

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. 代謝物-1)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)

報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %

供試動物 : SD(Cr1:CD IGS BR)ラット、8-12 週齢、体重 198-227g、1 群雌 6 匹

観察期間 : 14 日間観察 (投与日を 0 日として起算)

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。動物は投与前夜より投与後約 4 時間まで絶食させた。

最初に雌 3 匹に 2000mg/kg を投与したところ死亡が認められなかったため、さらに雌 3 匹に同じ用量を投与した。

観察・検査項目 : 症状及び生死を、投与日は投与後 30 分、1、2 及び 4 時間に、それ以降は 1 日 1 回、14 日間観察した。体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2500 (2000-5000)*
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

* : GHS 法による評価

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 全動物で期待通りの体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

② 代謝物のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 代謝物-2)

試験機関 : Safepharma Laboratories Ltd. (GLP 対応)

報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %

供試動物 : SD(Cr1:CD IGS BR)ラット、8-12 週齢、体重 190-234g、1 群雌 6 匹

観察期間 : 14 日間観察 (投与日を 0 日として起算)

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。動物は投与前夜より投与後約 4 時間まで絶食させた。

最初に雌 3 匹に 2000mg/kg を投与したところ 1 匹の死亡が認められたため、さらに雌 3 匹に同じ用量を投与したところ、2 匹の死亡が認められた。次に雌 3 匹に 300mg/kg を投与したところ死亡が認められなかったため、さらに雌 3 匹に同じ用量 (300mg/kg) を投与し生存を確認した。

観察・検査項目 : 症状及び生死を、投与日は投与後 30 分、1、2 及び 4 時間に、それ以降は 1 日 1 回、14 日間観察した。体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	約 2000 (300-2000)*
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 時間 / 投与後 2 時間
症状発現時間及び消失時間	投与後 30 分 / 投与後 4 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300

* : GHS 法による評価

死亡 ; 2000mg/kg 群の 6 匹中 3 匹が、投与後 1-2 時間に死亡した。300mg/kg 群で死亡は認められなかった。

症状 ; 2000mg/kg 群では円背位、嗜眠、運動失調、呼吸数減少、呼吸困難、立毛、四肢蒼白及び下痢が認められた。300mg/kg 群で異常は認められなかった。

体重 ; 生存動物で期待通りの体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 死亡動物では肺で出血及び異常赤色化、肝臓の暗調化、腎臓の暗調化、胃内の白色物質、腺胃及び前胃部の上皮剥離が認められた。生存動物では異常は認められなかった。

③ 代謝物のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 代謝物-3)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)
報告書作成年 : 2005 年

検体純度 :

供試動物 : SD(Cr1:CD IGS BR)ラット、8-12 週齢、体重 198-224g、1 群雌 6 匹

観察期間 : 14 日間観察 (投与日を 0 日として起算)

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。動物は投与前夜より投与後約 4 時間まで絶食させた。

最初に雌 3 匹に 2000mg/kg を投与したところ死亡が認められなかったため、さらに雌 3 匹に同じ用量を投与した。

観察・検査項目 : 症状及び生死を、投与日は投与後 30 分、1、2 及び 4 時間に、それ以降は 1 日 1 回、14 日間観察した。体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2500 (2000-5000)*
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

* : GHS 法による評価

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 全動物で期待通りの体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

④ 代謝物のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 代謝物-4)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)
報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %

供試動物 : SD(Cr1:CD IGS BR)ラット、8-12 週齢、体重 194-217g、1 群雌 6 匹

観察期間 : 14 日間観察 (投与日を 0 日として起算)

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。動物は投与前夜より投与後約 4 時間まで絶食させた。

最初に雌 3 匹に 2000mg/kg を投与したところ死亡が認められなかったため、さらに雌 3 匹に同じ用量を投与した。

観察・検査項目 : 症状及び生死を、投与日は投与後 30 分、1、2 及び 4 時間に、それ以降は 1 日 1 回、14 日間観察した。体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2500 (2000-5000)*
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

* : GHS 法による評価

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 全動物で期待通りの体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

⑤ 代謝物 のマウスを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 代謝物-5)

試験機関 : 日産化学工業㈱
報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR(Crj:CD-1)マウス、5.5 週齢、体重 21.0-23.9g、1 群雌 5 匹

観察期間 : 14 日間観察 (投与日を 0 日として起算)

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 20ml/kg とした。動物は投与前 3 時間、投与後 6 時間絶食させた。

観察・検査項目 : 症状及び生死を、投与日は投与後 1、3 及び 6 時間に、それ以降は 1 日 1 回、14 日間観察した。体重は投与開始前、投与後 1、3、7、10 及び 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	50、300
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 300
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 300mg/kg 投与群の 10 日目では有意に増加したが、偶発的なものと推察された。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

申請者注 : 本化合物は光分解物の中でも合成が極めて困難であり、マウスで急性毒性を検討したが、限界投与量 2000mg/kg での試験を実施できるほどの検体量は確保できなかった。

(2) 変異原性

① 代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 代謝物-6)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)
報告書作成年 : 2005 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* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はアセトンに溶解し、試験は各濃度毎にプレート 3 枚を用いて 2 回実施した。試験 1 及び 2 いずれもプレート法により、50-5000 μ g/プレートの範囲の 5 濃度について実施した。

結果については統計処理を行ない、その結果を加味した上で、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ用量依存的に増加した場合、あるいは 1 濃度以上で再現性ある増加を示した場合を陽性と判定することとした。陽性対照としてエチルニトロトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン (9AA)、4-ニトロキノリンオキサイド (4NQO)、2-アミノアントラセン (2AA) 及びベンゾ (a) ピレン (BP) を用いた。

用量設定根拠;

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

2 試験において、検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らか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本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表1：試験1

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA ⁻	TA98	TA1537	
溶媒対照 (アセトン)	-	-	92	20	19	18	13	
検体	50	-	96	17	19	18	13	
	150	-	106	14	18	15	10	
	500	-	95	14	11	17	10	
	1500	-	78	18	13	14	12	
	5000	-	93	20	20	26	16	
溶媒対照 (アセトン)	-	+	86	12	17	24	19	
検体	50	+	83	15	16	24	15	
	150	+	78	11	17	19	15	
	500	+	95	10	18	21	20	
	1500	+	88	9	21	25	18	
	5000	+	86	11	25	25	20	
陽性対照	ENNG	2	-			691		
		3	-	346				
		5	-		178			
	4NQO	0.2	-				198	
	9AA	80	-					207
	2AA	1	+	726				
		2	+		205			212
		10	+			338		
BP	5	+				214		

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

ENNG：エチルニトロソグアニジン 4NQO：4-ニトロキノリンオキサイト

9AA：9-アミノアクリジン

2AA：2-アミノアントラセン BP：ベンゾ(a)ピレン

表2：試験2

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA ⁻	TA98	TA1537	
溶媒対照 (アセトン)	-	-	115	18	25	22	15	
検体	50	-	112	16	20	19	10	
	150	-	98	12	20	14	10	
	500	-	111	11	19	16	10	
	1500	-	98	17	17	16	13	
	5000	-	102	21	23	26	16	
溶媒対照 (アセトン)	-	+	94	13	24	28	11	
検体	50	+	90	13	22	22	5	
	150	+	92	9	25	24	8	
	500	+	85	9	21	24	5	
	1500	+	92	14	22	23	5	
	5000	+	93	12	21	28	9	
陽性 対照	ENNG	2	-			1034		
		3	-	663				
		5	-		401			
	4NQO	0.2	-				278	
	9AA	80	-					1397
	2AA	1	+	1249				
		2	+		212			245
		10	+			360		
BP	5	+				278		

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

ENNG：エチルニトロソグアニジン

4NQO：4-ニトロキノリンオキサイド

9AA：9-アミノアクリジン

2AA：2-アミノアントラセン

BP：ベンゾ(a)ピレン

② 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 代謝物-7)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)
報告書作成年 : 2005 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* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート 3 枚を用いて 2 回実施した。試験 1 及び 2 いずれもプレート法により、50-5000 μ g/プレートの範囲の 5 濃度について実施した。

結果については統計処理を行ない、その結果を加味した上で、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ用量依存的に増加した場合、あるいは 1 濃度以上で再現性ある増加を示した場合を陽性と判定することとした。陽性対照としてエチルニトロトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン (9AA)、4-ニトロキノリンオキサイド (4NQO)、2-アミノアントラセン (2AA) 及びベンゾ (a) ピレン (BP) を用いた。

用量設定根拠;

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

2 試験において、検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らか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本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1 : 試験 1

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA ⁻	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	83	19	20	18	11	
検 体	50	-	79	16	16	20	13	
	150	-	83	13	13	20	14	
	500	-	91	14	12	21	14	
	1500	-	86	13	15	22	8	
	5000	-	73	12	17	17	4	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	77	11	22	23	13	
検 体	50	+	77	11	23	21	17	
	150	+	84	13	25	14	18	
	500	+	82	11	21	24	15	
	1500	+	75	14	24	21	16	
	5000	+	69	8	22	23	13	
陽 性 対 照	ENNG	2	-			691		
		3	-	346				
		5	-		178			
	4NQO	0.2	-				198	
	9AA	80	-					207
	2AA	1	+	726				
		2	+		205			212
		10	+			338		
BP	5	+				214		

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

ENNG : エチルニトロソグアニジン 4NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン BP : ベンゾ(a)ピレン

表 2 : 試験 2

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/ プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA ⁻	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	113	23	25	23	17
検 体	50	-	111	19	22	19	7
	150	-	110	21	19	27	6
	500	-	111	17	25	21	9
	1500	-	111	18	19	18	8
	5000	-	107	12	22	17	12
溶媒対照 (DMSO)	-	+	92	9	35	35	13
検 体	50	+	88	12	32	30	11
	150	+	84	10	23	30	6
	500	+	83	7	27	30	7
	1500	+	83	9	25	28	4
	5000	+	75	9	32	26	4
陽 性 対 照	ENNG	2	-			1034	
		3	-	663			
		5	-		401		
	4NQO	0.2	-				278
	9AA	80	-				1397
	2AA	1	+	1249			
		2	+		212		245
		10	+			360	
BP	5	+				278	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

ENNG : エチルニトロソグアニジン

4NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

BP : ベンゾ(a)ピレン

③ 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 代謝物-8)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)

報告書作成年 : 2005 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* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート 3 枚を用いて 2 回実施した。試験 1 及び 2 いずれもプレート法により、50-5000 μ g/プレートの範囲の 5 濃度について実施した。

結果については統計処理を行ない、その結果を加味した上で、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ用量依存的に増加した場合、あるいは 1 濃度以上で再現性ある増加を示した場合を陽性と判定することとした。陽性対照としてエチルニトロトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン (9AA)、4-ニトロキノリンオキサイド (4NQO)、2-アミノアントラセン (2AA) 及びベンゾ (a) ピレン (BP) を用いた。

用量設定根拠;

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

2 試験において、検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らか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本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1 : 試験 1

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA ⁻	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	85	22	17	18	15
検 体	50	-	88	24	16	23	11
	150	-	80	19	22	17	14
	500	-	90	21	15	14	18
	1500	-	95	21	22	19	15
	5000	-	95	21	16	19	10
溶媒対照 (DMSO)	-	+	91	13	20	23	19
検 体	50	+	86	12	23	22	17
	150	+	81	12	23	23	19
	500	+	81	11	23	29	19
	1500	+	95	13	22	25	20
	5000	+	80	12	30	25	17
陽 性 対 照	ENNG	2	-			691	
		3	-	346			
		5	-		178		
	4NQO	0.2	-				198
	9AA	80	-				207
	2AA	1	+	726			
		2	+		205		212
		10	+			338	
BP	5	+				214	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

ENNG : エチルニトロソグアニジン

4NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

BP : ベンゾ(a)ピレン

表 2 : 試験 2

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA ⁻	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	97	20	25	23	8
検 体	50	-	87	17	22	16	8
	150	-	82	18	23	16	7
	500	-	92	13	19	18	7
	1500	-	89	14	17	16	6
	5000	-	91	15	19	16	6
溶媒対照 (DMSO)	-	+	88	10	32	33	10
検 体	50	+	85	11	23	31	9
	150	+	84	12	25	30	7
	500	+	83	9	26	30	6
	1500	+	88	9	24	22	9
	5000	+	86	10	22	23	9
陽 性 対 照	ENNG	2	-			1034	
		3	-	663			
		5	-		401		
	4NQO	0.2	-			278	
	9AA	80	-				1397
	2AA	1	+	1249			
		2	+		212		245
		10	+			360	
BP	5	+				278	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

ENNG : エチルニトロソグアニジン 4NQO : 4-ニトロキノリンオキシド^{*}

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン BP : ベンゾ^{*}(a)ピレン

④ 代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 代謝物-9)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)

報告書作成年 : 2005 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* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート 3 枚を用いて 2 回実施した。試験 1 及び 2 いずれもプレート法により、50-5000 μ g/プレート の範囲の 5 濃度について実施した。

結果については統計処理を行ない、その結果を加味した上で、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ用量依存的に増加した場合、あるいは 1 濃度以上で再現性ある増加を示した場合を陽性と判定することとした。陽性対照としてエチルニトロニトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン (9AA)、4-ニトロキノリンオキサイド (4NQO)、2-アミノアントラセン (2AA) 及びベンゾ(a)ピレン (BP) を用いた。

用量設定根拠;

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

2 試験において、検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らか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本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1 : 試験 1

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA ⁻	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	91	22	19	19	12
検 体	50	-	74	20	18	19	11
	150	-	83	18	20	22	16
	500	-	83	21	20	19	17
	1500	-	77	18	18	13	12
	5000	-	93	18	24	20	13
溶媒対照 (DMSO)	-	+	89	15	24	21	21
検 体	50	+	65	11	17	21	17
	150	+	73	9	16	27	21
	500	+	74	10	18	25	18
	1500	+	81	12	25	22	22
	5000	+	92	9	34	26	20
陽 性 対 照	ENNG	2	-			691	
		3	-	346			
		5	-		178		
	4NQO	0.2	-				198
	9AA	80	-				207
	2AA	1	+	726			
		2	+		205		212
		10	+			338	
BP	5	+				214	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

ENNG : エチルニトロソグアニジン 4NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン BP : ベンゾ(a)ピレン

