

(11) その他の試験

① ラットを用いた急性皮下毒性試験

(資料No. 6)

試験機関 :

報告書作成年 : 1981年

検体純度 : %

供試動物 : SD (Crj:CD) 系ラット、5 週齢、体重 雄 110~130g 雌 100~120g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体はコーンオイルを用いて 30% (W/V) 懸濁液とし、所定の薬液量を皮下投与した。

観察項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	皮下	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000, 10000	5000, 10000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>10000	>10000
死亡開始及び消失時間	死亡例なし	死亡例なし
症状の発現及び消失時間	5分~6時間	5分~6時間
死亡の認められなかった 最高量 (mg/kg)	10000	10000

死亡 ; 観察期間中に死亡を認めなかった。

一般状態 ; 自発運動の低下が投与後 5 から 10 分に見られた。

肉眼的病理所見 ; 皮下組織で注射した検体の僅かな沈着を見た以外、顕著な毒性所見を認めなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する皮下投与による LD₅₀ 値は、雌雄ともに 10000mg/kg 以上と推定された。

② マウスを用いた急性皮下毒性試験

(資料No. 2)

試験機関 :
報告書作成年 : 1981年

検体純度 : %
供試動物 : ICR (Crj: CD-1) 系マウス、5 週齢、体重 雄 26~29g 雌 19~24g、1 群雌雄各 10 匹
観察期間 : 単回投与後 14 日間観察
試験方法 : 検体はコーンオイルを用いて 10% (W/V) 懸濁液とし、所定薬液量を皮下投与した。
観察項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察した。14 日間の死亡率から LD₅₀ 値を算出した。死亡動物及び観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。
結果 :

投与経路	皮下	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000, 10000	5000, 10000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>10000	>10000
死亡開始及び消失時間	死亡例なし	死亡例なし
症状の発現及び消失時間	5分~5時間	5分~5時間
死亡の認められなかった最高量 (mg/kg)	10000	10000

死亡 : 観察期間中に死亡を認めなかった。

一般状態 : 自発運動の低下が投与後 5 から 10 分に見られた。

肉眼的病理所見 : 皮下組織で注射した検体の僅かな沈着を見た以外、顕著な毒性所見を認めなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する皮下投与による LD₅₀ 値は、雌雄ともに 10000mg/kg 以上と推定された。

③ ラット用いた急性腹腔内毒性試験

(資料No. 7)

試験機関 :
報告書作成年 : 1981年

検体純度 : %
 供試動物 : SD (Crj:CD) 系ラット、5 週齢、
 体重 雄 110~130g 雌 100~120g、1 群雌雄各 10 匹
 観察期間 : 単回投与後 14 日間観察
 試験方法 : 検体はコーンオイルを用いて 30% (W/V) 懸濁液とし、所定の薬液量を腹腔内に投与した。
 観察項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察した。14 日間の死亡率から Litchfield and Wilcoxon 法にて LD₅₀ 値を算出した。全動物について肉眼病理学的検査を行なった。
 結果 :

投与経路	腹腔内	
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1200, 1440, 1728, 2074, 2489, 2987, 3584	1200, 1440, 1728, 2074, 2489, 2987, 3584
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	2680 (2015~3564)	2510 (2164~2912)
死亡開始及び消失時間	2日~7日	2日~7日
症状の発現及び消失時間	5分~7日	5分~7日
死亡の認められなかった 最高量 (mg/kg)	1440	1200

死亡 ; 投与後 2 から 7 日に雄 1728mg/kg 以上、雌 1440mg/kg 以上で認められた。症状は遅延型に発生し、腹臥位姿勢の継続、下腹部の被毛の汚れ、立毛、外界刺激反応の低下、正向反射の消失、弱い緩和な呼吸、削瘦が徐々に悪化した。

一般状態 ; 投与後 10 時間ごろに蹲る姿勢、腹臥位姿勢あるいは腹臥位姿勢の継続、自発運動の低下が認められたが、生存動物では投与 2 から 5 日目の間に正常状態に戻った。
 肉眼的病理所見 ; 肝及び横隔膜表面に注射した検体の僅かな沈着を見た以外、突起すべき変化は無かった。

以上の結果から、本剤のラットに対する腹腔内投与による LD₅₀ 値は、雄 2680mg/kg、雌 2510mg/kg と推定された。

④ マウスを用いた急性腹腔内毒性試験

(資料No. 3)

試験機関 :
報告書作成年 : 1981年

検体純度 : %
供試動物 : ICR (Crj: CD-1) 系マウス、5 週齢、体重 雄 25~29g 雌 19~24g、1 群雌雄各 10 匹
観察期間 : 単回投与後 14 日間観察
試験方法 : 検体はコーンオイルを用いて 10% (W/V) 懸濁液とし、所定の薬液量を腹腔内に投与した。
観察項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察した。14 日間の死亡率から Litchfield and Wilcoxon 法にて LD₅₀ 値を算出した。全動物について肉眼病理学的検査を行なった。

結果 :

投与経路	腹腔内	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	480, 576, 691, 829, 994	480, 576, 691, 829, 994
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	642 (568~725)	雌 641 (583~704)
死亡開始及び消失時間	2日~5日	2日~5日
症状の発現及び消失時間	5分~5日	5分~5日
死亡の認められなかった 最高量 (mg/kg)	480	480

死亡 ; 投与後 2 から 5 日に 576mg/kg 以上で認められた。症状は遅延型に発生し、腹臥位姿勢の継続、外界刺激反応の低下、正向反射の消失、痲話う緩和な呼吸などで徐々に悪化した。

一般状態 ; 投与後 10 時間ごろに蹲る姿勢、腹臥位姿勢あるいは腹臥位姿勢の継続、自発運動の低下が認められたが、徐々に改善され投与後 2 から 5 日には正常に戻った。

肉眼的病理所見 ; 異常所見を認めなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する腹腔内投与による LD₅₀ 値は、雄 642mg/kg、雌 641mg/kg と推定された。

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. 原体中混在物及び代謝物

(1) 急性毒性

① 代謝物のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 14)

試験機関 :
報告書作成年 : 1984年

検体純度 : %
供試動物 : SD (Crj:CD) 系ラット、5週齢以上、体重 雄 130~150g 雌 125~150g、10匹/性/群
観察期間 : 14日間観察
試験方法 : 検体をコーン油に懸濁し、16時間絶食後、単回強制経口投与した。
観察項目 : 症状及び死亡を14日間観察した。体重、摂餌量及び飲水量を投与後14日間毎日1回測定した。全動物について肉眼的病理検査を行ない、以下の臓器について臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣または卵巣

試験結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0, 593, 889, 1333, 2000, 3000, 4500	0, 593, 889, 1333, 2000, 3000, 4500
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	1330 (1000~1769)	1520 (1226~1885)
死亡開始及び終了時間	1日/7日	1日/7日
症状の発現及び消失時間	30分/7日	30分/7日
死亡の認められなかった 最高量 (mg/kg)	593	593

死亡 : 889mg/kg 群以上で投与1日から7日まで認められた。2000及び3000mg/kg 群では雌雄とも8~9匹が、4500mg/kg 群では雌雄とも全動物が死亡した。

死亡例では腹臥位姿勢、腹臥位姿勢の継続、外界刺激反応(音・光)の低下、正向反射の消失、立毛、弱い緩和な呼吸、削瘦等の症状が認められた。

一般状態 : 雌雄に関係なく自発運動の低下または消失、うずくまる姿勢、緩慢な歩行、腹臥位姿勢、立毛が認められた。

体重 : 体重増加抑制あるいは体重減少が、全投与群の雌雄ともに認められ、雄では試験期間中継続した。

摂餌量 : 減少が投与翌日から4日まで、全投与群の雌雄ともに認められた。

飲水量 : 3000mg/kg 群の雄で投与4日~11日まで減少、2000及び3000mg/kg 群雌で投与8日~11日まで増加した。

臓器重量 : 死亡動物の雄で心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣の絶対重量の減少傾向、また雌で脾臓の絶対重量の減少傾向が認められた。また、雌雄ともに脾臓の相対重量の減少傾向が認められた。

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

生存例では、3000mg/kg 群雄で心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巢の絶対重量、脾臓の相対重量の減少傾向が認められたが、雌では変化は認められなかった。

肉眼的病理所見；死亡動物では、胃内容液の貯溜、胃粘膜の出血または前胃出血点、胃粘膜のびらん、脾臓の萎縮等が認められた。

生存例では 1333mg/kg 群以上の雄で脾臓の萎縮、3000mg/kg 群雄で胃粘膜のびらんが認められた。

以上から本剤のラットに対する経口投与による LD₅₀ 値は、雄 1330mg/kg、雌 1520mg/kg と推定された。

② 代謝物Cのラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 15)

試験機関 :
報告書作成年 : 1984年

検体純度 : %
 供試動物 : SD (Crj:CD) 系ラット、5週齢以上、体重 雄 140~160g 雌 110~130g、10匹/性/群
 試験期間 : 14日間観察
 投与方法 : 検体をコーン油に懸濁し、16時間絶食後、単回強制経口投与した。
 観察項目 : 症状及び死亡を14日間観察した。体重、摂餌量及び飲水量を14日間毎日1回測定した。全動物について肉眼的病理検査を行ない、以下の臓器について臓器重量を測定し、対体重比を算出した。
 脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣または卵巣

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、1000、3000、5000	0、1000、3000、5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状の発現及び消失時間	30分/2日	30分/2日
死亡の認められなかった最高量 (mg/kg)	5000	5000

死亡 ; 観察期間中死亡を認めなかった。
 一般症状 ; 雌雄に関係なく自発運動の低下、うずくまる姿勢、腹臥位姿勢が認められた。
 体重 ; 検体による影響は認められなかった。
 摂餌量 ; 5000mg/kg 群雄で投与翌日に減少した。
 飲水量 ; 検体による影響は認められなかった。
 臓器重量 ; 5000mg/kg 群雄の精巣重量が減少した。
 肉眼的病理所見 ; 肺の出血点と子宮水腫が各群で散見された。

以上の結果より、本剤のラットに対する経口投与による LD₅₀ 値は、5000mg/kg 以上であると判断された。

③ 代謝物Gのラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 16)

試験機関 :
報告書作成年 : 1984 年

検体純度 : %
 供試動物 : SD (Crj:CD) 系ラット、5 週齢以上、体重 雄 145~160g 雌 120~140g、10 匹/性/群
 観察期間 : 14 日間観察
 投与方法 : 検体をコーン油に懸濁し、16 時間絶食後、単回強制経口投与した。
 観察項目 : 症状及び死亡を 14 日間観察した。体重、摂餌量及び飲水量を 14 日間毎日 1 回測定した。全動物について肉眼的病理検査を行ない、以下の臓器について臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣または卵巣

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、1000、3000、5000	0、1000、3000、5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始及び終了時間	死亡なし	死亡なし
症状の発現及び消失時間	30分/3日	30分/3日
死亡の認められなかった最高量 (mg/kg)	5000	5000

死亡 ; 観察期間中死亡を認めなかった。

一般状態 ; 雌雄に関係なく自発運動の低下、うづくまる姿勢が認められた。

体重 ; 体重増加抑制あるいは体重減少が 5000mg/kg 群雄で投与翌日より 5 日目まで認められ、その変化は統計学的に有意であった。

摂餌量 ; 5000mg/kg 群雄で投与初期に認められた

飲水量 ; 5000mg/kg 群雄で投与初期に認められた。

臓器重量 ; 絶対重量の変化として、5000mg/kg 群雄で腎臓重量の減少、5000mg/kg 群雌で心臓重量の減少が認められ、相対重量の変化として、3000mg/kg 群雄で腎臓重量の減少及び心臓重量の増加が、5000mg/kg 群雌で心臓重量の減少が認められた。

肉眼的病理所見 ; 検体投与による影響は認められなかった。

以上から、本剤のマウスに対する経口投与による LD₅₀ 値は、5000mg/kg 以上と推定された。

④ 代謝物Hのラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 17)

試験機関 :

報告書作成年 : 1984年

検体純度 : %

供試動物 : SD (Crj:CD) 系ラット、5週齢以上、体重 雄 145~160g 雌 120~140g、10匹/性/群

観察期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体をコーン油に懸濁し、16時間絶食後、単回強制経口投与した。

観察項目 : 一般症状及び死亡を14日間観察した。体重、摂餌量及び飲水量を14日間毎日1回測定した。全動物について肉眼的病理検査を行ない、以下の臓器について臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣または卵巣

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、1000、3000、5000	0、1000、3000、5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状の発現及び消失時間	30分/3日	30分/3日
死亡の認められなかった最高量 (mg/kg)	5000	5000

死亡 : 観察期間中死亡を認めなかった。

一般状態 : 雌雄に関係なく自発運動の低下、うずくまる姿勢が認められた。

体重 : 体重増加抑制あるいは体重減少が1000及び5000mg/kg群の雄で認められ、その変化は統計学的に有意であった。

摂餌量 : 減少が3000mg/kg群の雄を除く全投与群で投与初期に認められた。

飲水量 : 検体による影響は認められなかった。

臓器重量 : 絶対重量の変化として、全投与群の雄で脳重量の減少、5000mg/kg群雌雄で肝臓重量の減少、5000mg/kg群雌で卵巣(左)重量の増加、3000mg/kg群の雌で脳重量の増加が認められた。相対重量の変化として、5000mg/kg群の雌で卵巣(左)重量の増加が認められた。

肉眼的病理所見 : 検体投与による影響は認められなかった。

以上から、本剤のマウスに対する経口投与によるLD₅₀値は、5000mg/kg以上と推定された。

(2) 変異原性

① 代謝物Dの細菌を用いた復帰変異試験

(資料No. 38)

試験機関 :

報告書作成年 : 1988 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) TA1535 株、TA1537 株、TA1538 株、TA98 株、TA100 株及びトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2hcr-株を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホオキシド (DMSO) に溶解し、各濃度 2 枚のプレートを用いた。結果の判定は、対照と比べ 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加を認め、かつ、用量-反応の関係が認められた場合を陽性とした。

