

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウキ[®]を用いた20%フロアブルの皮膚刺激性試験

(資料No. 23)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1989 年

検体 : 20%フロアブル

[組成] ピリダベン 20 %

水、界面活性剤 等 80 %

供試動物 : ニューゼーランド[®]白色ウキ[®]、12 週齢、雌 6 匹

体重 雌 2.47-2.72 kg

観察期間 : 3 日間観察

投与方法 : 検体 0.5 ml を 1 インチ平方 (約 6 cm²) の範囲に刈毛及び剃毛した動物の背部に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水にて洗い流して取り除いた。

観察・検査項目 : 塗布時間終了後 1、24、48 及び 72 時間目に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察した。

判定の基準は、農林水産省指針(1985)及び Draize 法に従った。

結果 : 観察された刺激性変化の評点を下表に示す。

動物番号	項目	最高評点	塗布終了後時間 (時間)				平均刺激性評点
			1	24	48	72	
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
平均*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
						平均刺激性評点の合計	0
						皮膚一次刺激性指数 (P. I. I.)	0.0

皮膚刺激性変化は、観察期間中のいずれの時期においても、認められなかった。また、体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウキ[®]の皮膚に対して刺激性を有しないものと判定した。

② ウサギを用いた20%フロアブルの眼刺激性試験

(資料No. 20)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1989 年

検体 : 20%フロアブル

[組成] ピリダベン 20 %

水、界面活性剤 等 80 %

供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ、13 週齢、雌

非洗眼群 6 匹 洗眼群 6 匹 (2 群×3 匹)、体重 雌 2.55~3.00 kg

観察期間 : 7 日間観察

投与方法 : 検体 0.1ml を左眼に点眼し、右眼は無点眼対照とした。

点眼後洗眼を行わない群(A)、点眼後 2-3 分に洗眼を行う群(B)、点眼後 24 時間目に洗眼を行う群(C)の 3 群を設定した。洗眼は 30 秒~1 分間微温湯にて行った。

観察・検査項目 : 点眼後 1、3 時間目及び 1、2、3、4、7 日目に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定の基準は、農林水産省指針(1985)及び Draize 法に従った。

結果 : 観察された刺激性変化の評点を次表に示す。

角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化は何れの動物にも認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性を有しないものと判定した。

群	観察項目		最高 評点	点眼後時間							
				1時間	3時間	1日	2日	3日	4日	7日	
A. 非洗眼	動物 番号 1	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積 ^{a)}	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物 ^{a)}	3	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積 ^{a)}	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物 ^{a)}	3	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積 ^{a)}	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物 ^{a)}	3	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積 ^{a)}	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物 ^{a)}	3	0	0	0	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	
		面積 ^{a)}	4	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物 ^{a)}	3	0	0	0	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	
		面積 ^{a)}	4	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物 ^{a)}	3	0	0	0	0	0	0	0	
合計		660	0	0	0	0	0	0	0		
平均		110	0	0	0	0	0	0	0		

a) : 農林水産省指針では要求されていない観察項目

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。

群	観察項目		最高 評点	点眼後時間						
				1時間	3時間	1日	2日	3日	4日	7日
B. 2-3分後 洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0
		面積 ^{a)}	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物 ^{a)}	3	0	0	0	0	0	0	0
		合計	110	0	0	0	0	0	0	0
C. 24時間後 洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0
		面積 ^{a)}	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物 ^{a)}	3	0	0	0	0	0	0	0
		合計	110	0	0	0	0	0	0	0

a) : 農林水産省指針では要求されていない観察項目

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた20%フロアブールの皮膚感作性試験

(資料No. 28)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1989 年

検体 : 20%フロアブール

[組成] ピリダベン 20 %

水、界面活性剤 等 80 %

供試動物 : ハートレイ系モルモット、約 8 齢、1 各雌 25 匹、体重 376-550 g

観察期間 : 25 日間観察

投与方法 : Maximization 法

1) 予備試験

2) 本試験

感作 ; 肩甲骨部を刈毛及び剃毛し、2×4cm の処理部位を設けた。

皮内・・・FCA (フロイトの完全アジュバント)、5%検体生理食塩水調製液及び5%検体 FCA、それぞれを 0.1ml (左右 2 ヲ所) 皮内注射した。

経皮・・・皮内感作後 6 日目、同部を再び刈毛し、10%ラカル硫酸ナトリウム (ワリン基剤) を塗布した。翌日、100%検体を 48 時間塗布した。

惹起 ; 経皮感作後 2 週目、左右の腹側部を刈毛及び剃毛した。左腹側部に 100% 検体を、右腹側部に脱イソ水を 24 時間塗布した。

陽性対照物質 (DNCB : ジニトロクロロベンゼン) についても同様の処理を行った。

観察・検査項目 : 惹起後 24、48 及び 72 時間目に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察した。さらに、試験開始時 (皮内感作日) 及び試験期間終了時に体重を測定した。

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。検体及び陽性対照群において各々の対照群に認められた最高評点より上の評点を示したものを感作陽性動物とした。

紅斑及び浮腫	点数
肉眼的変化なし	0
散在性の軽度の紅斑	1
中等度及び瀰漫性の紅斑	2
強度の紅斑及び浮腫	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。

結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	動物数	処 理			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				72 時間後					
					0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3		
検体投与群	25	FCA 5%検体滅菌 生理食塩水 5%検体 FCA	100%検体 ワセリン 混合物	100%検体 ワセリン 混合物	0	0	0	0	17	8	0	0	17	2	6	0	8	32
	25	FCA 滅菌生理食塩水 5%検体 FCA	ワセリン	100%検体 ワセリン 混合物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
陽性対照群	10	FCA 0.1%DNCB 流動 パラフィン懸濁液 0.1%DNCB FCA	1% DNCB ワセリン	0.5% DNCB ワセリン	0	0	6	4	0	0	0	10	0	0	0	10	10	100
	10	FCA 流動パラフィン FCA	ワセリン	0.5% DNCB ワセリン	8	2	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0	-	-

*FCA: フロイト完全アジエント

検体対照群に紅斑及び浮腫は認められなかった。

検体投与群では紅斑及び浮腫が 25 匹中 8 匹に認められ、皮膚感作率は 32% であった。

陽性物質投与群では、陽性反応が全動物で観察された。

また、体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はモットを用いた Maximization 法において、中等度の皮膚感作性を有するものと判断した。

② モルメットを用いた20%フロアブルの皮膚感作性試験

(資料No. 29)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1990 年

検体 : 20%フロアブル

[組成] ピリダベン 20 %

水、界面活性剤 等 80 %

供試動物 : ハートレイ系モルメット、約 8-10 週齢、1 群雌雄各 10 匹

体重 雄 353-477 g、雌 346-451 g

観察期間 : 31 日間観察

投与方法 : Buehler 変法

1) 予備試験

2) 本試験

感作；左腹側部を刈毛及び剃毛し、約 5×5cm の処理部位を設けた。刈毛及び剃毛は塗布開始の前日、塗布後 7 及び 14 日目に行った。

検体は蒸留水で 50% の濃度になるように調製し、0.25 ml を 2×2cm の濾紙に吸収させ、塗布した（塗布当日=1 日目）。以後、8 及び 15 日目にも塗布した。

塗布時間は 1 回につき約 6 時間とした。

惹起；経皮感作後 28 日目、右の腹側部を刈毛及び剃毛し、約 5×5cm の処理部位を設けた。翌日（経皮感作後 29 日目）、検体を蒸留水で 10 及び 50% の濃度になるように調製し、0.25ml を 2×2cm の濾紙に吸収させ塗布した。

塗布時間は 6 時間とした。

陽性対照物質(DNCB：ジニトロクロロベンゼン)についても同様の処理を行った。

観察・検査項目；惹起後 24 及び 48 時間目に適用部位の紅斑または腫脹の有無を肉眼的に観察した。さらに、死亡の有無の観察及び毎週 1 回体重を測定した。

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。評点 1 以上を陽性とし、20 匹のうち 2 匹以上で陽性反応が認められた場合、感作性ありと判断した。

反応なし	0
非常に軽度な散在性紅斑	±
軽度な瀰漫性紅斑	1
中等度な瀰漫性紅斑	2
強度な瀰漫性紅斑及び痂皮形成	3

結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	動物数	処 理		感作反応動物数										陽性動物数	感作率 (%)
				皮膚反応評点											
		感作	誘発	24 時間					48 時間						
				0	±	1	2	3	0	±	1	2	3		
検体投与群	雌雄計 20	50%検体水溶液	50%検体水溶液	17	1	2	0	0	19	0	1	0	0	2	10
			10%検体水溶液	18	0	2	0	0	20	0	0	0	0	2	10
検体対照群	雌雄計 20	蒸留水	50%検体水溶液	18	2	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
			10%検体水溶液	17	1	2	0	0	19	0	1	0	0	3	15
陽性物質投与群	雌雄計 10	3%DNCB エタノール液	0.1%DNCB アセトン液	3	5	2	0	0	8	2	0	0	0	2	20
陽性物質対照群	雌雄計 10	-	0.1%DNCB アセトン液	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

軽度な瀰漫性紅斑(程度 1)が、検体対照群及び検体投与群で各々3 及び 2 匹に認められた。しかしこれは軽微な刺激性によるものであり、接触による遅発性感作では無いと考えられた。

陽性物質投与群では、陽性反応が 10 匹中 2 匹で観察された。

死亡はなく、体重にも影響は認められなかった。

以上の結果から、検体のモルメットに対する皮膚感作性は陰性であると判断された。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表 (1)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁																																																					
M-1 GLP	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における吸収、分布及び排泄)	SD 雌雄 ラット	標識及び 標識 ピリダベン 3 mg/kg (低用量) 単回経口投与	1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は 96h までにほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-168h) : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>15</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>81</td> <td>87</td> <td>86</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>96</td> <td>98</td> <td>90</td> <td>83</td> </tr> </tbody> </table> ・組織残留性なし(168h 後の総残留率 : 0.5%未満) 2) 血液中濃度推移 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメーター</th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>40</td> <td>36</td> <td>29</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Tmax (h)</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>12</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₉₆ (ng·h/mL)</td> <td>638</td> <td>661</td> <td>1592</td> <td>1173</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (h)</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>52</td> <td>41</td> </tr> </tbody> </table> 3) 組織中濃度推移 ・全ての組織で 2h で最も高く、以後経時的な減衰が認められた。		標識		標識		雄	雌	雄	雌	尿	15	11	4	3	糞	81	87	86	80	合計	96	98	90	83	パラメーター	標識		標識		雄	雌	雄	雌	Cmax (ng/mL)	40	36	29	34	Tmax (h)	6	6	12	2	AUC ₀₋₉₆ (ng·h/mL)	638	661	1592	1173	T _{1/2} (h)	10	9	52	41	(1989 年)	IX-14
	標識		標識																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
尿	15	11	4	3																																																							
糞	81	87	86	80																																																							
合計	96	98	90	83																																																							
パラメーター	標識		標識																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
Cmax (ng/mL)	40	36	29	34																																																							
Tmax (h)	6	6	12	2																																																							
AUC ₀₋₉₆ (ng·h/mL)	638	661	1592	1173																																																							
T _{1/2} (h)	10	9	52	41																																																							
M-2 GLP	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における吸収、分布及び排泄)	SD 雌雄 ラット	標識及び 標識 ピリダベン 30 mg/kg (高用量) 単回経口投与	1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は 96h までにほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-168h) : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>24</td> <td>13</td> <td>7</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>74</td> <td>78</td> <td>87</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>98</td> <td>91</td> <td>94</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> ・組織残留性なし(168h 後の総残留率 : 1.5%未満) 2) 血液中濃度推移 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメーター</th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>366</td> <td>370</td> <td>202</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>Tmax (h)</td> <td>24</td> <td>24</td> <td>24</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₉₆ (ng·h/mL)</td> <td>14178</td> <td>14349</td> <td>19192</td> <td>19838</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (h)</td> <td>12</td> <td>22</td> <td>103</td> <td>76</td> </tr> </tbody> </table> 3) 組織中濃度推移 ・全ての組織で 24h で最も高く、以後経時的な減衰が認められた。		標識		標識		雄	雌	雄	雌	尿	24	13	7	3	糞	74	78	87	97	合計	98	91	94	100	パラメーター	標識		標識		雄	雌	雄	雌	Cmax (ng/mL)	366	370	202	257	Tmax (h)	24	24	24	24	AUC ₀₋₉₆ (ng·h/mL)	14178	14349	19192	19838	T _{1/2} (h)	12	22	103	76	(1989 年)	IX-23
	標識		標識																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
尿	24	13	7	3																																																							
糞	74	78	87	97																																																							
合計	98	91	94	100																																																							
パラメーター	標識		標識																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
Cmax (ng/mL)	366	370	202	257																																																							
Tmax (h)	24	24	24	24																																																							
AUC ₀₋₉₆ (ng·h/mL)	14178	14349	19192	19838																																																							
T _{1/2} (h)	12	22	103	76																																																							
M-3 GLP	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における吸収、分布及び排泄)	SD 雌雄 ラット	非標識ピリダベン、 標識 及び 標識ピリダベン 3 mg/kg (低用量) 反復経口投与	1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は 72h までにほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-168h) : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>19</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>85</td> <td>83</td> <td>93</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>104</td> <td>94</td> <td>97</td> <td>99</td> </tr> </tbody> </table> ・組織残留性なし(168h 後の総残留率 : 0.5%未満) 2) 血液中濃度推移 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメーター</th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>38</td> <td>65</td> <td>43</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Tmax (h)</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (ng·h/mL)</td> <td>997</td> <td>1401</td> <td>2667</td> <td>2378</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (h)</td> <td>14</td> <td>13</td> <td>75</td> <td>76</td> </tr> </tbody> </table>		標識		標識		雄	雌	雄	雌	尿	19	11	4	4	糞	85	83	93	95	合計	104	94	97	99	パラメーター	標識		標識		雄	雌	雄	雌	Cmax (ng/mL)	38	65	43	41	Tmax (h)	9	4	3	2	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	997	1401	2667	2378	T _{1/2} (h)	14	13	75	76	(1989 年)	IX-30
	標識		標識																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
尿	19	11	4	4																																																							
糞	85	83	93	95																																																							
合計	104	94	97	99																																																							
パラメーター	標識		標識																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
Cmax (ng/mL)	38	65	43	41																																																							
Tmax (h)	9	4	3	2																																																							
AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	997	1401	2667	2378																																																							
T _{1/2} (h)	14	13	75	76																																																							

<代謝分解試験一覧表 (2)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁																																																										
M-4	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における代謝分解)	SD 雌雄 ラット	非標識ピリダベン、 標識 及び 標識ピリダベン 3、30mg/kg 単回経口投与 3mg/kg 反復経口投与	30 種以上の代謝物が検出されたが、個々の代謝物の比率は投与量の4%以下。 高用量及び低用量の反復投与における糞、尿の有機画分中代謝物の様相は、低用量のそれと類似。	(1989年)	IX-36																																																										
M-1-2 GLP	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における代謝)	SD 雌雄 ラット (M-1で採取された尿/糞/肝臓)	標識及び 標識 ピリダベン 3 mg/kg (低用量) 単回経口投与	二次元 TLC で確認された代謝物 尿：ピリダベン(A) 肝臓：ピリダベン(A)	(1994年)	IX-46																																																										
M-2-2 GLP	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における代謝)	SD 雌雄 ラット (M-2で採取された尿/糞/肝臓)	標識及び 標識 ピリダベン 30 mg/kg (高用量) 単回経口投与	二次元 TLC で確認された代謝物 尿：ピリダベン(A) 糞：ピリダベン(A) 肝臓：ピリダベン(A)	(1994年)	IX-51																																																										
M-3-2 GLP	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における代謝)	SD 雌雄 ラット (M-3で採取された尿/糞)	非標識ピリダベン、 標識 及び 標識ピリダベン 3 mg/kg(低用量) 反復経口投与	二次元 TLC で確認された代謝物 尿：ピリダベン(A) 糞：ピリダベン(A)	(1994年)	IX-56																																																										
M-33 GLP	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における吸収、分布、排泄及び代謝)	SD 雌雄 ラット	標識及び 標識 ピリダベン 30 mg/kg (高用量) 単回経口投与	1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は72h までにはほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-72h)： <table border="1" data-bbox="734 1326 1157 1462"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>24</td> <td>14</td> <td>6</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>67</td> <td>70</td> <td>84</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>91</td> <td>83</td> <td>90</td> <td>89</td> </tr> </tbody> </table> ・組織残留性：72h 後の総残留率は5-9% 2) 胆汁排泄(0-24h) <table border="1" data-bbox="734 1530 1189 1735"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試料</th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胆汁</td> <td>22</td> <td>30</td> <td>26</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>51</td> <td>18</td> <td>30</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>23</td> <td>45</td> <td>35</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>全回収率</td> <td>98</td> <td>96</td> <td>92</td> <td>98</td> </tr> </tbody> </table> 3) 組織分布(24h) ・標識体投与の肝臓中濃度が高く(11-20ppm、2-4%)その時の血漿中濃度は1-2ppmであった。 4) 代謝 尿： 糞：ピリダベン(A) 胆汁： 肝臓：ピリダベン(A)		標識		標識		雄	雌	雄	雌	尿	24	14	6	4	糞	67	70	84	85	合計	91	83	90	89	試料	標識		標識		雄	雌	雄	雌	胆汁	22	30	26	28	尿	2	4	2	2	糞	51	18	30	26	その他	23	45	35	42	全回収率	98	96	92	98	(1994年)	IX-60
	標識		標識																																																													
	雄	雌	雄	雌																																																												
尿	24	14	6	4																																																												
糞	67	70	84	85																																																												
合計	91	83	90	89																																																												
試料	標識		標識																																																													
	雄	雌	雄	雌																																																												
胆汁	22	30	26	28																																																												
尿	2	4	2	2																																																												
糞	51	18	30	26																																																												
その他	23	45	35	42																																																												
全回収率	98	96	92	98																																																												

<代謝分解試験一覧表 (3)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁																																		
M-5	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における全身オートラジオグラム)	SD 雌雄 ラット	標識及び 標識 ピリダベン 3 mg/kg (低用量) 単回経口投与	殆どの放射能は消化管に存在。肝臓、腎臓等には少量の放射能が存在したが、その他の組織には殆ど分布せず。	(1989年)	IX-67																																		
M-34 GLP	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における胆汁排泄)	Han Wistar 雌雄ラット	標識及び 標識 ピリダベン 3 mg/kg (低用量) 単回経口投与	胆汁排泄(0-48h) <table border="1" data-bbox="742 532 1189 743"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試料</th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胆汁*</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>55</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>尿*</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>肝臓*+屍体*</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>吸収率(*の合計)</td> <td>54</td> <td>54</td> <td>57</td> <td>49</td> </tr> </tbody> </table> 各回収率は99%以上	試料	標識		標識		雄	雌	雄	雌	胆汁*	48	49	55	47	尿*	6	4	1	2	糞	45	45	45	50	肝臓*+屍体*	0.3	0.3	0.3	0.1	吸収率(*の合計)	54	54	57	49	(2005年)	IX-69
試料	標識		標識																																					
	雄	雌	雄	雌																																				
胆汁*	48	49	55	47																																				
尿*	6	4	1	2																																				
糞	45	45	45	50																																				
肝臓*+屍体*	0.3	0.3	0.3	0.1																																				
吸収率(*の合計)	54	54	57	49																																				
M-6	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における胆汁排泄)	SD 雌雄 ラット	標識及び 標識 ピリダベン 5 mg/kg (低用量) 単回経口投与	性差、標識位置の違いによる差は無く、投与後 48h までの胆汁中総排泄率は 37-43%。ピリダベンの吸収率は 41-51%。胆汁排泄は活発で、この排泄は主要排泄経路の一つ。	(1987年)	IX-71																																		
M-30	動物体内運命に関する試験 (ラット体内における腸肝循環)	SD 雄ラット	標識 ピリダベン 3 mg/kg (低用量) 単回経口投与	胆汁を十二指腸に注入後 24 時間までに胆汁中に排泄された放射能は 37%。尿中放射能 7%と合わせると、再吸収率は 44%。	(1991年)	IX-73																																		
M-7 GLP	動物体内運命に関する試験 (マウス体内における吸収、分布及び排泄)	CD-1 雌雄 マウス	標識及び 標識 ピリダベン 5 mg/kg 単回経口投与	ラットの低用量、単回経口投与の結果と類似。 1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄率(%、0-168h) : <table border="1" data-bbox="742 1349 1157 1524"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>ケージ</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>71</td> <td>65</td> <td>96</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>96</td> <td>88</td> <td>101</td> <td>87</td> </tr> </tbody> </table> ・組織残留性なし(168h 後の各組織残留率: 0.1%未満) 2) 血液中濃度推移 血液及び血漿中 Tmax は投与後 1h で、Cmax は 40-190ng/ml。 3) 組織中濃度推移 ・全ての組織で 1h で最も高く、以後経時的な減衰が認められた。		標識		標識		雄	雌	雄	雌	尿	11	10	4	3	ケージ	13	13	1	2	糞	71	65	96	83	合計	96	88	101	87	(1990年)	IX-75					
	標識		標識																																					
	雄	雌	雄	雌																																				
尿	11	10	4	3																																				
ケージ	13	13	1	2																																				
糞	71	65	96	83																																				
合計	96	88	101	87																																				

<代謝分解試験一覧表 (5)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試 動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁																																						
M-24 GLP	植物体内運命に関する試験 (かんきつ)	ハムリンオレンジ及びバレンシアオレンジ	<p>標識及び 標識 ピリダベン</p> <p>20%水和剤</p> <p>50mg/l(通常量)又は500mg/l(高施用)溶液を植物体に2回散布</p> <p>1回目処理0、7、34、76日後(ハムリンオレンジ)又は0、7、34、234日後(バレンシアオレンジ)に果実を採取 2回目処理0、7、14日後に果実を採取</p>	<p>通常量2回目処理7日後の果実中総放射性残留物濃度(TRR)及び放射能分布(% TRR) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>ハムリンオレンジ</th> <th>バレンシアオレンジ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRR</td> <td></td> <td>0.08ppm</td> <td>0.12ppm</td> </tr> <tr> <td>表面洗液</td> <td></td> <td>76.9% TRR</td> <td>74.9% TRR</td> </tr> <tr> <td>果皮</td> <td></td> <td>22.0% TRR</td> <td>23.7% TRR</td> </tr> <tr> <td>果肉</td> <td></td> <td>1.1% TRR</td> <td>1.4% TRR</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td></td> <td>0.05ppm</td> <td>0.05ppm</td> </tr> <tr> <td>表面洗液</td> <td></td> <td>72.0% TRR</td> <td>77.3% TRR</td> </tr> <tr> <td>果皮</td> <td></td> <td>27.7% TRR</td> <td>21.5% TRR</td> </tr> <tr> <td>果肉</td> <td></td> <td>0.4% TRR</td> <td>1.2% TRR</td> </tr> </tbody> </table> <p>通常量2回目処理7日後の果実中主要代謝物(10% TRR以上)及び濃度(ppm) :</p> <p>ハムリンオレンジ果実; ピリダベン(記号A)、 18.0% TRR、0.02ppm</p> <p>バレンシアオレンジ果実; ピリダベン(記号A)、 18.0% TRR、0.01ppm</p> <p>果実にはピリダベン(記号A)が主に残留。各代謝物は5%TRR かつ 0.01ppm 未満。</p>			標識		ハムリンオレンジ	バレンシアオレンジ	TRR		0.08ppm	0.12ppm	表面洗液		76.9% TRR	74.9% TRR	果皮		22.0% TRR	23.7% TRR	果肉		1.1% TRR	1.4% TRR	TRR		0.05ppm	0.05ppm	表面洗液		72.0% TRR	77.3% TRR	果皮		27.7% TRR	21.5% TRR	果肉		0.4% TRR	1.2% TRR	(1994年)	IX-105
		標識																																										
		ハムリンオレンジ	バレンシアオレンジ																																									
TRR		0.08ppm	0.12ppm																																									
表面洗液		76.9% TRR	74.9% TRR																																									
果皮		22.0% TRR	23.7% TRR																																									
果肉		1.1% TRR	1.4% TRR																																									
TRR		0.05ppm	0.05ppm																																									
表面洗液		72.0% TRR	77.3% TRR																																									
果皮		27.7% TRR	21.5% TRR																																									
果肉		0.4% TRR	1.2% TRR																																									
M-25 GLP	植物体内運命に関する試験 (りんご)	りんご	<p>標識及び 標識 ピリダベン</p> <p>20%乳剤</p> <p>通常量:300g/haで植物体に3回散布 過剰量:りんご1個あたり1mgを塗布</p> <p>通常量:最終処理25日後に果実を採取 過剰量:処理40日後に果実を採取</p>	<p>通常量処理25日後の果実中総放射性残留物濃度(TRR)及び放射能分布(% TRR) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>標識</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRR</td> <td>0.138ppm</td> </tr> <tr> <td>果皮</td> <td>80.4% TRR</td> </tr> <tr> <td>果肉</td> <td>19.6% TRR</td> </tr> </tbody> </table> <p>通常量処理25日後の果実中主要代謝物(10% TRR以上)及び濃度(ppm) :</p> <p>ピリダベン(記号A)、 20.0% TRR、0.027ppm</p> <p>過剰量処理40日後の果実中主要代謝物(10% TRR以上)及び濃度(ppm) :</p> <p>ピリダベン(記号A)、 48.8-51.3% TRR、2.59-2.78ppm</p> <p>各代謝物は5%TRR 未満。</p>		標識	TRR	0.138ppm	果皮	80.4% TRR	果肉	19.6% TRR	(1992年)	IX-110																														
	標識																																											
TRR	0.138ppm																																											
果皮	80.4% TRR																																											
果肉	19.6% TRR																																											
M-26 GLP	植物体内運命に関する試験 (トマト)	トマト	<p>標識 ピリダベン</p> <p>20%乳剤</p> <p>200mg/l 溶液 (268-280g/ha)で果実又は茎葉に塗布</p> <p>処理1、7、14日後に果実又は茎葉を採取</p>	<p>処理14日後の総放射性残留物濃度(TRR)及び放射能分布(% TRR) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">果実</th> <th colspan="2">茎葉</th> </tr> <tr> <th>TRR</th> <th>放射能分布</th> <th>TRR</th> <th>放射能分布</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRR</td> <td>0.11ppm</td> <td></td> <td>6.30ppm</td> <td></td> </tr> <tr> <td>表面洗液</td> <td>71.4% TRR</td> <td></td> <td>60.4% TRR</td> <td></td> </tr> <tr> <td>抽出</td> <td>25.6% TRR</td> <td></td> <td>27.1% TRR</td> <td></td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>3.0% TRR</td> <td></td> <td>12.5% TRR</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>処理14日後の主要代謝物(10% TRR以上)及び濃度(ppm) :</p> <p>果実; ピリダベン(記号A)、 91.7% TRR、0.10ppm</p> <p>茎葉; ピリダベン(記号A)、 81.3% TRR、5.11ppm</p> <p>果実及び茎葉にはピリダベン(記号A)が主に残留。各代謝物は2%TRR 未満。</p>		果実		茎葉		TRR	放射能分布	TRR	放射能分布	TRR	0.11ppm		6.30ppm		表面洗液	71.4% TRR		60.4% TRR		抽出	25.6% TRR		27.1% TRR		残渣	3.0% TRR		12.5% TRR		(2003年)	IX-116									
	果実		茎葉																																									
	TRR	放射能分布	TRR	放射能分布																																								
TRR	0.11ppm		6.30ppm																																									
表面洗液	71.4% TRR		60.4% TRR																																									
抽出	25.6% TRR		27.1% TRR																																									
残渣	3.0% TRR		12.5% TRR																																									

