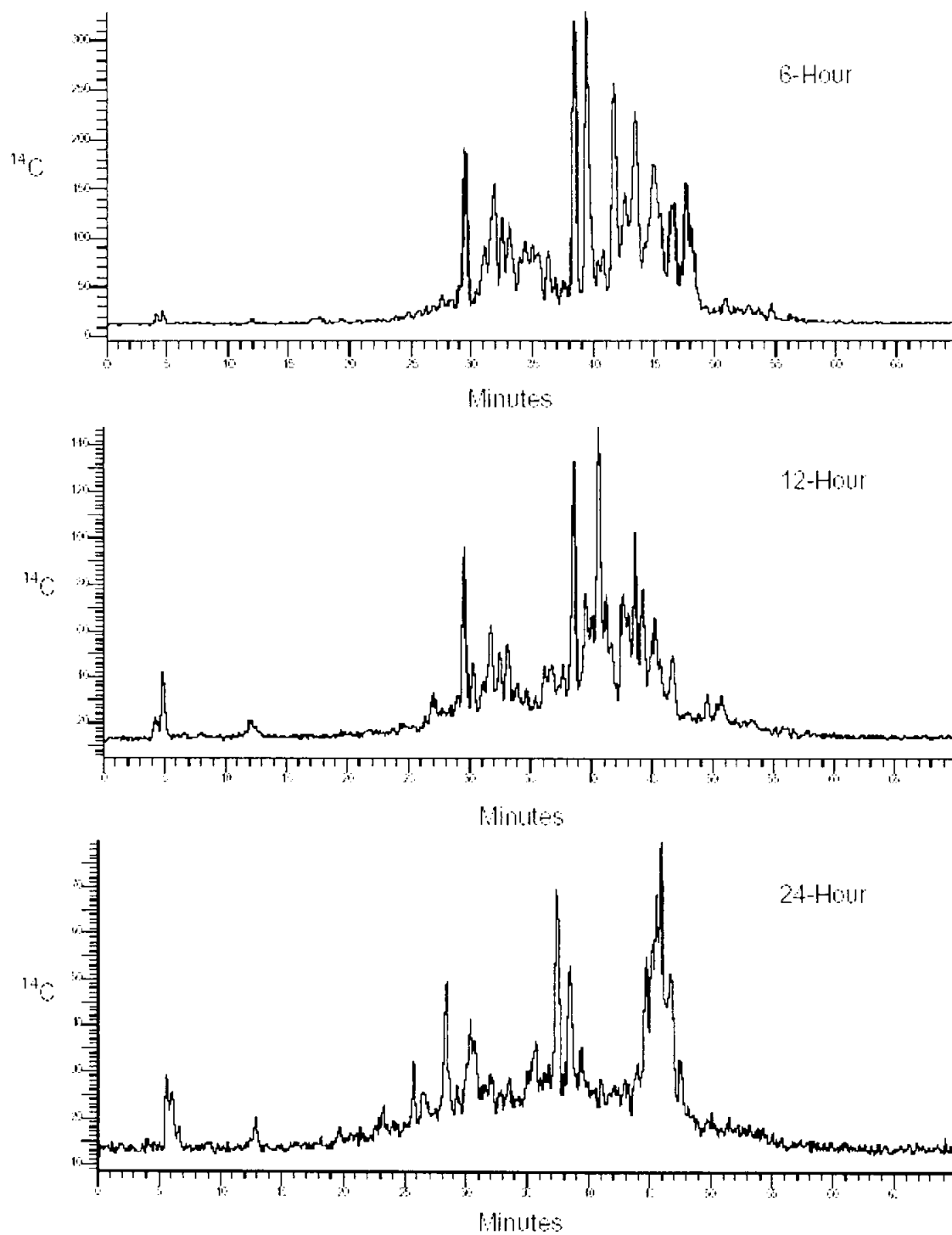


図9 胆汁試料の代表的なクロマトグラム(ベンチオピラド、100 mg/kg、雌)
(注：クロマトグラム中の Hour は試料採取時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