陽性対照として、2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド (AF-2)、 β -プロピオラクトン (PPL)、塩酸 9-アミノアクリジン (9AA)、2-アミノアントラセン (2AA) 及び 2-ニトロフルオレン (2NF) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を次表に示した。

検体を処理したいずれのプレートでも陰性対照のプレートと比べ、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質を処理したプレートでは陰性対照のプレートと比べ著明な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

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

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。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2hcr ⁻	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)		-	139	9	20	19	8	13
検体	1	-	140	6	14	26	9	12
	10	-	126	9	16	26	4	17
	100	-	128	8	15	23	7	11
	200	-	143	10	20	16	6	17
	500	-	139	9	12	24	6	13
	1000	-	127	4	15	22	5	14
溶媒対照 (DMSO)		+	133	11	16	25	6	17
検体	1	+	135	7	21	22	11	14
	10	+	141	6	15	18	9	15
	100	+	120	7	20	27	9	14
	200	+	140	8	15	21	7	13
	500	+	135	7	18	21	8	14
	1000	+	118	9	20	26	7	13
陽性 対照	AF-2	0.05	-	1634				
		0.1	-			516		
		0.25	-			886		
	PPL	50	-		1001			
	9AA	200	-				>10000	
2NF	50	-					3914	
2AA	10	+	4001	242	376	3281	506	3281

表中の復帰変異コロニー数は2枚のプレートの平均値

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド PPL : β -プロピオラクトン 9AA : 9-アミノアクリジン 2NF : 2-ニトロフルオレン
2AA : 2-アミノアントラセン

② 代謝物Dの細菌を用いたDNA修復試験

(資料No. 39)

試験機関 :

報告書作成年 : 1988年

検体純度 : %

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) DNA 組み換え修復能機能保持株 (H17rec+) 及び欠損株 (M45rec-) の胞子を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の非存在下で、DNA 損傷の誘発性をストリーク法にて検定した。

検体はジメチルスルホオキシド (DMSO) を用いて溶解し、用量は 2000、1000、500、200、100 及び 20 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の 6 用量とした。陰性対照としてカナマイシンを、陽性対照としてマイトマイシン C を用いた。結果の判定は、M45rec- と H17rec+ の生育阻止帯の差が 2mm 以上認められた場合を陽性とした。

結果 :

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	生育阻止帯 (mm)		差 (mm)	判定
		M45	H17		
溶媒対照 (DMSO)	-	0	0	0	-
検体	20	0	0	0	-
	100	0	0	0	-
	200	0	0	0	-
	500	0	0	0	-
	1000	0	0	0	-
	2000	0	0	0	-
陰性対照 (カナマイシン)	10	8	8	0	-
陽性対照 (マイトマイシン C)	0.1	11	1	10	+

検体は最高濃度 2000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ でも両菌株に全く生育阻止を示さなかった。

一方、陰性対照であるカナマイシンは両菌株に同程度の生育阻止を示した。陽性対照であるマイトマイシン C は両菌株に著明な生育阻止の差を生じた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、DNA 損傷誘発性を有しないものと判断される。

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

3. 製剤

(1) 急性毒性

① 10.0%フロアブルのラットを用いた急性経口毒性試験 (資料No. 11)

試験機関 : (GLP 対応)
報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : 10.0%フロアブル

(組成) キザロホップエチル 10.0%
水、界面活性剤等 90.0%

供試動物 : SD (Crj:CD) 系ラット、1群雌雄各 8 匹
5 週齢 体重 雄 120~146g 雌 90~110g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 局方注射用蒸留水で各濃度に希釈して約 16 時間絶食後胃ゾンデを用いて強制投与した。

観察項目 : 一般症状及び死亡を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を行なった。

試験結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0, 4132, 4545, 5000	0, 4132, 4545, 5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始及び消失時間	1 日	1 日
症状の発現及び消失時間	30 分~2 日	30 分~4 日
死亡の認められなかった 最高量 (mg/kg)	4545	4132

死亡数 ; 投与翌日に 4545mg/kg 投与群の雌で 1 匹、5000mg/kg 投与群の雄で 1 匹見られた。

一般状態 ; 自発運動の低下及びラ音が雌雄ともに認められ、さらに雌で歩行異常及び四肢の麻痺が認められたが、投与 4 日目には生存動物全匹が正常に回復した。

体重 ; 体重増加抑制が雄で各投与群に投与後 3 日目まで、雌で 4132mg/kg 投与群で投与翌日まで 4545 及び 5000mg/kg 投与群で投与後 3 日目まで見られたが、その後は順調な増加が認められた。

肉眼的病理所見 ; 異常所見を認めなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する経口投与による LD₅₀ 値は 5000mg/kg 以上と推定された。

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 10.0%フロアブルのマウスを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 10)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : 10.0%フロアブル

(組成) キザロホップエチル 10.0%
水、界面活性剤等 90.0%

供試動物 : Crj: CD-1 (ICR) 系マウス、5 週齢

体重 雄 21.0~25.1g 雌 17.5~20.9g、1 群雌雄各 8 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 局方注射用蒸留水で各濃度に希釈して約 16 時間絶食後胃ゾンデを用いて強制投与した。

観察項目 : 一般症状及び死亡を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を行なった。

試験結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、5000	0、5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始及び消失時間	2 日	死亡例なし
症状の発現及び消失時間	直後~3 時間後	直後~1 日
死亡の認められなかった 最高量 (mg/kg)	0	5000

死亡数 ; 投与 2 日後に 5000mg/kg 投与群の雄で 1 匹見られた以外死亡は無かった。

一般状態 ; 自発運動の低下及び四肢の麻痺などが雌雄ともに認められたが、投与翌日には正常に回復した。

体重 ; 投与翌日 5000mg/kg 投与群で体重増加抑制が僅かに見られたが、その後対照群と同様の増加が認められた。

肉眼的病理所見 ; 異常所見を認めなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する経口投与による LD₅₀ 値は 5000mg/kg 以上と推定された。

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。

③ 10.0%フロアブルのラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 12)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : 10.0%フロアブル

(組成) キザロホップエチル 10.0%
水、界面活性剤等 90.0%

供試動物 : SD (Crj:CD) 系ラット、7 週齢、体重雄 272~288g 雌 174~189g、1 群雌雄各 8 匹

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : 前日剪毛したラット背部に検体を塗布し、4x5cm のガーゼと 4.5x5.5cm のアルミ箔を重ね貼布し、非刺激性閉鎖テープで覆い、24 時間保持した。
適用期間終了後被覆物を除去、皮膚に残った検体を水で拭き去った。

観察項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察した。投与日、剖検日を含む週 3 回体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施。

試験結果 :

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、2000	0、2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始及び消失時間	死亡例なし	死亡例なし
症状の発現及び消失時間	発現例なし	発現例なし
死亡の認められなかった最高量 (mg/kg)	2000	2000

死亡数 ; 観察期間中に死亡を認めなかった。

一般状態 ; 観察期間中に異常症状を認めなかった。

体重 ; 雌雄ともに順調に増加した。

肉眼的病理所見 ; 異常所見を認めなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する経皮投与による LD₅₀ 値は 2000mg/kg 以上と推定された。

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。

④ 10.0%フロアブルのラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料No. 13)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : 10.0%フロアブル

(組成) キザロホップエチル 10.0%

水、界面活性剤等 90.0%

供試動物 : SD 系ラット、5~7 週齢、体重 雄 210~273g 雌 150~219g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 :

投与群		5	2	3	4	1
名目濃度 (mg/l)		0	98	125	164	244
実際濃度 (mg/l)		0	2.16	2.86	3.11	3.30
粒子径分布 * (累積%)	> 4.7 μm	-	60.9	57.9	67.7	65.1
	\leq 4.7	-	39.1	42.1	32.3	34.9
	\leq 3.3	-	18.4	16.0	9.7	17.4
	\leq 2.1	-	5.8	6.6	3.2	8.7
	\leq 0.65	-	-	-	-	-
空気力学的質量中位径 (μm)		-	5.5	5.2	5.9	5.9
呼吸可能な粒子 (<4.7 μm) の割合 (%)		-	39.1	42.1	32.3	34.9
チャンバー容積 (l)		90				
チャンバー内通気量 (l/分)		1.0				
暴露条件		4 時間、全身暴露				

* カスケードインパクターを用いて 2 回測定した平均値

暴露条件 ; 検体を水で 2 倍に希釈して噴霧した。

対照として空気のみを通気した。

濃度はサンプリング前後のフィルターの重量差により測定した。

観察項目 : 暴露中及び暴露後 14 日間、一般症状及び死亡を観察した。また暴露直前、暴露後 2、3、4、7、10 及び 14 日に体重測定を行った。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼病理学的検査を実施した。また気道を詳細に検査し、肺は取り除き肺:体重比を計算した。

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。

結果 :

投与経路	吸入 (全身)	
	雄	雌
性別		
暴露濃度 (mg/L)	0、2.16、2.86、3.11、 3.30	0、2.16、2.86、3.11、 3.30
LD ₅₀ 値 (mg/L) (95%信頼限界)	3.24 (計算不能)	2.95 (2.65~3.16)
死亡開始及び消失時間	1日~4日	1日~4日
症状の発現及び消失時間	暴露中~14日まで 消失せず	暴露中~14日まで 消失せず
死亡の認められなかった 最高量 (mg/L)	2.86	2.16

死亡 ; 3.30mg/L 群で雄 2 匹、雌全匹死亡。3.11mg/L 群では雌雄とも各 3 匹死亡。2.86mg/L 群では雌で 2 匹死亡が見られた。

一般症状 ; 暴露期間中に呼吸低下が観察され、投与に関連した影響としては疲憊、呼吸困難、立毛、抑圧、踴躍姿勢及び乱れた様相が認められた。

体重 ; 2.16mg/L 暴露群の雌 3 匹を除いて、暴露群の全動物が暴露後に体重低下を示した。雄より雌の方が僅かに良好な体重回復を示す傾向にあったが、観察期間中全体的に、体重増加抑制が見られた。

肉眼病理学的検査 ; 肝の退色化、肺の赤色化、胃腸管の青/黒色化が観察された。

以上の結果より、本剤のラットに対する全身暴露による急性吸入 LC₅₀ 値は、雄 3.24mg/L、雌 2.95mg/L と推定された。

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) 皮膚及び眼に対する刺激性

① 10.0%フロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 22)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : 10.0%フロアブル

(組成) キザロホップエチル 10.0%
水、界面活性剤等 90.0%

供試動物 : New Zealand White 系ウサギ、体重 2.08~2.31kg、1群 3匹

試験期間 : 検体適用後 72 時間観察

試験方法 : 各動物の剪毛した背部皮膚 (6cm²) にガーゼパッチを用い検体 0.5ml を塗布した。また、ガーゼパッチのみを塗布した空試験部位を設けた。塗布後 4 時間に検体を水道水を用いて除去した。なお、6 匹を下記の 2 群に割りつけた。

群	供試動物の配列			動物数
1	頭	検体	空	尾 3
2	頭	空	検体	尾 3

空 ; 空試験部位

観察項目 : 適用終了後 30 分、24、48 及び 72 時間に刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

判定は日本農林水産省「農薬の安全性評価に関する基準」(59 農蚕第 4200 号) に従った。

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*	
			0.5	24	48	72		
1	806	紅斑・痂皮	4	0	1	1	0	0.5
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	807	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0	0.5
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	808	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
2	809	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	810	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	811	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							1.0	
皮膚一次刺激指数 (P. I. I.) *							0.17	

* : 平均刺激性評点及び P. I. I. は 24 時間及び 72 時間後の評点より算出した。

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

適用終了直後(30分後)では紅斑、浮腫ともに全く認められなかった。適用後24時間ではごく軽度の紅斑を示す動物が2匹見られたが、以後漸減し、適用後72時間では皮膚刺激性を示す動物は認められなかった。

以上の結果より、本剤のウサギ皮膚に対する刺激性はほとんどないものと判断された。

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

② 10.0%フロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 19)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : 10.0%フロアブル

(組成) キザロホップエチル 10.0%

水、界面活性剤等 90.0%

供試動物 : New Zealand White 系ウサギ、体重 2.04~2.47kg、9 匹 (非洗眼 6 匹、洗眼 3 匹)

試験期間 : 検体適用後 21 日間観察

試験方法 : 左眼の結膜嚢内に原液 0.1ml を点眼し、右眼は対照とした。3 匹は点眼 2~3 分後に生理食塩液で洗眼し、6 匹は 24 時間後までは洗眼しなかった。

観察項目 : 点眼後 1、24、48 及び 72 時間後及び眼刺激反応が消失するまで角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

判定は日本農林水産省「農薬の安全性評価に関する基準」(59 農蚕第 4200 号) に従った。

結果 : 角膜には変化が認められなかった。虹彩には評点 1 の変化が認められたが処理後 48 時間には消失した。結膜には評点 1 の変化 (陽性効果ではない) が認められたが、48 時間後には消失した。

洗眼群では陽性効果は認められなかった。

観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

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

動物番号	項目	最高評点	点 眼 後 時 間							
			1hr	1日	2日	3日	7日	21日		
非洗眼群	782	角膜	5	0	3	1	1	1	2	
		虹彩	3	0	-	1	1	0	-	
	結膜	発赤	3	0	1	1	1	1	0	
		浮腫	4	1	2	2	2	1	0	
	783	角膜	5	0	3	1	1	1	1	
		虹彩	3	0	-	0	1	0	0	
		結膜	発赤	3	0	2	1	1	1	0
			浮腫	4	1	2	1	2	1	0
	784	角膜	5	0	3	1	1	1	0	
		虹彩	3	0	-	0	1	0	0	
		結膜	発赤	3	0	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	2	1	2	1	0
	785	角膜	5	0	3	1	1	1	1	
		虹彩	3	0	-	1	1	0	0	
		結膜	発赤	3	0	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	2	1	1	1	0
	786	角膜	5	0	3	1	1	0	0	
		虹彩	3	0	-	1	1	0	0	
		結膜	発赤	3	0	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	2	1	1	0	0
787	角膜	5	0	3	1	1	3	1		
	虹彩	3	0	-	1	1	-	0		
	結膜	発赤	3	0	1	1	1	1	0	
		浮腫	4	1	2	1	2	2	0	
合計		90	6	37	23	28	20	5		
平均		15	1	6.17	3.83	4.67	3.33	0.83		
洗眼群 (3匹平均)	角膜	5	0	3	0.67	0.67	0	0		
	虹彩	3	0	-	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1.33	0.67	1	0	0	
		浮腫	4	1	2	1	1	0.33	0	
合計		15	2	6.33	2.33	2.67	0.33	0		