<代謝分解試験一覧表 (6)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁
M-10 参考資料	植物体内運命に関する試験 (夏だいたい)	夏だいたい	標識及び 標識 ピリダベン 1)水耕液(1ppm) 2)土壌灌注 3)1500ppm 乳剤 を葉に塗布	葉及び根からの他部位への移行は殆ど認められない(処理量の1%未満)。	(1989年)	IX-120
M-11 参考資料	植物体内運命に関する試験 (温州みかん)	温州みかん	標識及び 標識 ピリダベン 100ppm 乳剤を果実及び茎葉部に塗布	吸収、移行は少なく、特に果肉への移行は殆ど認められない。果皮表面ではピリダベン(記号 A)、 、果皮中からはピリダベン(記号 A)を検出。	(1989年)	IX-123
M-12 参考資料	植物体内運命に関する試験 (りんご)	りんご	標識及び 標識 ピリダベン 150ppm 乳剤を果実に塗布	果肉内への移行は少なく(処理量の2%)、殆ど果皮に存在。分解物として を検出。	(1989年)	IX-130
M-13 参考資料	植物体内運命に関する試験 (なす)	なす	標識及び 標識 ピリダベン 200ppm 乳剤を果実及び茎葉部に塗布	吸収、移行は殆ど認められない。果実中にピリダベン(記号 A)が 77% TRR 以上検出。	(1989年)	IX-136
M-21 参考資料	植物体内運命に関する試験 (りんご)	りんご	標識及び 標識 ピリダベン 200ppm 乳剤を果実に塗布	果肉への移行量は少なく(処理量の1%未満)、大部分が果実表面に存在。ピリダベン(記号 A、処理量の13-28%)と が表面の主要化合物。	(1990年)	IX-140
M-14	土壌中運命に関する試験 (好氣的土壌中運命)	群馬土壌(砂壤土) 千葉土壌(壤土)	標識及び 標識 ピリダベン 23℃、暗所条件 含水量:最大容量の50-55% 1)1ppm 処理、非滅菌(代謝分解用) 2)1ppm 処理、非滅菌、アルカリトラップ(¹⁴ CO ₂ モニタリング用) 3)1ppm 処理、滅菌(代謝分解用) 4)5ppm 処理、非滅菌(代謝分解物分離用)	分解速度(半減期): ピリダベン(記号 A):12-19日 分解生成物最大比率(処理量の10%以上): 二酸化炭素:21-50%(180日後) 同定分解生成物: 土壌抽出残渣: 28-33%(180日後、 標識) 45-46%(180又は360日後、 標識) 土壌抽出残渣の7種酸/フミン酸/ヒューミン比: 13/37/50(180日後、 標識) 35/32/33(180日後、 標識) 滅菌土壌中での分解: ピリダベン(記号 A)の分解速度は著しく低下(90日後で処理量の88%残存)。土壌中のピリダベン(記号 A)の分解は主として土壌微生物による。	(1989年)	IX-152

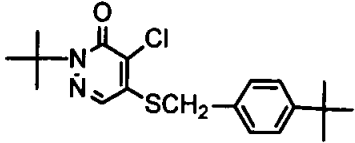
<代謝分解試験一覧表 (7)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁								
M-15	土壌中運命に関する試験 (嫌氣的土壌中運命)	群馬土壌(砂壤土) 千葉土壌(壤土)	標識及び 標識 ピリダベン 1ppm 処理し、好気畑条件で 15 日間培養後、 1) 窒素雰囲気下又は 2) 湛水条件下、23°Cで培養	1) 窒素雰囲気下での分解: ピリダベン(記号 A)の分解は認められず、分解物の量的変動なし。 2) 湛水条件下での分解: 好気条件と比べ、ピリダベン(記号 A)の分解は緩慢だが、分解物に質的な差なし。	(1989 年)	IX-159								
M-20	土壌中運命に関する試験 (土壌表面光分解)	千葉土壌(壤土)	標識及び 標識 ピリダベン 1ppm 処理 光源:太陽光	分解速度(半減期): <table border="1" data-bbox="742 578 1109 646"> <tr> <td></td> <td>照射区</td> <td>暗所区</td> </tr> <tr> <td>半減期(日)</td> <td>4-6</td> <td>>21</td> </tr> </table> 主要分解生成物(処理量の 10%以上): いずれも 8%以下で主要分解生成物なし 同定分解生成物:		照射区	暗所区	半減期(日)	4-6	>21	(1989 年)	IX-164		
	照射区	暗所区												
半減期(日)	4-6	>21												
M-17	土壌中運命に関する試験 (土壌移動性)	群馬土壌(砂壤土) 千葉土壌(壤土)	標識及び 標識 ピリダベン及び ¹⁴ C-2, 4-D 30 日培養土壌の ガム溶脱試験 1ppm 処理	ピリダベン(記号 A)は非移動性。	(1989 年)	IX-168								
M-27 GLP	水中運命に関する試験 (加水分解運命)	滅菌緩衝液(pH5、7、9) いずれも滅菌後窒素パージ	標識及び 標識 ピリダベン 濃度:5µg/L 25°C、暗所、最大 30 日間	各 pH においてピリダベン(記号 A)は安定。	(1992 年)	IX-172								
M-23 GLP	水中運命に関する試験 (水中光分解運命)	滅菌緩衝液(pH7)	標識ピリダベン 濃度:5µg/L 温度:25°C 光源:キノンランプ (425W/m ² , 290-800nm)	ピリダベンの半減期: <table border="1" data-bbox="742 1326 1189 1394"> <tr> <td></td> <td>人工光</td> <td>太陽光</td> <td>暗所区</td> </tr> <tr> <td>半減期</td> <td>11.8 分</td> <td>50.7 分</td> <td>計算不可</td> </tr> </table> 主要光分解物(処理量の 10%以上)とその最大生成量:		人工光	太陽光	暗所区	半減期	11.8 分	50.7 分	計算不可	(2002 年)	IX-174
	人工光	太陽光	暗所区											
半減期	11.8 分	50.7 分	計算不可											
M-28 GLP	水中運命に関する試験 (水中光分解運命)	滅菌緩衝液(pH7)	標識及び 標識 ピリダベン 濃度:5µg/L 温度:25°C 光源:キノンランプ (425W/m ² , 290-800nm)	ピリダベンの半減期: <table border="1" data-bbox="742 1621 1189 1689"> <tr> <td></td> <td>人工光</td> <td>太陽光</td> <td>暗所区</td> </tr> <tr> <td>半減期</td> <td>5.3 分</td> <td>0.38 時間</td> <td>計算不可</td> </tr> </table> 主要光分解物(処理量の 10%以上)とその最大生成量:		人工光	太陽光	暗所区	半減期	5.3 分	0.38 時間	計算不可	(1995 年)	IX-178
	人工光	太陽光	暗所区											
半減期	5.3 分	0.38 時間	計算不可											

<代謝分解試験一覧表 (8)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試 動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁																								
M-29 GLP	水中運命に関する試験 (水中光分解運命)	滅菌緩衝液(pH7) 補足試験	標識及び 標識 ピリダベン 濃度:5µg/L 温度:25°C 光源:キノンランプ (425W/m ² 290-800nm)	資料 No. M-28 のピリダベンを処理した滅菌緩衝液での低回収の結果は、試験容器への残存(最大で 6%)と二酸化炭素(最大で約 10%)の生成が原因。	(1997 年)	IX-187																								
M-22 GLP	水中運命に関する試験 (水中光分解運命)	滅菌自然水	標識及び 標識 ピリダベン 濃度:5µg/L 温度:25°C 光源:キノンランプ (425W/m ² , 300-800nm)	ピリダベンの半減期: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>人工光</td> <td>太陽光</td> <td>暗所区</td> </tr> <tr> <td>半減期</td> <td>3.6分</td> <td>15.3分</td> <td>計算不可</td> </tr> </table> 主要光分解物(処理量の 10%以上)とその最大生成量: 		人工光	太陽光	暗所区	半減期	3.6分	15.3分	計算不可	(2002 年)	IX-192																
	人工光	太陽光	暗所区																											
半減期	3.6分	15.3分	計算不可																											
M-18 参考資料	水中運命に関する試験 (加水分解運命)	滅菌緩衝液(pH5、7、9)	標識 ピリダベン 濃度:5µg/L 25°C、暗所、最大 30 日間	処理量の 92%以上がピリダベン(記号 A)で、安定であった。	(1989 年)	IX-196																								
M-19 参考資料	水中運命に関する試験 (水中光分解運命)	滅菌緩衝液(pH7)	標識及び 標識 ピリダベン 濃度:5µg/L 光源:太陽光(8-18W/m ²)	半減期 30 分以内。 主要光分解物は	(1989 年)	IX-198																								
M-16	土壌吸脱着	砂質埴土 砂壤土 埴壤土 壤土	標識 ピリダベン 土壌/水=1/5 4 段階濃度 (0.5、1.0、2.5、5.0ppm) 温度:25°C	吸脱着パラメータ: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>土壌</td> <td>K_F^{ads}</td> <td>K_F^{ads}oc</td> <td>脱着率(%)</td> </tr> <tr> <td>砂質埴土</td> <td>142</td> <td>27346</td> <td>5.4</td> </tr> <tr> <td>砂壤土</td> <td>3622</td> <td>205818</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>埴壤土</td> <td>225</td> <td>3683</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>壤土</td> <td>3365</td> <td>66901</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>埴土</td> <td>671</td> <td>12342</td> <td>1.2</td> </tr> </table> 土壌に強く吸着し、土壌移動性小。	土壌	K _F ^{ads}	K _F ^{ads} oc	脱着率(%)	砂質埴土	142	27346	5.4	砂壤土	3622	205818	1.7	埴壤土	225	3683	0.9	壤土	3365	66901	1.4	埴土	671	12342	1.2	(1989 年)	IX-200
土壌	K _F ^{ads}	K _F ^{ads} oc	脱着率(%)																											
砂質埴土	142	27346	5.4																											
砂壤土	3622	205818	1.7																											
埴壤土	225	3683	0.9																											
壤土	3365	66901	1.4																											
埴土	671	12342	1.2																											
I-4	生物濃縮試験	コイ	ピリダベン原体 濃度:1µg/L 温度:25°C 暴露:29 日間 排泄:14 日間	試験水中濃度:0.611-0.897 mg/L (平均 0.796 mg/L) 魚中濃度:<20-31.9 ng/g 濃縮係数:<25-40	(財)化学品検査協会 (1987 年)	IX-202																								

代謝分解物一覧表 (1)

記号	由来	略称	化学名	構造式
A	親化合物 ピリダベン	NC-129 PB-1	2- <i>tert</i> -butyl-5-(4- <i>tert</i> -butylbenzylthio)- 4-chloropyridazin-3(2 <i>H</i>)-one 2- <i>tert</i> -ブチル-5-(4- <i>tert</i> -ブチルベンジルチ オ)-4-クロピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン	

代謝分解物一覧表 (2)

記号	由来	略称	化学名	構造式

代謝分解物一覧表 (3)

記号	由来	略称	化学名	構造式

代謝分解物一覧表 (4)

記号	由来	略称	化学名	構造式

	構造式	化学名

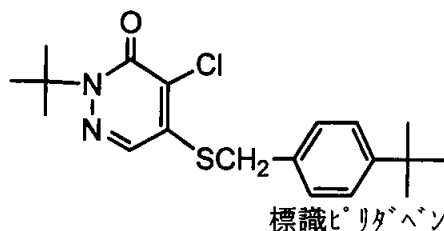
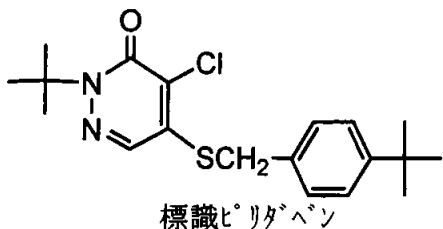
ピリダベン(NC-129)の代謝・分解試験に使用した被験物質について

1. 標識化合物

代謝・分解試験に供試するため、
化合物を合成した。

標識ピリダベンと

標識ピリダベンの ^{14}C 標識化



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。適宜、
いは 標識ピリダベンのみを供試した。

標識ピリダベンある

2. 標識位置設定理由

3. ^{14}C 標識化合物の名称

本抄録中では、 ^{14}C 標識化合物の名称を以下のように表記した。

標識ピリダベン → [^{14}C]ピリダベンあるいは[^{14}C]標識体

標識ピリダベン → [^{14}C]ピリダベンあるいは[^{14}C]標識体

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ラット体内における吸収、分布及び排泄試験(単回経口投与、3mg/kg)

(資料 No. M-1)

試験機関 :

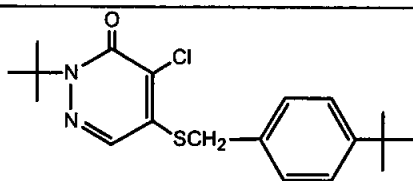
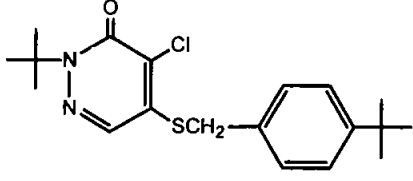
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-tert-butyl-5-(4-tert-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2H)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		Ci/mmol	
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	

非標識体純度 ; %

供試動物 : SD ラット、8-10 週齢、体重 雄 209-269g、雌 189-217g

試験方法 :

投与 ; 非標識体で希釈した [¹⁴C]ピリダベン及び [¹⁴C]ピリダベンを 1% Tween-80 水溶液に懸濁し、3mg/kg(2ml/ラット、約 800kBq/ラット)の投与量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
B1	[¹⁴ C]	雌雄各 3	物質収支	尿 : 12、24、48、72、96、120、144、168 糞 : 24、48、72、96、120、144、168 呼気 : 24、屍体(屠殺)及びケージ洗液 : 168
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	物質収支	
B2	[¹⁴ C]	雌雄各 3	薬物動力学	血液(採取量 : 120-150μl) : 0.25、1、2、3、4、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	薬物動力学	
B3	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	各組織(屠殺) : 2
	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	
	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	各組織(屠殺) : 24
	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	

次項へ続く

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。

投与群	標識	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
B3	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	各組織(屠殺) : 72
	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	
	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	各組織(屠殺) : 168
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	組織分布	

組織分布実験では、以下の組織を採取した。また、皮膚及び屍体を保存した。

副腎、血液、血漿、骨(大腿骨)、脳、眼球、脂肪(腹部)、消化管内容物、ハタゲ氏腺、心臓、大腸、小腸、腎臓、肝臓、肺、筋肉(骨格筋)、リンパ節(腸間膜)、卵巣(雌)、膵臓、唾液腺、脾臓、胃、精巣(雄)、胸腺、甲状腺、子宮(雌)

結果 :

- 1) 物質収支 ; 経時的に測定した尿、糞、屍体及びケージ洗液の放射能の回収率を表 1、尿糞中の放射能累積排泄率を図 1 に示す。

表 1 ¹⁴C ビリダベンを単回経口投与(3mg/kg)した雌雄ラットからの放射能の回収
(原報告書 Table 1 及び 2)

試料	時間(h)	[¹⁴ C] ビリダベン		[¹⁴ C] ビリダベン	
		雄	雌	雄	雌
尿	0 - 12	4.60	4.55	1.44	1.32
	12 - 24	3.47	2.85	0.55	0.58
	24 - 48	3.33	2.28	0.88	0.39
	48 - 72	1.93	0.56	0.44	0.13
	72 - 96	0.82	0.38	0.15	0.04
	96 - 120	0.33	0.12	0.07	0.03
	120 - 144	0.15	0.08	0.04	0.02
	144 - 168	0.09	0.06	0.03	0.01
	合計	14.7	10.9	3.6	2.6
糞	0 - 24	52.1	56.3	43.8	45.3
	24 - 48	23.7	23.8	32.8	33.3
	48 - 72	3.84	2.70	4.28	0.81
	72 - 96	0.66	3.68	4.22	0.66
	96 - 120	0.32	0.33	0.89	0.09
	120 - 144	0.15	0.06	0.13	0.06
	144 - 168	0.06	0.06	0.24	0.04
	合計	80.8	86.9	86.3	80.3
皮膚及び屍体	168	0.16	0.44	0.02	0.02
ケージ洗液	168	0.11	0.08	0.13	0.82
呼気	0 - 24	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
全回収率		95.8	98.3	90.1	83.7

数値は投与放射能に対する%で、[¹⁴C] ビリダベン投与群はラット 3 例、[¹⁴C] ビリダベン投与群はラット 5 例の平均値。

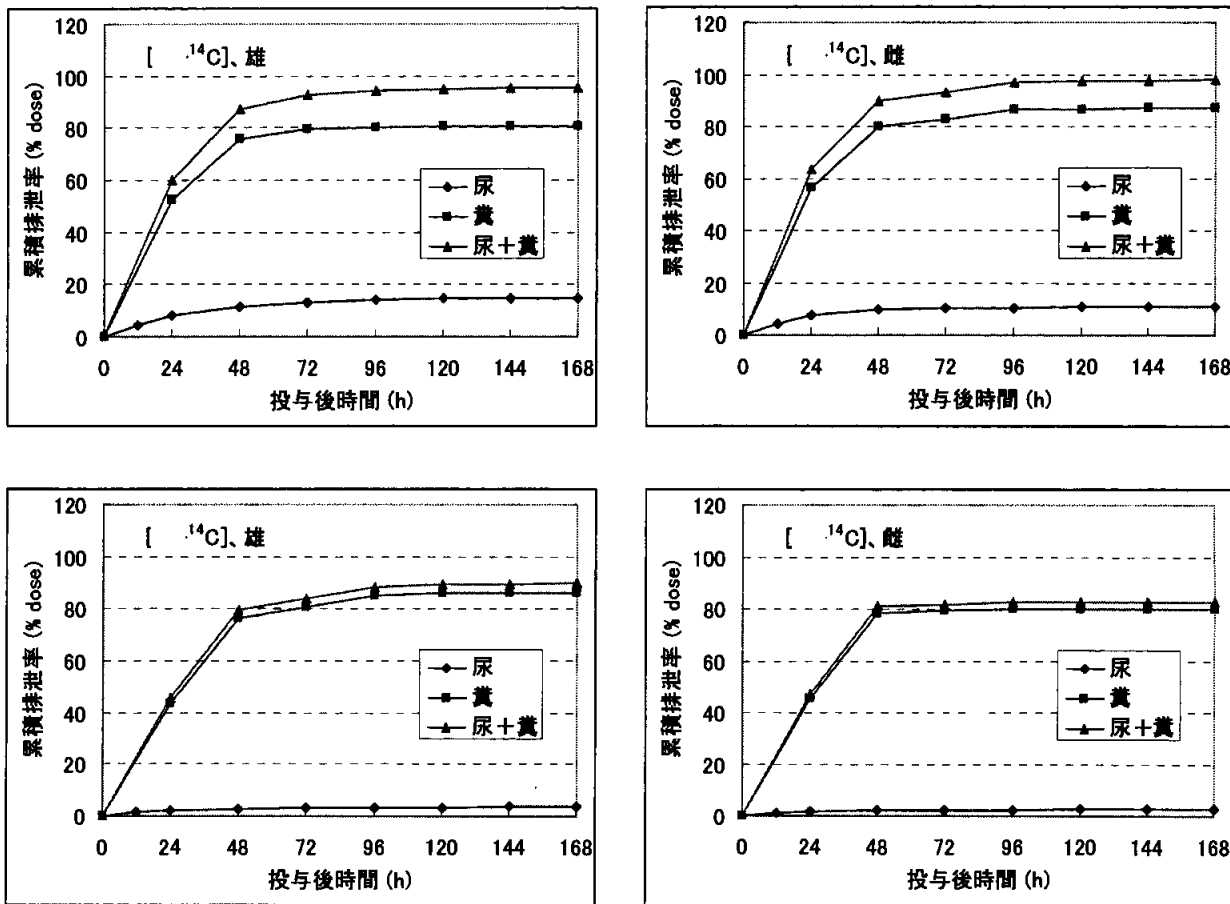


図1 ピリダベンを単回経口投与(3mg/kg)した雌雄ラットの尿糞中の放射能累積排泄率
 注) 申請者が原報告書 Table 1 及び2をもとに作成した。

投与後 168 時間までに投与放射能の 83.7-98.3%が回収された。大部分の放射能は糞中に排泄され(投与放射能の 80%以上)、尿及び糞中への排泄は、96 時間までにはほぼ完了していた。[^{14}C]ピリダベン投与後の尿中排泄率は、[^{14}C]ピリダベン投与後に比べて、雌雄とも高かった。

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

2) 薬物動力学(血中濃度)；経時的に測定した全血中の放射能濃度推移を表 2 及び図 2 に示す。

表 2 ^{14}C ピリダベンを単回経口投与(3mg/kg)した雌雄ラットの全血中の放射能濃度
(原報告書 Table 3)

時間(h)	[^{14}C]ピリダベン		[^{14}C]ピリダベン	
	雄	雌	雄	雌
0.25	26.0±20.0	7.7± 5.0	6.7± 3.8	24.0±17.3
1	37.2±10.4	29.2±15.8	20.3± 5.0	29.6±11.2
2	38.1±13.6	27.5±10.2	24.9± 8.6	33.9± 6.4
3	31.5±17.6	32.7±16.0	24.8± 6.4	27.4± 4.9
4	26.1± 0.7	27.2± 8.2	25.8±13.4	24.3± 6.3
6	40.3±11.6	36.4±14.2	25.2±10.0	25.7± 6.2
9	31.2± 4.2	28.4± 9.9	27.2± 9.4	23.3± 4.5
12	17.3± 0.8	24.5± 4.8	28.8±10.0	21.4± 3.1
24	7.0± 2.3	7.6± 1.4	16.0± 2.7	13.1± 1.2
48	1.4± 2.5	1.4± 2.3	9.4± 2.8	7.1± 1.3
72	ND	ND	7.3± 4.2	7.5± 1.1
96	ND	ND	5.8± 3.5	4.3± 2.7
120	ND	ND	6.4± 5.6	2.2± 3.1
144	ND	ND	4.2± 4.1	ND
168	ND	ND	3.3± 3.0	ND

数値の単位は ng eq/ml (^{14}C ピリダベン換算)で、[^{14}C]ピリダベン 投与群はラット 3 例、
[^{14}C]ピリダベン 投与群はラット 5 例の平均値。ND：検出限界以下。

