

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

### 3. 製剤

#### (1) 急性毒性

##### 1) 急性経口毒性

エトフェンプロックス 0.5%粉剤 DL のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 IX-1)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 0.5%粉剤 DL(トレボン粉剤 DL)

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、5 週齢、体重: 雄 160~182g 雌 118~142g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を精製水に懸濁し 15 mL/kg の容量で強制経口投与した。対照群には精製水を 15 mL/kg 投与した。動物は投与前に約 18 時間絶食した。

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀:0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 20%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 IX-1)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%水和剤(トレボン水和剤)

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、5 週齢、体重: 雄 160~182 g 雌 118~142 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を精製水に懸濁し 15 mL/kg の容量で強制経口投与した。対照群には精製水を 15 mL/kg 投与した。動物は投与前に約 18 時間絶食した。

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀:0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 20%乳剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 IX-2)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%乳剤(トレボン乳剤)

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重: 雄 258~306 g 雌 172~208 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体をそのままの状態です 5 g/kg を強制経口投与した。対照群には精製水を 5 mL/kg 投与した。動物は投与前に約 18 時間絶食した。

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経口	
	♂	♀
投与量(mg/kg)	0、5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時期	投与 6 時間後から発現投与 2 日後に消失 (♂の脱毛については観察期間を通じて観察された)	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状として投与群雌雄に 6 時間後より翌日にかけて鎮静及び知覚麻痺が、雌では更に流涙、鼻出血が認められた。雄では 2 例に 7 日頃より脱毛が認められ観察期間を通じて持続した。体重変化では投与群雌雄の 7 日後の体重が対照群と比較して低値であったが、14 日後の体重及び体重増加は同等であった。肉眼的病理検査において異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 1.5%粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 XXI-1)

試験機関: ポゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 1.5%粒剤(トレボン粒剤)

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重: 177~184 g、1 群(1 投与段階)雌 3 匹

観察期間: 14 日間観察

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

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経口	
性別	♀	
投与量(mg/kg)	2000、2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間及び消失時期	発現例なし	
毒性兆候の認められなかった 最大無作用量(mg/kg)	2000	
死亡例の認められなかった 最大無作用量(mg/kg)	2000	

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 10%EW のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 XVIII-1)

試験機関: Hazleton(仏)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体純度: 10%EW(トレボン EW)

供試動物: SD 系ラット、5~7 週齢、体重: 雄 172~193 g 雌 146~164 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体をそのままの状態です 5006 mg/kg を強制経口投与した。動物は投与前に約 18 時間絶食した。

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀ : 5006
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀ : >5006
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀ : >5006
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀ : >5006

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 4%油剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 XIX-1)

試験機関:WIL Research Lab(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年:1990年

検体純度: 4%油剤(トレボンサーフ、なげこみトレボン)

供試動物: Cri:CD BR系ラット、若齢、体重: 雄 228~241 g 雌 213~216 g、1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間観察

投与方法: 検体をそのままの状態ですぐ5 g/kgを強制経口投与した。動物は投与前に約18時間絶食した。

観察・検査項目:

中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は、投与前日、投与当日、7日後及び14日後に測定した。試験終了時に全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経口	
	♂	♀
投与量(mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時期	投与1時間から発現投与2日後に消失	投与1時間から発現投与7日後に消失
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	5000	

一般状態として全動物とも初期に泌尿生殖器のよごれ(黄色化、湿潤)が認められたが7日後には全例回復した。体重変化及び肉眼的病理検査では異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 20%MC のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 XX-1)

試験機関:ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年:1995 年

検体純度: 20%MC(トレボン MC)

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、7 週齢、体重:雄 196~201 g 雌 161~168 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を注射用蒸留水に懸濁し、10 mL/kg の容量で強制経口投与した。対照群には注射用蒸留水のみを投与した。動物は投与前に約 16 時間絶食した。

観察・検査項目:

中毒症状及び生死を 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀:0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 0.5%粉剤 DL のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 IX-3)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 0.5%粉剤 DL(トレボン粉剤 DL)

供試動物: Crj:CD-1(ICR)系マウス、5 週齢、体重: 雄 22~29 g 雌 19~24 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を精製水に懸濁し 15 mL/kg の容量で強制経口投与した。対照群には精製水を 15 mL/kg 投与した。動物は投与前に約 18 時間絶食した。

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀:0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。



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

エトフェンプロックス 20%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 IX-3)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%水和剤(トレボン水和剤)

供試動物: Crj:CD-1(ICR)系マウス、5 週齢、体重: 雄 22~29 g 雌 19~24 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を精製水に懸濁し 15 mL/kg の容量で強制経口投与した。対照群には精製水を 15 mL/kg 投与した。動物は投与前に約 18 時間絶食した。

観察・検査項目:

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、7 日後、14 日後に測定した。

試験終了時に全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀:0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 20%乳剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 IX-4)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%乳剤(トレボン乳剤)

供試動物: Crj:CD-1(ICR)系マウス、5 週齢、体重: 雄 24~30 g 雌 17~23 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体をそのままの状態です 5 g/kg を強制経口投与した。対照群には精製水を 5 mL/kg 投与した。動物は投与前に約 18 時間絶食した。

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経口	
	♂	♀
投与量(mg/kg)	0、5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時期	投与 3 時間より発現 投与 4 日後に消失	投与 3 時間より発現 投与 2 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状として、投与群雌雄共に投与 3 時間後より 6 時間にかけて鎮静及び知覚麻痺が認められ、2~4 日目まで立毛が認められた。対照群には症状は見られなかった。体重の変化としては投与群の雄において 7 日後に体重が低値であった、14 日後の体重及び体重増加量には対照群とに統計学的有意差はなかった。肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 10%EW のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 XVIII-2)

試験機関: Hazleton(仏)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体純度: 10%EW(トレボン EW)

供試動物: Ico 系マウス(5~7 週令)、体重: 雄 27.7~31.0 g 雌 22.2~23.8 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体はそのままの状態です 5006 mg/kg を強制経口投与した。動物は投与前に約 17.5 時間絶食した。

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀: 5006
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg)	♂♀: >5006
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5006
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5006

中毒症状及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。体重変化として、雌の 1 例に投与 7~14 日の間でわずかな体重減少が認められた。

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

エトフェンプロックス 4%油剤のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 XIX-2)

試験機関: WIL Research Lab(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体純度: 4%油剤(トレボンサーフ、なげこみトレボン)

供試動物: Crl:CD-1(ICR)BR/VAF PLUS 系マウス、若齢、  
体重: 雄 37.0~40.1 g 雌 25.5~26.5 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体をコーンオイルに懸濁し 10 mL/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に 3~4 時間絶食した。

観察・検査項目:

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は、投与当日の絶食前、7 日後及び 14 日後に測定した。試験終了時に全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀:5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	投与 1 時間から発現 投与 1 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

一般状態として雌雄共に投与初日に泌尿生殖器のよごれ(黄色化、湿潤)が認められたが 1 日後には全例回復した。

体重変化及び肉眼的病理検査では異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 20%MC のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 XX-2)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

検体純度: 20%MC(トレボン MC)

供試動物: Crj:CD-1(ICR)系マウス、7 週齢、体重: 雄 28.8~31.7 g 雌 21.5~22.9g、  
1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を注射用蒸留水に懸濁し 10 mL/kg の容量で強制経口投与した。対照群には注射用蒸留水のみを投与した。動物は投与前に約 16 時間絶食した。

観察・検査項目:

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時に全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀:0、5000
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg)	♂♀:>5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最大無作用量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

## 2) 急性経皮毒性

エトフェンプロックス 0.5%粉剤 DL のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 X-1)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 0.5%粉剤 DL(トレボン粉剤 DL)

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、5 週齢、体重: 雄 192~224g 雌 136~170g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

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

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	♂♀:0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆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(g/kg)	♂♀:2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。  
また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 20%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 X-1)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%水和剤(トレボン水和剤)

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、5 週齢、体重: 雄 192~224 g 雌 136~170 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

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

観察・検査項目:

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、7 日後、14 日後に測定した。

試験終了時に全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を実施した。

試験結果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	♂♀:0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆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(g/kg)	♂♀:2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 20%乳剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 X-2)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%乳剤(トレボン乳剤)

供試動物: Crj: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 222~268 g 雌 146~188 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体をそのまま、刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	♂♀: 0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆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(g/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。  
また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。



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

エトフェンプロックス 1.5%粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 XXI-2)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 1.5%粒剤(トレボン粒剤)

供試動物: Crj: CD(SD)系ラット、8 週齢、体重: 雄 289~293 g 雌 193~214 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

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

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	♂♀: 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆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(g/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。  
また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

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

エトフェンプロックス 10%EW のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 XVIII-3)

試験機関: Hazleton(仏)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体純度: 10%EW(トレボン EW)

供試動物: SD 系ラット、6~8 週齢、体重: 雄 220~235g 雌 202~217g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体をそのまま、刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

観察・検査項目:

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

試験結果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	♂♀:2009
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>2009
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:2009
死亡例の認められなかった 最高投与量(g/kg)	♂♀:2009

中毒症状及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

体重では、雌の 1 例で投与日~7 日の間に体重増加抑制が認められた。

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

エトフェンプロックス 4%油剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 XIX-3)

試験機関: WIL Research Lab(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体純度: 4%油剤(トレボンサーフ、なげこみトレボン)

供試動物: Cri:CD BR 系ラット、若令、体重: 雄 223~229 g 雌 219~220 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体をそのまま、刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

観察・検査項目:

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。検体除去後の皮膚反応も毎日観察した。体重は、投与前日、投与当日、7 日後及び 14 日後に測定した。試験終了時に全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経皮	
	♂	♀
投与量(mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時期	投与 6 日に発現 投与 13 日消失	投与 9 日に発現 投与 11 日消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

中毒症状、体重変化及び肉眼的病理検査において検体投与に関連した異常は認められなかった。観察期間を通じて、皮膚反応として発赤及び浮腫は認められなかったが落屑が適用 6 日~12 日にかけて雄 1 例、雌 2 例において認められた。

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

エトフェンプロックス 20%MC のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 XX-3)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

検体純度: 20%MC(トレボン MC、トレボンスカイ MC)

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、7 週齢、体重:雄 255~268 g、雌 172~178 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体をそのまま、刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

観察・検査項目:

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時に全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	♂♀:0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	発現例なし
毒性兆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(g/kg)	♂♀:2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。  
また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

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

3) 急性吸入毒性

エトフェンプロックス 0.5%粉剤 DL のラットを用いた急性吸入毒性試験

エトフェンプロックス 20%水和剤のラットを用いた急性吸入毒性試験

エトフェンプロックス 20%乳剤のラットを用いた急性吸入毒性試験

エトフェンプロックス 1.5%粒剤のラットを用いた急性吸入毒性試験

エトフェンプロックス 10%EW のラットを用いた急性吸入毒性試験

エトフェンプロックス 4%油剤のラットを用いた急性吸入毒性試験

エトフェンプロックス 20%MC のラットを用いた急性吸入毒性試験

上記の剤は、農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であるため、急性吸入毒性試験を省略した。

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

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

エトフェンブロックス 0.5%粉剤 DL のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 XII-1)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 0.5%粉剤 DL(トレボン粉剤 DL)

供試動物: 日本白色種雄ウサギ、体重 2.0~2.5 kg、一群 6 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.5 g を刈毛した動物の背部皮膚(2.5×2.5 cm)に塗布し、その上を同量の水で湿らせたリント布で覆いテープで密着させた。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水で除去した。

観察項目: 検体除去後 30 分、24、48、72 時間に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。全身の一般状態も観察した。試験終了時に塗布部位の皮下について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は次表の通りであった。

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

動物 番号	項目	最高評点 ※	除去後時間			
			30分	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	1	1	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	2	1	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.3	0.2	0.0	0.0
皮膚一次刺激指数:0.125						

※判定基準の最高評点

6例中2例に非常に軽度の浮腫が30分後に観察され、1例が24時間後まで観察されたが、これは剃毛・テープ等による密閉により、無処置群にも発現しうる程度のものであり、検体によるものとは考えられなかった。

一般状態、塗布部位皮下の肉眼的病理検査において異常は見られなかった。

以上の結果より、エトフェンブロックス0.5%粉剤DLは「無刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

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

エトフェンプロックス 20%水和剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 XII-2)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%水和剤(トレボン水和剤)

供試動物: 日本白色種雄ウサギ、体重 2.0~2.5 kg、一群 6 匹

観察期間: 4 日間観察

投与方法: 検体 0.5 g を刈毛した動物の背部皮膚(2.5×2.5 cm)に塗布し、その上を同量の水で湿らせたリント布で覆いテープで密着させた。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水で除去した。

観察項目: 検体除去後 30 分、24、48、72 時間及び 4 日に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。全身の一般状態も観察した。試験終了時に塗布部位の皮下について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は次表の通りであった。



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

動物 番号	項目	最高評点 ※	除去後時間				
			30分	24時間	48時間	72時間	4日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	1	1	1	1	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	-
	浮腫	4	0	0	0	0	-
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	-
	浮腫	4	0	0	0	0	-
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	-
	浮腫	4	1	0	0	0	-
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	-
	浮腫	4	0	0	0	0	-
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	-
	浮腫	4	1	0	0	0	-
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	0
	浮腫	24	3	1	1	1	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.5	0.2	0.2	0.2	0.0
皮膚一次刺激指数:0.25							

※判定基準の最高評点 -: 観察終了(平均算出の際には評点0とみなした)

6例中3例に非常に軽度の浮腫が30分後に観察され、1例が72時間まで観察されたが、これは剃毛・テープ等による密閉により、無処置群にも発現しうる程度のものであり、検体によるものとは考えられなかった。

一般状態、塗布部位皮下の肉眼的病理検査においては異常は見られなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス 20%水和剤は「無刺激物」と分類され、ウサギに対して刺激性はないものと思われる。

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

エトフェンプロックス 20%乳剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 XII-3)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%乳剤(トレボン乳剤)

供試動物: 日本白色種雄ウサギ、体重 2.0~2.5 kg、一群 6 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体 0.5 mL を刈毛した動物の背部皮膚(2.5×2.5 cm)に塗布し、その上をリント布で覆いテープで密着させた。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水で除去した。

観察項目: 検体除去後 30 分、24、48、72 時間に、その後は投与後 14 日まで 1 日 1 回、塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。全身の一般状態も観察した。試験終了時に塗布部位の皮下について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は次表の通りであった。

動物 番号	項目	最高評点 ※	除去後時間													
			30分	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日
1	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	2	1	1	0	-	-	-	-	-	-
	浮腫	4	0	1	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2	紅斑・痂皮	4	0	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	-	-	-
	浮腫	4	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-
3	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-
	浮腫	4	0	1	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-
5	紅斑・痂皮	4	1	2	2	1	1	1	1	1	1	0	-	-	-	-
	浮腫	4	0	1	1	1	1	1	0	0	0	-	-	-	-	-
6	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	4	4	4	4	4	1	1	1	1
	浮腫	4	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	4	9	9	8	7	9	9	7	7	6	2	2	2	1
	浮腫	24	0	6	6	6	6	4	3	1	1	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.7	1.5	1.5	1.3	1.2	1.5	1.5	1.2	1.2	1.0	0.3	0.3	0.3	0.2
	浮腫	4	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.5	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

皮膚一次刺激指数:2.00

※判定基準の最高評点 -: 観察終了(平均算出の際には評点0とみなした)

紅斑と軽度の浮腫が認められ、24時間及び48時間後が最大で以後徐々に回復し、7～13日にかけて殆ど消失した。

一般状態及び肉眼的病理検査において異常は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンブロックス乳剤は「軽度刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

