

(3) 代謝物

① 代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 49)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1989 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 TA1535、TA1537、TA98、TA100 株及びトリプトファン要求性の大腸菌 WP2uvrA 株の 5 菌株を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いてプレート法にて復帰変異原性を調べた。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して、0、313、625、1250、2500 および 5000  $\mu$ g/プレートの濃度で処理した。結果の判定は復帰変異コロニー数が溶媒対照値の 2 倍以上で、用量依存性が認められた場合に陽性とした。

陽性対照物質として 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン $\cdot$ 2HCl(ICR-191)および 2-アミノアントラセン(2AA)を用いた。

用量設定根拠 ; 100、500、1000、2000 および 5000  $\mu$ g/プレートの濃度において本試験と同様の方法で用量設定試験を実施した。その結果最高用量においても菌に対する生育阻害作用が認められなかったので本試験における最高濃度は 5000  $\mu$ g/プレートに設定した。

結果 : 表 1 に本試験結果を、表 2 に用量設定試験結果を示す。

表 1 および 2 に示すように、検体処理プレートにおいてはいずれの菌株でも S-9Mix の存在の有無に関わらず対照プレートと比べ、復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。一方、陽性対照物質を処理したプレートでは著明な復帰変異コロニー数の増加がみられた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

表1. 本試験結果

| 薬物               | 濃度<br>( $\mu\text{g}/$<br>プレート) | S-9Mix<br>の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート |       |            |          |      |
|------------------|---------------------------------|---------------|----------------|-------|------------|----------|------|
|                  |                                 |               | 塩基対置換型         |       |            | フレームシフト型 |      |
|                  |                                 |               | TA1535         | TA100 | WP2 $uvrA$ | TA1537   | TA98 |
| 溶媒対照<br>(DMSO)   | —                               | —             | 6              | 91    | 41         | 8        | 20   |
| 検体               | 313                             | —             | 7              | 118   | 38         | 9        | 26   |
|                  | 625                             | —             | 8              | 122   | 45         | 5        | 28   |
|                  | 1250                            | —             | 5              | 140   | 45         | 6        | 25   |
|                  | 2500                            | —             | 8              | 127   | 42         | 3        | 22   |
|                  | 5000                            | —             | 6              | 92    | 43         | 11       | 26   |
| 溶媒対照<br>(DMSO)   | —                               | +             | 9              | 91    | 63         | 13       | 28   |
| 検体               | 313                             | +             | 7              | 97    | 48         | 17       | 31   |
|                  | 625                             | +             | 7              | 104   | 51         | 14       | 30   |
|                  | 1250                            | +             | 3              | 89    | 56         | 20       | 27   |
|                  | 2500                            | +             | 7              | 97    | 52         | 15       | 26   |
|                  | 5000                            | +             | 6              | 84    | 69         | 13       | 27   |
| 陽<br>性<br>対<br>照 | NaN <sub>3</sub>                | 0.5           | —              | 257   |            |          |      |
|                  | AF-2                            | 0.01          | —              |       | 438        | 377      |      |
|                  |                                 | 0.1           | —              |       |            |          | 713  |
|                  | ICR-191                         | 1             | —              |       |            | 942      |      |
|                  | 2AA                             | 0.5           | +              |       | 982        |          | 172  |
| 1                |                                 | +             |                |       |            |          |      |
| 2                |                                 | +             | 280            |       |            |          |      |
| 20               |                                 | +             |                | 1369  |            |          |      |

表中の値は2枚のプレートの平均値

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム      AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド\*

ICR-191: 2-メチル-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

2AA: 2-アミノアントラセン

表2. 用量設定試験結果

| 薬物               | 濃度<br>( $\mu\text{g}/$<br>プレート) | S-9Mix<br>の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート |       |            |          |      |
|------------------|---------------------------------|---------------|----------------|-------|------------|----------|------|
|                  |                                 |               | 塩基対置換型         |       |            | フレームシフト型 |      |
|                  |                                 |               | TA1535         | TA100 | WP2 $uvrA$ | TA1537   | TA98 |
| 溶媒対照<br>(DMSO)   | —                               | —             | 7              | 111   | 36         | 6        | 18   |
| 検体               | 100                             | —             | 7              | 115   | 37         | 6        | 16   |
|                  | 500                             | —             | 7              | 101   | 44         | 7        | 16   |
|                  | 1000                            | —             | 7              | 111   | 28         | 6        | 19   |
|                  | 2000                            | —             | 6              | 123   | 41         | 5        | 19   |
|                  | 5000                            | —             | 7              | 111   | 40         | 5        | 19   |
| 溶媒対照<br>(DMSO)   | —                               | +             | 8              | 120   | 48         | 15       | 27   |
| 検体               | 100                             | +             | 7              | 117   | 46         | 17       | 26   |
|                  | 500                             | +             | 6              | 100   | 56         | 14       | 25   |
|                  | 1000                            | +             | 8              | 95    | 50         | 10       | 26   |
|                  | 2000                            | +             | 7              | 109   | 49         | 10       | 28   |
|                  | 5000                            | +             | 7              | 97    | 46         | 9        | 30   |
| 陽<br>性<br>対<br>照 | NaN <sub>3</sub>                | 0.5           | —              | 275   |            |          |      |
|                  | AF-2                            | 0.01          | —              |       | 494        | 353      |      |
|                  |                                 | 0.1           | —              |       |            |          | 709  |
|                  | ICR-191                         | 1             | —              |       |            | 796      |      |
|                  | 2AA                             | 0.5           | +              |       | 1224       |          |      |
| 1                |                                 | +             |                |       |            |          |      |
| 2                |                                 | +             | 320            |       |            | 212      |      |
| 20               |                                 | +             |                |       | 1299       |          |      |

表中の値は2枚のプレートの平均値

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム      AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

2AA: 2-アミノアントラセン



② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 10)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1988 年

検体純度：0.07%粒剤

〔組成〕

ピラゾスルフロニエチル

0.070%

鉍物質微粉等

99.93%

供試動物：SD系(CD)ラット、6-8週齢、1群雌雄各5匹、体重：雄237-278g 雌176-206g

観察期間：14日間観察(投与日を0日として起算)

投与方法：ラット背部を処理24時間前に剪毛し7×5cmの処理部位を設けた。蒸留水で湿らせた検体を処理部位に直接塗布し、ガーゼ包帯で覆い、非刺激性テープで閉鎖パッチとした。24時間後被覆物を除去し、水でふき取り残余検体を除去した。

観察・検査項目：生死の確認及び一般状態を投与日は頻繁に、それ以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与直前、投与7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

| 投与経路                                    | 経皮      |         |
|---|---------|---------|
|   | 雄       | 雌       |
| 性別                                      |         |         |
| 投与量 (mg/kg)                             | 2000    |         |
| LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | > 2000  | > 2000  |
| 死亡開始時間及び終了時間                            | 死亡例なし   | 死亡例なし   |
| 症状発現時間及び消失時間                            | 症状発現例なし | 症状発現例なし |
| 毒性徴候の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)          | 2000    | 2000    |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)           | 2000    | 2000    |

死亡；死亡は認められなかった。

症状；全動物で異常は認められなかった。

体重；体重増加はわずかに抑制された。

肉眼的病理検査；全動物で異常は認められなかった。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. 11)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1988年

検体純度：0.07%粒剤

〔組成〕

ピラゾスルフロンエチル

0.070%

鉍物質微粉等

99.93%

供試動物：SD系ラット、7-8週齢、1群雌雄各5匹、体重：雄194-295g 雌160-202g

観察期間：14日間観察（暴露日を0日として起算）

試験方法：LC<sub>50</sub>値算出

暴露方法：粒剤をエアゾールにして噴射し、4時間鼻部暴露を行った。対照として清浄空気を通気した。暴露量は最初に約2mg/lとし、次に4時間以上維持可能な最高濃度である4.12mg/lを選抜した。

|                     |                |       |      |
|---------------------|----------------|-------|------|
| 設定濃度(mg/l)          | 7.41           | 10.98 |      |
| 実際濃度(mg/l)          | 2.21           | 4.12  |      |
| 粒子径分布*<br>(%)       | <10 μm         | 90.7  | 94.5 |
|                     | <6             | 77.8  | 71.8 |
|                     | <3.5           | 60.8  | 56.5 |
|                     | <2             | 17.0  | 17.4 |
|                     | <0.9           | 2.3   | 6.9  |
|                     | <0.5           | -     | 1.9  |
|                     | <0.25          | -     | -    |
| 空気力学的質量中位径(μm)      | 3.5            | 3.2   |      |
| 呼吸可能な粒子(<3μm)の割合(%) | 40             | 47    |      |
| チャンバー容積(l)          | 約41.5          |       |      |
| チャンバー内通気量(l/min)    | 17-20          |       |      |
| 暴露条件                | エアロゾル、4時間、鼻部暴露 |       |      |

\*：カスケードインパクターにより2回測定した平均

観察・検査項目：生死の確認及び一般状態の観察については、暴露中及び暴露後2時間は30分ごと、それ以降は毎日1回14日間観察した。

体重は暴露前、暴露2、3、4、7、10及び14日に測定した。

14日間観察期間終了時全動物をと殺した後、肉眼的病理検査を実施し、気道について詳細に検査した。

さらに、全動物の肺重量を測定し、肺：体重比を算出した。

結果

| 投与経路                          | 吸 入         |           |
|-------------------------------|-------------|-----------|
|                               | 雄           | 雌         |
| 暴露濃度 (mg/l)                   | 0、2.21、4.12 |           |
| LC <sub>50</sub> 値 (mg/l)     | > 4.12      | > 4.12    |
| 死亡開始時間及び終了時間                  | 死亡例なし       | 死亡例なし     |
| 症状発現時間及び終了時間                  | 暴露中/24 時間   | 暴露中/24 時間 |
| 死亡例の認められなかった<br>最大暴露濃度 (mg/l) | 4.12        | 4.12      |

死亡；死亡は認められなかった。

症状；4.12mg/l群において暴露時間中に呼吸低下が、暴露後に立毛、行動抑制、うずくまり姿勢が認められたが、暴露翌日以降に異常は認められなかった。

体重；全動物で体重増加が認められた。肺：体重比では4.12mg/l群雌にわずかな上昇が認められたが、その他は正常範囲内であった。

肉眼的病理検査；全動物で異常は認められなかった。







⑥ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 21)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1988 年

検体純度：0.07%粒剤

〔組成〕

ピラゾスルフロニエチル

0.070%

鉍物質微粉等

99.93%

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、雌雄各3匹

観察期間：3日間観察

投与方法：検体 100mg を直接右眼の下眼瞼結膜囊内に点眼し、1-2 秒間眼瞼を閉じあわせた。  
左眼は無処理対照眼とした。

観察項目：点眼 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。判定の基準は農水省ガイドラインに従った。

結果：観察した刺激性変化の採点を次ページの表に示す。

点眼 24 時間に角膜のくもりが 6 匹中 2 匹で認められた。虹彩炎は認められなかった。  
点眼 48 時間後まで軽度から中程度の結膜の発赤と浮腫が認められた。点眼 24 時間まで軽度から中程度の結膜分泌物が認められた。点眼 72 時間までに全処置眼で正常に回復した。

以上の結果から、0.07%粒剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性を有すると判断した。

| 項 目            |     | 最高<br>評点 | 適用後時間 |       |       |       |   |
|----------------|-----|----------|-------|-------|-------|-------|---|
|                |     |          | 1 時間  | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |   |
| 動物番号<br>7 (雄)  | 角 膜 | 4        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 虹 彩 | 2        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 結膜  | 発赤       | 3     | 1     | 0     | 0     | 0 |
|                |     | 浮腫       | 4     | 1     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*           |     | 3        | 1     | 0     | 0     | 0     |   |
| 動物番号<br>8 (雌)  | 角 膜 | 4        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 虹 彩 | 2        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 結膜  | 発赤       | 3     | 1     | 2     | 1     | 0 |
|                |     | 浮腫       | 4     | 1     | 1     | 1     | 0 |
| 分泌物*           |     | 3        | 1     | 1     | 0     | 0     |   |
| 動物番号<br>9 (雄)  | 角 膜 | 4        | 0     | 0*    | 0     | 0     |   |
|                | 虹 彩 | 2        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 結膜  | 発赤       | 3     | 2     | 2     | 1     | 0 |
|                |     | 浮腫       | 4     | 2     | 2     | 1     | 0 |
| 分泌物*           |     | 3        | 2     | 1     | 0     | 0     |   |
| 動物番号<br>10 (雌) | 角 膜 | 4        | 0     | 0*    | 0     | 0     |   |
|                | 虹 彩 | 2        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 結膜  | 発赤       | 3     | 2     | 2     | 1     | 0 |
|                |     | 浮腫       | 4     | 1     | 2     | 1     | 0 |
| 分泌物*           |     | 3        | 2     | 1     | 0     | 0     |   |
| 動物番号<br>11 (雄) | 角 膜 | 4        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 虹 彩 | 2        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 結膜  | 発赤       | 3     | 1     | 0     | 0     | 0 |
|                |     | 浮腫       | 4     | 1     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*           |     | 3        | 1     | 0     | 0     | 0     |   |
| 動物番号<br>12 (雌) | 角 膜 | 4        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 虹 彩 | 2        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 結膜  | 発赤       | 3     | 1     | 0     | 0     | 0 |
|                |     | 浮腫       | 4     | 1     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*           |     | 3        | 1     | 0     | 0     | 0     |   |
| 合計             | 角 膜 |          | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 虹 彩 |          | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 結膜  | 発赤       |       | 8     | 6     | 3     | 0 |
|                |     | 浮腫       |       | 7     | 5     | 3     | 0 |
| 分泌物*           |     |          | 8     | 3     | 0     | 0     |   |
| 平均             | 角 膜 |          | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 虹 彩 |          | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
|                | 結膜  | 発赤       |       | 1.3   | 1.0   | 0.5   | 0 |
|                |     | 浮腫       |       | 1.2   | 0.8   | 0.5   | 0 |
| 分泌物*           |     |          | 1.3   | 0.5   | 0     | 0     |   |

※：くもりあり

\*：農水省ガイドライン記載なし



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

採点及び評価方法；各観察時に下記に示す基準に従い採点した。

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

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

結果：各観察時における感作性変化が認められた動物数を下表に示す。

| 群     | 処理                                       |        |           | 供試動物数 | 感作反応動物数 |   |   |   |        |   |   |   | 陽性動物数 | 感作率 (%) |   |
|-------|--|--------|-----------|-------|---------|---|---|---|--------|---|---|---|-------|---------|---|
|       | 感作                                       |        | 惹起        |       | 皮膚反応評点  |   |   |   |        |   |   |   |       |         |   |
|       | 皮内投与                                     | 経皮投与   | 経皮投与      |       | 24 時間後  |   |   |   | 48 時間後 |   |   |   |       |         |   |
|       |  |        |           |       | 0       | 1 | 2 | 3 | 0      | 1 | 2 | 3 |       |         |   |
| 投与群   | ①FCA*<br>②10%水溶液<br>③FCA・10%水溶液等量<br>混合液 | 25%水溶液 | (1)25%水溶液 | 20    | 20      | 0 | 0 | 0 | 20     | 0 | 0 | 0 | 0     | 0       | 0 |
|       |  |        | (2)蒸留水    |       | 20      | 0 | 0 | 0 | 20     | 0 | 0 | 0 | 0     | 0       |   |
| 陰性対照群 | ①FCA*<br>②蒸留水<br>③FCA・蒸留水等量混<br>合液       | 蒸留水    | (1)25%水溶液 | 20    | 20      | 0 | 0 | 0 | 20     | 0 | 0 | 0 | 0     | 0       | 0 |
|       |  |        | (2)蒸留水    |       | 20      | 0 | 0 | 0 | 20     | 0 | 0 | 0 | 0     | 0       |   |

\* FCA：フロイント完全アジュバント

感作 24 時間後、投与群及び対照群共にわずかな反応が認められた。

誘発 24、48 時間後、投与群及び対照群共に皮膚反応は認められず、毒性症状も認められなかった。

以上の結果から、0.07%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断した。

(2) 5%水和剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 13)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1988年

検体純度：5%水和剤

〔組成〕

ピラゾスルフロンエチル 5.0%

鉱物質微粉、界面活性剤等 95.0%

供試動物：SD系(CD)ラット、6-8週齢、1群雌雄各5匹、体重：雄164-218g 雌152-163g

観察期間：14日間観察(投与日を0日として起算)

試験方法：LD<sub>50</sub>値算出

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させ、単回強制経口投与した。投与容量は10 ml/kgとした。動物は投与16-18時間前から投与3-4時間後まで絶食させた。

観察・検査項目：生死の確認及び一般状態を投与日は頻繁に、それ以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与直前、投与7日及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

| 投与経路                                    | 経口      |         |
|---|---------|---------|
|   | 雄       | 雌       |
| 性別                                      |         |         |
| 投与量 (mg/kg)                             | 5000    |         |
| LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | > 5000  | > 5000  |
| 死亡開始時間及び終了時間                            | 死亡例なし   | 死亡例なし   |
| 症状発現時間及び消失時間                            | 症状発現例なし | 症状発現例なし |
| 毒性徴候の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)          | 5000    | 5000    |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)           | 5000    | 5000    |

死亡；死亡は認められなかった。

症状；全動物で異常は認められなかった。

体重；全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査；全動物で異常は認められなかった。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 14)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1988 年