非洗眼群では24時間後に全動物に角膜の混濁、結膜の浮腫、結膜の発赤及び眼脂が認められた。これらの所見は軽減する傾向にあったが、72時間後でも認められ、特に角膜の混濁は21日後でも6匹中4匹に認められた。洗眼群では72時間までは同様であったが、7日以降は3匹中1匹に結膜の浮腫が認められただけであった。

以上の結果から、本剤は強い刺激性を有することが示された。

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。

③ 10.0%フロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 20)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1988 年

検体純度 : 10.0%フロアブル

(組成) キザロホップエチル 10.0%

水、界面活性剤 等 90.0%

供試動物 : New Zealand White 系ウサギ、体重 2~3kg、弱齢成獣、原液 1 匹、希釈液 3 匹/性

試験期間 : 検体適用後 3 日間観察

試験方法 : 原液 0.1ml、あるいは蒸留水で 667 倍 (有効成分換算 150ppm) に希釈した液 0.1ml を右眼の結膜嚢内に点眼し、左眼は対照とした。

観察項目 : 点眼後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

判定は EPA Guideline に従って評価した。

<10.0%フロアブル原液>

項目		最高 評点	投与時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間 [≠]	
原液群 (1 匹)	角膜	5	1	1	1	1	
	虹彩	3	1	1	1	1	
	結膜	発赤	3	3	3	2	2
		浮腫	4	2	3	3	3
		分泌物	3	2	2*	2*	2*

* : 白色濃厚分泌物

≠ : 動物の愛護の見地から屠殺

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。

<10.0%フロアブル 150ppm 希釈液>

動物 番号	項目	最高 評点	点 眼 後 時 間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	19M	角膜	5	0	0	0	0	
		虹彩	3	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
	浮腫		4	0	0	0	0	
	分泌物		3	0	0	0	0	
	20F	角膜	5	0	0	0	0	
		虹彩	3	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	21M	角膜	5	0	0	0	0	
		虹彩	3	0	0	0	0	
結膜		発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
22F	角膜	5	0	0	0	0		
	虹彩	3	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
23M	角膜	5	0	0	0	0		
	虹彩	3	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
24F	角膜	5	0	0	0	0		
	虹彩	3	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
合計		108	6	1	0	0		
平均		18	1.00	0.17	0	0		

原液では、角膜の混濁および軽度の虹彩異常が1~72時間後に認められ、また、著明な結膜発赤、結膜浮腫、分泌物も1~72時間後に認められた。150ppm 希釈液では、1時間後の全動物と、24時間後の1匹に軽度の結膜の発赤が認められただけであった。

以上の結果から、本剤は強い刺激性を有するが、散布時の希釈濃度ではほとんど刺激性がないことが示された。

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。

(3) 皮膚感作性

① 10.0%フロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 24)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : 10.0%フロアブル

(組成) キザロホップエチル 10.0%

水、界面活性剤等 90.0%

供試動物 : Hartley 系クリーンモルモット、体重 250~300g、

検体感作群及び無処置対照群 : 各 20 匹、

0.1%DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) 感作群及び無処置対照群 : 各 10 匹

試験期間 : 26 日間

試験方法 : [Maximization test 法]

投与量設定根拠 ;

感作 ; (1) 皮内注射による第 1 回感作

剪毛した肩甲骨部に以下の様に皮内注射して感作した。

		左肩甲骨部	右肩甲骨部
感作群	上段	FCA ¹⁾ 0.05ml	FCA 0.05ml
	中段	検体生理食塩水 200 倍希釈液 又は 0.1% DNCB 液 0.05ml	検体生理食塩水 200 倍希釈液 又は 0.1% DNCB 液 0.05ml
	下段	検体 200 倍希釈と FCA との乳化液 又は 0.1%DNCB 液と FCA との混合液 0.1ml	検体 200 倍希釈と FCA との乳化液 又は 0.1%DNCB 液と FCA との混合液 0.1ml
無処置群		FCA 0.05ml	FCA 0.05ml

1) FCA: Freund's complete adjuvant

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) 貼付による第2回感作

第1回感作から6日後に肩甲骨部を再び剪毛後、約0.5g/動物の10%ラウリル硫酸ナトリウム含有白色ワセリンを塗布した。

24時間後に除去し、同一部位に検体の20倍希釈液または0.1%DNCB液を各々0.2mlずつ塗布したビニール濾紙(3×3cm)をあて、48時間閉塞貼付して感作した。

惹起 ; 貼付による感作から2週間後に側腹部を剪毛及び剃毛し、以下の抗原を塗布したビニール濾紙(3×3cm)をあて24時間閉塞貼付して誘発した。

	左側腹部	右側腹部
検体感作群	検体の20倍希釈液 0.2ml	溶媒の20倍希釈液 0.2ml
0.1%DNCB感作群	0.1%DNCB液 0.2ml	オリーブ油 0.2ml
無処置群	それぞれ同量の抗原を処置群と同様に貼付	

判定評価 : 閉塞貼付から24及び48時間後に各側腹部の皮膚の状況を以下の基準で観察した。
皮膚反応の評価

肉眼的になし	0
軽度またはまばらな紅斑	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑及び浮腫	3

結果 :

	使用動物数	感作Ⅰ、 第1日 (皮内注射)	感作Ⅱ、 第7日 (経皮塗布)	惹起、第24日 (経皮塗布)	感作反応動物								陽性動物数	陽性反応率		
					24時間(第25日)				48時間(第26日)							
					皮膚反応評点				皮膚反応評点							
		0	1	2	3	0	1	2	3							
検体	感作群	20	検体20倍希釈液 0.05ml	検体20倍希釈液 0.2ml	左	検体20倍希釈液 0.2ml	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0%
					右	溶媒20倍希釈液 0.2ml	20	0	0	0	20	0	0	0		
	対照群	20	FCA 0.05ml	検体20倍希釈液 0.2ml	左	検体20倍希釈液 0.2ml	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0%
					右	溶媒20倍希釈液 0.2ml	20	0	0	0	20	0	0	0		
陽性物質	感作群	10	0.1%DNCB 0.05ml	0.1%DNCB 0.2ml	左	0.1%DNCB液 0.2ml	0	0	0	10	0	0	5	5	10	100%
					右	オリーブ油 0.2ml	10	0	0	0	10	0	0	0		
	対照群	10	FCA 0.05ml	0.1%DNCB 0.2ml	左	0.1%DNCB液 0.2ml	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0%
					右	オリーブ油 0.2ml	10	0	0	0	10	0	0	0		

検体感作群及び対照群のいずれにおいても紅斑は認められなかった。

一方、陽性物質として用いた0.1%DNCB感作群において0.1%DNCB液を貼付して反応を誘発すると、全動物に紅斑あるいは浮腫がみられたが、オリーブ油を貼付した対照群では紅斑は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性であると判断した。

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

4. 参考

①

(参考資料11)

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

(参考資料12)

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

③

(参考資料13)

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

④

(参考資料14)

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。

⑤

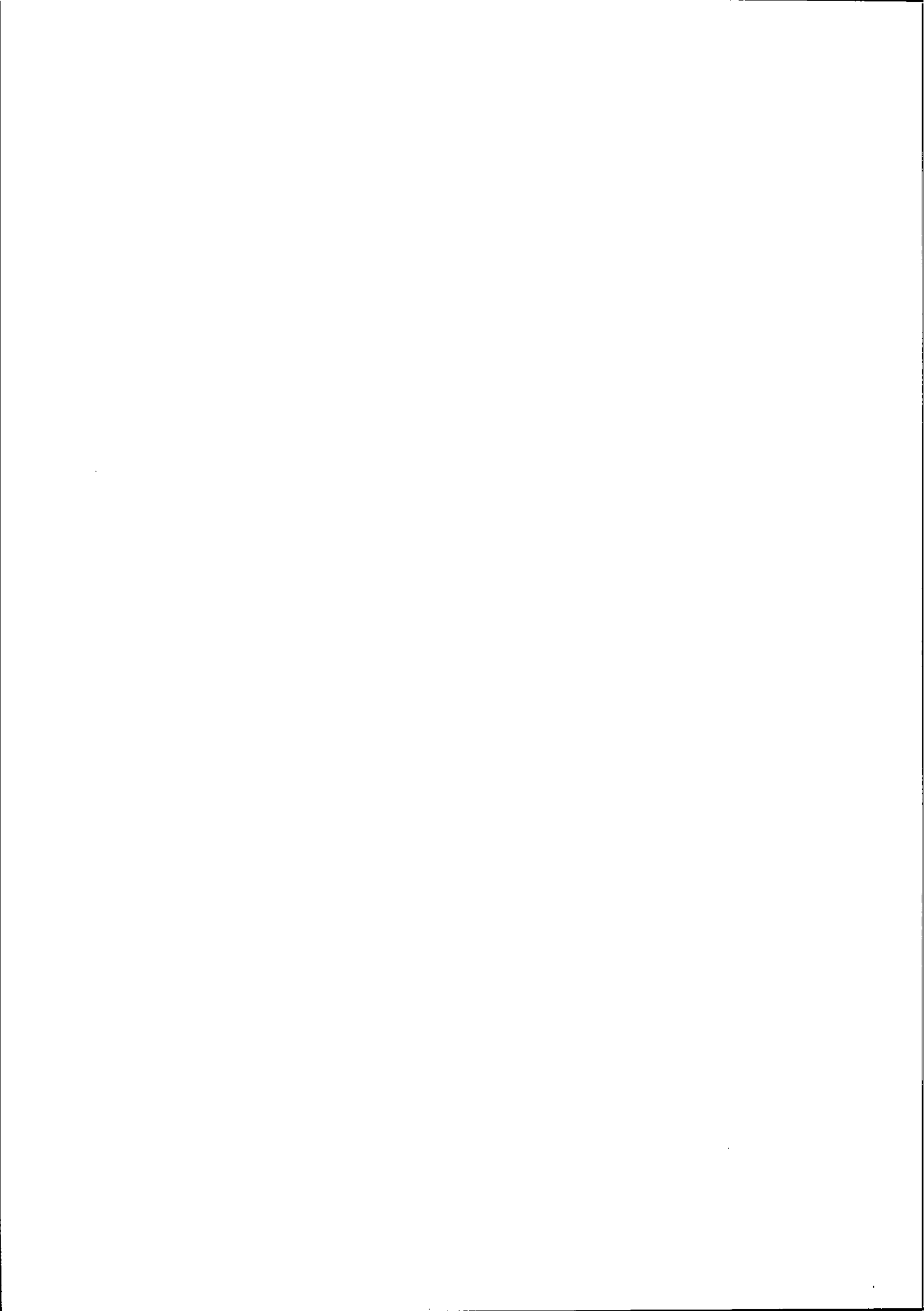
(参考資料15)

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

(参考資料16)

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。



IX. 動物、植物及び土壌等における代謝分解

【代謝分解試験一覧表】

資料 No	試験の種類 及び項目	供試 動物等	投与方法・処理量	結果	試験機関 (報告書作成年)	頁
M1	動物における代謝 試験 単回経口投与後の 吸収、分布、排泄及 び代謝	SD系 雌雄ラット	キゾロホップエシル及 び キゾロホップエシル 経口 1.5mg/kg、単回	投与後7日間で尿中25~43%、 糞中57~69%排泄 血中濃度半減期 20時間 主要分布臓器 血液、肝、腎 主要代謝物	(1985年)	5
M2	動物における代謝 試験 単回経口投与後の 吸収、分布、排泄及 び代謝	SD系 雌雄ラット	キゾロホップエシル及 び キゾロホップエシル 経口 160mg/kg、単回	投与後7日間で尿中8~26%、 糞中7~86%排泄、胆汁排泄が主経路 血中濃度半減期 19~27時間 主要分布臓器 血液、肝、腎 主要代謝物	(1985年)	11
M3					(1985年)	
M4	動物における代謝 試験 反復投与における 組織蓄積性と代謝 分解	SD系 雌雄ラット	キゾロホップエシル 経口 1.5mg/kg/day 28日間反復投与	組織蓄積性小さい。 血漿、肝における主要代謝物は、	(1985年)	17
M5	動物における代謝 試験 未知代謝物AM-2の 同定	SD系 雌雄ラット	キゾロホップエシル及 び キゾロホップエシル 経口 100mg/kg	排泄物中より と同定した。	(1986年)	22
M6	動物における代謝 試験 の代謝	SD系 雌雄ラット	キゾロホップエシル及 び 経口 1.5mg/kg、単回 肝 9000×g 上清	の血中濃度動態、組織内濃度、 代謝分解はキゾロホップエシルと極めて類似。	(1988年)	23
*1 M18	動物における代謝 試験 脂肪中 代謝物 の検討	SD系 雌雄ラット	キゾロホップエシル 脂肪 500×g 上清		(1990年)	26
*1 M19	動物における代謝 試験 反復投与における 組織蓄積性	SD系 雌雄ラット	キゾロホップエシル 経口 160mg/kg/day 1、3、7、14日間 反復投与	各最終投与後の組織内濃度消失速度は単回 投与と類似した。高用量においても組織蓄積 性小さい。	(1983年)	29
*2 M20	動物における代謝 試験 単回投与後の血中 動態及び胆汁排泄	SD系 雌雄ラット	キゾロホップエシル 経口 1.5、10、30、50、100 及び160mg/kg、単回	血中放射能濃度のCmax及びAUCは1.5~ 50mg/kgの範囲で用量相関性あり。 この用量範囲で吸収率90%以上と推定。	(1998年)	32
M7	植物における代謝 試験 吸収、移行及び代謝	大豆	葉面処理 1000ppm	子実中への移行量は極めて少なかった。大部 分は未変化体として処理部位にとどまった。 主要代謝物は であった。	(1984年)	38
M8	植物における代謝 試験 吸収、移行及び代謝	大豆	葉面処理 500ppm	大豆子実中の主要残留成分は であった。	(1985年)	41
M9	植物における代謝 試験 吸収、移行及び代謝	大豆	土壌処理 2ppm	根からの吸収移行量は極めて少なかった。	(1985年)	43