表 2 : 試験 2

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA ⁻	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	92	17	20	21	15
検 体	50	-	93	17	20	19	5
	150	-	91	15	18	20	11
	500	-	85	15	20	22	10
	1500	-	93	18	20	20	8
	5000	-	86	15	19	13	6
溶媒対照 (DMSO)	-	+	99	14	27	30	7
検 体	50	+	87	8	21	18	5
	150	+	90	10	15	22	6
	500	+	88	9	20	19	6
	1500	+	84	9	21	25	9
	5000	+	96	10	23	23	8
陽 性 対 照	ENNG	2	-			1034	
		3	-	663			
		5	-		401		
	4NQO	0.2	-				278
	9AA	80	-				1397
	2AA	1	+	1249			
		2	+		212		245
		10	+			360	
BP	5	+				278	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

ENNG : エチルニトロソグアニジン

4NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

BP : ベンゾ(a)ピレン

⑤ 代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 代謝物-10)

試験機関 : 日産化学工業株
報告書作成年 : 2005 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* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート 2 又は 3 枚を用いて 2 回実施した。プレート法により、試験 1 では上記の 5 菌株を用いて 1-5000 μ g/プレートの範囲の 6 濃度で、試験 2 では TA1353 株のみを用いて 100-5000 μ g/プレートの範囲の 4 濃度で実施した。

結果については、いずれかの菌株の検体処理群において溶媒対照の復帰変異コロニー数と比べ 2 倍以上の復帰変異コロニー数が認められかつ、用量依存的に増加した場合を陽性と判定することとした。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)、2-アミノアントラセン(2AA)、アジ化ナトリウム(SA)、塩酸 9-アミノアクリジン(9AA)を用いた。

用量設定根拠;

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

試験 1 では TA1535 株の中間用量において、S-9Mix 存在下で溶媒対照値の 2 倍の変異コロニー数が認められたが、試験 2 ではこのような増加は認められなかった。一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らか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本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1 : 試験 1

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	114	12	31	30	16	
検 体	1	-	130	11	28	31	7	
	10	-	99	12	23	28	10	
	100	-	105	11	35	28	16	
	500	-	130	12	33	26	13	
	1000	-	111	13	24	28	14	
	5000	-	113	10	27	31	10	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	135	7	24	31	31	
検 体	1	+	113	8	21	24	23	
	10	+	130	7	26	28	21	
	100	+	130	9	35	29	23	
	500	+	122	6	26	33	24	
	1000	+	115	14	38	35	28	
	5000	+	122	7	30	36	16	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	452		101		
		0.1	-			702		
	SA	0.5	-		410			
	2AA	9AA	80	-				475
		0.5	+	734			608	
		2	+		234			154
	10	+			248			

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 SA : アジ化ナトリウム

9AA : 塩酸 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

表 2 : 試験 2

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	+		17				
検体	100	+		15				
	500	+		14				
	1000	+		15				
	5000	+		11				
陽性 対照	AF-2	0.01	-					
		0.1	-					
	SA	0.5	-					
	9AA	80	-					
	2AA	0.5	+					
		2	+		275			
10		+						

表中の復帰変異コロニー数は 3 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 SA : アジ化ナトリウム

9AA : 塩酸 9-アミノアクリジン 2AA : 2-アミノアントラセン

⑥ 代謝物のマウスを用いた小核試験

(資料No. 代謝物-11)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)

報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR(Cr1:CD-1 BR)マウス、5-8 週齢、体重 24-30g、1 群雄 7 匹 (陽性対照群は 5 匹)

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球数の出現頻度を指標として、小核誘発性を調べた。検体を 0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁し、2000mg/kg の用量を単回強制経口投与した。同様に溶媒対照として 0.5%MC 溶液を、陽性対照としてシクロフオスファミドの水溶液を単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。投与後 24 時間目に検体、溶媒対照群及び陽性対照群の各 7 匹 (陽性対照群は 5 匹) を、投与後 48 時間目に検体及び溶媒対照群の各 7 匹を屠殺し、大腿骨を摘出して牛胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本を作製した。

骨髄標本は、メタノール固定後、メイグリュンワルド/ギムザ染色を施し、顕微鏡下で、1 動物当たり 2000 個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1 動物あたり 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

結果については、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加し、用量相関性が認められる場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 ;

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

いずれの検体投与群においても、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に変化は認められなかった。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE (%)	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (0.5%MC)	-	雄	7	0.15	54
	検体	2000		7	0.09	49
	陽性対照 (CP)	50		5	1.46 ↑	56
48	溶媒対照 (0.5%MC)	-		7	0.09	38
	検体	2000		7	0.06	43

↑: p<0.001 (Student's t-test)

MC: メチルセルロース水溶液 CP: シクロホスファミド

PCE: 多染性赤血球数 NCE: 正染性赤血球数

MNPCE(%): 小核を有する多染性赤血球頻度

⑦ 代謝物 のマウスを用いた小核試験

(資料No. 代謝物-12)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)
報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR(Cr1:CD-1 BR)マウス、5-8 週齢、体重 24-30g、1 群雄 7 匹 (陽性対照群は 5 匹)

試験方法 : 骨髓中の小核を有する多染性赤血球数の出現頻度を指標として、小核誘発性を調べた。検体を 0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁し、350、700 及び 1400mg/kg の用量を単回強制経口投与した。同様に溶媒対照として 0.5%MC 溶液を、陽性対照としてシクロフォスファミドの水溶液を単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。投与後 24 時間目に検体、溶媒対照群及び陽性対照群の各 7 匹 (陽性対照群は 5 匹) を、投与後 48 時間目に検体の最高用量群及び溶媒対照群の各 7 匹を屠殺し、大腿骨を摘出して牛胎児血清を用いて骨髓を洗い出し、骨髓標本を作製した。

骨髓標本は、メタノール固定後、メイグリユンワルド/ギムザ染色を施し、顕微鏡下で、1 動物当たり 2000 個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1 動物あたり 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

結果については、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加し、用量相関性が認められる場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 ;

結果 : 700 及び 1400mg/kg 投与群では検体投与に起因する症状が認められ、1400mg/kg では死亡も認められた。

骨髓標本の観察結果を次表に示した。

いずれの検体投与群においても、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、1400 mg/kg 群で全赤血球中の多染性赤血球の割合に有意な減少が認められた。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染赤血球数の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE (%)	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (0.5%MC)	-	雄	7	0.11	46
	検体	350		7	0.14	45
		700		7	0.10	43
		1400		6	0.08	39↓
	陽性対照 (CP)	50		5	1.63↑	54
48	溶媒対照 (0.5%MC)	-	7	0.11	37	
	検体	1400	5	0.08	43	

↓, ↑: $p < 0.05, < 0.001$ (Student's t-test)

MC: メチセルロース水溶液 CP: シクロホスファミド

PCE: 多染性赤血球数 NCE: 正染性赤血球数

MNPCE(%): 小核を有する多染性赤血球頻度

⑧ 代謝物のマウスを用いた小核試験

(資料No. 代謝物-13)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)

報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR(Cr1:CD-1 BR)マウス、5-8 週齢、体重 24-29g、1 群雄 7 匹 (陽性対照群は 5 匹)

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球数の出現頻度を指標として、小核誘発性を調べた。検体を 0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁し、2000mg/kg の用量を単回強制経口投与した。同様に溶媒対照として 0.5%MC 溶液を、陽性対照としてシクロフオスファミドの水溶液を単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。投与後 24 時間目に検体、溶媒対照群及び陽性対照群の各 7 匹 (陽性対照群は 5 匹) を、投与後 48 時間目に検体及び溶媒対照群の各 7 匹を屠殺し、大腿骨を摘出して牛胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本を作製した。

骨髄標本は、メタノール固定後、メイグリュンワルド/ギムザ染色を施し、顕微鏡下で、1 動物当たり 2000 個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1 動物あたり 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

結果については、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加し、用量相関性が認められる場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 ;

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

いずれの検体投与群においても、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に溶媒対照群と比較して検体に由来する、統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に変化は認められなかった。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染赤血球数の出現頻度は溶媒対照群と比較して著しい増加を示した。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE (%)	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (0.5%MC)	-	雄	7	0.09	53
	検体	2000		7	0.05	58
	陽性対照 (CP)	50		5	2.43	58
48	溶媒対照 (0.5%MC)	-		7	0.01	55
	検体	2000		7	0.13	55

MC : メチルセルロース水溶液 CP : シクロホスファミド*

PCE : 多染性赤血球数 NCE : 正染性赤血球数

MNPCE (%) : 小核を有する多染性赤血球頻度

⑨ 代謝物 のマウスを用いた小核試験

(資料No. 代謝物-14)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)
報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR(Cr1:CD-1 BR)マウス、5-8 週齢、体重 22-29g、1 群雄 7 匹 (陽性対照群は 5 匹)

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球数の出現頻度を指標として、小核誘発性を調べた。検体を 0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁し、2000mg/kg の用量を単回強制経口投与した。同様に溶媒対照として 0.5%MC 溶液を、陽性対照としてシクロフォスファミドの水溶液を単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。投与後 24 時間目に検体、溶媒対照群及び陽性対照群の各 7 匹 (陽性対照群は 5 匹) を、投与後 48 時間目に検体及び溶媒対照群の各 7 匹を屠殺し、大腿骨を摘出して牛胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本を作製した。

骨髄標本は、メタノール固定後、メイグリュンワルド/ギムザ染色を施し、顕微鏡下で、1 動物当たり 2000 個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1 動物あたり 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

結果については、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加し、用量相関性が認められる場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 ;

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

いずれの検体投与群においても、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に変化は認められなかった。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないものと判断される

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE (%)	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (0.5%MC)	-	雄	7	0.10	51
	検体	2000		7	0.11	58
	陽性対照 (CP)	50		5	3.21 ↑	59
48	溶媒対照 (0.5%MC)	-		7	0.05	50
	検体	2000		7	0.12	56

↑: $p < 0.001$ (Student's t-test)

MC: メチルセルロース水溶液 CP: シクロオキサミド*

PCE: 多染性赤血球数 NCE: 正染性赤血球数

MNPCE(%): 小核を有する多染性赤血球頻度

3. 製剤 (シエノピラフェン30.0%水和剤)

(1) 急性毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 製剤-1)

試験機関 : (株) ボゾリサーチセンター (GLP 対応)

報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : 30.0%フロアブル剤

[組成] シエノピラフェン原体 30 %
界面活性剤、水等 70 %

供試動物 : SD(Cr1:CD)ラット、8週齢、体重177-185g、1群雌6匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を蒸留水に希釈し、単回強制経口投与した。投与容量は10 ml/kgとした。動物は投与前日の夕方より投与後約6時間まで絶食させた。

観察・検査項目 : 生死及び症状は投与直後、その当日は頻繁に、それ以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与日、1、3、7及び14日後に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

② ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 製剤-2)

試験機関 : (株) ボゾリサーチセンター (GLP 対応)
 報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : 30.0%フロアブル剤

[組成] シエノピラフェン原体 30 %
 界面活性剤、水等 70 %

供試動物 : SD(Cr1:CD)ラット、8週齢、体重; 雄 265-283g 雌 201-208g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体は所定量をリント布(約4×5cm)に塗布し、前日刈毛した背部皮膚に貼付した。
 投与量は2000mg/2ml/kgとした。塗布部位(約5×6cm)は粘着性伸縮テープで覆った。
 塗布24時間後に被覆物を取り除き、残余検体を微温湯で洗い流し、ガーゼを用いて清拭した。

観察・検査項目: 生死及び症状(塗布部位観察を含む)は投与直後、その当日は頻繁に、それ以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与開始前、投与後3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

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

死亡; 死亡は認められなかった。

症状; 異常は認められなかった。

刺激性変化; 異常は認められなかった。

体重; 体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査; 異常は認められなかった。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. 製剤-3)

試験機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (GLP 対応)
 報告書作成年 : 2006 年

検体純度 : 30.0%フロアブル剤

〔組成〕 シエノピラフェン原体 30 %
 界面活性剤、水等 70 %

供試動物 : SD(Cr1:CD IGS BR)ラット、雌雄各 5 匹、8-12 週齢、体重:雄 296-304g 雌 227-251g

観察期間 : 14 日間観察 (暴露日を 0 日として起算)

暴露方法 : ネビュライザーを用いて検体をミスト化し、4 時間鼻部暴露した。

暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を算出した。

暴露条件 ;

設定濃度 (mg/ℓ)		5.0
実際濃度 (mg/ℓ)		5.47
粒子径分布 * (%)	≤ 9.6 μm	89.3
	≤ 6.6	73.8
	≤ 3.5	36.9
	≤ 1.8	19.0
	≤ 0.87	10.7
	≤ 0.33	4.76
空気力学的質量中位径 (μm)		3.31
呼吸可能な粒子 (<4μm) の割合 (%)		56.9
チャンバー容積 (ℓ)		30
チャンバー内通気量 (ℓ/分)		45
暴露条件		ミスト、4 時間、鼻部暴露

* カスケードインパクターを用いて 3 回測定した平均値

観察・検査項目 : 生死の確認は 1 日 2 回、14 日間観察した。

症状は、暴露日は暴露中 1 時間毎、暴露終了直後ならびに終了 1 時間後に観察した。

暴露後 1 日以降は 1 日 1 回、14 日間観察した。

体重は、暴露直前、7 日および 14 日に測定した。

肉眼的病理検査は暴露後 14 日に全動物について行った。

結果 :

投与経路	吸入
性別	雄、雌
暴露濃度 (mg/l)	5.47
LC ₅₀ (mg/l)	> 5.47
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	暴露 1 時間 / 2 日
死亡例の認められなかった 最大暴露濃度 (mg/l)	5.47

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 一般的な異常として、頻呼吸、円背位、立毛及び被毛湿潤が認められた。努力性呼吸並びに鼻部の赤色/褐色汚染も稀に認められた。動物は急速に回復し、暴露後 2-3 日から正常であった。

体重 ; 正常な体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 製剤-4)

試験機関 : (株) ボゾリサーチセンター (GLP 対応)
報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : 30.0%フロアブル剤

〔組成〕 シエノピラフェン原体 30 %
界面活性剤、水等 70 %

供試動物 : 日本白色種ウサギ、18 週齢、体重 2.71-2.95kg、1 群雌 3 匹

観察期間 : 72 時間観察 (暴露日を 0 日として起算)