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

エトフェンプロックス 20%乳剤の 300 倍希釈液のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 XII-4)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度: 20%乳剤(トレボン乳剤)の 300 倍希釈液

供試動物: 日本白色種ウサギ、体重 2.0 kg 前後、雄 6 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.5 mL を刈毛した動物の背部皮膚(2.5×2.5 cm)に塗布し、その上をリント布で覆いテープで密着させた。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水で除去した。

観察項目: 検体除去後 30 分、24、48、72 時間に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。全身の一般状態も観察した。試験終了時に塗布部位の皮下について組織の肉眼的病理検査を行った。

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

結果	項目	最高評点 ※	除去後時間			
			30分時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	24	0.0	0.0	0.0	0.0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
皮膚一次刺激指数:0						

※判定基準の最高評点

刺激性変化は認められなかった。

一般状態、塗布部位の皮下の肉眼的病理検査においても異常は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス乳剤の 300 倍希釈液は「無刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

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

エトフェンプロックス 1.5%粒剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 XXI-4)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 1.5%粒剤(トレボン粒剤)

供試動物: 日本白色種雌ウサギ、18 週齢、体重 3.02~3.08 kg、1 群 3 匹、

観察期間: 6 日間観察

投与方法: 微粉末とした検体 0.5 g を 0.5 mL の注射用水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(2.5 × 2.5 cm)に適用し、半閉塞塗布した。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去後 1、24、48、72 時間に、その後は投与後 6 日まで 1 日 1 回、塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize の規準に従って採点した。

一般状態は投与直後、投与 1、4 及び 5 時間後に、その後は投与 6 日後まで 1 日 1 回、観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

試験結果: 観察した刺激性変化は次の表の通りであった。

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

動物 番号	項目	最高評点 ※	除去後時間						
			1時間	24時 間	48時 間	72時 間	4日	5日	6日
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	1	1	1	1	1	0
	浮腫	12	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.0
	浮腫	4	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
皮膚一次刺激指数:0.3									

※判定基準の最高評点

評点1の紅斑が検体除去後24、48及び72時間、並びに投与後4及び5日後に1例のみに認められた。皮膚一次刺激指数は0.3であった。

一般状態及び体重において異常は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス1.5%粒剤は「軽度刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に対して弱い刺激性があるものと思われる。

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

エトフェンプロックス 10%EW のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 XVIII-4)

試験機関: Hazleton(仏)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体純度: 10%EW(トレボン EW)

供試動物: ニュージーランド白色雄ウサギ、体重: 2.35~2.70 kg、1 群 6 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.5 mL を刈毛した動物の背部皮膚(約 6 cm<sup>2</sup>)に塗布し、その上を親水性 8 層ガーゼパッドで覆い半閉塞塗布した。適用時間は 4 時間とした。

観察項目: 検体除去後 1 時間、24、48、72 時間に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、EEC 指令 83/467 に従って採点及び危険物分類を行った。

試験結果: 観察した刺激性変化は次の表の通りであった。



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

動物 番号	項目	最高評 点※	除去後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
44671	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
44673	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
44674	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
44675	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1
	浮腫	4	0	0	0	0
44676	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
44679	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	6	4	2	1
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	0.7	0.3	0.2
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
皮膚一次刺激指数:0.5						

※判定基準の最高評点

24、48 及び 72 時間における評点の平均値は、紅斑が 0.39、浮腫が 0.00 であった。

以上の結果より、EEC 指令 83/467 に従いエトフェンプロックス EW はウサギの皮膚に対して非刺激性であると結論された。

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

エトフェンプロックス 4%油剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 XIX-5)

試験機関: WIL Research Lab (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体純度: 4%油剤(トレボンサーフ、なげこみトレボン)

供試動物: ニュージーランド白色種ウサギ、若令、体重 2502~2832 g、1 群 6 匹(雌雄各 3 匹)

観察期間: 7 日間観察

投与方法: 検体 0.5 mL を刈毛した動物の背部皮膚(2.5×2.5 cm)に塗布し、その上をガーゼパッチで覆いテープで密着させた。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水で除去した。

観察項目: 検体除去後 30 分、1、24、48 及び 72 時間に、その後は 1 日 1 回投与後 7 日まで、塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize 法により採点した。生死の観察は毎日 2 回、体重は試験開始日と終了時に測定した。

試験結果: 観察した刺激性変化は次の表の通りであった。

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

動物 番号	項目	最高 評点 ※	除去後時間							
			4~5 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4日	5日	6日	7日
9043M	紅斑・痂皮	4	2	1	1	1d,f	1d	1d	1d	0d
	浮腫	4	1	1	1	1	1	0	0	0
9044M	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1d	1d	1d	1d	1d
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
9047M	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2d	1d	1	0	-
	浮腫	4	0	1	1	1	1	0	0	-
9074F	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1d	1d	1d	0d	0d
	浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0
9076F	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1	1	0	-	-
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	-	-
9082F	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1	1d	1d	1d	0d
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	5	7	7	7	6	5	3	1
	浮腫	24	2	3	2	2	2	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.8	1.2	1.2	1.2	1.0	0.8	0.5	0.2
	浮腫	4	0.3	0.5	0.3	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0

皮膚一次刺激指数: 1.4

※判定基準の最高評点 d: 落屑 f: 亀裂 -: 観察終了(平均算出の際には評点0とみなした)

軽微から軽度の紅斑が全動物に、軽微の浮腫が3例に認められた。これらの反応は徐々に回復し、浮腫は5日後までに紅斑も7日後までに殆ど消失した。

その他の皮膚反応として72時間及び4日後に落屑が5例、72時間後に亀裂が1例に認められた。

一般状態及び体重において異常は認められなかった。

以上の結果から、エトフェンプロックス 4%油剤は「軽度刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に対して弱い刺激性があるものと思われる。

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

エトフェンプロックス 20%MC のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 XX-5)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

検体純度: 20%MC(トレボン MC、トレボンスカイ MC)

供試動物: 日本白色種雌ウサギ、15 週齢、体重: 2.56~2.99 kg、1 群 6 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.5 mL を刈毛した動物の背部皮膚(2.5×2.5 cm)にリント布を用いて塗布した。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を湿らせた脱脂綿で拭き取った。

観察項目: 検体除去後 1、24、48 及び 72 時間に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

試験結果: 観察した刺激性変化は次の表の通りであった。

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

動物 番号	項目	最高評点 ※	除去後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1104	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1105	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1106	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

皮膚一次刺激指数:0

※判定基準の最高評点

皮膚に対する刺激性は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックスMC 剤は「無刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

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

2) 眼刺激性

エトフェンプロックス 0.5%粉剤 DL のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (資料 XI-6)

試験機関: 食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体純度: 0.5%粉剤 DL(トレボン粉剤 DL)

供試動物: 日本白色種雌ウサギ、体重 2.23~2.52kg、非洗眼群: 雌 6 匹、洗眼群: 雌 3 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.1 g を右目に適用し、一瞬間両眼瞼を合わせ保持した。洗眼群は検体適用 2~3 分後に生理食塩液 200 mL で洗眼した。

観察項目: 適用後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。また一般状態の観察も行った。体重は、検体適用前、適用後 24、48 及び 72 時間に測定した。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は次の表のとおりである。

項目		最高評点※	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物番号 1	角膜 程度 A	4	0	0	0	0	
		混濁 面積 B	4	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤 D	3	1	0	0	0
			浮腫 E	4	0	0	0	0
			分泌物 F	3	2	0	0	0
	動物番号 2	角膜 程度 A	4	0	0	0	0	
		混濁 面積 B	4	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤 D	3	1	0	0	0
			浮腫 E	4	0	0	0	0
			分泌物 F	3	2	0	0	0

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

(つづき)

項目		最高評点※	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物番号 3	角膜 程度 A	4	0	0	0	0	
		混濁 面積 B	4	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤 D	3	1	0	0	0
			浮腫 E	4	0	0	0	0
			分泌物 F	3	2	0	0	0
	動物番号 4	角膜 程度 A	4	0	0	0	0	
		混濁 面積 B	4	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤 D	3	1	0	0	0
			浮腫 E	4	0	0	0	0
			分泌物 F	3	1	0	0	0
	動物番号 5	角膜 程度 A	4	0	0	0	0	
		混濁 面積 B	4	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤 D	3	1	0	0	0
			浮腫 E	4	0	0	0	0
			分泌物 F	3	1	0	0	0
	動物番号 6	角膜 程度 A	4	0	0	0	0	
		混濁 面積 B	4	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤 D	3	1	0	0	0
			浮腫 E	4	1	0	0	0
			分泌物 F	3	2	0	0	0
平均	角膜 程度 A	4	0.0	0.0	0.0	0.0		
	混濁 面積 B	4	0.0	0.0	0.0	0.0		
	虹 彩 C	2	0.0	0.0	0.0	0.0		
	結膜	発赤 D	3	1.0	0.0	0.0	0.0	
		浮腫 E	4	0.2	0.0	0.0	0.0	
		分泌物 F	3	1.7	0.0	0.0	0.0	
合計*		110	6.0	0.0	0.0	0.0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜 程度 A	4	0.0	0.0	0.0	0.0		
	混濁 面積 B	4	0.0	0.0	0.0	0.0		
	虹 彩 C	2	0.0	0.0	0.0	0.0		
	結膜	発赤 D	3	0.7	0.0	0.0	0.0	
		浮腫 E	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
		分泌物 F	3	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合計*		110	1.0	0.0	0.0	0.0	

※:判定基準の最高評点

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

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

非洗眼群では適用1時間後に結膜の軽度の発赤(評点1、6/6例)、極く軽度の浮腫(評点1、1/6例)及び中等度の分泌物(評点1~2、6/6例)が認められた。これらの結膜の変化は、適用24時間後までに回復した。

一方、洗眼群では適用1時間後に結膜の軽度の発赤(評点1、1/6例)が認められたのみであり、洗眼効果が認められた。

一般状態に異常は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス0.5%粉剤DLはウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察される。



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

エトフェンプロックス 20%水和剤のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 XI-2)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%水和剤(トレボン水和剤)

供試動物: 日本白色種雄ウサギ、体重 2.0~2.5kg、非洗眼群: 雄 6 匹、洗眼群: 雄 3 匹

観察期間: 5 日間観察

投与方法: 検体 0.1g を右目に適用し、一瞬間両眼瞼を合わせ保持した。洗眼群は検体適用 3 分後に微温湯にて 1 分間洗眼した。

観察項目: 適用後 1、24、48 及び 72 時間に、その後は 1 日 1 回投与後 5 日まで、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従い評点した。また、一般状態の観察と試験終了後の適用部位について肉眼的病理検査を行った。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は次の表のとおりである。

項目		最高評点※	適用後時間							
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日		
非洗眼群	動物番号 1	角膜 混濁	4	0	1	1	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0	
		浮腫	4	3	2	2	1	0	0	
	動物番号 2	角膜 混濁	4	0	1	1	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0
			浮腫	4	3	2	1	0	0	0

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

(つづき)

項目		最高評点※	適用後時間							
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日		
非洗眼群	動物番号3	角膜 混濁	4	0	1	1	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0
			浮腫	4	3	2	1	0	0	0
	動物番号4	角膜 混濁	4	0	1	1	1	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	2	2	1	0
			浮腫	4	3	2	1	1	0	0
	動物番号5	角膜 混濁	4	0	1	1	0	-	-	
		虹彩	2	0	0	0	0	-	-	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	-	-
			浮腫	4	3	2	1	0	-	-
	動物番号6	角膜 混濁	4	0	0	0	0	-	-	
		虹彩	2	0	0	0	0	-	-	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	-	-
			浮腫	4	1	0	0	0	-	-
	平均	角膜 混濁	4	0.0	0.8	0.8	0.2	0.0	0.0	
		虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		結膜	発赤	3	1.0	1.2	1.3	0.8	0.7	0.0
			浮腫	4	2.7	1.7	1.0	0.3	0.0	0.0
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	4	0.0	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0		
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7	0.0	
		浮腫	4	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	

※:判定基準の最高評点 -: 観察終了(平均算出の際には評点0とみなした)

非洗眼群では6例中5例に軽度の角膜混濁が適用24時間後に認められ、72時間では1例となり4日目で消失した。また、軽度の結膜発赤が適用48時間後にピークとして全例に認められたが、5日目には消失した。結膜浮腫も適用1時間後をピークとして全例に認められ、4日目には全例消失した。

その他軽度の結膜からの排出物が5例に認められたが、72時間では全例消失した。洗眼群でも全例に軽度の角膜混濁、結膜発赤と浮腫が認められたが、48時間～5日で消失した。その他全例にごく軽度の結膜からの排出物が認められたが、48時間で全例消失した。

一般状態及び肉眼的病理検査において異常は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス 20%水和剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと思われ、洗眼によりその刺激性が軽減されるものと推察される。

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

エトフェンプロックス 20%乳剤のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (資料 XI-3)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%乳剤(トレボン乳剤)

供試動物: 日本白色種雄ウサギ、体重 2.0~2.5 kg、非洗眼群: 6 匹、洗眼群: 3 匹

観察期間: 21 日間観察

投与方法: 検体 0.1 mL を右目に適用し、一秒間両眼瞼を合わせ保持した。洗眼群は検体適用 3 分後に微温湯にて 1 分間洗眼した。

観察項目: 検体適用後 1、24、48 及び 72 時間、それ以後反応消失期まで(最大 21 日まで)毎日角膜、虹彩、結膜を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。また、一般状態の観察と試験終了後の適用部位について肉眼的病理検査を行った。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は次の表のとおりである。

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

項目		最高 評点 ※	適用後時間									
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4日	5日	6日	7日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	4	0	0	1	1	1	1	1	1	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	2	1	1	1
			浮腫	4	3	2	1	1	1	1	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	4	0	0	1	1	1	1	1	1	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	1	1	1	1
			浮腫	4	3	2	1	1	1	1	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	4	0	0	1	1	1	1	1	1	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	1	1	1	1
			浮腫	4	2	2	1	1	1	1	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	4	0	0	1	1	1	1	1	1	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	1	1	1	1	1	1
			浮腫	4	2	2	1	1	1	1	0	0
	動物 番号 5	角膜 混濁	4	0	0	1	1	1	1	1	1	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	1	2	2	2	1	1
			浮腫	4	4	2	1	1	1	1	0	0
	動物 番号 6	角膜 混濁	4	0	0	1	1	1	2	2	2	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	1	1	1	1	1	1
			浮腫	4	4	2	1	1	1	1	0	0
平均	角膜 混濁	4	0.0	0.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.2	1.2		
	虹 彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	結膜	発赤	3	2.0	1.5	1.2	1.3	1.3	1.2	1.0	1.0	
		浮腫	4	3.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	4	0.0	0.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7	0.7		
	虹 彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	結膜	発赤	3	2.0	2.0	1.7	1.3	1.3	1.0	0.7	0.7	
		浮腫	4	2.7	2.0	1.0	1.0	0.7	0.7	0.0	0.0	

※:判定基準の最高評点      -: 観察終了(平均算出の際には評点0とみなした)

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

(つづき)

項目			最高 評点 ※	適用後時間								
				8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日	15日	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	混濁	4	1	1	0	-	-	-	-	-
		虹彩		2	0	0	0	-	-	-	-	-
		結膜	発赤	3	0	0	0	-	-	-	-	-
			浮腫	4	0	0	0	-	-	-	-	-
	動物 番号 4	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜	混濁	4	2	2	1	1	1	1	1	1
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	角膜	混濁	4	1.2	1.2	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.2	0.2	0.2	0.5	0.2	0.2	0.2	0.2	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.3	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	