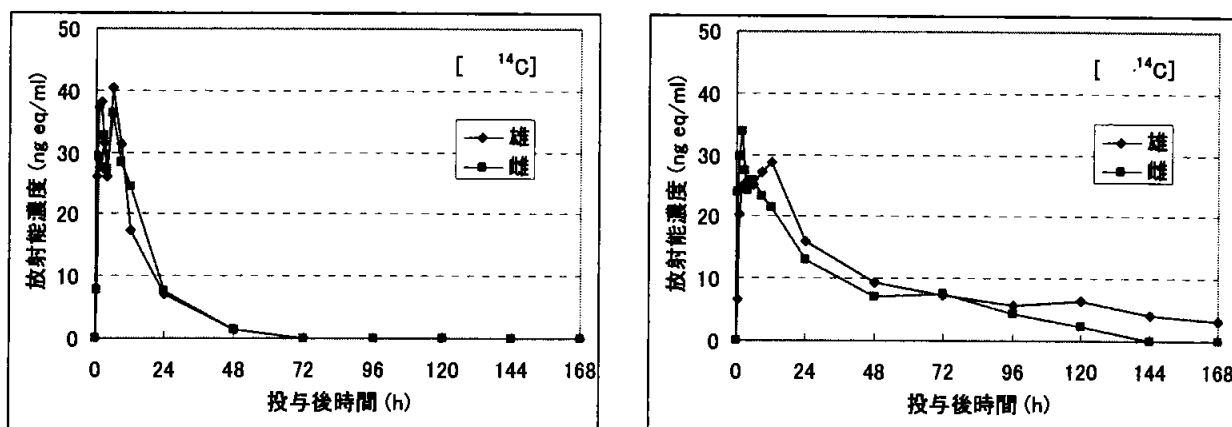


図 2 ^{14}C ピリダベンを単回経口投与(3mg/kg)した雌雄ラットの全血中の放射能濃度推移
(原報告書 Figure 5 及び 6)

全血中の放射能濃度は極めて低く、かつ変動した。個々のラットでは投与後 0.25-3 時間及び 6-12 時間の 2 時点で放射能濃度のピークが認められたが、グループを平均するとプラトーであった。放射能濃度にプラトーが存在したため、薬物動力学のパラメータは計算しなかった。全血からの放射能の消失は、[^{14}C]ピリダベンに比べ[^{14}C]ピリダベンを投与したラットの方が速かった。

申請者注) 薬物動力学パラメータが計算されていなかったため、申請者が原報告書 Table 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。

の数値をもとに、各パラメータを計算した。その結果を表3に示す。

表3 ピリダベンを単回経口投与(3mg/kg)した雌雄ラットの全血における薬物動力学パラメータ

パラメータ	[¹⁴ C]ピリダベン		[¹⁴ C]ピリダベン	
	雄	雌	雄	雌
C _{max} (ng/mL)	40	36	29	34
T _{max} (h)	6	6	12	2
AUC ₁₆₈ (ng*h/mL)	638	661	1592	1173
T _{1/2} (h)	10	9	52	41

- 3) 組織分布；臓器、組織中の放射能濃度及び分布に関し、[¹⁴C]ピリダベン投与の結果を表4及び表5に、[¹⁴C]ピリダベン投与の結果を表6及び表7に示す。

臓器、組織中の放射能濃度は投与2時間後に最大となった。投与168時間後を除き最も高い放射能濃度が認められたのは消化管であった。放射能の消失は速く、168時間後の臓器、組織からは全く検出されないか、比較的低濃度であった。168時間後に残留した放射能は[¹⁴C]ピリダベン投与後では雄で0.1%、雌で0.4%、[¹⁴C]ピリダベン投与後では雄雌とも0.1%以下であった。

表4 [^{14}C]ピリダベンを単回経口投与(3mg/kg)した雄ラットの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 8、10 及び 12)

組 織	2h		24h		72h		168h	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
肝 臓	1250	2.9	302	0.8	54.3	0.1	8.5	0.0
消化管内容物	27400	77.0	4070	8.9	116	0.3	10.4	0.0
胃	4040	1.1	511	0.1	24.3	0.0	1.9	0.0
小 腸	4820	3.3	1140	0.9	132	0.1	8.3	0.0
大 腸	4100	1.4	1290	0.4	71.2	0.0	10.2	0.0
膵 臓	821	0.1	473	0.1	39.1	0.0	1.7	0.0
脾 臓	384	0.0	95.6	0.0	7.7	0.0	ND	ND
腎 臓	392	0.2	92.5	0.0	11.7	0.0	ND	ND
精 巢	38.0	0.0	17.5	0.0	ND	ND	ND	ND
肺	221	0.1	25.9	0.0	4.1	0.0	ND	ND
心 臓	291	0.1	38.1	0.0	2.1	0.0	ND	ND
胸 腺	88.3	0.0	19.0	0.0	ND	0.0	ND	ND
唾液腺	132	0.0	22.3	0.0	2.6	0.0	2.0	0.0
脳	76.6	0.0	20.8	0.0	ND	ND	1.6	0.0
眼 球	28.8	0.0	30.2	0.0	0.8	0.0	3.1	0.0
リンパ節(腸間膜)	974	0.0	690	0.0	65.3	0.0	10.8	0.0
副 腎	217	0.0	146	0.0	14.0	0.0	ND	ND
甲状腺	100	0.0	28.9	0.0	ND	ND	ND	ND
ハダゲ-氏腺	202	0.0	876	0.1	154	0.0	23.0	0.0
筋肉(骨格筋)	62.8	0.0	73.0	0.0	6.9	0.0	2.2	0.0
脂肪(腹部)	293	0.0	579	0.0	57.3	0.0	23.5	0.0
皮 膚	47.1	0.4	29.9	0.3	17.5	0.2	9.1	0.1
屍 体	115	3.5	67.8	2.2	10.2	0.3	0.4	0.0
骨(大腿骨)	7.2	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血 液*	35.2	—	8.0	—	ND	—	ND	—
血 漿*	52.2	—	12.1	—	5.2	—	ND	—
合 計	—	90.1	—	13.8	—	1.0	—	0.1

数値はラット3例の平均値。

濃度の単位はピリダベン換算値。なお、血液及び血漿の濃度単位(*印)はng eq/ml。

0.0 : <0.05%

ND : 検出限界以下

— : 計算不可又は該当しない

表5 [¹⁴C]ピリダベンを単回経口投与(3mg/kg)した雌ラットの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 9、11 及び 12)

組 織	2h		24h		72h		168h	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
肝 臓	1330	2.0	430	0.8	109	0.2	40.5	0.1
消化管内容物	37900	62.9	8510	13.9	117	0.2	28.2	0.0
胃	23800	4.2	1200	0.2	19.5	0.0	9.6	0.0
小 腸	8440	4.6	1070	0.7	62.9	0.0	28.0	0.0
大 腸	2710	0.8	3420	1.0	72.6	0.0	24.6	0.0
膵 臓	502	0.1	299	0.0	29.6	0.0	15.9	0.0
脾 臓	250	0.0	64.7	0.0	4.0	0.0	ND	ND
腎 臓	318	0.1	132	0.0	10.3	0.0	5.9	0.0
子 宮	1110	0.1	379	0.0	15.6	0.0	10.0	0.0
肺	214	0.1	72.9	0.0	14.3	0.0	7.4	0.0
心 臓	273	0.0	56.5	0.0	10.5	0.0	4.9	0.0
胸 腺	86.5	0.0	93.8	0.0	2.4	0.0	ND	ND
唾液腺	150	0.0	41.3	0.0	2.3	0.0	ND	ND
脳	74.1	0.0	26.1	0.0	ND	ND	ND	ND
眼 球	32.0	0.0	16.4	0.0	1.5	0.0	ND	ND
リンパ節(腸間膜)	1390	0.0	304	0.0	33.0	0.0	32.0	0.0
副 腎	193	0.0	117	0.0	30.8	0.0	17.3	0.0
甲状腺	114	0.0	15.1	0.0	ND	ND	ND	ND
ハーダー氏腺	184	0.0	878	0.0	419	0.0	96.9	0.0
卵 巢	896	0.0	143	0.0	23.4	0.0	24.3	0.0
筋肉(骨格筋)	76.9	0.0	31.2	0.0	3.4	0.0	1.5	0.0
脂肪(腹 部)	144	0.0	117	0.0	49.2	0.0	46.8	0.0
皮 膚	37.5	0.2	26.4	0.2	47.1	0.4	24.3	0.2
屍 体	161	3.6	108	2.4	7.7	0.2	5.6	0.1
骨(大腿骨)	9.8	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血 液*	41.0	—	11.1	—	1.7	—	ND	—
血 漿*	65.0	—	17.6	—	5.7	—	ND	—
合 計	—	78.7	—	19.2	—	1.0	—	0.4

数値はラット3例の平均値。

濃度の単位はピリダベン換算値。なお、血液及び血漿の濃度単位(*印)は ng eq/ml。

0.0 : <0.05%

ND : 検出限界以下

— : 計算不可又は該当しない

表6 [^{14}C]ピリダベンを単回経口投与(3mg/kg)した雄ラットの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 4、6 及び 12)

組 織	2h		24h		72h		168h	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
肝 臓	563	1.0	62.0	0.1	9.3	0.0	ND	ND
消化管内容物	30700	78.3	2860	6.6	31.6	0.1	1.7	0.0
胃	14400	3.3	213	0.0	5.8	0.0	ND	ND
小 腸	4440	3.0	417	0.3	20.7	0.0	1.3	0.0
大 腸	2370	0.7	1500	0.5	28.4	0.0	1.8	0.0
膵 臓	316	0.0	153	0.0	2.2	0.0	ND	ND
脾 臓	407	0.0	44.9	0.0	ND	ND	ND	ND
腎 臓	256	0.1	64.4	0.0	7.3	0.0	ND	ND
精 巢	40.2	0.0	5.3	0.0	ND	ND	ND	ND
肺	143	0.0	16.8	0.0	1.8	0.0	ND	ND
心 臓	186	0.0	30.6	0.0	ND	ND	ND	ND
胸 腺	65.7	0.0	10.7	0.0	ND	ND	ND	ND
唾液腺	209	0.0	22.7	0.0	ND	ND	ND	ND
脳	131	0.0	22.3	0.0	ND	ND	ND	ND
眼 球	17.2	0.0	10.7	0.0	ND	ND	ND	ND
リンパ節(腸間膜)	849	0.0	346	0.0	33.3	0.0	3.2	0.0
副 腎	116	0.0	87.4	0.0	6.2	0.0	ND	ND
甲状腺	178	0.0	11.8	0.0	ND	ND	ND	ND
ハグー氏腺	53.3	0.0	23.2	0.0	2.2	0.0	ND	ND
筋肉(骨格筋)	52.7	0.0	18.2	0.0	2.5	0.0	ND	ND
脂肪(腹部)	140	0.0	212	0.0	48.9	0.0	8.0	0.0
皮 膚	20.7	0.2	10.7	0.1	5.6	0.1	ND	ND
屍 体	109	2.6	88.9	2.3	5.8	0.1	ND	ND
骨(大腿骨)	6.5	0.0	ND	ND	1.1	0.0	ND	ND
血 液*	16.0	—	14.4	—	10.5	—	4.1	—
血 漿*	23.7	—	6.1	—	2.0	—	ND	—
合 計	—	89.2	—	9.9	—	0.3	—	0.0

数値はラット3又は5例の平均値。

濃度の単位はピリダベン換算値。なお、血液及び血漿の濃度単位(*印)は ng eq/ml。

0.0 : <0.05%

ND : 検出限界以下

— : 計算不可又は該当しない

表7 [^{14}C]ピリダベンを単回経口投与(3mg/kg)した雌ラットの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 5、7及び12)

組 織	2h		24h		72h		168h	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
肝 臓	1150	2.1	101	0.2	13.0	0.0	2.4	0.0
消化管内容物	32100	66.4	4670	7.5	82.5	0.1	7.1	0.0
胃	27600	6.1	564	0.1	15.2	0.0	ND	ND
小 腸	9830	6.5	526	0.3	26.9	0.0	1.5	0.0
大 腸	3010	1.1	1770	0.4	42.0	0.0	6.3	0.0
膵 臓	750	0.1	191	0.0	7.4	0.0	0.8	0.0
脾 臓	700	0.1	50.9	0.0	ND	ND	ND	ND
腎 臓	327	0.1	63.0	0.0	8.4	0.0	3.1	0.0
子 宮	2170	0.2	263	0.0	7.9	0.0	1.1	0.0
肺	208	0.1	19.2	0.0	4.3	0.0	2.5	0.0
心 臓	322	0.1	33.7	0.0	ND	ND	ND	ND
胸 腺	82.7	0.0	9.1	0.0	ND	ND	ND	ND
唾液腺	141	0.0	27.2	0.0	ND	ND	ND	ND
脳	115	0.0	24.6	0.0	ND	ND	ND	ND
眼 球	28.9	0.0	5.4	0.0	ND	ND	ND	ND
リンパ節(腸間膜)	2390	0.1	437	0.0	32.8	0.0	8.6	0.0
副 腎	186	0.0	47.8	0.0	6.6	0.0	1.2	0.0
甲状腺	207	0.0	41.5	0.0	62.8	0.0	ND	ND
ハラー氏腺	101	0.0	24.5	0.0	2.2	0.0	ND	ND
卵 巢	3290	0.1	262	0.0	17.6	0.0	4.6	0.0
筋肉(骨格筋)	104	0.0	32.7	0.0	1.6	0.0	ND	ND
脂肪(腹 部)	791	0.1	151	0.0	37.3	0.0	16.8	0.0
皮 膚	33.9	0.3	13.9	0.1	6.4	0.0	ND	ND
屍 体	287	7.4	88.5	2.1	3.0	0.1	ND	ND
骨(大腿骨)	14.0	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血 液*	29.7	—	13.6	—	10.7	—	4.5	—
血 漿*	42.3	—	7.9	—	3.6	—	ND	—
合 計	—	90.9	—	10.7	—	0.2	—	0.0

数値はラット3又は5例の平均値。

濃度の単位はピリダベン換算値。なお、血液及び血漿の濃度単位(*印)はng eq/ml。

0.0 : <0.05%

ND : 検出限界以下

— : 計算不可又は該当しない

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) ラット体内における吸収、分布及び排泄試験(単回経口投与、30mg/kg)

(資料 No. M-2)

試験機関 :

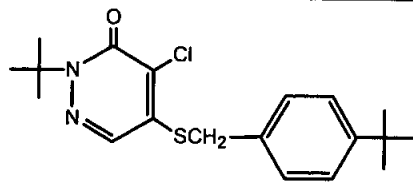
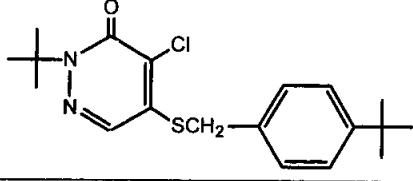
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-tert-butyl-5-(4-tert-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2H)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	

非標識体純度 ; %

供試動物 : SD ラット、8-10 週齢、体重 雄 222-286g、雌 180-219g

試験方法 :

投与 ; 非標識体で希釈した [¹⁴C]ピリダベン及び [¹⁴C]ピリダベンを 1% Tween-80 水溶液に懸濁し、30mg/kg (2ml/ラット、約 800kBq/ラット) の投与量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
D1	[¹⁴ C]	雌雄各 3	物質収支	尿 : 12、24、48、72、96、120、144、168 糞 : 24、48、72、96、120、144、168 呼気 : 24、屍体(屠殺)及びケージ洗液 : 168
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	物質収支	
D2	[¹⁴ C]	雌雄各 3	薬物動力学	血液(採取量 : 120-150µl) : 0.25、1、2、3、4、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	薬物動力学	
D3	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	各組織(屠殺) : 24
	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	
	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	各組織(屠殺) : 168
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	組織分布	

組織分布実験では、以下の組織を採取した。また、皮膚及び屍体を保存した。

副腎、血液、血漿、骨(大腿骨)、脳、眼球、脂肪(腹部)、消化管内容物、ハーター氏腺、心臓、大腸、小腸、腎臓、肝臓、肺、筋肉(骨格筋)、リンパ節(腸間膜)、卵巣(雌)、膵臓、唾液腺、脾臓、胃、精巣(雄)、胸腺、甲状腺、子宮(雌)

結果 :

- 1) 物質収支；経時的に測定した尿、糞、屍体及びケージ洗液の放射能の回収率を表 1、尿糞中の放射能累積排泄率を図 1 に示す。

表 1 ^{14}C ピリダベンを単回経口投与(30mg/kg)した雌雄ラットからの放射能の回収
(原報告書 Table 1 及び 2)

試料	時間(h)	[^{14}C]ピリダベン		[^{14}C]ピリダベン	
		雄	雌	雄	雌
尿	0 - 12	2.14	1.96	0.74	0.51
	12 - 24	5.66	4.12	1.57	0.61
	24 - 48	8.23	3.67	2.70	1.41
	48 - 72	4.43	1.06	1.13	0.29
	72 - 96	1.79	0.51	0.36	0.07
	96 - 120	0.72	0.40	0.22	0.03
	120 - 144	0.31	0.34	0.14	0.02
	144 - 168	0.22	0.37	0.10	0.01
	合計	23.5	12.5	6.9	2.9
糞	0 - 24	13.30	28.33	27.74	37.84
	24 - 48	47.82	38.84	40.71	46.61
	48 - 72	8.70	7.82	11.07	10.09
	72 - 96	3.50	1.48	4.80	2.31
	96 - 120	0.53	0.38	1.66	0.24
	120 - 144	0.22	0.37	0.65	0.10
	144 - 168	0.25	0.31	0.13	0.05
	合計	74.3	77.5	86.7	97.2
皮膚及び屍体	168	0.51	0.56	0.43	0.10
ケージ洗液	168	0.63	1.70	0.69	0.04
呼気	0 - 24	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
全回収率		99.0	92.3	94.8	100.3

数値は投与放射能に対する%で、[^{14}C]ピリダベン投与群はラット 3 例、[^{14}C]ピリダベン投与群はラット 5 例の平均値。

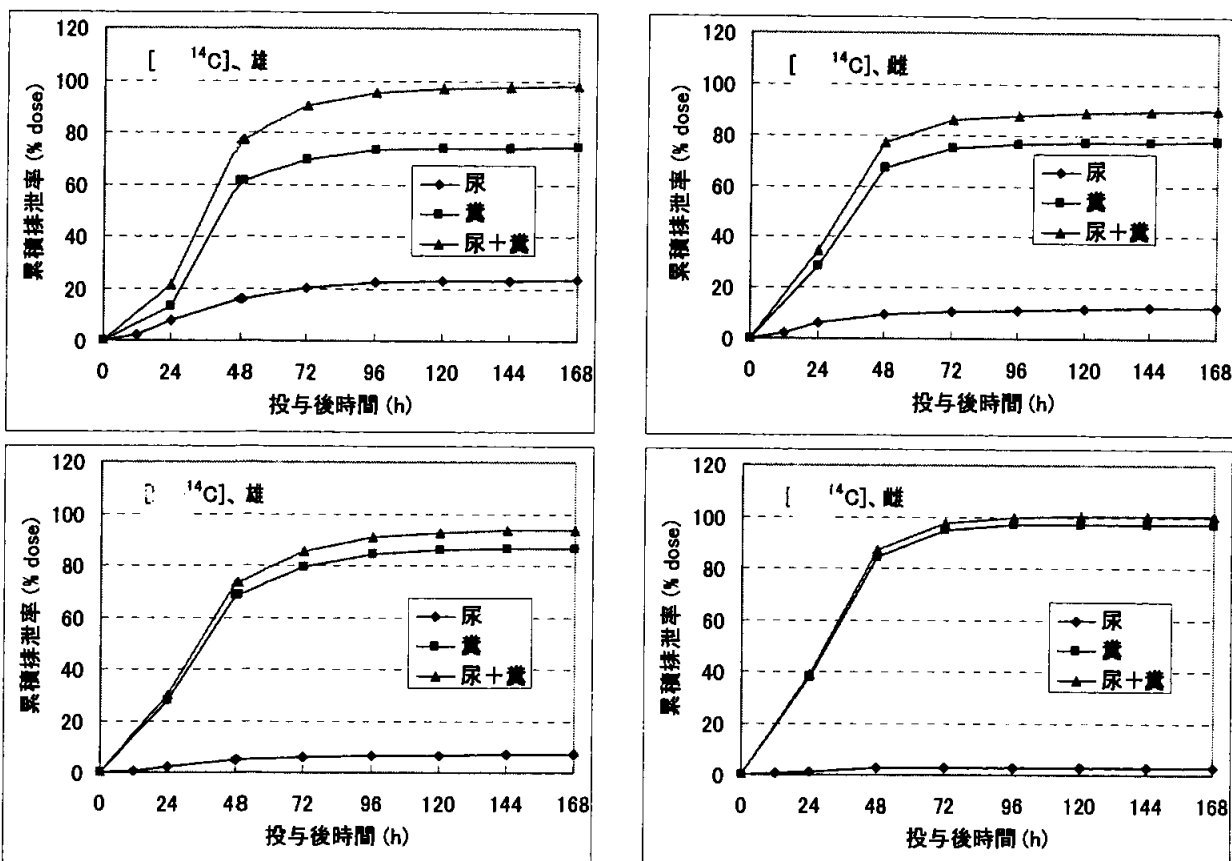


図1 ピリダベンを単回経口投与した雌雄ワットの尿糞中の放射能累積排泄率

注) 申請者が原報告書 Table 1 及び 2 をもとに作成した。

投与後 168 時間までに投与放射能の 92.3-100.3%が回収された。大部分の放射能は糞中に排泄され(投与放射能の 74%以上)、尿及び糞中への排泄は、96 時間までにほぼ完了していた。 $[^{14}\text{C}]$ ピリダベン投与後の尿中排泄率は、 $[^{14}\text{C}]$ ピリダベン投与後に比べて、雌雄とも高かった。

2) 薬物動力学(血中濃度) ; 経時的に測定した全血中の放射能濃度を表 2 及び図 2 に示す。

表 2 ^{14}C ピリダベンを単回経口投与(30mg/kg)した雌雄ラットの全血中の放射能濃度
(原報告書 Table 3)

時間 (h)	[^{14}C]ピリダベン		[^{14}C]ピリダベン	
	雄	雌	雄	雌
0.25	17.2 ± 29.7	77.8 ± 88.2	67.9 ± 31.5	51.9 ± 12.6
1	75.6 ± 22.0	113 ± 48.4	117 ± 16.2	96.1 ± 30.2
2	87.0 ± 29.6	119 ± 49.6	124 ± 18.8	114 ± 41.9
3	92.4 ± 11.2	121 ± 44.6	104 ± 23.7	127 ± 39.3
4	560 ± 766	139 ± 31.6	123 ± 24.3	107 ± 23.6
6	192 ± 50.1	208 ± 56.6	140 ± 15.8	141 ± 11.6
9	224 ± 103	215 ± 86.2	153 ± 33.0	170 ± 32.8
12	207 ± 41.2	248 ± 49.3	168 ± 36.6	152 ± 29.0
24	366 ± 146	370 ± 84.3	202 ± 75.4	257 ± 72.2
48	102 ± 34.8	92.7 ± 45.1	153 ± 55.8	147 ± 50.9
72	22.4 ± 38.8	57.4 ± 27.7	98.7 ± 42.6	101 ± 40.0
96	60.3 ± 104	19.8 ± 34.3	86.9 ± 28.5	94.0 ± 31.0
120	ND	ND	103 ± 28.9	105 ± 30.4
144	ND	ND	67.7 ± 41.9	61.3 ± 62.9
168	ND	ND	59.6 ± 39.6	41.6 ± 57.3

数値の単位は ng eq/ml (^{14}C ピリダベン換算)で、[^{14}C]ピリダベン投与群はラット 3 例、
[^{14}C]ピリダベン投与群はラット 5 例の平均値。ND : 検出限界以下。

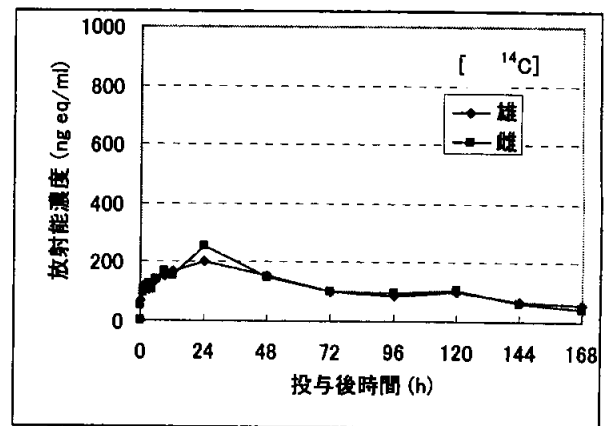
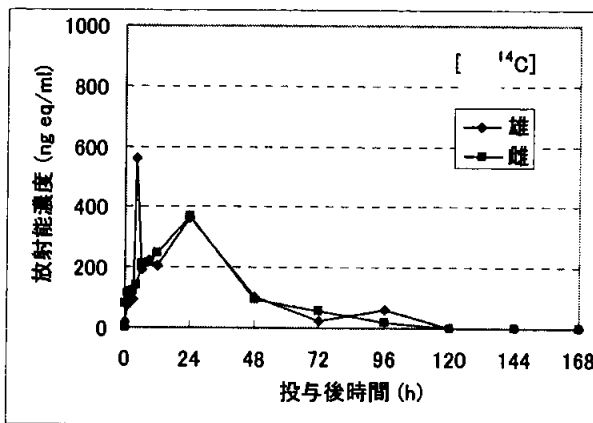