投与方法 : 各動物の背部皮膚を刈毛し、検体投与部位には検体 0.5ml を均一に湿らせた 2.5×2.5cm のリント布を、対照部位にはリント布のみを貼付し、さらに半閉塞性被覆物で覆った。暴露時間は 4 時間とし、残余検体は注射用水で湿らせた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目 : 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し、Draize 法に従って採点した。
一般状態は暴露直後及び暴露終了後 1、4、5 時間に、それ以降は 1 日 1 回観察し、体重は投与日及び観察終了日に測定した。刺激性の評価は、Draize 法を参考とした刺激性区分より判断した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

動物番号	項目	最高 採点	暴露後時間				平均刺激性 採点
			1h	24h	48h	72h	
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
1103	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
平均刺激性採点の合計						0	
皮膚一次刺激性指数 (P. I. I.)						0.0	

いずれの動物においても刺激性変化は認められなかった。皮膚一次刺激性指数は 0 であり、刺激性なしに分類された。

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギ皮膚に対して、刺激性はないものと判断された。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 製剤-5)

試験機関 : (株) ポゾリサーチセンター (GLP 対応)
報告書作成年 : 2005 年

- 検体純度 : 30.0%フロアブル剤
〔組成〕 シエノピラフェン原体 30 %
界面活性剤、水等 70 %
- 供試動物 : 日本白色種ウサギ、15 週齢、体重 2.44-2.73kg、非洗眼群/洗眼群 各雌 3 匹
- 観察期間 : 3 日間観察 (適用日を 0 日として起算)
- 投与方法 : 検体 0.1ml を直接左眼の下眼瞼結膜嚢内に投与し、1 秒間眼瞼を閉じあわせた。右眼は無処理対照眼とした。洗眼群の 3 匹は、投与 30 秒後に 100ml の注射用水で 30 秒間洗眼した。右眼は 30 秒間の洗眼のみとした。
- 観察項目 : 適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。刺激性の評価は、Kay and Calandra の方法を参考とし、判断した。
一般状態は適用直後及び適用後 1-6 時間までは 1 時間ごとに、それ以降は 1 日 1 回観察し、体重は投与日及び観察終了日に測定した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点を次ページの表に示す。
非洗眼群及び洗眼群ともにいずれの動物においても角膜、虹彩及び結膜に変化は認められなかった。
なお、対照眼の観察では、いずれの動物においても角膜、虹彩及び結膜に変化は認められなかった。
一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性なしと判断された。
また、洗眼効果は不明であるが、洗眼による刺激反応の発現はないものと判断された。

群	項目		最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼	1101	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物*	3	0	0	0	0
	1102	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物*	3	0	0	0	0
	1103	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物*	3	0	0	0	0
合計			330	0	0	0	0	
平均			110	0	0	0	0	
洗眼 (3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
		面積*	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物*	3	0	0	0	0	
	合計			110	0	0	0	0

*：農水省ガイドラインには記載なし

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 製剤-6)

試験機関 : (株) ボゾリサーチセンター (GLP 対応)
 報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : 30.0%フロアブル剤
 (組成) シエノピラフェン原体 30 %
 界面活性剤、水等 70 %
 供試動物 : ハートレーモルモット、6 週齢、体重 341-406g
 検体投与群 ; 雌 20 匹、陰性対照群 ; 雌 10 匹
 観察期間 : 感作開始から惹起終了後 48 時間観察まで (30 日間)
 試験操作 : (Buehler 法)

処理方法を次表に示す。

群	匹数	感作投与液	惹起投与液
検体投与群	20	100%検体液	100%検体液
陰性対照群	10	注射用水	100%検体液

感作投与 ; 左側胴部 (5×5cm) を刈毛・剃毛し、感作投与溶液 0.2ml を塗布したリント布 (直径 2.5×2.5cm) を貼付し、6 時間閉塞貼付した。感作投与を感作開始日 (0 日)、7 及び 14 日の 3 回行った。

惹起投与 ; 感作後 27 日に、刈毛・剃毛した右側胴部 (5×5cm) に惹起投与液 0.2ml を塗布したリント布 (直径 2.5cm) を貼付し、6 時間閉塞貼付した。

投与量設定根拠 ;

観察項目 : 各感作の翌日並びに惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に投与部位の皮膚反応 (紅斑及び浮腫) を肉眼的に観察し、採点した。一般状態は 1 日 1 回毎日観察し、体重は感作開始日 (0 日)、最終感作日 (14 日)、惹起日 (28 日) 及び観察終了日 (30 日) に測定した。

採点及び評価方法 ; 各観察時に下記に示した皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligman の基準 1969、1970 年) に従い採点し、平均評点を算出するとともに、評点 1 以上を陽性とする陽性率を求め、検体投与群と陰性対照群の平均評点及び陽性率を比較し、感作性を評価した。

皮膚反応の程度

肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

結果 : 各観察時における結果を次表に示す。

群	処理		匹数	感作反応動物数												陽性動物数	陽性率 (%)
				皮膚反応評点													
	感作	惹起		24 時間後						48 時間後							
				0	1	2	3	4	平均	0	1	2	3	4	平均		
検体投与群	100% 検体液	100% 検体液	20	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陰性対照群	注射用水	100% 検体液	10	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

検体投与群では、いずれの動物においても感作反応は認められず、陽性率は0%であった。

一方、本試験では陽性対照群を設定しなかったが、定期的実施している陽性対照物質 (DNCB) を用いた試験では陽性率は100%であることを確認している。

症状及び体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性と判断した。



IX. 動物、植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表(1)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動物植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁																																													
M-1 GLP	動物体内運命に関する試験 (単回投与) 1)尿糞中排泄 2)胆汁中排泄 3)血中濃度推移 4)組織中濃度 5)尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中代謝物	Han Wistar 雌雄マウス	シエビラフェン 但し、胆汁排泄及び組織中濃度推移は シエ ピラフェン 10mg/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48hまでにほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-120h): <table border="1"> <tr><td></td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>尿</td><td>3</td><td>5</td><td>4</td><td>4</td></tr> <tr><td>糞</td><td>92</td><td>90</td><td>94</td><td>95</td></tr> <tr><td>合計</td><td>95</td><td>95</td><td>98</td><td>99</td></tr> </table> ・組織残留性なし(120h後の総残留率: 0.2%未満) 2)胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率(0-48h):雄64%、雌51% ・吸収率は雄66%、雌56%と推定 3)血漿中濃度推移 <table border="1"> <tr><td>パラメーター</td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>Cmax(µg/g)</td><td>1.1</td><td>1.1</td><td>1.1</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>Tmax(h)</td><td>2</td><td>4</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>AUC₀₋₂₀(µg*h/g)</td><td>6.7</td><td>9.4</td><td>7.4</td><td>7.9</td></tr> <tr><td>T_{1/2}(h)</td><td>3.1</td><td>5.2*</td><td>4.4</td><td>4.7</td></tr> </table> * : 薬物動態解析データ定義の許容範囲外 4)組織中濃度推移 ・全ての組織で2または4時間で最も高く、以後経時的な減衰が認められた。 5)尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中代謝物		雄	雌	雄	雌	尿	3	5	4	4	糞	92	90	94	95	合計	95	95	98	99	パラメーター	雄	雌	雄	雌	Cmax(µg/g)	1.1	1.1	1.1	1.0	Tmax(h)	2	4	1	2	AUC ₀₋₂₀ (µg*h/g)	6.7	9.4	7.4	7.9	T _{1/2} (h)	3.1	5.2*	4.4	4.7	HLS 2005年	IX-9
	雄	雌	雄	雌																																															
尿	3	5	4	4																																															
糞	92	90	94	95																																															
合計	95	95	98	99																																															
パラメーター	雄	雌	雄	雌																																															
Cmax(µg/g)	1.1	1.1	1.1	1.0																																															
Tmax(h)	2	4	1	2																																															
AUC ₀₋₂₀ (µg*h/g)	6.7	9.4	7.4	7.9																																															
T _{1/2} (h)	3.1	5.2*	4.4	4.7																																															
			シエビラフェン 但し、胆汁排泄及び組織中濃度推移は シエ ピラフェン 1000mg/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48hまでにほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-120h): <table border="1"> <tr><td></td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>尿</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>糞</td><td>98</td><td>99</td><td>99</td><td>94</td></tr> <tr><td>合計</td><td>99</td><td>101</td><td>100</td><td>96</td></tr> </table> ・組織残留性なし(120h後の総残留率: 0.1%未満) 2)胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率(0-48h):雄8%、雌9% ・吸収率は雄9%、雌10%と推定 3)血漿中濃度推移 <table border="1"> <tr><td>パラメーター</td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>Cmax(µg/g)</td><td>12</td><td>14</td><td>16</td><td>21</td></tr> <tr><td>Tmax(h)</td><td>4</td><td>6</td><td>3</td><td>6</td></tr> <tr><td>AUC₀₋₂₀(µg*h/g)</td><td>208</td><td>183</td><td>156</td><td>299</td></tr> <tr><td>T_{1/2}(h)</td><td>10</td><td>-</td><td>6*</td><td>6</td></tr> </table> - : 算出不可 * : 薬物動態解析データ定義の許容範囲外 4)組織中濃度推移 ・全ての組織で4または6時間で最も高く、以後、経時的な減衰が認められた。		雄	雌	雄	雌	尿	1	1	1	2	糞	98	99	99	94	合計	99	101	100	96	パラメーター	雄	雌	雄	雌	Cmax(µg/g)	12	14	16	21	Tmax(h)	4	6	3	6	AUC ₀₋₂₀ (µg*h/g)	208	183	156	299	T _{1/2} (h)	10	-	6*	6		
	雄	雌	雄	雌																																															
尿	1	1	1	2																																															
糞	98	99	99	94																																															
合計	99	101	100	96																																															
パラメーター	雄	雌	雄	雌																																															
Cmax(µg/g)	12	14	16	21																																															
Tmax(h)	4	6	3	6																																															
AUC ₀₋₂₀ (µg*h/g)	208	183	156	299																																															
T _{1/2} (h)	10	-	6*	6																																															

<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	記載頁																											
				5)尿、糞及び胆汁中代謝物 ・代謝物は低用量(10mg/kg)と同様 ・糞から未変化体(記号A)が85-92%検出																													
M-2	動物体内運命に関する試験 (腸肝循環) 1)胆汁採取 2)再吸収率 3)尿、糞及び胆汁中代謝物	Han Wistar 雄ラット	シエビラフェン 10mg/kg で1回経口投与したカニューレラットより胆汁を採取(0-6h)し、別のカニューレラットの十二指腸に胆汁を注入	1)胆汁採取 ・胆汁中排泄率(0-6h):24-31% 2)再吸収率 ・胆汁中排泄率(0-24h):25% ・再吸収率は36%と推定 3)尿、糞及び胆汁中代謝物 ・代謝物は単回投与と同様	日産化学 2006年	IX-28																											
M-3	動物体内運命に関する試験 (シエビラフェンとBP2の比較代謝) 1)尿糞中排泄及び組織残留 2)胆汁中排泄 3)血漿中濃度推移 4)尿、糞、胆汁及び消化管中代謝物	Han Wistar 雄ラット	シエビラフェン 10mg/kg (低用量)	1)排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は48hまでにはほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-72h): <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td></td><td>シエビラフェン</td><td></td></tr> <tr><td>尿</td><td>3</td><td></td></tr> <tr><td>糞</td><td>95</td><td></td></tr> <tr><td>合計</td><td>98</td><td></td></tr> </table> ・組織残留性なし(72h後の各組織残留率:0.05%未満) 2)胆汁中排泄(0-48h) ・胆汁中排泄率:シエビラフェン;50%、 ・吸収率:シエビラフェン;53% と推定 3)血漿中濃度推移 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>パラメーター</td><td>シエビラフェン</td><td></td></tr> <tr><td>Cmax(μg/g)</td><td>1.3</td><td></td></tr> <tr><td>Tmax(h)</td><td>1.0</td><td></td></tr> <tr><td>AUC(μg*h/g)</td><td>7.4</td><td></td></tr> <tr><td>T_{1/2}(h)</td><td>3.1</td><td></td></tr> </table> 4)尿、糞、胆汁及び消化管中代謝物 ・代謝物は両投与ともほぼ同様 ・糞から未変化体が24%(シエビラフェン)検出		シエビラフェン		尿	3		糞	95		合計	98		パラメーター	シエビラフェン		Cmax(μg/g)	1.3		Tmax(h)	1.0		AUC(μg*h/g)	7.4		T _{1/2} (h)	3.1		日産化学 2006年	IX-32
	シエビラフェン																																
尿	3																																
糞	95																																
合計	98																																
パラメーター	シエビラフェン																																
Cmax(μg/g)	1.3																																
Tmax(h)	1.0																																
AUC(μg*h/g)	7.4																																
T _{1/2} (h)	3.1																																
M-4 GLP	植物体内運命に関する試験	温州みかん	シエビラフェン 30%フコアル製剤 150 ppm 溶液を果実と葉に1回塗布 処理0、7、14及び28日後に果実及び葉を採取	28日後の総放射性残留物濃度(TRR)及び放射能分布(% TRR): <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td></td><td>TRR</td><td>0.16ppm</td><td>0.39ppm</td></tr> <tr><td rowspan="3">果実</td><td>表面洗液</td><td>61% TRR</td><td>87% TRR</td></tr> <tr><td>抽出液</td><td>33% TRR</td><td>11% TRR</td></tr> <tr><td>残渣</td><td>5.9% TRR</td><td>1.5% TRR</td></tr> <tr><td rowspan="3">葉</td><td>TRR</td><td>15ppm</td><td>19ppm</td></tr> <tr><td>表面洗液</td><td>77% TRR</td><td>91% TRR</td></tr> <tr><td>抽出液</td><td>22% TRR</td><td>8.6% TRR</td></tr> <tr><td>残渣</td><td>1.1% TRR</td><td>0.7% TRR</td></tr> </table> 28日後の主要代謝物(>10% TRR)及び濃度(ppm): 果実;シエビラフェン(記号A)69-90% TRR、0.11-0.36ppm 葉;シエビラフェン(記号A)70-90% TRR、10-17ppm 果実にはシエビラフェン(記号A)が主に残留、		TRR	0.16ppm	0.39ppm	果実	表面洗液	61% TRR	87% TRR	抽出液	33% TRR	11% TRR	残渣	5.9% TRR	1.5% TRR	葉	TRR	15ppm	19ppm	表面洗液	77% TRR	91% TRR	抽出液	22% TRR	8.6% TRR	残渣	1.1% TRR	0.7% TRR	日産化学 2005年	IX-41
	TRR	0.16ppm	0.39ppm																														
果実	表面洗液	61% TRR	87% TRR																														
	抽出液	33% TRR	11% TRR																														
	残渣	5.9% TRR	1.5% TRR																														
葉	TRR	15ppm	19ppm																														
	表面洗液	77% TRR	91% TRR																														
	抽出液	22% TRR	8.6% TRR																														
残渣	1.1% TRR	0.7% TRR																															