※: 判定基準の最高評点      -: 観察終了(平均算出の際には評点0とみなした)

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

(つづき)

項目		最高 評点 ※	適用後時間							
			16日	17日	18日	19日	20日	21日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	混濁	4	-	-	-	-	-	-
		虹	彩	2	-	-	-	-	-	-
		結膜	発赤	3	-	-	-	-	-	-
			浮腫	4	-	-	-	-	-	-
	動物 番号 4	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
平均	角膜	混濁	4	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	
	虹	彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	0.7	0.7	0.7	0.3	0.3	0.3	
	虹	彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	

※:判定基準の最高評点      -: 観察終了(平均算出の際には評点0とみなした)

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

角膜混濁が非洗眼群及び洗眼群の全例に適用後 48 時間に出現し、21 日まで非洗眼群では 5/6 例、洗眼群は 1/3 例に持続した。この結膜混濁の程度は、評点 1 が 8/9 例、評点 2 が 1/9 例と低いものの、回復に日数を要した。虹彩の変化は認められなかった。結膜の変化は 1 時間目より認められ、非洗眼群では 17 日目に全例、洗眼群では 11 日には全例で消失した。

適用 21 日後に行った適用部位の肉眼的病理検査において、非洗眼群の全例及び洗眼群の 1 例に、角膜混濁あるいは血管新生が認められた。

以上の結果より、エトフェンブロックス 20%乳剤はウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性があるものと思われた。

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

エトフェンプロックス 20%水和剤の 100 倍及び  
300 倍希釈液のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 XI-4)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度: 20%水和剤(トレボン水和剤)の 100 倍及び 300 倍希釈液

供試動物: 日本白色種雄ウサギ、体重 2.12~2.60 kg、1 群 6 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.1 mL を右目に適用し、一瞬間両眼瞼を合わせ保持した。

観察項目: 検体適用後 1、24、48 及び 72 時間の角膜、虹彩、結膜を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。また、一般状態の観察と試験終了後の適用部位について肉眼的病理検査を行った。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は次の表のとおりである。



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

100 倍希釈液

項目			最高評点※	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物番号 11	角膜	混濁	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
	動物番号 12	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 13	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 14	角膜	混濁	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
	動物番号 15	角膜	混濁	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
	動物番号 16	角膜	混濁	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
平均	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.0	0.0	0.3	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	

※:判定基準の最高評点

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

300 倍希釈液

項目			最高評点※	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物番号 21	角膜	混濁	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
	動物番号 22	角膜	混濁	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
	動物番号 23	角膜	混濁	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
	動物番号 24	角膜	混濁	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
	動物番号 25	角膜	混濁	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
	動物番号 26	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0
平均	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.0	0.0	0.2	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0	

※:判定基準の最高評点

100 倍希釈液投与において、適用後 48 時間の観察で軽度の結膜発赤(評価 1)が 6 例中 2 例に認められたが、陰性効果と判断した、なお、これは 72 時間後には回復した。300 倍希釈液投与の場合も上記所見と同じ(但し、6 例中 1 例の結膜発赤)であった。100 倍及び 300 倍希釈液とも一般状態及び適用部位の肉眼的病理検査では異常は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンブロックス 20%水和剤の 100 倍及び 300 倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと思われる。

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

エトフェンプロックス 20%乳剤の 300 倍希釈液のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (資料 XI-5)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度: 20%乳剤(トレボン乳剤)の 300 倍希釈液

供試動物: 日本白色種雄ウサギ、体重 2.40~2.72 kg、1 群 6 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.1 mL を右目に適用し、一瞬間両眼瞼を合わせ保持した。

観察項目: 検体適用後 1、24、48 及び 72 時間の角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。また、一般状態の観察と試験終了後の適用部位について肉眼的病理検査を行った。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は次の表のとおりであった。

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

300 倍希釈液

項目			最高評点※	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	1	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
動物 番号 4	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	1	1	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
動物 番号 5	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	1	1	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	1	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
平均	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.0	0.5	0.7	0.0	
		浮腫	4	0.3	0.0	0.0	0.0	

※:判定基準の最高評点

1 時間後に軽度の結膜浮腫(評価 1)及びわずかな結膜からの排出物が 2 例に認められたが、24 時間後には回復した。

軽度の結膜発赤(評価 1)が 24 時間後に 3 例、48 時間後に 5 例認められたが、72 時間後には回復した。これらはいずれも陰性効果と判断した。

一般状態及び適用眼周辺の肉眼的病理検査では異常は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス 20%乳剤の 300 倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと思われる。

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

エトフェンブロックス 1.5%粒剤のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (資料 XXI-4)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 1.5%粒剤(トレボン粒剤)

供試動物: 日本白色種雌ウサギ、15 週齢、体重 2.41~2.93 kg、非洗眼群: 3 匹、洗眼群: 3 匹

観察期間: 5 日間観察

投与方法: 微粉末とした検体 0.1 g を右眼に適用し、洗眼群は適用 2 分後に 20 mL の生理食塩液で洗浄した。

観察項目: 適用後 1、24、48、72 及び 96 時間、その後は投与後 5 日まで 1 日 1 回、角膜、虹彩、結膜の刺激反応を観察し Draize の規準に従って採点した。  
一般状態は投与直後から投与後 6 時間までは 1 時間ごとに、その後は投与 5 日後まで 1 日 1 回観察した。体重は、検体適用日及び観察終了日に測定した。

試験結果: 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三井化学アグロ株式会社にある。

項目			最高 評点 ※	適用後時間						
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜 混濁	程 度 A	4	1	0	0	0	0	0
			面 積 B	4	3	0	0	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	2	1	1	1	1	0
			浮 腫 E	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物 F	3	2	2	0	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜 混濁	程 度 A	4	1	0	0	0	0	0
			面 積 B	4	1	0	0	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	1	1	0	0	0	0
			浮 腫 E	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物 F	3	2	1	0	0	0	0
	動物 番号 1103	角膜 混濁	程 度 A	4	1	0	0	0	0	0
			面 積 B	4	1	0	0	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	2	1	0	0	0	0
			浮 腫 E	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物 F	3	2	0	0	0	0	0
	平均	角膜 混濁	程 度 A	4	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			面 積 B	4	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		結膜	発 赤 D	3	1.7	1.0	0.3	0.3	0.3	0.0
			浮 腫 E	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			分泌物 F	3	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計*			110	15.7	4.0	0.7	0.7	0.7	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		面 積 B	4	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発 赤 D	3	1.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	
		浮 腫 E	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		分泌物 F	3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合 計*			110	10.3	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0

※:判定基準の最高評点

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

非洗眼群では、角膜混濁、結膜発赤及び分泌物が認められた。これらの反応は、投与5日後までに全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が認められた。平均値の最大値は15.7であった。

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

洗眼群では、角膜混濁、結膜発赤及び分泌物が認められた。これらの反応は、投与48時間後までに全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が1例に認められた。平均値の最大値は10.3であり、洗眼による効果が認められた。

一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス 1.5%粒剤はウサギの眼粘膜に対し中等度の刺激性があるものと思われた。また、洗眼により刺激性の軽減が認められた。

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

エトフェンプロックス 20%MC のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 XX-4)

試験機関:ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年:1995 年

検体純度: 20%MC(トレボン MC、トレボンスカイ MC)

供試動物: 日本白色雌性ウサギ、14 週齢、体重 2.60~3.03 kg、非洗眼群:6 匹、洗眼群:3 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.1 mL を右目に適用し、一瞬間両眼瞼を合わせ保持した。洗眼群は検体適用 3 分後に 200 mL の微温湯にて 1 分間洗眼した。

観察項目: 検体適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

一般状態は投与直後から投与後 6 時間までは 1 時間ごとに、その後は 1 日 1 回観察した。体重は、検体適用日及び観察終了日に測定した。

試験結果: 観察した刺激性変化は次表のとおりであった。



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

項目			最高評点※	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物番号1101	角膜	混濁	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
	動物番号1102	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号1103	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号1104	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号1105	角膜	混濁	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
	動物番号1106	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
平均	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.7	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.3	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	

※:判定基準の最高評点

適用1時間後のみに結膜の発赤(評点1)が非洗眼群の4例及び洗眼群の1例に認められた。その他の変化としては非洗眼群で適用直後から10分後の間に閉眼及び正常より多い分泌物が認められた。しかし、陽性効果を示す反応は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンブロックス 20%MC 剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないと思われる。

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

エトフェンプロックス 10%EW のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 XVIII-4)

試験機関: Hazleton(仏)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体純度: 10%EW(トレボン EW)

供試動物: ニュージーランド白色雄性ウサギ、体重 2.40~2.65 kg、非洗眼群: 6 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.1 mL を右眼に適用した。

観察項目: 検体適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、EEC 指令 83/467 に従って採点及び危険物分類を行った。

試験結果: 観察した刺激性変化は次表のとおりであった。

項目		最高評点※	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物 番号 44677	角膜 程度	4	0	0	0	0	
		混濁 面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	1	1	0	0	
		結膜	発 赤	3	2	0	0	0
			浮 腫	4	1	1	0	0
		動物 番号 44681	角膜 程度	4	0	0	0	0
	混濁 面積		4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	1	1	0	0	
	結膜		発 赤	3	1	1	1	0
			浮 腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 44682		角膜 程度	4	0	0	0	0
		混濁 面積	4	0	0	0	0	
虹 彩		2	1	1	0	0		
結膜		発 赤	3	1	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	

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

項目		最高評点※	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物番号 44695	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物番号 44698	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物番号 44935	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
虹彩		2	1	1	0	0		
結膜		発赤	3	1	1	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	
平均	角膜混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩		2	1.0	1.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.3	0.7	0.3	0.0	
		浮腫	4	0.8	0.3	0.0	0.0	

※:判定基準の最高評点

適用後1時間に、虹彩周囲の充血が及び結膜発赤(評点1~2)が6/6例に、結膜浮腫(評点1)が5/6例に認められた。虹彩周囲の充血及び結膜浮腫は48時間までに、結膜発赤は72時間までに全例で回復した。

以上の結果より、エトフェンブロックス10%EWのウサギの眼粘膜に対する刺激性は軽度のものと思われた。

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

エトフェンプロックス油剤のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 XIX-4)

試験機関: WIL Research Lab(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体純度: 4%油剤(トレボンサーフ、なげこみトレボン)

供試動物: ニュージーランド白色種ウサギ、若令、体重 2538~2951 g、  
非洗眼群 6 匹(雌雄各 3 匹)、洗眼群 3 匹(雌 2 匹、雄 1 匹)

観察期間: 4 日間観察

投与方法: 検体 0.1 mL を右眼に適用した。洗眼群は検体適用 2 分後に水道水 120 mL で約 1 分間洗眼した。

観察項目: 検体適用後 1、24、48、72 時間及び 4 日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法により採点した。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

項目		最高評点※	適用後時間						
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間		
非洗眼群	動物番号 9041 M	角膜 程度 A	4	0	0	0	0*	0	
		混濁 面積 B	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	0	
		結膜	発 赤 D	3	2	1	1	0	0
			浮 腫 E	4	2	0	0	0	0
			分泌物 F	3	3	0	0	0	0
	動物番号 9042 M	角膜 程度 A	4	0	0	0	0	-	
		混濁 面積 B	4	0	0	0	0	-	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	-	
		結膜	発 赤 D	3	2	1	1	0	-
			浮 腫 E	4	2	1	0	0	-
			分泌物 F	3	3	0	0	0	-

\*: フルオレセイン染色で、わずかに染色斑(5%領域)が認められたため観察を続けた。

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

項目		最高評点※	適用後時間						
			1時間	24時間	48時間	72時間	96時間		
非洗眼群	動物 番号 9068 M	角膜	程度A	4	0	0	0	0	-
		混濁	面積B	4	0	0	0	0	-
		虹 彩 C		2	0	0	0	0	-
		結膜	発赤D	3	2	1	0	0	-
			浮腫E	4	2	1	0	0	-
			分泌物F	3	3	0	0	0	-
	動物 番号 9087 F	角膜	程度A	4	0	0	0	0	-
		混濁	面積B	4	0	0	0	0	-
		虹 彩 C		2	0	0	0	0	-
		結膜	発赤D	3	2	1	0	0	-
			浮腫E	4	2	1	0	0	-
			分泌物F	3	3	0	0	0	-
	動物 番号 9092 F	角膜	程度A	4	0	0	0	0	-
		混濁	面積B	4	0	0	0	0	-
		虹 彩 C		2	0	0	0	0	-
		結膜	発赤D	3	2	1	1	0	-
			浮腫E	4	2	1	0	0	-
			分泌物F	3	3	0	0	0	-
	動物 番号 9095 F	角膜	程度A	4	0	0	0	0	-
		混濁	面積B	4	0	0	0	0	-
虹 彩 C		2	0	0	0	0	-		
結膜		発赤D	3	2	1	1	0	-	
		浮腫E	4	2	0	0	0	-	
		分泌物F	3	3	0	0	0	-	
平均	角膜	程度A	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	混濁	面積B	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤D	3	2.0	1.0	0.7	0.0	0.0	
		浮腫E	4	2.0	0.7	0.0	0.0	0.0	
		分泌物F	3	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
合計*			110	14.0	3.3	1.3	0.0	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度A	4	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
	混濁	面積B	4	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
	虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
	結膜	発赤D	3	2.0	1.0	1.0	0.0	-	
		浮腫E	4	2.3	1.0	0.3	0.0	-	
		分泌物F	3	0.3	0.0	0.0	0.0	-	
	合計*			110	9.3	4.0	2.7	0.0	-

※:判定基準の最高評点

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

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

適用後 1 時間に、非洗眼群の結膜に発赤(評点 2)、浮腫(評点 2)及び分泌物(評点 3)が 6/6 例に認められた。これらの刺激性変化は 72 時間までに全例で回復した。しかしながら、72 時間目に行ったフルオレセイン点眼において、1/6 例においてわずかな染色斑(5%)がみとめられた。同所見は、96 時間目の観察において消失した。

以上の結果より、エトフェンプロックス油剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと思われ、洗眼によりその刺激性が軽減されるものと推察される。

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

(3) 皮膚感作性

エトフェンプロックス 0.5%粉剤 DL のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 XIII-1)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 0.5%粉剤 DL(トレボン粉剤 DL)

供試動物: イングリッシュ・ハートレイ系雄モルモット(体重 348~450 g)、1 群 20 匹

観察期間: 72 時間観察

試験操作: Maximization Test 法

感作:

(皮内感作)

肩甲部を剃毛し、左右肩甲部各 3 ヶ所に以下の 3 溶液を皮内投与(各 0.05mL)した。

群		投与被験液		
		①	②	③
I	対照群	蒸留水+FCA	蒸留水	蒸留水+FCA
II	20%群(検体群)	〃	20%液	20%液+FCA
III	陽性対照(DNCB)群	〃	DNCB 液	DNCB 液+FCA

20%液: 検体の 20%蒸留水懸濁液

DNCB 液: 0.125%DNCB エタノール溶液

FCA: Freund's complete adjuvant

(塗布感作)

皮内投与の 1 週間後に塗布感作を行った。同部を再び剃毛して SLS(Sodium lauryl sulfate) 10% ワセリン軟膏 500 mg を塗り、24 時間後、それぞれに I 群: 白色ワセリン、II 群: 検体 20%含有ワセリン、III 群: 2.5% DNCB 含有ワセリンを 500 mg 塗った 3×4cm のリント布をのせ、その上を絆創膏で覆い、48 時間閉塞貼付した。

