

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

### 3. 製剤

#### (1) フルピカフロアブル (40%水和剤)

##### 1) マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 A-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体: フルピカフロアブル (試験名: KUF-6201 フロアブル)

[組成]   メバニピリム           : 40%  
          界面活性剤、水等       : 60%

試験動物: CD-1 系マウス、6~8 週齢、開始時体重 雄 22~24 g、雌 20~22 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 動物を 3~4 時間絶食させた後、検体をそのまま単回強制経口投与した (固定用量法)。

試験項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。試験終了時に全ての生存動物を剖検し、肉眼的異常を調べた。

試験結果: 得られた結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	投与後 1 時間及び 投与後 4 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

試験期間中、一般状態の異常は観察されなかった。全ての動物で体重が順調に増加した。剖検では肉眼的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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 A-6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体: フルピカフロアブル (試験名: KUF-6201 フロアブル)

[組成] メパニピリム : 40%  
界面活性剤、水等 : 60%

試験動物: SD系ラット、5~8週齢、開始時体重 雄 138~155 g、雌 126~146 g、1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

試験方法: 動物を1晩絶食させた後、検体をそのまま単回強制経口投与した (固定用量法)。

試験項目: 一般状態及び生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全ての生存動物を剖検し、肉眼的異常を調べた。

試験結果: 得られた結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄とも >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間	投与後4時間及び投与後3日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

一般状態として全動物で嗜眠が観察され、雄では円背位、呼吸数の減少、呼吸困難及び運動失調が観察された。全ての動物で体重が順調に増加した。剖検では肉眼的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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 A-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体：フルピカフロアブル (試験名：KUF-6201 フロアブル)

[組成] メパニピリム : 40%  
界面活性剤、水等 : 60%

試験動物：SD系ラット、10～14週齢、開始時体重 雄 225～240 g、雌 208～228 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

試験方法：剪毛した動物の背部(4×5 cm)に検体をそのまま24時間半閉塞塗布した。

試験項目：一般状態及び生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。  
試験終了時に全ての生存動物を剖検し、肉眼的異常を調べた。

試験結果：得られた結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄とも >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間	症状なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

試験期間中、一般状態の異常は観察されなかった。全ての動物で体重が順調に増加した。剖検では肉眼的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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 A-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体: フルピカフロアブル (試験名: KUF-6201 フロアブル)

[組成] メパニピリム : 40%  
界面活性剤、水等 : 60%

試験動物: SD系ラット、8~10週齢、開始時体重 雄 289~315 g 雌 216~257 g、1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

試験方法:

実測濃度; 5.13 mg/L (標準偏差 0.22)

設定濃度; 59.7 mg/L

濃度測定; 1時間毎にチャンパー内空気試料を、フィルターホルダーに装着したグラスファイバーフィルターを用い、調節した流速で採気した。採気前後のフィルターの濾紙重量の差より空気内の粒子の重量を算出し、分光測光法による分析結果より検体の実測濃度を算出した。

粒子径分布; カスケードインパクターを用い暴露期間中3回試料採取した。

空気力学的質量中位径の平均値 3.1  $\mu\text{m}$

幾何学的標準偏差 0.40

空气中エアロゾルの平均 61.2%が呼吸可能な4 $\mu\text{m}$ 以下の粒子であった。

粒子径 ( $\mu\text{m}$ )	粒度分布 (累積) (%)
> 10	100.00
10 ~6.0	78.93
6.0~3.5	53.55
3.5~2.0	30.71
2.0~1.0	9.14
1.0~0.6	4.82

暴露条件; チャンパー容量: 150 L

通気量: 32 L/分

検体はそのままでは適切な気体を発生させる事が出来なかったため、蒸留水中 50% (w/w) の溶液とした。チャンパー頂部のガラス製同軸型ジェットネブライザーを使用して検体溶液をエアロゾルに調製した。動物を4時間連続全身暴露させた。暴露終了直後の観察後、動物を水で洗浄し、検体の大半を落した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

観察項目：検体がチャンパーの内壁に付着したため暴露中は観察できなかった。

暴露後 14 日間、一般状態と生死を観察した。体重は暴露直前、暴露後 7 及び 14 日に測定した。試験終了時に肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：得られた結果を次表に示す。

暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 5.13
LC <sub>50</sub> 値 (mg/L)	雌雄とも >5.13
死亡開始時間及び終了時間	雌雄とも 死亡例なし
症状発現及び消失時間	雌雄とも 暴露中 暴露後 3 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雌雄とも 5.13

暴露中はチャンパー内壁に検体が付着したために観察できなかった。暴露直後では、全動物に円背位、嗜眠、立毛、体毛の湿潤および体全面への検体の付着が認められた。眼瞼下垂および眼あるいは鼻物部周囲の赤/褐色の着色も認められた。観察期間中では、全動物に体毛の湿潤、円背位および立毛が、数例に嗜眠、眼瞼下垂、呼吸数の減少が認められた。

体重は試験期間を通して予期した体重増加が認められた。

剖検では肉眼的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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

5) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 A-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作青年：1992 年

検体：フルピカフロアブル (試験名：KUF-6201 フロアブル)

[組成] メパニピリム : 40%  
界面活性剤、水等 : 60%

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ、雄 5 匹・雌 1 匹、体重 2.70~2.81 kg

観察期間：7 日間

試験方法：検体 0.5 ml を剪毛した動物の背部の皮膚 (2.5×2.5 cm) に塗布した。  
暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水に浸した脱脂綿で軽く拭き  
取った。

観察項目：検体除去後 1, 24, 48, 72 時間及び 7 日後に Draize の評価表(1959 年)に準じて、刺激性の  
変化 (紅斑および痂皮、浮腫) の有無等を観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

皮膚刺激の徴候	最高値	投与後時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
紅斑、痂皮	4	1.5 (2)	1.8 (2)	1.8 (2)	2.0 (2)	0.0
浮腫	4	2.0 (2)	2.0 (2)	1.3 (2)	1.0 (1)	0.0
合計	8	3.5	3.8	3.1	3.0	0.0

( ) 内の数値は観察された個体別最高値

表中の値は申請者が計算した 6 例平均値

検体除去 1, 24 および 48 時間後に全例の投与部位に、非常に軽度な紅斑~明確な紅斑が認められ、  
72 時間後の観察時には全例の投与部位に明確な紅斑が認められた。全例の投与部位で、検体除去 1, 24  
時間後に軽度の浮腫が、投与 48 時間後の観察時には非常に軽度~軽度の浮腫が、72 時間後の観察時に  
は非常に軽度の浮腫が認められた。処理 7 日後に痂皮形成または剥離が全例で認められた。

以上の結果より、本検体はウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を有すると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

6) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 A-12)

試験機関: :

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体: フルピカフロアブル (試験名: KUF-6201 フロアブル)

[組成] メパニピリム : 40%

界面活性剤、水等 : 60%

試験動物: ニュージーランド白色系ウサギ、6 匹 (雄 4 匹・雌 2 匹)、体重 2.65~2.96 kg

試験期間: 72 時間観察

試験方法: 検体 0.1 ml をそのまま右眼に投与した。左眼は無処置とし、対照とした。

試験項目: 投与後 1, 24, 48 及び 72 時間後に Draize, J.H. の評価表(1959 年)に準じて、角膜、虹彩、結膜の

刺激性の変化を観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の群平均点数を次表に示す。

項目	最高点	投与後時間				
		1時間	24時間	48時間	72時間	
角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	範囲	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	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0

表中の値は申請者が計算した 6 例平均値

試験期間を通して眼に対する悪影響は認められなかった。

以上の結果から本検体は、ウサギの眼に対し無刺激性であることが示された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

7) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 A-15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体: フルピカフロアブル (試験名: KUF-6201 フロアブル)

[組成]   メパニピリム               : 40%  
          界面活性剤、水等         : 60%

試験動物: Hartley 系 雌モルモット (体重; 297~395 g)

検体供試群及び検体対照群: 各々 1 群 20 匹

陽性対照物質試験群及びその対照群: 各々 1 群 10 匹

試験期間: 30 日間

試験方法: [Buehler 法]