図 2 ^{14}C ピリダベンを単回経口投与(30mg/kg)した雌雄ラットの全血中の放射能濃度推移
(原報告書 Figure 5 及び 6)

全血中の放射能濃度は低く、かつ変動した。個々のラットでは[^{14}C]ピリダベン投与で 2 時点の放射能濃度のピークが、[^{14}C]ピリダベン投与では 24 時間後に一つのピークが認められたが、グループを平均するといずれもプラトーであった。放射能濃度にプラトーが存在したため、薬物動力学のパラメータは計算しなかった。全血からの放射能の消失は、[^{14}C]ピリダベンに比べ[^{14}C]ピリダベンを投与したラットの方が速かった。

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

申請者注) 薬物動力学パラメータが計算されていなかったため、申請者が原報告書 Table 3 の数値をもとに、各パラメータを計算した。その結果を表3に示す。

表3 ビリダベンを単回経口投与(30mg/kg)した雌雄マウスの全血における薬物動力学パラメータ

パラメータ	[¹⁴ C] ビリダベン		[¹⁴ C] ビリダベン	
	雄*	雌	雄	雌
C _{max} (ng/mL)	366	370	202	257
T _{max} (h)	24	24	24	24
AUC ₁₆₈ (ng*h/mL)	14178	14349	19192	19838
T _{1/2} (h)	12	22	103	76

* : 4 時間後のデータは異常値として計算から削除した。

- 3) 組織分布；臓器、組織中の放射能濃度及び分布に関し、[^{14}C]ピリダベン投与の結果を表4に、[^{14}C]ピリダベン投与の結果を表5に示す。

表4 [^{14}C]ピリダベンを単回経口(30mg/kg)投与した雌雄ラットの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 6、7及び8)

組 織	雄				雌			
	24h		168h		24h		168h	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
肝 臓	15600	3.1	485	0.1	11900	1.8	494	0.1
消化管内容物	225000	46.1	266	0.1	248000	40.7	430	0.1
胃	43700	0.8	147	0.0	98600	1.7	152	0.0
小 腸	34300	2.2	237	0.0	42800	2.9	323	0.0
大 腸	28000	0.8	271	0.0	52400	1.6	428	0.0
膵 臓	7370	0.1	214	0.0	5830	0.1	279	0.0
脾 臓	2130	0.0	25.3	0.0	3750	0.0	ND	ND
腎 臓	2960	0.1	59.2	0.0	2650	0.1	100	0.0
精 巢	459	0.0	ND	ND	—	—	—	—
子 宮	—	—	—	—	7810	0.1	165	0.0
肺	4000	0.1	54.8	0.0	2130	0.1	50.1	0.0
心 臓	3200	0.1	22.6	0.0	2040	0.0	17.6	0.0
胸 腺	1260	0.0	18.6	0.0	936	0.0	21.9	0.0
唾液腺	1330	0.0	49.0	0.0	746	0.0	79.7	0.0
脳	3140	0.0	ND	ND	829	0.0	ND	ND
眼 球	520	0.0	6.4	0.0	432	0.0	20.5	0.0
リンパ節(腸間膜)	9400	0.0	439	0.0	15300	0.0	356	0.0
副 腎	2800	0.0	73.9	0.0	4590	0.0	234	0.0
甲状腺	3000	0.0	ND	ND	7420	0.0	ND	ND
ハートマン腺	16000	0.1	1750	0.0	13700	0.1	1340	0.0
卵 巢	—	—	—	—	5740	0.0	187	0.0
筋肉(骨格筋)	1130	0.0	25.1	0.0	1220	0.0	18.5	0.0
脂肪(腹部)	5330	0.0	1050	0.0	2850	0.0	956	0.0
皮 膚	1120	0.9	795	0.9	607	0.4	475	0.3
屍 体	1730	3.8	113	0.3	1880	3.9	117	0.3
骨(大腿骨)	182	0.0	ND	ND	111	0.0	ND	ND
血 液*	638	—	ND	—	399	—	ND	—
血 漿*	1010	—	13.0	—	648	—	5.9	—
合 計	—	58.2	—	1.4	—	53.5	—	0.8

数値はラット3又は5例の平均値。

濃度の単位はピリダベン換算値。なお、血液及び血漿の濃度単位(*印)は ng eq/ml。

0.0 : <0.05%

ND : 検出限界以下

— : 計算不可又は該当しない

表5 [¹⁴C]ピリダベンを単回経口投与(30mg/kg)した雌雄ラットの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 4、5及び8)

組 織	雄				雌			
	24h		168h		24h		168h	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
肝 臓	4330	0.8	97.9	0.0	5480	0.7	93.7	0.0
消化管内容物	270000	40.6	190	0.0	439000	49.9	214	0.0
胃	96800	1.9	25.9	0.0	80300	1.2	37.5	0.0
小 腸	53500	3.1	75.1	0.0	35600	2.1	95.1	0.0
大 腸	92000	3.0	162	0.0	69200	2.2	196	0.0
膵 臓	9830	0.1	37.3	0.0	9800	0.1	97.2	0.0
脾 臓	4650	0.0	ND	ND	3140	0.0	ND	ND
腎 臓	3890	0.1	66.9	0.0	3190	0.1	102	0.0
精 巢	1270	0.0	ND	ND	—	—	—	—
子 宮	—	—	—	—	11100	0.1	36.5	0.0
肺	749	0.0	60.7	0.0	1950	0.1	89.2	0.0
心 臓	1250	0.0	67.9	0.0	1380	0.0	22.7	0.0
胸 腺	452	0.0	ND	ND	441	0.0	ND	ND
唾液腺	844	0.0	9.4	0.0	578	0.0	ND	ND
脳	497	0.0	ND	ND	501	0.0	ND	ND
眼 球	287	0.0	3.2	0.0	292	0.0	ND	ND
リンパ節(腸間膜)	20600	0.1	116	0.0	19000	0.0	181	0.0
副 腎	2070	0.0	23.6	0.0	2690	0.0	259	0.0
甲状腺	1430	0.0	ND	ND	856	0.0	15.2	0.0
ハダゲ腺	1140	0.0	5.0	0.0	1190	0.0	7.5	0.0
卵 巢	—	—	—	—	11600	0.0	117	0.0
筋肉(骨格筋)	2080	0.0	ND	ND	1230	0.0	ND	ND
脂肪(腹部)	4250	0.0	340	0.0	4950	0.0	688	0.0
皮 膚	647	0.5	53.8	0.1	635	0.3	66.6	0.0
屍 体	1750	3.3	45.8	0.1	1870	3.2	45.2	0.1
骨(大腿骨)	52.4	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血 液*	405	—	132	—	399	—	162	—
血 漿*	397	—	ND	—	475	—	5.4	—
合 計	—	53.5	—	0.2	—	59.3	—	0.1

数値はラット3又は5例の平均値。

濃度の単位はピリダベン換算値。なお、血液及び血漿の濃度単位(*印)はng eq/ml。

0.0 : <0.05%

ND : 検出限界以下

— : 計算不可又は該当しない

最も高い放射能濃度が認められたのは、投与後 24 時間に屠殺したラットの消化管内容物であった。組織からの放射能の消失は速く、168 時間後の臓器、組織からは全く検出されないか、比較的 low 濃度であった。168 時間後に残留した放射能は、[¹⁴C]ピリダベン投与後では雄で 1.4%、雌で 0.8%、[¹⁴C]ピリダベン投与後では雄で 0.2%、雌で 0.1%であった。

(3)ラット体内における吸収、分布及び排泄試験(反復経口投与、3mg/kg)

(資料 No. M-3)

試験機関 :

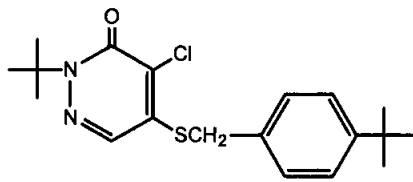
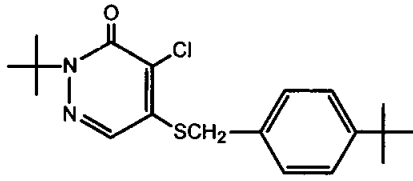
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-*tert*-butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	

非標識体純度 ; %

供試動物 : SDラット、8-10 週齢、体重 雄 289-373g、雌 212-267g

試験方法 :

投与 ; 非標識体投与液はピリダベンを 1% Tween-80 水溶液に懸濁し調製した。標識体投与液は非標識体で希釈した[¹⁴C]ピリダベン及び ¹⁴C]ピリダベンを同様に 1% Tween-80 水溶液に懸濁し調製した。非標識体投与液を 3mg/kg(投与液量 5ml/kg)の投与量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。15 日目に標識体投与液を 3mg/kg(1.5-2.0ml/ラット、800kBq/ラット)の投与量で 1 回強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	動物数	検討項目	試料採取時間* (h)
C1	[¹⁴ C]	雌雄各 3	物質収支	尿 : 12、24、48、72、96、120、144、168 糞 : 24、48、72、96、120、144、168 呼気 : 24、屍体(屠殺)及びケージ洗液 : 168
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	物質収支	
C2	[¹⁴ C]	雌雄各 3	薬物動力学	血液(採取量 : 120-150μl) : 0.25、1、2、3、4、 6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
	[¹⁴ C]	雄 5、雌 4	薬物動力学	
C3	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	各組織(屠殺) : 168
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	組織分布	

* 試料採取時間は、標識体投与液投与後の時間

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

組織分布実験では、以下の組織を採取した。また、皮膚及び屍体を保存した。

副腎、血液、血漿、骨(大腿骨)、脳、眼球、脂肪(腹部)、消化管内容物、ハタゲ氏腺、心臓、大腸、小腸、腎臓、肝臓、肺、筋肉(骨格筋)、リンパ節(腸間膜)、卵巣(雌)、膵臓、唾液腺、脾臓、胃、精巣(雄)、胸腺、甲状腺、子宮(雌)

結果 :

- 1) 物質収支；経時的に測定した尿、糞、屍体及びケージ洗液の放射能の回収率を表 1、尿糞中の放射能累積排泄率を図 1 に示す。

表 1 ピリダベンの非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を経口投与した雌雄ラットからの放射能の回収 (原報告書 Table 1 及び 2)

試料	時間(h)	[¹⁴ C]ピリダベン		[¹⁴ C]ピリダベン	
		雄	雌	雄	雌
尿	0 - 12	3.90	4.00	1.59	1.68
	12 - 24	3.48	2.97	0.60	0.66
	24 - 48	5.96	2.60	0.88	0.73
	48 - 72	2.71	0.73	0.57	0.36
	72 - 96	1.32	0.32	0.33	0.14
	96 - 120	0.73	0.18	0.20	0.07
	120 - 144	0.34	0.10	0.12	0.05
	144 - 168	0.16	0.09	0.05	0.03
	合計	18.6	11.0	4.4	3.7
糞	0 - 24	36.73	58.36	59.38	60.33
	24 - 48	29.49	20.75	19.30	25.59
	48 - 72	9.92	3.16	6.74	7.00
	72 - 96	3.57	0.68	0.59	1.35
	96 - 120	2.10	0.20	3.39	0.25
	120 - 144	1.07	0.08	2.51	0.33
	144 - 168	1.69	0.06	0.86	0.32
		合計	84.6	83.3	92.8
皮膚及び屍体	168	0.71	0.37	0.25	0.07
ケージ洗液	168	0.57	0.11	0.12	0.07
呼吸	0 - 24	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
全回収率		104.5	94.8	97.5	99.0

数値は投与放射能に対する%で、[¹⁴C]ピリダベン投与群はラット 3 例、[¹⁴C]ピリダベン投与群はラット 5 例の平均値。

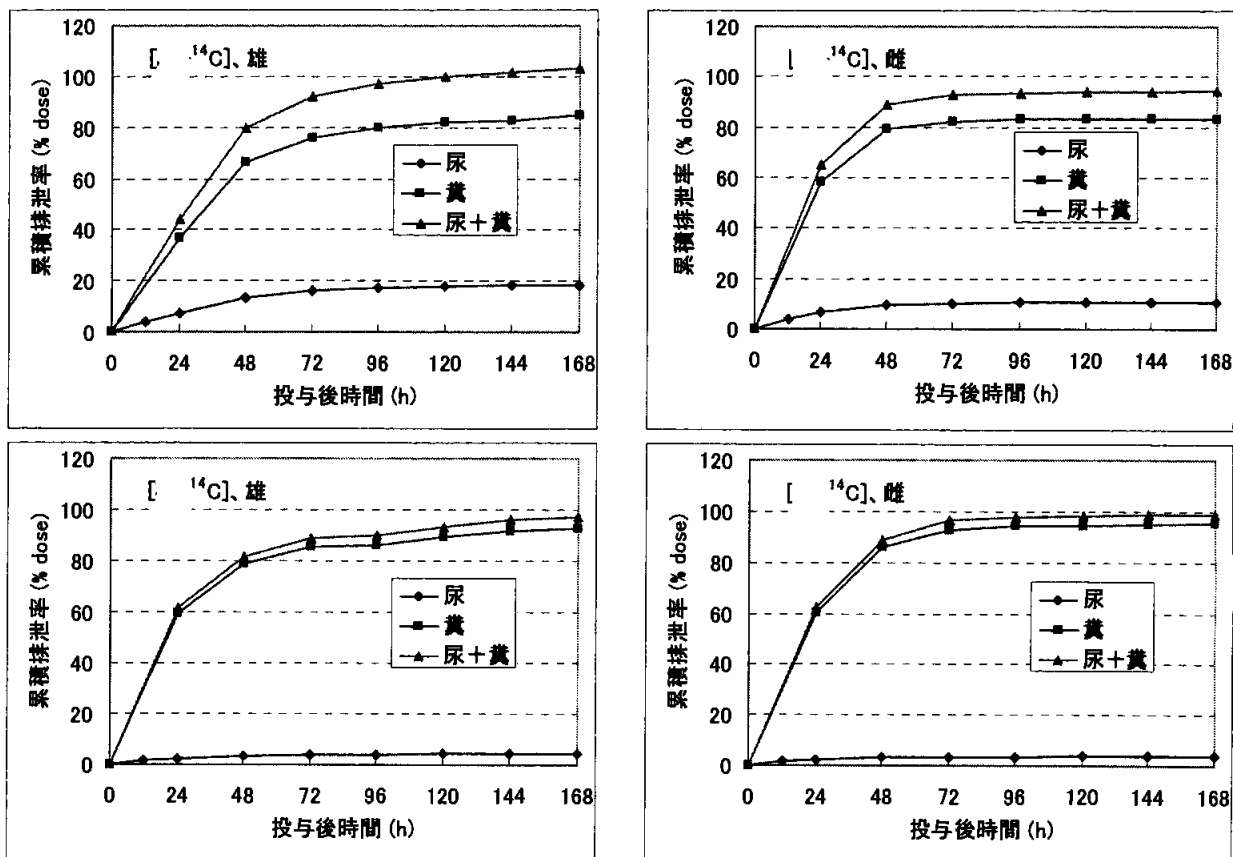


図1 ピリダベン¹⁴Cの非標識体を14日間投与後、15日目に標識体を経口投与した雌雄ラットの尿糞中の放射能累積排泄率

注) 申請者が原報告書 Table 1 及び 2 をもとに作成した。

投与後 168 時間までに投与放射能の 94.8-104.5%が回収された。大部分の放射能は糞中に排泄され(投与放射能の 83%以上)、尿及び糞中への排泄は、72 時間までにほぼ完了していた。[¹⁴C]ピリダベン投与後の尿中排泄率は、[¹⁴C]ピリダベン投与後に比べて、雌雄とも高かった。

2) 薬物動力学(血中濃度) ; 経時的に測定した全血中の放射能濃度推移を表 2 及び図 2 に示す。

表 2 ピリダベンの非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を雌雄ラットに経口投与したときの全血中の放射能濃度 (原報告書 Table 3)

時間 (h)	[^{14}C]ピリダベン		[^{14}C]ピリダベン	
	雄	雌	雄	雌
0.25	12.9	30.5	2.0	20.6
1	31.9	56.6	26.9	34.7
2	24.7	56.1	42.8	40.9
3	26.2	49.2	43.0	39.7
4	28.4	64.5	38.9	35.7
6	35.8	40.1	41.4	33.1
9	37.8	55.4	40.3	37.2
12	29.5	45.5	42.5	36.1
24	17.9	15.5	25.9	23.7
48	5.1	8.8	16.5	16.8
72	ND	1.5	14.1	12.3
96	2.5	ND	10.3	9.7
120	ND	ND	12.4	7.0
144	ND	ND	5.9	5.8
168	ND	ND	5.7	6.1

数値の単位は ng eq/ml (ピリダベン換算)で、[^{14}C]ピリダベン 投与群はラット 3 例、[^{14}C]ピリダベン 投与群は雄ラット 5 例、雌ラット 4 例の平均値。ND : 検出限界以下。

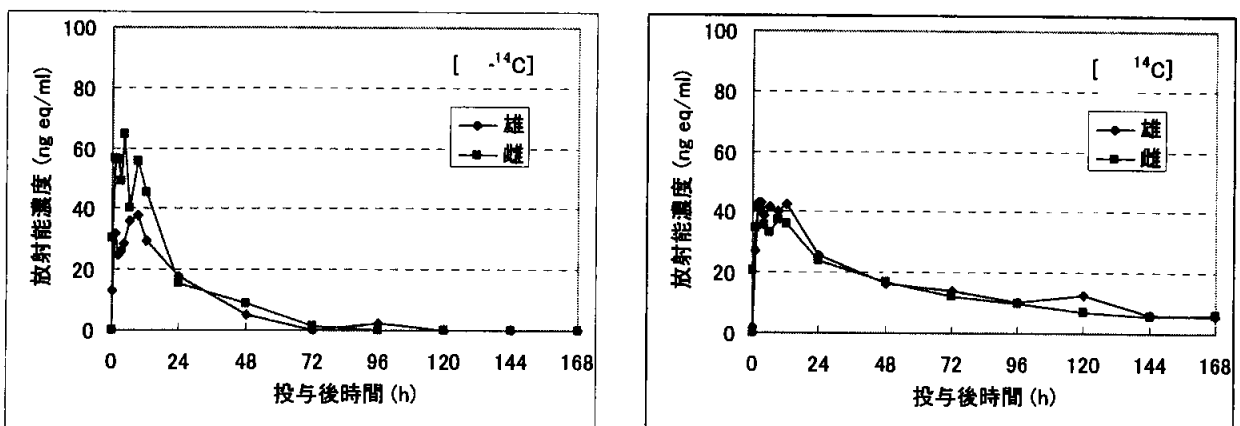


図 2 ピリダベンの非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を雌雄ラットに経口投与したときの全血中の放射能濃度推移 (原報告書 Figure 5 及び 6)

全血中の放射能濃度は極めて低く、かつ変動した。個々のラットでは投与後 1-4 時間及び 6-12 時間の 2 時点で放射能濃度のピークが認められたが、グループを平均するとプラトーであった。放射能濃度にプラトーが存在したため、薬物動力学のパラメータは計算しなかった。全血からの放射能の消失は、[^{14}C]ピリダベンを投与したラットに比べ [^{14}C]ピリダベンを投与したラットの方が速やかであった。

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

申請者注) 薬物動力学パラメータが計算されていなかったため、申請者が原報告書 Table 3 の数値をもとに、各パラメータを計算した。その結果を表 3 に示す。

表 3 ピリダベンの非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を雌雄ラットに経口投与したときの雌雄ラットの全血における薬物動力学パラメータ

パラメータ	[^{14}C]ピリダベン		[^{14}C]ピリダベン	
	雄	雌	雄	雌
C_{\max} (ng/mL)	38	65	43	41
T_{\max} (h)	9	4	3	2
AUC_{168} (ng*h/mL)	997	1401	2667	2378
$T_{1/2}$ (h)	14	13	75	76

- 3) 組織内分布 ; 投与後 168 時間の臓器、組織中の放射能濃度及び分布を表 4 に示す。

投与後 168 時間の臓器、組織及び屍体から痕跡量の放射能が検出されたが、その放射能の投与量比は、[^{14}C]ピリダベン投与後では雄で 0.3%、雌で 0.2%、[^{14}C]ピリダベン投与後では雌雄とも 0.05%以下であった。

表4 ビリダベン¹⁴Cの非標識体を14日間投与後、15日目に標識体を雌雄マウスに経口投与し、168時間経過したときの組織内放射能濃度及び分布(原報告書Table 4及び5)

組織	[¹⁴ C]ビリダベン				[¹⁴ C]ビリダベン			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
肝臓	18.0	0.0	30.8	0.1	1.2	0.0	ND	ND
消化管内容物	16.9	0.0	13.3	0.0	4.8	0.0	3.5	0.0
胃	ND	ND	4.1	0.0	ND	ND	ND	ND
小腸	16.1	0.0	10.6	0.0	0.9	0.0	1.5	0.0
大腸	17.9	0.0	12.5	0.0	1.4	0.0	1.1	0.0
膵臓	3.4	0.0	7.9	0.0	ND	ND	ND	ND
脾臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	1.9	0.0	1.1	0.0	2.2	0.0
精巣	ND	ND	—	—	ND	ND	—	—
子宮	—	—	ND	ND	—	—	ND	ND
肺	ND	ND	2.1	0.0	ND	ND	ND	ND
心臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
胸腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
唾液腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	91.8	0.0	0.5	0.0	ND	ND	ND	ND
リンパ節(腸間膜)	25.6	0.0	21.3	0.0	0.6	0.0	5.3	0.0
副腎	ND	ND	9.5	0.0	ND	ND	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ハマー氏腺	213	0.0	66.9	0.0	ND	ND	ND	ND
卵巣	—	—	10.9	0.0	—	—	2.7	0.0
筋肉(骨格筋)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪(腹部)	27.7	0.0	29.4	0.0	10.7	0.0	11.0	0.0
皮膚	24.6	0.2	18.8	0.1	ND	ND	1.9	0.0
屍体	4.6	0.1	1.5	0.0	ND	ND	ND	ND
骨(大腿骨)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血液*	ND	—	ND	—	6.3	—	5.7	—
血漿*	ND	—	1.2	—	ND	—	ND	—
合計	—	0.3	—	0.2	—	0.0	—	0.0

数値はマウス3又は5例の平均値。

濃度の単位はビリダベン換算値。なお、血液及び血漿の濃度単位(*印)はng eq/ml。

0.0 : <0.05%

ND : 検出限界以下

— : 計算不可又は該当しない

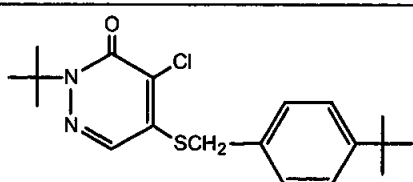
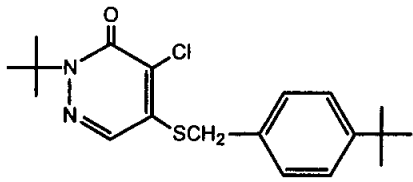
(4)ラット体内における代謝分解試験(単回経口投与、3mg/kg 及び 30mg/kg ; 反復経口投与、3mg/kg)
(資料 No. M-4、参考)

試験機関 :
報告書作成年 : 1989 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-tert-butyl-5-(4-tert-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2H)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	

非標識体純度 ; %

供試動物 : SD 系ラット、6 週齢、体重 雄 約 185g、雌 約 150g

試験方法 :

投与 ; 非標識体又は非標識体で希釈した [¹⁴C]ピリダベン及び [¹⁴C]ピリダベンを 1% Tween-80 水溶液に懸濁し、以下の 3 群にそれぞれ投与した。

A 群 : 標識体投与液を 3mg/kg (低用量) で単回経口投与

B 群 : 標識体投与液を 30mg/kg (高用量) で単回経口投与

C 群 : 非標識体投与液を 3mg/kg (低用量) で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。15 日目に標識体投与液を 3mg/kg (低用量) の投与量で 1 回経口投与した。

投与はゾンデを用いてラットの胃に強制注入することにより行い、投与放射能及び液量は、約 100µCi/5ml/kg に設定した。

用量設定根拠 ;

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	用量	回数	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
A	[¹⁴ C]	低用量	単回	雌雄各 2	排泄/代謝	糞及び尿 : 24、48、72、96、120
	[¹⁴ C]	低用量	単回	雌雄各 2	排泄/代謝	糞及び尿 : 24、48、72、96、120
	[¹⁴ C]	低用量	単回	雄 1	排泄/代謝	胆汁 : 24
	[¹⁴ C]	低用量	単回	雌雄各 3	排泄/代謝	血漿及び肝 : 6
	[¹⁴ C]	低用量	単回	雌雄各 3	排泄/代謝	血漿及び肝 : 6

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。

次項へ続く

投与群	標識	用量	回数	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
B	[^{14}C]	高用量	単回	雌雄各 2	排泄/代謝	糞及び尿 : 24、48、72、96、120
	[^{14}C]	高用量	単回	雌雄各 2	排泄/代謝	糞及び尿 : 24、48、72、96、120
C	[^{14}C]	低用量	反復	雌雄各 2	排泄/代謝	糞及び尿 : 24、48、72、96、120
	[^{14}C]	低用量	反復	雌雄各 2	排泄/代謝	糞及び尿 : 24、48、72、96、120