検体純度：5%水和剤

〔組成〕

ピラゾスルフロニエチル 5.0%

鉱物質微粉、界面活性剤等 95.0%

供試動物：SD系(CD)ラット、6-8週齢、1群雌雄各5匹、体重：雄251-275g 雌181-206g

観察期間：14日間観察(投与日を0日として起算)

投与方法：ラット背部を処理24時間前に剪毛し7×5cmの処理部位を設けた。蒸留水で湿らせた検体を処理部位に直接塗布し、ガーゼ包帯で覆い、非刺激性テープで閉鎖パッチとした。24時間後被覆物を除去し、水でふき取り残余検体を除去した。

観察・検査項目：生死の確認及び一般状態を投与日は頻繁に、それ以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与直前、投与7日及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

| 投与経路                                    | 経皮      |         |
|---|---------|---------|
|   | 雄       | 雌       |
| 性別                                      |         |         |
| 投与量 (mg/kg)                             | 2000    |         |
| LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | > 2000  | > 2000  |
| 死亡開始時間及び終了時間                            | 死亡例なし   | 死亡例なし   |
| 症状発現時間及び消失時間                            | 症状発現例なし | 症状発現例なし |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)           | 2000    | 2000    |

死亡；死亡は認められなかった。

症状；全動物で異常は認められなかった。

体重；体重増加はわずかに抑制された。

肉眼的病理検査；全動物で異常は認められなかった。





結果

| 投与経路                           | 吸 入              |         |
|--------------------------------|------------------|---------|
|                                | 雄                | 雌       |
| 暴露濃度 (mg/l)                    | 0、2.71、4.68、5.25 |         |
| LC <sub>50</sub> 値 (mg/l)      | > 5.25           | > 5.25  |
| 死亡開始時間及び終了時間                   | 死亡例なし            | 死亡例なし   |
| 症状発現時間及び終了時間                   | 症状発現例なし          | 症状発現例なし |
| 毒性徴候の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg) | 5.25             | 5.25    |
| 死亡例の認められなかった<br>最大暴露濃度 (mg/l)  | 5.25             | 5.25    |

死亡；死亡は認められなかった。

症状；全動物で異常は認められなかった。

体重；全動物で体重増加が認められた。肺：体重比は正常範囲内であった。

肉眼的病理検査；全動物で異常は認められなかった。

④ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 16)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1988 年

検体純度：5%水和剤

〔組成〕

ピラゾスルフロネチル 5.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 95.0%

供試動物：ICR 系(CD-1)マウス、5-7 週齢、1 群雌雄各 5 匹、体重：雄 26-30g 雌 21-26g

観察期間：14 日間観察（投与日を 0 日として起算）

試験方法：LD<sub>50</sub> 値算出

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させ、単回強制経口投与した。投与容量は 10 ml/kg とした。動物は投与 3-4 時間前から投与 3 時間後まで絶食した。

観察・検査項目：生死の確認及び一般状態を投与日は頻繁に、それ以降は 1 日 1 回、14 日間観察した。体重は投与直前、投与 7 日及び 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

| 投与経路                                    | 経 口     |         |
|---|---------|---------|
|   | 雄       | 雌       |
| 性 別                                     | 雄       | 雌       |
| 投与量 (mg/kg)                             | 5000    |         |
| LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | > 5000  | > 5000  |
| 死亡開始時間及び終了時間                            | 死亡例なし   | 死亡例なし   |
| 症状発現時間及び消失時間                            | 症状発現例なし | 症状発現例なし |
| 毒性徴候の認められなかった<br>最高投与量(mg/kg)           | 5000    | 5000    |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)           | 5000    | 5000    |

死亡；死亡は認められなかった。

症状；全動物で異常は認められなかった。

体重；全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査；全動物で異常は認められなかった。

⑤ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 24)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1988 年

検体純度：5%水和剤

〔組成〕

ピラゾスルフロニエチル

5.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等

95.0%

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、雌雄各3匹

観察期間：72時間観察

投与方法：各動物の背部皮膚を刈毛し、蒸留水で湿らせた検体0.5gを2.5×2.5cmのガーゼ塗布し、半閉塞性被覆物で覆った。暴露時間は4時間とし、残余検体は湿らせたティッシュで拭き取った。

試験項目：暴露終了後1時間及び塗布後24、48及び72時間に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無を観察した。判定の基準は農水省ガイドラインに従った。

結果：観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

| 動物番号  | 項目    | 最高 | 暴露後時間 |      |      |      |
|-------|-------|----|-------|------|------|------|
|       |       |    | 1時間   | 24時間 | 48時間 | 72時間 |
| 1 (雄) | 紅斑・痂皮 | 4  | 1     | 0    | 0    | 0    |
|       | 浮腫    | 4  | 0     | 0    | 0    | 0    |
| 2 (雌) | 紅斑・痂皮 | 4  | 1     | 0    | 0    | 0    |
|       | 浮腫    | 4  | 0     | 0    | 0    | 0    |
| 3 (雄) | 紅斑・痂皮 | 4  | 0     | 0    | 0    | 0    |
|       | 浮腫    | 4  | 0     | 0    | 0    | 0    |
| 4 (雌) | 紅斑・痂皮 | 4  | 1     | 0    | 0    | 0    |
|       | 浮腫    | 4  | 0     | 0    | 0    | 0    |
| 5 (雄) | 紅斑・痂皮 | 4  | 0     | 0    | 0    | 0    |
|       | 浮腫    | 4  | 0     | 0    | 0    | 0    |
| 6 (雌) | 紅斑・痂皮 | 4  | 0     | 0    | 0    | 0    |
|       | 浮腫    | 4  | 0     | 0    | 0    | 0    |
| 合計    | 紅斑・痂皮 |    | 3     | 0    | 0    | 0    |
|       | 浮腫    |    | 0     | 0    | 0    | 0    |
| 平均    | 紅斑・痂皮 |    | 0.5   | 0    | 0    | 0    |
|       | 浮腫    |    | 0     | 0    | 0    | 0    |

1時間後3匹に極軽微な紅斑（評点1）が認められたが、24時間後には全匹が正常に回復した。

以上の結果から、5%水和剤はウサギ皮膚に対して刺激性はないものと判断した。

（申請者注：申請者は暴露終了後1時間に極軽微な紅斑が認められたことから、刺激性があるとしました。）

⑥ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 23-1、2)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1988 年

検体純度：5%水和剤

[組成]

ピラゾスルフロンエチル 5.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 95.0%

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、非洗眼群 雌雄各 3 匹、洗眼群 雄 2 匹、雌 1 匹

観察期間：3 日間観察

投与方法：検体 100mg を直接右眼の下眼瞼結膜嚢内に点眼し、1-2 秒間眼瞼を閉じあわせた。  
左眼は無処理対照眼とした。洗眼群については 2-3 分後に蒸留水で洗眼した。

観察項目：点眼後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。判定の基準は農水省ガイドラインに従った。

結果：観察した刺激性変化の採点を次頁の表に示す。

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。全動物において軽度から中等度の結膜発赤や浮腫が見られ、洗眼群では軽度の分泌物が 24 時間後のみに認められ、非洗眼群では 72 時間後も 2 匹にわずかな発赤が認められたが、洗眼群では全動物が正常に回復した。

以上の結果から、5%水和剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性を有するが、洗眼により軽減すると判断した。

| 項 目              |                | 最高<br>評点 | 適用後時間 |      |      |      |   |   |
|------------------|----------------|----------|-------|------|------|------|---|---|
|                  |                |          | 1時間   | 24時間 | 48時間 | 72時間 |   |   |
| 非<br>洗<br>眼<br>群 | 動物番号<br>7 (雄)  | 角 膜      |       | 4    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 虹 彩      |       | 2    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 結膜       | 発赤    | 3    | 1    | 1    | 0 | 0 |
|                  |                |          | 浮腫    | 4    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                |          | 分泌物*  | 3    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  | 動物番号<br>8 (雌)  | 角 膜      |       | 4    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 虹 彩      |       | 2    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 結膜       | 発赤    | 3    | 2    | 2    | 1 | 0 |
|                  |                |          | 浮腫    | 4    | 1    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                |          | 分泌物*  | 3    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  | 動物番号<br>9 (雄)  | 角 膜      |       | 4    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 虹 彩      |       | 2    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 結膜       | 発赤    | 3    | 2    | 2    | 1 | 0 |
|                  |                |          | 浮腫    | 4    | 2    | 1    | 0 | 0 |
|                  |                |          | 分泌物*  | 3    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  | 動物番号<br>10 (雌) | 角 膜      |       | 4    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 虹 彩      |       | 2    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 結膜       | 発赤    | 3    | 2    | 2    | 2 | 1 |
|                  |                |          | 浮腫    | 4    | 2    | 2    | 1 | 0 |
|                  |                |          | 分泌物*  | 3    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  | 動物番号<br>11 (雄) | 角 膜      |       | 4    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 虹 彩      |       | 2    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 結膜       | 発赤    | 3    | 2    | 2    | 1 | 0 |
|                  |                |          | 浮腫    | 4    | 2    | 1    | 0 | 0 |
|                  |                |          | 分泌物*  | 3    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  | 動物番号<br>12 (雌) | 角 膜      |       | 4    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 虹 彩      |       | 2    | 0    | 0    | 0 | 0 |
|                  |                | 結膜       | 発赤    | 3    | 2    | 2    | 1 | 1 |
| 浮腫               |                |          | 4     | 2    | 1    | 0    | 0 |   |
| 分泌物*             |                |          | 3     | 0    | 0    | 0    | 0 |   |
| 合計               | 角 膜            |          |       | 0    | 0    | 0    | 0 |   |
|                  | 虹 彩            |          |       | 0    | 0    | 0    | 0 |   |
|                  | 結膜             | 発赤       |       | 11   | 11   | 6    | 2 |   |
|                  |                | 分泌物*     |       | 0    | 0    | 0    | 0 |   |
| 平均               | 角 膜            |          |       | 0    | 0    | 0    | 0 |   |
|                  | 虹 彩            |          |       | 0    | 0    | 0    | 0 |   |
|                  | 結膜             | 発赤       |       | 1.8  | 1.8  | 1.0  | 0 |   |
|                  |                | 浮腫       |       | 1.5  | 0.8  | 0.2  | 0 |   |
|                  |                | 分泌物*     |       | 0    | 0    | 0    | 0 |   |
| 洗眼<br>(3匹平均)     | 角 膜            |          | 4     | 0    | 0    | 0    | 0 |   |
|                  | 虹 彩            |          | 2     | 0    | 0    | 0    | 0 |   |
|                  | 結膜             | 発赤       | 3     | 0.67 | 1.67 | 0.67 | 0 |   |
|                  |                | 浮腫       | 4     | 0    | 0.67 | 0    | 0 |   |
|                  |                | 分泌物*     | 3     | 0    | 0.67 | 0    | 0 |   |

\*: 農水省ガイドライン記載なし

⑦ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 23-3)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1989 年

検体純度：5%水和剤

〔組成〕

ピラゾスルフロンエチル 5.0%

鉱物質微粉、界面活性剤等 95.0%

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、雌雄各3匹

観察期間：3日間観察

投与方法：蒸留水で検体を希釈（NC-311 活性成分 100ppm を含む）した液 0.1ml を直接右眼の下眼瞼結膜嚢内に点眼し、1-2 秒間眼瞼を閉じあわせた。左眼は無処理対照眼とした。

重度の刺激性がないことを確かめるために、まず、1 匹の動物を処置し、1 時間後に観察した。刺激性変化がないことを確かめた後に残りの 5 匹の動物に処置を行った。

観察項目：点眼後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。判定の基準は農水省ガイドラインに従った。

結果：観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

角膜、虹彩及び結膜にいずれも刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、5%水和剤を使用時濃度に希釈した場合、ウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断した。

| 項 目           |     | 最高<br>評点 | 適用後時間 |       |       |       |   |
|---------------|-----|----------|-------|-------|-------|-------|---|
|               |     |          | 1 時間  | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |   |
| 動物番号<br>1 (雄) | 角 膜 |          | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 虹 彩 |          | 2     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 結膜  | 発赤       | 3     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               |     | 浮腫       | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*          |     | 3        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
| 動物番号<br>2 (雌) | 角 膜 |          | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 虹 彩 |          | 2     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 結膜  | 発赤       | 3     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               |     | 浮腫       | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*          |     | 3        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
| 動物番号<br>3 (雄) | 角 膜 |          | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 虹 彩 |          | 2     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 結膜  | 発赤       | 3     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               |     | 浮腫       | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*          |     | 3        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
| 動物番号<br>4 (雌) | 角 膜 |          | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 虹 彩 |          | 2     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 結膜  | 発赤       | 3     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               |     | 浮腫       | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*          |     | 3        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
| 動物番号<br>5 (雄) | 角 膜 |          | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 虹 彩 |          | 2     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 結膜  | 発赤       | 3     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               |     | 浮腫       | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*          |     | 3        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
| 動物番号<br>6 (雌) | 角 膜 |          | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 虹 彩 |          | 2     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 結膜  | 発赤       | 3     | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               |     | 浮腫       | 4     | 0     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*          |     | 3        | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
| 合計            | 角 膜 |          |       | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 虹 彩 |          |       | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 結膜  | 発赤       |       | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               |     | 浮腫       |       | 0     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*          |     |          | 0     | 0     | 0     | 0     |   |
| 平均            | 角 膜 |          |       | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 虹 彩 |          |       | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               | 結膜  | 発赤       |       | 0     | 0     | 0     | 0 |
|               |     | 浮腫       |       | 0     | 0     | 0     | 0 |
| 分泌物*          |     |          | 0     | 0     | 0     | 0     |   |

\*: 農水省ガイドライン記載なし





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

採点及び評価方法；各観察時に下記に示す基準に従い採点した。

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

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

結果：各観察時における感作性変化が認められた動物数を下表に示す。

| 群     | 処理                                   |        |           | 供試動物数 | 感作反応動物数 |   |   |   |        |   |   |   | 陽性動物数 | 感作率 (%) |
|-------|--------------------------------------|--------|-----------|-------|---------|---|---|---|--------|---|---|---|-------|---------|
|       | 感作                                   |        | 惹起        |       | 皮膚反応評点  |   |   |   |        |   |   |   |       |         |
|       | 皮内投与                                 | 経皮投与   | 経皮投与      |       | 24 時間後  |   |   |   | 48 時間後 |   |   |   |       |         |
|       |                                      |        |           |       | 0       | 1 | 2 | 3 | 0      | 1 | 2 | 3 |       |         |
| 投与群   | ①FCA*<br>②10%水溶液<br>③FCA・10%水溶液等量混合液 | 25%水溶液 | (1)25%水溶液 | 20    | 20      | 0 | 0 | 0 | 20     | 0 | 0 | 0 | 0     | 0       |
|       |                                      |        | (2)蒸留水    |       | 20      | 0 | 0 | 0 | 20     | 0 | 0 | 0 | 0     |         |
| 陰性対照群 | ①FCA*<br>②蒸留水<br>③FCA・蒸留水等量混合液       | 蒸留水    | (1)25%水溶液 | 20    | 20      | 0 | 0 | 0 | 20     | 0 | 0 | 0 | 0     | 0       |
|       |                                      |        | (2)蒸留水    |       | 20      | 0 | 0 | 0 | 20     | 0 | 0 | 0 | 0     |         |

\* FCA：フロイント完全アジュバント

感作 24 時間後、投与群及び対照群共にわずかな反応が認められた。

誘発 24、48 時間後、投与群及び対照群共に皮膚反応は認められず、毒性症状もなかった。

以上の結果から、5%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断した。







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

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有すると判断した。

申請者注：原報告書では刺激性の判定はEU理事会指令に従って行われており、リスク警句 R38「皮膚を刺激する」を表示する必要はないと結論されている。

④ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 53)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：2002 年

検体純度：70%水和剤

|      |             |       |
|------|-------------|-------|
| 〔組成〕 | ピラゾスルフロニエチル | 70.0% |
|      | 界面活性剤等      | 30.0% |

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、2 週齢、非洗眼群 雄 2 匹 雌 1 匹、  
洗眼群 雄 1 匹、体重：2.6~3.1kg

観察期間：7 日間

投与方法：検体 0.1mL (平均重量 62mg) を片眼の結膜嚢内に適用した。洗眼群は、適用後 30 秒に蒸留水で洗眼した。一方の片眼は無処理対照眼とした。なお、検体の強度刺激性の可能性を明らかにするため、最初に洗眼群 1 匹のみに適用した。次に検体の強度刺激性の可能性を再確認するため非洗眼群 1 匹に適用した。その結果、強度刺激性が認められなかったため、非洗眼群の残り 2 匹に適用した。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間、4 及び 7 日に刺激性変化を観察し、EEC 試験方法及び OECD ガイドラインの基準に従って採点した。また、一般状態も観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点を次頁の表に示す。なお、表中の適用後時間毎の合計及び平均値は申請者が Draize 法に従って算出し、Kay & Calandra の方法に従って刺激性強度を分類した。

刺激性変化；非洗眼群は、適用後 1 時間から結膜に刺激性変化が認められ、適用後 1 時間での刺激性変化が最も強かった。適用後 24 時間以降刺激性変化は減弱傾向を示し、適用後 24 時間に結膜の浮腫、適用後 7 日に結膜の発赤が消失した。