感作; 検体供試群動物の左腹側部を剪毛し、検体の精製水中 6% (v/v) 懸濁液 0.5 ml を塗布したリント布 (6.25cm<sup>2</sup>) を 6 時間閉塞塗布した。検体対照群は無処理とした。一方、陽性対照試験群動物には 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) の 70% (v/v) エタノール中 0.5% (w/v) 溶液 0.5 ml を同様に処理した。陽性対照の対照群動物も無処理とした。初回感作より 7 日後及び 14 日後に同様に計 3 回感作を行った。

惹起; 最終感作の 14 日後、検体試験群及び対照群動物の右側腹部を剪毛し、検体の精製水中 6% (v/v) 懸濁液 0.5 ml を塗布したリント布 (6.25cm<sup>2</sup>) を 6 時間閉塞塗布した。陽性対照試験群及びその対照群動物には、DNCB の 70% (v/v) エタノール中 0.1% (w/v) 溶液 0.5 ml を同様に処理した。

用量設定根拠; 検体投与濃度は同一試験機関の予備試験より決定した。即ち、原液、50, 25, 12.5% 及び 6.25% (v/v) の検体精製水中懸濁液 0.5 ml を、未処理の動物に 6 時間閉塞塗布した結果、最高無刺激濃度は 6.25% であった。この結果より、本試験での感作濃度及び惹起濃度を 6% (v/v) とした。

観察: 惹起後 24 時間及び 48 時間に適用部位の紅斑の有無等を肉眼的に観察し、皮膚感作性を判定した。

試験結果: 次頁に検体及び陽性対照群の惹起後及び再惹起後の皮膚反応の結果を表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

群	暴露物質		惹起後 時間 (hrs)	皮膚反応*/動物数								陽性反応 動物数
	感作	惹起		紅斑				浮腫				
				0	1	2	3	0	1	2	3	
検体群	検体 6%	検体 6%	24	20	0	0	0	20	0	0	0	0/20
			48	20	0	0	0	20	0	0	0	
検体 対照群	—	6%	24	20	0	0	0	20	0	0	0	
			48	20	0	0	0	20	0	0	0	
陽性 物質群	DNCB 0.5%	DNCB	24	0	4	0	6	3	5	2	0	10/10
			48	0	6	0	4	3	4	3	0	
陽性物質 対照群	—	0.1%	24	10	0	0	0	10	0	0	0	
			48	10	0	0	0	10	0	0	0	

\*皮膚反応の評価

紅斑及び痂皮の形成

紅斑なし……………0  
非常に軽度の紅斑(かろうじて識別出来る)…1  
はっきりした紅斑……………2  
重度紅斑……………3

浮腫の形成

浮腫なし……………0  
非常に軽度の浮腫(かろうじて識別出来る)…1  
軽度浮腫(はっきりした膨隆による中等度ないし  
明確な線が識別出来る)……………2  
中等度浮腫(約1mmの膨隆)……………3

検体試験群において皮膚反応は認めなかった。一方、陽性対照物質群においては明瞭な紅斑及び浮腫を認めた。

以上の結果より、本試験条件下における検体のモルモットにおける皮膚感作性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) フルピカくん煙剤 (15%くん煙剤)

1) マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 A-75)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体: フルピカくん煙剤 (試験名: KUF-6201 くん煙剤)

[組成]	メパニピリム	: 15%
	塩素酸カリウム	: 12%
	鉱物質、発熱剤等	: 73%

試験動物: CD-1 系マウス、6~8 週齢、開始時体重 雄 23~25 g、雌 20~25 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 動物を 3~4 時間絶食させた後、検体を蒸留水中に懸濁させ、単回強制経口投与した (固定用量法)

観察項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。試験終了時に全ての生存動物を剖検し、肉眼的異常を調べた。

試験結果: 得られた結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 4 日
症状発現及び消失時間	投与後 1 時間及び投与後 1 日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

試験期間中、共通して円背位、嗜眠及び閉眼、並びに数例に呼吸数の減少が観察された。全ての動物で体重が予期通りに増加した。試験期間中に雌 1 例が死亡した。剖検の結果、肺出血、腎臓の暗色化、前胃上皮の腐肉形成及び大腸内出血がみられた。その他試験終了時の生存動物における剖検では肉眼的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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 A-74)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体：フルピカくん煙剤（試験名：KUF-6201 くん煙剤）