* 試料採取時間は、標識体投与液投与後の時間

試料の分析 ;

1) 糞中代謝物の分析

2) 尿中代謝物の分析

3) 胆汁中代謝物の分析

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) 血漿中代謝物の分析

5) 肝中代謝物の分析

代謝物の分析及び同定；

結果 :

1) 排泄 ; A、B、C 各群における投与放射能の糞尿中への排泄率を表 1 に示す。

表 1 ビリダベン標識体を投与した雌雄ラットの糞尿中への放射能の排泄率
(原報告書 Table 3、4 及び 5)

標識化合物	試料	時間 (h)	A 群		B 群		C 群		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
[¹⁴ C] ビリダベン	糞	0 - 24	35.3	54.5	9.2	16.6	60.7	66.3	
		24 - 48	39.7	22.6	29.7	36.6	21.1	18.1	
		48 - 72	4.1	3.3	26.8	24.2	2.3	0.8	
		72 - 96	0.7	0.3	2.5	2.7	0.5	0.2	
		96 - 120	0.2	0.1	0.5	0.3	0.2	0.1	
		計	80.0	80.8	68.7	80.4	84.8	85.5	
	尿	0 - 24	12.9	10.1	6.1	5.6	13.1	14.4	
		24 - 48	5.2	3.1	12.5	11.7	5.6	2.4	
		48 - 72	1.9	1.0	8.2	4.3	2.6	0.8	
		72 - 96	0.7	0.4	2.2	0.9	0.9	0.2	
		96 - 120	0.3	0.2	0.6	0.3	0.3	0.1	
		計	21.0	14.8	29.6	22.8	22.5	17.9	
	回収率			101.0	95.6	98.3	103.2	107.3	103.4
	[¹⁴ C] ビリダベン	糞	0 - 24	64.7	57.8	23.6	13.8	80.6	85.1
24 - 48			21.2	33.7	56.8	53.6	10.8	11.6	
48 - 72			4.7	1.3	11.9	24.8	1.0	1.0	
72 - 96			0.8	0.4	1.0	3.2	0.2	0.2	
96 - 120			0.1	0.1	0.4	0.2	0.1	<0.1	
計			91.5	93.3	93.7	95.6	92.7	97.9	
尿		0 - 24	4.4	3.1	3.3	2.1	3.6	3.1	
		24 - 48	0.8	0.9	4.4	3.0	0.4	0.3	
		48 - 72	0.3	0.2	0.5	0.8	0.1	0.1	
		72 - 96	0.1	0.1	0.2	0.2	<0.1	<0.1	
		96 - 120	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	
		計	5.6	4.3	8.5	6.2	4.1	3.5	
回収率			97.1	97.6	102.2	101.8	96.8	101.4	

数値は投与放射能に対する%で、それぞれラット 2 例の平均値。

A 群 : 低用量単回投与

B 群 : 高用量単回投与

C 群 : 低用量反復投与

A 群では、放射能は速やかに排泄され、投与後 0-48 時間で投与量の 90%以上が糞尿中に回収された。B 群では排泄に遅れが見られたが、投与後 72 時間で 90%以上が糞尿中に回収された。C 群における放射能の排泄は A 群と同じ傾向を示した。

A 群、B 群及び C 群のいずれにおいても投与後 120 時間後で、[¹⁴C]ビリダベン投与で投与量の 80%が糞中に、20%が尿中に排泄された。[¹⁴C]ビリダベン投与では 95%が糞に、5%が尿中に排泄された。

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

2) 代謝物

2-1) 糞中代謝物；糞中放射能の抽出率とピリダベン及び各代謝物の比率を表2に示す。

表2 ピリダベン標識体を投与した雌雄ラットの糞(A群及びC群は0-48時間、B群は0-72時間)抽出液中代謝物(原報告書Table 6から11)

画分及び化合物 (略称及び記号)	[¹⁴ C]ピリダベン						[¹⁴ C]ピリダベン					
	A群		B群		C群		A群		B群		C群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抽出画分	47.0	54.9	49.3	60.0	56.4	56.8	48.5	59.8	64.3	65.9	56.6	66.5
有機画分	39.4	44.5	44.3	49.1	52.0	47.4	36.7	47.2	49.9	52.0	46.8	54.0
F-1 (ピリダベン、A)	3.6	4.8	7.2	10.5	5.5	5.4	2.4	5.7	6.3	9.7	4.1	8.0
その他	5.5	6.6	7.3	7.9	6.3	5.6	6.0	7.5	7.7	8.1	6.8	6.5
水溶性画分	7.6	10.4	5.0	10.9	4.4	9.4	11.8	12.6	14.4	13.9	9.8	12.5
抽出残渣	28.0	22.2	16.4	17.4	25.4	27.6	37.4	31.7	28.0	26.3	34.8	30.2
合計	75.0	77.1	65.7	77.4	81.8	84.4	85.9	91.5	92.3	92.2	91.4	96.7

数値は投与放射能に対する%で、それぞれラット2例の平均値。

A群：低用量単回投与

B群：高用量単回投与

C群：低用量反復投与

—：未検出

A群における糞の有機画分の代謝物の様相は、B群及びC群におけるそれと似ていた。
有機画分から20種以上の代謝物が検出された。

ピリダベンと

以外の代謝物の比率は投与量の 3%以下であった。A 群及び B 群の
 について、TLC を用いてさらに分離し各々の成分を定量した結果、いずれも投与
 量の 6%未満であった。

2-2) 尿中代謝物；尿中放射能の抽出率とピリダベン及び各代謝物の比率を表 3 に示す。

表 3 ピリダベン標識体を投与した雌雄ラットの尿(A 群及び C 群は 0-48 時間、B 群は 0-72 時間)抽出
 液中代謝物 (原報告書 Table 14 から 19)

標 識 化合物	画分及び化合物 (略称及び記号)	A 群		B 群		C 群	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
[¹⁴ C] ピリダベン	有機画分	8.0	4.3	13.5	7.8	10.3	4.7
	水溶性画分	10.1	8.9	13.3	13.8	8.4	12.1
	合計	18.1	13.2	26.8	21.6	18.7	16.8
	有機画分	3.1	2.9	6.3	4.4	2.2	2.1
[¹⁴ C] ピリダベン	水溶性画分	2.1	1.1	1.9	1.5	1.8	1.3
	合計	5.2	4.0	8.2	5.9	4.0	3.4

数値は投与放射能に対する%で、それぞれラット 2 例の平均値。

- A 群：低用量単回投与
- B 群：高用量単回投与
- C 群：低用量反復投与

有機画分には、両標識体間に共通な代謝物は TLC の原点部を除いて認められなかった。
 [¹⁴C]ピリダベン投与では、数種の代謝物 しか認められず、これらはい
 ずれも投与量の 3%以下であった。一方、[¹⁴C]ピリダベン投与では、投与量の 4%以下
 から成る 10 種以上の代謝物 が検出され、

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。

であると同定された。 については、TLC 及び HPLC により精製し、機器分析により構造を明らかにし、それぞれ と同定した。

2-3) 胆汁中代謝物 ; [^{14}C]ピリダベンを 3mg/kg で単回投与後、投与した放射能の 31%が 0-24 時間の胆汁中に排泄された。放射能の抽出率と胆汁中の各代謝物の比率を表 4 に示す。

表 4 [^{14}C]ピリダベンを投与した雄ラットの胆汁(0-24 時間)抽出液中代謝物
(原報告書 Table 20)

画分及び化合物 (略称及び記号)	試 料			
	i	ii	iii	iv
有機画分	42.7	44.9	53.1	45.3
Bi-1	0.6	1.5	1.2	1.5
Bi-2	0.2	1.1	1.8	1.8
Bi-3	0.4	0.2	0.5	0.3
Bi-4	0.3	0.1	0.1	0.1
Bi-5	0.4	<0.1	0.1	<0.1
Bi-6	0.1	0.2	0.5	0.5
Bi-7	0.3	0.8	0.6	0.6
Bi-8	0.1	0.1	0.4	0.3
Bi-9	0.1	0.3	1.6	1.3
Bi-10	0.1	0.2	0.2	0.2
Bi-11	0.2	0.8	1.5	1.6
Bi-12	0.1	0.5	7.7	1.0
Bi-13	1.2	1.1	1.3	1.6
Bi-14	1.6	2.3	7.5	3.5
Bi-15 (原点部)	31.0	28.9	14.4	21.3
その他	6.0	6.8	13.7	9.7
水溶性画分	57.3	55.1	46.9	54.7

数値は胆汁中放射能に対する%。

- i 直接抽出
- ii 酵素処理の対照
- iii β -グルコニダーゼ/スルファターゼ処理
- iv スルファターゼ処理

胆汁中では、ピリダベンは検出されず、代謝物として
が同定された。

2-4) 血漿中代謝物 ; 投与 6 時間後の血漿中放射能の抽出率とピリダベン及び各代謝物の比率を表 5 に示す。

表5 ピリダベン標識体を投与した雌雄マウスの血漿抽出液中代謝物 (原報告書 Table 21)

画分及び化合物 (略称及び記号)	[¹⁴ C]ピリダベン		[¹⁴ C]ピリダベン	
	雄	雌	雄	雌
有機画分	76.6	76.6	73.2	78.3
P1-1 (ピリダベン、A)	2.7	2.7	<0.1	2.5
その他	16.5	14.9	20.1	15.5
水溶性画分	23.4	23.4	26.8	21.7

数値は血漿中放射能に対する%。

— : 未検出

血漿中の主要代謝物として、

未変化のピリダベン(記号 A)も検出された。

2-5) 肝中代謝物 ; 投与 6 時間後の肝中放射能の抽出率とピリダベン及び各代謝物の比率を表 6 に示す。

表6 ピリダベン標識体を投与した雌雄マウスの肝抽出液中代謝物 (原報告書 Table 22)

画分及び化合物 (略称及び記号)	[¹⁴ C]ピリダベン		[¹⁴ C]ピリダベン	
	雄	雌	雄	雌
抽出画分	76.4	82.5	77.2	85.7
有機画分	55.1	49.1	47.2	59.2
L-1 (ピリダベン、A)	3.0	2.7	4.9	8.0
その他	3.7	3.2	5.8	4.0
水溶性画分	21.3	33.4	30.0	26.5
抽出残渣	23.6	17.5	22.8	14.3

数値は肝中放射能に対する%。

— : 未検出

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

有機画分からはピリダベン(記号 A)の他に、

が同定された。

以上の様にピリダベンはラットにおいて 30 種以上の代謝物に分解され、個々の代謝物の比率は投与量の 4%未満にすぎなかった。また、B 群(高用量)及び C 群(低用量、反復投与)における糞あるいは尿の有機画分中代謝物の様相は、A 群(低用量)におけるそれと類似しており、投与量や反復投与による代謝活性への影響は少ないことが示唆された。

以下にピリダベンの推定代謝分解経路を示す。

(5) ラット体内における代謝(単回経口投与、3mg/kg)

(資料 No. M-1-2)

試験機関 :

[GLP 対応]

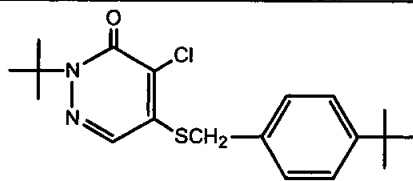
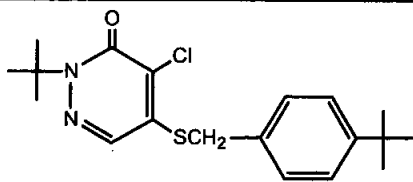
報告書作成年 : 1994 年

試験目的 : M-1 で調製した試料を用いて GLP 下で代謝物を確認した。尚、M-1 の実験期間は、1988 年 7 月~1989 年 1 月、本試験の実験期間は、1989 年 8 月~1991 年 5 月であった。

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-tert-butyl-5-(4-tert-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2H)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		MBq/mg	
[¹⁴ C] ピリダベン		MBq/mg	

非標識体純度 ; %

供試動物 : SD ラット、8-10 週齢、体重 雄 209-269g、雌 189-217g

試験方法 : M-1 で調製した以下の試料 (尿及び糞 : 投与 0-48h、肝臓 : 投与 2h) 中の代謝物を以下の分析フローに基づき特徴付けした。

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
B1	[¹⁴ C]	雌雄各 3	物質収支	尿 : 0-48
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	物質収支	糞 : 0-48
B3	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	肝臓 : 2
	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	

申請者注) 各試料は採取後速やかに冷凍され、分析まで-20℃以下で保存された。

尿試料の分析フロー

糞及び肝臓試料の分析フロー

分析機器； 液体シンチレーションカウンター(LSC)：

燃焼装置：

薄層クロマトグラフィー(TLC)：

結果：尿、糞及び肝臓中放射能の分画結果を表1にまとめた。

表1. 尿、糞及び肝臓中放射能の分画のまとめ

尿 (原報告書 Table 2、3 及び 4)				
0-48 h 採取	[¹⁴ C] 標識体		[¹⁴ C] 標識体	
	雄	雌	雄	雌
酢酸エテル画分	4.95 (47)	2.55 (28)	1.36 (52)	1.21 (56)
水面分	5.62	6.53	1.28	0.94
画分合計値	10.57	9.08	2.64	2.15
糞 (原報告書 Table 16、17 及び 18)				
0-48 h 採取	[¹⁴ C] 標識体		[¹⁴ C] 標識体	
	雄	雌	雄	雌
酢酸エテル画分	37.06 (56)	45.95 (67)	16.50 (36)	21.00 (41)
水面分	9.03	4.11	8.76	9.41
抽出残渣	19.84	18.52	20.97	21.27
画分合計値	65.94	68.58	46.23	51.68
肝臓 (原報告書 Table 31 及び 32)				
2 h 後採取	[¹⁴ C] 標識体		[¹⁴ C] 標識体	
	雄	雌	雄	雌
酢酸エテル画分	1.46 (64)	0.91 (55)	0.39 (43)	0.38 (26)
水面分	0.34	0.34	0.24	0.64
抽出残渣	0.47	0.40	0.27	0.43
画分合計値	2.28	1.65	0.90	1.45

数値は投与放射能に対する比率 (申請者が平均値を算出した)

()内は合計値に対する比率

尿中の放射能は[¹⁴C]標識体で 28-47%が、[¹⁴C]標識体で 52-56%が酢酸エテルによって抽出された。糞中の放射能は[¹⁴C]標識体で 56-67%が、[¹⁴C]標識体で 36-41%が酢酸エテルによって抽出された。肝臓中の放射能は[¹⁴C]標識体で 55-64%が、[¹⁴C]標識体で 26-43%が酢酸エテルによって抽出された。

二次元 TLC によって確認された酢酸エテル画分中の代謝物を表2にまとめた。

表2. 酢酸エテル画分中の代謝物のまとめ (二次元 TLC による確認済)

試料	ラット	[¹⁴ C] 標識体	
		[¹⁴ C] 標識体	[¹⁴ C] 標識体
尿	雄		
	雌	ピリダベン,	
糞	雄	ピリダベン,	ピリダベン,
	雌	ピリダベン,	ピリダベン,
肝臓	雄	ピリダベン,	ピリダベン
	雌	ピリダベン,	ピリダベン

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。

尿中代謝物：[^{14}C]標識体投与において少なくとも 22 個の代謝物が検出されたが、いずれも投与放射能に対して 3.7%未満であった。

は雌雄から検出され、ピリダベン(記号 A)、
は雌からのみ検出された。水画分の酸あるいはアルカリ加水分解によって、新たに 2 個の未知代謝物が検出された (投与放射能の 0.01-0.2%)。

[^{14}C]標識体投与において 8 個の代謝物が検出されたがいずれも投与放射能に対して 1.8%未満であった。のみが雌雄から検出された。

糞中代謝物：[^{14}C]標識体投与において少なくとも 18 個の代謝物が検出されたが、いずれも投与放射能に対して 3%未満であった。ピリダベン(記号 A)が雄から平均 13.5%、雌から平均 19.4%検出された。

水画分の加水分解あるいは酵素処理によって、新たな代謝物は検出されなかった。

[^{14}C]標識体投与において少なくとも 11 個の代謝物が検出されたがいずれも投与放射能に対して 3%未満であった。ピリダベン(記号 A)が雄から平均 3.4%、雌から平均 5.9%検出された。

肝臓中代謝物：[^{14}C]標識体投与において少なくとも 6 個の代謝物が検出されたが、いずれも投与放射能に対して 2%未満であった。ピリダベン(記号 A) が雌雄から検出され、 が雄から痕跡程度検出された。

[^{14}C]標識体投与において少なくとも 3 個の代謝物が検出されたがいずれも投与放射能に対して 0.5%未満であった。ピリダベン(記号 A)が雌雄から痕跡程度検出された。

ピリダベン(記号 A)はラット中で 20 個以上の代謝物に代謝されたが、個々の代謝物は投与放射能の 5%未満であり、雌雄間の代謝プロファイルは類似していた。

検出された代謝物を基にピリダベンのラットにおける推定代謝経路を以下に示した。

ラットにおけるピリダベン[®]の推定代謝経路 (3 mg/kg 単回経口投与)

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

(6)ラット体内における代謝(単回経口投与、30mg/kg)

(資料 No. M-2-2)

試験機関 :

[GLP 対応]

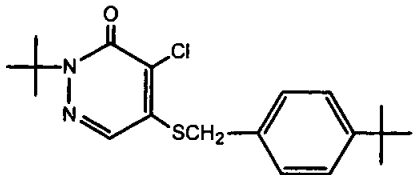
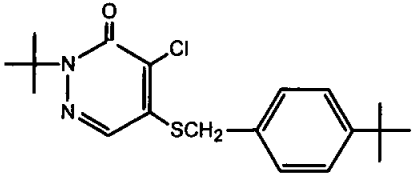
報告書作成年 : 1994 年

試験目的 : M-2 で調製した試料を用いて GLP 下で代謝物を確認した。尚、M-2 の実験期間は、1988 年 7 月～1989 年 1 月、本試験の実験期間は、1989 年 8 月～1992 年 7 月であった。

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-*tert*-butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダヘン		MBq/mg	
[¹⁴ C] ピリダヘン		MBq/mg	

非標識体純度 ; %

供試動物 : SDラット、8-10 週齢、体重 雄 222-286g、雌 180-219g

試験方法 : M-2 で調製した以下の試料(尿及び糞 : 投与 0-72h、肝臓 : 投与 24h) 中の代謝物を以下の分析フローに基づき特徴付けした。

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
B1	[¹⁴ C]	雌雄各 3	物質収支	尿 : 0-72 糞 : 0-72
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	物質収支	
B3	[¹⁴ C]	雌 2 雄 3	組織分布	肝臓 : 24
	[¹⁴ C]	雌雄各 3	組織分布	

申請者注) 各試料は採取後速やかに冷凍され、分析まで-20℃以下で保存された。

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

尿試料の分析フロー

糞及び肝臓試料の分析フロー

分析機器； 液体シンチレーションカウンター(LSC)：

燃焼装置：

薄層クロマトグラフィー(TLC)：

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。

結果：尿、糞及び肝臓中放射能の分画結果を表1にまとめた。

表1. 尿、糞及び肝臓中放射能の分画のまとめ

尿 (原報告書 Table 2、3 及び 4)				
0-48 h 採取	[^{14}C] 標識体		[^{14}C] 標識体	
	雄	雌	雄	雌
酢酸エテル画分	8.70 (46)	3.69 (32)	3.04 (52)	1.41 (63)
水面分	10.12	7.92	2.80	0.83
画分合計値	18.82	11.61	5.84	2.24
糞 (原報告書 Table 16、17 及び 18)				
0-48 h 採取	[^{14}C] 標識体		[^{14}C] 標識体	
	雄	雌	雄	雌
酢酸エテル画分	33.69 (59)	28.74 (48)	34.98 (59)	61.72 (69)
水面分	10.21	19.39	8.47	11.41
抽出残渣	12.82	12.24	16.01	16.50
画分合計値	56.72	60.36	59.47	89.64
肝臓 (原報告書 Table 30、31 及び 32)				
2 h 後採取	[^{14}C] 標識体		[^{14}C] 標識体	
	雄	雌	雄	雌
酢酸エテル画分	1.70 (55)	1.06 (59)	0.27 (33)	0.17 (25)
水面分	1.03	0.50	0.32	0.37
抽出残渣	0.38	0.25	0.23	0.15
画分合計値	3.12	1.81	0.82	0.69

数値は投与放射能に対する比率 (申請者が平均値を算出した)

()内は合計値に対する比率

尿中の放射能は[^{14}C]標識体で 32-46%が、[^{14}C]標識体で 52-63%が酢酸エテルによって抽出された。糞中の放射能は[^{14}C]標識体で 48-59%が、[^{14}C]標識体で 59-69%が酢酸エテルによって抽出された。肝臓中の放射能は[^{14}C]標識体で 55-59%が、[^{14}C]標識体で 25-33%が酢酸エテルによって抽出された。

二次元 TLC によって確認された酢酸エテル画分中の代謝物を表2にまとめた。

表2. 酢酸エテル画分中の代謝物のまとめ (二次元 TLC による確認済)

試料	ラット	[^{14}C] 標識体	[^{14}C] 標識体
尿	雄		
	雌	ピリダベン,	
糞	雄	ピリダベン,	ピリダベン,
	雌	ピリダベン,	ピリダベン,
肝臓	雄		ピリダベン
	雌	ピリダベン,	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。

尿中代謝物：[^{14}C] 標識体投与において少なくとも 12 個の代謝物が検出されたが、いずれも投与放射能に対して 5.3%未満であった。

は雌雄から検出され、ピリダベン
(記号 A) 及び は雌からのみ検出された。

[^{14}C] 標識体投与において 8 個の代謝物が検出されたがいずれも投与放射能に対して 2.9%未満であった。のみが雌雄から検出された。水面分の酸加水分解によって、いくつかの未知代謝物が検出された (投与放射能の 0.2%未満)。

糞中代謝物：[^{14}C] 標識体投与において少なくとも 18 個の代謝物が検出されたが、いずれも投与放射能に対して 5%未満であった。

ピリダベン(記号 A) が雄から平均 21.0%、雌から平均 21.5%検出された。

雌雄から検出され、は雄のみから検出された。水面分の加水分解による新たな代謝物は検出されなかった。

[^{14}C] 標識体投与において少なくとも 10 個の代謝物が検出されたがいずれも投与放射能に対して 5%未満であった。ピリダ

ベン(記号 A) が雄から平均 22.5%、雌から平均 47.9%検出された。

水面分の加水分解による新たな代謝物は検出されなかった。

肝臓中代謝物：[^{14}C] 標識体投与において少なくとも 7 個の代謝物が検出されたが、いずれも投与放射能に対して 2%未満であった。

が雌雄から検出され、ピリダベン(記号 A) は雌から痕跡程度検出された。

[^{14}C] 標識体投与において少なくとも 4 個の代謝物が検出されたがいずれも投与放射能に対して 0.5%未満であった。ピリダベン(記号 A) が雄から痕跡程度検出された。

ピリダベン(記号 A) はラット中で 20 個以上の代謝物に代謝されたが、個々の代謝物は投与放射能の 5%未満であり、雌雄間の代謝プロファイルは類似していた。

検出された代謝物を基にピリダベンのラットにおける推定代謝経路を以下に示した。

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。

ラットにおけるピリダベンの推定代謝経路 (30 mg/kg 単回経口投与)

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

(7)ラット体内における代謝(反復経口投与、3mg/kg)

(資料 No. M-3-2)

試験機関 :

[GLP 対応]

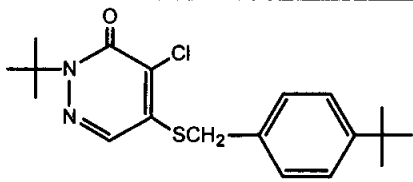
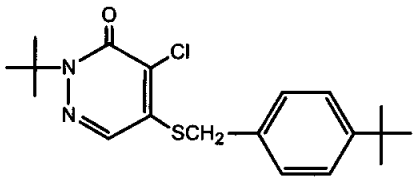
報告書作成年 : 1994 年

試験目的 : M-3 で調製した試料を用いて GLP 下で代謝物を確認した。尚、M-3 の実験期間は、1988 年 11 月~1989 年 5 月、本試験の実験期間は、1989 年 8 月~1992 年 9 月であった。

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-*tert*-butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		MBq/mg	
[¹⁴ C] ピリダベン		MBq/mg	

非標識体純度 ; %

供試動物 : SD ラット、8-10 週齢、体重 雄 289-373g、雌 212-267g

試験方法 : M-3 で調製した以下の試料 (尿及び糞 : 投与 0-48h) 中の代謝物を以下の分析フローに基づき特徴付けした。

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
B1	[¹⁴ C]	雌雄各 3	物質収支	尿 : 0-48
	[¹⁴ C]	雌雄各 5	物質収支	糞 : 0-48