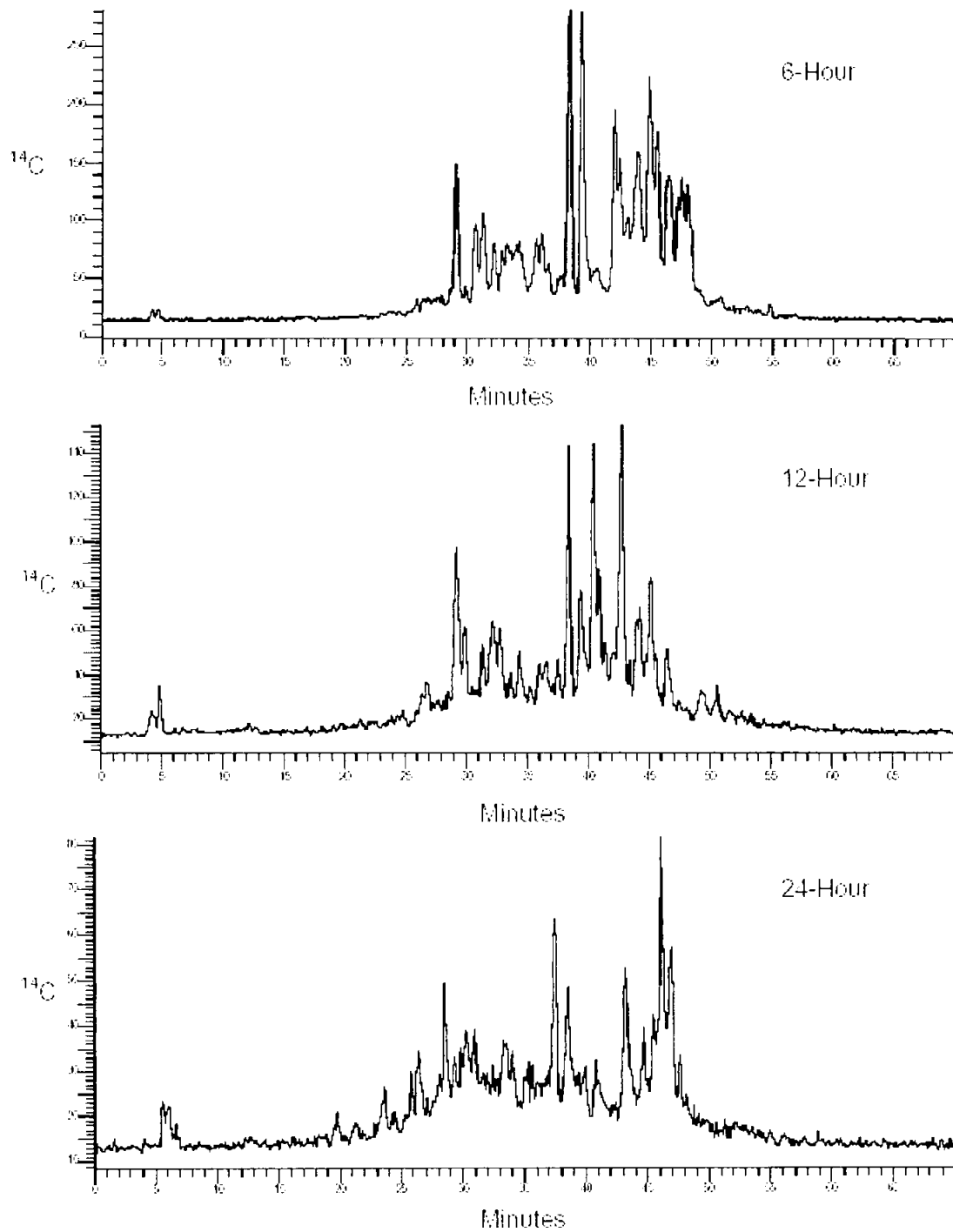


図 10 胆汁試料の代表的なクロマトグラム(ペンチオピラド、100 mg/kg、雌)
(注: クロマトグラム中の Hour は試料採取時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