[組成]   メパニピリム            : 15%  
          塩素酸カリウム        : 12%  
          鉱物質、発熱剤等       : 73%

試験動物：SD系マウス、8～12 週齢、開始時体重 雄 213～245 g、雌 215～235 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：動物を 1 晩絶食させた後、検体を落花生油に懸濁させ、単回強制経口投与した。  
(固定用量法)。

観察項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。  
試験終了時に全ての生存動物を剖検し、肉眼的異常を調べた。

試験結果：得られた結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

試験期間中、一般状態の異常は観察されなかった。全ての動物で体重が予期通り増加した。  
剖検では肉眼的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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 A-76)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体: フルピカくん煙剤 (試験名: KUF-6201 くん煙剤)

[組成]   メパニピリム           : 15%  
          塩素酸カリウム       : 12%  
          鉱物質、発熱剤等   : 73%

試験動物: SD系ラット、8~12週齢、開始時体重 雄 212~228 g、雌 211~229 g、1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

試験方法: 剪毛した動物の背部 (4×5 cm) に検体をそのまま24時間半閉塞塗布した。

観察項目: 一般状態及び生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。  
試験終了時に全ての生存動物を適用部位を含めて剖検し、肉眼的異常を調べた。

試験結果: 得られた結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	中毒症状なし 皮膚反応は投与後1日~試験終了まで (詳細は以下に示す)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

試験期間を通して、全身性毒性徴候は認められなかった。雄1例、雌3例で投与後1日~5日間で検体除去時にできた物理的損傷があり、この症状は雌1例で小さな表在性散在性痂皮形成、硬化した褐色の痂皮形成または皮膚の光沢に変化し、別の雌1例では落屑に変化した。雌1例で見られた皮膚の光沢以外は投与後8日にすべて回復した。他に、雌1例で投与後6日から9日まで小さな表在性散在性痂皮形成及び落屑がみられた。全ての動物で体重が予期通り増加した。剖検では肉眼的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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 A-77)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体：フルピカくん煙剤（試験名：KUF-6201 くん煙剤）

【組成】 メパニピリム : 15%  
塩素酸カリウム : 12%  
鉱物質、発熱剤等 : 73%

試験動物：Crj:CD(SD)系ラット、約6週齢、体重：雄 194~206 g・雌 146~152 g 一群雌雄各5匹

観察期間：14日間

方法：検体を耐熱容器に入れて燃焼させ、発生した煙成分を4時間試験動物に暴露した。

なお、暴露中は、吸入チャンバー内は無換気とした。空気のみを暴露する対照群を設けた。

実測濃度；	暴露開始後時間 (分)	10	50	90	130	170	210	平均値
	メパニピリム分析値 mg/m <sup>3</sup>	568	325	179	92	44	23	205

各測定時点でチャンバー内空気をフィルターに捕集し、このフィルターをメタノール液中で超音波をかけ溶出させ、高速液体クロマトグラフで有効製分量を算出した。

暴露条件；	くん煙検体量 (g)	14	0
	実測濃度 (平均) (mg a. i. /m <sup>3</sup> )	205	0
	粒子径分布 (%)		
	>11.0 (μm)	0.84	
	11.0~7.0	0.42	
	7.0~4.7	1.68	-
	4.7~3.3	9.66	
	3.3~2.1	62.19	
	2.1~1.1	21.85	
	1.1~0.65	2.94	
	0.65~0.43	0.42	
	<0.43	0.00	
	空気力学的質量中位径 (μm)	2.5	-
	幾何標準偏差	1.6	-
	呼吸可能な粒子 (<10μm) の割合 (%)	99.8	-
	チャンバー容量 (m <sup>3</sup> )	1.24	
	換 気	無換気	
	暴露条件	くん煙 4時間 全身暴露	

\* 212分後にアンダーセンエアースンプラーを用いて測定

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

観察項目：暴露直前および暴露後14日間、一般状態と生死を観察した。体重を暴露前、暴露後1, 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肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：次表に結果を示す。

暴露濃度 (mg a. i. /m <sup>3</sup> )	雌雄とも 205
LC <sub>50</sub> (mg a. i. /m <sup>3</sup> )	雌雄とも >205
死亡開始及び消失時間	死亡例なし
症状発現 及び 消失時期	症状なし
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg a. i. /m <sup>3</sup> )	雌雄とも 205