申請者注) 各試料は採取後速やかに冷凍され、分析まで-20℃以下で保存された。

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

尿試料の分析フロー

糞試料の分析フロー

分析機器；液体シンチレーションカウンター(LSC)：

燃焼装置：

薄層クロマトグラフィー(TLC)：

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。

結果：尿及び糞中放射能の分画結果を表 1 にまとめた。

表 1. 尿及び糞中放射能の分画のまとめ

尿 (原報告書 Table 2、3 及び 4)				
0-48 h 採取	[^{14}C] 標識体		[^{14}C] 標識体	
	雄	雌	雄	雌
酢酸エチル画分	6.75 (47)	2.39 (23)	1.42 (43)	1.64 (49)
水画分	7.53	7.99	1.87	1.71
画分合計値	14.28	10.38	3.28	3.35
糞 (原報告書 Table 14、15 及び 16)				
0-48 h 採取	[^{14}C] 標識体		[^{14}C] 標識体	
	雄	雌	雄	雌
酢酸エチル画分	33.69 (59)	28.74 (48)	36.57 (80)	37.79 (69)
水画分	10.21	19.39	9.09	16.66
抽出残渣	12.82	12.24	10.78	17.60
画分合計値	56.72	60.36	45.65	54.45

数値は投与放射能に対する比率 (申請者が平均値を算出した)

()内は合計値に対する比率

尿中の放射能は[^{14}C]標識体で 23-47%が、[^{14}C]標識体で 43-49%が酢酸エチルによって抽出された。糞中の放射能は[^{14}C]標識体で 48-59%が、[^{14}C]標識体で 69-80%が酢酸エチルによって抽出された。

二次元 TLC によって確認された酢酸エチル画分中の代謝物を表 2 にまとめた。

表 2. 酢酸エチル画分中の代謝物のまとめ (二次元 TLC による確認済)

試料	ラット	[^{14}C] 標識体	[^{14}C] 標識体
尿	雄	ピリダベン,	なし
	雌	ピリダベン,	なし
糞	雄	ピリダベン,	ピリダベン,
	雌	ピリダベン,	ピリダベン,

尿中代謝物：[^{14}C]標識体投与において少なくとも 12 個の代謝物が検出されたが、いずれも投与放射能に対して 3%未満であった。痕跡程度のピリダベン(記号 A)の他に
 が雌雄から検出され、
 が雌から検出された。

[^{14}C]標識体投与において 8 個の代謝物が検出されたがいずれも投与放射能に対し

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。

て 1.8%未満であった。参照物質と一致する代謝物は検出されなかった。

糞中代謝物：[^{14}C] 標識体投与において少なくとも 11 個の代謝物が検出されたが、いずれも投与放射能に対して 5%未満であった。

ピリダベン(記号 A)が雄から平均 25.0%、雌から平均 31.6%検出された。

は雌雄か

ら検出された。

[^{14}C] 標識体投与において少なくとも 9 個の代謝物が検出されたがいずれも投与放射能に対して 5%未満であった。

ピリダ

ベン(記号 A)が雄から平均 19.7%、雌から平均 17.2%検出された。

が雌雄から検出された。

ピリダベン(記号 A)はラット中で少なくとも 18 個の代謝物に代謝されたが、個々の代謝物は投与放射能の 5%未満であり、雌雄間の代謝プロファイルは類似していた。

検出された代謝物を基にピリダベンのラットにおける推定代謝経路を以下に示した。

ラットにおけるピリダベンの推定代謝経路 (3 mg/kg 反復経口投与)

(8)ラット体内における吸収、分布、排泄及び代謝試験(単回経口投与、30mg/kg)

(資料 No. M-33)

試験機関 :

[GLP 対応]

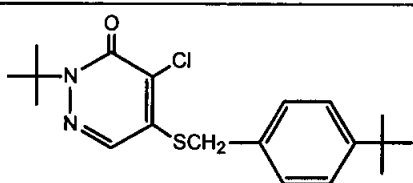
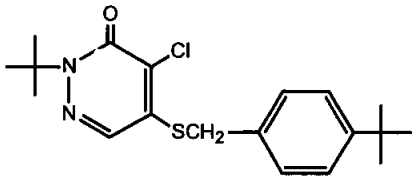
報告書作成年 : 1994 年

試験目的) M-1-2、M-2-2 及び M-3-2 における代謝物確認は TLC のみで実施された。本試験では M-2-2 と同じ 30mg/kg 単回経口投与による代謝試験を実施し、HPLC 分離による代謝物の確認及び主要代謝物の同定と定量を GLP 下で実施した。

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-*tert*-butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		MBq/mg	
[¹⁴ C] ピリダベン		MBq/mg	

非標識体純度 ; %

供試動物 : SDラット、5-10 週齢、体重 雄 200-263g、雌 187-238g

試験方法 :

投与 ; 非標識体で希釈した [¹⁴C]ピリダベン及び [¹⁴C]ピリダベンを 1% Tween-80 水溶液に懸濁し、30mg/kg (4MBq/kg) の投与量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠 ; ラットにおける亜急性毒性試験(資料 No. 30)の高用量群 350ppm の検体摂取量を参考とした。

投与群及び試料の採取 ;

標識	動物数	試験項目	試料採取時間 (h)
[¹⁴ C]	雌雄各 15	物質収支	尿* : 24、48、72
[¹⁴ C]	雌雄各 15	物質収支	糞* : 24、48、72
[¹⁴ C]	雌雄各 5	胆汁排泄	胆汁*・尿・糞 : 24
[¹⁴ C]	雌雄各 5	胆汁排泄	組織(消化管/皮膚)・屍体 : 24、ケージ洗液 : 24
[¹⁴ C]	雌雄各 5	組織分布	組織(血漿/肝臓*/腎臓) : 24
[¹⁴ C]	雌雄各 5	組織分布	

* : 代謝物分析用に使用

分 析；

分析機器； 液体シンチレーションカウンター(LSC)：

試料燃焼装置：

薄層クロマトグラフィー(TLC)：

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)：

液体クロマトグラフィー質量分光法(LC/MS)：

結 果：

- 1) 物質収支；尿、糞、ケージ洗液、組織及び屍体の放射能の回収率を表1、尿糞中の放射能累積排泄率を図1に示す。

表1. ビリダベンを単回経口投与(30mg/kg)した雌雄ラットからの放射能の回収 (原報告書 Table 1、2、3及び4)

試料	時間(h)	[¹⁴ C]ビリダベン		[¹⁴ C]ビリダベン	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-24	6.40	4.34	2.74	1.44
	24-48	12.0	7.16	2.85	2.05
	48-72	5.09	2.00	0.47	0.60
	合 計	23.5	13.5	6.06	4.09
糞	0-24	16.2	23.8	17.1	23.2
	24-48	34.3	32.2	55.3	36.2
	48-72	16.5	13.8	11.6	25.2
	合 計	67.0	69.8	84.0	84.6*
ケージ洗液	0-72	2.11	1.81	0.79	1.17
肝臓 消化管 皮膚 屍体	72	1.52	0.76	0.12	0.12
		5.31	5.14	4.00	7.22
		0.96	0.33	0.16	0.08
		1.21	0.89	0.65	0.95
合 計	9.00	7.12	4.94	8.37	
全回収率		102	92.2	95.8	98.2*

数値は投与放射能に対する%、*：申請者が訂正した。

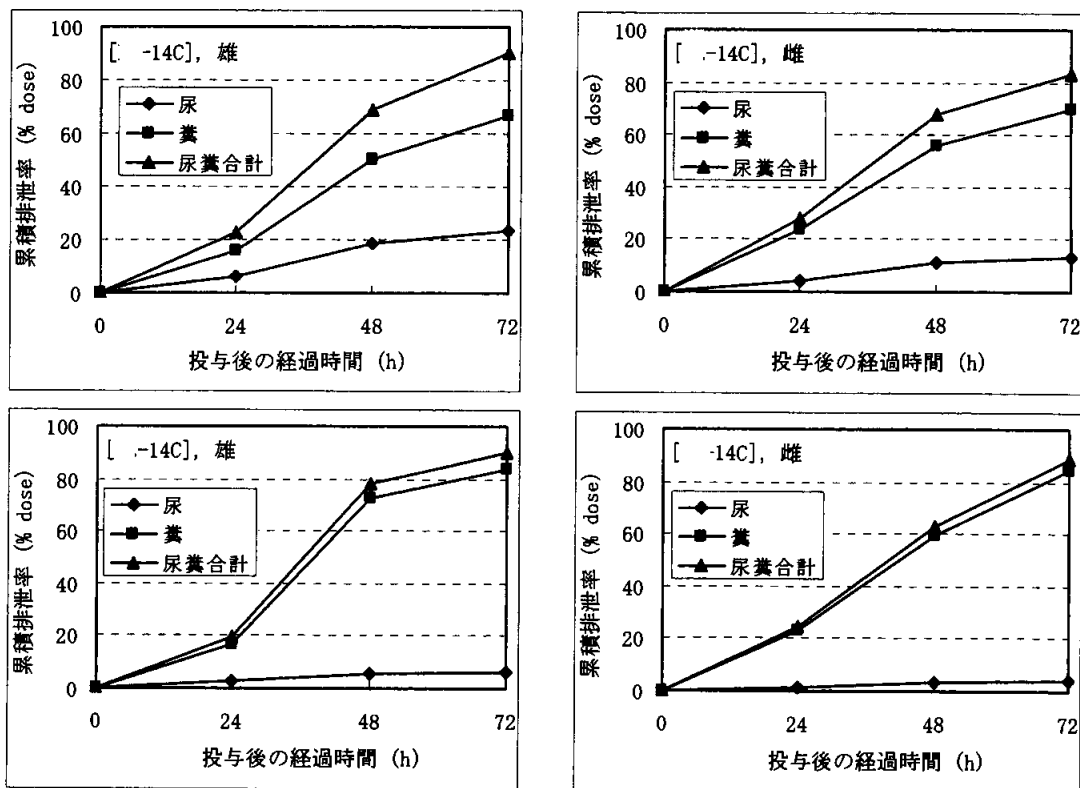


図1. ビリダベンを単回経口投与した雌雄ラットの尿糞中の放射能累積排泄率
申請者注) 原報告書 Table 1、2、3及び4を基に申請者が作成した。

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

ほとんどの放射能は投与後 72 時間までに排泄された。尿中には[^{14}C]標識体投与で 14-24%、[^{14}C]標識体投与で 4-6%排泄された。糞中には[^{14}C]標識体投与で 67-70%、[^{14}C]標識体投与で 84-85%排泄された。ケージ洗液中には 3%未満、ラット体内には 5-9% (大部分が消化管、4-7%) 検出され、全回収率は 92-102%であった。

- 2) 胆汁排泄；投与 24 時間後の胆汁、尿、糞、ケージ洗液、組織及び屍体中の放射能分布を表 2 に示す。

表 2. 胆汁排泄試験結果 (原報告書 Table 5 及び 6)

試料	時間(h)	[^{14}C]ピリダベン		[^{14}C]ピリダベン	
		雄	雌	雄	雌
胆汁	0-24	22.4	29.9	25.6	27.7
尿	0-24	1.89	4.01	2.05	1.56
糞	0-24	50.9	17.9	29.6	26.4
ケージ洗液	0-24	0.15	0.64	0.12	0.54
消化管	24	21.0	38.5	31.8	36.3
皮膚		0.33	0.38	0.13	0.09
屍体		1.65	5.06	2.76	4.95
全回収率		98.3	96.4	92.1	97.5

胆汁中には 22-30%、尿中には 2-4%、糞+消化管中には 56-72%、消化管を除くラット体内には 2-5%の放射能が検出され、全回収率は 92-98%であった。

- 3) 組織分布；投与 24 時間時での肝臓、腎臓及び血漿中の放射能分布を表 3 に示す。

表 3. 組織分布結果 (原報告書 Table 7、8、9 及び 10)

試料	時間(h)	[^{14}C]ピリダベン		[^{14}C]ピリダベン	
		雄	雌	雄	雌
肝臓	24	19.6	10.6	3.89	4.27
		(3.67)	(1.62)	(0.70)	(0.69)
腎臓	24	2.62	2.06	2.10	1.45
		(0.10)	(0.06)	(0.09)	(0.04)
血漿	24	1.61	1.02	0.39	0.36

上段数値は濃度(μg 親化合物換算/g あるいは mL)、下段()内は投与放射能に対する%

肝臓、腎臓及び血漿中の放射能濃度は[^{14}C]標識体投与のほうが全体的に低かった。肝臓において、[^{14}C]標識体投与で 1%未満であったのに対し、[^{14}C]標識体投与では 1.6-3.7%であった。腎臓では全て 0.1%未満であり、大きな差はなかった。血漿では [^{14}C]標識体投与で 0.4ppm に対し、[^{14}C]標識体投与で 1.0-1.6ppm であった。

- 4) 代謝；尿、糞、胆汁及び肝臓中放射能のメタノール抽出率を表 4 に、検出された代謝物を表 5 にまとめた。

表 4. 尿、糞、胆汁及び肝臓中放射能のメタノール抽出率 (原報告書 Table 11 及び 12)

試料	抽出時期	採取時間 (h)		
		0-24	24-48	48-72
		雄/雌	雄/雌	雄/雌
[¹⁴ C] 標識体				
尿	初期分析時	95.67/95.28	92.21/90.59	87.96/100.85
	クロマトグラフィー時	97.23/98.99	95.94/97.32	92.00/102.07
糞	初期分析時	95.24/87.81	79.70/78.27	74.92/60.20
	クロマトグラフィー時	94.69/86.73	78.04/78.42	74.90/59.62
	抽出残渣	6.74/10.69	22.70/18.13	25.95/22.50
胆汁	初期分析時	94.55/88.52	-	-
	クロマトグラフィー時	91.62/88.80	-	-
肝臓	初期分析時	79.29/64.89	-	-
	クロマトグラフィー時	77.46/67.71	-	-
	抽出残渣	22.40/28.47	-	-
[¹⁴ C] 標識体				
尿	初期分析時	87.50/94.00	88.49/97.26	91.70/99.75
	クロマトグラフィー時	90.67/92.49	94.54/96.65	96.68/99.49
糞	初期分析時	83.00/94.38	65.19/73.36	53.80/97.19
	クロマトグラフィー時	80.04/93.09	63.97/82.17	52.56/95.32
	抽出残渣	11.26/10.14	23.12/22.93	15.51/3.44
胆汁	初期分析時	91.19/90.98	-	-
	クロマトグラフィー時	84.78/100.18	-	-
肝臓	初期分析時	48.54/47.10	-	-
	クロマトグラフィー時	48.46/56.41	-	-
	抽出残渣	52.02/48.85	-	-

数値は%TRR、-：試料なし

尿中放射能のメタノール抽出率は良好であり、88%以上であった。糞中の放射能はメタノールによって 54-97%抽出されたが、採取時間の経過に伴い抽出効率の低下及び抽出残渣の増加傾向が確認された。初期分析時とクロマトグラフィー時の差はなかった。胆汁中放射能のメタノール抽出率は良好であり、85%以上であった。肝臓中の放射能は他の試料と比べて抽出効率が低く、標識間での差がみられた ([¹⁴C] 標識体：65-79%、[¹⁴C] 標識体：47-56%)。このことは肝臓中には両環を有する代謝物が他の試料に比べて少ないことが示唆された。

表5. 尿、糞、胆汁及び肝臓中の代謝物のまとめ (原報告書 Table 14~25)

試料	性別	[¹⁴ C] 標識体		[¹⁴ C] 標識体	
		代謝物	% dose	代謝物	% dose
尿	雄				
	雌				
糞	雄	ピリダベン*	18.82	ピリダベン*	10.84
	雌	ピリダベン*	24.38	ピリダベン*	20.77
胆汁	雄				
	雌	同定代謝物なし	同定代謝物なし	PB-9	0.11
肝臓	雄				
	雌			ピリダベン	0.08

* : LC/MS によって同定された。

尿中代謝物：約 30 個の極性代謝物が検出され、雌雄間の代謝プロファイルは類似していたが、標識体間で異なった。[¹⁴C] 標識体投与において 1%以上の代謝物は 5 個検出され、主要な画分は の混在物であった。
 これらは LC/MS によって同定された。 [¹⁴C] 標
 識体投与において 1%以上の代謝物は、唯一 のみであり、LC/MS によって
 同定された 。

糞中代謝物：約 30 個の代謝物が検出され、雌雄間及び標識間での代謝プロファイルは類似していた。[¹⁴C] 標識体投与において 検
 出されたが、その他は[¹⁴C] 標識体投与と同様でピリダベン(記号 A)、
が検出された。ピリダベン(記号 A)は LC/MS によって同定
 された。ピリダベン(記号 A)は 11-24%検出されたが、その他の代謝物はそれぞれ 1%前後
 であった。

胆汁中代謝物：33 個の代謝物が検出され、雌雄間及び標識間での代謝プロファイルは類似していた。5%を超える代謝物はなく、ほとんどが 1%未満であった。

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

肝臓中代謝物：他の試料中の代謝物数と比べ、数種類しか検出されなかった。5%を超える代謝物はなく、[^{14}C] 標識体投与で雌雄から [^{14}C] 標識体投与で雌からピリダベン(記号 A)が検出された。

検出された代謝物を基にピリダベンのラットにおける推定代謝経路を以下に示した。

(9)ラット体内における全身オートラジオグラム試験(単回経口投与、3mg/kg)

(資料 No. M-5)

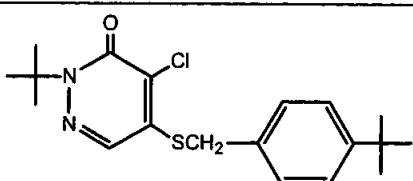
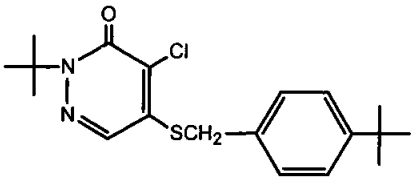
試験機関 :

報告書作成年 : 1989 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-*tert*-butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[^{14}C] ピリダベン		mCi/mmol	
[^{14}C] ピリダベン		mCi/mmol	

非標識体純度 ; %

供試動物 : SD 系ラット、6 週齢、体重 雄 平均 185g、雌 平均 135g

試験方法 :

投与 ; 非標識体で希釈した [^{14}C]ピリダベン及び [^{14}C]ピリダベンを 1% Tween-80 水溶液に懸濁し、3mg/kg (5ml/kg) の投与量で単回強制経口投与した。投与放射能は [^{14}C]ピリダベン投与で 130 $\mu\text{Ci/kg}$ 、[^{14}C]ピリダベンで 140 $\mu\text{Ci/kg}$ とした。

用量設定根拠 ;

オートラジオグラムの作製 ;

投与後、以下の時間に屠殺した。

[^{14}C]ピリダベン投与 雄、雌 ; 168 時間

[^{14}C]ピリダベン投与 雄 ; 1、4、24、72 及び 168 時間

雌 ; 168 時間

全身オートラジオグラムは、Ullberg の改良法により作製した。

屠殺したラットは、 -40°C のアセトン中に 40 分間浸し、凍結した。冷凍庫内で乾燥後、マイクロトームステージ上に 7%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液で包埋し、 -40°C のアセトン中で 40 分間凍結固定した。オートマイクログラフを用いて切片 (50 μm) を作製し、冷凍庫内で乾燥させた。乾燥した切片を X 線フィルムに 1 ヶ月密着させ、全身オートラジオグラムを得た。

結果 : [^{14}C]ピリダベンを雄ラットに投与した場合、投与 1 時間後で最も高い放射能を示したのは、胃腸内容物であり他に、肝臓、腎臓及び心臓に放射能が認められた。脳、脊髄、

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。

生殖線及び血液には放射能は認められなかった。4、24 時間後では、胃腸内容物に高い放射能が認められ、他に肝臓、腎臓、心臓及び褐色脂肪に低い放射能が認められた。72 時間後では、腸内容物に低い放射能が認められたのみであり、168 時間後では、いずれの組織にも放射能は認められなかった。また、[^{14}C]ピリダベン投与の雌ラット及び [^{14}C]ピリダベン投与の雌雄ラットにおいても、168 時間後のいずれの組織にも放射能は認められなかった。

(10)ラット体内における胆汁排泄試験(単回経口投与、3mg/kg)

(資料 No. M-34)

試験機関 :

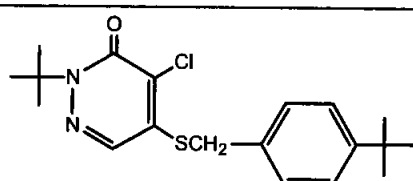
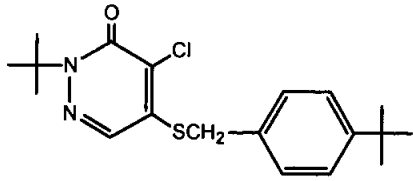
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2005 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-*tert*-butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		MBq/mg	
[¹⁴ C] ピリダベン		MBq/mg	

非標識体純度 ; %

供試動物 : Han Wistar ラット、体重 雄 188-250g、雌 183-198g

試験方法 :

投与 ; 非標識体で希釈した [¹⁴C]ピリダベン及び [¹⁴C]ピリダベン (1.20MBq/mg) を 1% Tween を含む 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、投与液を調製した。4 群 (4 匹/群) の胆管カニューレラットにそれぞれ 3mg/kg (5mL/kg) で単回強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

試料の採取 ;

経時的に胆汁、尿及び糞を採取した。

胆汁 ; 投与後 3、6、9、12、24、48 時間 (24 時間まではケージ洗液を含む)

尿 ; 投与後 24、48 時間

糞 ; 投与後 24、48 時間

ケージ洗液 ; 48 時間

また、投与後 48 時間後にラットを頸椎脱臼により屠殺し、消化管(内容物を含む)及び肝臓を採取後、屍体を保存した。

放射能測定 ;

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。

結果：[¹⁴C]ピリダベン及び[¹⁴C]ピリダベンを雌雄ラットに経口投与した後の胆汁、尿、糞及びケージ洗液中への排泄率、肝臓、消化管及び屍体中の残存率を表1に示す。

表1. ピリダベンを単回経口投与した雌雄ラットからの放射能の回収 (原報告書 Table 2 及び3)

試料	時間 (h)	[¹⁴ C]ピリダベン		[¹⁴ C]ピリダベン	
		雄	雌	雄	雌
胆汁	0-3	19.63	18.77	22.33	21.48
	3-6	13.13	14.82	17.00	12.96
	6-9	7.79	7.87	6.70	5.65
	9-12	2.68	2.95	3.42	2.85
	12-24	3.75	4.16	4.47	2.83
	24-48	0.87	0.83	1.57	0.93
	胆汁合計		47.85	49.40	55.49
尿	0-24	5.31	3.83	0.90	2.35
	24-48	0.42	0.64	0.07	0.05
	尿合計	5.73	4.47	0.97	2.40
ケージ洗液	24-48	0.17	0.16	0.05	0.04
糞	0-24	38.78	36.64	34.88	47.38
	24-48	6.15	8.47	10.04	3.11
	糞合計	44.92	45.11	44.92	50.49
肝臓 消化管 屍体		0.06	0.07	0.01	0.01
	48	0.37	0.35	0.56	0.12
		0.24	0.23	0.27	0.13
全合計		99.33	99.79	102.26	99.87
吸収率(%)		53.86	54.17	56.74	49.22

数値は投与放射能に対する%

雌雄ラットに[¹⁴C]標識体あるいは「¹⁴C」標識体を経口投与した場合、24時間以内に89%以上が排泄された。胆汁中への排泄のほとんどは0-24時間に行われており、46-54%が排泄された(48時間までに47-55%)。尿中排泄率は投与48時間後で1.0-5.7%と少なく、糞中排泄率は45-50%であった。投与48時間後の肝臓、消化管及び屍体中の残存率は0.6%未満と低く、全体の回収は99%以上であった。胆汁、尿、肝臓及び屍体中の放射能から算出した吸収率は49-57%であった。

(11)ラット体内における胆汁排泄試験(単回経口投与、5mg/kg)

(資料 No. M-6)

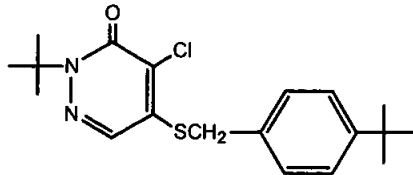
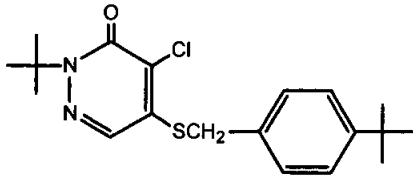
試験機関 :

報告書作成年 : 1987 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-*tert*-butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		μCi/mg (mCi/mmol)	
[¹⁴ C] ピリダベン		μCi/mg (mCi/mmol)	

非標識体純度 ; %

供試動物 : SD 系ラット、6 週齢、体重 雄 平均 175g, 雌 平均 129g

試験方法 :

投与 ; 非標識体で希釈した [¹⁴C]ピリダベン及び [¹⁴C]ピリダベンを 1% Tween-80 水溶液に懸濁し、1mg/ml の投与液を調製した。胆汁採取を可能にしたラット 2 匹を 1 対とした。1 匹は被験物質を投与しない胆汁供給用ラット(Donor ラット)、もう 1 匹は被験物質投与対象ラット(Recipient ラット)とした。5mg/kg (15-20μCi/ラット)の投与量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

試料の採取 ;

経時的に胆汁、尿及び糞を採取した。

胆汁 ; 投与後 1、2、4、8、12、24、48 時間

尿 ; 投与後 12、24、48 時間

糞 ; 投与後 24、48 時間

また、投与後 48 時間に Recipient ラットを腹大動脈より放血致死させ、肝臓、消化管(胃、小腸、大腸 ; それぞれ内容物も含む)を採取し屍体を保存した。