<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	記載頁																												
M-5 GLP	植物体内運命に関する試験	なす	シエビ [®] ラフエン 30%フロアブ [®] ル製剤 150ppm 溶液を茎葉に1回散布 (300g ai/ha 処理相当) 処理0、7及び14日後に果実及び葉を採取	14日後の総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (% TRR) : <table border="1"> <tr> <td></td> <td>TRR</td> <td>0.065ppm</td> <td>0.085ppm</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">果実</td> <td>表面洗液</td> <td>75% TRR</td> <td>48% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>21% TRR</td> <td>45% TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>4.0% TRR</td> <td>7.1% TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">葉</td> <td>TRR</td> <td>6.0ppm</td> <td>6.2ppm</td> </tr> <tr> <td>表面洗液</td> <td>78% TRR</td> <td>76% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>20% TRR</td> <td>19% TRR</td> </tr> <tr> <td></td> <td>残渣</td> <td>2.2% TRR</td> <td>5.1% TRR</td> </tr> </table> 14日後の主要代謝物(>10% TRR)及び濃度(ppm) : 果実;シエビ [®] ラフエン(記号A) 52-76% TRR、0.044-0.050ppm 葉;シエビ [®] ラフエン(記号A) 68-72% TRR、4.1-4.9ppm		TRR	0.065ppm	0.085ppm	果実	表面洗液	75% TRR	48% TRR	抽出液	21% TRR	45% TRR	残渣	4.0% TRR	7.1% TRR	葉	TRR	6.0ppm	6.2ppm	表面洗液	78% TRR	76% TRR	抽出液	20% TRR	19% TRR		残渣	2.2% TRR	5.1% TRR	HLS 2005年	IX-47
	TRR	0.065ppm	0.085ppm																															
果実	表面洗液	75% TRR	48% TRR																															
	抽出液	21% TRR	45% TRR																															
	残渣	4.0% TRR	7.1% TRR																															
葉	TRR	6.0ppm	6.2ppm																															
	表面洗液	78% TRR	76% TRR																															
	抽出液	20% TRR	19% TRR																															
	残渣	2.2% TRR	5.1% TRR																															
M-6 GLP	植物体内運命に関する試験	いちご	シエビ [®] ラフエン 30%フロアブ [®] ル製剤 150 ppm 溶液を果実と葉に1回塗布 処理0、1、7及び14日後に果実、0及び14日後に葉を採取	14日後の総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (% TRR) : <table border="1"> <tr> <td></td> <td>TRR</td> <td>2.8ppm</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">果実</td> <td>表面洗液</td> <td>93% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>6.9% TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>0.3% TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">葉</td> <td>TRR</td> <td>38ppm</td> </tr> <tr> <td>表面洗液</td> <td>95% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>4.7% TRR</td> </tr> <tr> <td></td> <td>残渣</td> <td>0.9% TRR</td> </tr> </table> 14日後の主要代謝物(>10% TRR)及び濃度(ppm) : 果実;シエビ [®] ラフエン(記号A) 95% TRR、2.7ppm 茎葉;シエビ [®] ラフエン(記号A) 97% TRR、37ppm 果実にはシエビ [®] ラフエン(記号A)が主に残留、		TRR	2.8ppm	果実	表面洗液	93% TRR	抽出液	6.9% TRR	残渣	0.3% TRR	葉	TRR	38ppm	表面洗液	95% TRR	抽出液	4.7% TRR		残渣	0.9% TRR	日産化学 2006年	IX-57								
	TRR	2.8ppm																																
果実	表面洗液	93% TRR																																
	抽出液	6.9% TRR																																
	残渣	0.3% TRR																																
葉	TRR	38ppm																																
	表面洗液	95% TRR																																
	抽出液	4.7% TRR																																
	残渣	0.9% TRR																																
M-7 参考資料	作物残留試験のまとめ	みかん なつみかん すだち かぼす りんご 日本なし もも いちご なす すいか 茶	30%フロアブ [®] ル製剤 分析対象化合物:シエビ [®] ラフエン、	1) 主要残留成分はシエビ [®] ラフエン (記号A) のみ	日産化学 2006年	IX-63																												
M-8 GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的土壌中運命試験)	静岡土壌(軽埴土)	シエビ [®] ラフエン 1.0 mg/kg 処理 含水量: 最大容水量の40-60% 温度: 25℃	分解速度(半減期): シエビ [®] ラフエン(記号A); 138日(平均) 分解生成物最大比率(>10% dose): 二酸化炭素; 13-26%/189日 土壌抽出残渣: 25%/189日() 19%/189日() 土壌残渣のフロア [®] 酸/腐食酸/ヒューシ [®] 比: ほぼ均等に分画(標識)	日産化学 2005年	IX-70																												

<代謝分解試験一覧表(4)>

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	記載頁																									
M-9	土壤中運命に関する試験 (土壌表面光分解試験)	静岡土壌 (軽埴土)	シエビ ^o ラフ エン 1.0 mg/kg 処理 含水量:最大容 水量の60% 温度:25℃ 光源:キセノンランプ [*] (300 W/m ²)	分解速度: <table border="1"> <tr> <td></td> <td>照射区</td> <td>暗所区</td> </tr> <tr> <td>半減期(日)</td> <td>23</td> <td>91</td> </tr> </table> 主要分解生成物 (>10% dose): 照射区、暗所区ともに5.3%以下 照射区の生成物は暗所区と同様。		照射区	暗所区	半減期(日)	23	91	日産化学 2006年	IX-75																			
	照射区	暗所区																													
半減期(日)	23	91																													
M-10 GLP	水中運命に関する試験 (加水分解運命試験)	酢酸緩衝液(pH4) リン酸緩衝液(pH7) 硝酸緩衝液(pH9) いずれも脱酸素後滅菌	シエビ ^o ラフ エン 濃度: 0.05 mg/L 温度:25℃	シエビ ^o ラフエンの半減期: <table border="1"> <tr> <th>pH</th> <th>半減期</th> <th>相関係数(r²)</th> </tr> <tr> <td>4</td> <td>166日</td> <td>0.928</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>26日</td> <td>0.986</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>0.9日</td> <td>0.995</td> </tr> </table> 主要分解物(>10%)及び最大生成量:	pH	半減期	相関係数(r ²)	4	166日	0.928	7	26日	0.986	9	0.9日	0.995	日産化学 2005年	IX-79													
pH	半減期	相関係数(r ²)																													
4	166日	0.928																													
7	26日	0.986																													
9	0.9日	0.995																													
M-11 GLP	水中運命に関する試験 (水中光分解運命試験)	滅菌蒸留水及び滅菌自然水	シエビ ^o ラフ エン 濃度: 0.05 mg/L 温度:25℃ 光源: キセノンランプ [*] (300 W/m ²)	シエビ ^o ラフエンの半減期: <table border="1"> <tr> <td></td> <td>人工光</td> <td>太陽光</td> <td>暗所区</td> </tr> <tr> <td>滅菌蒸留水</td> <td>24分</td> <td>74分</td> <td>19日</td> </tr> <tr> <td>滅菌自然水</td> <td>32分</td> <td>97分</td> <td>0.9日</td> </tr> </table> 主要光分解物及び最大生成量:		人工光	太陽光	暗所区	滅菌蒸留水	24分	74分	19日	滅菌自然水	32分	97分	0.9日	日産化学 2006年	IX-85													
	人工光	太陽光	暗所区																												
滅菌蒸留水	24分	74分	19日																												
滅菌自然水	32分	97分	0.9日																												
M-12 GLP	土壌吸脱着試験	壤土(4) 砂壤土(3) シル質埴土(2) 砂土(5) ():OECD 土壌タイプ	シ エビ ^o ラフ エン 土壌/水 =1/50または 1/100 濃度: 0.0005- 0.05 mg/L 温度:23.4℃	吸着平衡化時間:4h 脱着平衡化時間:4h 吸脱着パラメータ: <table border="1"> <tr> <th>土壌 タイプ</th> <th>K_f^{ads}</th> <th>K_f^{adsoc}</th> <th>K_f^{des}</th> <th>K_f^{desoc}</th> </tr> <tr> <td>4</td> <td>462</td> <td>14600</td> <td>558</td> <td>17600</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>316</td> <td>14400</td> <td>1170</td> <td>53200</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>201</td> <td>4730</td> <td>796</td> <td>18700</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>84.6</td> <td>16900</td> <td>553</td> <td>111000</td> </tr> </table> 移動性の区分:微移動性~非移動性	土壌 タイプ	K _f ^{ads}	K _f ^{adsoc}	K _f ^{des}	K _f ^{desoc}	4	462	14600	558	17600	3	316	14400	1170	53200	2	201	4730	796	18700	5	84.6	16900	553	111000	HLS 2004年	IX-93
土壌 タイプ	K _f ^{ads}	K _f ^{adsoc}	K _f ^{des}	K _f ^{desoc}																											
4	462	14600	558	17600																											
3	316	14400	1170	53200																											
2	201	4730	796	18700																											
5	84.6	16900	553	111000																											
水産 -7	生物濃縮性試験	ブルギル	シエビ ^o ラフ エン 試験水濃度: 0.2及び1.0 µg/L	取込期間:28日間 排泄期間:10日間 濃縮係数: 0.2 µg/L 試験区; 37-77(BCFk=56.4) 1.0 µg/L 試験区; 12-36(BCFk=24.0) 生物濃縮判断:低濃縮性 排泄速度:速やかで、低蓄積性	HLS 2005年	IX-96																									

試験機関所在国:

- ・HLS (Huntingdon Life Sciences, Ltd.);イギリス
- ・日産化学(日産化学工業株式会社);日本

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

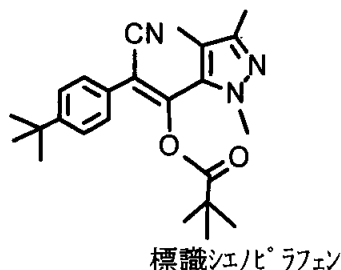
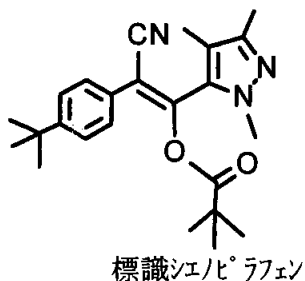
シエピラフェンの代謝・分解試験について

1. 標識化合物

代謝・分解試験に供試するため、
標識化合物を合成した。

標識シエピラフェンと

標識シエピラフェンの 2 種の ^{14}C



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、
標識体のみを供試した。

標識体あるいは

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。

標識シエピラフェン	→	シエピラフェンあるいは	標識体
標識シエピラフェン	→	シエピラフェンあるいは	標識体

4. 比放射能の表示

本抄録中では、 ^{14}C 標識化合物の比放射能は、MBq/mg 単位にて表記した。

5. IUPAC 名

シエピラフェンにおける ISO 名申請前の IUPAC 名は以下の通りであり、全ての代謝・分解試験に使用された。

ISO 名申請前の IUPAC 名

(*E*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)ethenyl pivalate

ISO 名申請時に IUPAC 名は以下のように変更されたため、本抄録中では変更後の IUPAC 名を使用した。

ISO 名申請時の IUPAC 名

(*E*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate

また、参照物質における IUPAC 名はシエピラフェンの IUPAC 名変更にともない、最適化した。

6. 代謝・分解様式

への代謝・分解様式説明を

に統一した。

1. 動物体内運命に関する試験

①ラット体内における代謝試験（単回経口投与）

資料No. M-1

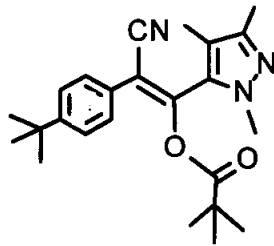
試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd.