洗眼群も非洗眼群と同様の刺激性変化及び経過を示したが、その程度は非洗眼群に比し軽度であった。適用後 72 時間で全ての刺激性変化が消失した。

刺激性強度；非洗眼群 軽度刺激物、洗眼群 軽度刺激物、洗眼効果あり。

一般状態；検体投与に関連した影響は認められなかった。

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

申請者注：原報告書では刺激性の判定は EU 理事会指令に従って行われており、リスク警句 R36「眼を刺激する」を表示する必要はないと結論されている。

| 項目                  |                  |          |    | 最高<br>評点 | 適用後時間 |     |     |     |     |   |   |   |
|---------------------|------------------|----------|----|----------|-------|-----|-----|-----|-----|---|---|---|
|                     |                  |          |    |          | 時間    |     |     |     | 日   |   |   |   |
|                     |                  |          |    |          | 1     | 24  | 48  | 72  | 4   | 7 |   |   |
| 非洗眼群                | 動物<br>番号<br>3778 | 角膜<br>混濁 | 程度 | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 | 0 |   |
|                     |                  |          | 面積 | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 | 0 |   |
|                     |                  | 虹彩       |    |          | 2     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 | 0 | 0 |
|                     |                  | 結膜       | 発赤 | 3        | 2     | 1   | 1   | 1   | 1   | 1 | 0 |   |
|                     |                  |          | 浮腫 | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 | 0 |   |
|                     | 動物<br>番号<br>3779 | 角膜<br>混濁 | 程度 | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | —   | — |   |   |
|                     |                  |          | 面積 | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | —   | — |   |   |
|                     |                  | 虹彩       |    |          | 2     | 0   | 0   | 0   | 0   | — | — |   |
|                     |                  | 結膜       | 発赤 | 3        | 2     | 1   | 1   | 0   | —   | — |   |   |
|                     |                  |          | 浮腫 | 4        | 1     | 0   | 0   | 0   | —   | — |   |   |
|                     | 動物<br>番号<br>3780 | 角膜<br>混濁 | 程度 | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |   |   |
|                     |                  |          | 面積 | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |   |   |
|                     |                  | 虹彩       |    |          | 2     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 | 0 |   |
|                     |                  | 結膜       | 発赤 | 3        | 2     | 1   | 1   | 1   | 1   | 1 | 0 |   |
|                     |                  |          | 浮腫 | 4        | 1     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 | 0 |   |
| 合計                  |                  |          |    | 110*     | 16    | 6   | 6   | 4   | 4   | 0 |   |   |
| 平均                  |                  |          |    |          | 5.3   | 2.0 | 2.0 | 1.3 | 1.3 | 0 |   |   |
| 洗眼群<br>動物番号<br>3651 | 角膜<br>混濁         | 程度       | 4  | 0        | 0     | 0   | 0   | —   | —   |   |   |   |
|                     |                  | 面積       | 4  | 0        | 0     | 0   | 0   | —   | —   |   |   |   |
|                     | 虹彩               |          |    | 2        | 0     | 0   | 0   | 0   | —   | — |   |   |
|                     | 結膜               | 発赤       | 3  | 2        | 2     | 1   | 0   | —   | —   |   |   |   |
|                     |                  | 浮腫       | 4  | 0        | 0     | 0   | 0   | —   | —   |   |   |   |
|                     | 合計               |          |    |          | 110*  | 4   | 4   | 2   | 0   | — | — |   |

\* : Draize 法による個体別最高評価点





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

評価 ; 感作群の皮膚反応が非感作群で認められた最大反応より明らかに顕著及び又は持続した場合に陽性と考えた。得られた陽性率 (%) が少なくとも 15%を示す場合、EU 理事会指令に従ったリスク警句 R43「皮膚接触により感作性を引き起こすおそれがある」を表示する。

結果 : 各観察時間における結果を下表に示す。

| 群    |         |         | 供試動物数 | 感作反応動物数 |   |   |   |       |        |   |   |    |      | 陽性率   |       |
|------|---------|---------|-------|---------|---|---|---|-------|--------|---|---|----|------|-------|-------|
|      |         |         |       | 24 時間後  |   |   |   |       | 48 時間後 |   |   |    |      | 24 時間 | 48 時間 |
|      |         |         |       | 皮膚反応評点  |   |   |   |       | 皮膚反応評点 |   |   |    |      |       |       |
|      |         |         |       | 0       | 1 | 2 | 3 | 計     | 0      | 1 | 2 | 3  | 計    |       |       |
| 検体   | 100% 検体 | 100% 検体 | 20    | 20      | 0 | 0 | 0 | 0/20  | 20     | 0 | 0 | 0  | 0/20 | 0     | 0     |
|      | 溶媒*     | 100% 検体 | 10    | 10      | 0 | 0 | 0 | 0/10  | 10     | 0 | 0 | 0  | 0/10 | 0     | 0     |
| 陽性対照 | HCA     | HCA     | 10    | 0       | 9 | 1 | 0 | 10/10 | 2      | 7 | 1 | 10 | 8/10 | 100   | 80    |
|      | 溶媒      | HCA     | 10    | 10      | 0 | 0 | 0 | 0/10  | 10     | 0 | 0 | 0  | 0/10 | 0     | 0     |

\* : 溜注用水

検体感作群及び検体非感作群で皮膚反応は認められなかった。

なお、直近に実施したモルモットの陽性対照物質 (HCA : Hexyl Cinnamic Aldehyde) に対する感受性の確認試験 (2001 年 12 月 27 日~2002 年 01 月 28 日) では、陽性率は 100%であった。

一般状態では検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重では検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において検体の皮膚感作性は陰性と判断した。

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

#### 4. 参考

##### (1) 急性毒性

①

(資料No. 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日産化学工業株式会社にある。

②

(資料No. 3)

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

③

(資料No. 7)

④

(資料No. 8)

IX. 動物、植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表(1)>

| 資料 No.       | 試験の種類   | 供試材料         | 供試化合物、処理量、方法   | 試験結果の概要  | 試験機関<br>報告年 | 記載<br>頁 |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
|--------------|---|--------------|--|--|-------------|---------|----|-------|-----|-------|--|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|-------|-------|---|-------|---|-------|----|----|----|----|----|----|----|-------------|-------|-------|----|-----|-----|-----|----------|---|---|---|---|---|----|--------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----------|---|---|---|---|----|----|-------|-------|
| M-1<br>GLP   | 動物代謝に関する試験<br>(単回及び反復投与)<br><br>1) 尿糞呼気中排泄<br><br>2) 組織中濃度<br><br>3) 血中濃度推移 | SD系<br>雌雄ラット | 標識<br>ビラゾスルホンエチル<br><br>30及び1000mg/kg<br>単回経口投与<br><br>30mg/kg 15回反復<br>(非標識体14回+標<br>識体1回) 経口投与 | 1) 排泄<br>・尿糞中排泄は48hまでにほぼ終了<br>・尿糞中排泄率(%、0-168h):<br><table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">単回低用量</th> <th colspan="2">反復低用量</th> <th colspan="2">単回高用量</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>57</td> <td>62</td> <td>58</td> <td>57</td> <td>52</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>37</td> <td>34</td> <td>37</td> <td>36</td> <td>46</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>93</td> <td>96</td> <td>95</td> <td>93</td> <td>98</td> <td>95</td> </tr> </tbody> </table><br>2) 組織中濃度<br>・組織残留性なし(168h後の総残留率:1%以下)<br>3) 血中濃度推移<br><table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメータ</th> <th colspan="2">単回低用量</th> <th colspan="2">反復低用量</th> <th colspan="2">単回高用量</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (µg/g)</td> <td>84</td> <td>91</td> <td>92</td> <td>97</td> <td>715</td> <td>637</td> </tr> <tr> <td>Tmax (h)</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>AUC (mg·h/g)</td> <td>1.6</td> <td>2.1</td> <td>1.7</td> <td>1.6</td> <td>43</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>T1/2 (h)</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>24</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table> |             | 単回低用量   |    | 反復低用量 |     | 単回高用量 |  | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 尿 | 57 | 62 | 58 | 57 | 52 | 56 | 糞  | 37 | 34 | 37 | 36  | 46 | 39 | 合計 | 93  | 96 | 95 | 93 | 98 | 95 | パラメータ | 単回低用量 |   | 反復低用量 |   | 単回高用量 |    | 雄  | 雌  | 雄  | 雌  | 雄  | 雌  | Cmax (µg/g) | 84    | 91    | 92 | 97  | 715 | 637 | Tmax (h) | 2 | 3 | 1 | 1 | 5 | 13 | AUC (mg·h/g) | 1.6 | 2.1 | 1.7 | 1.6 | 43 | 48 | T1/2 (h) | 6 | 7 | 6 | 5 | 24 | 16 | 1988年 | IX-7  |
|              | 単回低用量   |              | 反復低用量  |  |             | 単回高用量   |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
|              | 雄   | 雌            | 雄  | 雌  | 雄           | 雌       |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 尿            | 57  | 62           | 58   | 57   | 52          | 56      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 糞            | 37  | 34           | 37   | 36   | 46          | 39      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 合計           | 93  | 96           | 95   | 93   | 98          | 95      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| パラメータ        | 単回低用量   |              | 反復低用量  |  | 単回高用量       |         |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
|              | 雄   | 雌            | 雄  | 雌  | 雄           | 雌       |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| Cmax (µg/g)  | 84  | 91           | 92   | 97   | 715         | 637     |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| Tmax (h)     | 2   | 3            | 1  | 1  | 5           | 13      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| AUC (mg·h/g) | 1.6   | 2.1          | 1.7  | 1.6  | 43          | 48      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| T1/2 (h)     | 6   | 7            | 6  | 5  | 24          | 16      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| M-2<br>GLP   | 動物代謝に関する試験<br>(単回及び反復投与)<br><br>1) 尿糞呼気中排泄<br><br>2) 組織中濃度<br><br>3) 血中濃度推移 | SD系<br>雌雄ラット | 標識<br>ビラゾスルホンエチル<br><br>30及び1000mg/kg<br>単回経口投与<br><br>30mg/kg 15回反復<br>(非標識体14回+標<br>識体1回) 経口投与 | 1) 排泄<br>・尿糞中排泄は48hまでにほぼ終了<br>・尿糞中排泄率(%、0-168h):<br><table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">単回低用量</th> <th colspan="2">反復低用量</th> <th colspan="2">単回高用量</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>52</td> <td>56</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>56</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>39</td> <td>35</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>40</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>92</td> <td>91</td> <td>98</td> <td>99</td> <td>96</td> <td>86</td> </tr> </tbody> </table><br>2) 組織中濃度<br>・組織残留性なし(168h後の総残留率:1%未満)<br>3) 血中濃度推移<br><table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメータ</th> <th colspan="2">単回低用量</th> <th colspan="2">反復低用量</th> <th colspan="2">単回高用量</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (µg/g)</td> <td>84</td> <td>95</td> <td>96</td> <td>102</td> <td>498</td> <td>642</td> </tr> <tr> <td>Tmax (h)</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>6</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>AUC (mg·h/g)</td> <td>0.8</td> <td>1.0</td> <td>1.3</td> <td>1.2</td> <td>17</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>T1/2 (h)</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>  |             | 単回低用量   |    | 反復低用量 |     | 単回高用量 |  | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 尿 | 52 | 56 | 60 | 61 | 56 | 51 | 糞  | 39 | 35 | 38 | 38  | 40 | 35 | 合計 | 92  | 91 | 98 | 99 | 96 | 86 | パラメータ | 単回低用量 |   | 反復低用量 |   | 単回高用量 |    | 雄  | 雌  | 雄  | 雌  | 雄  | 雌  | Cmax (µg/g) | 84    | 95    | 96 | 102 | 498 | 642 | Tmax (h) | 1 | 2 | 1 | 1 | 6 | 11 | AUC (mg·h/g) | 0.8 | 1.0 | 1.3 | 1.2 | 17 | 22 | T1/2 (h) | 7 | 8 | 9 | 9 | 8  | 8  | 1988年 | IX-16 |
|              | 単回低用量   |              | 反復低用量  |  |             | 単回高用量   |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
|              | 雄   | 雌            | 雄  | 雌  | 雄           | 雌       |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 尿            | 52  | 56           | 60   | 61   | 56          | 51      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 糞            | 39  | 35           | 38   | 38   | 40          | 35      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 合計           | 92  | 91           | 98   | 99   | 96          | 86      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| パラメータ        | 単回低用量   |              | 反復低用量  |  | 単回高用量       |         |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
|              | 雄   | 雌            | 雄  | 雌  | 雄           | 雌       |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| Cmax (µg/g)  | 84  | 95           | 96   | 102  | 498         | 642     |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| Tmax (h)     | 1   | 2            | 1  | 1  | 6           | 11      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| AUC (mg·h/g) | 0.8   | 1.0          | 1.3  | 1.2  | 17          | 22      |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| T1/2 (h)     | 7   | 8            | 9  | 9  | 8           | 8       |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| M-3<br>GLP   | 動物代謝に関する試験<br>(単回投与)<br>胆汁排泄  | SD系<br>雌雄ラット | 標識<br>あるいは<br>標識ビラゾスル<br>ホンエチル<br><br>30及び1000mg/kg<br>単回経口投与                                    | 胆汁排泄率<br><table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">低用量</th> <th colspan="4">高用量</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24</td> <td>25</td> <td>35</td> <td>43</td> <td>35</td> <td>16</td> <td>29</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table><br>吸収率<br><table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">低用量</th> <th colspan="4">高用量</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>89</td> <td>87</td> <td>86</td> <td>92</td> <td>70</td> <td>95</td> <td>63</td> <td>49</td> </tr> </tbody> </table>   | 低用量         |         |    |       | 高用量 |       |  |   | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄  | 雌  | 24 | 25 | 35 | 43 | 35 | 16 | 29 | 20 | 低用量 |    |    |    | 高用量 |    |    |    | 雄  | 雌  | 雄     | 雌     | 雄 | 雌     | 雄 | 雌     | 89 | 87 | 86 | 92 | 70 | 95 | 63 | 49          | 1988年 | IX-24 |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 低用量          |   |              |  | 高用量  |             |         |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 雄            | 雌   | 雄            | 雌  | 雄  | 雌           | 雄       | 雌  |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 24           | 25  | 35           | 43   | 35   | 16          | 29      | 20 |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 低用量          |   |              |  | 高用量  |             |         |    |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 雄            | 雌   | 雄            | 雌  | 雄  | 雌           | 雄       | 雌  |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |
| 89           | 87  | 86           | 92   | 70   | 95          | 63      | 49 |       |     |       |  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |       |       |   |       |   |       |    |    |    |    |    |    |    |             |       |       |    |     |     |     |          |   |   |   |   |   |    |              |     |     |     |     |    |    |          |   |   |   |   |    |    |       |       |

<代謝分解試験一覧表(2)>

| 資料 No. | 試験の種類   | 供試材料          | 供試化合物、処理量、方法   | 試験結果の概要   | 試験機関報告年 | 記載頁   |  |   |   |   |    |    |   |    |    |    |     |    |       |       |
|--------|---|---------------|--|---|---------|-------|--|---|---|---|----|----|---|----|----|----|-----|----|-------|-------|
| M-4    | 動物代謝に関する試験<br>(単回及び反復投与)<br>尿糞中代謝物                                | SD系<br>雌雄ラット  | 標識<br>あるいは<br>標識ビ・ラジ・スル<br>フロンエチル<br><br>30及び1000mg/kg<br>単回経口投与<br><br>30mg/kg 15回反<br>復(非標識体14回<br>+標識体1回)経口<br>投与 | 尿糞中代謝物<br><br>代謝物プロファイルは、用量間、単回反復間でも<br>変わらず。性差なし。尿糞中主要代謝物は   | 1987年   | IX-26 |  |   |   |   |    |    |   |    |    |    |     |    |       |       |
| M-5    | 動物代謝に関する試験<br>(単回投与)<br>血漿/肝臓/腎臓/胆汁<br>中代謝物                       | SD系<br>雌雄ラット  | 標識<br>あるいは<br>標識ビ・ラジ・スル<br>フロンエチル<br><br>30mg/kg<br>単回経口投与   | 血漿/肝臓/腎臓/胆汁中代謝物<br><br>血漿、肝臓、腎臓中の主要化合物は親化合<br>物(記号A)胆汁中主要代謝物は<br>性差なし。  | 1988年   | IX-32 |  |   |   |   |    |    |   |    |    |    |     |    |       |       |
| M-6    | 動物代謝に関する試験<br>(反復投与)<br>1) 血中濃度推移<br>2) 組織中濃度                     | SD系<br>雌雄ラット  | 標識<br>ビ・ラジ・スルフロンエチル<br><br>30mg/kg 21回反<br>復経口投与   | 1) 血中濃度推移<br>雌雄ラット共に血中濃度は投与期間中に徐々<br>に増加。投与終了後は緩やかに減少。最終<br>投与後24時間の濃度は1回投与後24時間<br>の濃度の3-5倍。最終投与後120時間の濃<br>度は最終投与後24時間の濃度の1/2。<br>2) 組織中濃度<br>血漿中濃度が最も高く、反復投与による組<br>織への蓄積性、残留性なし。  | 1986年   | IX-36 |  |   |   |   |    |    |   |    |    |    |     |    |       |       |
| M-7    | 動物代謝に関する試験<br>(単回及び反復投与)<br>1) 尿糞中排泄(単回)<br>2) 血中濃度推移<br>3) 組織中濃度 | ICR系<br>雌雄マウス | 標識<br>ビ・ラジ・スルフロンエチル<br><br>30mg/kg<br>単回経口投与<br><br>30mg/kg 21回反<br>復経口投与  | 1) 排泄<br>・尿糞中排泄は48hまでにはほぼ終了<br>・尿糞中排泄率(%、0-120h):<br><table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">単回</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>31</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>72</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>104</td> <td>87</td> </tr> </tbody> </table><br>2) 血中濃度推移<br>・単回投与:投与1-3時間後にC <sub>max</sub> :81-86 µg<br>親化合物換算/g)に達し、その後48時間ま<br>でに速やかに減少。<br>・反復投与:投与期間中に徐々に増加。投与<br>終了後は緩やかに減少。<br>3) 組織中濃度<br>・単回投与では血漿中濃度が最も高く、反復<br>投与による組織への蓄積性、残留性なし。 |         | 単回    |  | 雄 | 雌 | 尿 | 31 | 18 | 糞 | 72 | 69 | 合計 | 104 | 87 | 1986年 | IX-39 |
|        | 単回  |               |  |   |         |       |  |   |   |   |    |    |   |    |    |    |     |    |       |       |
|        | 雄   | 雌             |  |   |         |       |  |   |   |   |    |    |   |    |    |    |     |    |       |       |
| 尿      | 31  | 18            |  |   |         |       |  |   |   |   |    |    |   |    |    |    |     |    |       |       |
| 糞      | 72  | 69            |  |   |         |       |  |   |   |   |    |    |   |    |    |    |     |    |       |       |
| 合計     | 104   | 87            |  |   |         |       |  |   |   |   |    |    |   |    |    |    |     |    |       |       |