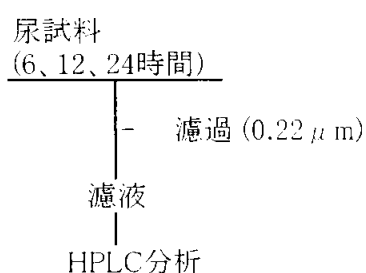


図 11 尿試料の精製

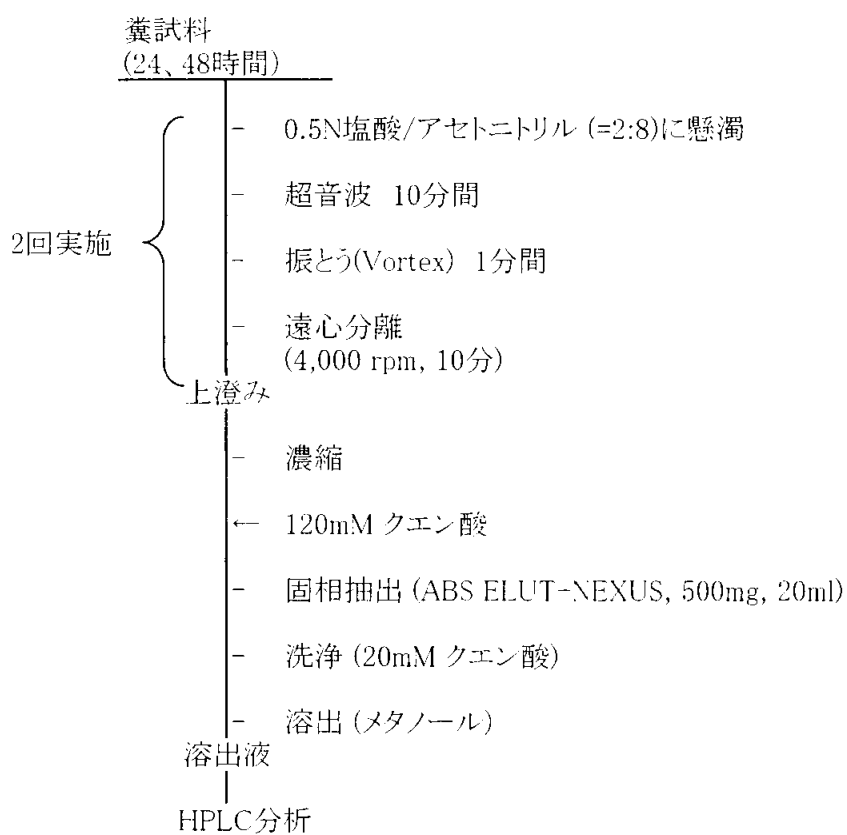


図 12 糞試料の抽出と精製

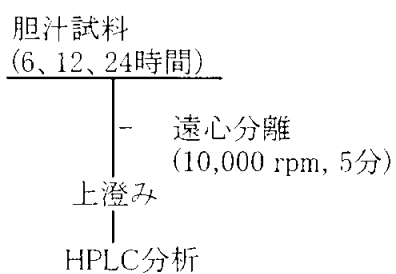


図 13 胆汁試料の精製

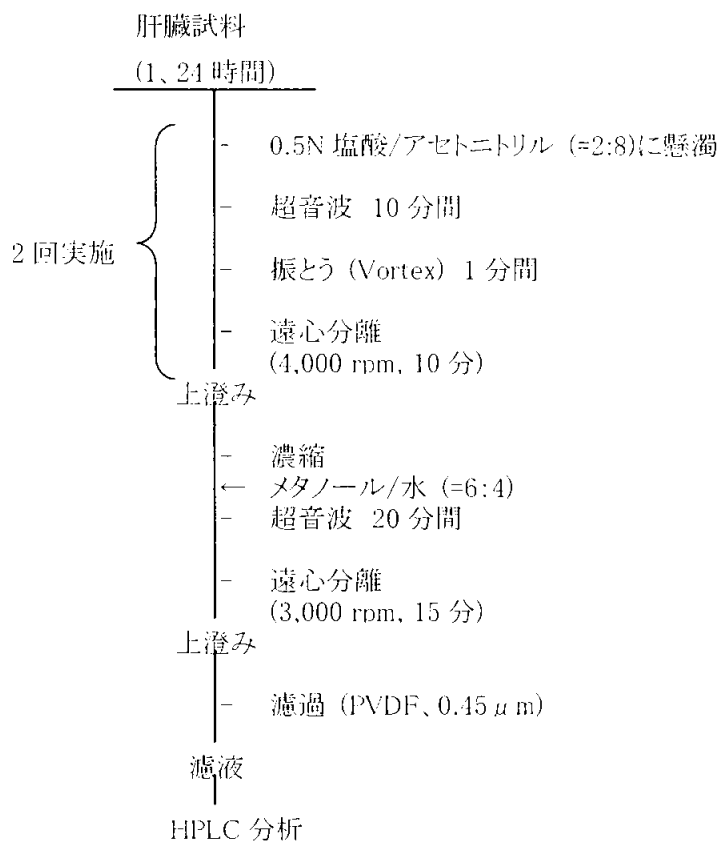


図 14 肝臓試料の抽出と精製