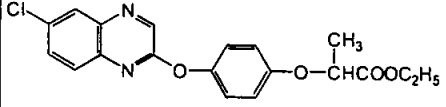
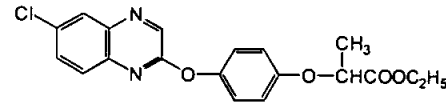
【代謝分解試験一覧表（続き）】

資料 No	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与方法・処理量	結果	試験機関(報告書作成年)	頁
M10	植物における代謝試験 吸収、移行及び代謝	甜菜	葉面処理 1000ppm	処理部位に親化合物が比較的安定に存在した。尚、吸収、移行性は極めて少なかった。	(1984年)	45
M11	植物における代謝試験 吸収、移行及び代謝	ばれいしょ	葉面処理 500ppm	処理部位に親化合物が比較的安定に存在した。尚、吸収、移行性は極めて少なかった。	(1985年)	48
*3 M26	植物における代謝試験 吸収、移行及び代謝	トマト	茎葉処理 480ppm (448g ai/ha)	処理された茎葉部から果実への移行性が確認され、 が検出された。	(1991年)	51
*3 M27	好氣的湛水土壌中 運命試験	砂土 シト質壌土	188g ai/ha (0.094mg/50cm ²)、10℃	半減期：2日以内 主要分解物：	(1994年)	58
M12	好氣的及び嫌氣的 土壌中運命試験	シト質壌土 軽壌土	2ppm、30℃	半減期：1日以内 主要分解物：	(1985年)	65
M15	加水分解運命 (キザ'ロップ'エフル)	蒸留水、 滅菌蒸留水、 pH2、5、7、9 滅菌緩衝液	0.2ppm、5及び25℃	分解：蒸留水、7pH性 安定：滅菌蒸留水、酸性、中性 主要分解物：	(1985年)	68
*3 M23	加水分解試験					71
*3 M24	水中光分解運命	pH5滅菌緩衝液	0.05ppm、25℃、 16W/m ² (300-400nm)	半減期：69日 分解物（主要分解物なし）：	(1991年)	72
*3 M25	水中光分解運命	滅菌自然水	0.1ppm、25℃、 300W/m ² (300-800nm)	半減期：0.7日 主要分解物：	(2001年)	75
*3 M21	土壌吸着試験 (キザ'ロップ'エフル)	壌土 シト質壌土 壌土 砂土	土壌/水=1/5、25℃、 0.08 mg/Lのみ使用	キザ'ロップ'エフルの への分解が速やかで あり、吸着等温試験の実施は不可。1濃度で の直接法によるKocは982-1740。	(2002年)	79
*3 M22	土壌吸着性				(2002年)	82
M13 参考	土壌吸着試験	砂質壌土 砂土 シト質壌土 軽壌土	キザ'ロップ'エフル につ いて吸脱着性を比較	70インドリット有機炭素吸着係数の平均値： キザ'ロップ'エフル；1816 吸着性比較： キザ'ロップ'エフル	(1985年)	85
M14 参考	土壌移動性	砂質壌土 砂土 シト質壌土 軽壌土	土壌薄層クロマトグラフィー 法	Rf値比較による移動性	(1985年)	
M16 参考	光分解（水中）	pH7滅菌緩衝液	0.2ppm 紫外線(365nm)照射	急速に分解 半減期 3-6時間	(1985年)	88
M17 参考	光分解（土壌表面）	土壌薄層	0.4μg/cm ² 紫外線(365nm)照射	3日間速やか、それ以降穏やかに分解 半減期 14-30時間	(1985年)	

申請者注)

- *1：資料 No. M18 及び No. M19 は、残留農薬安全性評価委員会の要望事項に基づき平成 2 年 6 月 7 日に申請者が提出した。
- *2：資料 No. M20 は、ラットにおける吸収率推定のために平成 10 年 10 月 28 日に申請者が追加提出した。
- *3：資料 No. M21～M27 はキザ'ロップ'エフル対応で申請者が平成 12 年以降に追加提出した。

【代謝分解物一覧表】

記号	由来	略称等	化学名	構造式
A	親化合物	キサ ^o ロホッフ ^o エチル (NC-302)	ethyl 2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy) phenoxy] propionate エチル=2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオネート	
A'	親化合物	キサ ^o ロホッフ ^o -P-エチル (NC-302D)	ethyl (R)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy) phenoxy] propionate エチル=(R)-2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオネート	

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。

キサロホッフエルの代謝分解試験に使用した標識化合物について

1. 標識化合物

代謝分解試験に供試するため、キサロホッフエル（ラセミ体）とキサロホッフエル（ラセミ体）の2種の標識化合物を合成した。

キサロホッフエル また、トマト代謝及び好気湛水土壌代謝試験ではR体（キサロホッフエル-P-エル）の標識体を使用した。

尚、土壌吸着試験では、キサロホッフエル を加水分解してを合成して供試した。

2. 標識位置設定理由

3. 標識化合物の名称

本抄録中では 標識化合物の名称を以下のように表記した。

キサロホッフエル：	キサロホッフエルあるいは	標識体
キサロホッフエル：	キサロホッフエルあるいは	標識体
キサロホッフエル-P-エル：	キサロホッフエル-P-エルあるいは	標識体
キサロホッフエル-P-エル：	キサロホッフエル-P-エルあるいは	標識体

1. 動物における代謝試験

(1) ラットにおける代謝 (1.5mg/kg、単回経口投与)

資料No. M1

試験機関

報告書作成年 1985年

供試標識化合物 : キザ・ロホップ・エチル

比放射能 ;
放射化学的純度 ;

キザ・ロホップ・エチル

比放射能 ;
放射化学的純度 ;

化学名 ; エチル=2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェニル]プロピオン酸

供試動物 : SD系雌雄ラット (5週齢)

		標識体	標識体
排 泄		雄 5匹	雄 5匹
		雌 5匹	—
血液中濃度		雄 5匹	—
		雌 5匹	—
体内 分布	24時間後	雄 5匹	—
		雌 5匹	—
	168時間後	雄 ; 血液中濃度測定に 用いたラットを使用	—
		雌 ; "	—

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

方法： 両標識体をそれぞれ非標識体で希釈し、1%Tween 80に懸濁させ、1.5mg/kg(約5 μ Ci/ml/140g体重)の割合で雌雄のラットに単回経口投与した。投与後所定時間に、放射能の排泄、血液中濃度、体内分布及び代謝分解物を調べた。

申請者注) 1.5mg/kgの用量は、ラットに何らの影響も及ぼさない低用量として設定された。

1) 排泄； 投与後、尿、糞を毎日7日間採取し、各々の放射能を測定した。呼気は投与後1日まで採取、測定した。呼気には放射能が検出されなかったため、それ以後の採取は行わなかった。また、投与7日後にラットをと殺し、屍体中放射能を測定した。

2) 血液中濃度； 単回投与後0.25、1、3、6、9、24、48、72、96、120、144及び168時間に尾静脈より採血し、血液中の放射能を測定した。

3) 体内分布； 単回投与後24時間にラットをと殺し、また、1)の血液中濃度測定に用いたラットを投与後168時間目にと殺し、以下の組織を採取して各組織中の放射能を測定した。

全血、血漿、肝、腎、心、肺、脳、脂肪、精巣または卵巣、精巣上体又は子宮、膵、脾、眼球。

4) 代謝物の分析；

5) 放射能の測定；液体試料は直接乳化シンチレーターを加えて、固体試料は、試料燃焼装置にて燃焼処理後、液体シンチレーションカウンター(LSC)にて測定した。

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

結果：

1) 排泄； 雄ラットに ^{14}C ホップ・Iフルあるいは ^{14}C ホップ・Iフルを投与した場合、両標識体とも、7日以内に投与量の93%以上が尿糞中に排泄された。雌ラットに ^{14}C ホップ・Iフルを投与した場合も、7日間で100%が排泄された（表1及び表2）。呼気中には放射能は検出されなかった。投与放射能の回収率は、97%~101%であった（表1）。

表1 投与後7日間の尿、糞、呼気排泄及び屍体残留率

(投与量に対する%)

	^{14}C ホップ・Iフル		^{14}C ホップ・Iフル
	雄	雌	雄
尿	27.38	42.53	25.39
糞	68.97	57.24	68.08
呼気	<0.01	<0.01	<0.01
屍体	2.95	1.01	3.78
合計	99.29	100.78	97.26

表2 尿及び糞中排泄率

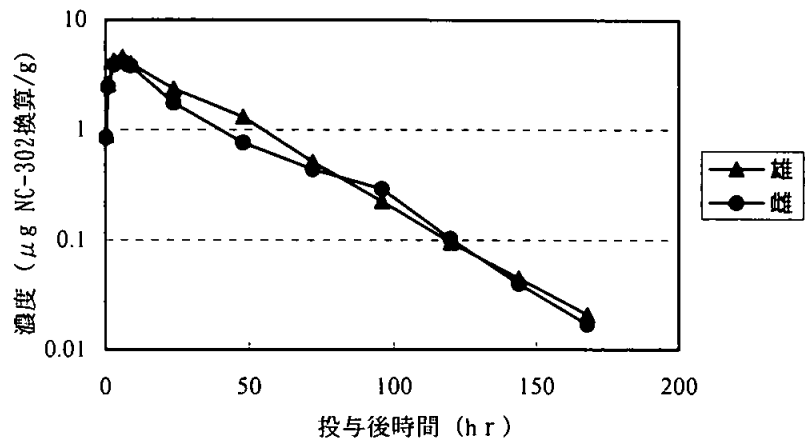
(投与量に対する%)

投与後日数	^{14}C ホップ・Iフル						^{14}C ホップ・Iフル		
	雄			雌			雄		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0 - 1	9.06	19.83	28.89	22.92	25.00	47.92	10.04	26.05	36.09
1 - 2	8.39	25.94	34.33	9.35	17.60	26.95	7.49	22.02	29.51
2 - 3	5.14	12.96	18.10	5.41	9.25	14.66	3.63	10.45	14.07
3 - 4	2.49	5.98	8.47	2.90	3.58	6.48	2.19	4.74	6.92
4 - 5	1.24	2.45	3.69	1.24	1.16	2.41	1.02	2.60	3.61
5 - 6	0.70	1.20	1.90	0.53	0.46	0.99	0.64	1.42	2.06
6 - 7	0.35	0.61	0.96	0.19	0.19	0.37	0.40	0.81	1.21
合計	27.38	68.97	96.35	42.53	57.24	99.77	25.39	68.08	93.48

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) 血液中濃度；投与後6時間に最高値(雄ラット4.60 $\mu\text{g/g}$ 、雌ラット4.19 $\mu\text{g/g}$)に達したのち減少し、168時間後には最高濃度の0.5%以下(雄ラット0.021 $\mu\text{g/g}$ 、雌ラット0.017 $\mu\text{g/g}$)まで低下した。血中濃度の半減期は雄ラット、雌ラットともに20時間であった(図1)。

図1 血液中放射能濃度推移



3) 体内分布；雄ラットの投与後24時間での組織内濃度は血漿(4.30 $\mu\text{g/ml}$:サ'ロップ'イフル換算)が最も高く、次いで全血、腎、肝の順であり、測定した13組織中、脳が最も低かった。各組織内濃度は投与後168時間にはすべて0.05 $\mu\text{g/g}$ 以下に減少した。

雌ラットにおける組織内濃度は脂肪を除き、各時間で雄ラットより低かった(表3)。

4) 代謝分解物； サ'ロップ'イフル投与後0-48時間の尿及び糞中から少なくとも5種類の化合物が検出された(表4)。

主要代謝物は [] であり、他に [] が認められた。糞中には、未変化のサ'ロップ'イフル(記号A)が少量検出された。血漿、肝、腎における主要代謝物は [] であった(表5)。

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。

表3 組織内濃度 (キザ'ロップ'エフル)

[μg (キザ'ロップ'エフル換算)/ml, g]

	雄		雌	
	投与後時間			
	24hr	168hr	24hr	168hr
全血	2.55 (10.289)	0.02 (0.109)	1.60 (6.803)	0.02 (0.098)
血漿	4.30 (9.022)	0.04 (0.113)	2.58 (6.187)	0.03 (0.083)
肝	1.30 (2.057)	0.02 (0.043)	0.68 (1.188)	< 0.01 (<0.020)
腎	1.79 (0.790)	0.02 (0.012)	1.22 (0.551)	0.03 (0.016)
心	0.59 (0.126)	< 0.01 (<0.003)	0.41 (0.090)	< 0.01 (<0.003)
肺	0.74 (0.168)	< 0.01 (<0.003)	0.47 (0.131)	< 0.01 (<0.003)
脳	0.05 (0.016)	< 0.01 (<0.004)	0.03 (0.014)	< 0.01 (<0.005)
膵臓	0.46 (-)	< 0.01 (-)	0.32 (-)	< 0.01 (-)
脾臓	0.27 (0.032)	< 0.01 (<0.002)	0.18 (0.026)	< 0.01 (<0.002)
眼球	0.15 (-)	< 0.01 (-)	0.13 (-)	< 0.01 (-)
精巣	0.48 (0.257)	< 0.01 (<0.007)	-	-
精巣上体	0.75 (-)	0.01 (-)	-	-
卵巣	-	-	0.46 (-)	0.01 (-)
子宮	-	-	0.66 (0.018)	< 0.01 (<0.000)
脂肪	0.42 (1.324)	0.05 (0.212)	0.58 (1.927)	0.03 (0.114)