[GLP対応]

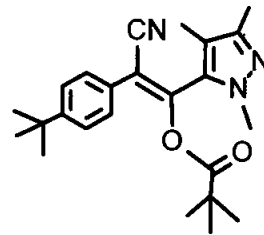
報告書作成年：2005年

供試標識化合物：

構造式：



シエビラフェン



シエビラフェン

化学名；(E)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate

比放射能；[^{14}C] 標識体 7.02 MBq/mg、[^{14}C] 標識体 5.01 MBq/mg

放射化学的純度； %

非標識体純度； %

供試動物：Han Wistar ラット、雄；7-11週令（186-245 g）、雌；10-14週令（160-205 g）

試験方法：

投与；非標識体で希釈した各標識体を懸濁し、投与液を調製した。低用量は10 mg/kg、高用量は1000 mg/kgとし、5 ml/kgの割合で単回強制経口投与した。

用量設定根拠；

試験設計；以下の表に試験設計をまとめた。

投与群	標識	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
1	[^{14}C]	低用量	単回経口	雌雄各1	排泄/バランス予備	尿：6, 24, 48, 72, 96, 120 糞：24, 48, 72, 96, 120
2	[^{14}C]	低用量	単回経口	雌雄各1	排泄/バランス予備	呼気：24、屍体(屠殺)：120
3	[^{14}C]	低用量	単回経口	雌雄各4	排泄/組織分布	尿：6, 24, 48, 72, 96, 120 糞：24, 48, 72, 96, 120 各組織(屠殺)：120
4	[^{14}C]	低用量	単回経口	雌雄各4	排泄/組織分布	
5	[^{14}C]	高用量	単回経口	雌雄各4	排泄/組織分布	
6	[^{14}C]	高用量	単回経口	雌雄各4	排泄/組織分布	

次頁へ続く

投与群	標識	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
7	[¹⁴ C]	低用量	単回経口	雌雄各4	胆汁排泄	胆汁:3, 6, 9, 12, 24, 48 尿/糞:24, 48 肝臓/消化管/屍体:48
8	[¹⁴ C]	高用量	単回経口	雌雄各4	胆汁排泄	
9	[¹⁴ C]	低用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	血液: 第1副群; 投与前, 1, 4, 24, 96 第2副群; 0.25, 2, 6, 48, 120 第3副群; 0.50, 3, 12, 72
10	[¹⁴ C]	低用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	
11	[¹⁴ C]	高用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	
12	[¹⁴ C]	高用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	第3副群; 0.50, 3, 12, 72
13	[¹⁴ C]	低用量	単回経口	雌雄各6	組織分布	各組織(屠殺):2(雄),4(雌),24
14	[¹⁴ C]	高用量	単回経口	雌雄各6	組織分布	各組織(屠殺):4(雄),6(雌),24

試験項目;

分析法;

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

尿中代謝物分析

糞中代謝物分析

胆汁中代謝物分析

肝臓中代謝物分析

血漿中代謝物分析

分析機器；

結 果：

予 備 排 泄；48時間までに両標識体ともに投与放射能の90%以上が排泄され、120時間までに糞に92%以上、尿に3-6%排泄された。0-24時間に揮発性物質として排泄された放射能は両標識体ともに検出限界未満であった。この結果から本試験での揮発性物質の測定は省略した。屍体は検出限界未満であり、雌雄間及び標識間に大きな差は認められなかった（投与群1及び2）。

排泄/組織分布；低用量における120時間までの尿糞中排泄率を表1及び図1に、120時間後の各組織中濃度及び分布率を表2にそれぞれ示した（投与群3及び4）。

低用量

表1. 10 mg/kg投与した雌雄ラットにおける放射能の排泄率（原報告書Table 4及び9）

試料	時間 (h)	[¹⁴ C] ジェノピラフェン		[¹⁴ C] ジェノピラフェン	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6	0.64	1.56	2.07	0.77
	6-24	1.93 (2.57)	2.76 (4.32)	1.89 (3.96)	2.69 (3.46)
	24-48	0.53 (3.10)	0.65 (4.97)	0.33 (4.29)	0.72 (4.18)
	48-72	0.06 (3.16)	0.09 (5.06)	0.11 (4.40)	0.17 (4.35)
	72-96	0.01 (3.17)	0.03 (5.09)	0.04 (4.44)	0.05 (4.40)
	96-120	0.01 (3.18)	0.01 (5.10)	0.01 (4.45)	0.02 (4.42)
	尿合計	3.18	5.10	4.44	4.40
ケージ洗浄		0.37	0.87	0.38	0.62
糞	0-24	63.46	60.80	81.08	80.40
	24-48	25.97 (89.43)	25.55 (86.35)	12.21 (93.29)	13.73 (94.13)
	48-72	2.45 (91.88)	3.09 (89.44)	0.44 (93.73)	0.57 (94.70)
	72-96	0.20 (92.08)	0.17 (89.61)	0.06 (93.79)	0.11 (94.81)
	96-120	0.03 (92.11)	0.03 (89.64)	0.01 (93.80)	0.02 (94.83)
	糞合計	92.11	89.63	93.79	94.83
屍体		ND	ND	ND	ND
合計		95.66	95.59	98.62	99.84

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。

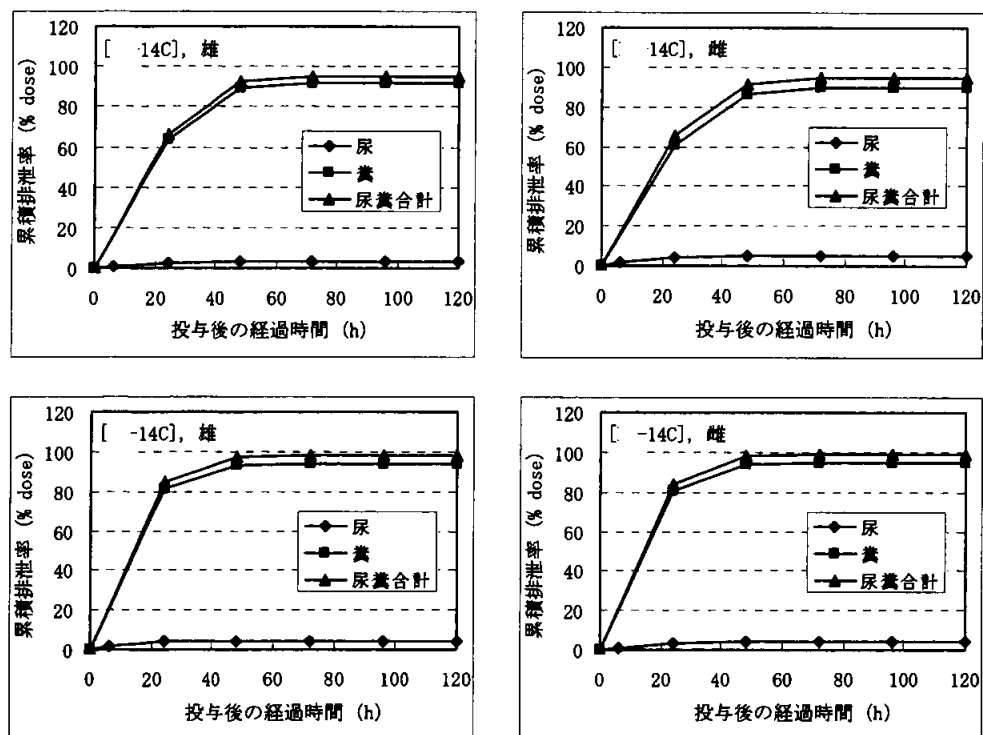


図1. 10 mg/kg投与したラット尿糞中の放射能累積排泄率（原報告書Figure 1及び3）

両標識体それぞれ10 mg/kg投与したときの120時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能は3.2-5.1%、糞中に排泄された放射能は90-95%であり、120時間での屍体中放射能は検出限界未満であった。全体の回収は95%以上であった。尿及び糞中放射能の大部分は48時間までに排泄された。標識間及び雌雄間に差は認められなかった。

表2. 10 mg/kg投与後120時間における各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 5, 6, 10及び11)

試料	[¹⁴ C]シエビラフェン				[¹⁴ C]シエビラフェン			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨	ND	ND	ND	ND	0.027	0.02	ND	ND
骨髄	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
眼球	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	0.010	0.01	0.013	0.01	0.011	0.01	0.013	0.01
消化管	0.011	0.01	0.011	0.01	0.005	0.01	0.008	0.01
心臓	0.006	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.002	<0.01	ND	ND	0.009	<0.01	0.011	<0.01
肝臓	0.005	<0.01	0.012	0.01	0.031	0.01	0.047	0.02
肺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND
膵臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.004	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
精囊	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
皮膚	ND	ND	ND	ND	0.014	0.03	0.023	0.04
脾臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND
全血	ND	ND	ND	ND	0.002	ND	0.055	0.04
血球	ND	ND	ND	ND	CA	ND	CA	0.05
血漿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
屍体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
総残留率		0.02		0.02		0.07		0.11

濃度は μg シエビラフェン換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND: 検出せず、-: 該当試料なし、CA: 計算不可、消化管は内容物を含む。

投与120時間後の各組織中放射能濃度は0.2 μg シエビラフェン換算/g未満と低かった。

[¹⁴C]標識体投与では、脂肪、消化管(内容物含む)、心臓(雄)、腎臓(雄)及び肝臓中で放射能が検出された。それ以外は検出限界未満であった。[¹⁴C]標識体投与では、骨(雄)、脂肪、消化管(内容物含む)、腎臓、肝臓、膵臓(雌)、皮膚及び全血で放射能が検出された。それ以外は検出限界以下であつ

た。総残留率は投与放射能に対して、[^{14}C] 標識体投与で0.1%未満、[^{14}C] 標識体投与で約0.1%と低比率であった。

高用量における120時間までの尿糞中排泄率を表3及び図2に、各組織中濃度及び分布率を表4にそれぞれ示した(投与群5及び6)。

高用量

表3. 1000 mg/kg投与した雌雄ラットにおける放射能の排泄率 (原報告書Table 4及び9)

試料	時間 (h)	[^{14}C] シェノピラフェン		[^{14}C] シェノピラフェン	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6	0.28	0.39	0.13	0.33
	6-24	0.35 (0.63)	0.72 (1.11)	0.62 (0.75)	1.05 (1.38)
	24-48	0.15 (0.78)	0.16 (1.27)	0.33 (1.08)	0.69 (2.07)
	48-72	0.06 (0.84)	0.02 (1.29)	0.08 (1.16)	0.11 (2.18)
	72-96	<0.01 (0.84)	<0.01 (1.29)	0.02 (1.18)	0.03 (2.21)
	96-120	<0.01 (0.84)	ND (1.29)	0.02 (1.20)	0.02 (2.23)
	尿合計	0.84	1.29	1.20	2.22
ケージ洗浄		0.14	0.09	0.14	0.22
糞	0-24	87.03	90.12	83.81	69.21
	24-48	9.71 (96.74)	8.61 (98.73)	13.27 (97.08)	22.57 (91.78)
	48-72	1.53 (98.27)	0.43 (99.16)	1.60 (98.68)	1.15 (92.93)
	72-96	0.05 (98.32)	0.05 (99.21)	0.20 (98.88)	0.11 (93.04)
	96-120	0.16 (98.48)	<0.01 (99.21)	0.02 (98.90)	0.49 (93.53)
	糞合計	98.47	99.20	98.90	93.52
屍体		ND	ND	0.02	ND
合計		99.44	100.58	100.53	97.46

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。

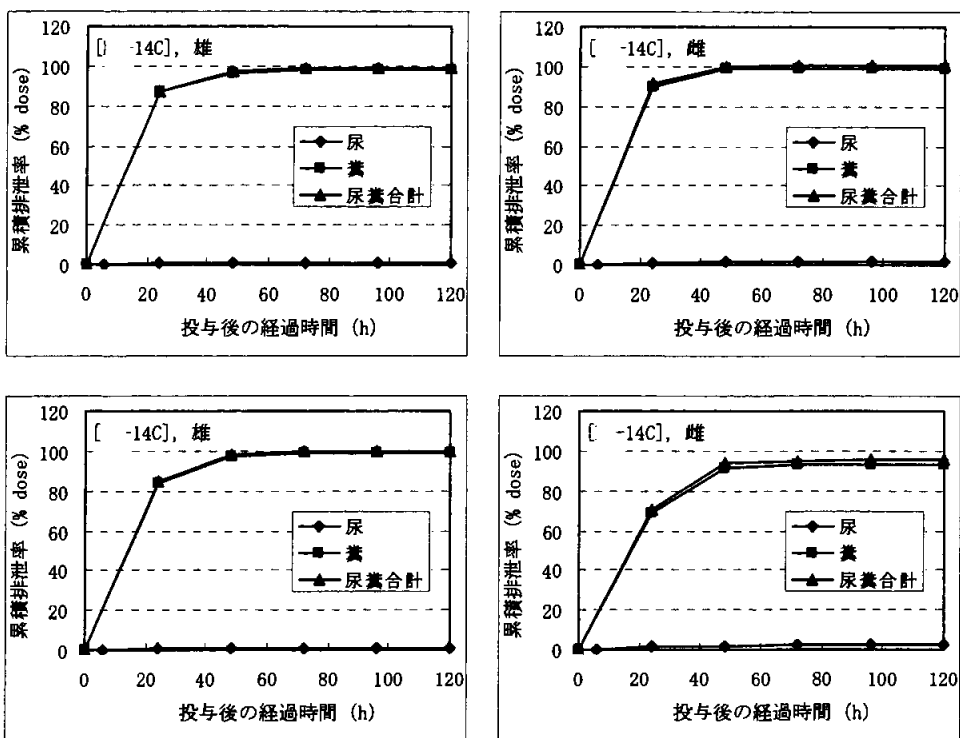


図2. 1000 mg/kg投与したラット尿糞中の放射能累積排泄率 (原報告書Figure 1及び3)

両標識体それぞれ1000 mg/kg投与したときの120時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能は0.8-2.2%、糞中に排泄された放射能は94-99%であり、120時間での屍体中放射能は[^{14}C]標識体投与の雄で0.02%検出された以外は全て検出限界以下であった。全体の回収は97%以上であった。尿及び糞中放射能の大部分は48時間までに排泄された。標識間及び雌雄間に差は認められなかった。

表4. 1000 mg/kg投与後120時間における各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 7, 8, 12及び13)

試料	[^{14}C]シエピラフェン				[^{14}C]シエピラフェン			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
眼球	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
消化管	ND	ND	ND	ND	0.308	0.01	0.159	<0.01
心臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	0.625	0.01	3.18	0.02
肺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND
膵臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
精囊	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
皮膚	ND	ND	ND	ND	1.57	0.04	2.40	0.05
脾臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND
全血	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血球	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血漿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
屍体	ND	ND	ND	ND	0.255	0.02	ND	ND
総残留率		ND		ND		0.07		0.07

濃度は μg シエピラフェン換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND: 検出せず、-: 該当試料なし、消化管は内容物を含む。

投与120時間後の各組織中放射能濃度は、[^{14}C]標識体投与では雌雄ともに全て検出限界未満であった。[^{14}C]標識体投与では消化管(内容物含む)、肝臓、皮膚及び屍体(雄)で放射能が検出された。それ以外は検出限界以下であった。総残留率は投与放射能に対して、両標識体ともに0.1%未満と低比率であった。

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。

以上より、低用量と高用量の排泄パターンに関して、標識間での差、及び性差は認められなかった。低用量と高用量の投与120時間後の総残留率は両標識体とも0.11%以下であった。