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

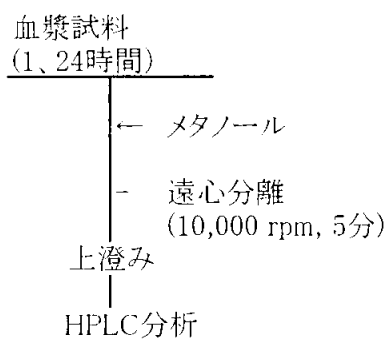


図 15 血漿試料の精製

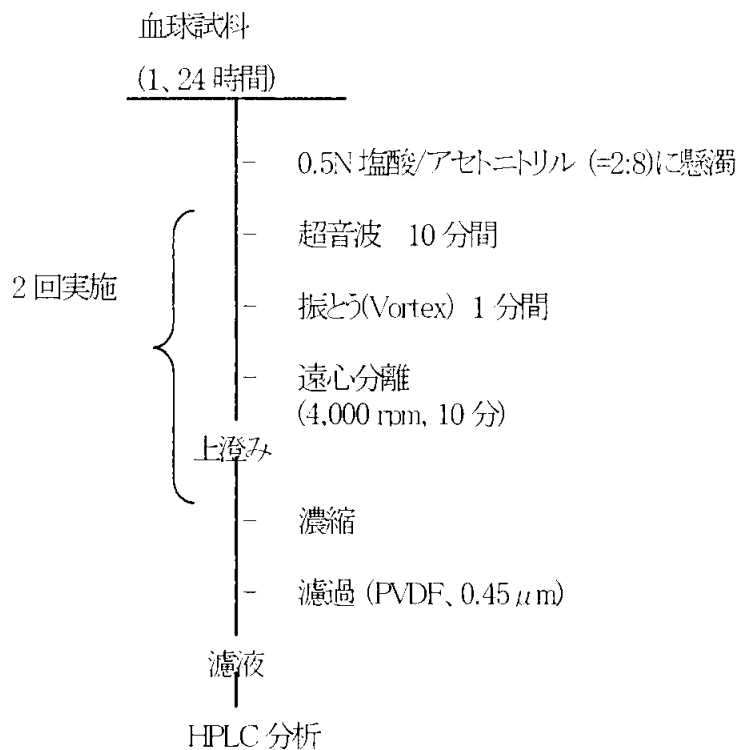


図 16 血球試料の精製

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