申請者注) ()内の数値は、申請者が計算して投与量に対する分布率 (%) を示した。

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。

表4 投与0～48時間の尿及び糞における代謝物 (α -ロップェル、雌雄ラット)
(投与量に対する%)

化合物	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
A (親化合物)	<0.1	6.6	6.6	<0.1	5.3	5.3
合計	17.5	45.7	63.2	32.3	42.6	74.9

表5 投与24時間後の血漿、肝及び腎における代謝物 (α -ロップェル、雌雄ラット)
(試料中 に対する%)

化合物	雄			雌		
	血漿	肝	腎	血漿	肝	腎
A (親化合物)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

(2) ラットにおける代謝 (160mg/kg、単回経口投与)

資料No. M2、資料No. M3

試験機関

(No. M2)

試験機関

(No. M3)

報告書作成年 1985年

供試標識化合物 : キザ'ロホッフ'エフル

比放射能 ;
放射化学的純度 ;

キザ'ロホッフ'エフル

比放射能 ;
放射化学的純度 ;

化学名 ; エフル=2-[4-(6-クロロキキリル-2-イルオキシ)フェニル]プロピオン酸

供試動物 : SD系ラット (5週齢)

		標識体	標識体
排泄	糞、尿、呼気	雄 5匹 雌 5匹	雄 3匹 —
	胆汁	雄 4匹	—
体内分布	組織内濃度	1群 雄 5匹 1群 雌 5匹	— —
	全身 オートラジオグラフィ	1群 雄 1匹	—

方法 : 両標識体をそれぞれ非標識体で希釈し、1%Tween 80に懸濁させ、160 mg/kg(約5 µCi/ml/135gラット)の割合で雌雄ラットに単回経口投与した。所定時間後、放射能の吸収、分布、排泄及び代謝を調べた。

申請者注) 投与量160 mg/kgは、ラットに影響を及ぼす高用量として設定した。

(1) 排泄； 投与後、尿、糞及び呼気を毎日に7日間採取し、各々の放射能を測定した。また投与7日後にラットをと殺し、屍体中放射能を測定した。

胆汁排泄実験では、ラットの胆管にポリエチレンチューブを挿入し、投与後6時間毎に24時間まで胆汁を採取し、放射能を測定した。

(2) 体内分布； 投与後0. 25、1、3、6、9、24、72、120及び168時間に各々ラットをと殺し、次の組織を採取して放射能濃度を測定した。

全血、血漿、肝、腎、(心)、(肺)、脳、副腎、脂肪、精巣または卵巣、精巣上体または子宮、(脾)、(膵)、(眼球)、(耳下腺)、(胸腺)、(皮膚)、(唾液腺)、(筋肉)、(大腿骨)、(褐色脂肪)、(リンパ節)、(血管)、(消化管)

(カッコ内は雄のみ測定)。

全身オートラジオグラフィーは以下の方法に準じて行なった。経口投与後0. 25、1、6、24、72、120及び168時間に各ラットをと殺し、 -70°C のドライアイス/アセトン中で凍結固定した。マイクロトームにより $50\ \mu\text{m}$ の切片を作製し、乾燥後X線フィルムに密着し、全身オートラジオグラムを得た。

(3) 代謝物の分析；

結果：

(1) 排泄；投与後7日間に回収された放射能は94%~102%であった。糞中排泄が主要であり、73%~85%であった。呼気中排泄は認められなかった。標識位置による違いはなかったが、尿中排泄率に若干性差が認められた。投与7日後のラット屍体より2~3%の放射能が検出された(表1)。

表1 投与後0~7日間の尿、糞、呼気、被毛及び屍体中放射能回収率
(投与量に対する%)

	標識体		標識体
	雄*	雌*	雄**
尿	7.96	26.24	8.16
糞	85.46	72.60	81.33
呼気	<0.01	<0.01	<0.01
被毛	1.09	1.22	1.06
屍体	2.66	1.91	3.13
合計	97.16	102.00	93.68

* : 5匹の平均値、** : 3匹の平均値

糞尿中への排泄は、投与後5日間でほぼ完了した(表2)。

投与後24時間までの胆汁中に22%が排泄され、糞中排泄には胆汁排泄の寄与が考えられた(表3)。

表2 尿及び糞中排泄率

(投与量に対する%)

投与後日数	標識体						標識体		
	雄			雌			雄		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0 - 1	2.97	52.86	55.83	7.60	34.67	42.27	2.96	52.11	55.07
1 - 2	2.35	20.32	22.67	8.94	23.95	32.89	2.50	20.49	22.99
2 - 3	1.48	7.40	8.88	5.43	8.65	14.08	1.29	4.93	6.22
3 - 4	0.63	2.64	3.27	2.36	3.55	5.91	0.63	1.90	2.53
4 - 5	0.26	1.24	1.50	1.17	1.03	2.20	0.37	1.00	1.37
小計	7.69	84.46	92.15	25.50	71.85	97.35	7.75	80.43	88.18
5 - 6	0.18	0.63	0.80	0.41	0.46	0.87	0.25	0.52	0.77
6 - 7	0.09	0.36	0.45	0.33	0.30	0.63	0.16	0.37	0.53
合計	7.96	85.46	93.40	26.24	72.60	98.85	8.16	81.32	89.48

表3 胆汁排泄率 (標識体)

(投与量に対する%)

投与後時間	排泄率
0-6	5.56
6-12	6.51
12-18	6.24
18-24	4.04
0-24	22.35

(2) 体内分布：経時的組織内濃度の推移を表4に示した。

雌雄ラットとも、最も高い濃度を示した組織は血漿で、次いで、肝、全血、腎の順であり、他に副腎、心臓、肺が比較的高い濃度を示した。脳内濃度は最も低かった。脂肪を除く各組織内濃度は、血中濃度と非常に高い正の相関を示しており、各組織からの放射能消失速度は血中の消失速度とほぼ類似していた。

血中濃度の半減期は、雄ラットで27時間、雌ラットで19時間であった。

また全身オートラジオグラムでは得られた組織内濃度結果を支持していた。

表4 組織内濃度推移 (標識体投与、雌雄ラット)

[μg (キサロホッフエール換算)/ml, g]

組織	雄ラット					雌ラット			
	1hr	6hr	9hr	24hr	168hr	1hr	9hr	24hr	168hr
血漿	112.0	233.8	231.7	158.6	4.6	102.4	347.1	212.4	2.2
全血	77.1	182.8	179.9	112.7	3.2	72.2	256.0	149.8	1.1
肝	71.0 (1.587)	199.4 (4.995)	193.4 (4.770)	109.4 (3.239)	4.4 (0.169)	74.7 (1.697)	287.3 (6.223)	160.3 (3.357)	1.0 (0.029)
腎	46.9 (0.278)	104.2 (0.607)	119.2 (0.697)	86.0 (0.524)	5.5 (0.038)	52.9 (0.275)	168.5 (0.837)	105.5 (0.490)	1.5 (0.009)
心	26.0	68.7	74.3	38.9	0.8	-	-	-	-
肺	25.1	69.8	71.6	39.2	1.3	-	-	-	-
脳	1.8	4.6	4.8	2.4	<0.1	1.5	6.7	3.1	<0.1
脾臓	12.1	35.2	33.9	17.9	0.1	-	-	-	-
副腎	27.3	74.0	71.9	44.5	6.2	22.3	122.3	59.0	1.7
筋肉	9.6	31.4	27.1	14.2	0.8	-	-	-	-
脂肪	10.2	24.4	30.0	36.6	17.4	9.4	36.7	37.4	13.3
精巣 (卵巣)	8.6	43.3	41.5	23.0	0.5	21.6	117.9	61.4	2.3

- : 未測定、() : 分布率 (%投与量)、Tmax : 雄ラット6hr、雌ラット9hr

申請者注) 申請者は、結果の評価に大きな影響を与えないと判断し、原報告書に記載されている、雄の0.25、3、72、120hr、雌の0.25、3、6、72、120hrの結果を省略した。

(3) 代謝物の分析：

尿及び糞；糞中には未分解のサロップエフルが投与量の31～39%存在したが、尿中からは検出されなかった。尿糞中の主要代謝物は であった (表5)。

標識由来の水溶性代謝物として、尿中から が検出された。他に 等が少量認められた。

胆汁； が主要代謝物であり、サロップエフルは検出されなかった。

血漿、肝、腎及び脳；試料中放射能の73%以上は であった。他に が少量検出された (表6)。

脂肪； が78%以上を占めた。
代謝物を約1%検出した。

申請者注) 脂質複合体については、資料No. M18において検討し、その構造を と推定した。但し、本代謝物は脂肪中放射能の約1%に過ぎなかった。

表5 投与後0～48時間の尿及び糞における代謝物比率

(投与量に対する%)

化合物	標識体						標識体		
	雄			雌			雄		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
A(親化合物)	<0.01	22.48	22.48	<0.02	22.64	22.64	<0.01	24.10	24.10
合計	5.32	73.18	78.50	16.54	58.62	75.16	5.46	72.60	78.06

表6 血漿、肝、腎、脳及び脂肪における代謝物 (標識体、投与後6時間) (試料中 に対する%)

化合物	雄					雌				
	血漿	肝	腎	脳	脂肪	血漿	肝	腎	脳	脂肪
A (親化合物)	<0.1	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	ND

ND : 検出されず

ラットにおける推定代謝経路を以下に示した。

* : 資料 No. M18 より

(3) ラットにおける代謝

(1.5mg/kg/day、28日間連続投与における組織への蓄積性及び代謝)

資料No. M4

試験機関

報告書作成年 1985年

供試標識化合物： キゾロホッフエチル

比放射能；
放射化学的純度；

化学名；エチル=2-[4-(6-クロキキサリン-2-イルオキシ)フェニル]プロピオン酸

供試動物：SD系ラット(5週齢)

			標識体
血液中濃度			雄 3頭 雌 3頭
組織内濃度	1回投与	投与後24時間測定群 投与後72、120及び168時間測定群	雄 5頭 1群 雄 4頭
	連続投与	投与後24時間測定群 投与後72、120及び168時間測定群 全身オートラジオグラフィー	雄 5頭 1群 雄 4頭 1群 雄 1頭

方法： 標識体を非標識体で希釈し、1% Tween80に懸濁させ、1.5mg/kg/day(約15 μ Ci/kg/day)の割合で雌雄のラットに1日1回、28日間連続経口投与後、以下の項目について調べた。1回経口投与後のラットについても同様に調べ1回と28回投与後の動態について比較検討した。

- 1) 血液中濃度；毎回投与後24時間(次回投与直前)と最終投与後24、48、72、96、120、144及び168時間に尾静脈より採血し、血液中の放射能を測定した。
- 2) 組織内濃度；最終投与後24、72、120及び168時間にラットをと殺し、次の組織を採取して各組織中の放射能を測定した。

全血、血漿、肝、脂肪、腎、肺、心、脾。

- 3) 全身オートラジオグラフィー；28日間連続投与後24、72及び120時間にラットをと殺し、-70℃

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。

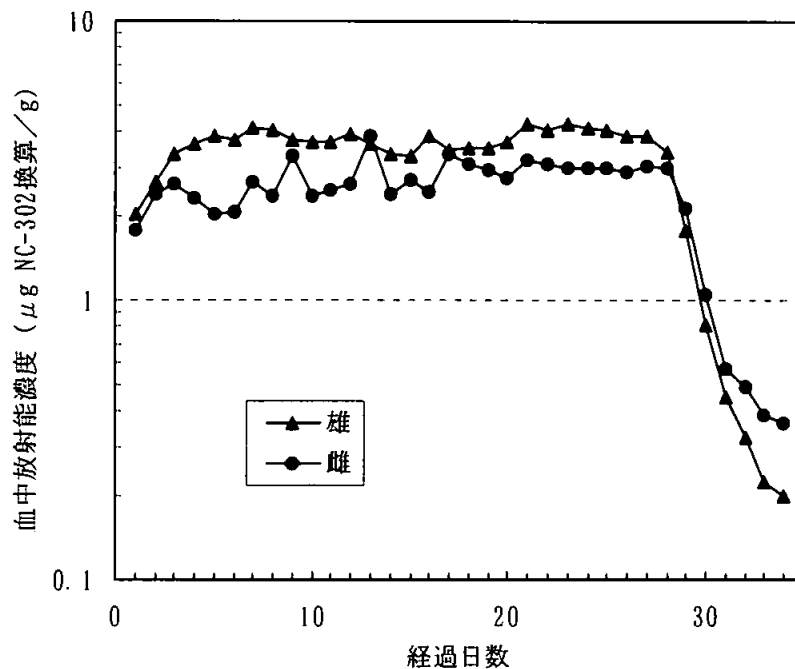
のアセトン/ドライアイス中で凍結固定した。マイクロトームにより、50 μ m厚の切片を作製し、X線フィルムに密着後、全身オートラジオグラムを作成した。

4) 代謝物の分析；

結果：

- 1) 血液中濃度；雌雄ラットともに投与開始3~5日目に血中放射能濃度は定常状態に達した。定常状態濃度の1回投与後濃度に対する倍数は、雌雄ラット共に約2倍であった（図1）。28回連続投与後の血中濃度は経時的に減少した。

図1 連続投与期間中及び28回連続投与後7日間の血中放射能濃度推移



- 2) 組織内濃度；28回連続投与後24時間での血漿、肝、腎、心、肺、脾及び脂肪中濃度は、1回

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。

投与後24時間での濃度の2.4倍以下であった(表1)。28回投与後の各組織からの消失速度は、脂肪を除き1回投与後の消失速度と類似していた(図2)。脂肪では、消失速度の遅延が見られたがその濃度は低かった。