胆汁排泄；カニューレットを用いて[¹⁴C]標識体を投与（低用量及び高用量）した時の胆汁、尿及び糞中の排泄率を表5に示した（投与群7及び8）。

表5. [¹⁴C]標識体10 mg/kg及び1000 mg/kgを投与した雌雄ラットの胆汁、尿及び糞中排泄率及び体内残存率（原報告書Table 14）

試料	時間(h)	10 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
胆汁	0-3	14.98	11.15	0.68	1.79
	3-6	24.28 (39.26)	19.50 (30.65)	0.61 (1.29)	1.29 (3.08)
	6-9	12.21 (51.47)	9.67 (40.32)	1.53 (2.82)	1.05 (4.13)
	9-12	5.80 (57.27)	4.72 (45.04)	1.66 (4.48)	2.11 (6.24)
	12-24	6.01 (63.28)	5.19 (50.23)	2.08 (6.56)	1.87 (8.11)
	24-48	0.79 (64.07)	1.26 (51.49)	1.82 (8.38)	1.07 (9.18)
	胆汁合計	64.05	51.49	8.37	9.18
尿	0-24	1.63	4.41	0.55	0.77
	24-48	0.14 (1.77)	0.29 (4.70)	0.05 (0.60)	0.08 (0.85)
	尿合計	1.78	4.70	0.60	0.84
ケージ洗浄		0.08	0.81	0.07	0.40
糞	0-24	30.27	32.16	70.06	72.51
	24-48	3.20 (33.47)	9.50 (41.66)	16.96 (87.02)	17.29 (89.80)
	糞合計	33.47	41.65	87.02	89.80
肝臓		0.01	0.01	0.01	0.01
消化管（内容物含む）		0.10	0.27	0.60	0.64
屍体		0.06	0.16	0.20	0.16
合計		99.54	98.94	96.86	101.02
吸収率*		65.90	56.36	9.17	10.18

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。

*：吸収率＝胆汁＋尿＋肝臓＋屍体

低用量における胆汁中への排泄率は雌雄で51-64%であった。胆汁、尿、肝臓及び屍体中の放射能を基に計算した吸収率は、56-66%であった。残りの放射能は糞中に検出され（33-42%）、全体の回収率は98%以上であった。

高用量における胆汁中への排泄率は雌雄ともに低く8.4-9.2%であった。吸収率は9.2-10%であった。残りの放射能は糞中に検出され（87-90%）、全体の回収率は96%以上であった。

血中濃度推移；各標識体を低用量及び高用量投与したときの血漿及び全血中放射能濃度推移を表6、7及び図3、4、5、6に示した（投与群9、10、11及び12）。

低用量

表6. 10 mg/kg投与したときの血漿及び全血中濃度推移（原報告書Table 15, 17, 20及び22）

採取時間 (h)	血漿中濃度 (μg シェルピラフェン換算/g)				全血中濃度 (μg シェルピラフェン換算/g)			
	[¹⁴ C]シェルピラフェン		[¹⁴ C]シェルピラフェン		[¹⁴ C]シェルピラフェン		[¹⁴ C]シェルピラフェン	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.25	0.064	0.133	0.132	0.257	0.045	0.073	0.095	0.176
0.5	0.213	0.182	0.410	0.501	0.104	0.089	0.305	0.309
1	0.827	0.402	1.14	0.657	0.486	0.218	0.679	0.474
2	1.05	0.626	0.987	0.999	0.575	0.354	0.700	0.650
3	0.772	1.01	0.649	0.785	0.418	0.550	0.487	0.535
4	0.700	1.07	0.545	0.578	0.400	0.601	0.439	0.388
6	0.440	0.381	0.569	0.550	0.258	0.220	0.369	0.390
12	0.133	0.359	0.123	0.185	0.081	0.184	0.116	0.124
24	0.008	0.054	0.031	0.035	0.012	0.028	0.015	0.136
48	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.061	0.012
72	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.013
96	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.009
120	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.013	0.015

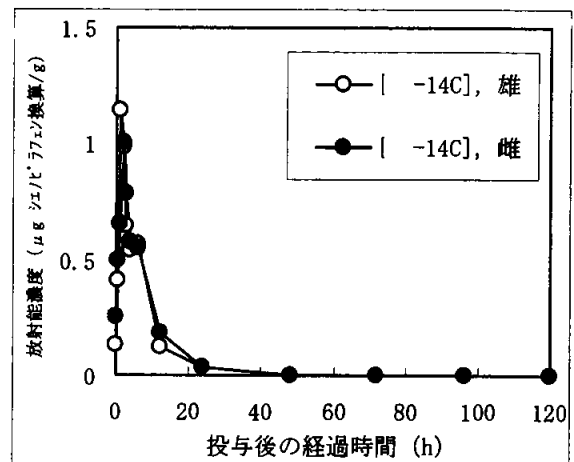
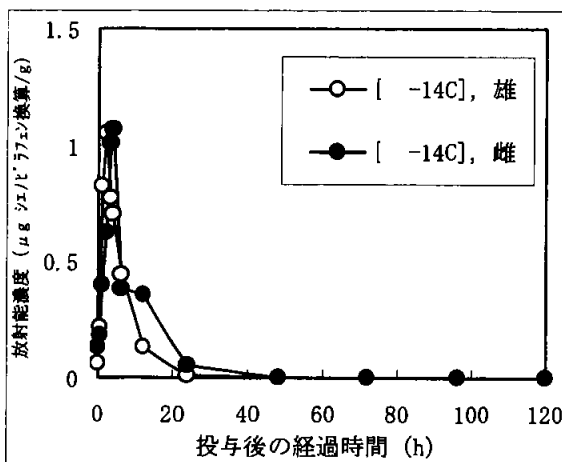


図3. 10 mg/kg投与したときの血漿中濃度推移（原報告書Figure 6, 7, 10及び11）

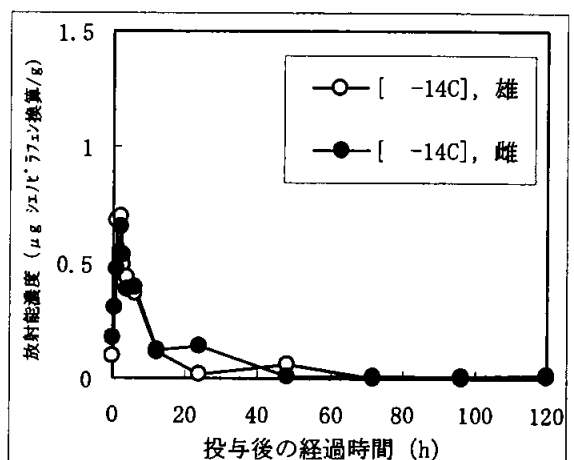
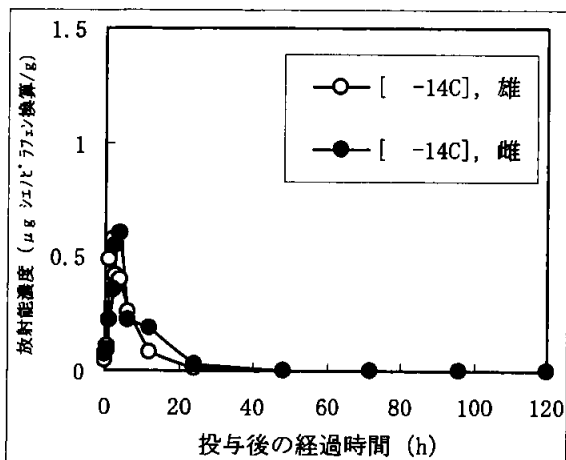


図4. 10 mg/kg投与したときの全血中濃度推移（原報告書Figure 8, 9, 12及び13）

高用量

表7. 1000 mg/kg投与したときの血漿及び全血中濃度推移 (原報告書Table 16, 18, 21及び23)

採取時間 (h)	血漿中濃度 (μg シェ/ピラフェン換算/g)				全血中濃度 (μg シェ/ピラフェン換算/g)			
	[¹⁴ C]シェ/ピラフェン		[¹⁴ C]シェ/ピラフェン		[¹⁴ C]シェ/ピラフェン		[¹⁴ C]シェ/ピラフェン	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.25	5.08	5.75	2.39	3.50	1.47	2.68	ND	ND
0.5	9.80	11.4	12.3	12.0	6.66	7.17	6.21	ND
1	10.6	11.2	12.1	12.0	6.30	7.63	7.05	6.40
2	10.2	9.19	12.4	12.8	5.78	5.40	7.16	6.67
3	11.8	9.70	16.0	13.4	6.72	5.26	8.62	7.44
4	11.9	12.2	10.1	11.1	4.69	5.98	5.75	5.02
6	11.7	13.5	13.5	20.5	6.42	5.49	7.64	10.7
12	5.79	8.63	4.88	12.8	5.20	6.36	2.20	5.87
24	3.12	ND	ND	2.50	1.54	1.21	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

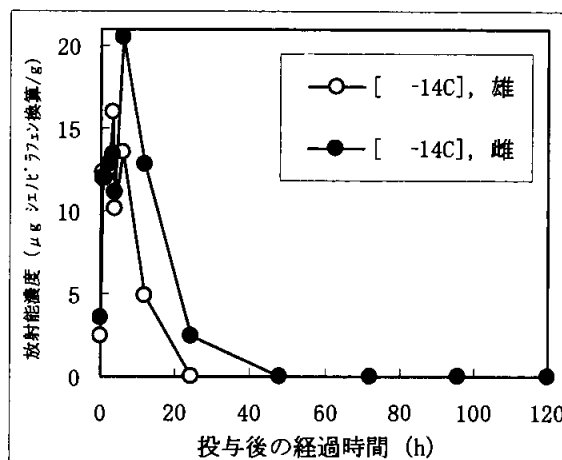
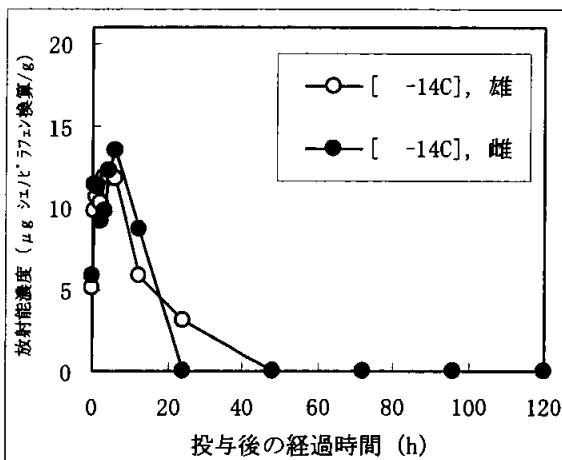


図5. 1000 mg/kg投与したときの血漿中濃度推移 (原報告書Figure 6, 7, 10及び11)

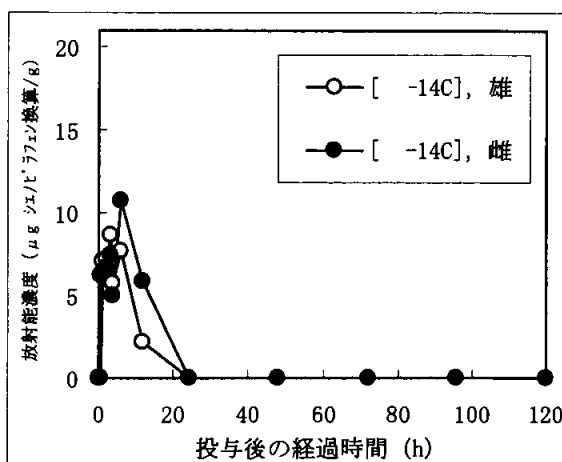
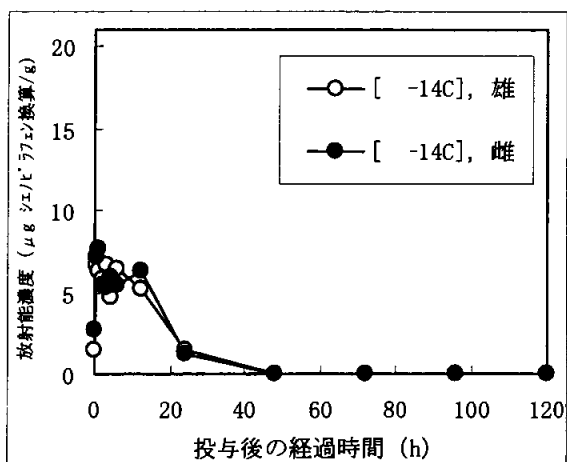


図6. 1000 mg/kg投与したときの全血中濃度推移 (原報告書Figure 8, 9, 12及び13)

上記の結果を基に血漿及び全血中の放射能濃度推移に関する各パラメータを表8にまとめた。

表8. 血漿及び全血における薬物動態パラメータ (原報告書Table 19及び24)

試料	性	[¹⁴ C]シエピラフェン				[¹⁴ C]シエピラフェン			
		Cmax	Tmax	T _{1/2}	AUC ₁₂₀	Cmax	Tmax	T _{1/2}	AUC ₁₂₀
10 mg/kg 血漿	雄	1.05	2	3.1	6.69	1.14	1	4.4	7.44
	雌	1.07	4	5.2*	9.37	0.999	2	4.7	7.89
10 mg/kg 全血	雄	0.575	2	4.0	3.98	0.700	2	11.4*	6.75
	雌	0.601	4	5.0	5.06	0.650	2	19.2*	8.40
1000 mg/kg 血漿	雄	11.9	4	9.9	208	16.0	3	5.9*	156
	雌	13.5	6	-	183	20.5	6	5.8	299
1000 mg/kg 全血	雄	6.72	3	8.4	127	8.62	3	4.9*	82.4
	雌	7.63	1	8.7*	130	10.7	6	-	122

*:各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合していない。-:算出不可。

各パラメータの単位は、Cmax: µg シエピラフェン換算/g、Tmax: h、T_{1/2}: h、AUC₁₂₀: µg シエピラフェン換算*h/g。

[¹⁴C]シエピラフェンあるいは[¹⁴C]シエピラフェンを雌雄ラットに低用量投与したときの血漿中薬物動態は、投与1-4時間後に最高血漿中濃度 (Cmax: 1.0-1.1 µg シエピラフェン換算/g) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 (T_{1/2}) は、3.1-5.2時間であった。AUC₁₂₀は6.7-9.4 µg シエピラフェン換算*h/gであった。高用量投与したときは、3-6時間後に最高血漿中濃度 (Cmax: 12-21 µg シエピラフェン換算/g) に達し、放射能消失半減期 (T_{1/2}) は5.8-9.9時間であった。また、AUC₁₂₀は156-299 µg シエピラフェン換算* h/gであった。

一方、全血中薬物動態は、低用量投与後2-4時間、高用量投与後1-6時間で最高全血中濃度 (Cmax) に達した。

血漿中の平均放射能濃度は全血中の濃度よりも高く、AUC₁₂₀を用いて算出した全血:血漿比は両用量において雌雄間で類似していた (ほとんどが1以下)。これらの比率により、放射能の赤血球への結合が仮にあったとしても非常に低いレベルであることが示唆された。