<代謝分解試験一覧表(3)>

| 資料 No.       | 試験の種類                     | 供試材料  | 供試化合物、処理量、方法   | 試験結果の概要   | 試験機関報告年 | 記載頁   |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
|--------------|---------------------------|---|--|---|---------|-------|--|--|----|-----|---------|---------|-----|----------|----------|----|----------|----------|----|-----|----------|----------|-----|----------|----------|----|----------|----------|----|-----|----------|----------|-----|----------|----------|----|----------|----------|--------|-------|
| M-9          | 植物代謝に関する試験                | 水稻  | <p>あるいは<br/>標識 <math>\beta</math>-<sup>14</sup>C-<math>\alpha</math>-D-グルコピラノシド</p> <p>3葉期の苗に 2.1g ai/10a で田面水処理</p> <p>処理 30 及び 60 日後の茎葉部及び 135 日後(収穫時)の玄米、籾殻及び稲藁を採取</p>                      | <p>処理 135 日後(収穫時)の総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TRR) :</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">玄米</td> <td>TRR</td> <td>4.3 ppb</td> <td>2.6 ppb</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>42.1%TRR</td> <td>55.4%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>57.9%TRR</td> <td>44.6%TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">籾殻</td> <td>TRR</td> <td>12.4 ppb</td> <td>11.2 ppb</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>40.5%TRR</td> <td>63.6%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>59.5%TRR</td> <td>36.4%TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">稲藁</td> <td>TRR</td> <td>28.5 ppb</td> <td>58.9 ppb</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>39.6%TRR</td> <td>58.6%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>60.4%TRR</td> <td>41.4%TRR</td> </tr> </table> <p>収穫時の代謝物：<br/>玄米；<br/>籾殻；<br/><br/>稲藁；<br/><br/><math>\beta</math>-<sup>14</sup>C-<math>\alpha</math>-D-グルコピラノシド(記号 A) 0.7 ppb</p> |         |       |  |  | 玄米 | TRR | 4.3 ppb | 2.6 ppb | 抽出液 | 42.1%TRR | 55.4%TRR | 残渣 | 57.9%TRR | 44.6%TRR | 籾殻 | TRR | 12.4 ppb | 11.2 ppb | 抽出液 | 40.5%TRR | 63.6%TRR | 残渣 | 59.5%TRR | 36.4%TRR | 稲藁 | TRR | 28.5 ppb | 58.9 ppb | 抽出液 | 39.6%TRR | 58.6%TRR | 残渣 | 60.4%TRR | 41.4%TRR | 1987 年 | IX-46 |
|              |                           |   |  |   |         |       |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
| 玄米           | TRR                       | 4.3 ppb                                       | 2.6 ppb  |   |         |       |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
|              | 抽出液                       | 42.1%TRR                                      | 55.4%TRR   |   |         |       |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
|              | 残渣                        | 57.9%TRR                                      | 44.6%TRR   |   |         |       |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
| 籾殻           | TRR                       | 12.4 ppb                                      | 11.2 ppb   |   |         |       |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
|              | 抽出液                       | 40.5%TRR                                      | 63.6%TRR   |   |         |       |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
|              | 残渣                        | 59.5%TRR                                      | 36.4%TRR   |   |         |       |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
| 稲藁           | TRR                       | 28.5 ppb                                      | 58.9 ppb   |   |         |       |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
|              | 抽出液                       | 39.6%TRR                                      | 58.6%TRR   |   |         |       |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
|              | 残渣                        | 60.4%TRR                                      | 41.4%TRR   |   |         |       |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
| M-8          | 植物代謝に関する試験                | 稲、ヒ、ミ <sup>14</sup> C- $\alpha$ -D-グルコピラノシド   | <p>あるいは<br/>標識 <math>\beta</math>-<sup>14</sup>C-<math>\alpha</math>-D-グルコピラノシド</p> <p>根部吸収移行性：<br/>0.084ppm 水耕液に浸漬 1, 3, 5, 7 日後</p> <p>代謝分解：0.84 ppm 水耕液に 24 時間浸漬後未処理水耕液移植 0, 1, 3, 7 日後</p> | <p>根部吸収移行性：<br/>茎葉部への移行性は稲&gt;ヒ&gt;ミ<sup>14</sup>C-<math>\alpha</math>-D-グルコピラノシドの順<br/>代謝分解：<br/>代謝速度は稲&gt;ヒ&gt;ミ<sup>14</sup>C-<math>\alpha</math>-D-グルコピラノシドの順<br/>代謝速度には への変換が大きく関与しており、選択性発現の一因と考察</p>   | 1986 年  | IX-54 |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
| M-10<br>(参考) | 植物代謝に関する試験                | 玄米  | <p>0.07%粒剤<br/>3 kg/10a<br/>分析法：</p>   | <p>添加回収<br/>親化合物、<br/>を添加し、各<br/>トータル法で検出。全て 73%以上の回収率。<br/>試料分析<br/>栃木及び愛知の農業試験場で調製された玄米は全て定量限界未満(&lt;0.005ppm)。</p>   | 1988 年  | IX-58 |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
| M-11         | 土壌中動態に関する試験               | 壤土<br>軽埴土                                     | <p>あるいは<br/>標識 <math>\beta</math>-<sup>14</sup>C-<math>\alpha</math>-D-グルコピラノシド<br/>0.2 <math>\mu</math>g/g、25℃<br/>好気湛水条件<br/>嫌気湛水条件<br/>好気畑条件</p>  | <p>半減期は 3~15 日。<br/>主要代謝分解物は、湛水条件では、畑条件では。</p>  | 1988 年  | IX-60 |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
| M-14         | 水中動態に関する試験<br>(加水分解動態試験)  | 滅菌緩衝液 (pH5, 7, 9)<br>非滅菌及び滅菌田面水<br>非滅菌及び滅菌河川水 | <p>あるいは<br/>標識 <math>\beta</math>-<sup>14</sup>C-<math>\alpha</math>-D-グルコピラノシド<br/>0.2<math>\mu</math>g/mL、25℃暗所</p>  | <p>半減期は pH5 で 19.6 日、pH7 で 28.2 日、pH9 で 16.3 日、田面水・河川水で約 30 日。<br/>主要分解物は pH5 及び pH7 で<br/><br/>。田面水・河川水は pH7 と類似し、滅菌・非滅菌の差はなし。</p>   | 1988 年  | IX-69 |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |
| M-15         | 水中動態に関する試験<br>(水中光分解動態試験) | 滅菌緩衝液 (pH7)<br>滅菌田面水                          | <p>あるいは<br/>標識 <math>\beta</math>-<sup>14</sup>C-<math>\alpha</math>-D-グルコピラノシド 0.2<math>\mu</math>g/mL、太陽光照射</p>  | <p>半減期は緩衝液で照射区 32.6 日、暗所区 35.6 日、田面水で照射区 28.3 日、暗所区 38.3 日。光分解の影響が確認されたが、特定の光分解物は認められず。主要分解物は。</p>  | 1988 年  | IX-75 |  |  |    |     |         |         |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |    |     |          |          |     |          |          |    |          |          |        |       |

<代謝分解試験一覧表(4)>

| 資料<br>No. | 試験の種類   | 供試<br>材料   | 供試化合物、<br>処理量、方法   | 試験結果の概要   | 試験機関<br>報告年       | 記載<br>頁 |
|-----------|---------|--|--|---|-------------------|---------|
| M-12      | 土壌吸脱着試験 | 砂質埴土<br>(5)<br>砂埴土<br>(5)<br>軽埴土<br>(3)<br>埴土(4) | 標識<br>ビラゾールスルホンエチル及<br>び<br>土壌/水=1/5、<br>25℃<br>ビラゾールスルホンエチル:5<br>濃度 | 有機炭素吸着係数:<br>ビラゾールスルホンエチル; 154.0~588.5<br><br>脱着率:<br>ビラゾールスルホンエチル; 5.1~28.3% | 日産化学<br><br>1988年 | IX-78   |



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

## ピラゾスルホンエチルの代謝・分解試験について

### 1. 標識化合物

代謝・分解試験に供試するため、  
標識ピラゾスルホンエチルと 標識ピラゾスルホンエチルの2  
種の 標識化合物を合成した。

代謝試験は、基本的に両標識体を被験物質として使用した。

### 2. 標識位置設定理由

### 3. 標識化合物の名称

本抄録中では、 標識化合物の名称を以下のように表記した。

|              |   |                |     |
|--------------|---|----------------|-----|
| 標識ピラゾスルホンエチル | → | ピラゾスルホンエチルあるいは | 標識体 |
| 標識ピラゾスルホンエチル | → | ピラゾスルホンエチルあるいは | 標識体 |

### 4. 比放射能の表示

本抄録中では、 標識化合物の比放射能は、MBq/mg 単位にて表記した。

1. 動物代謝に関する試験

①ラット体内における代謝試験 ( 標識体経口投与による排泄、分布、血中濃度推移)

資料No. M-1

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

供試標識化合物:

構造式:

化学名; ethyl 5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

比放射能;

放射化学的純度; %

非標識体純度; %

供試動物: SD系雌雄ラット (127-181 g, 6-11週令)

試験方法:

投 与; 供試化合物を1% Tween 80水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。低用量は30 mg/kg、高用量は1000 mg/kgとし、5 ml/kgの割合で経口投与した。

用量設定根拠;

試験設計; 以下の表に試験設計をまとめた。

| 投与群 | 用量  | 回数・経路                       | 動物数   | 検討項目   | 試料採取時間 (h)   |
|-----|-----|-----------------------------|-------|--------|--|
| A   | 低用量 | 単回経口                        | 雌雄各6  | 排泄     | 尿: 6, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168<br>糞: 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168<br>呼気: 24, 屍体(屠殺): 168 |
|     |     |                             | 雌雄各20 | 組織分布   | 3, 24, 72, 168   |
|     |     |                             | 雌雄各5  | 血中濃度推移 | 投与前, 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168                                     |
| B   | 低用量 | 非標識体14日間反復経口及び標識体単回経口(反復経口) | 雌雄各6  | 排泄     | 投与群Aの排泄と同様   |
|     |     |                             | 雌雄各20 | 組織分布   | 投与群Aの組織分布と同様   |
|     |     |                             | 雌雄各5  | 血中濃度推移 | 投与群Aの血中濃度推移と同様   |
| C   | 高用量 | 単回経口                        | 雌雄各6  | 排泄     | 投与群Aの排泄と同様   |
|     |     |                             | 雌雄各20 | 組織分布   | 投与群Aの組織分布と同様   |
|     |     |                             | 雌雄各5  | 血中濃度推移 | 投与群Aの血中濃度推移と同様   |

試験項目；

**排泄：**被験物質を投与後、ラットをガラス製代謝ケージに收容した。動物毎に尿及び糞を冷却受器の中に採取した。呼吸は2-エトキシエタノール：エタノール（3：1，v/v）を入れた捕集容器中を通過させた。採取時間毎に餌かすも採取し、ケージは水あるいは水とメタノールで洗浄した。投与168時間後にエーテル麻酔により屠殺し、屍体を分析に供した。

**組織分布：**被験物質を投与後、ラットを網床のケージに收容した。エーテル麻酔により屠殺し、臓器/組織（骨、骨髄、脳、血液/血漿、脂肪、生殖腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、脾臓、子宮、屍体、副腎、膵臓、甲状腺、胃、腸管、消化管内容物、眼球及び脳下垂体）を採取した。

**血中濃度推移：**被験物質を投与後、ラットを網床のケージに收容した。血液をラットの側方静脈からへリ処理したヘマトクリット管に採取した。

放射能測定；

全ての生体試料は容量あるいは重量を測定した。

糞及び餌かすはメタノールで抽出し、抽出液は一部をLSCに、残渣は燃焼に供した。肝臓、消化管内容物及び屍体は4倍容量の水で均一磨砕し、一部を燃焼に供した。脂肪、生殖腺、心臓、腎臓、肺、筋肉、脾臓、膵臓、胃及び腸管ははさみで細断し、一部を燃焼に供した。液体試料はその一部をLSCに供した。その他の組織はそのまま燃焼に供した。

分析機器；

**液体シンチレーションカウンター（LSC）：**液体試料は、シンチレーターと混合して放射能を測定した。

**試料燃焼装置：**固体試料中の放射能は試料燃焼装置にて燃焼後、トラップした<sup>14</sup>C<sub>2</sub>OをLSCで測定した。

結果；

排泄；各投与群における168時間までの尿糞中排泄率を表1及び図1に示した。

表1. 各投与群の168時間までの尿糞中排泄率及び屍体残存率（原報告書Table 9.1-9.32）

| 試料    | 時間(h)   | A群 (30 mg/kg単回) |             | B群 (30 mg/kg反復) |             | C群 (1000 mg/kg単回) |             |
|-------|---------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------|
|       |         | 雄               | 雌           | 雄               | 雌           | 雄                 | 雌           |
| 尿     | 0-6     | 14.5            | 17.4        | 19.6            | 17.8        | 5.8               | 5.4         |
|       | 6-24    | 29.5 (44.0)     | 31.9 (49.3) | 31.9 (51.5)     | 32.6 (50.4) | 26.0 (31.8)       | 27.8 (33.2) |
|       | 24-48   | 10.7 (54.7)     | 9.5 (58.8)  | 5.7 (57.2)      | 5.1 (55.5)  | 18.1 (49.9)       | 20.1 (53.3) |
|       | 48-72   | 1.2 (55.9)      | 2.0 (60.8)  | 0.6 (57.8)      | 0.8 (56.3)  | 1.6 (51.5)        | 2.1 (55.4)  |
|       | 72-96   | 0.3 (56.2)      | 0.4 (61.2)  | 0.2 (58.0)      | 0.2 (56.5)  | 0.2 (51.7)        | 0.3 (55.7)  |
|       | 96-120  | 0.1 (56.3)      | 0.2 (61.4)  | 0.1 (58.1)      | 0.1 (56.6)  | 0.1 (51.8)        | 0.1 (55.8)  |
|       | 120-144 | 0.1 (56.4)      | 0.1 (61.5)  | <0.1 (58.1)     | 0.1 (56.7)  | <0.1 (51.8)       | 0.1 (55.9)  |
|       | 144-168 | <0.1 (56.4)     | 0.1 (61.6)  | <0.1 (58.1)     | 0.1 (56.8)  | <0.1 (51.8)       | 0.1 (56.0)  |
|       | 尿合計     | 56.5            | 61.5        | 58.1            | 56.9        | 51.8              | 55.9        |
| 糞     | 0-24    | 19.5            | 17.0        | 22.4            | 17.2        | 17.8              | 15.1        |
|       | 24-48   | 13.4 (32.9)     | 11.9 (28.9) | 12.5 (34.9)     | 15.7 (32.9) | 22.0 (39.8)       | 16.3 (31.4) |
|       | 48-72   | 2.2 (35.1)      | 4.4 (33.3)  | 1.2 (36.1)      | 1.4 (34.3)  | 5.3 (45.1)        | 6.6 (38.0)  |
|       | 72-96   | 0.4 (35.5)      | 0.4 (33.7)  | 0.3 (36.4)      | 0.3 (34.6)  | 0.4 (45.5)        | 0.8 (38.8)  |
|       | 96-120  | 1.0 (36.5)      | 0.7 (34.4)  | 0.2 (36.6)      | 0.4 (35.0)  | 0.1 (45.6)        | 0.2 (39.0)  |
|       | 120-144 | <0.1 (36.5)     | <0.1 (34.4) | 0.2 (36.8)      | 0.9 (35.9)  | 0.1 (45.7)        | 0.1 (39.1)  |
|       | 144-168 | <0.1 (36.5)     | <0.1 (34.4) | <0.1 (36.8)     | 0.2 (36.1)  | <0.1 (45.7)       | <0.1 (39.1) |
|       | 糞合計     | 36.6            | 34.4        | 36.7            | 36.1        | 45.9              | 38.9        |
| ケージ洗浄 |         | 7.7             | 6.9         | 5.7             | 8.6         | 4.3               | 7.4         |
| 呼吸    |         | ND              | ND          | ND              | ND          | ND                | ND          |
| 餌かす   |         | ND              | ND          | ND              | ND          | 0.2               | <0.1        |
| 屍体    |         | 0.3             | 0.4         | 0.4             | 0.6         | 0.7               | 0.6         |
| 合計    |         | 101.1           | 103.2       | 100.9           | 102.2       | 102.9             | 102.9       |