結果 : [¹⁴C]ピリダベン及び [¹⁴C]ピリダベンを雌雄ラットに経口投与した後の胆汁、尿及び糞中の排泄率、肝臓、消化管及び屍体中の残存率を表 1 に示す。

表1 ピリダベンを単回経口投与した雌雄ラットからの放射能の回収 (原報告書 Table 1 から 4)

試料	時間 (h)	[¹⁴ C]ピリダベン		[¹⁴ C]ピリダベン	
		雄*	雌*	雄**	雌*
胆汁	0-1	1.2	0.2	1.8	0.4
	0-2	5.7	1.9	6.4	1.4
	0-4	21.9	9.9	14.5	3.4
	0-8	33.8	17.8	25.0	13.3
	0-12	39.5	24.8	29.7	19.6
	0-24	42.1	34.5	34.7	25.9
	0-48	42.7	40.2	40.8	36.8 ***
尿	0-12	6.0	1.9	0.9	1.5
	0-24	7.7	4.2	1.3	2.2
	0-48	8.0	5.0	1.6	2.7
糞	0-24	37.3	20.5	30.2	33.1
	0-48	38.7	36.9	43.9	43.3
肝臓	48	0.1	0.1	0.1	0.1
胃	48	0.0	5.0	0.2	8.3
小腸	48	0.0	0.7	0.7	2.6
大腸	48	0.4	2.8	2.3	5.8
屍体	48	0.3	2.4	0.7	1.2
計		90.0	93.0	90.3	95.3

数値は投与放射能に対する%。

* ラット3例の平均、** ラット4例の平均、*** ラット2例の平均

雌雄ラットに[¹⁴C]ピリダベンあるいは[¹⁴C]ピリダベンを経口投与した場合、胆汁中への排泄は速やかであり、投与後 48 時間までの胆汁中総排泄率は 36.8-42.7%であった。胆汁中総排泄率の 70%以上は投与後 24 時間までに排泄され、性差および標識位置の違いによる差は認められなかった。また尿中排泄率は投与後 48 時間で 1.6-8.0%と少なく、投与後 48 時間の肝臓および屍体中の残存率も数%以内と低いことから、ラット体内に吸収されたピリダベンの大部分は胆汁中に速やかに排泄され、体内に貯留する傾向は認められなかった。

また、経口投与されたピリダベンの吸収率を、胆汁および尿中排泄率ならびに肝及び屍体中残存率の合計から求めた。その結果を表 2 に示した。ピリダベンの吸収率は 41-51%であった。

表2 ピリダベンの雌雄ラットにおける吸収率 (原報告書 Table 5)

標識化合物	性	吸収率 (%)
[¹⁴ C]ピリダベン	雄	51.0 ± 22.6
	雌	47.7 ± 13.0
[¹⁴ C]ピリダベン	雄	43.2 ± 1.5
	雌	41.3

数値は投与放射能に対する%。

(12)ラット体内における腸肝循環試験

(資料 No. M-30)

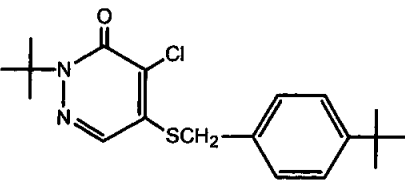
試験機関 :

報告書作成年 : 1991 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-*tert*-butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		MBq/mg (GBq/mmol)	

供試動物 : SD 胆管カニューレ雄ラット、平均体重 200 g

試験方法 :

投与 ; [¹⁴C]ピリダベンを胆管カニューレ雄ラットに 3 mg/kg (2.17 MBq/kg) の割合で経口投与し、投与後 24 時間までに排泄された胆汁を採取し、注入試料とした。別の 3 匹の胆管カニューレ雄ラットの十二指腸下部に上記で得た胆汁 1 ml (9.1 kBq、12.6 μg ピリダベン換算) を注入した。

試料の採取 ; 胆汁は、注入後 1 時間毎に 24 時間まで経時的に採取し、尿及び糞は 24 時間まで、内容物を含む消化管は 24 時間後に採取した。

放射能測定 ;

結果 ; [¹⁴C]ピリダベンを 3 mg/kg で経口投与した雄ラットの胆汁試料を別の雄ラットの十二指腸内に注入したときの胆汁中排泄率、尿糞中排泄率及び消化管内残存率を表に示した。また、胆汁中累積排泄率を図に示した。胆汁注入後 24 時間までに注入した胆汁中放射能の 36.9% が胆汁中に排泄され、腸肝循環が確認された。一方、7.3% の尿中排泄率から少なくとも 44.2% は消化管より吸収されていることが確認された。

表 胆汁試料を雄ラットに十二指腸内注入したときの胆汁中排泄率、尿糞中排泄率及び消化管内残存率

試料	時間 (h)	平均% dose (n=3)	累積% dose
胆汁	0-1	4.71	4.71
	1-2	4.50	9.21
	2-3	2.41	11.62
	3-4	3.98	15.60
	4-5	7.68	23.28
	5-6	5.04	28.32
	6-7	2.93	31.25
	7-8	1.65	32.90
	8-9	1.05	33.95
	9-10	0.58	34.53
	10-11	0.41	34.94
	11-12	0.23	35.17
	12-13	0.25	35.42
	13-14	0.41	35.83
	14-15	0.37	36.20
	15-16	0.19	36.39
	16-17	0.12	36.51
	17-18	0.10	36.61
	18-19	0.08	36.69
	19-20	0.07	36.76
	20-21	0.05	36.81
	21-22	0.04	36.85
	22-23	0.03	36.88
	23-24	0.02	36.90
0-24		36.92	36.90
尿	0-24	7.33	7.33
糞	0-24	52.71	52.71
消化管 (内容物含む)	24	1.38	
合計		98.33	

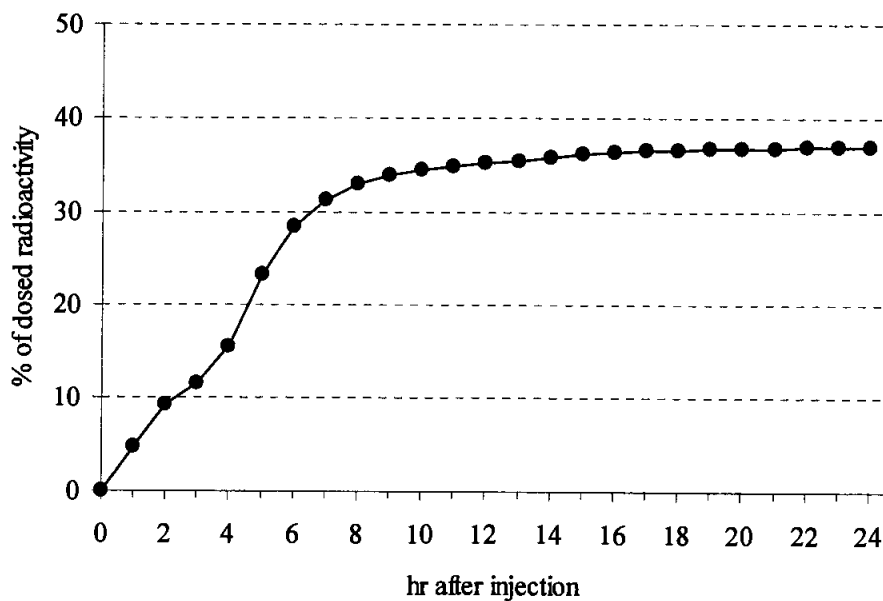


図 胆汁中累積排泄率

(13) マウス体内における吸収、分布及び排泄試験 (単回経口投与、5mg/kg)

(資料 No. M-7)

試験機関 :

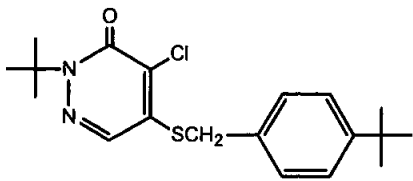
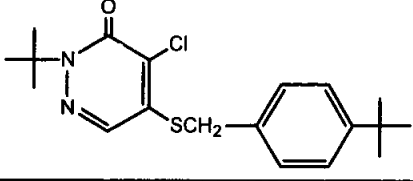
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-tert-butyl-5-(4-tert-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2H)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	

非標識体純度 ; %

供試動物 : CD-1 マウス、6 週齢、体重 雄 26-34g、雌 20-27g

試験方法 :

投与 ; 非標識体で希釈した [¹⁴C]ピリダベン及び [¹⁴C]ピリダベンを 1% Tween-80 水溶液に懸濁し、5mg/kg (60kBq/マウス) の投与量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
1	[¹⁴ C]	雌雄各 3	物質収支	尿 : 12、24、48、72、96、120、144、168 糞 : 24、48、72、96、120、144、168
2	[¹⁴ C]	雌雄各 3	物質収支	屍体(屠殺) : 168、ケージ洗液* : 12、24、48、72、96、120、144、168
3	[¹⁴ C]	雌雄各 36	薬物動力学/組織分布	血液(血液採取後屠殺) : 1、3、6、12、24、48、72、96、120、144、168
4	[¹⁴ C]	雌雄各 36	薬物動力学/組織分布	各組織(屠殺) : 1、24、72、168

* ケージは尿採取直後にメノール(10-30ml)で洗浄した。

組織分布実験では、各時間にマウス雌雄各 3 匹を屠殺前に心臓穿刺法により血液を採取し、一部は遠心分離し血漿を得た。投与後 1(血液中濃度ピーク時)、24、72 及び 168 時間に

屠殺したマウスを解剖し、以下の臓器、組織を採取し、屍体を保存した。

脳、生殖腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、胸腺、膵臓、眼球、胆嚢及び胆汁、唾液腺(下顎骨下)、子宮、脂肪(腹部)、筋肉、骨(大腿骨)、胃及び内容物、大腸及び内容物、小腸及び内容物

結果 :

- 1) 物質収支 ; 経時的に測定した尿、糞、屍体及びケージ洗液の放射能の回収率を表 1 に示す。

表 1 ^{14}C ピリダベンを単回経口投与した雌雄マウスからの放射能の回収
(原報告書 Table 6 から 9)

試料	時間 (h)	[^{14}C]ピリダベン		[^3H]ピリダベン	
		雄	雌	雄	雌
尿	12	7.5	6.3	3.3	2.2
	24	1.9	2.0	0.4	0.2
	48	0.9	0.8	0.2	0.1
	72	0.4	0.3	0.1	ND
	96	0.3	0.1	ND	ND
	120	0.1	0.1	ND	ND
	144	0.1	0.1	ND	ND
	168	0.1	0.1	ND	ND
	計	11.3	9.8	4.0	2.5
糞	24	68.0	61.7	92.8	77.0
	48	1.8	2.8	1.9	2.7
	72	0.5	0.1	0.6	0.5
	96	0.2	0.1	0.3	1.5
	120	0.5	0.2	0.1	0.8
	144	ND	ND	ND	ND
	168	0.3	0.1	ND	ND
	計	71.3	65.0	95.7	82.5
ケージ 洗液	12	6.6	3.6	0.7	0.7
	24	4.9	9.1	0.5	0.5
	48	0.7	0.4	0.1	0.3
	72	0.3	0.1	0.1	0.3
	96	0.3	ND	ND	ND
	120	0.1	ND	ND	ND
	144	0.1	ND	ND	ND
	168	ND	ND	ND	ND
	計	13.0	13.2	1.4	1.8
回収率		95.6	88.0	101.1	86.8

数値は投与放射能に対する%で、いずれもマウス 3 例の平均値。ND : 検出限界以下

大部分の放射能([^{14}C]ピリダベン投与で 65.0-71.3%、[^3H]ピリダベン投与で 82.5-95.7%)は糞から検出され、0-24 時間の採取試料が最も高い比率を示した。[^{14}C]ピリダベンを投与した場合、尿中への放射能の排泄率が[^{14}C]ピリダベンと比較して高く、また、投与後 168 時間でも一部のマウスから少量の放射能が検出された。

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

- 2) 薬物動力学(血液及び血漿中濃度) ; 経時的に測定した血液及び血漿中の放射能濃度を表 2 に示す。

表 2 ビリダベンを雌雄マウスに単回経口投与したときの全血中の放射能濃度
(原報告書 Table 1)

時間 (h)	[¹⁴ C] ビリダベン				[¹⁴ C] ビリダベン			
	雄		雌		雄		雌	
	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
1	40 ²	86 ¹	140	160	160	140 ¹	180	190
3	ND	ND	130	130	ND	ND	110	110
6	ND	ND	37 ²	97	11 ²	53 ²	40 ¹	44 ¹
9	ND	ND	28 ²	ND	ND	ND	63	60
12	ND	ND	40 ²	44 ²	ND	9.3 ²	ND	34
24	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
48	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
72	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
96	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
120	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
144	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
168	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

数値の単位は ng eq/ml (ビリダベン換算) で、下記一部を除きマウス 3 例の平均値。

¹ : 1 例の動物で検出限界以下

² : 2 例の動物で検出限界以下

ND : 全て (3 例) の動物で検出限界以下

雌雄の血液及び血漿中の放射能濃度が最高となったのは投与後 1 時間であった (40-190ng/ml)。血液及び血漿からの放射能の消失は速く、投与後 24 時間には検出限界以下となった。

3) 組織内分布；経時的に測定した臓器、組織中の放射能濃度を表3から6に示す。

全ての臓器、組織中の放射能濃度は、投与後1時間に最高となった。最も高い放射能が認められたのは、消化管(内容物)及び胆嚢(胆汁)であった。放射能の消失は速く、投与72時間後には殆どの臓器、組織中の放射能は検出限界以下となった。

表3 [^{14}C]ピリダベンを雄マウスに単回経口投与したときの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 4)

臓器及び組織	1h		24h		72h		168h	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
副腎	600	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
生殖腺	85	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
膵臓	1600	0.2	81	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
唾液腺	210	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胸腺	170	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
甲状腺	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
脳	76	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
眼球	110	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
心臓	590	<0.1	11	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
肺	260	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
脾臓	100	<0.1	22	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胆嚢及び胆汁	29000	<0.1	4800	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
腎臓	1000	0.2	30	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
肝臓	3000	5.5	59	0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
脂肪	770	<0.1	68	<0.1	7.2	<0.1	1.2	<0.1
骨	110	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
筋肉	190	<0.1	13	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胃及び内容物	51000	34.2	690	0.5	140	0.1	57	<0.1
小腸及び内容物	21000	26.6	480	0.5	ND	<0.1	ND	<0.1
大腸及び内容物	11000	16.8	540	0.6	ND	<0.1	ND	<0.1
屍体	200	3.3	48	0.8	39	0.7	ND	<0.1
回収率	—	86.8	—	2.5	—	0.8	—	—

数値はマウス3例の平均値。濃度の単位はピリダベン換算値。

ND：検出限界以下

—：計算不可又は該当しない

表4 [^{14}C]ピリダベンを雌マウスに単回経口投与したときの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 5)

臓器及び組織	1h		24h		72h		168h	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
副腎	1000	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
生殖腺	910	<0.1	180	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
脾臓	1000	0.2	280	<0.1	ND	<0.1	12	<0.1
唾液腺	390	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胸腺	220	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
甲状腺	250	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
子宮	1700	0.2	168	<0.1	14	<0.1	3.8	<0.1
脳	110	<0.1	29	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
眼球	110	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
心臓	920	0.1	52	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
肺	500	0.1	11	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
脾臓	96	<0.1	37	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胆嚢及び胆汁	190000	<0.1	9900	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
腎臓	1000	0.2	77	<0.1	4.4	<0.1	ND	<0.1
肝臓	3200	5.0	280	0.4	38	<0.1	18	<0.1
脂肪	880	<0.1	180	<0.1	26	<0.1	16	<0.1
骨	6.0	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
筋肉	180	<0.1	31	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胃及び内容物	53000	35.2	1400	1.1	ND	<0.1	12	<0.1
小腸及び内容物	20000	25.0	910	1.3	52	<0.1	34	<0.1
大腸及び内容物	16000	21.0	3000	2.3	22	<0.1	10	<0.1
屍体	300	3.8	31	0.4	ND	<0.1	ND	<0.1
回収率	—	90.8	—	5.5	—	—	—	—

数値はマウス3例の平均値。濃度の単位はピリダベン換算値。

ND：検出限界以下

—：計算不可又は該当しない

表5 [¹⁴C]ヒ°リダ°ベンを雄マウスに単回経口投与したときの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 2)

臓器及び組織	1h		24h		72h		168h	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
副腎	3000	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
生殖腺	480	<0.1	19	<0.1	2.1	<0.1	ND	<0.1
膵臓	11000	1.0	93	<0.1	2.5	<0.1	ND	<0.1
唾液腺	490	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胸腺	810	<0.1	3.6	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
甲状腺	270	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
脳	100	<0.1	2.9	<0.1	19	<0.1	ND	<0.1
眼球	170	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
心臓	1400	0.2	83	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
肺	1200	0.2	13	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
脾臓	3100	0.2	5.7	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胆嚢及び胆汁	3900	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
腎臓	4000	0.7	45	<0.1	4.8	<0.1	ND	<0.1
肝臓	4900	3.4	230	0.4	28	0.1	26	<0.1
脂肪	700	0.1	80	<0.1	24	<0.1	ND	<0.1
骨	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
筋肉	1000	0.2	16	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胃及び内容物	37000	21.4	660	0.8	ND	<0.1	ND	<0.1
小腸及び内容物	20000	13.4	390	0.6	ND	<0.1	ND	<0.1
大腸及び内容物	15000	15.1	1000	1.0	ND	<0.1	ND	<0.1
屍体	740	8.5	26	0.3	ND	<0.1	ND	<0.1
回収率	—	64.4	—	3.1	—	0.1	—	<0.1

数値はマウス3例の平均値。濃度の単位はヒ°リダ°ベン換算値。

ND：検出限界以下

—：計算不可又は該当しない

表6 [^{14}C]ピリダベンを雌マウスに単回経口投与したときの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 3)

臓器及び組織	1h		24h		72h		168h	
	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)	濃度 (ng eq/g)	分布率 (% dose)
副腎	3700	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
生殖腺	2000	<0.1	30	<0.1	17	<0.1	ND	<0.1
膵臓	1500	<0.1	190	<0.1	ND	<0.1	5.2	<0.1
唾液腺	430	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胸腺	690	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
甲状腺	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
子宮	3800	0.6	190	<0.1	13	<0.1	ND	<0.1
脳	89	<0.1	3.3	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
眼球	68	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
心臓	670	<0.1	45	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
肺	270	<0.1	36	<0.1	6.0	<0.1	ND	<0.1
脾臓	2000	0.4	61	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胆嚢及び胆汁	25000	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
腎臓	900	0.1	64	<0.1	6.2	<0.1	2.5	<0.1
肝臓	3200	2.7	160	0.2	59	0.1	ND	<0.1
脂肪	1700	0.1	180	<0.1	6.7	<0.1	ND	<0.1
骨	10	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
筋肉	820	0.1	57	<0.1	ND	<0.1	ND	<0.1
胃及び内容物	53000	22.7	1000	0.8	16	<0.1	49	<0.1
小腸及び内容物	19000	13.1	600	0.2	34	<0.1	ND	<0.1
大腸及び内容物	24000	17.9	1700	2.4	ND	<0.1	ND	<0.1
屍体	390	4.0	42	0.4	ND	<0.1	ND	<0.1
回収率	—	61.7	—	4.0	—	0.1	—	—

数値はマウス3例の平均値。濃度の単位はピリダベン換算値。

ND：検出限界以下

—：計算不可又は該当しない

(14) 体内における吸収、分布及び排泄試験(単回経口投与、1mg/kg)

(資料 No. M-8)

試験機関 :

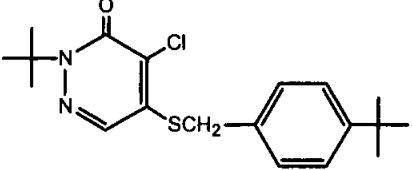
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-tert-butyl-5-(4-tert-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2H)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダゼン		mCi/mmol (μCi/mg)	

非標識体純度 ; %

供試動物 ; 豚(ヒール)、年齢約 11 ヶ月、体重 雄 11.5-12.6 kg、雌 8.1-10.5 kg

試験方法 :

投与 ; 非標識体で希釈した [¹⁴C]ピリダゼンを 1% Tween-80 水溶液に懸濁し、1mg/kg(0.5ml/kg)の投与量で雌雄各 2 匹に単回強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

試料の採取 ; 物質収支及び薬物動力学を調べるため、尿、糞、ケージ洗液及び血液を経時的に採取した。

尿 ; 投与前(24 時間)、投与後 6、12、24、48、72、96、120、144、168 時間

糞 ; 投与前(24 時間)、投与後 24、48、72、96、120、144、168 時間

ケージ洗液 ; 投与後 24、48、72、96、120、144、168 時間

血液 ; 投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168 時間

血液(全血)の一部は血漿を得るため、遠心分離にかけた。

また、投与後 168 時間に屠殺し、下記の組織を採取した。

脳、脂肪、精巣又は卵巣、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉(骨格筋)、脾臓、血液、血漿、膵臓、骨髄、副腎、胆汁、唾液腺、胃、小腸、大腸、消化管内容物

結果 :

- 1) 物質収支 ; 経時的に測定した尿、ケージ洗液、糞及び組織の放射能の回収率を表 1 に示す。

表 1 [^{14}C]ピリダベンを単回経口投与したビーグルからの放射能の回収
(原報告書 Table 3、4 及び 6)

試料	時間 (h)	雄		雌	
		No. 2001M	No. 2002M	No. 2501F	No. 2502F
尿	0 - 6	1.58	0.94	3.65	NSA
	6 - 12	1.92	2.83	1.11	0.01
	12 - 24	0.94	0.45	0.77	5.24
	24 - 48	1.43	1.12	0.32	0.85
	48 - 72	0.28	0.27	0.10	0.18
	72 - 96	0.16	0.20	0.07	0.17
	96 - 120	0.11	0.17	0.04	0.05
	120 - 144	0.08	0.06	0.03	0.04
	144 - 168	0.08	0.03	0.02	0.03
ケージ洗液	0 - 24	1.01	0.42	0.44	0.55
	24 - 48	0.14	0.37	0.08	0.23
	48 - 72	0.06	0.07	0.03	0.05
	72 - 96	0.08	0.05	0.02	0.04
	96 - 120	0.05	0.02	0.02	0.05
	120 - 144	0.02	0.03	0.01	0.02
	144 - 168	0.04	0.10	0.01	0.02
尿及びケージ洗液合計		7.98	7.13	6.72	7.53
糞	0 - 24	77.40	78.62	80.85	48.03
	24 - 48	3.50	4.05	1.44	22.42
	48 - 72	0.87	1.08	0.32	0.46
	72 - 96	0.41	0.44	0.13	0.66
	96 - 120	0.34	0.27	0.15	0.22
	120 - 144	0.28	0.13	0.06	0.09
	144 - 168	0.14	0.06	0.04	0.11
合計		82.94	84.65	82.99	71.99
組織	168	0.18	0.15	0.06	0.05
合計		91.10	91.93	89.77	79.57

数値は投与放射能に対する%。

NSA : 尿の排泄なし

投与後 168 時間までに投与放射能の 80-92%が回収された。大部分の放射能は糞中に排泄され(投与放射能の 72-85%)、糞中に排泄された放射能の 95%が投与後 48 時間以内に回収された。尿(ケージ洗液を含む)への放射能の排泄は、投与放射能の約 7%であった。尿中に排泄された放射能の 95%が投与後 96 時間までに回収された。

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

- 2) 薬物動力学(血中及び血漿中濃度) ; 経時的に測定した全血及び血漿中の放射能濃度を表2に示す。

表2 [^{14}C]ピリダベンをビニールに単回経口投与したときの全血及び血漿中の放射能濃度
(原報告書 Table 2)

時間 (h)	雄						雌					
	No. 2001M		No. 2002M		平均		No. 2502F		No. 2502F		平均	
	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿
0.5	0.036	0.204	0.018	0.116	0.027	0.160	0.049	0.278	0.023	0.158	0.036	0.218
1	0.104	0.187	0.097	0.207	0.101	0.197	0.100	0.198	0.102	0.194	0.101	0.196
2	0.081	0.150	0.100	0.242	0.091	0.196	0.065	0.126	0.074	0.131	0.070	0.129
3	0.060	0.115	0.117	0.247	0.089	0.181	0.042	0.077	0.051	0.093	0.047	0.085
4	0.050	0.090	0.086	0.172	0.068	0.131	0.026	0.056	0.031	0.060	0.029	0.058
6	0.025	0.044	0.046	0.084	0.036	0.064	0.022	0.041	0.020	0.032	0.021	0.037
9	0.020	0.027	0.028	0.050	0.024	0.039	0.012	0.022	0.016	0.016	0.014	0.019
12	0.013	0.020	0.020	0.036	0.017	0.028	0.008	0.014	0.009	0.014	0.009	0.014
24	0.006	0.011	0.008	0.017	0.007	0.014	0.004	0.006	0.004	0.007	0.004	0.007
48	0.003	0.006	0.003	0.005	0.003	0.006	0.002	0.004	0.003	0.003	0.003	0.004
72	0.002	0.002	0.002	0.003	0.002	0.003	0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.002
96	0.001	0.002	0.001	0.002	0.001	0.002	<0.001	0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.001
120	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	<0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
144	0.002	0.001	0.002	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
168	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