惹起: 塗布感作の 2 週間後に、腹側部を剃毛し、塗布感作と同様の液をリント布に塗り、同様に 24 時間閉塞貼付した。

観察項目: 誘発後 24、48、72 時間に、塗布部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。紅斑、浮腫等の判定は以下の基準に従って採点した。

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

点数

肉眼的変化なし……………0  
 散在性またはまばらな紅斑……………1  
 中等度の紅斑……………2  
 強度の紅斑及び浮腫……………3

一般状態、生死については試験期間中観察した。

体重は試験開始時、1、2、3 週間後及び剖検時に全例について測定した。

また、試験終了時に屠殺し、主要臓器及び誘発部位の皮膚及び皮下組織について肉眼的病理検査を行った。

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

群	皮内感作	塗布感作	惹起	動物数	感作反応動物数												計	感作陽性率(%)
					24 時間後				48 時間後				72 時間後					
					皮膚反応評点													
0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3							
I	対照群	蒸留水	白色ワセリン	20	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
II	検体群	20% 検体	20% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
III	陽性対照群	0.125% DNCB	2.5% DNCB	20	2	4	9	5	0	2	7	11	0	1	5	14	20	100

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数/供試動物数 × 100

検体群及び対照群は、各観察時間共に誘発部位の皮膚に変化は認められなかった。これに対し、陽性対照群は 24 時間後、評点 1 が 4 例、2 が 9 例、3 が 5 例、48 時間後は、評点 1 が 2 例、2 が 7 例、3 が 11 例、72 時間後は、評点 1 が 1 例、2 が 5 例、3 が 14 例において紅斑または浮腫が認められ、皮膚感作率は 100%であった。全群共死亡例はなく、一般状態、体重及び肉眼的病理検査において異常所見は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス 0.5%粉剤 DL の皮膚感作性は陰性であると判断する。



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

エトフェンプロックス 20%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 XIII-2)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%水和剤(トレボン水和剤)

供試動物: イングリッシュ・ハートレイ系雄モルモット、体重 326~420 g、1 群 20 匹

観察期間: 72 時間観察

試験操作: Maximization Test

感作:

(皮内感作)

肩甲部を剃毛し、左右肩甲部各 3 ヲ所に以下の 3 溶液を皮内投与(各 0.05mL)した。

群		投与被験液		
		①	②	③
I	対照群	蒸留水+FCA	蒸留水	蒸留水+FCA
II	検体群	〃	20%液	20%液+FCA
III	500 倍希釈群	〃	500 倍液	500 倍液+FCA
IV	陽性対照(DNCB)群	〃	DNCB 液	DNCB 液+FCA

20%液: 検体の 20%蒸留水懸濁液

500 倍液: 検体の 20%蒸留水懸濁液の 500 倍希釈液

DNCB 液: 0.125%DNCB エタノール溶液

FCA: Freund's complete adjuvant

(塗布感作)

皮内感作の 1 週間後に塗布感作を行った。同部を再び剃毛して SLS(Sodium lauryl sulfate) 10% ワセリン軟膏 500 mg を塗り、24 時間後、それぞれに I 群: 白色ワセリン、II 群: 検体 20%含有ワセリン、III 群: 検体 20%含有ワセリンの 500 倍希釈ワセリン、IV 群: 2.5% DNCB 含有ワセリンを 500 mg 塗った 3×4 cm のリント布をのせ、その上を絆創膏で覆い、48 時間閉塞貼付した。

惹起: 最終感作の二週間後に、腹側部を剃毛し、塗布感作と同様の液をリント布に塗り、同様に 24 時間閉塞貼付した。

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

観察項目：

誘発後 24、48、72 時間に、塗布部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。  
紅斑、浮腫等の判定は以下の基準に従って採点した。

点数

肉眼的変化なし.....0  
散在性またはまばらな紅斑.....1  
中等度の紅斑.....2  
強度の紅斑及び浮腫.....3

一般状態、生死については試験期間中観察した。

体重は試験開始時、1、2、3 週間後及び剖検時に全例について測定した。

また、試験終了時に屠殺し、主要臓器及び誘発部位の皮膚及び皮下組織について肉眼的病理検査を実施した。

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

群	皮内感作	塗布感作	惹起	動物数	感作反応動物数												計	感作陽性率(%)
					24 時間後				48 時間後				72 時間後					
					皮膚反応評点													
0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3							
I 対照群	蒸留水	白色ワセリン	白色ワセリン	20	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
II 検体群	20% 検体	20% 検体	20% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
III 500 倍希釈群	0.04% 検体	0.04% 検体	0.04% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
IV 陽性対照群	0.125% DNCB	2.5% DNCB	2.5% DNCB	20	0	3	6	11	0	2	3	15	0	0	4	16	20	100

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数/供試動物数 × 100

20%群(検体群)、500 倍希釈群及び対照群は、各観察時間共に誘発部位の皮膚に変化は認められなかった。これに対し、陽性対照群は 24 時間後、評点 1 が 3 例、2 が 6 例、3 が 11 例、48 時間後は、評点 1 が 2 例、2 が 3 例、3 が 15 例、72 時間後は、評点 1 が 0 例、2 が 4 例、3 が 16 例において紅斑または浮腫が認められ、皮膚感作率は 100% であった。

全群共死亡例はなく、一般状態、体重及び肉眼的組織検査において異常所見は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス 20%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

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

エトフェンプロックス 20%乳剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 XIII-3)

試験機関: 日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 20%乳剤(トレボン乳剤)

供試動物: イングリッシュ・ハートレイ系雄モルモット、体重 358~458 g、1 群 20 匹

観察期間: 72 時間観察

試験操作: Maximization Test 法

感作:

(皮内感作)

肩甲部を剃毛し、左右肩甲部各 3 ヶ所に以下の 3 溶液を皮内投与(各 0.05 mL)した。

群		投与被験液		
		①	②	③
I	対照群	蒸留水+FCA	蒸留水	蒸留水+FCA
II	検体群	"	20%液	20%液+FCA
III	500 倍希釈群	"	500 倍液	500 倍液+FCA
IV	陽性対照(DNCB)群	"	DNCB 液	DNCB 液+FCA

20%液: 検体の 20%蒸留水懸濁液

500 倍液: 検体の 20%蒸留水懸濁液の 500 倍希釈液

DNCB 液: 0.125%DNCB エタノール溶液

FCA: Freund's complete adjuvant

(塗布感作)

皮内感作の 1 週間後に塗布感作を行った。同部を再び剃毛して SLS(Sodium lauryl sulfate) 10% ワセリン軟膏 500 mg を塗り、24 時間後、それぞれに I 群: 白色ワセリン、II 群: 検体 20%含有ワセリン、III 群: 検体 20%含有ワセリンの 500 倍希釈ワセリン、IV 群: 2.5% DNCB 含有ワセリンを 500 mg 塗った 3×4 cm のリント布をのせ、その上を絆創膏で覆い、48 時間閉塞貼付した。

惹起: 最終感作の二週間後に、腹側部を剃毛し、塗布感作と同様の液をリント布に塗り、同様に 24 時間閉塞貼付した。

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

観察項目：誘発後 24、48、72 時間に、塗布部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

紅斑、浮腫等の判定は以下の基準に従って採点した。

点数

肉眼的変化なし…………… 0  
 散在性またはまばらな紅斑…………… 1  
 中等度の紅斑…………… 2  
 強度の紅斑及び浮腫…………… 3

一般状態、生死については試験期間中観察した。

体重は試験開始時、1、2、3 週間後及び剖検時に全例について測定した。

また、試験終了時に屠殺し、主要臓器及び誘発部位の皮膚及び皮下組織について肉眼的病理検査を実施した。

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

群	皮内 感作	塗布 感作	惹起	動物 数	感作反応動物数												計	感作 陽性 率(%)	
					24 時間後				48 時間後				72 時間後						
					皮膚反応評点														
					0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3			
I	対照群	蒸留水	白色ワセリン	白色ワセリン	20	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
II	検体群	20% 検体	20% 検体	20% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
III	500 倍 希釈群	0.04% 検体	0.04% 検体	0.04% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
IV	陽性 対照群	0.125% DNCB	2.5% DNCB	2.5% DNCB	20	0	15	5	0	0	8	7	5	0	4	3	13	20	100

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数/供試動物数 × 100

検体群、検体 500 倍希釈群及び対照群においては、各観察時間共に誘発部位の皮膚に異常は認められなかった。これに対し、陽性対照群は 24 時間後、評点 1 が 15 例、2 が 5 例、48 時間後は、評点 1 が 8 例、2 が 7 例、3 が 5 例、72 時間後は、評点 1 が 4 例、2 が 3 例、3 が 13 例で紅斑または浮腫が認められ、皮膚感作率は 100%であった。全群共死亡例はなく、一般状態、体重及び剖検で特記すべき異常所見は見られなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス 20%乳剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

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

エトフェンプロックス 1.5%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 XXI-5)

試験機関: ポズリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 1.5%粒剤(トレボン粒剤)

供試動物: ハートレー系雌モルモット、6 週齢、体重 335~393 g、

検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間: 48 時間観察

試験操作: Buehler 法

投与量設定根拠:

感作: 検体感作群について、感作開始日(0 日)に 50%濃度の検体 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗付し、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に 6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日ごとに合計 3 回実施した。また、非感作性群には媒体である注射用水を同様に投与した。

惹起: 検体感作群及び非感作群について、最終感作の 14 日後に 50%濃度の検体 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗付し、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に 6 時間閉塞貼付した。

陽性対照:

当試験機関で定期的に行っている DNCB(2,4-dinitrochlorobenzene)を用いた背景データ収集試験(直近時: 2003 年 7 月 2 日~2003 年 12 月 18 日)の結果を引用した。

観察項目: 検体除去後 24 及び 48 時間に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。一般状態は感作後 30 日まで 1 日 1 回観察した。また、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起後 2 日に測定した。

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

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

群	感作	惹起	動物数	感作反応動物数										感作陽性率 (%)
				24 時間後				48 時間後				計		
				皮膚反応評点										
				0	1	2	3	0	1	2	3			
検体	感作群	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
	非感作群	注射 用水	50% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
陽性 対照	感作群	0.25% DNCB	0.25% DNCB	10	0	0	2	8	0	0	2	8	10	100
	非感作群	エタ ノール	0.25% DNCB	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数/供試動物数 × 100

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

以上の結果より、エトフェンプロックス 1.5%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

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

エトフェンプロックス 10%EW のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 XVIII-5)

試験機関: Hazleton(仏)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体純度: 10%EW(トレボン EW)

供試動物: Dunkin-Hartley 系モルモット、若齢成獣、体重: 327~469 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 48 時間観察

試験操作: Buehler 法

投与量設定根拠:

群設定: 本試験における群設定は以下の通りである。

群		感作	誘発
I	検体非感作対照群	蒸留水 0.5 mL	検体 0.5 mL
II	検体感作群	検体 0.5 mL	検体 0.5 mL
III	陽性対照感作群	0.5% DNCB/ 1,2-プロピレングリコール	0.5% DNCB/ 1,2-プロピレングリコール

感作: 剃毛した背部に、検体あるいは蒸留水 0.5 mL を塗布した親水性ガーゼを皮膚に密着させ、その上からテープを適用し、6時間閉塞貼付した。この感作操作は、3週間にわたって週 1 回の計 3 回行った。一方、陽性対照群には 0.5% DNCB/1,2-プロピレングリコール 0.5 mL を同様に適用し操作した。

惹起: 最終感作誘導後 14 日目に検体 0.5mL または 0.5% DNCB を右後部腹側部に感作操作と同様に 24 時間閉塞貼付した。また、右前部腹側部には溶媒を同様に閉塞貼付した。

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

観察項目:

皮膚反応の評価:

肉眼的観察

誘発終了後 24 及び 48 時間に紅斑及び浮腫を以下の基準に従って採点した。

紅斑	点数
紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度の紅斑	3
高度の紅斑(深紅色)で軽い痂皮形成(傷害は深部)	4
<b>浮腫</b>	
浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)	1
軽度の浮腫(周囲と明らかに区分可能)	2
中等度の浮腫(約 1 mm の隆起)	3
高度の浮腫(1 mm 以上隆起し、周囲に広がる)	4

合わせて皮膚の異常の有無についても観察した。

巣状の皮膚反応、小胞形成、評点が 2 以上の紅斑及び浮腫が認められた場合を陽性とした。また、皮膚反応が疑陽性である場合は、組織学的検査によりアレルギー性病変が確認された場合も皮膚感作性陽性とした。

組織学的検査

肉眼的観察で皮膚反応が疑わしいものについては、組織学的に検査した。

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

群	感作	惹起	動物数	皮膚反応	感作反応動物数										感作陽性率 (%)	
					24 時間後					48 時間後						計*
					皮膚反応評点											
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4							
I	非感作群	蒸留水	検体	19	発赤	19	0	0	0	0	19	0	0	0	0	0
					浮腫	19	0	0	0	0	19	0	0	0	0	
II	感作群	検体	検体	20	発赤	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	
III	感作群	0.5% DNCB	0.5% DNCB	20	発赤	1	1	15	0	4	1	5	11	0	4	90
					浮腫	3	8	8	0	0	9	3	7	0	0	

\*: 評点 2 以上のついた個体数 感作陽性率(%) = 感作陽性動物数/供試動物数 × 100



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

皮膚所見：

検体非感作対照群及び検体感作群とも、誘発貼付除去 24 及び 48 時間後の観察で、紅斑、浮腫等の皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群では 20 例中 18 例に皮膚感作性が認められた。

以上の結果より、エトフェンプロックス 10%EW の皮膚感作性は陰性であると判断する。

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

エトフェンプロックス 4%油剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 XIX-6)

試験機関: WIL Research Lab(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体純度: 4%油剤(トレボンサーフ、なげこみトレボン)

供試動物: ハートレー系モルモット、若令、体重: 305~368 g、  
検体感作群: 12 匹(雌雄各 6 匹)、検体対照群及び陽性対照群 6 匹(雌雄各 3 匹)

観察期間: 48 時間観察

試験操作: 改良 Buehler 法

投与量設定根拠:

感作: 検体原液及び陽性対照物質(0.1W/V DNCB80%エタノール液)を腹側部の剪毛部に各々0.4 mL ずつ 6 時間貼付した。この感作性暴露は 3 週間にわたり週 3 回の計 9 回行った。

惹起: 9 回の感作暴露の 2 週間後に、検体の 50%アセトン溶液及び陽性対照物質を感作操作と同様に 1 回処理した。

観察項目: 検体除去後 24 及び 48 時間に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。生死及び一般状態を試験期間中毎日 2 回観察した。体重は試験開始前日及び終了時に測定した。

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

紅斑、浮腫等の判定は以下の基準に従って採点した。

	点数
反応は認められない	0
かすかな紅斑	±
明瞭な紅斑	1
中等度の紅斑	2
強度の紅斑(浮腫を伴う/伴わない)	3

感作群の評点が1以上で、対照の非感作群の評点が1未満であれば陽性とした。非感作群の評点が1以上の場合は、それ以上の評点を示す感作群は陽性とした。

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

群	感作	惹起	動物数	感作反応動物数											感作陽性率 (%)	
				24 時間後					48 時間後							
				皮膚反応評点												計*
				0	±	1	2	3	0	±	1	2	3			
検体	非感作群	蒸留水	50% 検体	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	感作群	検体	50% 検体	12	11	1	0	0	0	10	2	0	0	0	0	0
陽性対照	感作群	0.1% DNCB	0.1% DNCB	6	0	0	0	4	2	0	0	1	4	1	6	100