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。( )内は累積排泄率を示す。ND：<0.01

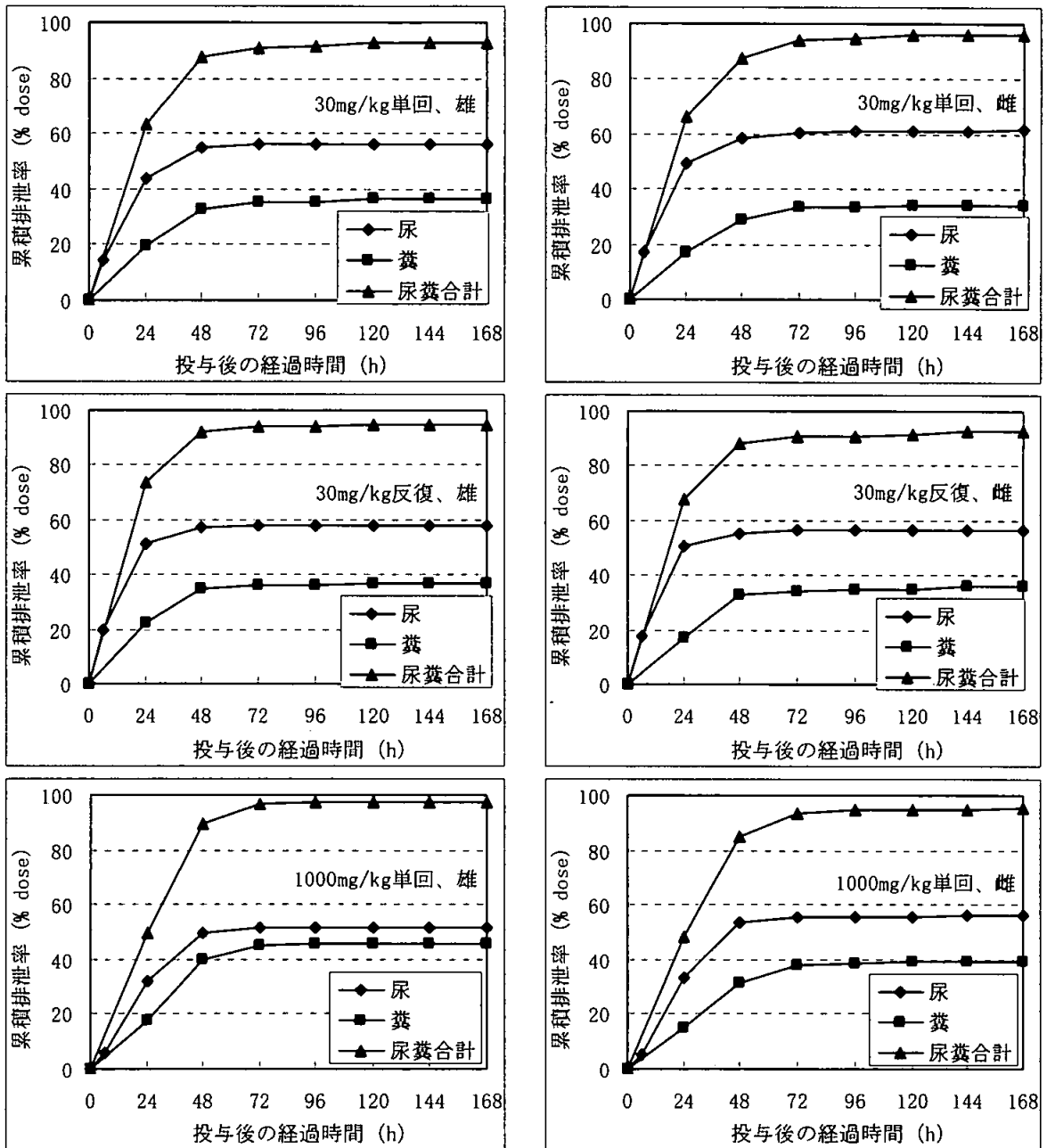


図1. 各群の168時間までの尿糞中累積排泄率 (原報告書Figure 9.105-9.110)

168時間までに尿中に排泄された放射能は52-62%、糞中に排泄された放射能は34-46%であり、168時間での屍体中放射能は1%未満であった。全体の回収は101-103%であった。尿及び糞中放射能の大部分は72時間までに排泄された(90%以上)。用量間及び雌雄間に差は認められず、反復投与による影響も認められなかった。

組織分布；各投与群における各組織中濃度及び分布率を表2～7に示した。

表 2. 雄ラットに30 mg/kg単回投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 9. 65及び9. 67)

| 試料     | 3 h   |       | 24 h |      | 72 h |       | 168 h |       |
|--------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|
|        | 濃度    | 分布率   | 濃度   | 分布率  | 濃度   | 分布率   | 濃度    | 分布率   |
| 副腎     | 26.6  | 0.01  | 1.7  | ND   | 0.2  | ND    | 1.9   | <0.01 |
| 血液     | 66.6  | -     | 7.3  | -    | 1.7  | -     | 1.2   | -     |
| 骨髄     | 16.2  | -     | 1.4  | -    | ND   | -     | 0.2   | -     |
| 骨      | 5.4   | -     | 0.7  | -    | <0.1 | -     | 0.3   | -     |
| 脳      | 2.1   | 0.07  | 0.2  | 0.01 | ND   | ND    | <0.1  | <0.01 |
| 屍体     | 10.5  | 34.28 | 1.5  | 4.96 | 0.3  | 1.14  | 0.1   | 0.40  |
| 眼球     | 9.0   | 0.04  | 0.6  | ND   | 0.1  | ND    | 0.3   | <0.01 |
| 脂肪     | 14.9  | -     | 1.1  | -    | 0.1  | -     | ND    | -     |
| 消化管内容物 | 56.1  | 11.94 | 13.1 | 2.36 | 1.1  | 0.23  | 0.4   | 0.10  |
| 生殖腺    | 14.5  | 0.64  | 1.2  | 0.05 | 0.1  | <0.01 | 0.1   | 0.01  |
| 心臓     | 28.1  | 0.41  | 2.2  | 0.03 | 0.4  | 0.01  | 0.3   | 0.01  |
| 腸管     | 37.8  | 7.52  | 4.6  | 0.78 | 0.5  | 0.09  | 0.2   | 0.03  |
| 腎臓     | 30.4  | 1.67  | 2.8  | 0.09 | 0.4  | 0.01  | 0.2   | 0.01  |
| 肺      | 32.7  | 0.57  | 2.7  | 0.05 | 0.4  | 0.01  | 0.3   | <0.01 |
| 肝臓     | 42.0  | 5.40  | 4.5  | 0.91 | 0.1  | 0.02  | 0.1   | 0.02  |
| 血漿     | 126.7 | -     | 11.0 | -    | 0.9  | -     | 0.2   | -     |
| 膵臓     | 21.0  | 0.26  | 1.5  | 0.02 | 0.2  | <0.01 | 0.1   | <0.01 |
| 脳下垂体   | 28.8  | ND    | 0.7  | ND   | ND   | ND    | 51.8  | 0.01  |
| 筋肉     | 12.3  | -     | 0.8  | -    | 0.1  | -     | 0.1   | -     |
| 脾臓     | 20.3  | 0.20  | 1.2  | 0.01 | 0.3  | <0.01 | 0.3   | <0.01 |
| 胃      | 65.7  | 1.47  | 2.6  | 0.07 | 0.4  | 0.01  | 0.1   | <0.01 |
| 甲状腺    | 124.2 | 0.01  | 7.0  | ND   | ND   | ND    | 4.3   | <0.01 |
| 総残留率   |       | 64.49 |      | 9.34 |      | 1.52  |       | 0.59  |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

表 3. 雌ラットに30 mg/kg単回投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 9. 66及び9. 68)

| 試料     | 3 h   |       | 24 h |       | 72 h |       | 168 h |       |
|--------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|        | 濃度    | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度    | 分布率   |
| 副腎     | 31.9  | 0.04  | 4.6  | 0.01  | 0.4  | <0.01 | 0.3   | ND    |
| 血液     | 69.1  | -     | 11.3 | -     | 2.2  | -     | 1.3   | -     |
| 骨髄     | 18.1  | -     | 3.4  | -     | 3.2  | -     | 0.3   | -     |
| 骨      | 6.5   | -     | 0.7  | -     | 0.3  | -     | 0.2   | -     |
| 脳      | 2.3   | 0.08  | 0.3  | 0.01  | <0.1 | ND    | <0.1  | ND    |
| 屍体     | 10.5  | 31.80 | 2.1  | 6.65  | 0.5  | 1.54  | 0.3   | 0.81  |
| 眼球     | 9.5   | 0.05  | 2.6  | 0.01  | 0.1  | <0.01 | 0.1   | ND    |
| 脂肪     | 11.0  | -     | 2.0  | -     | 0.1  | -     | <0.1  | -     |
| 消化管内容物 | 45.4  | 10.22 | 34.1 | 7.40  | 1.1  | 0.24  | 0.5   | 0.10  |
| 生殖腺    | 53.8  | 0.08  | 4.9  | 0.01  | 0.4  | <0.01 | 0.2   | ND    |
| 心臓     | 26.4  | 0.38  | 3.4  | 0.05  | 0.4  | 0.01  | 0.2   | <0.01 |
| 腸管     | 34.5  | 5.40  | 8.8  | 1.38  | 0.5  | 0.08  | 0.2   | 0.03  |
| 腎臓     | 31.5  | 0.90  | 4.5  | 0.12  | 0.5  | 0.01  | 0.2   | 0.01  |
| 肺      | 34.5  | 1.05  | 4.6  | 0.08  | 0.6  | 0.01  | 0.3   | 0.01  |
| 肝臓     | 39.5  | 4.83  | 8.8  | 1.32  | 0.2  | 0.03  | 0.1   | 0.02  |
| 血漿     | 129.3 | -     | 17.9 | -     | 1.2  | -     | 0.3   | -     |
| 膵臓     | 18.5  | 0.20  | 2.5  | 0.04  | 0.3  | <0.01 | 0.1   | <0.01 |
| 脳下垂体   | 26.5  | 0.01  | 4.8  | ND    | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 筋肉     | 9.9   | -     | 1.4  | -     | 0.1  | -     | 0.1   | -     |
| 脾臓     | 13.0  | 0.13  | 2.0  | 0.02  | 0.5  | <0.01 | 0.3   | <0.01 |
| 胃      | 16.9  | 0.38  | 2.7  | 0.06  | 0.3  | 0.01  | 0.2   | <0.01 |
| 甲状腺    | 100.3 | 0.02  | 7.4  | ND    | 0.3  | ND    | 0.2   | ND    |
| 子宮     | 29.5  | 0.40  | 4.9  | 0.09  | 0.5  | 0.01  | 0.2   | <0.01 |
| 総残留率   |       | 55.97 |      | 17.25 |      | 1.94  |       | 0.98  |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。



表 4. 雄ラットに30 mg/kg反復投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 9. 85及び9. 87)

| 試料     | 3 h   |       | 24 h |       | 72 h |       | 168 h |       |
|--------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|        | 濃度    | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度    | 分布率   |
| 副腎     | 19.7  | 0.01  | 1.7  | <0.01 | 0.1  | ND    | 0.2   | ND    |
| 血液     | 63.4  | -     | 6.7  | -     | 2.1  | -     | 1.4   | -     |
| 骨髄     | 15.8  | -     | 1.7  | -     | 0.3  | -     | ND    | -     |
| 骨      | 11.4  | -     | 0.5  | -     | 0.2  | -     | ND    | -     |
| 脳      | 2.4   | 0.05  | 0.2  | <0.01 | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 屍体     | 12.1  | 37.33 | 1.2  | 3.66  | 0.5  | 1.55  | 0.1   | 0.35  |
| 眼球     | 9.2   | 0.03  | 0.9  | <0.01 | 0.1  | <0.01 | <0.1  | ND    |
| 脂肪     | 4.8   | -     | 0.4  | -     | <0.1 | -     | ND    | -     |
| 消化管内容物 | 74.4  | 14.07 | 22.2 | 3.87  | 4.6  | 0.85  | 0.3   | 0.04  |
| 生殖腺    | 18.6  | 0.67  | 1.2  | 0.04  | 0.1  | 0.01  | ND    | ND    |
| 心臓     | 24.6  | 0.32  | 1.9  | 0.02  | 0.4  | 0.01  | 0.2   | <0.01 |
| 腸管     | 31.3  | 3.91  | 6.7  | 0.99  | 1.3  | 0.19  | 0.1   | 0.01  |
| 腎臓     | 29.3  | 0.83  | 2.6  | 0.07  | 0.5  | 0.01  | 0.2   | 0.01  |
| 肺      | 28.9  | 0.46  | 2.6  | 0.04  | 0.6  | 0.01  | 0.3   | <0.01 |
| 肝臓     | 48.5  | 5.88  | 4.3  | 0.69  | 0.2  | 0.03  | ND    | ND    |
| 血漿     | 139.5 | -     | 10.9 | -     | 0.9  | -     | 0.3   | -     |
| 膵臓     | 13.6  | 0.13  | 1.5  | 0.01  | 0.2  | <0.01 | 0.1   | <0.01 |
| 脳下垂体   | 20.7  | ND    | 2.0  | ND    | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 筋肉     | 9.0   | -     | 0.6  | -     | 0.1  | -     | ND    | -     |
| 脾臓     | 11.7  | 0.09  | 1.1  | 0.01  | 0.5  | <0.01 | 0.3   | <0.01 |
| 胃      | 17.1  | 0.43  | 0.9  | 0.02  | 1.0  | 0.02  | 0.1   | <0.01 |
| 甲状腺    | 33.3  | 0.01  | 3.4  | ND    | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 総残留率   |       | 64.22 |      | 9.42  |      | 2.68  |       | 0.41  |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

表 5. 雌ラットに30 mg/kg反復投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 9. 86及び9. 88)

| 試料     | 3 h   |       | 24 h |       | 72 h |       | 168 h |       |
|--------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|        | 濃度    | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度    | 分布率   |
| 副腎     | 16.2  | 0.02  | 3.7  | ND    | 0.3  | ND    | 0.1   | ND    |
| 血液     | 74.6  | -     | 13.2 | -     | 2.4  | -     | 1.7   | -     |
| 骨髄     | 13.2  | -     | 3.7  | -     | ND   | -     | ND    | -     |
| 骨      | 8.9   | -     | 0.7  | -     | 0.2  | -     | ND    | -     |
| 脳      | 2.2   | 0.07  | 0.3  | 0.01  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 屍体     | 11.8  | 34.26 | 2.4  | 7.33  | 1.0  | 3.08  | 0.3   | 0.93  |
| 眼球     | 8.7   | 0.04  | 1.6  | 0.01  | 0.2  | <0.01 | 0.1   | ND    |
| 脂肪     | 7.4   | -     | 1.3  | -     | 0.1  | -     | ND    | -     |
| 消化管内容物 | 65.3  | 11.69 | 32.5 | 8.37  | 2.7  | 0.45  | 0.5   | 0.09  |
| 生殖腺    | 37.1  | 0.06  | 4.6  | 0.01  | 0.7  | <0.01 | 0.1   | ND    |
| 心臓     | 27.9  | 0.38  | 4.1  | 0.06  | 0.6  | 0.01  | 0.2   | <0.01 |
| 腸管     | 36.4  | 5.24  | 9.9  | 1.59  | 1.0  | 0.17  | 0.2   | 0.03  |
| 腎臓     | 28.0  | 0.69  | 5.0  | 0.13  | 0.6  | 0.02  | 0.3   | 0.01  |
| 肺      | 32.9  | 0.59  | 5.1  | 0.10  | 0.8  | 0.01  | 0.3   | 0.01  |
| 肝臓     | 49.5  | 5.92  | 9.6  | 1.49  | 0.2  | 0.03  | ND    | ND    |
| 血漿     | 138.3 | -     | 21.5 | -     | 1.1  | -     | 0.3   | -     |
| 膵臓     | 19.6  | 0.17  | 2.9  | 0.03  | 0.3  | <0.01 | 0.1   | <0.01 |
| 脳下垂体   | 37.0  | ND    | 6.6  | ND    | ND   | ND    | 0.3   | ND    |
| 筋肉     | 7.1   | -     | 1.3  | -     | 0.1  | -     | ND    | -     |
| 脾臓     | 11.5  | 0.09  | 2.3  | 0.02  | 0.5  | <0.01 | 0.3   | <0.01 |
| 胃      | 15.8  | 0.34  | 3.9  | 0.12  | 0.5  | 0.01  | 0.2   | <0.01 |
| 甲状腺    | 28.6  | 0.01  | 10.7 | ND    | 2.2  | ND    | ND    | ND    |
| 子宮     | 36.5  | 0.24  | 6.9  | 0.06  | 0.6  | 0.01  | 0.2   | <0.01 |
| 総残留率   |       | 59.81 |      | 19.33 |      | 3.79  |       | 1.07  |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