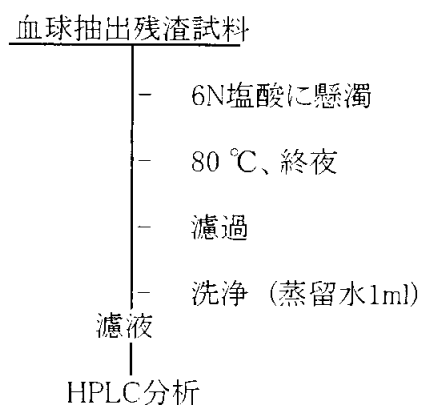
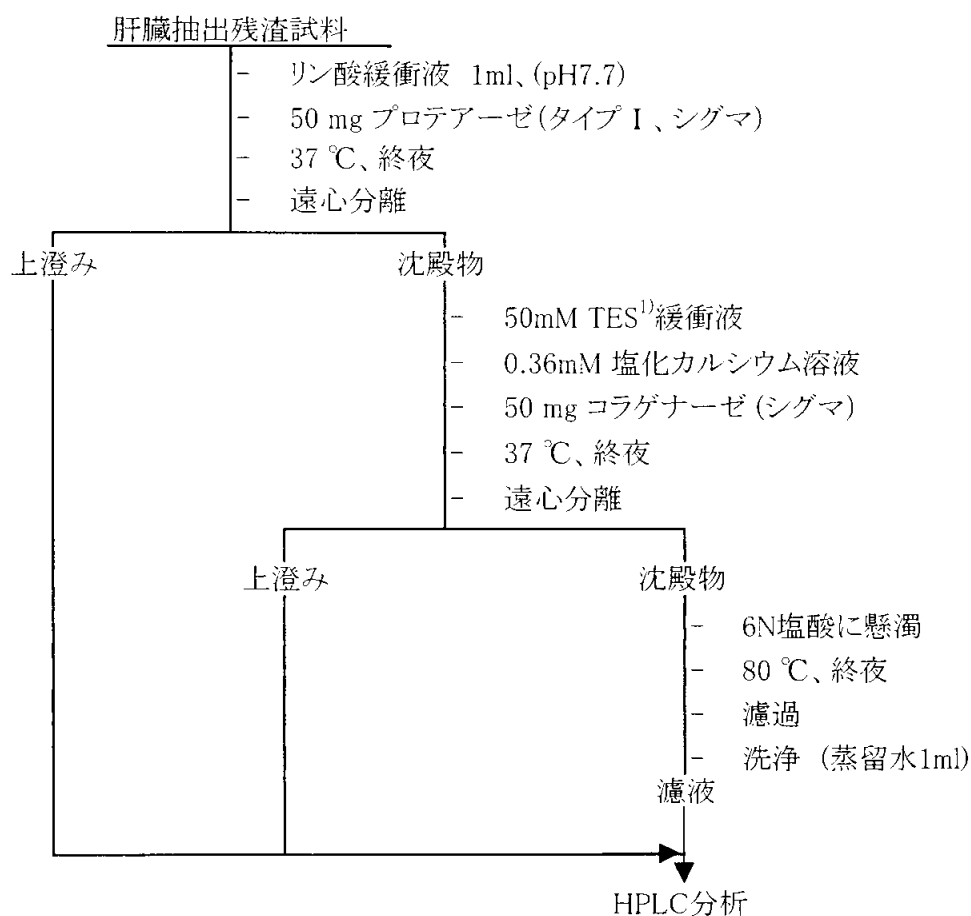


図 17 血球抽出残渣試料の酸抽出



1) *N*-tris[Hydroxymethyl]methyl-2-aminoethanesulfonic acid

図 18 肝臓抽出残渣試料の酵素及び酸抽出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。