各組織とも顕著な蓄積性は認められなかった。この結果は、全身オートラジオグラムにおいても同様であった。

表1 1.5mg/kg/dayで1回及び28回経口投与後24時間での組織内濃度(雄ラット)

[µg (キザ'ロホフ'イフル換算)/ml, g]

組織 投与回数	全血	血漿	肝	腎	心	肺	脾	脂肪
1回	2.26	3.40	1.20	1.73	0.55	0.70	0.24	0.36
28回	3.01	4.60	2.37	2.50	0.67	0.93	0.40	0.87
濃度比*	1.3	1.4	2.0	1.4	1.2	1.3	1.7	2.4

* : 28回投与後の濃度/1回投与後の濃度

申請者注) 組織内濃度結果より申請者が濃度比を計算して表記した。

3) 血漿及び肝代謝物 ;

28回投与後の肝臓中放射能の90%以上はアセトン、メタノールによって抽出された。

28回投与後の血漿及び肝における主要代謝物は、1回投与の場合と同様であった(表2)。

表2 1回及び28回投与後24時間の血漿及び肝における代謝物(雄ラット)
(試料中 に対する%)

投与回数 化合物	試料	血漿		肝	
		1回	28回	1回	28回
A (親化合物)		< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1

図2 1回及び28回投与後の各組織内濃度推移

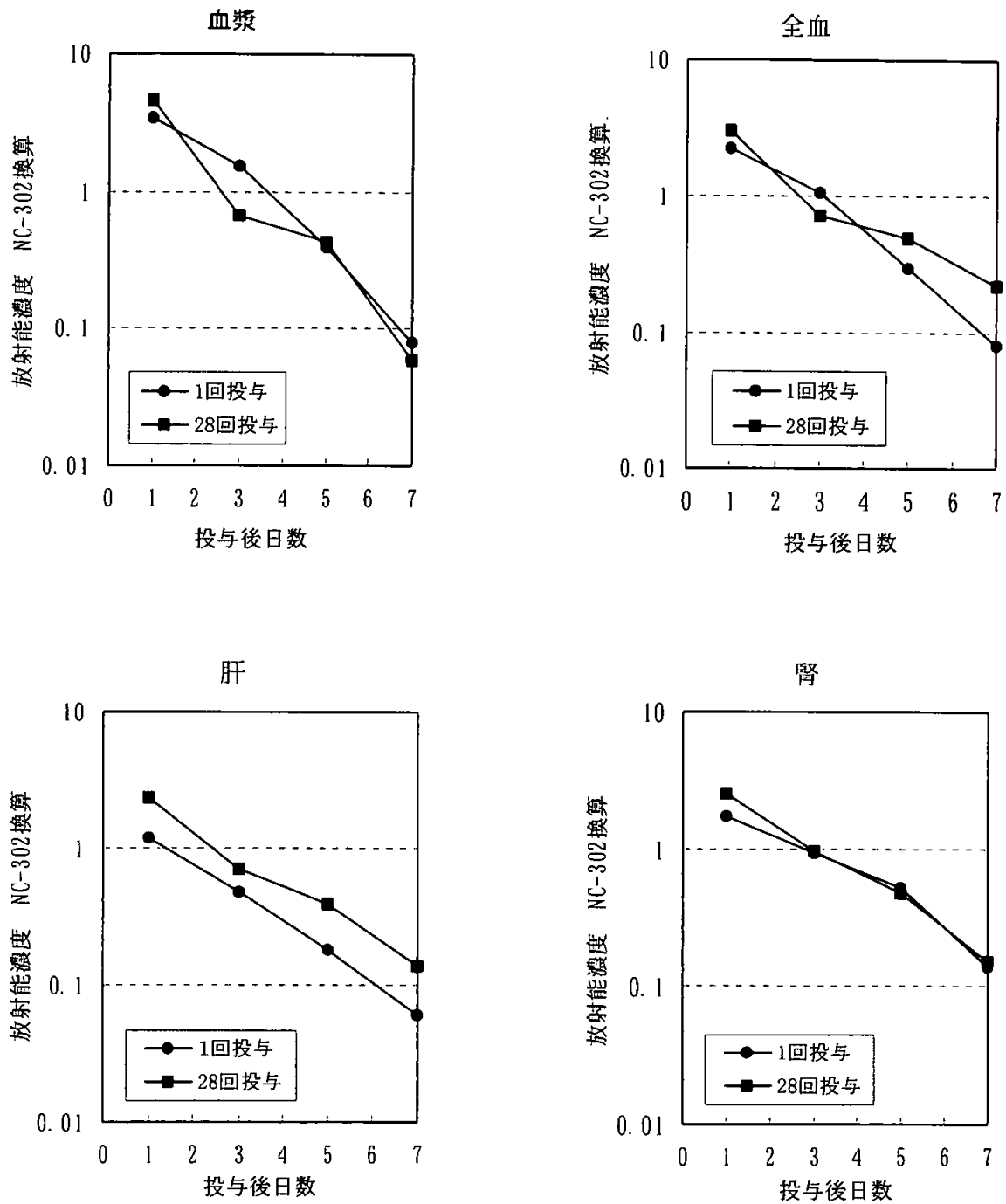
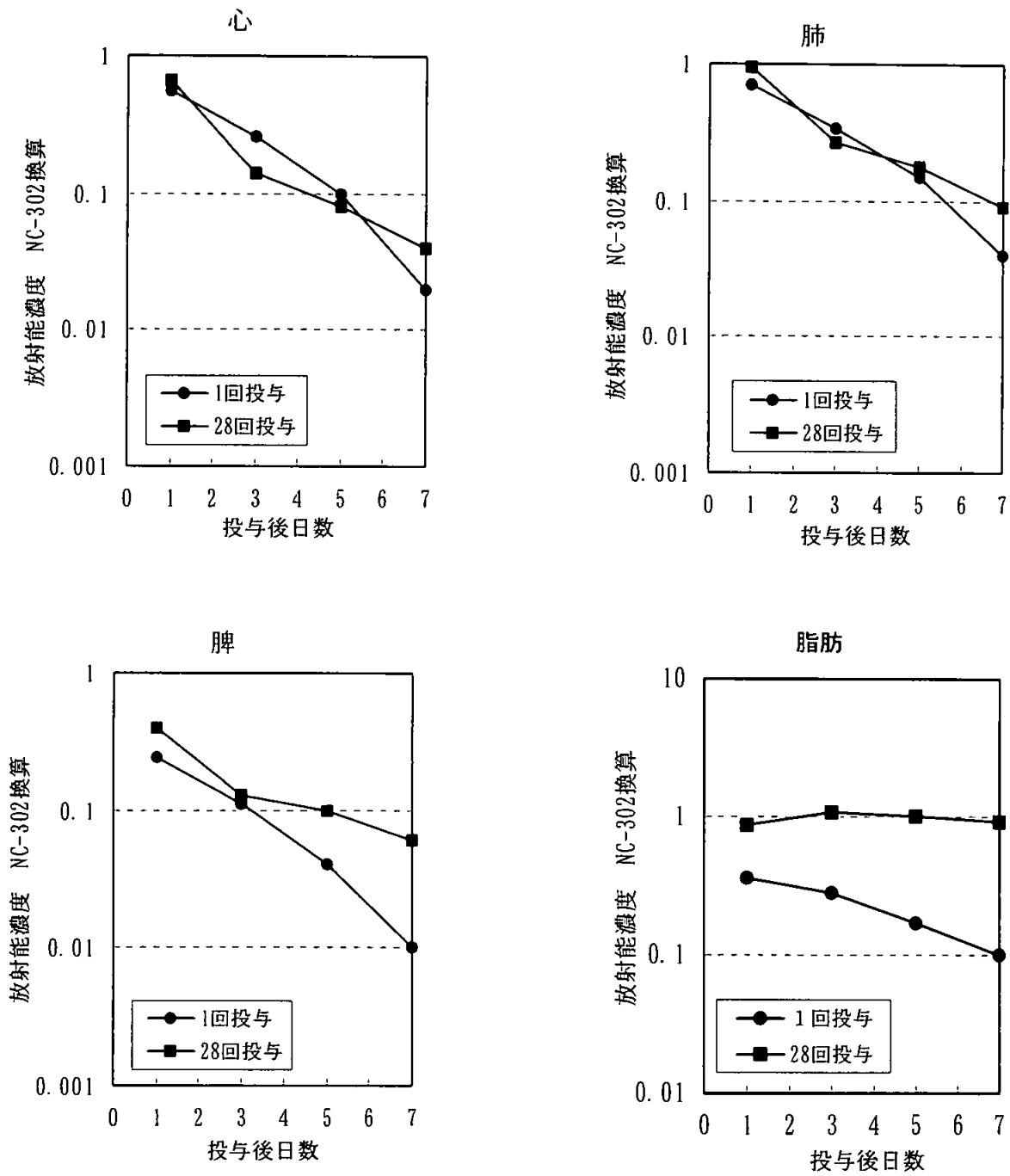


図2 1回及び28回投与後の各組織内濃度推移 (続き)

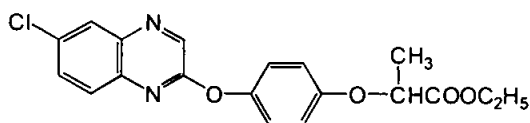


試験機関

報告書作成年 1986年

供試動物：SD系雄ラット(6週齢)、平均体重173g

供試化合物：キサロホップエシル



化学名；エシル=2-[4-(6-クロロキナリン-2-イルオキシ)フェニル]プロピオート

方 法：25頭の雄ラットに、1%Tween 80に懸濁させたキサロホップエシルを100mg/kgの割合で、1日1回20日間経口投与した。

最終投与翌日までの糞尿約5kgを採取し、アセトンで抽出した。

シリカゲルカラムクリーンアップを行ない、次いで高速液体クロマトグラフィーにより、代謝物を単離し、約25mgの白色結晶を得た。

また代謝物の物理化学的性状を検討する目的で 標識体及び 標識体を各々3頭の雄ラットに100mg/kgの割合で1回経口投与し、24時間糞尿を採取した。

結 果：

申請者注) 化学構造式を以下に示した。

(5) ラットにおける

の代謝

資料No. M6

試験機関

報告書作成年 1988年

供試標識化合物：

比放射能；
放射化学的純度；

キザ・ロホップ・エチル

比放射能；
放射化学的純度；

化学名；エチル=2-[4-(6-クロキノキサリン-2-イルチン)フェノキシ]プロピオン酸

供試動物： SD系ラット(5週齢)

		キザ・ロホップ・エチル
血液中濃度	雄 2頭	雄 2頭
組織内濃度 (120時間)	血液中濃度測定に用いたラットを使用	
肝インビトロ実験	雄	雄

方法： を非標識体 で希釈後1%Tween 80に懸濁させ、
1.5mg/kg (11 μ Ci/5ml/kg) の割合でラットに単回経口投与したのち、血液中濃度及び
120時間後の組織内濃度を調べた。また、肝インビトロ系による代謝分解試験を実施
した。

これらの実験を、 キザ・ロホップ・エチルを用いても同様に実施し比較検討した。

1) 血液中濃度 ; 経口投与後0.25、1、2、3、6、9、12、24、48、72、96、及び120時間
に尾静脈より採血し、血液中放射能を測定した。

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

- 2) 組織内濃度 ; 1) の血液中濃度測定に用いたラットを血液採取後直ちにと殺し、以下の組織を摘出した。
- 血液、血漿、肝、腎、脳、心、肺、脾、膵、副腎、精巣、精巣上体、眼球、白色脂肪、褐色脂肪、胸腺、リンパ節、唾液腺、耳下腺、甲状腺、皮膚、筋肉、消化管(除内容物)。
- 3) 肝インビトロ系 ; 18時間絶食させたラットを撲殺後、肝臓を摘出した。4倍量の1.15%KCl-0.01Mリン酸緩衝液(pH7.4)を加えホモジナイズした。9000×gで10分間の遠心によって得た上清に NADPH及び
- あるいは ザ'ロップ'フェルを2ppm濃度になるように加え、37℃でインキュベートした。基質添加後0、5、10、30及び60分にアセトンで反応を停止し、抽出後酢酸エチル画分及び水画分に分画した。酢酸エチル中代謝物をTLCにて分析した。

試験結果 :

- 1) 血液中濃度 ; 投与後、血中濃度は6時間で最高値(4.3μg・換算/ml)に達したのち、20時間の半減期で直線的に減少した。 ザ'ロップ'フェル投与では3時間で最高値(4.51μg・ザ'ロップ'フェル換算/ml)であり、25時間の半減期であった。
- 2) 組織内濃度 ; いずれの投与においても低濃度であり顕著な組織残留性は見られなかった(表1)。
- 3) 肝インビトロ系 ; 肝ホモジネートの9000×g上清中での ザ'ロップ'フェルは極めて速やかに代謝され、基質添加直後(10秒)においても、両化合物はそれぞれ処理量の15%及び16%でしかなく、85%以上は に分解されていた。5分後では両親化合物とも1%以下でしかなく、92%以上は であった。ほかに の生成が見られ、60分後では処理量のそれぞれ9%及び10%であった(表2)。

以上のように 投与後の血中濃度、組織内濃度はザ'ロップ'フェルと殆ど差はなく、更に代謝分解速度及び経路は極めて類似していたことから、 のラットでの動態はザ'ロップ'フェルと本質的には同じであると考えられた(図1)。

表1 組織内濃度 (投与後、120時間)

[μg (親化合物換算)/ml, g]

化合物	血液	血漿	肝	腎	脳	副腎	白色脂肪	精巣	皮膚	その他
キザロホップ エフル	0.29 (1.784)	0.43 (1.252)	0.12 (0.519)	0.17 (0.148)	0.01 (0.010)	0.13 (0.003)	0.19 (1.528)	0.06 (0.051)	0.12 (—)	< 0.10