組織分布；[¹⁴C]標識体を投与（低用量及び高用量）した時の各組織中濃度及び分布率を表9及び10に示した（投与群3、5、13及び14）。

低用量

表9. [¹⁴C]標識体10 mg/kg投与した時の各組織中濃度及び分布率（原報告書Table 25-28）

試料	投与2あるいは4時間後				投与24時間後				投与120時間後			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	0.579	<0.01	0.243	<0.01	ND	ND	0.008	<0.01	ND	ND	ND	ND
骨	0.038	0.02	ND	ND	0.007	<0.01	0.066	0.03	ND	ND	ND	ND
骨髄	0.196	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	0.060	0.01	0.044	<0.01	0.002	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	0.255	<0.01	-	-	0.030	<0.01	-	-	ND	ND	-	-
眼球	0.072	<0.01	0.033	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	0.316	0.21	0.143	0.09	0.088	0.06	0.061	0.04	0.010	0.01	0.013	0.01
消化管	80.7	86.16	103	93.07	5.19	5.64	3.60	3.51	0.011	0.01	0.011	0.01
心臓	0.604	0.02	0.202	0.01	0.015	<0.01	0.005	<0.01	0.006	<0.01	ND	ND
腎臓	1.08	0.08	0.607	0.04	0.139	0.01	0.064	0.01	0.002	<0.01	ND	ND
肝臓	11.8	5.14	7.54	2.77	0.701	0.31	0.574	0.21	0.005	<0.01	0.012	0.01
肺	0.448	0.02	0.155	0.01	0.014	<0.01	0.011	<0.01	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.207	0.89	0.112	0.48	0.012	0.05	0.013	0.06	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	0.192	<0.01	-	-	0.011	<0.01	-	-	ND	ND
膵臓	0.387	0.01	0.202	0.01	0.014	<0.01	0.032	<0.01	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	0.174	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	0.423	<0.01	-	-	0.025	<0.01	-	-	ND	ND	-	-
精囊	0.207	<0.01	-	-	0.005	<0.01	-	-	ND	ND	-	-
皮膚	0.244	0.41	0.072	0.12	0.004	0.01	0.002	<0.01	ND	ND	ND	ND
脾臓	0.207	0.01	0.083	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	0.168	0.02	-	-	0.004	<0.01	-	-	ND	ND	-	-
甲状腺	0.514	<0.01	0.067	<0.01	0.061	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	0.177	<0.01	-	-	0.016	<0.01	-	-	ND	ND
全血	0.715	0.47	0.331	0.22	0.019	0.01	0.012	0.01	ND	ND	ND	ND
血球	0.254 a	0.56	0.030 a	0.26	0.005 a	0.01	0.003 a	0.01	ND	ND	ND	ND
血漿	1.18	0.45	0.499	0.19	0.027	0.01	0.022	0.01	ND	ND	ND	ND
屍体	0.240	1.58	0.135	0.92	0.054	0.37	0.081	0.54	ND	ND	ND	ND
総残留率		93.46		96.82		6.10		3.87		0.02		0.02

濃度はμg シェピラフェン換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND：検出せず、-：試料なし、消化管は内容物を含む、a：ヘマトクリット値からの計算値

投与2あるいは4時間後において、血漿(0.5-1.2 μg シェピラフェン換算/g、0.2-0.5%)より高い濃度を示す組織は、内容物含む消化管(81-103 μg シェピラフェン換算/g、86-93%)、肝臓(7.5-12 μg シェピラフェン換算/g、2.8-5.1%)及び腎臓(雌で0.6 μg シェピラフェン換算/g、0.04%)であった。その他の組織中の値は、全て血漿中濃度より低かった。24時間後の屠殺時点で、放射能濃度は減衰したが、消化管(3.6-5.2 μg シェピラフェン換算/g、3.5-5.6%)、肝臓(0.6-0.7 μg シェピラフェン換算/g、0.2-0.3%)、腎臓(0.06-0.1 μg シェピラフェン換算/g、0.01%)、脂肪(0.06-0.09 μg シェピラフェン換算/g、0.04-0.06%)、屍体(0.05-0.08 μg 相当シェピラフェン換算/g、

0.4-0.5%) 及び骨 (雌で 0.07 μg シェルピラフェン換算/g、0.03%) 中の放射能濃度が
高く残存した。120 時間後の屠殺時点では放射能濃度はさらに減衰し、消化管、
脂肪、心臓、肝臓および腎臓 ($\leq 0.013 \mu\text{g}$ シェルピラフェン換算/g、 $\leq 0.01\%$) を除いて
検出限界未満であった。

高用量

表 10. [^{14}C] 標識体 1000 mg/kg 投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書 Table 29-32)

試料	投与4あるいは6時間後				投与24時間後				投与120時間後			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	7.51	<0.01	6.46	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨	4.39	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	0.985	<0.01	0.751	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	3.86	<0.01	-	-	0.993	<0.01	-	-	ND	ND	-	-
眼球	ND	ND	0.523	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	4.01	0.03	2.63	0.02	3.05	0.02	1.40	0.01	ND	ND	ND	ND
消化管	8480	99.06	10300	95.12	236	2.96	498	5.07	ND	ND	ND	ND
心臓	6.29	<0.01	6.52	<0.01	ND	ND	0.720	<0.01	ND	ND	ND	ND
腎臓	12.5	0.01	15.3	0.01	3.39	<0.01	3.08	<0.01	ND	ND	ND	ND
肝臓	70.4	0.31	94.4	0.33	15.8	0.08	29.5	0.13	ND	ND	ND	ND
肺	6.82	<0.01	6.01	<0.01	0.208	<0.01	0.812	<0.01	ND	ND	ND	ND
筋肉	2.60	0.13	2.31	0.11	ND	ND	0.187	0.01	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	6.25	<0.01	-	-	0.893	<0.01	-	-	ND	ND
膵臓	5.48	<0.01	6.15	<0.01	0.678	<0.01	1.32	<0.01	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	6.07	<0.01	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
精囊	4.54	<0.01	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
皮膚	4.10	0.08	4.11	0.08	0.871	0.02	0.953	0.02	ND	ND	ND	ND
脾臓	2.90	<0.01	2.86	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	2.31	<0.01	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	5.68	<0.01	-	-	1.23	<0.01	-	-	ND	ND
全血	9.80	0.07	10.8	0.08	0.569	0.01	1.74	0.02	ND	ND	ND	ND
血球	0.020 a	0.09	0.004 a	0.10	0.026 a	0.01	0.495 a	0.02	ND	ND	ND	ND
血漿	15.5	0.07	17.1	0.07	1.46	0.01	2.35	0.01	ND	ND	ND	ND
屍体	3.73	0.28	8.52	0.67	1.20	0.09	5.99	0.48	ND	ND	ND	ND
総残留率		99.72		95.76		3.08		5.25		ND		ND

濃度は μg シェルピラフェン換算/g、分布率は投与放射能に対する比率 (%) を示す。

ND : 検出せず、- : 試料なし、消化管は内容物を含む、a : ヘマトクリット値からの計算値

投与 4 あるいは 6 時間後では、内容物含む消化管 (8480-10300 μg シェルピラフェン換算/g、95-99%)、肝臓 (70-94 μg シェルピラフェン換算/g、0.3%) 及び血漿 (16-17 μg シェルピラフェン換算/g、0.07%) から高濃度で放射能が検出された。その他の組織中の値は、全て血漿中濃度より低かった。

24 時間後の屠殺時点で、放射能濃度は通常は減衰したが、消化管 (236-498 μg シェルピラフェン換算/g、3.0-5.1%)、肝臓 (16-30 μg シェルピラフェン換算/g、0.08-0.1%)

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

及び屍体（雌で 6.0 µg シェピラフェン換算/g、0.5%）中の放射能濃度が高かった。120 時間後の屠殺時点では、放射能濃度は更に減衰し、全て検出限界未満であった。

以上より、組織中の放射能濃度は、いずれの用量及びいずれの性においても内容物を含む消化管を除き、肝臓が最も高かった。以上の結果、性差及び標識間差については大きな差がないことが示唆された。

代謝物；尿及び糞中で定性・定量された代謝物を表 1 1 及び 1 2 にそれぞれ示した。また、胆汁中代謝物を酵素処理した結果を表 1 3 及び 1 4 に示した。更に、肝臓及び血漿中で定性・定量された代謝物を表 1 5 及び 1 6 にそれぞれまとめた。

尿中代謝物

表 1 1. 10 及び 1000 mg/kg 投与した時の尿 (0-24 時間) 中代謝物 (原報告書 Table 34 及び 35)

代謝物 (記号)	[¹⁴ C] シェピラフェン				[¹⁴ C] シェピラフェン			
	10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg		1000 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。その他の各未知代謝物画分は全て 0.5% 以下。- : 該当なし

尿中の主な代謝物は、

で検出された。代謝物

プロファイルはいずれの用量でも質的には類似しており、性差は認められなかった。

糞中代謝物

表 1 2. 10 及び 1000 mg/kg 投与した時の糞 (0-48 時間) 抽出液中代謝物 (原報告書 Table 36 及び 37)

代謝物 (記号)	[¹⁴ C] シェピラフェン				[¹⁴ C] シェピラフェン			
	10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg		1000 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
シェピラフェン (A)	24.7	28.6	88.6	91.6	32.5	38.1	90.2	85.0

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。その他の各未知代謝物画分は全て 4% 未満。

ND : Not detected - : 該当なし

申請者注) 残渣の値は、「糞中のトータル放射能 - 抽出液中放射能」によって申請者が算出した。

糞中の主要化合物は、低用量では未変化体であるシェピラフェン (記号 A、25-38% dose)、

であった。

高用量での主要化

合物はシェピラフェン (記号 A、85-92% dose) のみであり、

。代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的には

類似しており、性差は認められなかった。

胆汁中代謝物

表 1 3. [^{14}C]標識体を 10 mg/kg 投与した時の胆汁 (0-48 時間) 中代謝物と酵素処理による影響 (原報告書 Table 39 及び 40)

ラット	代謝物 (記号)	無処理	コントロール	酵素処理	酵素+阻害剤処理
雄					
雌					

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。

表 1 4. [^{14}C]標識体を 1000 mg/kg 投与した時の胆汁 (0-48 時間) 中代謝物と酵素処理による影響 (原報告書 Table 41 及び 42)

ラット	代謝物 (記号)	無処理	コントロール	酵素処理	酵素+阻害剤処理
雄					
雌					

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。

胆汁中の代謝物プロフィールはいずれの用量レベルでも質的には類似しており、性差は認められなかった。

肝臓中代謝物

表 15. [¹⁴C] 標識体投与後の肝臓抽出液中の代謝物 (原報告書 Table 43)

代謝物 (記号)	10 mg/kg				1000 mg/kg			
	雄 (投与 2h 後)		雌 (投与 4h 後)		雄 (投与 4h 後)		雌 (投与 6h 後)	
	肝臓中%	µg equiv/g	肝臓中%	µg equiv/g	肝臓中%	µg equiv/g	肝臓中%	µg equiv/g
抽出液	98.8	11.7	99.2	7.48	97.3	68.5	98.0	92.5
合計	100.0	11.8	100.0	7.54	100.0	70.4	100.0	94.4

数値は肝臓中放射能に対する比率及びシエル・ラフェン換算濃度 (µg/g) として示す。その他は 4 成分以上の合計値。

肝臓抽出液中の代謝物プロフィールは、いずれの用量レベルでも質的には類似しており、性差は認められなかった。

血漿中代謝物

表 16. [¹⁴C] 標識体投与後の血漿中の代謝物 (原報告書 Table 44)

代謝物 (記号)	10 mg/kg				1000 mg/kg			
	雄 (投与 2h 後)		雌 (投与 4h 後)		雄 (投与 4h 後)		雌 (投与 6h 後)	
	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g
抽出液	85.1	1.00	80.9	0.404	86.9	13.5	88.2	15.1
合計	100.0	1.18*	100.0	0.499*	100.0	15.5*	100.0	17.1*

数値は血漿中の放射能比率 (%) 及びシエル・ラフェン換算濃度 (µg/g) として示す。その他は 1 成分以上の合計値。
申請者注) *の値は申請者が算出して修正した値を記載した。

血漿中の代謝物プロフィールは、いずれの用量レベルでも質的には類似しており、性差は認められなかった。

上記の各試料中代謝物を表17にまとめた。

表17. ラット中代謝物のまとめ (原報告書Table 45)

化合物名	尿 % dose	糞 % dose	胆汁 % dose	肝臓 肝臓中%	血漿 血漿中%
シエピラフェン (記号A)	検出されず	低用量: 24.7-38.1 高用量: 85.0-91.6	検出されず	検出されず	検出されず

尿及び糞の数値の幅は両標識体投与における雌雄の最大最小値を示す。-: 該当なし
胆汁、肝臓及び血漿の数値の幅は[¹⁴C]標識体投与における雌雄の最大最小値を示す。

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

ラットにおけるシビラフェンの推定代謝経路を以下に示す。

②ラットにおける腸肝循環

資料No. M-2

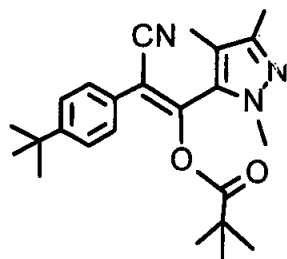
試験機関：日産化学工業株

報告書作成年：2006年

試験目的：ラットにおける主排泄経路が胆汁であったため（資料No. M-1）、腸肝循環試験を実施した。

供試標識化合物：

構造式：



[¹⁴C]シエピラフェン

化学名；(E)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate

比放射能；5.01 MBq/mg

放射化学的純度； %

非標識体純度； %

標識位置の設定理由；

供試動物：Han Wistar雄ラット、8週令（胆汁採取用；230.6-230.8 g、再吸収検討用；258.3-262.9 g）

雄ラット選定理由；

試験方法：

(1)胆汁の採取

投 与；

用量設定根拠；

試験設計；投与後6時間までに排泄された胆汁を採取した。

(2)再吸収の検討

投 与；

試験設計；

分 析 法；

分 析 機 器；

結 果：

(1)胆汁の採取

胆汁中排泄；投与6時間後までに排泄された胆汁は投与放射能の24-31%(平均:27.5%)であった。

(2)再吸収の検討

排泄/組織残留；胆汁、尿、糞中排泄率及び肝臓、消化管、屍体中残存率を表1に示した。

表1. 胆汁、尿、糞中排泄率及び肝臓、消化管、屍体中残存率 (原報告書Table 2)