\*: 評点1以上のついた個体数      感作陽性率(%) = 感作陽性動物数/供試動物数×100

検体投与群では感作反応は認められなかった。一方、陽性対照群では100%の感作率を示した。死亡例及び体重変化に異常は認められなかった。

一般状態では、雌1例で試験2日目に泌尿生殖器周囲のよごれ(黄色化、湿潤)が認められた。

以上の結果より、エトフェンプロックス 4%油剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

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

エトフェンプロックス 20%MC のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 XX-6)

試験機関: ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

検体純度: 20%MC(トレボン MC、トレボンスカイ MC)

供試動物: ハートレー系雌性モルモット、6 週齢、体重: 299~362 g、  
1 群雌各 20 匹(陽性対照群は 1 群 10 匹)

観察期間: 48 時間観察

試験操作: Buehler 法

投与量設定根拠:

感作: 検体原液 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチを用いて、剃毛した動物の左側胴部に貼付し、6 時間後に除去した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回行った。  
一方、陽性対照群には 1% DNCB エタノール溶液 0.2 mL を同様に適用した。

惹起: 最終感作誘導後 14 日目に検体原液 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチを用いて剃毛した動物の右側胴部に貼付し、6 時間後に除去した。陽性対照として 0.25% DNCB エタノール溶液 0.2 mL を用いた。

観察項目: 誘発終了後 24 及び 48 時間に紅斑及び浮腫を皮膚反応の評価表(Draize の基準)に従って判定した。観察時間毎に各試験群の平均評点を算出し、陽性率を求めた。感作性の判定は、感作群と非感作群の反応の程度を比較して総合的に評価した。  
一般状態を毎日、体重測定を感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起後 2 日に行った。

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

群	感作	惹起	動物数	皮膚反応	感作反応動物数											平均評点		感作陽性率 (%)	
					24 時間後					48 時間後					計*	24 時間	48 時間		
					皮膚反応評点														
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4					
検体	非感作群	注射用水	検体	20	発赤	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0			
	感作群	検体	検体	20	発赤	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0			
陽性対照	非感作群	エタノール	1% DNCB	10	発赤	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0
					浮腫	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0			
	感作群	1% DNCB	1% DNCB	10	発赤	0	7	3	0	0	0	4	6	0	0	10	1.6	1.9	100
					浮腫	7	3	0	0	0	7	3	0	0	0	0			

\*: 評点 1 以上のついた個体数      感作陽性率(%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体処理群において、感作群及び対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。  
 一方、陽性対照群では、感作群で紅斑及び浮腫が全例に認められ、陽性率は 100%であった。  
 いずれの群においても一般状態、体重及び死亡に異常は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンブロックス 20%MC のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断する。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

代謝分解試験一覧表

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概略	試験場所 (報告年)	頁
XV-1 [GLP]	動物代謝試験	ラット	経口 低用量 30 mg/kg/1, 7, 14 回 高用量 180 mg/kg /1 回	<p><u>予備試験</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・標識位置の違いによる排泄パターンの差は認められなかった。</li> <li>・呼気中への放射能の排泄は殆ど認められなかった。</li> </ul> <p><u>本試験</u></p> <p>①血中濃度試験 投与後 3~5 時間に、最高値を示し、以後急速に減少した。<math>t_{1/2}</math> は 22~36 時間であった。</p> <p>②排泄バランス試験 投与後 5 日間に投与量の 94%~99% が尿・糞中に排泄された。5 日後の体内残留率は雌雄とも 4% 未満であった。</p> <p>③胆汁排泄試験 投与後 48 時間に投与量の約 10%~30% が胆汁に排泄された。本試験結果から算出した吸収率は、13~39% であった。</p> <p>④体内分布試験 臓器中の放射能濃度は、最終投与後 4 時間に最高濃度に達し、以後減衰した。血漿中濃度と比較して特に高い値を示したのは脂肪、副腎、卵巣、肝臓及び甲状腺であった。</p> <p>⑤乳汁移行性試験 投与期間中は放射能の乳汁への以降が確認されたが、投与終了により、乳汁中への移行は著しく減少した。</p> <p>⑥代謝物の解析と定量</p>	Huntingdon Research Centre (英) (1985)	563
XV-1-1 [GLP]	組織内分布試験	ラット	経口 30 mg/kg/1 回	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臓器中の放射能濃度は、投与後 4 時間に最高濃度に達し、以後減衰した。血漿中濃度と比較して特に高い値を示したのは消化管、脂肪、副腎、卵巣、肝臓、甲状腺及び脾臓であった。</li> </ul>	Huntingdon Research Centre (英) (1988)	573

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

代謝分解試験一覧表(つづき)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概略	試験場所 (報告年)	頁
XV-2 [GLP]	動物代謝試験	イヌ	経口 30 mg/kg/1 回	<p>①血中濃度 血中濃度は、投与 15 分～3 時間後に最高濃度を示し、24 時間後には僅少になった。血中におけるその半減期は 10.4～18.2 時間であった。</p> <p>②排泄バランス 投与後 24 時間以内に投与量の 83～98%が、5 日後までに 85～102%が尿・糞中に排泄された。雌雄間に顕著な差は認められなかった。</p> <p>③体内分布 肝臓及び胆汁において高い放射能濃度が観察された。</p> <p>④代謝物の解析</p>	Huntingdon Research Centre (英) (1985 年)	576
XV-3	動物代謝試験	ラット	経口 30 mg/kg/1 回	<p>・糞及び尿中について、代謝物の解析を行い</p> <p>を分離同定した。</p>	三井化学 株式会社 (1986)	581
XV-12	動物代謝比較試験	ラット マウス	経口 30 mg/kg/1 回 経口 20 mg/kg/1 回	<p>①排泄バランス試験 両動物で放射能の排泄パターンは近似していた。ラットの場合、投与後 4 日間に投与量の約 71%が糞中に排泄され、尿中には 4 日間に約 10%が排泄された。 マウスにおいては、投与後 4 日間に投与量の約 58%が糞中に排泄され、尿中には 4 日間に約 25%が排泄された。</p> <p>②代謝分解物の同定 ラットとマウスでは、代謝生成物の種類は同等であったが、マウスにおいてより代謝分解が進む傾向が認められた。</p>	三井化学 株式会社 (1992)	583

代謝分解試験一覧表(つづき)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概略	試験場所 (報告年)	頁
XV-18 [GLP]	動物代謝試験	ラット	経口 30 mg/kg/1回	<p><b>吸収排泄試験</b> 放射能は投与後 48 時間以内に顕著な量が糞尿経路で迅速に排泄された。放射能収支の平均は投与放射能の 84.26%であった。排泄は主として糞経路であり、迅速に排泄された。尿中からは少量が検出された。</p> <p><b>組織内分布試験</b> 臓器及び組織では、消化管、脂肪、肝臓、皮膚、精巣上体、屠殺体、脾臓において高い放射エネルギーが検出された。</p> <p><b>代謝分解物の同定</b> 肝臓および尿中で検出された。</p>	RCC (スイス) (2001)	588



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

代謝分解試験一覧表(つづき)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概略	試験場所 (報告年)	頁
XV-24*	動物代謝試験	ラット	経口 360 mg/kg/1回	<p><u>試料採取</u> 投与後 5 時間で尿、血液、肝臓、脂肪を採取した。</p> <p><u>放射成分測定</u> 尿:1.01%AD 血漿:41.96mg eq./L 肝臓:158.13mg eq./kg (1.80%AD) 脂肪:75.45mg eq./kg</p> <p><u>代謝分解物の同定</u></p>	残留農薬研究所 (2012)	626

代謝分解試験一覧表(つづき)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概略	試験場所 (報告年)	頁
XV-4	植物代謝試験	水稻	10 µg/止葉に塗布	<p><b>放射能の分布</b>                      処理した葉部表面の放射能の存在量は処理放射能の約80%であり、試験期間中殆ど変化がなかった。</p> <p><b>代謝生成物</b></p>	三井化学株式会社 (1985)	631
XV-20 [GLP]	植物代謝試験	水稻	<p>施用量                      水田条件下 1 回散布                      200 g a.i./ha                      2000 g a.i./ha</p> <p>土壌処理                      450 g a.i./ha                      2000 g a.i./ha</p>	<p><b>散布処理</b>  <b>放射能残留濃度(TRR%)</b>                      総残留放射能は、各々1.810ppm 及び 22.675ppm であった。玄米の残留量は各々0.075ppm 及び 1.118ppm であり、もみ殻の残留量は各々5.900ppm 及び 54.716ppm であった。</p> <p><b>代謝生成物</b>                      全粒の表面洗浄液における主要残留物はエトフェンブロックスであった(0.316ppm、59.6%TRR 及び 7.228ppm、72.0%TRR)。</p> <p>玄米及びもみ殻の抽出物中の主要残留物はエトフェンブロックスであった</p> <p><b>土壌処理</b>  <b>放射能残留濃度(TRR%)</b>                      全粒中からは各々0.043ppm 及び 0.108ppm が検出された。土壌処理した全粒表面からは約 0.002ppm 程度が検出された。全粒抽出物中の放射性残留量は 19.3%TRR 及び 16.3%TRR であった。エトフェンブロックスの残留量は、2.7%TRR 及び 1.3%TRR であった。</p>	Ricerca (米国) (2002)	642

代謝分解試験一覧表(つづき)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概略	試験場所 (報告年)	頁
XV-20 [GLP] (つづき)	植物代謝試験 (つづき)	水稻	施用量 水田条件下1回散布 200 g a.i./ha 2000 g a.i./ha  土壌処理 450 g a.i./ha 2000 g a.i./ha	<u>代謝生成物</u> もみ殻の主要残留物はエトフェンブロックスであった。残留量は、0.006ppm(15.7%TRR)～0.007ppm(8.4%TRR)であった。ワラの主要残留物はエトフェンブロックスであり、残留量は 0.081ppm(44.3%TRR)～0.069ppm(11.1%TRR)が検出された	Ricerca (米国) (2002)	642
XV-5	植物代謝試験	インゲン	10 µg/止葉に塗布	<u>放射能の分布</u> 処理した葉部表面の放射能の存在量は試験期間中殆ど変化せず、処理放射能の80%以上であった。非処理部(茎葉部、根部)への移行率は処理量の1%以下であった。 <u>代謝生成物</u> 葉面で徐々に代謝分解され、3週間後には処理量の50%以下に減少した。	三井化学 株式会社 (1985)	671
XV-13 [GLP]	植物代謝試験	ぶどう	施用量 0.3 kg a.i./ha 3.0 kg a.i./ha 散布処理14日、28日後収穫分析	<u>放射能残留濃度(TRR%)</u> ・果実洗液中 0.3 kg a.i./ha で 28 日後 75.2%、14 日後 82.1%、 3.0 kg a.i./ha で 28 日後 59.7%、14 日後 80.9%であった。 <u>代謝生成物</u> 主な代謝生成物は親化合物であった。	RCC (スイス) (2002)	680
XV-15 [GLP]	植物代謝試験	なたね	施用量 120 g a.i./ha 1200 g a.i./ha 散布処理 56 日後分析	<u>放射能残留濃度(TRR%)</u> 種子の抽出物中から 17 個の代謝画分が確認され、主な残留化合物は親化合物であった。120 g a.i./ha 及び 1200 g a.i./ha より TRR の各々 62.1% 及び 56.5%を示した。 <u>代謝生成物</u>	RCC (スイス) (2002)	691

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

代謝分解試験一覧表(つづき)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概略	試験場所 (報告年)	頁
XV-21 [GLP]	植物代謝試験	レタス	施用量 180 g a.i./ha(通常量) 1800 g a.i./ha を1回散布 散布処理8日後分析	<b>放射能残留濃度(TRR%)</b> 総残留放射能は各々2.43 mg/kg 及び 19.198 mg/kg で 残留放射能のほとんどは葉表面の 洗浄液から検出(180 g a.i./ha 及び 1800 g a.i./ha 散布処理により TRR の約 45% および 63%) <b>代謝生成物</b> 検出された主な放射性画分は親化合物 であった。180 g a.i./ha 及び 1800 g a.i./ha 散布処理により TRR の約 90% であり、	RCC (スイス) (2002)	705

代謝分解試験一覧表(つづき)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概略	試験場所 (報告年)	頁
XV-6	土壌中動態試験	水田土壌 (埼玉、栃木土壌)	1ppm、明暗条件	(1)明条件下 半減期は 2~3 週間で、7 週間後の土壌結合放射能は約 50%であった。また、メタノール抽出された放射能のうち約 72%(処理量の約 21%)はエトフェンブロックスのままであり、放射能の回収率は約 87%であった。 (2)暗条件下 処理後 10~12 週間後でも処理放射能の 70~80%がエトフェンブロックスのまま残留していた。	三井化学株式会社 (1985)	715
XV-7		畑土壌 (山梨、千葉、静岡土壌)	1ppm、暗、滅菌(明、暗)条件	(1)暗条件下 半減期は 6~9 日間で、3 週間後のエトフェンブロックスの残留量は約 15%であった。放射能の回収率は約 75%であった。 (2)滅菌条件下 半減期は 6~9 日間で、3 週間後のエトフェンブロックスの残留量は約 15%であった。放射能の回収率は約 75%であった。 (3)代謝生成物 各土壌とも主要代謝物は以下の	三井化学株式会社 (1985)	720
XV-8	土壌中移行試験	-	1ppm 添加土壌からの下層への移行と溶出	(1)直前添加の場合 土壌カラム中の放射能は両標識化合物ともいずれの土壌においても最上部の 5 cm を占める処理土層に添加量の 74% 以上が存在しており、その大部分が親化合物であった。 (2)十分に代謝分解させた土壌を供試した場合 回収放射能の 90%以上が最上部の 0~5 cm 層に存在し、下層への移行率は僅かであった。	三井化学株式会社 (1985)	727
XV-16 [GLP]	土壌吸着性試験	濃度: 温度:	測定温度: 22°C、4 土壌	K <sub>oc</sub> <sup>av</sup> : 156~114183 K <sub>oc</sub> <sup>av</sup> : 5778~4197904	Fraunhofer (独) (2005)	732
XV-14 [GLP]	水中光分解動態試験	緩衝液、 自然水	25°C、17.2 W/m <sup>2</sup> 300~400 nm	緩衝液 半減期: 4.7 日 (東京春期換算: 10.4 日)	RCC (スイス) (2003)	737

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

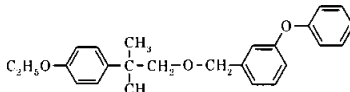
代謝分解試験一覧表(つづき)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概略	試験場所 (報告年)	頁
13	加水分解性試験	緩衝水	25℃、pH5、7、9	半減期:一年以上	化学分析 コンサルタント (1992)	746
XV-9	光分解動態試験	—	薄膜法 (植物栽培用キャビネット 内とキセノンランプ照射)	(1)キャビネット内 両標識化合物とも半減期は約 4日、11日後には約10%に 減少した。7日後における分 解生成物の主要なものは であった。 (2)キセノンランプ	三井化学 株式会社 (1985)	749
G-I-4 [GLP]	生物濃縮性	ブルーギル	0.0002 mg/L 0.001 mg/L	BCFss 魚体全体 4108	RCC (スイス) (2002)	756
XV-17	生物濃縮性	コイ	5 µg/L、0.5 µg/L	濃縮倍率(コイ) 5 µg/L 245~875 倍 0.5 µg/L 76~440 倍	化学品検査 協会 (1984)	758