注) カッコ内の数値は処理放射能に対する分布率%を示した。

表2 肝 9000 \times g上清での代謝

(処理放射能に対する%)

化合物					キザロホップエフル (A)			
	-0分*	0分	5分	60分	-0分*	0分	5分	60分
A (親化合物)					107.7	16.1	0.5	0.4
合計					110.4	110.2	99.6	101.9

* 肝 9000 \times g上清にアセトンを加えたのち、基質を添加したもの

図1 及びキザロホップエフルのラット肝9000 \times g画分における推定代謝分解経路

(6) 脂肪中 代謝物の検討 (平成 2 年 6 月安全性評価追加提出資料)

資料 No. M18

試験機関

報告書作成年 1990 年

供試標識化合物 : キザ・ロホップ・エチル

比放射能 :

放射化学的純度 :

化学名 ; エチル=2-[4-(6-クロロキナリン-2-イルオキシ)フェニル]プロピオン酸

供試動物 : SD 系雌性ラット (8.5 週齢)

試験方法 : 18 時間絶食させたラットを撲殺後、直ちに脂肪を摘出した。生理食塩水で洗浄後、2.5 倍量の 0.25M ショ糖水溶液を加えホモジナイズした。500×g で 15 分間の遠心によって得た上清 1ml に α -グリセロリン酸 25 μ mol、補酵素 A2.5 μ mol、ATP25 μ mol、MgCl₂10 μ mol、2-メルカプトエタノール 20 μ l を加え、1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.4) で全量を 2ml とし、標識体 (985ppm の DMSO 溶液) 10 μ l 或いは、パルミチン酸 (非標識パルミチン酸で 4.4 倍に希釈した 997ppm の DMSO 溶液) 10 μ l を添加し、37℃で 18 時間のインキュベーションを行った。アセトンを加え振とう抽出を行い、アセトン可溶代謝物を酢酸エチル画分及び水画分に分画した。更に、残渣をエーテルを用いて振とう抽出した。これら酢酸エチル画分、水画分、エーテル画分及び抽出残渣中放射能を測定し、酢酸エチル画分については代謝物を TLC にて分析した。尚、これらの実験は α -グリセロリン酸を加えない反応系においても実施した。

試験結果：¹⁴C-ロップ¹イフル処理反応液中放射能の 98%以上はアセトン可溶であり、その殆どは酢酸エチル画分に分画された。未変化体¹⁴C-ロップ¹イフル（親化合物 A）は 0.8~1.8%でしかなく、が主要代謝物であった（表 1）。

代謝物の生成は α -グリセロリン酸を含まない系（ α -GP (-) 系）では殆ど認められなかった（ $<0.1\%$ ）のに対し、 α -グリセロリン酸の添加（ α -GP (+) 系）により、7.4%に増大した。

表1 ザ・ロップ・エルの脂肪ホモジネート中での代謝
(試料中 に対する%)

化合物		反応系	
		α -GP (+) 系	α -GP (-) 系
アセトン 可溶画分	A	0.8	1.8
エーテル可溶画分		1.0	<0.1
抽出残渣		0.7	<0.1
合計		100.0	100.0

表2 パルミチン酸の脂肪ホモジネート中での代謝
(試料中 に対する%)

化合物		反応系	
		α -GP (+) 系	α -GP (-) 系
アセトン 可溶画分	パルミチン酸	2.3	27.6
	トリパルミチン	40.6	7.2
	その他の 有機可溶代謝物	14.4	54.8
	水溶性代謝物	0.5	1.7
エーテル可溶画分		27.1	3.0
抽出残渣		15.1	5.7
合計		100.0	100.0

(7) ラットにおける連続経口投与による蓄積性 (平成 2 年 6 月安全性評価追加提出資料)

資料 No. M19

試験機関

報告書作成年 1983 年

供試標識化合物: カ'ロホッフ イル

比放射能;

放射化学的純度;

化学名; イル=2-[4-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)フェニル]プロピオン酸

供試動物: CD (SD) 系雄ラット 5 週齢、体重約 135g、1 群 3~5 匹

方法:

1) 組織蓄積性

非標識体で希釈した 標識体を 1% Tween80 懸濁液とし、160mg/kg/日 (約 2 μ Ci/ラット/日) の割合で 1、3、7、14 日間強制経口投与した。

各最終投与後 24、72、120、168 時間にと殺し、血液、血漿、肝、腎、心、肺、脾、副腎、胸腺、脂肪、筋肉、脳、精巣、及び骨の放射能濃度を測定した。

2) 全身オートラジオグラフィ

160mg/kg/日 (約 5 μ Ci/ラット/日) の割合で 14 日間投与後 24、72、120 時間にと殺し、全身オートラジオグラムを作製した。

結果:

1) 組織蓄積性 (表 1、図 1)

肝、脂肪中濃度は投与回数の増加に伴い徐々に増大し、14 回投与では 1 回投与に比べ 24 時間後で脂肪 6.7 倍、肝 2.4 倍であった。

その他の組織中濃度は 3 回投与でほぼ最高濃度に達し、更に投与を続けても濃度の増大はみられなかった。

各最終投与後各組織からの放射能消失速度はほぼ類似していた (図 1)。

表1 標識体を160mg/kg/日の割合でラットに1、3、7及び14回経口投与後24、72、120及び168時間後の組織内濃度推移

($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ 換算/g, ml)

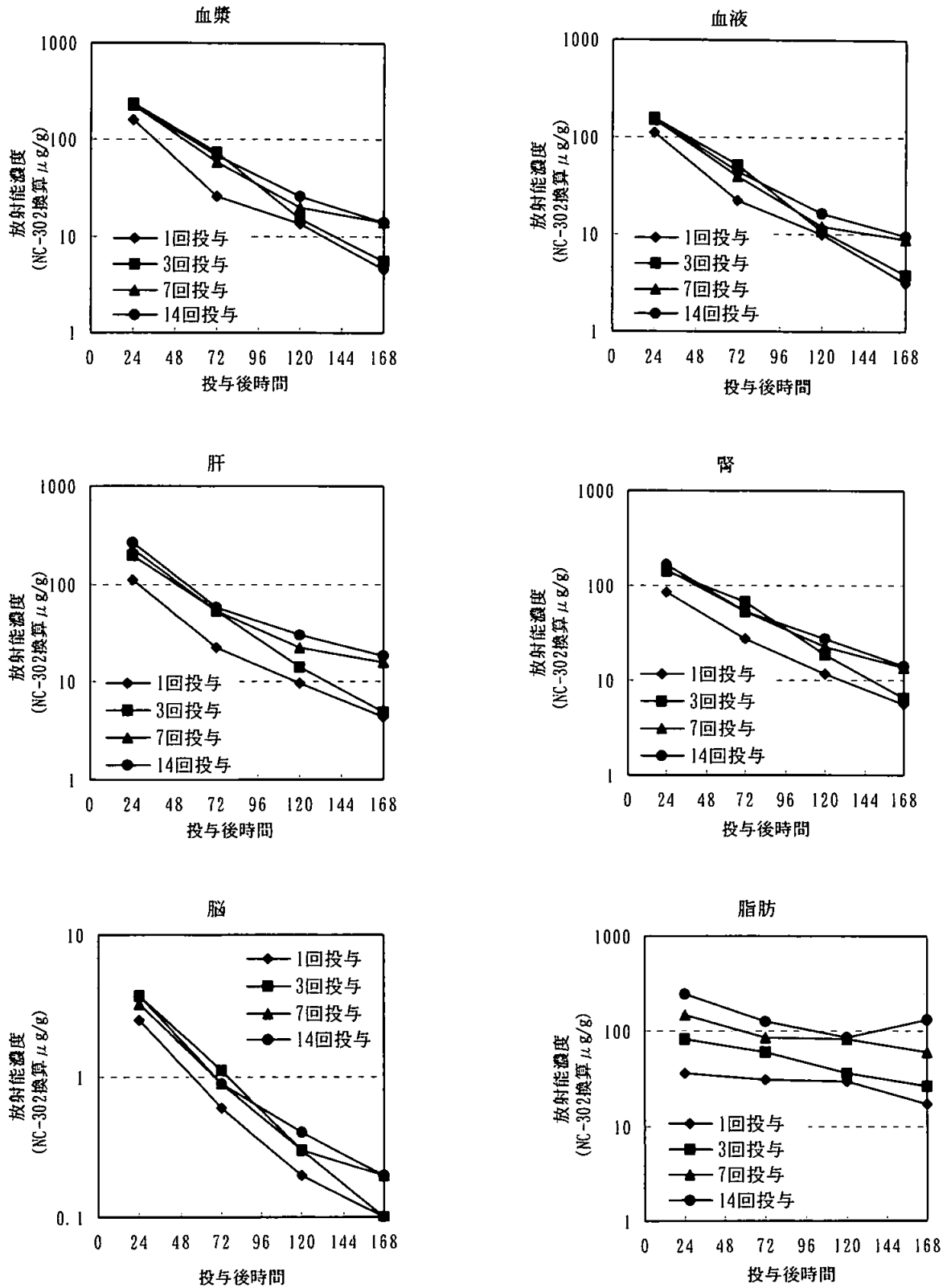
最終投与後時間	24hr				72hr				120hr				168hr			
	1	3	7	14	1	3	7	14	1	3	7	14	1	3	7	14
血 漿	158.6	234.9	229.0	225.9	25.6	73.8	59.1	68.9	13.4	15.1	19.6	26.1	4.6	5.6	14.1	14.0
全 血	112.7	161.2	151.6	156.7	22.4	51.3	40.5	44.3	10.0	10.6	11.9	16.6	3.2	3.9	8.9	9.6
肝	109.4	198.6	230.4	263.9	22.1	52.9	53.7	58.9	9.6	14.5	22.4	31.0	4.4	4.9	16.2	18.3
腎	86.0	144.7	150.1	163.7	27.9	67.7	54.3	54.1	11.8	18.9	22.3	28.0	5.5	6.5	13.9	14.1
心	38.9	58.2	50.5	51.3	6.6	16.7	12.0	11.7	2.9	3.8	4.3	5.3	0.8	1.2	3.0	3.2
肺	39.2	68.3	67.9	68.0	6.9	20.3	21.3	18.7	3.1	4.3	6.3	10.0	1.3	1.8	5.0	6.0
脾	17.9	30.4	25.1	27.7	2.6	7.8	5.2	6.9	1.3	1.5	2.1	3.2	0.6	0.6	2.1	2.6
副腎	44.5	66.3	64.3	60.1	14.7	30.1	22.5	18.3	7.7	10.4	10.2	11.9	6.2	7.6	5.7	12.7
胸腺	15.2	26.8	25.1	27.5	2.8	8.7	6.3	9.2	1.5	1.8	3.9	6.2	0.8	0.9	2.2	5.8
脂 肪	36.6	81.9	146.8	246.4	31.3	59.8	84.5	124.9	29.6	36.3	82.7	84.0	17.4	26.5	60.4	130.5
筋肉	14.2	23.2	18.2	20.4	2.9	6.1	4.6	4.6	1.4	1.7	1.7	2.2	0.8	0.8	1.3	1.7
脳	2.5	3.7	3.2	3.7	0.6	1.1	0.9	0.9	0.2	0.3	0.3	0.4	0.1	0.1	0.2	0.2
精巢	23.0	45.4	31.9	30.2	4.3	10.9	8.4	7.8	1.7	3.1	3.3	3.5	0.5	1.2	2.0	2.2
骨	16.9	37.1	31.9	30.2	2.9	11.1	8.4	9.8	1.2	2.9	3.4	5.5	0.5	1.7	2.9	4.4

2) 全身オートラジオグラフィ

最も高い放射能濃度は小腸、大腸にみられ、肝、腎、血液、肺、褐色脂肪、毛、歯、脂肪及び副腎に低濃度が認められた。72時間後、120時間後には更に減少し、組織中での放射能が速やかに排泄されていることが示された。

以上の結果から、本剤投与による蓄積性は脂肪で若干懸念されたが、他の組織においてその可能性は低いと考えられた。

図1 連続投与後の組織内濃度推移 (血漿、血液、肝、腎、脳及び脂肪)



(8) 1回経口投与後の血中動態及び胆汁排泄

資料 No. M20

試験機関

報告書作成年 1998 年

供試標識化合物： キザ・ロップ・エフル

比放射能；

放射化学的純度；

化学名；エフル=2-[4-(6-クロキニカリン-2-イルキシ)フェニキシ]プロピオート

供試動物：CD (SD) 系雄ラット 5 週齢、体重約 140g、1 群 3 匹 (胆汁排泄試験は 1 群 2 匹)

方法：

1) 投与液の調製及び投与経路；

非標識体で希釈した 標識体を 1% Tween80 に懸濁し投与液とした。

投与量及び投与液量、投与放射能は以下のように設定した。

投与量 : 1.5、10、30、50、100 及び 160mg/kg

投与液量及び放射能 : 約 5 μ Ci/ml/ラット

ラットへの投与は強制経口投与により行った。

2) 血中濃度測定；

投与後、0.25、1、3、6、9、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に、尾静脈より約 50~100 μ g の血液を脱脂綿に採取し速やかに重量を測定した。乾燥後、試料燃焼装置により燃焼処理した後、液体シンレーションカウンター (LSC) により放射能を測定した。

3) 血中濃度動態パラメーターの計算；

最高血中濃度 C_{max} 及び最高血中濃度到達時間 T_{max} は、実測値より読み取った。

血中濃度を 1-コンパートメントモデルの (式 1) にあてはめ、A、B、ka、ke を算出した。

$$C_t = -Ae^{-ka t} + Be^{-ke t} \quad (\text{式 1})$$

C_t : 時間 t での薬物濃度、A、B : 定数、ka : 吸収速度定数、ke : 消失速度定数

消失半減期は、消失速度定数より以下の (式 2) にあてはめ算出した。

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

半減期 $T_{1/2} = \ln 2 / k = 0.693 / k$ (式2)