試料	時間(h)	平均値	標準偏差
胆汁	0-3	2.7	1.8
	3-6	2.0	1.1
	6-24	20.5	4.7
	胆汁合計	25.2	5.4
尿	0-24	7.1	9.1
糞	0-24	26.4	18.7
消化管	24	39.6	12.7
肝臓	24	0.6	0.4
屍体	24	3.0	1.7
合計		101.8	1.8
再吸収率*		35.9	5.4

数値は投与放射能に対する比率(%)として示した。*: 吸収率=胆汁+尿+肝臓+屍体

投与24時間後までの胆汁に投与放射能の25%が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ

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。

れ7.1%及び26%が排泄された。肝、消化管及び屍体中の残存率はそれぞれ0.6%、40%及び3.0%であり、全体で投与放射能の102%が回収された。胆汁中排泄、尿中排泄、肝中残存及び屍体中残存の合計より、消化管からの胆汁の再吸収率は36%と計算された。

代 謝 物；胆汁、消化管及び尿中で定性・定量された代謝物を表2及び表3に示した。

表2. 胆汁中代謝物 (原報告書Table 3及び4)

代謝物	シロピラフェン投与時	再吸収時
合計	27.5	25.2

数値は投与放射能に対する比率 (%) として示した。

表3. 尿及び消化管中代謝物 (原報告書Table 5及び6)

代謝物	尿	消化管
合計	7.1	41.1

数値は投与放射能に対する比率 (%) として示した。尿：3匹の平均値、消化管：代表的な1匹の値

再吸収後の胆汁中に確認された代謝物は

であった。これらの代

謝物プロファイルはシロピラフェン投与後の胆汁とほぼ同様であった。尿中に検出された代謝物は

であった。消化管からは

が検出された。

ラットに経口投与されたシロピラフェンは吸収後代謝を受け、主に胆汁中に

として排泄されるが、そ

の約36%が消化管より再吸収された後、再び主に胆汁中に排泄された。再吸収後の胆汁中代謝物は概ねシロピラフェン投与後の胆汁中代謝物と類似していたが、

よりも代謝が進んだと考えられる成分

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。

の比率が増加しており、再吸収によりさらに代謝を受けるものと考えられた。
上記の代謝物プロフィールを基にシエルピラフェンのラットにおける推定代謝経路を以下に示した。

③シエビ°ラフエン及び の比較代謝試験

資料No. M-3

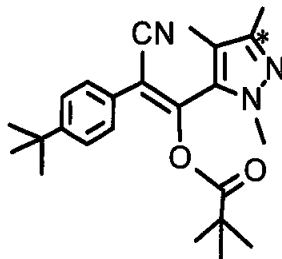
試験機関：日産化学工業(株)

報告書作成年：2006年

試験目的： はシエビ°ラフエンが植物表面上で光分解によって生成する植物固有の代謝物である
の安全性を考察するため、ラットを用いたシエビ°ラフエン及び の比較代
謝試験を実施した。

供試標識化合物：

構造式；



[¹⁴C]シエビ°ラフエン

[¹⁴C]

化学名；

シエビ°ラフエン：(E)-2-(4-tert-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate

比放射能；[¹⁴C]シエビ°ラフエン 6.78 MBq/mg、[¹⁴C] 7.20 MBq/mg

放射化学的純度；両化合物とも %

非標識体純度；両化合物とも %

供試動物：Han Wistar ラット、雄；7-9週令(178-241 g)

雄ラット選定理由；

試験方法：

投 与；

用量設定根拠；

試験設計；以下の表に試験設計をまとめた。

投与群	被験物質	用量・投与経路	ラット数	検討項目
1	¹⁴ C]シエビ°ラフエン あるいは [¹⁴ C]	10 mg/kg 単回経口	各 3	尿糞中排泄及び組織残留
2			各 2	胆汁排泄
3			各 2	血漿中濃度推移

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。

分 析 法；

分 析 機 器；

結 果：

排泄/組織分布；投与72時間後までの尿及び糞中排泄率を表1及び図1に、72時間後の各組織濃度及び分布率を表2にそれぞれ示した。

表1. 尿及び糞中排泄率 (原報告書Table 2)

試料	時間(h)	シエピラフェン投与	投与
尿	0-24	2.7	
	24-48	0.3 (3.1)	
	48-72	0.1 (3.2)	
	尿合計	3.2	
糞	0-24	84.4	
	24-48	9.0 (93.4)	
	48-72	1.3 (94.6)	
	糞合計	94.6	
ケージ洗浄	0-72	<0.1	
呼気	0-24	<0.1	
合計		97.8	

数値は投与放射能に対する比率(%)として示した。()内は累積排泄率(%)を示した。

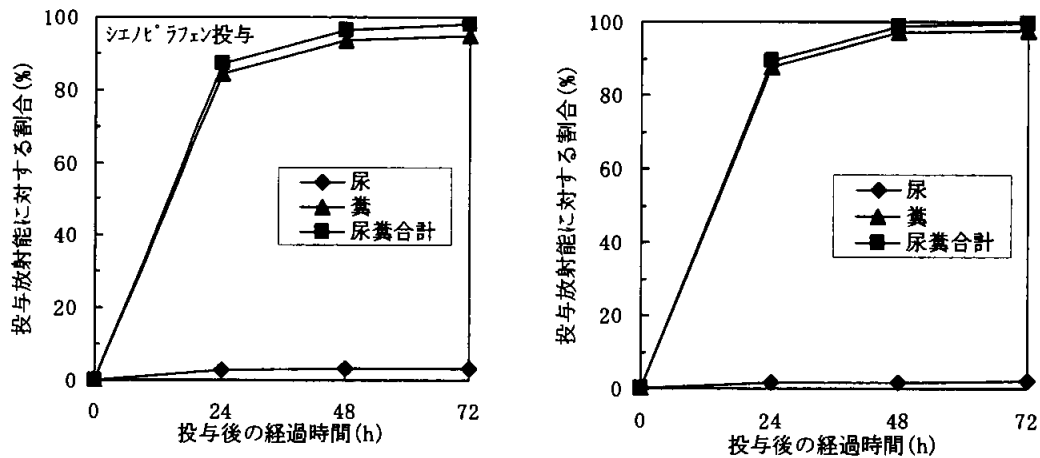


図1. 尿及び糞中排泄率 (原報告書Figure 2)

投与72時間後までの糞中排泄率は、シエピラフェン投与で投与放射能の94.6%、投与で97.7%であり、主要排泄経路はともに糞中排泄であった。尿中排泄は投与72時間後までに、シエピラフェン投与で3.2%、投与で1.9%であった。投与24時間後までの呼気中排泄は、両化合物とも0.1%以下であった。シエピラフェン投与及び投与の排泄プロファイルに大きな違いは認められなかった。

表2. 投与72時間後における各組織濃度及び分布率 (原報告書Table 5)

試料	シエピラフェン投与		投与	
	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	<0.08	<0.001		
膀胱	0.06	0.001		
脳	<0.01	<0.001		
眼球	<0.03	<0.001		
脂肪	<0.06	-		
心臓	<0.01	<0.001		
腎臓	0.02	0.001		
肝臓	0.08	0.043		
肺	<0.01	<0.001		
リンパ節	<0.08	<0.001		
筋肉	<0.03	-		
脾臓	<0.01	<0.001		
唾液腺	<0.01	<0.001		
脾臓	<0.01	<0.001		
皮膚	<0.03	-		
精巣	<0.01	<0.001		
胸腺	<0.01	<0.001		
甲状腺	<0.04	<0.001		
全血	<0.01	-		
血漿	<0.01	-		

濃度は μg 親化合物換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)として示した。-: 未算出

シエピラフェン投与の場合、肝臓中の濃度及び比率が最も高く (0.08 μg シエピラフェン換算/g、0.04%)、次いで膀胱と腎臓であり、その他は検出限界以下であった。

投与の場合、腎臓に0.02 μg 換算/g、0.001%検出されたのみでその他は検出限界以下であった。両化合物とも投与72時間後における各組織の放射能レベルは低く、特異的な組織残留性は認められなかった。

表3. 尿及び糞中の代謝物 (原報告書Table 3及び4)

代謝物 (記号)	尿 (0-24h)		糞 (0-24h)	
	シエピラフェン投与	投与	シエピラフェン投与	投与
シエピラフェン (A)	<0.1	<0.1	24.0	<0.1

数値は投与放射能に対する比率(%)として示した。

尿中の主要代謝物はシエピラフェン及び 投与ともに であった。他に

シヒ^oラフェン投与では

を検出した。

糞中から最も多く検出された化合物は、シヒ^oラフェン及び 投与ともに親化合物

(記号A)であった。投与放射能の10%を超える主要代謝物は、シヒ^o

ラフェン投与では

投与では

であつ

た。他に、シヒ^oラフェンでは

投与では

を検出した。

糞及び尿中代謝物のプロフィールは、シヒ^oラフェン投与及び 投与とも、質的には類

似しており、化合物による違いは認められなかった。

胆汁排泄； カニューレットに投与した際の胆汁、尿及び糞中の排泄率を表4、胆汁、糞及び消化管中代謝物を表5に示した。

表4. 胆汁、尿及び糞中排泄率及び体内残存率 (原報告書Table 6)

試料	時間(h)	シヒ ^o ラフェン	
胆汁	0-3	6.5	
	3-6	5.9 (12.4)	
	6-24	29.9 (42.3)	
	24-48	7.4 (49.7)	
	胆汁合計	49.7	
尿	0-24	1.5	
	24-48	1.8 (3.4)	
	尿合計	3.4	
ケージ洗浄		<0.1	
糞	0-24	28.0	
	24-48	18.6	
	糞合計	46.7	
肝臓		<0.1	
消化管		1.7	
屍体		<0.1	
合計		101.6	
吸収率*		53.2	

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

*：吸収率=胆汁+尿+肝臓+屍体

シヒ^oラフェン投与48時間までの胆汁中への排泄率は投与放射能の50%であった。吸収率は胆汁、尿、肝臓及び屍体中の放射能を基に計算したところ、53%であった。残りの放射能は主として糞中に検出され(47%)、全体の回収は102%であった。

表5. 胆汁、糞及び消化管中の代謝物 (原報告書Table 7-9)

代謝物 (記号)	胆汁中		糞中		消化管中	
	シエピラフェン 投与	投与	シエピラフェン 投与	投与	シエピラフェン 投与	投与
シエピラフェン (A)	<0.1	<0.1	66.7	<0.1	94.8	<0.1

数値は各サブグループ中放射能に対する比率(%)として示した。

シエピラフェン及び 投与とも、胆汁中放射能の10%を超える主要代謝物として、
を検出した。

糞中放射能の10%を超える主要化合物は、シエピラフェン投与でシエピラフェン (記号A)
及び 投与で であった。消化管中放射能の10%を
を超える主要化合物は、シエピラフェン及び 投与とも親化合物であった。

血中濃度推移； 血漿中放射能濃度推移を表4及び図2に示した。

表4. 血漿中濃度推移 (µg 親換算/gとして表記、原報告書Table 10)

採取時間 (h)	シエピラフェン投与	投与
0.5	0.92	
1	1.34	
3	1.06	
6	0.40	
9	0.25	
24	<0.1	
48	<0.1	

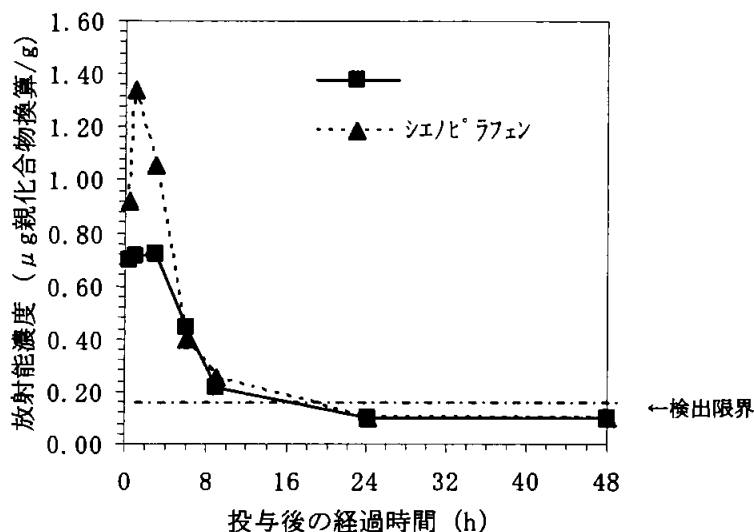


図2. 血漿中濃度推移 (原報告書Figure 8)

上記の結果を基に血漿中の放射能濃度推移に関する各パラメータを算出し、表5にまとめた。

表5. 血漿中における各パラメータの一覧 (原報告書Table 11)

	Cmax	Tmax	T _{1/2}	AUC
シエピラフェン投与	1.3	1.0	3.1	7.4
投与				

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

シエピラフェン投与の場合、血漿中薬物動態は、投与1時間後に最高血漿中濃度Cmax (1.3 μg シエピラフェン換算/g) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 (T_{1/2}) は、3.1時間であった。

以上のように、ラットにおけるシエピラフェン及び

本試験で得た代謝物プロフィールを基に推定したラットにおけるシエピラフェン及び の代謝経路を以下に示す。

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

ラット代謝試験のまとめ (資料No. M-1、M-2、M-3)

[^{14}C]シエル[®]ラフェンあるいは[^{14}C]シエル[®]ラフェンを雌雄ラットに低用量 (10 mg/kg) あるいは高用量 (1000 mg/kg) で単回経口投与した後の吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施した (資料No. M-1)。また、[^{14}C]シエル[®]ラフェンを低用量投与したラットから胆汁を採取し、腸肝循環試験を実施した (資料No. M-2)。更に、の代謝様式をシエル[®]ラフェンと比較するため、[^{14}C]シエル[®]ラフェン及び[^{14}C] を用いて、低用量 (10 mg/kg) で単回経口投与した後の吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施した (資料No. M-3)。試験結果の概要について以下にまとめた。

吸収 (血漿中薬物動態) (資料No. M-1)

分布 (資料No. M-1)

代謝 (資料No. M-1、M-2、M-3)

排泄 (資料No. M-1、M-2)