網掛けの試験成績は、2009年食品安全委員会で評価済み

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

代謝物分解物一覧表

化合物 No.	略称	化学名	構造式
I	エトフェン プロックス (親化合物)	2-(4-エトキシフェニル)-2-メチルプロピル= 3-フェノキシベンジル=エーテル	

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

〈供試標識化合物一覧〉

以下にエトフェンプロックスの代謝分解試験に用いた標識化合物を示した。

標識化合物の合成については次頁以降に記載した。

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



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

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

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

1. 動物における代謝試験

1) ラット体内における代謝試験

(資料 XV-1)

試験機関:Huntingdon Research Centre(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年:1985 年

供試標識化合物: エトフェンプロックス

化学構造:

化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試標識化合物: エトフェンプロックス

化学構造:

化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試動物: Sprague-Dawley CD 系ラット、体重: 雌雄 約 200 g、妊娠雌 約 240 g

試験方法:

予備試験:

ラット代謝本試験の試験設計を適切に行うため、少数の動物を用いてエトフェンプロックスの薬物動態及び排泄経路を求めることを目的として本予備試験を実施した。

即ち、ラット雌雄各 1 匹よりなる 2 群にそれぞれ エトフェンプロックス及び  
エトフェンプロックスをポリエチレングリコール 400 にて調製し、0.5 mL/匹の投与容量にて 30 mg/kg を単回経口投与した。検体投与後、尿及び糞につ

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

いてはおよそ24時間毎に5日間、呼気について投与後2日間採取して分析に供した。その結果、標識位置の違いによる放射能の排泄パターン之差は認められず、呼気中の放射能は 標識化合物の場合のみ極めて微量認められたが、  
標識化合物の場合は認められなかった。  
そのため、本試験においては標識部位の異なる2種の化合物を等量混合し投与し、呼気の採取・分析は行わなかった。

本試験：

投与液調製方法：

等量の エトフェンプロックス及び エトフェンプロックスをヘキサン溶液中で混合し、非標識のエトフェンプロックスを加え必要濃度に希釈した。ヘキサンを留去後、投与溶媒であるポリエチレングリコール400にて希釈し調製した。

投与量： 30 mg/kg(低用量)、180 mg/kg(高用量)

用量設定根拠：

試験設計：

①血中濃度試験

ラット雌雄5匹よりなる群に標識化合物を30 mg/kg(低用量)と180 mg/kg(高用量)の用量で単回経口投与した。投与前、投与後0.25時間から192時間(30 mg/kg)または216時間(180 mg/kg)後のあらかじめ決められた15時点で血液を採取・遠心分離し、血漿部分について放射エネルギーを測定した。

②排泄バランス試験

ラット雌雄5匹よりなる群に標識化合物を30 mg/kg(低用量)と180 mg/kg(高用量)の用量で単回経口投与した。  
投与0～8時間及び8～24時間の尿、投与0～24時間の糞、その後24時間毎に各々を5日間採取し、分析に供した。また、投与5日後にラットを屠殺し、胃腸、肝、腎及び筋肉、脂肪組織を採取して、燃焼法等により放射エネルギーを測定した。

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

### ③胆汁排泄試験

カニューレを施した雌雄各 3 匹よりなる群に標識化合物を 30 mg/kg(低用量)と 180 mg/kg(高用量)の用量で単回経口投与した。胆汁を 3 時間毎に 2 日間、尿を 24 時間毎に、糞については投与後 48 時間に全量を採取し分析に供した。また、投与後 48 時間にラットを屠殺し、胃腸と肝を採材し分析に供した。

### ④体内分布試験

ラット雌雄各 25 匹よりなる 1 群及び妊娠ラット 10 匹よりなる 1 群に標識化合物を 30 mg/kg(低用量)の用量で 7 日間連続経口投与した。投与後 4 時間、24 時間、48 時間、120 時間及び 240 時間に雌雄各 5 匹ずつ放血屠殺し、肝、腎、肺等の主要臓器をはじめ、脾、副腎、胸腺、乳腺、胎児、胎盤、筋肉、脂肪組織等を採取して放射能を測定した。

また、定性的な組織内分布の測定のために、ラット雄 5 匹よりなる 1 群及び妊娠ラット 5 匹よりなる 1 群に標識化合物を 30 mg/kg の用量で 7 日間連続経口投与し、最終投与終了後、4 時間、24 時間、48 時間、72 時間(妊娠ラットのみ)、120 時間及び 240 時間(雄ラットのみ)に各 1 匹を二酸化炭素で安楽死させ全身オートラジオグラムを作成し、各組織の相対的放射能濃度を観察した。

### ⑤乳汁移行試験

妊娠ラット 3 匹に 30 mg/kg(低用量)の用量で 14 日間(妊娠 18 日目から出産後約 9 日)連続経口投与した。乳汁の採取は、投与 9(出産後 4 日目)、11 及び 14 日目(投与最終日・投与後 7 時間)、最終投与後 1、2、3、5、7 日目に行った。乳汁の採取は以下の方法で行った。

投与群の母ラットを、経口投与後 2 時間から 6 時間の間の 4 時間、児ラットから離れた。母ラットを児ラットの群れに戻す直前に、児ラットの一部を非投与の母ラットに保育されている児ラットに入れ替えて 1 時間授乳させた(そのため、採取時間は投与後 7 時間と示した)。次いで入れ替えたこれらの児ラットを屠殺し、胃内容物を採取して放射エネルギーを測定した。投与終了後の乳汁採取は、一日のほぼ同じ時間帯に同様の操作により行った。

### ⑥代謝物の解析と定量

①～⑤までの試験(ただし③胆汁排泄試験においては代謝物解析サンプルを得るため別に雌雄 1 匹を用いた)から得られた試料[30 mg/kg 及び 180 mg/kg 単回投与試験から得た糞、尿、胆汁排泄試験の胆汁、組織内分布試験より得た脂肪及び肝組織、乳汁への移行性試験より得た児ラット胃内容物]を用いて代謝物の解析を行った。代謝物の同定は、180 mg/kg の用量で単回投与したラットの投与後 48 時間内に集めた糞をメタノールで抽出・TLC 及び高速液体クロマトグラフィーにより精製後、TLC、マススペクトロメトリー、NMR 等を用いて行った。

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

試験結果：結果の概要を以下の表に示した。

①血中濃度試験：

結果を以下の表に示す。

血漿中濃度：エトフェンプロックス換算濃度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ )

投与量	性別	時間(hr)										
		0.25	0.5	1	2	3	5	7	24	48	72	96
低用量 30 mg/kg	雄	0.27	0.94	2.69	4.78	5.13	5.20	4.63	0.63	0.20	0.09	0.06
	雌	0.27	0.89	2.46	4.66	5.03	4.40	3.50	0.45	0.16	0.09	0.08
高用量 180 mg/kg	雄	0.29	1.55	4.50	11.9	15.5	17.3	15.6	2.33	0.65	0.36	0.21
	雌	0.33	1.30	3.61	9.19	14.0	16.4	13.6	3.22	0.81	0.48	0.34

投与量	性別	時間(hr)				
		120	144	168	192	216
低用量 30 mg/kg	雄	0.06	0.05	<0.05	<0.05	-
	雌	0.09	0.15	0.06	0.13	-
高用量 180 mg/kg	雄	0.20	0.18	0.19	-	<0.14
	雌	0.26	0.24	0.17	-	<0.15

-: 実施せず

低用量投与では、雄では投与後 5 時間に、雌では 3 時間に最高値を示し、以後急速に減少し、48時間後には僅少になった。高用量投与では、雌雄とも投与後 5 時間に最高値に達した。以後濃度は急速に減少し、48 時間後には僅少になった。高用量投与と低用量投与について  $C_{\max}$  及び AUC を投与用量比(6.0)と比較したところ、雄では 3.3 及び 3.4、雌では 3.2 及び 3.8 であり、投与用量に比例しなかった。後述の胆汁排泄試験において高用量投与における吸収率の低下が観察されていることから、本現象は高用量での吸収効率の低下を反映したものと推察された。

血漿中の薬物動態パラメータは以下の表の通りであった。

血漿中の薬物動態パラメータ

投与量	性別	$t_{1/2}^*$ (hr)	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ )	AUC* ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}\times\text{時間}$ )
低用量 30 mg/kg	雄	22.0	5	5.2	93.4
	雌	36.2	3	5.0	84.3
高用量 180 mg/kg	雄	29.1	5	17.3	313.8
	雌	31.7	5	16.4	319.6

\*: 申請者において算出

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

②排泄バランス試験：結果を以下の表に示す。

累積排泄量：投与量に対する割合(%)

投与量	性別	分析対象	時間(hr)						
			8	24	48	72	96	120	
低用量 30 mg/kg	雄	尿	4.5	8.8	10.0	10.4	10.6	10.7	(合計) 98.8
		糞	—	38.2	75.9	83.6	86.8	88.0	
		洗浄水	—	—	—	—	—	0.1	
	雌	尿	2.9	6.5	7.4	7.7	7.8	7.9	(合計) 94.4
		糞	—	35.7	74.1	83.7	85.3	86.4	
		洗浄水	—	—	—	—	—	0.1	
高用量 180 mg/kg	雄	尿	1.8	6.1	7.5	7.9	8.0	8.1	(合計) 97.2
		糞	—	42.6	77.7	85.7	88.0	89.0	
		洗浄水	—	—	—	—	—	0.1	
	雌	尿	1.6	4.6	5.6	6.1	6.2	6.3	(合計) 96.8
		糞	—	45.9	65.0	81.9	89.3	90.4	
		洗浄水	—	—	—	—	—	0.1	

低用量投与では、投与後 5 日までに投与量の 94.4～98.8%が尿または糞として排泄され、このうち投与量の 86.4～88.0%が糞中に排泄された。高用量投与では、投与後 5 日までに投与量の 96.8～97.2%が尿または糞として排泄され、このうち投与量の 89.0～90.4%が糞中に排泄された。

排泄パターンは投与量によらずほぼ同様の推移を示し、その大部分は 48 時間以内に排泄された。また、投与後 5 日目における体内残留率は投与量によらず 4%未満であった。

これらの結果、投与放射能の総回収率は全ての投与群において 94%以上で、エトフェンプロックスの排泄は速やかであり、主な排泄経路は糞であった。

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

③胆汁排泄試験：結果を以下の表に示す。

累積排泄量：投与量に対する割合(%)

投与量	性別	分析対象	時間(hr)					
			6	12	24	36	48	
低用量 30 mg/kg	雄	胆汁	3.54	8.70	13.06	14.63	15.17	
		尿	2.0					
		糞	75.9					
		肝	—					0.05
		遺体	—					2.8
	雌	胆汁	5.32	17.51	25.72	28.61	29.56	
		尿	3.3					
		糞	49.5					
		肝	—					0.2
		遺体	—					5.7
高用量 180 mg/kg	雄	胆汁	1.55	3.93	6.79	8.92	9.87	
		尿	1.4					
		糞	77.8					
		肝	—					0.2
		遺体	—					3.0
	雌	胆汁	1.72	4.77	7.63	9.59	10.30	
		尿	1.3					
		糞	75.2					
		肝	—					0.04
		遺体	—					1.5

低用量投与では、投与後 48 時間まで雄で投与量の約 15%、雌で約 30%が胆汁に排泄された。高用量投与における投与後 48 時間までの胆汁中への排泄量は、雌雄とも約 10%であった。

本試験成績から以下の方法で吸収率を算出した。

吸収量 = 尿中排泄量+胆汁中排泄量+体内残留量(肝+遺体)

その結果、低用量における吸収率は雄で 20.55%、雌で 38.76%、高用量においては雄で 13.14%、雌で 14.47%と算出された。



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

④体内分布試験：結果を以下の表に示す。

観察した全ての臓器において、最終投与後4時間に最高濃度となり以後減衰した。血漿濃度と比較し特に高い値を示したのは脂肪、副腎、卵巣、肝臓、甲状腺及び脾臓であった。このうち、脾臓にみられた高濃度は、全身オートラジオグラフィの結果から判断して、脂肪組織の脾臓表面への付着による汚れと考えられた。脂肪中の濃度の半減期は、雄で約5日、雌で約8.5日であった。脂肪中の濃度は同レベル(30 mg/kg)単回投与区と比較すると、同じ120時間後では3~5.5倍であった。

妊娠ラットにおいても、観察した全ての臓器において最終投与後4時間に最高濃度となり、以後減衰した。血漿濃度と比較して特に高い値を示したのは乳腺、副腎及び肝臓であった。胎児と胎盤中の濃度は、母ラットの血漿中濃度と比較して同等もしくはそれ以下であった。

低用量(30 mg/kg)・7日間連続投与後の組織内分布濃度( $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )と半減期

分析対象	性別	時間					
		4hr	24hr	48hr	120hr	240hr	$t_{1/2}$ *
副腎	雄	41.4	13.1	5.21	2.94	1.55	58.8
	雌	43.4	13.0	12.0	5.13	5.06	94.0
脂肪	雄	94.2	81.1	78.4	45.0	25.0	121.6
	雌	101	88.7	86.3	61.2	45.2	204.6
消化管と内容物	雄	271	53.0	17.3	9.28	2.98	43.4
	雌	443	146	38.7	10.5	5.07	39.9
腎	雄	8.84	1.72	1.31	0.39	0.22	52.3
	雌	8.71	2.95	1.50	0.83	0.58	72.3
肝	雄	30.5	6.39	3.20	1.45	0.53	48.0
	雌	22.3	5.33	3.11	1.59	0.55	52.7
肺	雄	8.20	2.51	2.54	1.25	0.53	71.1
	雌	7.27	4.51	3.54	1.74	0.67	72.4
筋肉	雄	3.50	0.56	2.02	0.21	0.46	96.5
	雌	2.60	0.64	0.92	0.67	0.52	158.7
睪丸	雄	2.79	0.50	0.35	0.26	0.16	78.7
卵巣	雌	23.9	14.4	9.92	5.63	4.55	109.1
脾	雄	25.1	22.4	25.0	11.9	8.00	133.2
	雌	30.8	18.2	15.6	10.8	12.2	220.4
脾	雄	2.66	0.65	0.84	0.28	0.16	69.3
	雌	3.14	1.38	1.37	0.53	0.39	87.4

\*: 申請者において算出

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

低用量(30 mg/kg)・7日間連続投与後の組織内分布濃度( $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )と半減期(つづき)

分析対象	性別	時間					
		4hr	24hr	48hr	120hr	240hr	$t_{1/2}$ *
胸腺	雄	7.46	1.84	1.47	0.83	0.44	72.5
	雌	6.51	4.59	3.72	1.12	0.65	69.9
甲状腺	雄	18.7	5.43	4.11	1.67	<1.10	38.3
	雌	12.9	8.89	4.72	2.78	<1.00	54.0
脳	雄	2.77	0.23	0.19	0.10	0.06	59.1
	雌	2.17	0.30	0.20	0.12	0.09	70.5
眼	雄	1.54	0.24	0.15	0.09	<0.06	34.9
	雌	1.06	0.37	0.22	0.17	0.07	73.6
心	雄	5.00	0.58	0.43	0.24	0.12	58.5
	雌	4.79	0.88	0.54	0.32	0.18	64.3
血漿	雄	6.93	0.63	0.34	0.14	0.07	45.6
	雌	5.39	0.80	0.39	0.17	0.06	44.3
全血	雄	4.31	0.44	0.24	0.12	0.07	52.2
	雌	3.34	0.50	0.25	0.12	0.06	51.0