また、(式1)の積分式より投与後0→168時間の時間-血中濃度曲線下面積(AUC、 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$)を求めた。

4) 胆汁排泄試験；

エーテル麻酔下総胆管カニューレを施したラットに10mg/kgの割合で経口投与し、48時間まで尿、糞及び胆汁を採取した。48時間後に採血屠殺し、消化管を摘出した。

尿及び胆汁は一部を直接LSC測定、糞及び消化管は均質化後一部を燃焼処理後LSC測定した。

結果：

1) 血中濃度動態；

各投与量における血中濃度推移を、表1及び図1に示した。また、血中濃度動態パラメータを表2に示した。

最高血中濃度 C_{max} は、投与量の増加と共に高くなり、1.5mg/kgから50mg/kgの範囲で用量相関性(相関係数0.999)が認められた(図2左)。

消失相における血中濃度半減期 $T_{e1/2}$ は、いずれの投与量においても類似しており、21時間から24時間の範囲であった(表2)。

投与後0～168時間の血中濃度曲線下面積 AUC_{0-168} は、 C_{max} 同様、1.5mg/kgから50mg/kgの範囲で用量相関性(相関係数0.999)が認められた(図2右)。

表1 標識体を1.5、10、30、50、100及び160mg/kgの割合で雄ラットに経口投与後の血中放射能濃度推移

(μg (キサロップエーテル換算)/g)

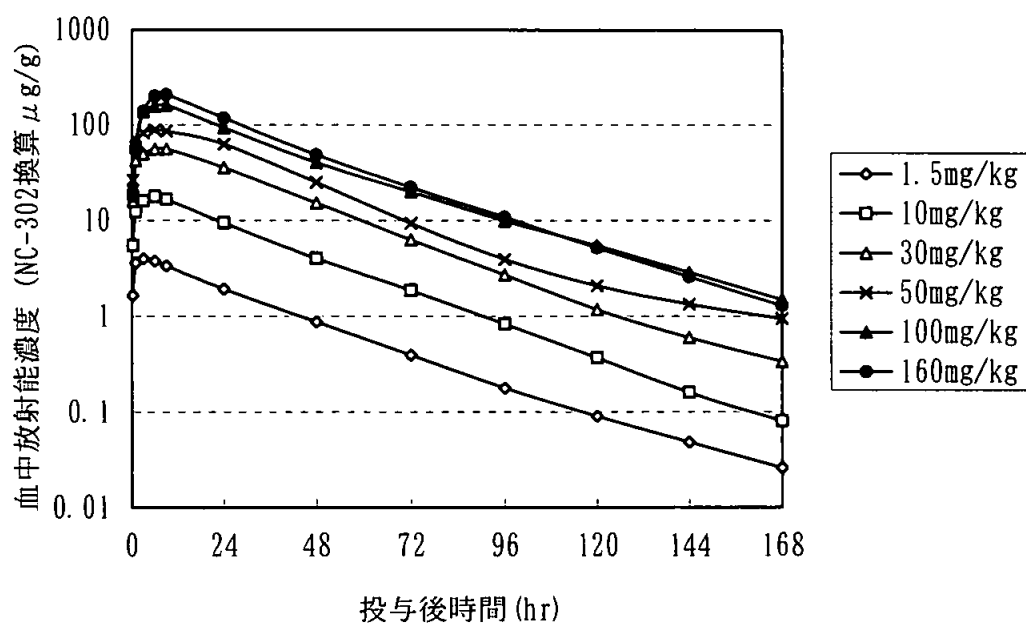
投与後時間	投与量					
	1.5mg/kg	10mg/kg	30mg/kg	50mg/kg	100mg/kg	160mg/kg
0.25	1.656	5.49	15.91	26.57	22.9	17.7
1	3.608	12.34	42.39	58.87	67.1	55.6
3	3.995	16.07	49.88	82.36	139.2	139.0
6	3.791	17.83	56.13	89.02	158.6	200.7
9	3.377	16.68	55.91	86.70	161.6	209.5
24	1.940	9.45	35.93	62.9	94.6	118.5
48	0.879	4.05	15.31	25.03	40.4	48.7
72	0.395	1.88	6.34	9.38	20.1	22.3
96	0.178	0.83	2.71	3.94	9.9	10.9
120	0.090	0.37	1.18	2.09	5.5	5.2
144	0.048	0.16	0.60	1.34	2.9	2.6
168	0.026	0.08	0.34	0.95	1.5	1.3

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。

表2 標識体を 1.5、10、30、50、100 及び 160mg/kg の割合で雄ラットに経口投与後の血中動態パラメーター

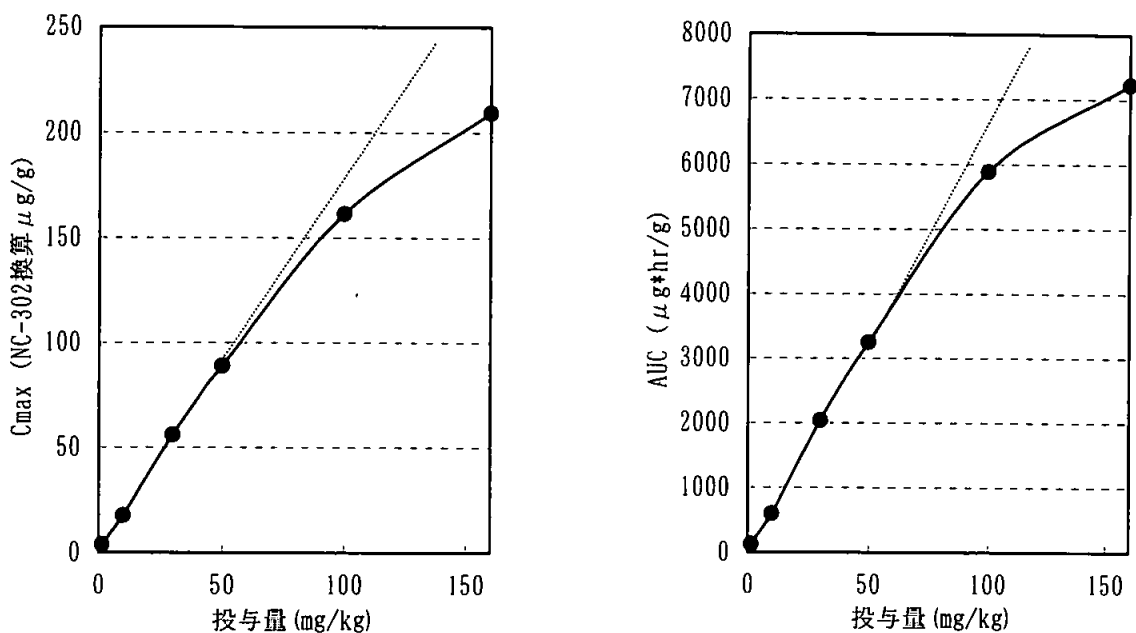
パラメーター	投与量					
	1.5mg/kg	10mg/kg	30mg/kg	50mg/kg	100mg/kg	160mg/kg
Cmax (μg/g)	3.995	17.83	56.13	89.02	161.6	209.5
Tmax (hr)	3	6	6	6	9	9
吸収相回帰時間	0-3hr	0-3hr	0-6hr	0-6hr	0-6hr	0-9hr
A	4.2637	18.5709	61.3723	93.2811	188.632	367.432
ka	2.2643	0.5962	0.5240	0.6934	0.6410	0.8606
消失相回帰時間	6-168hr	6-168hr	9-168hr	9-168hr	9-168hr	9-168hr
B	4.1766	21.4543	71.5346	103.509	181.146	244.222
ke	0.03127	0.03371	0.03297	0.03036	0.02906	0.03175
Te _{1/2} (hr)	22.16	20.56	21.02	22.83	23.85	21.83
AUC ₀₋₁₆₈ (μg*hr/g)	131	603	2044	3254	5892	7228

図1 標識体を 1.5、10、30、50、100 及び 160mg/kg の割合で雄ラットに経口投与後の血中放射能濃度推移



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。

図2 標識体を1.5、10、30、50、100及び160mg/kgの割合で雄ラットに経口投与後の投与量とC_{max} (左図) 及びAUC (右図) の相関性



2) 胆汁中排泄

10mg/kgの割合で投与したときの尿、糞及び胆汁中排泄率を表3に示した。

0~48時間に尿に6%、胆汁に43%が排泄された。糞中排泄率は11%、消化管残存率は1%であった。

投与量に対し60%が回収され、残りの40%は体内に残存しているものと思われた。

糞中排泄率を差し引いた約90%が体内に吸収されたと考えられた。

表3 標識体を10mg/kgの割合で雄ラットに経口投与後の尿、糞及び胆汁排泄率 (投与放射能に対する%)

試料	投与後時間		
	0-24hr	24-48hr	合計(0-48hr)
尿	2.1	3.7	5.8
糞	6.4	4.5	10.9
胆汁	25.8	16.8	42.6
消化管(含内容物)	—	—	1.1
回収率	34.3	25.0	60.4

推定吸収率

10mg/kgにおける推定吸収率が約90%であること及び1.5mg/kgから100mg/kgまでの血中濃度動態に高い用量相関性があることから、この投与量範囲における吸収率は10mg/kgの場合と同様約90%程度の高い比率であると考えられた。

動物代謝試験のまとめ (資料 No. M1-6, M18-20)

オキサロホップエフルの動物における代謝試験について以下にまとめた。

オキサロホップエフルの の動態を把握できるように、それぞれの
オキサロホップエフル及び オキサロホップエフルを用いて試験を実施した。

SD 系 5 週令の雌雄ラットを供試動物とし、投与は胃内強制経口投与により実施した。投与量として低用量 1.5mg/kg 及び高用量 160mg/kg の 2 群を設定した。低用量 1.5mg/kg は、何らの影響も及ぼさない用量、高用量 160mg/kg は であった。

体内動態試験として、吸収、分布、代謝分解、排泄の各試験を実施した。また、組織蓄積性を調べるため、標識化合物の連続投与試験を実施した。さらに、

のラット代謝試験を実施した。こ

れら各試験の結果及び考察を以下に示した。

吸収 (資料 No. M1, M2, M20)

10mg/kg の胆汁排泄試験より 90%以上の吸収率と推定された。一方、投与量 1.5、10、30、50、100 及び 160mg/kg での血中放射能濃度推移を測定し、用量と AUC との関係調べた結果、50mg/kg まで相関が認められたため、相関性のある 1.5mg/kg から 50mg/kg までは、90%以上の吸収率であると想定された。また、160mg/kg 投与時の吸収率は、用量-AUC 相関より約 70%と推定した。T_{max} は 1.5mg/kg 投与で 3~6 時間、160mg/kg 投与で 6~9 時間であった。

分布 (資料 No. M1, M2)

組織内放射能濃度は、血漿>全血>腎>肝の順に高く、他組織にも放射能が検出されたことから、血液を介して広く組織に分布すると考えられた。但し、脳及び脊髄では、最も濃度が低くまた全身オートラジオグラフィでも放射能が殆ど検出されなかった。各組織内濃度は、脂肪を除き、血中あるいは血漿中濃度と並行して消失した。脂肪では消失速度が若干遅延した。168 時間後には組織内濃度は殆ど消失し組織残留性は認められなかった。

代謝分解 (資料 No. M1, M3, M4, M5, M18)

糞中のオキサロホップエフル比率は、1.5mg/kg 投与のとき 5~7%、160mg/kg のとき 22~24%であった。尿、胆汁、血漿、肝、腎ではオキサロホップエフルが検出されなかったことから、糞中のオキサロホップエフルは未吸収体であると考えられた。「吸収」の項で推定した吸収率の未吸収分比率とオキサロホップエフルの糞中実測比率は、ほぼ良く合致した。

オキサロホップエフルは体内に吸収されたのち速やかに代謝分解を受けた。オキサロホップエフルの が主要代謝物であった。

この他に

が生成した。

胆汁中からは

脂肪中代謝物として

が検出された。

を推定した。

排泄 (資料 No. M1、M2)

1. 5mg/kg 投与の場合、投与後 7 日までに投与量の 93~100%が排泄された。尿糞排泄割合は、雄ラットで 3 対 7、雌ラットで 4 対 6 であった。糞中排泄の多くは胆汁排泄に由来すると考えられた。

160mg/kg 投与の場合、投与後 7 日までに 93~98%が尿糞中に回収された。

組織蓄積性 (資料 No. M4、M19)

1. 5mg/kg/日の割合で 1 日 1 回 28 日間連続投与後 24、72、120 及び 168 時間での組織内放射能濃度を測定し、単回投与後の同時間での組織内放射能濃度と比較した。

脂肪を除く 7 組織で、28 回投与後 24 時間の組織内濃度は単回投与後 24 時間の濃度の 2 倍以下であり、24 時間以降の消失速度は単回及び 28 回で類似していた。脂肪の場合、24 時間後濃度は 2.4 倍であり、消失速度に遅延が見られたが、濃度は約 1ppm と低かった。

160mg/kg/日の割合で最大 14 日間連続投与した場合でも、組織内濃度消失速度は単回投与と類似していた。

♂ラットを連続投与したときの組織蓄積性は低いと考えられた。

代謝 (資料 No. M6)

考察

♂ラットにおける体内動態について以下のように考察した。

経口投与された♂ラットは、吸収されたのち速やかに

された。吸収率は、

低用量 1. 5mg/kg で約 90%、高用量 160mg/kg では約 70%と推定された。

は、多くは肝にお

いて となって胆汁排泄されるが、残りは血液から各組織に分布した。また一部はさらに加水

分解、環水酸化、抱合等の代謝分解を受けそれらの 代謝物も最終的には尿糞中に速やかに排泄

された。これらの排泄は投与後 7 日間でほぼ完了し、組織残留性は小さいと考えられた。また連続

投与による組織蓄積性も低いことが推察された。