表 6. 雄ラットに1000 mg/kg単回投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 9. 45及び9. 47)

| 試料     | 3 h   |       | 24 h |       | 72 h |       | 168 h |       |
|--------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|        | 濃度    | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度    | 分布率   |
| 副腎     | 601   | 0.01  | 137  | ND    | 3    | ND    | 3     | ND    |
| 血液     | 888   | -     | 373  | -     | 52   | -     | 44    | -     |
| 骨髄     | 580   | -     | 144  | -     | 3    | -     | 2     | -     |
| 骨      | 129   | -     | 64   | -     | 7    | -     | 4     | -     |
| 脳      | 195   | 0.13  | 34   | 0.02  | <1   | ND    | 1     | ND    |
| 屍体     | 281   | 21.60 | 90   | 7.39  | 10   | 0.85  | 5     | 0.45  |
| 眼球     | 393   | 0.04  | 89   | 0.01  | 6    | <0.01 | 3     | ND    |
| 脂肪     | 198   | -     | 68   | -     | 1    | -     | 1     | -     |
| 消化管内容物 | 10327 | 31.07 | 1607 | 9.30  | 70   | 0.42  | 9     | 0.04  |
| 生殖腺    | 316   | 0.34  | 91   | 0.10  | 3    | <0.01 | 1     | <0.01 |
| 心臓     | 557   | 0.20  | 132  | 0.05  | 11   | <0.01 | 7     | <0.01 |
| 腸管     | 1380  | 5.23  | 426  | 1.48  | 13   | 0.04  | 3     | 0.01  |
| 腎臓     | 586   | 0.41  | 185  | 0.14  | 13   | 0.01  | 7     | 0.01  |
| 肺      | 627   | 0.24  | 126  | 0.05  | 14   | 0.01  | 8     | <0.01 |
| 肝臓     | 631   | 1.72  | 151  | 0.76  | 10   | 0.04  | 2     | 0.01  |
| 血漿     | 1381  | -     | 572  | -     | 21   | -     | 6     | -     |
| 膵臓     | 403   | 0.11  | 98   | 0.03  | 7    | <0.01 | 4     | <0.01 |
| 脳下垂体   | 580   | ND    | 101  | ND    | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 筋肉     | 302   | -     | 55   | -     | 4    | -     | 3     | -     |
| 脾臓     | 399   | 0.08  | 84   | 0.02  | 14   | <0.01 | 9     | <0.01 |
| 胃      | 3566  | 2.05  | 1539 | 1.02  | 11   | 0.01  | 5     | <0.01 |
| 甲状腺    | 703   | ND    | 123  | ND    | 4    | ND    | ND    | ND    |
| 総残留率   |       | 63.23 |      | 20.37 |      | 1.38  |       | 0.52  |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

表 7. 雌ラットに1000 mg/kg単回投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 9. 46及び9. 48)

| 試料     | 3 h   |       | 24 h |       | 72 h |       | 168 h |       |
|--------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|        | 濃度    | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度    | 分布率   |
| 副腎     | 413   | 0.01  | 127  | ND    | 8    | ND    | 12    | ND    |
| 血液     | 885   | -     | 386  | -     | 76   | -     | 45    | -     |
| 骨髄     | 396   | -     | 181  | -     | 4    | -     | ND    | -     |
| 骨      | 99    | -     | 71   | -     | 8    | -     | 4     | -     |
| 脳      | 167   | 0.16  | 27   | 0.03  | 1    | <0.01 | <1    | ND    |
| 屍体     | 255   | 20.63 | 87   | 7.39  | 15   | 1.26  | 10    | 0.92  |
| 眼球     | 355   | 0.05  | 87   | 0.01  | 7    | <0.01 | 5     | <0.01 |
| 脂肪     | 251   | -     | 61   | -     | 4    | -     | 3     | -     |
| 消化管内容物 | 12281 | 32.45 | 1710 | 12.91 | 60   | 0.35  | 15    | 0.07  |
| 生殖腺    | 604   | 0.03  | 169  | 0.01  | 16   | <0.01 | 4     | ND    |
| 心臓     | 520   | 0.22  | 152  | 0.06  | 16   | 0.01  | 7     | <0.01 |
| 腸管     | 1296  | 5.12  | 516  | 2.11  | 24   | 0.10  | 6     | 0.02  |
| 腎臓     | 589   | 0.44  | 208  | 0.17  | 15   | 0.01  | 7     | 0.01  |
| 肺      | 597   | 0.30  | 167  | 0.08  | 17   | 0.01  | 9     | 0.01  |
| 肝臓     | 610   | 1.83  | 179  | 0.84  | 10   | 0.04  | ND    | ND    |
| 血漿     | 1339  | -     | 588  | -     | 29   | -     | 7     | -     |
| 膵臓     | 482   | 0.15  | 119  | 0.04  | 8    | <0.01 | 4     | <0.01 |
| 脳下垂体   | 563   | ND    | 159  | ND    | 9    | ND    | 1     | ND    |
| 筋肉     | 276   | -     | 64   | -     | 6    | -     | 3     | -     |
| 脾臓     | 388   | 0.09  | 103  | 0.02  | 16   | <0.01 | 9     | <0.01 |
| 胃      | 3126  | 2.25  | 1000 | 0.68  | 10   | 0.01  | 6     | <0.01 |
| 甲状腺    | 752   | ND    | 161  | ND    | 10   | ND    | 6     | ND    |
| 子宮     | 630   | 0.15  | 178  | 0.04  | 15   | <0.01 | 7     | <0.01 |
| 総残留率   |       | 63.88 |      | 24.39 |      | 1.79  |       | 1.03  |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

投与3～168時間後における組織内放射能濃度は、各投与群ともに投与3時間後の組織が最高値を示した。その後経時的に減少し、168時間後では概ね検出限界レベルであった。投与3時間後の低用量において最も濃度が高かったのは血漿であり、127-140  $\mu\text{g}$  親化合物換算/gであった。投与3時間後の高用量では消化管内容物の濃度が最も高く、10327-12281  $\mu\text{g}$  親化合物換算/gであった。胃及び腸管を除くと、高用量の血漿中濃度も高く、1339-1381  $\mu\text{g}$  親化合物換算/gであった。どの投与群においても血液中濃度は24時間後までは血漿中濃度よりも低かったが72時間以降は血漿中濃度よりも高くなった。

分布率では全体的に屍体の比率が高く（3時間後：21-37%）、その消失パターンは用量、雌雄、投与回数に関係なく類似しており、168時間後には全て1%未満となった。また、消化管系以外で比率が高かった肝臓は、3時間後で2-6%を示し、168時間後では検出限界レベルまで減衰した。

血中濃度推移；各投与群における血中放射能濃度推移を表8及び図2、3、4に示した。

表8. 各投与群の血中濃度推移（原報告書Table 9.33, 9.34, 9.37, 9.38, 9.41及び9.42）

| 採取時間(h) | 30 mg/kg単回 |       | 30 mg/kg反復 |      | 1000 mg/kg単回 |       |
|---------|------------|-------|------------|------|--------------|-------|
|         | 雄          | 雌     | 雄          | 雌    | 雄            | 雌     |
| 投与前     | ND         | ND    | ND         | ND   | ND           | ND    |
| 0.5     | 63.37      | 55.13 | 66.8       | 78.7 | 327.3        | 289.7 |
| 1       | 79.56      | 65.92 | 87.4       | 95.1 | 456.5        | 421.6 |
| 2       | 83.19      | 76.67 | 86.6       | 88.9 | 577.9        | 524.3 |
| 3       | 76.00      | 75.18 | 81.2       | 82.1 | 671.2        | 569.7 |
| 6       | 59.93      | 71.54 | 60.7       | 52.6 | 697.9        | 599.7 |
| 9       | 41.00      | 50.06 | 44.0       | 38.2 | 613.9        | 556.7 |
| 12      | 29.06      | 37.11 | 31.4       | 26.5 | 527.1        | 510.4 |
| 24      | 9.61       | 14.39 | 10.5       | 8.9  | 483.9        | 446.8 |
| 48      | 2.99       | 4.04  | 3.3        | 2.9  | 124.2        | 212.2 |
| 72      | 1.93       | 2.64  | 2.4        | 2.1  | 69.3         | 86.0  |
| 96      | 1.75       | 2.29  | 2.2        | 2.0  | 60.8         | 70.3  |
| 120     | 1.57       | 1.91  | 1.9        | 1.8  | 57.2         | 65.5  |
| 144     | 1.41       | 1.65  | 1.7        | 1.6  | 53.0         | 60.3  |
| 168     | 1.38       | 1.63  | 1.6        | 1.4  | 48.3         | 56.4  |

濃度 ( $\mu\text{g}$  親化合物換算/g) は5匹の平均値として示した。

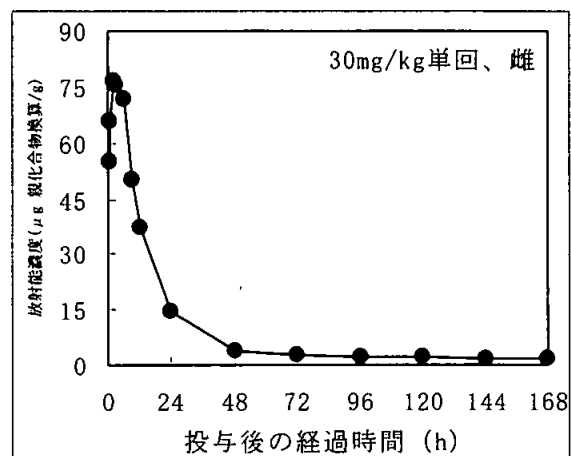
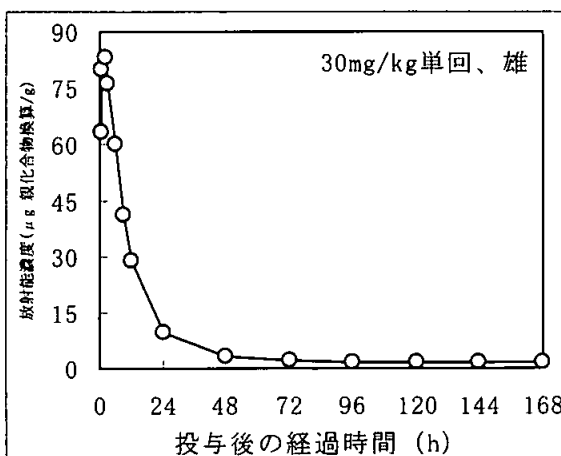


図2. 30 mg/kg単回投与したときの血中濃度推移（原報告書Figure 9.113及び9.114）

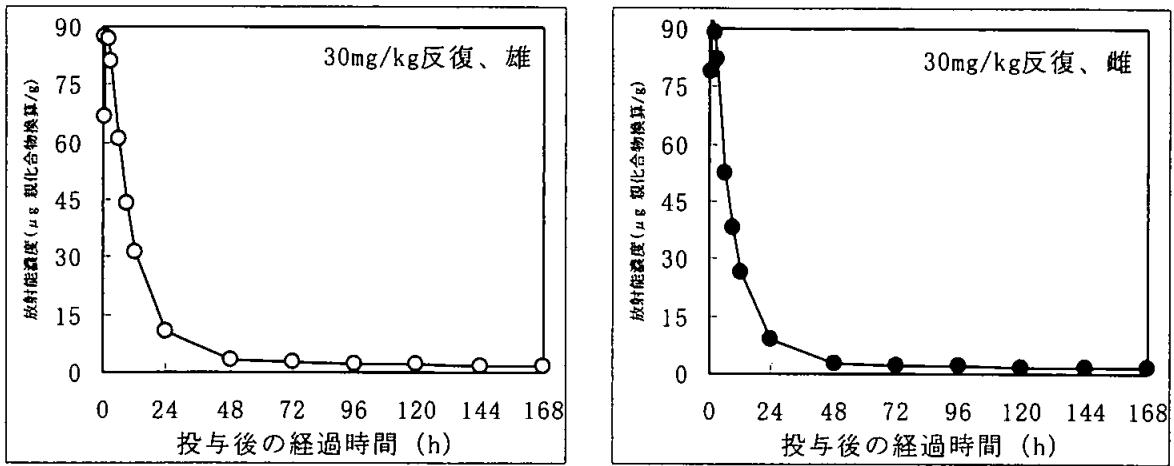


図3. 30 mg/kg反復投与したときの血中濃度推移 (原報告書Figure 9.115及び9.116)

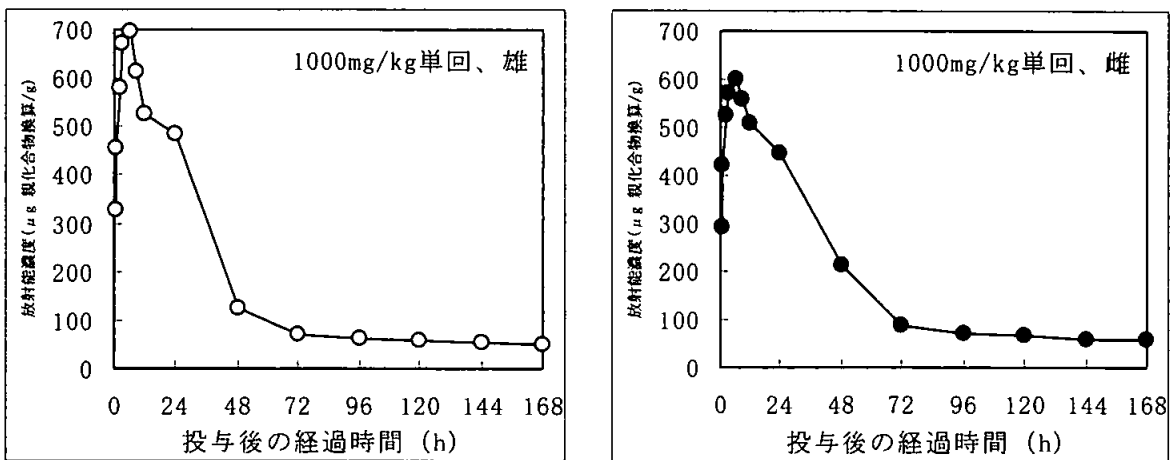


図4. 1000 mg/kg単回投与したときの血中濃度推移 (原報告書Figure 9.111及び9.112)

低用量で投与した場合、血中の放射能濃度は速やかに増加し、投与1-2時間で最高となった。最高濃度の平均値は77-95  $\mu\text{g}$  親化合物換算/gであった。その後48時間まで速やかに減少し、以後緩やかに消失した。高用量で投与した場合、血中の放射能濃度は6時間で最高となりその平均値は600-698  $\mu\text{g}$  親化合物換算/gであった。その後72時間まで速やかに減少し、以後緩やかに消失した。

上記の結果を基に血中の放射能濃度推移に関する各パラメータを表9にまとめた。

表9. 血液における薬物動態パラメータ (原報告書Table 9.35, 9.36, 9.39, 9.40, 9.43及び9.44)

| 投与群          | 性 | Cmax  | Tmax | T <sub>1/2</sub> | AUC   |
|--------------|---|-------|------|------------------|-------|
| 30 mg/kg単回   | 雄 | 83.70 | 1.8  | 6.38             | 1625  |
|              | 雌 | 90.71 | 3.3  | 6.60             | 2136  |
| 30 mg/kg反復   | 雄 | 92.42 | 1.4  | 6.32             | 1746  |
|              | 雌 | 97.33 | 1.2  | 5.49             | 1610  |
| 1000 mg/kg単回 | 雄 | 714.9 | 4.9  | 23.56            | 42611 |
|              | 雌 | 636.9 | 12.6 | 16.31            | 48421 |

各パラメータは5匹の個別データの平均値を示した。

各パラメータの単位は、Cmax :  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、Tmax : h、T<sub>1/2</sub> : h、AUC :  $\mu\text{g}$  親化合物換算\*h/g。

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

雌雄ラットに低用量で投与したときの血中薬物動態は、投与1-3時間後に最高血中濃度 ( $C_{max}$  : 84-97  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g) に達し、血中からの放射能消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、5.5-6.6時間であった。AUCは1610-2136  $\mu\text{g}$  親化合物換算\*h/gであった。高用量投与したときは、5-13時間後に最高血中濃度 ( $C_{max}$  : 637-715  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g) に達し、放射能消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は16-24時間であった。また、AUCは42611-48421  $\mu\text{g}$  親化合物換算\* h/gであった。両用量ともに雌雄間差は認められず、反復投与による影響も認められなかった。

②ラット体内における代謝試験 ( 標識体経口投与による排泄、分布、血中濃度推移)

資料No. M-2

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

供試標識化合物:

構造式:

化学名; ethyl 5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

比放射能;

放射化学的純度; %

非標識体純度; %

供試動物: SD系雌雄ラット (76-186 g、6-11週令)

試験方法:

投与; 供試化合物を1% Tween 80水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。低用量は30 mg/kg、高用量は1000 mg/kgとし、5 ml/kgの割合で経口投与した。

用量設定根拠;