\*: 申請者において算出

妊娠ラットに対する低用量(30 mg/kg)・7日間連続投与後の組織内分布濃度( $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )と半減期

分析対象	時間					
	4hr	24hr	48hr	72hr	120hr	$t_{1/2}$ *
副腎	61.5	11.3	12.2	7.88	5.74	41.3
腎	9.68	1.99	1.58	1.24	1.09	44.7
肝	27.2	4.57	3.01	2.26	1.55	32.9
乳腺	87.4	61.9	56.5	43.2	32.4	85.0
胎児	1.67	0.17	0.16	0.15	0.12	40.6
胎盤	4.71	0.61	0.37	0.27	0.17	28.3
心	8.03	0.88	1.10	0.52	0.49	35.3
血漿	7.05	0.87	0.36	0.25	0.10	21.2

\*: 申請者において算出

⑤乳汁移行性試験:

投与期間中の児ラット胃内容物の分析結果は、投与9及び11日目において、各々72.3及び60.5 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ であったことから、投与期間中は放射能が乳汁中に排泄されることが確認された。しかしながら、投与の終了直後から乳汁中への放射能排泄量は下表に示すように著しく減少した。

低用量(30mg/kg)・14日間連続投与後の乳汁移行量( $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  胃内容物)

分析対象	時間(hr)*					
	7	31	55	79	127	175
児ラット 胃内容物	47.9	1.7	0.8	1.2	0.8	0.3

\*: 14回目の最終投与からの経過時間

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

⑥代謝物の解析と定量

単回経口投与(30 mg/kg 及び 180 mg/kg)ラットから得られた投与後 24 時間までの尿及び 72 時間までの糞、単回経口投与(30 mg/kg)ラットから胆管カニューレにより収集した 24 時間胆汁、7 日間反復投与(30 mg/kg)の最終投与 4 時間後に屠殺したラットから得られた脂肪組織及び肝、排泄試験における胆汁、14 日間(妊娠 18 日目から出産後約 9 日)連続経口投与(30 mg/kg)後 7 時間目の授乳させた児動物の胃内容物について、放射能を解析した。

その概要を以下の表に示す。

分析対象	投与量	性別	コンポーネント										
			1 <sup>1)</sup>										
糞	30 mg/kg	雄	6.6										
		雌	14.0										
	180 mg/kg	雄	22.6										
		雌	29.0										
尿*	30 mg/kg	雄	-										
	180 mg/kg	雄	-										
胆汁	30 mg/kg	雄	--										
		雌	--										
胆汁*		雄	-										
		雌	-										
脂肪	30 mg/kg (7 日間)	雄	94.6										
		雌	93.2										
肝	30 mg/kg (7 日間)	雄	22.5										
		雌	30.3										
肝*		雄	14.8										
		雌	32.9										
乳汁	30 mg/kg (14 日間)	-	94.9										

糞・尿は投与量に対する割合(%), その他は各々のサンプル中放射能に対する割合で示した。

\*: 酵素処理を行った(尿・胆汁:  $\beta$ -glucuronidase/sulphatase、肝:  $\beta$ -glucuronidase)。

1): 親化合物 I

糞中に排泄された放射能を解析した結果、(コンポーネント 1、  
が検出された。そのうちコンポーネント 1 については親化合物 I と同定され  
 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三井化学アグロ株式会社にある。

代謝物として前述の化合物が検出されることから、本剤の代謝には  
が関与していることが推察された。

脂肪中に蓄積されていた放射能のうち、93%以上が親化合物 I  
であった。

肝臓中に分布していた放射能のうち、親化合物 I は雄で 22.5%、雌で 30.3%、  
た。

であっ

尿中に排泄された放射能は  
であった。

乳汁に移行した放射能の約 95%は未変化の親化合物 I であった。

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

2) ラットにおける組織内分布試験(単回投与)

(資料 XV-1-1)

試験機関: Huntingdon Research Centre(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

供試標識化合物: エトフェンプロックス

化学構造:

化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試標識化合物: エトフェンプロックス

化学構造:

化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試動物: Sprague-Dawley CD 系ラット、体重: 雄雌 約 200 g

試験方法:

投与液調製方法:

等量の エトフェンプロックス及び エトフェンプロックス  
をヘキサン溶液中で混合し、非標識のエトフェンプロックスを加え必要濃度に希釈した。  
ヘキサンを留去後、投与溶媒であるポリエチレングリコール 400 にて希釈し調製した。

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

試験設計:

ラット雌雄各 15 匹よりなる 1 群に標識化合物を 30 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与後 4 時間、24 時間、48 時間、120 時間及び 240 時間に雌雄各 3 匹ずつ放血屠殺し、肝、腎、肺等の主要臓器をはじめ、腓、脾、副腎、胸腺、乳腺、胎児、胎盤、筋肉、脂肪組織等を採取して放射能を測定した。

試験結果: 試験結果を以下に示した。

低用量(30 mg/kg)・単回投与後の組織内分布濃度( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ )と半減期

分析対象	性別	時間					
		4hr	24hr	48hr	120hr	240hr	$t_{1/2}^*$
副腎	雄	36.66	3.79	3.19	1.06	0.41	45.3
	雌	36.70	4.93	3.59	1.24	0.59	48.8
脂肪	雄	19.30	24.13	20.69	11.54	4.86	104.6
	雌	10.39	17.00	16.63	10.17	5.93	188.0
消化管と内容物	雄	259.85	49.21	8.54	1.59	0.56	29.5
	雌	335.85	56.23	8.23	2.46	0.93	31.8
腎	雄	6.39	0.82	0.27	0.10	0.07	44.7
	雌	4.57	0.80	0.38	0.21	0.05	43.8
肝	雄	21.65	2.57	1.33	0.47	0.11	37.1
	雌	16.14	2.30	1.06	0.37	0.09	37.2
肺	雄	5.98	1.01	0.49	0.18	0.08	45.4
	雌	4.04	1.10	0.64	0.21	0.07	45.5
筋肉	雄	2.93	0.25	0.32	0.09	0.10	65.9
	雌	2.17	0.37	0.25	0.11	0.03	46.0
睾丸	雄	1.86	0.25	0.34	0.08	0.07	62.2
卵巣	雌	11.84	3.70	3.87	1.59	0.93	75.8
腓	雄	8.95	5.93	3.86	1.94	0.23	46.4
	雌	6.35	4.94	3.90	2.94	0.55	70.2
脾	雄	1.93	0.21	0.15	0.05	0.03	49.6
	雌	1.53	0.23	0.26	0.07	0.04	54.5
胸腺	雄	3.27	0.92	0.42	0.13	0.04	41.4
	雌	4.13	2.21	0.58	0.21	0.05	39.0
甲状腺	雄	21.42	6.97	3.68	<1.22	<1.27	17.5
	雌	17.32	11.83	4.25	<1.70	<1.68	21.5
脳	雄	2.69	0.10	0.04	0.03	<0.02	22.9
	雌	2.03	0.11	0.05	0.03	<0.02	23.9
眼	雄	0.91	0.07	0.05	<0.04	<0.03	10.8
	雌	0.68	0.09	0.06	<0.04	<0.04	12.9
心	雄	4.62	0.28	0.15	0.07	0.02	38.9
	雌	3.69	0.34	0.18	0.08	0.03	43.2
血漿	雄	5.05	0.36	0.16	0.04	0.01	31.7
	雌	3.41	0.24	0.09	0.04	<0.01	21.7
全血	雄	2.94	0.20	0.09	0.02	<0.02	18.8
	雌	1.85	0.13	0.05	0.03	<0.02	23.9

\*: 申請者において算出

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

先に行われた、ラット体内における代謝試験(資料 XV-1)における 7 日間連続投与試験とほぼ同様に、投与後 4 時間において濃度は最高となり、以後減衰した。血漿と比較して特に高い値を示したのは消化管、脂肪、副腎、卵巣、肝臓、甲状腺及び脾臓であった。

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

3) イヌ体内における代謝試験

(資料 XV-2)

試験機関:Huntingdon Research Centre(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年:1985 年

供試標識化合物: エトフェンプロックス

化学構造:

化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試標識化合物: エトフェンプロックス

化学構造:

化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試動物: ビーグル犬、8~11ヶ月齢、体重 10.3~14.8 kg、雌雄各 2 匹

試験方法:

投与液調製方法:

等量の エトフェンプロックス及び エトフェンプロックスをヘキサン溶液中で混合し、非標識のエトフェンプロックスを加え必要濃度に希釈した。ヘキサンを留去後、投与溶媒であるポリエチレングリコール 400 にて希釈し調製した。



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

試験設計:

ビーグル犬雌雄各 2 匹に、標識化合物を 5 mL/頭の容量で 30 mg/kg の用量を胃管にて単回経口投与し、個体別に代謝ケージに収容した。検体投与後 0.25 時間から 120 時間まで、あらかじめ設定した 14 時点にて採血を行い、遠心分離した血漿の放射濃度を測定した(血中濃度)。尿については検体投与後 8 時間、24 時間、その後は 24 時間毎に 5 日間、糞については 24 時間毎に 5 日間採集し、それぞれ分析に供した(排泄バランス)。また、投与後 24 時間内に集めた糞をメタノール及び酢酸エチルで抽出後、TLC 及び高速液体クロマトグラフィーによって精製し、TLC、マスペクトロメトリー、NMR 等によって代謝物の同定を行った(代謝物の解析)。

上記と同様の方法で検体投与後、2 時間目及び 4 時間目に屠殺し、肝、腎、筋肉、脂肪、胆汁等を採用して燃焼法により放射能を測定した(体内分布)。

試験結果:

①血中濃度:

結果を以下の表に示す。

血漿中濃度: エトフェンプロックス換算濃度( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ )

性別	個体	時間(hr)													
		0.25	0.5	0.75	1	2	3	4	6	8	24	48	72	96	120
雄	1M	0.64	1.77	2.78	3.42	4.43	3.71	3.18	2.99	2.54	0.68	0.10	<0.10	<0.10	<0.10
	2M	0.94	1.64	2.08	2.52	4.79	6.67	6.60	6.42	4.86	1.94	0.51	0.23	0.12	<0.10
雌	3F	7.16	6.39	6.31	5.91	4.57	3.80	2.87	3.37	3.42	1.44	0.45	0.19	0.10	<0.10
	4F	3.44	4.64	6.40	6.63	6.56	4.98	3.72	3.34	3.07	1.04	0.29	0.12	<0.10	<0.10

血漿中濃度は、個体差はあるが投与 15 分~3 時間後に最高濃度を示し、以後着実に減少し、24 時間後には僅少になった。血中におけるその半減期は 10.4~18.2 時間であった。

血漿中の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

血漿中の薬物動態パラメータ

性別	個体	$t_{1/2}^*$ (hr)	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ )	AUC* ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}\times\text{時間}$ )
雄	1M	10.4	2	4.43	61.8
	2M	18.2	3	6.67	141.1
雌	3F	14.5	0.25	7.16	104.1
	4F	12.6	1	6.63	89.9

\*: 申請者において算出。

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

②排泄バランス：結果を以下の表に示す。

累積排泄量：投与量に対する割合(%)

性別	個体	分析 対照	時間(hr)					
			8	24	48	72	96	120
雄	1M	尿*	0.64	3.13	4.10	4.18	4.25	4.30
		糞	-	90.8	95.8	96.0	96.1	96.2
	2M	尿*	3.21	7.01	8.12	8.35	8.48	8.56
		糞	-	84.3	86.0	86.3	86.6	86.8
雌	3F	尿*	2.32	4.95	5.93	6.12	6.21	6.28
		糞	-	93.6	95.2	95.5	95.6	95.7
	4F	尿*	2.54	4.90	5.35	5.48	5.58	5.64
		糞	-	78.1	78.8	79.2	79.3	79.4

\*：ケージ洗浄水を含む

投与後 24 時間以内に投与量の 83～98%(尿中に 3～7%、糞中に 78～94%)が体外に排泄され、5 日間では 85～102%が排泄された。排泄は速やかで、雌雄間に顕著な差は認められなかった。

③体内分布：

結果を以下に示す。

組織内分布濃度( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ )

性別	個体	分析 対照	時間(hr)	
			2	4
雄	1M	肝	4.8	
		腎	2.0	
		骨格筋	0.6	
		脂肪組織	2.0	
		胆汁	-	
	2M	肝		5.9
		腎		2.0
		骨格筋		0.4
		脂肪組織		4.1
		胆汁		1036
雌	3F	肝	6.9	
		腎	3.3	
		骨格筋	0.6	
		脂肪組織	3.0	
		胆汁	815	
	4F	肝		3.1
		腎		1.0
		骨格筋		0.3
		脂肪組織		<0.4
		胆汁		-

-：測定せず

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

分析した組織において、肝臓において最も濃度が高かった、次いで腎臓と脂肪であり、筋肉中の濃度は低かった。胆汁において極めて高い値が認められたが、吸収された放射能の主要な排泄ルートであるためと推察された。

④代謝物の解析:

結果を以下に示す。

分析法	分析対象	性別	非抽出	コンポーネント									
				1 <sup>D</sup>									
T L C	糞	雄	-	48.5									
		雌	-	59.0									
	胆汁	雄	-	-									
		雌	-	-									
	胆汁*	雄	-	3.3									
		雌	-	4.1									
	尿	雄	-	-									
		雌	-	-									
尿*	雄	-	-										
	雌	-	-										
H P L C	脂肪	雄	0	80									
		雌	0	83									
	肝	雄	27	11									
		雌	23	18									
	肝*	雄	19	12									
		雌	12	17									
	血漿	雄	0	25									
		雌	0	26									

糞・尿は投与量に対する割合(%),その他は各々のサンプル中放射能に対する割合で示した。

\*: 酵素処理を行った(尿・胆汁:  $\beta$ -glucuronidase/sulphatase、肝:  $\beta$ -glucuronidase)。

1): 親化合物 I

糞中に排泄された放射能を解析した結果

そのうちコンポーネント 1 については親化合物(I)と同定

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三井化学アグロ株式会社にある。

ラット体内における代謝試験(資料 XV-1)と同様に、  
本剤の代謝には、  
が推察された。

胆汁中に排泄された放射能のうち主要なものは、

尿中に排泄された放射能のうち

であった。

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

4) ラット体内における代謝試験

(資料 XV-3)

試験機関: 三井化学株式会社

報告書作成年: 1986 年

供試標識化合物: エトフェンプロックス

化学構造:

化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試動物: SD 系ラット、12~13 週齢、体重: 405~415 g

試験方法: 供試化合物をポリエチレングリコールに溶解し、0.5 mL/匹の投与容量にて 30 mg/kg を単回経口投与した。尿及び糞を、投与 3 日後までは 24 時間毎に、それ以後は 2~3 日毎に採取し放射能を測定した。

試料から放射能を抽出後、TLC 精製し、TLC による標品とのクロマトグラフィーによ

って

の単離・同定を試みた。

なお、投与した 2 匹のラットのうち、1 匹において投与後 3 日間を採食が認められない等、一般状態の極度の悪化が認められた。そのため、同個体から得られた試料は評価しなかった。

試験結果: 吸収排泄: 結果を以下の表に示す。

累積排泄量: 投与量に対する割合(%)

動物 番号	分析 対象	時間(日)									
		1	2	3	6	9	12	15	18	20	23
1	尿	7.82	10.14	10.44	10.68	10.87	11.00	11.07	11.10	11.13	11.19
	糞	3.5	43.97	59.19	61.90	63.74	64.19	64.63	64.93	65.24	65.64