数値の単位は $\mu\text{g eq/ml}$ (ピリダベン換算)

全血及び血漿中の放射能濃度は試験期間を通じて低かった。全血中の最高濃度は雌雄とも投与後1時間の $0.101\mu\text{g/ml}$ であった。また、血漿中の最高濃度は、雄で投与後1時間の $0.197\mu\text{g/ml}$ 、雌で投与後0.5時間の $0.218\mu\text{g/ml}$ であった。

- 3) 組織内分布 ; [^{14}C]ピリダベン投与後 168 時間の組織中の放射能濃度及び分布を表 3 に示す。

表 3 [^{14}C]ピリダベンをビーグルに単回経口投与したときの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 5)

組 織	雄				雌			
	No. 2001M		No. 2002M		No. 2501F		No. 2502F	
	濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)	分布率 (% dose)	濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)	分布率 (% dose)	濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)	分布率 (% dose)	濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)	分布率 (% dose)
肝 臓	0.044	0.11	0.049	0.10	0.021	0.05	0.012	0.04
腎 臓	0.012	0.01	0.010	<0.01	0.006	<0.01	0.005	<0.01
肺	0.005	<0.01	0.005	<0.01	0.002	<0.01	0.002	<0.01
心 臓	0.005	<0.01	0.005	<0.01	0.001	<0.01	0.001	<0.01
脾 臓	<0.001	<0.01	0.005	<0.01	0.001	<0.01	0.001	<0.01
筋 肉	0.003	—	0.003	—	0.001	—	0.001	—
生殖腺	0.003	<0.01	0.004	<0.01	0.001	<0.01	0.002	<0.01
膵 臓	0.010	<0.01	0.011	<0.01	0.004	<0.01	0.003	<0.01
胃	0.001	<0.01	0.003	<0.01	0.002	<0.01	0.001	<0.01
小 腸	0.004	0.01	0.005	0.01	0.002	<0.01	0.001	<0.01
大 腸	0.004	<0.01	0.009	0.01	0.003	<0.01	0.002	<0.01
脳	0.001	<0.01	0.002	<0.01	0.001	<0.01	0.001	<0.01
副 腎	0.009	<0.01	0.013	<0.01	0.003	<0.01	0.003	<0.01
唾液腺	0.006	<0.01	0.006	<0.01	0.003	<0.01	0.002	<0.01
骨 髄	0.009	—	0.009	—	0.005	—	0.002	—
胆 汁*	0.378	—	0.638	—	0.181	—	0.220	—
脂 肪	0.064	—	0.055	—	0.019	—	0.007	—
消化管内容物*	0.016	0.05	0.009	0.03	0.003	0.01	0.002	0.01
回収率	—	0.18	—	0.15	—	0.06	—	0.05

濃度の単位はピリダベン換算値。なお、胆汁及び消化管内容物の濃度単位(*印)は $\mu\text{g eq/ml}$ 。

ND : 検出限界以下

— : 計算不可又は該当しない

組織中の放射能は、投与放射能の 0.05-0.18%と極めて少なく、大部分(0.04-0.11%)は肝臓から回収された。

(15) 泌乳牛^{*}における吸収、分布、代謝及び排泄試験

(資料 No. M-31)

試験機関 :

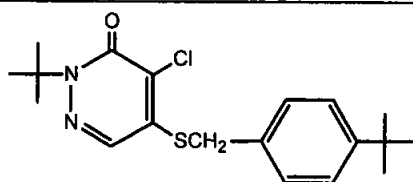
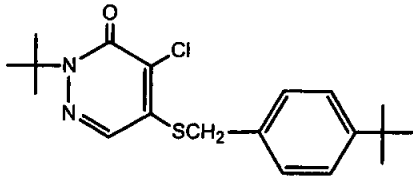
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1994 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-*tert*-butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	

供試動物 : Saanen 系泌乳牛^{*}、50-60 kg

試験方法 :

投与 ; [¹⁴C]ピリダベンあるいは [¹⁴C]ピリダベンをゼラチンカプセルに添加し、投薬銃を用いて 1 日 1 個、5 日間反復強制経口投与した。

投与量の設定根拠 ;

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	動物番号	1 回あたりの投与量	試料採取時間 (日)
1	[¹⁴ C]	1	0.5 mg (1.3 MBq)	尿 : 1、2、3、4、5 糞 : 1、2、3、4、5 組織 (肝臓、腎臓、脂肪、筋肉) : 5 胆汁及び消化管内容物 : 5 ケージ洗液 : 5 血液 : 投与直前/毎日 乳汁 : 2 回/毎日 (投与前及び夕方)
2	[¹⁴ C]	2	20 mg (5.4 MBq)	
3	[¹⁴ C]	3	0.5 mg (1.1 MBq)	
4	[¹⁴ C]	4	20 mg (4.5 MBq)	
5	対照区	5	—	

分析 ;

分析機器；

液体シンチレーションカウンター (LSC) ；

薄層クロマトグラフィー (TLC) ；

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) ；

結果：

物質収支（排泄）；経時的に測定した尿、糞、乳汁、胆汁、組織及び消化管内容物の放射能の累積回収率(%)を表1に示す。

表1 ピリダベンを反復経口投与した泌乳犊¹からの放射能の累積回収(原報告書 Table 4 及び5)

試料及び 投与回数		[¹⁴ C] 標識体		[¹⁴ C] 標識体	
		0.5 mg/day	20 mg/day	0.5 mg/day	20 mg/day
尿	1	2.8	1.2	5.5	2.7
	2	2.3	1.4	5.7	2.9
	3	2.4	1.2	6.4	2.9
	4	2.5	1.3	6.7	3.0
	5	3.1	2.2*	5.9	2.6*
糞	1	29.0	37.4	34.3	29.6
	2	42.2	42.9	45.0	35.2
	3	50.7	52.5	51.5	36.9
	4	57.3	55.8	54.7	36.3
	5	60.1	45.9*	56.7	31.4*
乳汁	1 (午後)	0.1 (0.8)	0.0 (4.5)	0.1 (0.7)	0.0 (1.4)
	1 (午前)	0.4 (0.8)	0.0 (3.5)	0.2 (0.5)	0.0 (1.8)
	2 (午後)	0.3 (1.1)	0.0 (9.3)	0.2 (0.7)	0.0 (2.9)
	2 (午前)	0.4 (1.0)	0.1 (4.3)	0.3 (0.7)	0.0 (1.9)
	3 (午後)	0.3 (1.2)	0.0 (6.7)	0.2 (0.6)	0.0 (2.3)
	3 (午前)	0.4 (1.0)	0.1 (3.8)	0.3 (0.6)	0.0 (2.0)
	4 (午後)	0.4 (1.3)	0.0 (6.8)	0.2 (0.6)	0.0 (2.8)
	4 (午前)	0.4 (0.8)	0.1 (3.9)	0.2 (0.5)	0.0 (1.9)
	5 (午後)	0.4 (1.1)	0.0 (4.9)*	0.2 (0.7)	0.0 (2.3)*
	5 (午前)	0.4 (1.0)		0.2 (0.5)	
ケージ洗淨		0.0	0.0	0.0	0.0
胆汁		0.0	0.1*	0.1	0.1*
組織		0.4	0.2*	0.1	0.1*
消化管内容物		7.4	11.7*	4.4	11.5*
合計		71.4	60.1	67.4	45.7

0.0 = < 0.05

* : 5回目投与5時間後の値

乳汁の()内の数値は濃度(ng 親化合物換算/mL)を示す。

低用量では、合計投与量に対する各回収率は尿で 3.1%及び 5.9%であり、糞では 60%及び 57%であった。乳汁から 0.4%及び 0.2%の放射能が検出されたが、これらの放射能濃度は概して 1 ng 親化合物換算/mL 以下であった。高用量では、合計投与量に対する各回収率は尿で 2.2%及び 2.6%であり、糞では 46%及び 31%であった。乳汁中放射能は 0.05%未満であったが、これらの放射能濃度は 3.5-9.3 ng 親化合物換算/mL 及び 1.4-2.9 ng 親化合物換算/mL であった。

薬物動態(血液及び血漿中濃度)；経時的に測定した血液及び血漿中の放射能濃度を表 2 に示す。

表 2 ピリダベンを泌乳汁に反復経口投与したときの血液及び血漿中の放射能濃度(原報告書 Table 1 及び 2)

投与回数	0.5 mg/day				20 mg/day			
	[¹⁴ C]標識体		[¹⁴ C]標識体		[¹⁴ C]標識体		[¹⁴ C]標識体	
	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
1	ND	0.4	ND	ND	1.6	3.3	2.1	3.2
2	ND	ND	ND	ND	2.1	3.1	2.6	4.5
3	ND	0.6	ND	ND	1.3	4.5	1.6	3.5
4	ND	0.5	ND	ND	2.1	2.7	4.1	4.9
5	ND	0.4	ND	ND	6.1*	8.4*	4.7*	6.9*

単位は ng 親化合物換算/mL、ND : Not detected

数値は次回投与直前の値、但し、5 回投与(*)は 5 回目投与 5 時間後の値

低用量において、血液から放射能は検出されなかった。[¹⁴C]標識体投与した血漿中の放射能濃度は 0.4-0.6 ng 親化合物換算/mL の範囲にあったが、[¹⁴C]標識体投与では、血漿において放射能は検出されなかった。一方、高用量試験区では、投与 24 時間後の血中放射能濃度は、1.3-2.1 及び 1.6-4.1 ng 親化合物換算/mL であった。最終投与後 5 時間の濃度は、それぞれ 6.1 及び 4.7 ng 親化合物換算/mL であった。対応する血漿中濃度は、一般に、同一時期の血中濃度と比較して高かった(それぞれ 2.7-8.4 ng 相当/mL 及び 3.2-6.9 ng 親化合物換算/mL)。

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。

組織内分布；最終投与後の組織中の放射能濃度及び% dose を表 3 に示す。

表 3 ピリダベンを泌乳中に反復経口投与したときの組織中放射能濃度及び分布率（原報告書 Table 6）

組織	[¹⁴ C] 標識体				[¹⁴ C] 標識体			
	0.5 mg/day		20 mg/day		0.5 mg/day		20 mg/day	
	ng/g	% dose	ng/g	% dose	ng/g	% dose	ng/g	% dose
肝臓	4.3	0.8	139	0.7	1.8	0.5	106	0.7
腎臓	1.1	0.0	33.5	0.0	0.7	0.0	19.0	0.0
複合筋肉	-	-	9.3	0.0	-	-	4.9	0.0
三頭筋	0.9	0.0	-	-	ND	ND	-	-
薄筋	2.4	0.0	-	-	ND	ND	-	-
背最長筋	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
複合脂肪	-	-	58.8	0.0	-	-	26.1	0.0
腎周囲脂肪	11.6	0.5	-	-	ND	ND	-	-
腸間膜脂肪	11.6	0.3	-	-	ND	ND	-	-
皮下脂肪	6.5	0.0	-	-	ND	ND	-	-
胆汁	50.6	0.1	2890	0.3	57.5	0.5	1730	0.3
消化管内容物	-	-	1470	58.9	-	-	1640	57.5
腸	40.7	26.7	-	-	38.2	17.9	-	-
胃	6.3	10.4	-	-	3.4	4.0	-	-

濃度の単位は ng 親化合物換算/g (ppb)、分布率は日平均投与放射能に対する比率。

ND : Not detected、0.0 : <0.05

低用量は最終投与 24 時間後の値、高用量は最終投与 5 時間後の値。

理論的的最大残留濃度 (TMRC) に等しい低用量群における残留レベルは、消化管を除き極めて低かった。[¹⁴C] 標識体では、肝臓、腎臓及び筋肉における残留濃度は、全て <10 ppb であり、脂肪の残留濃度は 12 ppb であった。[¹⁴C] 標識体では、全ての組織において、残留濃度は <10 ppb であった。一方、TMRC の 40 倍に相当する高用量群における残留レベルは、低用量群と比較して、比例的に高かった。[¹⁴C] 標識体における残留レベルは、肝臓で 140 ppb、腎臓で 30 ppb、筋肉で 9 ppb、脂肪で 60 ppb であった。[¹⁴C] 標識体における残留レベルは、肝臓で 110 ppb、腎臓で 20 ppb、筋肉で 5 ppb、脂肪で 30 ppb であった。

代謝；尿中代謝物：二次元 TLC によって が確認された。

酸処理によって [¹⁴C] 標識体の水面分の大部分が有機画分に分配されたことから、
が示唆された。

糞中代謝物：二次元 TLC によってピリダベン、 が確認された。 酸処理によって [¹⁴C] 標識体の水面分の大部分が有機画分に分配されたことから、
が示唆された。

肝臓中代謝物：二次元 TLC によってピリダベン、 が確認された。

腎臓・筋肉・脂肪・乳汁中の代謝物：親化合物換算濃度は 50 ppb 以下と低く、代謝物

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

を定量することができなかった。

尿、糞、肝臓中で確認された代謝物を基に泌乳犢⁶における推定代謝経路を以下に示した。

(16)産卵鶏における吸収、分布、代謝及び排泄試験

(資料 No. M-32)

試験機関 :

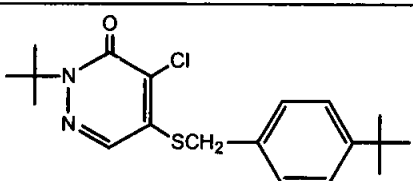
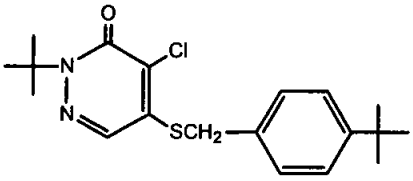
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1994 年

供試標識化合物 :

化学名 ; 2-tert-butyl-5-(4-tert-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2H)-one

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	
[¹⁴ C] ピリダベン		mCi/mmol	

供試動物 : Stirling Ranger 系統産卵鶏、約 20 週齢、1.4-2.1 kg

試験方法 :

投与 ; [¹⁴C]ピリダベンあるいは [¹⁴C]ピリダベンをゼラチンカプセルに添加し、1 日 1 個、8 日間
反復強制経口投与した。

投与量の設定根拠 ;

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	動物番号	1 回あたりの投与量	試料採取時間 (日)
1	[¹⁴ C]	1-10	0.0125 mg (0.033 MBq)	排泄物 : 1、2、3、4、5、6、7、8 組織 (肝臓、皮膚、脂肪、筋肉) : 8 消化管内容物 : 8 ケージ洗液 : 8 卵 : 1 回/日
2	[¹⁴ C]	11-20	1 mg (2.7 MBq)	
3	[¹⁴ C]	21-30	0.0125 mg (0.028 MBq)	
4	[¹⁴ C]	31-40	1 mg (2.2 MBq)	
5	対照区	41-50	-	

分析 ;

分析機器；

液体シンチレーションカウンター (LSC) :

燃焼装置 :

薄層クロマトグラフィー (TLC) :

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) :

結果；

物質収支（排泄）；経時的な累積排泄率及び卵中放射能を表1に示す。

表1 ビリダベン¹⁴Cの各投与後の平均累積排泄率(原報告書 Table 1-8)

試料及び 投与回数	[¹⁴ C] 標識体		[¹⁴ C] 標識体	
	0.0125 mg/day	1.0 mg/day	0.0125 mg/day	1.0 mg/day
排泄物				
1	67.6	59.9	76.3	67.8
2	69.1	61.9	79.8	66.0
3	71.3	62.5	84.5	63.7
4	73.5	62.6	85.2	67.2
5	73.3	65.7	86.8	68.7
6	74.6	68.1	86.4	67.3
7	76.5	71.8	86.1	65.8
8	77.7	69.4*	87.4	61.5*
卵	0.1	0.0	0.0	0.0
ケージ洗浄	3.9	5.2*	6.7	3.2*
組織	8.9	33.5*	7.0	19.2*
合計	90.5	108.1	101.1	83.9

数値は日平均投与放射能に対する比率(%)、0.0 = <0.05

* : 8回目投与5時間後の値

低用量では、合計投与量に対する平均累積回収率は排泄物で 77.7%及び 87.4%であり、ケージ洗浄では 3.9%及び 6.7%であった。卵から回収された放射能は 0.1%以下であった。高用量では、合計投与量に対する平均累積回収率は排泄物で 69.4%及び 61.5%であり、ケージ洗浄では 5.2%及び 3.2%であった。卵から回収された放射能は 0.0%以下であった。

卵中放射能濃度；経時的な卵中放射能濃度を表 2 に示す。

表 2 ピリダベンの各投与後に採取された卵中の親化合物換算放射能濃度（原報告書 Table 9 及び 10）

投与回数	0.0125 mg/day		1.0 mg/day	
	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]
1	ND	ND	1.1	0.3
2	ND	ND	2.5	3.1
3	ND	ND	5.4	4.9
4	ND	ND	5.4	8.5
5	ND	ND	9.2	11.3
6	ND	0.1	10.4	14.9
7	ND	0.2	12.6	16.5
8	0.1	0.1	14.2	19.0

単位は ng 親化合物換算/g

低用量における卵中の最大放射能濃度は 0.2 ng 親化合物換算/g であり、反復投与 6 回以降から検出された。一方、高用量では経時的に放射能濃度の増加が見られ反復投与 8 回目に最大 14.2 ng 親化合物換算/g ([¹⁴C]標識体) 及び 19.0 ng 親化合物換算/g ([¹⁴C]標識体) が検出された。

組織内分布；最終投与後の組織中の放射能濃度を表 3 に示す。

表 3 ピリダベンの反復経口投与後の組織中親化合物換算放射能濃度（原報告書 Table 11）

組織	[¹⁴ C]標識体		[¹⁴ C]標識体	
	0.0125 mg/day	1.0 mg/day	0.0125 mg/day	1.0 mg/day
消化管	24.9	5890	25.3	3320
肝臓	0.2	119	ND	88.6
胸肉	0.1	8.9	ND	9.6
腿肉	ND	10.4	ND	14.5
腹部脂肪	ND	28.3	ND	27.4
皮膚脂肪	ND	27.9	ND	31.1
皮膚	0.1	56.0	ND	42.2

単位は ng 親化合物換算/g、ND : Not detected

低用量は最終投与 24 時間後の値、高用量は最終投与 5 時間後の値。

低用量における残留レベルは、消化管を除き極めて低く、[¹⁴C]標識体では、肝臓、胸肉及び皮膚から最大 0.2 ng 親化合物換算/g 検出され、[¹⁴C]標識体では、検出されなかった。一方、高用量における残留レベルは、両標識体とも同様の残留レベルを示し、消化管を除き肝臓で最も高かった（[¹⁴C]標識体：119 ng 親化合物換算/g、[¹⁴C]標識体：88.6 ng 親化合物換算/g）。肝臓と比較して皮膚中濃度は 42-56 ng 親化合物換算/g であり、脂肪中濃度は約 30 ng 親化合物換算/g、筋肉中濃度は約 10 ng 親化合物換算/g であった。

代謝；

排泄物：メタール抽出液中放射能の 41-53%が酢酸エチル中に分配され、二次元 TLC によってピリダベン、
が確認された。

組織及び臓器：組織及び臓器中放射能分布及び代謝物を表 4 に示す。

表 4 ピリダベンを高用量で反復経口投与したときの組織中放射能分布及び残留成分（原報告書 Table 27-31）

画分及び 代謝物（記号）	肝臓		胸肉		腿肉		脂肪		皮膚	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
[¹⁴ C]標識体										
有機画分	30.3	0.036	55.5	0.005	36.3	0.004	44.7	0.013	15.1	0.008
水面分	30.8	0.037	3.9	0.000	19.1	0.002	22.8	0.006	28.2	0.016
抽出残渣	38.9	0.046	40.7	0.004	44.6	0.004	32.5	0.009	56.7	0.032
合計	100.0	0.119	100.0	0.009	100.0	0.010	100.0	0.028	100.0	0.056
[¹⁴ C]標識体										
有機画分	55.7	0.050	59.5	0.006	49.8	0.007	36.4	0.010	40.8	0.017
水面分	20.7	0.018	13.0	0.001	22.8	0.003	16.4	0.004	7.8	0.003
抽出残渣	23.6	0.021	27.4	0.003	27.4	0.004	47.2	0.013	51.4	0.022
合計	100.0	0.089	100.0	0.010	100.0	0.015	100.0	0.027	100.0	0.042

肝臓では有機画分の二次元 TLC によって

が確認された。

卵：卵中放射能分布を表 5 に示す。

表 5 ピリダベンを高用量で反復経口投与したときの卵中放射能分布(原報告書 Table 32)

卵の面分	[¹⁴ C] 標識体		[¹⁴ C] 標識体	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
有機面分	4.7	0.001	7.1	0.001
代謝物				
水面分	4.3	0.001	6.6	0.001
抽出残渣	91.0	0.013	86.3	0.016
合計	100.0	0.014	100.0	0.019

排泄物及び肝臓中で確認された代謝物を基に産卵鶏における推定代謝経路を以下に示した。

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。

(17) を用いたラット体内における吸収、分布及び排泄試験(単回経口投与、3mg/kg)

(資料 No. M-9a)

試験機関 :

報告書作成年 : 1989 年

申請者注) 植物代謝試験において植物表面から光分解物として本化合物が検出されたため、試験を実施した。

供試標識化合物 :

化学名 ;

標識体 ;

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
		mCi/mmol	
		mCi/mmol	

供試動物 : SD 系ラット、6 週齢、雄、体重 平均 183g

試験方法 :

投与 ; を 1% Tween-80 水溶液に懸濁し、胃ゾンテ[®]を用いて 3mg/kg (1.37-7.12MBq/5ml/kg) の投与量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

投与群及び試料の採取 ;

投与群	標識	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
1		雄 2	物質収支	尿 : 24、48、72、96、120 糞 : 24、48、72、96、120
		雄 3	物質収支	ケージ洗液、餌かす及び屍体(屠殺) : 120
2		雄 2	薬物動力学/組織分布	血液(採取量 : 100 μ l) : 1、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120
		雄 2	薬物動力学/組織分布	各組織(屠殺) : 120

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。

薬物動力学/組織分布実験では、投与後 120 時間に脱血致死させ以下の組織を採取した。血液(血漿)、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、白色脂肪、精巢上体、精巢、胸腺、肺、心臓、肝臓、リンパ節、唾液腺、耳下腺、甲状腺、褐色脂肪、皮膚、眼球、脳、筋肉

結果 :

- 1) 物質収支(尿糞中排泄及び体内残留) ; 経時的に測定した尿、糞、ケージ洗液、餌かす及び屍体の放射能の回収率を表 1 に示す。

表 1 を単回経口投与した雄ラットからの放射能の回収 (原報告書 Table 1)

試料	時間 (h)		
尿	0 - 24		
	24 - 48		
	48 - 72		
	72 - 96		
	96 - 120		
	合計		
糞	0 - 24		
	24 - 48		
	48 - 72		
	72 - 96		
	96 - 120		
	合計		
ケージ洗液	120		
餌かす	120		
屍体	120		
回収率		92.8	100.4

数値は投与放射能に対する%で、投与群はラット 2 例、投与群はラット 3 例の平均値。

排泄は非常に速やかであり、投与後 48 時間以内に投与量の 90%以上が糞尿中に排泄された。投与後 120 時間までに、投与した放射能はほぼ完全に排泄され、その殆どは糞中排泄であった。

- 2) 薬物動力学(血中濃度) ; 経時的に測定した全血中の放射能濃度を表 2 に示す。

投与の場合、投与後 10 時間で最高濃度(0.174 μ g/ml)に達し、48 時間以降は検出限界(0.010 μ g/ml)以下であった。その半減期は、7.1 時間であった。

投与の場合、投与後 3 時間で最高濃度(0.202 μ g/ml)に達し、その半減期は、9.2 時間であった。48 時間以降の血中からの消失はやや緩慢であった。

表2 を雄ラットに単回経口投与したときの全血中の放射能濃度
(原報告書 Table 2)

時間 (h)		
1		
2		
3		
4		
6		
8		
10		
12		
24		
48		
72		
96		
120		

数値の単位は $\mu\text{g eq/ml}$ (換算)で、ラット2例平均値。

- 3) 組織分布；投与後 120 時間における組織中の放射能濃度及び分布を表 3 に示す。

表3 を雄ラットに単回経口投与したときの組織内放射能濃度及び分布
(原報告書 Table 3)

組 織		
血液		
血漿		
脾臓		
膵臓		
副腎		
腎臓		
白色脂肪		
精巣上体		
精巣		
胸腺		
肺		
心臓		
肝臓		
リンパ節		
唾液腺		
耳下腺		
甲状腺		
褐色脂肪		
皮膚		
眼球		
脳		
筋肉		

数値はラット2例の平均値。

単位は $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/ml}$ (換算)。()内は投与放射能に対する%。

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

投与とも最も高い濃度を示したのは白色脂肪(0.039-0.070 $\mu\text{g/g}$)であった。いずれの組織内濃度も極めて低く、組織残留性は認められなかった。