試験設計; 以下の表に試験設計をまとめた。

| 投与群 | 用量  | 回数・経路                        | 動物数   | 検討項目   | 試料採取時間 (h)  |
|-----|-----|------------------------------|-------|--------|---|
| A   | 低用量 | 単回経口                         | 雌雄各4  | 排泄     | 尿:6, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168<br>糞:24, 48, 72, 96, 120, 144, 168<br>呼気:24、屍体(屠殺):168 |
|     |     |                              | 雌雄各12 | 組織分布   | 3, 24, 72, 168  |
|     |     |                              | 雌雄各3  | 血中濃度推移 | 投与前, 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168                                |
| B   | 低用量 | 非標識体14日間反復経口及び標識体単回経口 (反復経口) | 雌雄各4  | 排泄     | 投与群Aの排泄と同様  |
|     |     |                              | 雌雄各3  | 組織分布   | 168   |
|     |     |                              | 雌雄各3  | 血中濃度推移 | 投与群Aの血中濃度推移と同様  |
| C   | 高用量 | 単回経口                         | 雌雄各4  | 排泄     | 投与群Aの排泄と同様  |
|     |     |                              | 雌雄各12 | 組織分布   | 投与群Aの組織分布と同様  |
|     |     |                              | 雌雄各3  | 血中濃度推移 | 投与群Aの血中濃度推移と同様  |

試験項目；

**排泄**：被験物質を投与後、ラットをガラス製代謝ケージに收容した。動物毎に尿及び糞を冷却受器の中に採取した。呼吸は2-エトキシエタノール：エタノール（3：1, v/v）を入れた捕集容器中を通過させた。採取時間毎に餌かすも採取し、ケージは水あるいは水とメタノールで洗浄した。投与168時間後にエーテル麻酔により屠殺し、屍体を分析に供した。

**組織分布**：被験物質を投与後、ラットを網床のケージに收容した。エーテル麻酔により屠殺し、臓器/組織（骨、骨髄、脳、血液/血漿、脂肪、生殖腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、脾臓、子宮、屍体、副腎、膵臓、甲状腺、胃、腸管、消化管内容物、眼球及び脳下垂体）を採取した。

**血中濃度推移**：被験物質を投与後、ラットを網床のケージに收容した。血液をラットの側方静脈からヘパリン処理したヘマトクリット管に採取した。

放射能測定；

全ての生体試料は容量あるいは重量を測定した。

糞及び餌かすはメタノールで抽出し、抽出液は一部をLSCに、残渣は燃焼に供した。肝臓、消化管内容物及び屍体は4倍容量の水で均一磨砕し、一部を燃焼に供した。脂肪、生殖腺、心臓、腎臓、肺、筋肉、脾臓、膵臓、胃及び腸管ははさみで細断し、一部を燃焼に供した。液体試料はその一部をLSCに供した。その他の組織はそのまま燃焼に供した。

分析機器；

**液体シンチレーションカウンター（LSC）**：液体試料は、シンチレーターと混合して放射能を測定した。

**試料燃焼装置**：固体試料中の放射能は試料燃焼装置にて燃焼後、トラップした<sup>14</sup>C<sup>14</sup>O<sub>2</sub>をLSCで測定した。

結果；

排泄；各投与群における168時間までの尿糞中排泄率を表1及び図1に示した。

表1. 各投与群の168時間までの尿糞中排泄率及び屍体残存率（原報告書Table 9.1-9.32）

| 試料    | 時間(h)   | A群 (30 mg/kg単回) |             | B群 (30 mg/kg反復) |             | C群 (1000 mg/kg単回) |             |
|-------|---------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------|
|       |         | 雄               | 雌           | 雄               | 雌           | 雄                 | 雌           |
| 尿     | 0-6     | 24.4            | 24.8        | 23.6            | 23.9        | 7.3               | 4.0         |
|       | 6-24    | 23.2 (47.6)     | 26.0 (50.8) | 29.1 (52.7)     | 28.5 (52.4) | 17.4 (24.7)       | 14.7 (18.7) |
|       | 24-48   | 4.0 (51.6)      | 4.7 (55.5)  | 6.3 (59.0)      | 8.0 (60.4)  | 26.6 (51.3)       | 22.4 (41.1) |
|       | 48-72   | 0.4 (52.0)      | 0.5 (56.0)  | 0.6 (59.6)      | 0.6 (61.0)  | 4.0 (55.3)        | 8.8 (49.9)  |
|       | 72-96   | 0.2 (52.2)      | 0.1 (56.1)  | 0.1 (59.7)      | 0.1 (61.1)  | 0.3 (55.6)        | 1.1 (51.0)  |
|       | 96-120  | 0.1 (52.3)      | <0.1 (56.1) | <0.1 (59.7)     | <0.1 (61.1) | 0.1 (55.7)        | 0.2 (51.2)  |
|       | 120-144 | <0.1 (52.3)     | <0.1 (56.1) | <0.1 (59.7)     | <0.1 (61.1) | <0.1 (55.7)       | 0.1 (51.3)  |
|       | 144-168 | <0.1 (52.3)     | ND (56.1)   | <0.1 (59.7)     | <0.1 (61.1) | <0.1 (55.7)       | 0.1 (51.4)  |
| 尿合計   |         | 52.2            | 56.1        | 59.8            | 61.1        | 55.8              | 51.4        |
| 糞     | 0-24    | 21.6            | 9.3         | 17.3            | 25.2        | 12.2              | 4.0         |
|       | 24-48   | 11.1 (32.7)     | 23.0 (32.3) | 17.0 (34.3)     | 10.2 (35.4) | 17.5 (29.7)       | 18.6 (22.6) |
|       | 48-72   | 4.7 (37.4)      | 2.5 (34.8)  | 2.1 (36.4)      | 1.1 (36.5)  | 7.0 (36.7)        | 5.9 (28.5)  |
|       | 72-96   | 1.4 (38.8)      | 0.2 (35.0)  | 1.1 (37.5)      | 0.5 (37.0)  | 2.9 (39.6)        | 4.0 (32.5)  |
|       | 96-120  | 0.3 (39.1)      | <0.1 (35.0) | 0.3 (37.8)      | 0.2 (37.2)  | 0.4 (40.0)        | 1.6 (34.1)  |
|       | 120-144 | 0.2 (39.3)      | <0.1 (35.0) | 0.3 (38.1)      | <0.1 (37.2) | 0.1 (40.1)        | 0.3 (34.4)  |
|       | 144-168 | <0.1 (39.3)     | <0.1 (35.0) | 0.1 (38.2)      | 0.2 (37.4)  | <0.1 (40.1)       | 0.2 (34.6)  |
|       | 糞合計     |                 | 39.4        | 35.1            | 38.2        | 37.5              | 40.1        |
| ケージ洗浄 |         | 6.6             | 9.1         | 5.9             | 5.4         | 5.2               | 15.1        |
| 呼吸    |         | <0.1            | ND          | ND              | ND          | ND                | ND          |
| 餌かす   |         | <0.1            | ND          | <0.1            | ND          | <0.1              | <0.1        |
| 屍体    |         | ND              | ND          | ND              | <0.1        | 1.2               | 1.3         |
| 合計    |         | 98.2            | 100.3       | 103.9           | 104.0       | 102.3             | 102.4       |

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。( )内は累積排泄率を示す。ND：<0.01

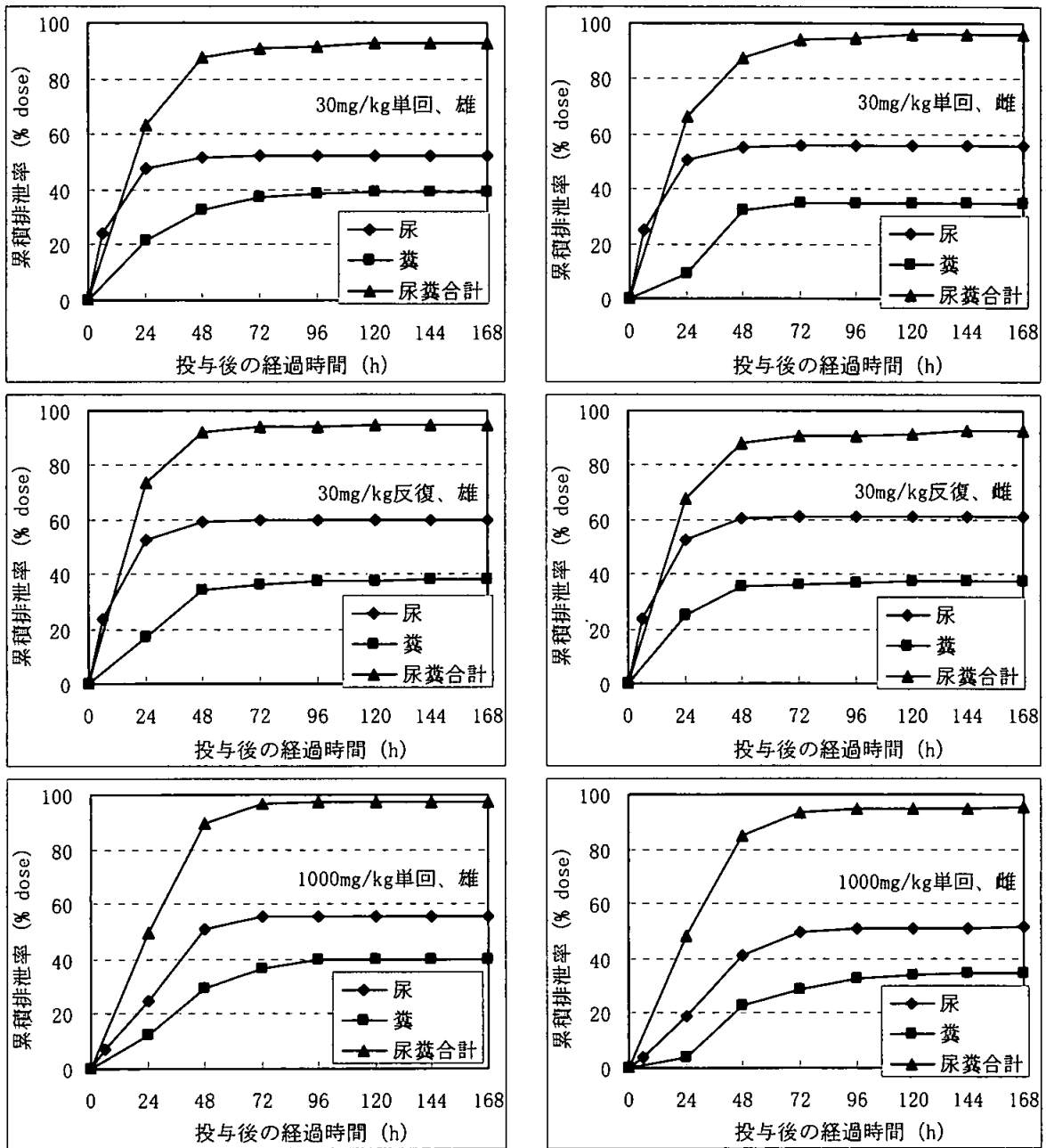


図1. 各群の168時間までの尿糞中累積排泄率 (原報告書Figure 9.89-9.94)

168時間までに尿中に排泄された放射能は51-61%、糞中に排泄された放射能は35-40%であり、168時間での屍体中放射能は1.3%以下であった。全体の回収は98-104%であった。尿及び糞中放射能の大部分は72時間までに排泄された。用量間及び雌雄間に差は認められず、投与回数による影響も認められなかった。

組織分布； 各投与群における各組織中濃度及び分布率を表2～6に示した。



表 2. 雄ラットに30 mg/kg単回投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 9. 65及び9. 67)

| 試料     | 3 h   |       | 24 h |       | 72 h |       | 168 h |       |
|--------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|        | 濃度    | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度    | 分布率   |
| 副腎     | 14.7  | 0.02  | 2.2  | <0.01 | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 血液     | 57.2  | -     | 6.1  | -     | <0.1 | -     | ND    | -     |
| 骨髄     | 15.4  | -     | 1.6  | -     | ND   | -     | ND    | -     |
| 骨      | 6.9   | -     | 0.8  | -     | ND   | -     | ND    | -     |
| 脳      | 1.9   | 0.07  | 0.2  | 0.01  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 屍体     | 11.9  | 31.50 | 1.4  | 3.97  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 眼球     | 6.5   | 0.03  | 1.1  | <0.01 | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 脂肪     | 9.7   | -     | 1.1  | -     | ND   | -     | ND    | -     |
| 消化管内容物 | 67.2  | 22.29 | 22.5 | 5.31  | 0.9  | 0.29  | 0.2   | 0.08  |
| 生殖腺    | 13.4  | 0.59  | 1.7  | 0.09  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 心臓     | 24.4  | 0.36  | 2.6  | 0.04  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 腸管     | 25.9  | 4.94  | 4.3  | 0.84  | 0.1  | 0.03  | ND    | ND    |
| 腎臓     | 23.0  | 0.76  | 2.4  | 0.08  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 肺      | 28.9  | 0.62  | 2.9  | 0.06  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 肝臓     | 47.1  | 6.71  | 5.0  | 0.98  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 血漿     | 107.4 | -     | 11.6 | -     | 0.1  | -     | ND    | -     |
| 膵臓     | 16.5  | 0.16  | 1.6  | 0.01  | 0.2  | <0.01 | ND    | ND    |
| 脳下垂体   | 11.9  | ND    | 8.8  | <0.01 | ND   | ND    | 0.4   | ND    |
| 筋肉     | 8.0   | -     | 0.9  | -     | ND   | -     | ND    | -     |
| 脾臓     | 10.5  | 0.10  | 1.1  | 0.01  | <0.1 | ND    | ND    | ND    |
| 胃      | 24.1  | 0.68  | 1.5  | 0.04  | 0.3  | 0.01  | <0.1  | <0.01 |
| 甲状腺    | 21.3  | ND    | 4.2  | <0.01 | ND   | ND    | 0.1   | ND    |
| 総残留率   |       | 68.83 |      | 11.44 |      | 0.33  |       | 0.08  |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

表 3. 雌ラットに30 mg/kg単回投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 9. 66及び9. 68)

| 試料     | 3 h   |       | 24 h |       | 72 h |       | 168 h |       |
|--------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
|        | 濃度    | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度    | 分布率   |
| 副腎     | 16.2  | 0.02  | 0.9  | <0.01 | 0.2  | ND    | 0.1   | ND    |
| 血液     | 52.7  | -     | 5.6  | -     | 0.1  | -     | ND    | -     |
| 骨髄     | 16.8  | -     | 0.8  | -     | ND   | -     | ND    | -     |
| 骨      | 7.0   | -     | 0.6  | -     | ND   | -     | ND    | -     |
| 脳      | 1.6   | 0.07  | 0.1  | <0.01 | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 屍体     | 10.8  | 29.10 | 1.2  | 3.36  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 眼球     | 7.0   | 0.04  | 0.4  | <0.01 | ND   | ND    | 0.1   | <0.01 |
| 脂肪     | 12.0  | -     | 1.1  | -     | ND   | -     | ND    | -     |
| 消化管内容物 | 66.9  | 19.89 | 25.6 | 6.17  | 1.5  | 0.48  | 0.2   | 0.07  |
| 生殖腺    | 28.3  | 0.04  | 2.0  | <0.01 | <0.1 | ND    | 0.1   | ND    |
| 心臓     | 22.4  | 0.31  | 1.4  | 0.02  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 腸管     | 31.6  | 4.70  | 3.8  | 0.67  | 0.4  | 0.07  | <0.1  | <0.01 |
| 腎臓     | 24.6  | 0.78  | 1.8  | 0.06  | <0.1 | <0.01 | ND    | ND    |
| 肺      | 27.1  | 0.54  | 1.7  | 0.04  | <0.1 | <0.01 | ND    | ND    |
| 肝臓     | 58.5  | 8.20  | 4.6  | 0.87  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 血漿     | 104.8 | -     | 7.4  | -     | 0.2  | -     | ND    | -     |
| 膵臓     | 15.7  | 0.15  | 1.0  | 0.01  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 脳下垂体   | 18.3  | ND    | 1.0  | ND    | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 筋肉     | 7.0   | -     | 0.5  | -     | ND   | -     | ND    | -     |
| 脾臓     | 11.0  | 0.09  | 0.6  | 0.01  | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 胃      | 15.5  | 0.31  | 1.0  | 0.03  | 0.4  | 0.02  | ND    | ND    |
| 甲状腺    | 23.7  | 0.01  | 1.9  | <0.01 | ND   | ND    | ND    | ND    |
| 子宮     | 23.8  | 0.20  | 1.8  | 0.06  | <0.1 | ND    | ND    | ND    |
| 総残留率   |       | 64.45 |      | 11.30 |      | 0.57  |       | 0.07  |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

表 4. 雌雄マウスに30 mg/kg反復投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 9. 85-9. 88)

| 試料     | 雄 168 h |         | 雌 168 h |         |
|--------|---------|---------|---------|---------|
|        | 濃度      | 分布率     | 濃度      | 分布率     |
| 副腎     | 0. 245  | <0. 001 | ND      | ND      |
| 血液     | ND      | -       | ND      | -       |
| 骨髄     | ND      | -       | ND      | -       |
| 骨      | ND      | -       | 0. 027  | -       |
| 脳      | ND      | ND      | 0. 144  | 0. 005  |
| 屍体     | ND      | ND      | ND      | ND      |
| 眼球     | ND      | ND      | ND      | ND      |
| 脂肪     | 0. 033  | -       | ND      | -       |
| 消化管内容物 | 0. 690  | 0. 122  | 0. 790  | 0. 155  |
| 生殖腺    | 0. 037  | 0. 001  | ND      | ND      |
| 心臓     | ND      | ND      | ND      | ND      |
| 腸管     | ND      | ND      | 0. 109  | 0. 015  |
| 腎臓     | ND      | ND      | ND      | ND      |
| 肺      | ND      | ND      | ND      | ND      |
| 肝臓     | 0. 073  | 0. 012  | 0. 165  | 0. 023  |
| 血漿     | ND      | -       | 0. 021  | -       |
| 膵臓     | ND      | ND      | 0. 104  | 0. 001  |
| 脳下垂体   | ND      | ND      | ND      | ND      |
| 筋肉     | 0. 039  | -       | 0. 086  | -       |
| 脾臓     | ND      | ND      | ND      | ND      |
| 胃      | 0. 083  | 0. 001  | 0. 315  | 0. 007  |
| 甲状腺    | ND      | ND      | ND      | ND      |
| 子宮     | -       | -       | 0. 036  | <0. 001 |
| 総残留率   |         | 0. 136  |         | 0. 206  |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