投与された放射能のうち約 70%が 3 日以内に主に糞経路で排泄された。

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

代謝物の解析及び定量:

尿及び糞ともに1日当たりの放射能排泄量の最も多い時点のサンプルを分析対象として選択した。すなわち、投与後1日目の尿と2日目の糞を分析対象とした。

結果を以下の表に示す。


糞及び尿中に排泄された放射能からは

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

5) エトフェンプロックスのラット及びマウスにおける比較代謝試験

(資料 XV-12)

試験機関: 三井化学株式会社

報告書作成年: 1992 年

供試標識化合物: 標識位置の異なる下記 2 種の標識化合物を等量混合して用いた。

1) エトフェンプロックス

化学構造:

化学名:

2) 供試標識化合物: エトフェンプロックス

化学構造:

化学名:

混合物の比放射能:

放射化学的純度:

供試動物: Sprague-Dawley CD 系雄ラット、7 週令、体重約 200 g

ICR 系雄マウス、8 週令、体重約 30 g

試験方法:

a) 排泄バランス試験:

ラット 2 匹に 0.6 mL/匹の投与容量で 30 mg/kg を、マウス 4 匹に 0.2 mL/匹の投与容量で 20 mg/kg の用量を標識化合物をポリエチレングリコール 400 溶液として単回経口投与した(当初ラットとマウスでは投与レベルを同じ 30mg/kg に揃えるべく計画したが、マウスの体重計測にミスがあった)。

検体投与後代謝ケージに収容し、ラット及びマウスの各 2 匹については、尿及び糞を

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

およそ 24 時間毎に 4 日間採取しそれぞれ分析に供した。

試験終了後、動物を屠殺して、肝、腎及び血液を採取して分析に供した。

残り 2 匹のマウスについては、投与 5 時間後に屠殺し、肝、腎及び血液を採取して分析に供した。放射エネルギーは燃焼法により測定した。

b) 代謝分解物の同定:

上記の得られた尿、糞、肝及び腎から放射能部分を抽出し、TLC による分離精製や必要により酵素加水分解処理やメチル化処理を経て、TLC によるクロマトグラフィーやマススペクトロメトリー等によってその化学構造を決定した。

試験結果:

a) 排泄バランス試験:

結果の概要を表 1 に示した。

両動物で放射能の排泄パターンは近似していたが、ラットの場合、投与後 4 日間に投与量の約 71%が糞中に排泄され、その大部分は投与後 2 日間に認められた。一方、尿中には 4 日間に約 10%が排泄され、大部分は投与後 24 時間に認められた。

マウスにおいては、投与後 4 日間に投与量の約 58%が糞中に排泄され、その大部分は投与後 24 時間に認められた。一方、尿中には 4 日間に約 25%が排泄され、大部分は投与後 24 時間に認められた。

表 1 排泄バランス試験

試料	時間(hr)	排泄率(投与量%-平均値)	
		ラット	マウス
糞	0~6	0	1.02
	6~24	57.27	49.36
	24~48	12.44	2.21
	48~72	0.76	1.56
	72~96	0.67	4.31
	合計(0~96)	71.14	58.46
尿	0~6	0.87	11.82
	6~24	8.19	11.37
	24~48	0.32	0.83
	48~72	0.10	0.21
	72~96	0.06	0.19
	Cage wash	0.26	0.64
	合計(0~96)	9.80	25.06
糞 + 尿 (96)		80.94	83.52

組織中の放射エネルギーを表 2 に示した。

いずれも低濃度であったが、腎においてはマウスがラットよりやや高い傾向を示した。



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

表 2 組織中の放射能濃度

試料	時間(hr)	濃度( $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )	
		ラット	マウス
肝臓	5	—	34.54 (7.19)
	96	0.17	0.04
腎臓	5	—	15.01 (1.17)
	96	0.06	0.29
血液	5	—	3.09 *
	96	0.10 *	0.08 *

\* : 全血 ( $\mu\text{g/mL}$ )、( ) : 投与量%

2) 代謝分解物の同定:

糞中の放射能成分を分離し、定性定量した結果を表 3 に示した。

代謝生成物の種類はほぼ同様であったが、マウスでより代謝分解が進んでおり、親化合物、高極性成分量において差が認められた。

表 3 糞中の放射能成分の解析

代謝生成物	存在量(投与量%)	
	ラット	マウス
親化合物 I (エトフェンプロックス)	25.71	3.06

尿中の放射能は殆どが高極性成分で、酵素加水分解して得られた有機層を解析した結果を表 4 に示したが

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

表 4 尿中の放射能成分の解析


投与 5 時間後に屠殺したマウスの肝及び腎中の放射能成分を酵素処理して得た代謝生成物の組成を表 5 に示した。

表 5 マウスの肝及び腎中の放射能成分の解析

代謝生成物	存在量(投与量%)	
	肝臓	腎臓
親化合物 I (エトフェンプロックス)	2.49	0.43

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

動物における推定代謝経路

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

6) ラットにおける単回経口投与代謝試験

(資料 XV-18)

試験機関: RCC Ltd.(スイス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

供試標識化合物: エトフェンプロックス

化学構造:

化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試動物: HanBrl WIST Wister 系ラット雄、4 匹、体重: 148~163 g、5~8 週齢(順化開始日)

試験方法:

投与液調製及び投与:

エトフェンプロックスをエタノール及びポリエチレングリコール 400 に溶解させ、設定用量 30 mg/kg で雄ラットに単回強制経口投与した。

用量設定根拠:

90 日間反復経口投与毒性試験の結果、無毒性量は 300ppm であった。そのため、投与量は 300ppm 相当として 30 mg/kg とした。

検査項目:

投与 24、48 時間後に尿、糞を採取した。

また、投与後 48 時間にラットを屠殺し、血液(血漿)、心臓、肺、肝臓、胃(内容物は腸管に入れた)、胸腺、脾臓、腸管(内容物を含む)、副腎、腎臓、生殖線(精巣及び精巣上体)、筋肉、骨(大腿骨)、脳、皮膚(背面)、脂肪、甲状腺、膵臓を採取した。

上記試料及び残りの屠殺体について放射エネルギーの測定並びに代謝物の同定を行った。

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

検出限界及び定量限界:

比放射能は であることから、検出可能な放射能量(10 dpm/100mg サンプル)に基づき、LSC の検出限界は 0.006  $\mu\text{g/g}$  であった。

器官・組織における定量限界を以下に示す。

	dpm/100mg	に基づく値	
		バックグラウンド	定量限界
副腎	13	0.007	0.015
血液	17	0.010	0.019
脳	6	0.003	0.007
屠殺体	4	0.002	0.005
精巣上体	12	0.007	0.014
脂肪	19	0.011	0.022
大腿骨	10	0.006	0.011
心臓	17	0.010	0.019
腸管	3	0.002	0.003
腎臓	18	0.010	0.021
肝臓	7	0.004	0.008
肺	21	0.012	0.024
筋肉	6	0.003	0.007
膵臓	14	0.008	0.016
血漿	12	0.007	0.014
皮膚	7	0.004	0.008
脾臓	8	0.005	0.009
胃	8	0.005	0.009
精巣	7	0.004	0.008
胸腺	9	0.005	0.010
甲状腺	10	0.006	0.011

\*臓器重量が低い場合、 $\mu\text{g eq/g}$  を臓器重量 100 mg として計算した。

定量限界:放射能のバックグラウンド値の 2 倍

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

試験結果:

物質収支:

エトフェンプロックスを単回強制経口投与した結果、実投与用量は 33.5 mg/kg であった。投与 48 時間後までに尿及び糞としてそれぞれ投与放射エネルギーの 14.45%、50.43%が排泄された。ケージ洗浄液を含めると投与放射エネルギーの 66.99%が排泄された。器官・組織中の残留放射能は、主に腸管及び残余屠殺体中で検出され、17.27%であった。放射能の総回収率は 84.26%であった。放射能収支が約 85%であった理由として、「エトフェンプロックスは表面に結合する」特性が知られており、放射能が損失した可能性があることが考えられる。放射能収支を次表に示す。

物質収支 (単位:投与放射エネルギーに対する百分率(%))

	時間間隔 (時間)	動物番号				平均	SD
		1	2	3	4		
尿	0-24	8.34	13.39	13.15	13.54	12.11	2.52
	24-48	1.74	3.36	2.42	1.85	2.34	0.74
	小計	10.08	16.75	15.57	15.39	14.45	2.97
糞	0-24	33.13	n.e.	n.e.	21.69	13.71	8.09
	24-48	27.67	34.18	50.34	34.72	36.73	9.62
	小計	60.80	34.18	50.34	56.41	50.43	11.65
ケージ洗浄液		1.71	2.38	3.30	1.04	2.11	0.97
排泄合計		72.59	53.31	69.21	72.84	66.99	9.27
脂肪		1.01	1.24	0.99	0.43	0.92	0.34
腎臓		0.02	0.03	0.02	0.01	0.02	0.01
肝臓		0.50	0.72	0.45	0.48	0.54	0.12
器官/組織		0.20	0.37	0.28	0.21	0.27	0.08
腸管		5.70	20.20	8.84	7.58	10.58	6.54
屠殺体		3.84	6.96	5.14	3.87	4.95	1.47
小計		11.27	29.52	15.72	12.58	17.27	8.38
合計		83.86	82.83	84.93	85.42	84.26	1.15

n.e.:糞を介した排泄はなし

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

放射エネルギーが高い器官・組織は、腸管(24.212 µg eq/g)、脂肪(16.722 µg eq/g)、肝臓(3.427 µg eq/g)、皮膚(2.996 µg eq/g)、精巣上体(2.488 µg eq/g)、屠殺体(2.090 µg eq/g)、脾臓(1.936 µg eq/g)であった。その他の臓器・組織は 1.0 µg eq/g 未満であった。臓器・組織中の残留放射能を次表に示す。

33.5 mg/kg 単回経口投与後におけるラット臓器・組織中放射能濃度 (単位:µg eq/g)

	動物番号				平均	SD
	1	2	3	4		
副腎*	0.478	0.254	0.192	0.119	0.261	0.155
血液	0.337	0.543	0.214	0.228	0.331	0.152
脳	0.049	0.067	0.053	0.042	0.053	0.011
屠殺体	1.611	3.034	2.179	1.537	2.090	0.691
精巣上体	2.153	3.708	2.539	1.550	2.488	0.910
脂肪	10.689	24.293	21.017	10.889	16.722	6.981
大腿骨	0.162	0.274	0.229	0.133	0.200	0.064
心臓	0.130	0.208	0.118	0.100	0.139	0.048
腸管	12.760	49.772	19.759	14.558	24.212	17.296
腎臓	0.693	1.161	0.563	0.489	0.727	0.302
肝臓	3.324	4.819	2.836	2.727	3.427	0.964
肺	0.189	0.294	0.164	0.215	0.216	0.056
筋肉	0.086	0.190	0.130	0.082	0.122	0.050
脾臓	0.802	1.963	2.983	1.996	1.936	0.892
血漿	0.675	0.973	0.421	0.455	0.631	0.254
皮膚	2.542	4.465	2.611	2.366	2.996	0.985
脾臓	0.146	0.160	0.157	0.089	0.138	0.033
胃	0.325	1.070	1.806	0.276	0.869	0.722
精巣	0.372	0.604	0.747	0.194	0.479	0.245
胸腺	0.451	0.427	0.487	0.202	0.392	0.129
甲状腺*	0.133	0.103	0.122	0.036	0.099	0.043

\*: 器官重量が低い場合、µg eq/g の計算は器官重量を 100 mg と想定して行った。

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

33.5 mg/kg 単回経口投与後におけるラット臓器・組織中放射能濃度

(単位: 投与放射能に対する割合(%))

	動物番号				平均	SD
	1	2	3	4		
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血液	0.07	0.11	0.04	0.05	0.07	0.03
脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
屠殺体	3.84	6.96	5.14	3.87	4.95	1.47
精巣上体	0.02	0.03	0.02	0.01	0.02	0.01
脂肪	1.01	1.24	0.99	0.43	0.92	0.34
大腿骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腸管	5.70	20.20	8.84	7.58	10.58	6.54
腎臓	0.02	0.03	0.02	0.01	0.02	0.01
肝臓	0.50	0.72	0.45	0.48	0.54	0.12
肺	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01
筋肉	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01
膵臓	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.00
血漿	0.08	0.12	0.05	0.06	0.08	0.03
皮膚	0.07	0.13	0.10	0.11	0.10	0.03
脾臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胃	0.01	0.03	0.06	0.01	0.03	0.02
精巣	0.02	0.03	0.04	0.01	0.03	0.01
胸腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
合計*	11.27	29.52	15.72	12.58	17.27	8.38

代謝: 糞

0-24時間及び24-48時間における糞から抽出された放射エネルギーは、各々、回収された放射エネルギーの93.3%(投与放射能の12.79%)及び89.3%(投与放射能の32.79%)であった。非抽出残渣は、各々、回収された放射エネルギーの6.7%及び10.7%(投与放射能の0.92%及び3.94%)であった。0-24時間の糞試料の有機溶媒抽出物(投与放射能の13.71%に相当、分画は行わず)では、親化合物Iは投与放射能の6.83%であった。

24-48時間における有機溶媒抽出物(投与放射能の36.73%に相当、分画は行わず)では、親化合物Iは投与放射能の4.73%であった

糞中の代謝物パターンを次表に示す。



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

33.5mg/kg 単回経口投与後の糞中の代謝物分析結果

画分	代謝物	代謝物量			
		0-24 時間		24-48 時間	
		I	II	I	II
F1	親化合物 I (エトフェンプロックス)	46.5	6.83	11.5	4.73

- I 糞中から回収された放射能に対する割合(%)
- II 投与放射能に対する割合(%)

肝臓  
有機相中(回収放射能の 25.9%、0.887 µg eq/g)では、

水相(回収放射能の 33.8%、1.161 µg eq/g)では、

ヘキサン相(回収放射能の 6.8%(0.233 µg eq/g)では、  
親化合物 I は 3.9%(0.134 µg eq/g)であった。

肝臓中の代謝物パターンを次表に示す。



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

33.5mg/kg 単回経口投与後の脂肪中の代謝物分析結果

代謝物	ヘキサン相	
	I	II
親化合物 I (エトフェンプロックス)	96.2	16.083
合計	96.2	16.083

I 脂肪中から回収された放射能に対する割合(%)

II 単位:µg eq/組織 g

尿

0-24 時間の尿(投与放射能の 12.11%)中から、

24-48 時間の尿(投与放射能の 2.34%)では、

尿中の代謝物パターンを次表に示す。

33.5mg/kg 単回経口投与後の尿中の代謝物分析結果

画分	代謝物	0-24 時間		24-48 時間	
		I	II	I	II
	親化合物 I (エトフェンプロックス)	-	-	-	-

I 尿中から回収された放射能に対する割合(%)

II 単位:µg eq/組織 g

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

以下の代謝物が同定された。

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

エトフェンプロックスを用量 33.5mg/kg を雄ラットに単回経口投与すると、放射能は投与後 48 時間以内に主に糞として排泄された(50.43%)。少量が尿から排泄され(14.45%)、放射能収支の平均は投与放射能の 84.26%であった。臓器及び組織では、腸管、脂肪、肝臓、皮膚、精巣上体、屠殺体、膀胱において高い放射エネルギーが検出された。

ラットにおける推定代謝分解経路を示す。

図1:ラットにおけるエトフェンプロックスの想定代謝分解経路

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

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





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

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

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





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

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





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









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



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

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

















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





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