表 5. 雄マウスに1000 mg/kg単回投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 9. 45及び9. 47)

| 試料     | 3 h  |        | 24 h |        | 72 h |        | 168 h |        |
|--------|------|--------|------|--------|------|--------|-------|--------|
|        | 濃度   | 分布率    | 濃度   | 分布率    | 濃度   | 分布率    | 濃度    | 分布率    |
| 副腎     | 263  | ND     | 307  | 0. 01  | ND   | ND     | ND    | ND     |
| 血液     | 436  | -      | 619  | -      | 8    | -      | ND    | -      |
| 骨髄     | 177  | -      | 228  | -      | ND   | -      | ND    | -      |
| 骨      | 62   | -      | 67   | -      | ND   | -      | ND    | -      |
| 脳      | 58   | 0. 05  | 109  | 0. 09  | ND   | ND     | ND    | ND     |
| 屍体     | 138  | 10. 21 | 249  | 17. 81 | 10   | 0. 79  | ND    | ND     |
| 眼球     | 148  | 0. 01  | 229  | 0. 02  | 3    | ND     | ND    | ND     |
| 脂肪     | 108  | -      | 224  | -      | ND   | -      | ND    | -      |
| 消化管内容物 | 9024 | 78. 66 | 5477 | 31. 62 | 87   | 0. 72  | ND    | ND     |
| 生殖腺    | 145  | 0. 18  | 239  | 0. 26  | ND   | ND     | ND    | ND     |
| 心臓     | 188  | 0. 06  | 339  | 0. 13  | ND   | ND     | ND    | ND     |
| 腸管     | 545  | 2. 00  | 831  | 2. 97  | 24   | 0. 11  | ND    | ND     |
| 腎臓     | 263  | 0. 20  | 652  | 0. 52  | 2    | <0. 01 | ND    | ND     |
| 肺      | 273  | 0. 11  | 476  | 0. 23  | 1    | <0. 01 | ND    | ND     |
| 肝臓     | 303  | 1. 21  | 432  | 1. 42  | 8    | 0. 04  | ND    | ND     |
| 血漿     | 612  | -      | 916  | -      | 15   | -      | ND    | -      |
| 膵臓     | 176  | 0. 06  | 342  | 0. 06  | ND   | ND     | ND    | ND     |
| 脳下垂体   | 460  | ND     | 221  | ND     | 60   | ND     | 13    | ND     |
| 筋肉     | 113  | -      | 187  | -      | ND   | -      | ND    | -      |
| 脾臓     | 142  | 0. 03  | 251  | 0. 05  | ND   | ND     | ND    | ND     |
| 胃      | 7195 | 4. 44  | 6198 | 4. 15  | 9    | 0. 01  | ND    | ND     |
| 甲状腺    | 475  | ND     | 381  | ND     | 17   | ND     | ND    | ND     |
| 総残留率   |      | 97. 22 |      | 59. 34 |      | 1. 67  |       | <0. 01 |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

表 6. 雌マウスに1000 mg/kg単回投与した時の各組織中濃度及び分布率(原報告書Table 9. 46及び9. 48)

| 試料     | 3 h   |        | 24 h |       | 72 h |       | 168 h |      |
|--------|-------|--------|------|-------|------|-------|-------|------|
|        | 濃度    | 分布率    | 濃度   | 分布率   | 濃度   | 分布率   | 濃度    | 分布率  |
| 副腎     | 133   | ND     | 243  | 0.01  | ND   | ND    | 3     | ND   |
| 血液     | 335   | -      | 502  | -     | 14   | -     | ND    | -    |
| 骨髄     | 114   | -      | 173  | -     | ND   | -     | ND    | -    |
| 骨      | 43    | -      | 34   | -     | ND   | -     | ND    | -    |
| 脳      | 101   | 0.09   | 73   | 0.06  | ND   | ND    | ND    | ND   |
| 屍体     | 405   | 28.03  | 172  | 12.67 | 24   | 1.88  | 7     | 0.54 |
| 眼球     | 69    | 0.01   | 169  | 0.02  | 5    | <0.01 | ND    | ND   |
| 脂肪     | 53    | -      | 99   | -     | ND   | -     | ND    | -    |
| 消化管内容物 | 11354 | 81.76  | 8839 | 31.49 | 214  | 1.37  | 8     | 0.08 |
| 生殖腺    | 184   | ND     | 308  | 0.01  | ND   | ND    | ND    | ND   |
| 心臓     | 129   | 0.05   | 269  | 0.09  | 3    | <0.01 | ND    | ND   |
| 腸管     | 345   | 1.74   | 1135 | 4.21  | 53   | 0.22  | ND    | ND   |
| 腎臓     | 166   | 0.14   | 347  | 0.26  | 8    | 0.01  | ND    | ND   |
| 肺      | 177   | 0.08   | 293  | 0.14  | 4    | <0.01 | ND    | ND   |
| 肝臓     | 239   | 1.02   | 363  | 1.26  | 16   | 0.08  | ND    | ND   |
| 血漿     | 568   | -      | 770  | -     | 28   | -     | ND    | -    |
| 膵臓     | 99    | 0.03   | 215  | 0.05  | 2    | ND    | ND    | ND   |
| 脳下垂体   | 179   | ND     | 309  | ND    | ND   | ND    | ND    | ND   |
| 筋肉     | 58    | -      | 123  | -     | ND   | -     | ND    | -    |
| 脾臓     | 84    | 0.02   | 189  | 0.04  | ND   | ND    | ND    | ND   |
| 胃      | 8330  | 5.43   | 8068 | 4.68  | 29   | 0.03  | ND    | ND   |
| 甲状腺    | 162   | ND     | 342  | ND    | 5    | ND    | ND    | ND   |
| 子宮     | 210   | 0.05   | 278  | 0.06  | 15   | <0.01 | ND    | ND   |
| 総残留率   |       | 118.45 |      | 55.05 |      | 3.59  |       | 0.62 |

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

投与3~168時間後における組織内放射能濃度は、単回低用量群では投与3時間後の組織が最高値を示した。その後経時的に減少し、168時間後では概ね検出限界以下のレベルであった。反復低用量群も168時間後の組織内濃度は単回と類似していた。高用量群では3~24時間にわたって組織内濃度が最高値を示した。その後速やかに減少し、168時間後ではほとんどの組織内濃度が検出限界以下となった。投与3時間後の単回低用量において最も濃度が高かったのは血漿であり、105-107  $\mu\text{g}$  親化合物換算/gであった。投与3時間後の高用量では消化管内容物の濃度が最も高く、9024-11354  $\mu\text{g}$  親化合物換算/gであった。胃及び腸管を除くと、高用量の血漿中濃度も高く、568-612  $\mu\text{g}$  親化合物換算/gであった。

分布率では全体的に屍体の比率が高く(3時間後:10-32%)、その消失パターンは用量及び雌雄に関係なく類似しており、168時間後には全て1%未満となった。また、消化管系以外で比率が高かった肝臓は、3時間後で1-8%を示し、168時間後では検出限界レベルまで減衰した。

血中濃度推移; 各投与群における血中放射能濃度推移を表7及び図2、3、4に示した。

表7. 各投与群の血中濃度推移 (原報告書Table 9.33, 9.34, 9.37, 9.38, 9.41及び9.42)

| 採取時間 (h) | 30 mg/kg単回 |      | 30 mg/kg反復 |      | 1000 mg/kg単回 |       |
|----------|------------|------|------------|------|--------------|-------|
|          | 雄          | 雌    | 雄          | 雌    | 雄            | 雌     |
| 投与前      | 0.04       | ND   | ND         | ND   | ND           | ND    |
| 0.5      | 70.53      | 85.2 | 82.95      | 82.0 | 221.7        | 353.5 |
| 1        | 84.43      | 92.8 | 94.25      | 96.6 | 337.0        | 486.4 |
| 2        | 77.53      | 93.2 | 88.28      | 97.8 | 443.9        | 579.2 |
| 3        | 67.53      | 82.5 | 79.54      | 93.5 | 468.5        | 568.8 |
| 6        | 46.25      | 56.7 | 57.59      | 70.8 | 497.5        | 591.9 |
| 9        | 29.18      | 38.4 | 38.26      | 51.7 | 425.8        | 503.4 |
| 12       | 21.02      | 21.2 | 41.58      | 27.1 | 416.3        | 428.4 |
| 24       | 6.22       | 7.4  | 15.23      | 7.3  | 402.7        | 455.5 |
| 48       | 0.58       | 0.9  | 1.03       | 1.8  | 96.3         | 191.5 |
| 72       | 0.05       | 0.1  | 0.17       | 0.3  | 6.8          | 18.7  |
| 96       | ND         | ND   | 0.08       | 0.1  | ND           | 2.3   |
| 120      | ND         | ND   | ND         | ND   | ND           | ND    |
| 144      | ND         | ND   | ND         | ND   | ND           | ND    |
| 168      | ND         | ND   | ND         | <0.1 | ND           | ND    |

濃度 ( $\mu\text{g}$  親化合物換算/g) は5匹の平均値として示した。

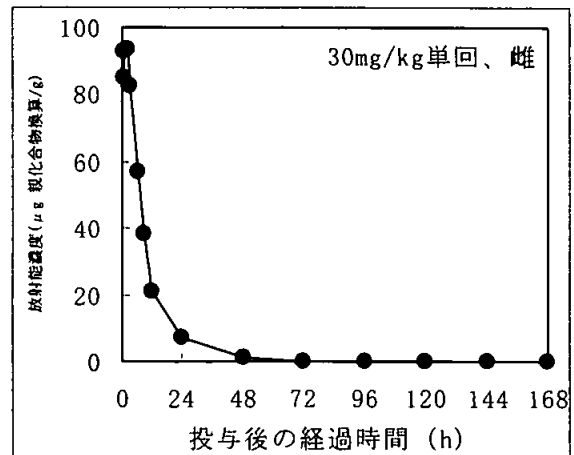
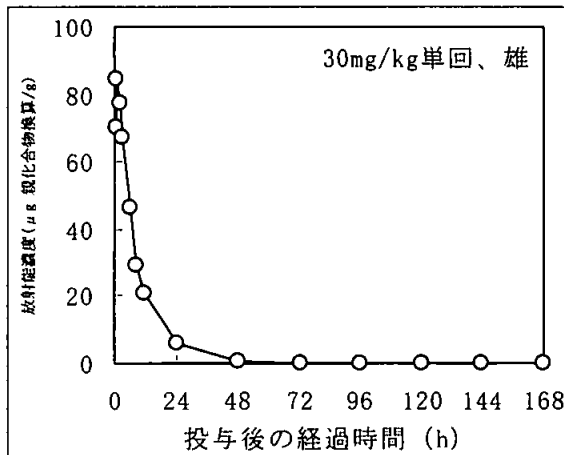


図2. 30 mg/kg単回投与したときの血中濃度推移 (原報告書Figure 9.97及び9.98)

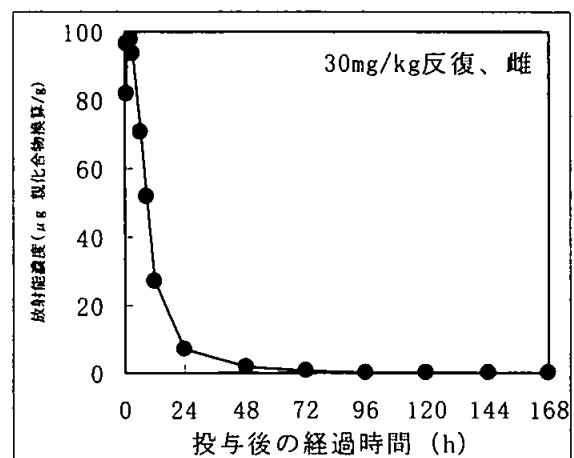
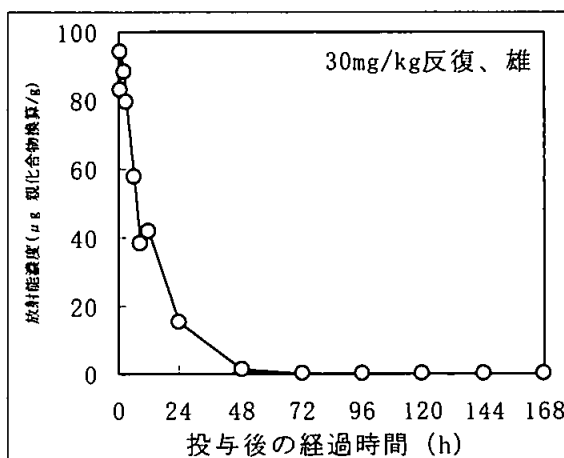


図3. 30 mg/kg反復投与したときの血中濃度推移 (原報告書Figure 9.99及び9.100)

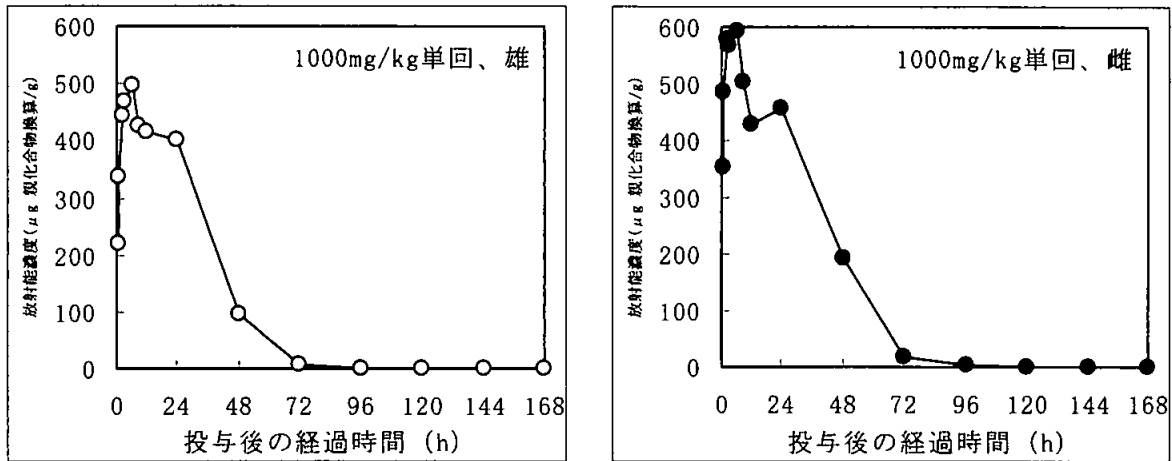


図4. 1000 mg/kg単回投与したときの血中濃度推移 (原報告書Figure 9.95及び9.96)

低用量で投与した場合、血中の放射能濃度は速やかに増加し、投与1-2時間で最高となった。最高濃度の平均値は84-98  $\mu\text{g}$  親化合物換算/gであった。その後48時間まで速やかに減少し、以後緩やかに消失した。高用量で投与した場合、血中の放射能濃度は6時間で最高となり、その平均値は498-592  $\mu\text{g}$  親化合物換算/gであった。その後72時間まで速やかに減少し、以後緩やかに消失した。  
上記の結果を基に血中の放射能濃度推移に関する各パラメータを表8にまとめた。

表8. 血液における薬物動態パラメータ (原報告書Table 9.35, 9.36, 9.39, 9.40, 9.43及び9.44)

| 投与群          | 性 | Cmax   | Tmax | $T_{1/2}$ | AUC   |
|--------------|---|--------|------|-----------|-------|
| 30 mg/kg単回   | 雄 | 84.43  | 1.0  | 7.049     | 821.4 |
|              | 雌 | 94.60  | 1.7  | 7.995     | 971.5 |
| 30 mg/kg反復   | 雄 | 95.72  | 1.3  | 9.285     | 1267  |
|              | 雌 | 102.20 | 1.3  | 9.266     | 1162  |
| 1000 mg/kg単回 | 雄 | 497.5  | 6.0  | 8.104     | 17360 |
|              | 雌 | 642.3  | 10.7 | 8.460     | 22066 |

各パラメータは5匹の個別データの平均値を示した。

各パラメータの単位は、Cmax :  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、Tmax : h、 $T_{1/2}$  : h、AUC :  $\mu\text{g}$  親化合物換算\*h/g。

雌雄ラットに低用量で投与したときの血中薬物動態は、投与1-2時間後に最高血中濃度 (Cmax : 84-102  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g) に達し、血中からの放射能消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、7.0-9.3時間であった。AUCは821-1267  $\mu\text{g}$  親化合物換算\*h/gであった。高用量投与したときは、6-11時間後に最高血中濃度 (Cmax : 498-642  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g) に達し、放射能消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は8.1-8.5時間であった。また、AUCは17360-22066  $\mu\text{g}$  親化合物換算\*h/gであった。両用量ともに雌雄間差は認められず、反復投与による影響も認められなかった。