暴露日および観察期間を通じて、暴露に関連すると考えられる特記すべき所見は認められなかった。投与翌日に雄2例、雌3例の体重が投与前より減少したが、それ以降は期待通りの体重増加がみられた。部検における肉眼的病理では、暴露に関連すると考えられる所見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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

5) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 A-79)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体：フルピカくん煙剤（試験名：KUF-6201 くん煙剤）

〔組成〕 メパニピリム : 15%  
塩素酸カリウム : 12%  
鉱物質、発熱剤等 : 73%

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ、12～16週齢、体重：2.30～2.68 g、1群雄6匹

観察期間：72時間

試験方法：検体0.5 gを蒸留水で湿らせ、剪毛した動物の背部の皮膚（2.5 cm四方）に4時間、半閉塞塗布した。皮膚に残った検体は蒸留水に浸した脱脂綿で洗浄した。

試験項目：検体除去後1, 24, 48および72時間後に塗布部位の刺激性の変化（紅斑および痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize法(1977年)に従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

項目	最高点	投与後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0.33(1)	0.17(1)	0.17(1)	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.33	0.17	0.17	0

注) 表の点数は申請者が計算した6例平均

()内の数値は個体別採点の最高値

非常に軽度の紅斑が検体除去1時間後に2例、24および48時間後に1例で認められた。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対し、軽度の刺激性があると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

6) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 A-78)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体：フルピカくん煙剤 (試験名：KUF-6201 くん煙剤)

[組成] メパニピリム : 15%  
塩素酸カリウム : 12%  
鉱物質、発熱剤等 : 73%

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ、約 12~16 週齢、体重：2.78~3.19 kg、  
非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：細かく粉碎した検体 0.1 ml (約 83 mg) をそのまま右眼に投与した。左眼は無処置とし  
対照とした。

試験項目：点眼後 1, 24, 48, 72 時間後、7 日および 14 日後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観  
察し、Draize J.H. の評点法(1977 年)に従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の群平均点を次表に示す。

群	項目		最高 点	投 与 後 時 間										
				1 時間		24 時間		48 時間		72 時間		7 日		14 日
非洗眼群 (6 例 平均)*	角膜	程度	4	0.5	(1)	1.2	(2)	0.8	(2)	0.7	(2)	0.2	(1)	0
	混濁	範囲	4	2.2	(4)	1.5	(2)	1.2	(2)	0.8	(2)	0.2	(1)	0
	虹彩		2	1	(1)	1	(1)	0.5	(1)	0.3	(1)	0.2	(1)	0
	発赤		3	2	(2)	2	(2)	2	(2)	1.7	(2)	0.5	(1)	0
	結膜	浮腫	4	2	(2)	1.8	(2)	1.7	(2)	1.5	(2)	0.3	(1)	0
	分泌物		3	2.2	(3)	1.5	(3)	1	(2)	0.8	(2)	0		0
	合計		110	22		25		19		16		3.3		0
洗眼群 (3 例 平均)*	角膜	程度	4	1	(1)	1	(1)	0.3	(1)	0				
	混濁	範囲	4	1.7	(2)	1.3	(2)	0.3	(1)	0				
	虹彩		2	1	(1)	0.7	(1)	0		0				
	発赤		3	1	(1)	2	(2)	1	(1)	0				
	結膜	浮腫	4	1	(1)	1.3	(2)	0.3	(1)	0				
	分泌物		3	0.7	(1)	0.3	(1)	0		0				
	合計		110	19		17		4.3		0				

\* 申請者が計算した平均値

( )内の数値は個別別評点の最高値



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

非洗眼群；

角膜表面の光沢の消失が1時間後に2例に認められた。び漫性の角膜混濁が1時間後に3例、び漫性から半透明の角膜混濁が24時間後に全例、48時間後に4例および72時間後に3例、び漫性の角膜混濁が7日後に1例で認められた。血管増生も7日後に1例で観察された。虹彩の炎症が1および24時間後に全例、48時間後に3例、72時間後に2例、7日後に1例で認められた。全例で1時間後に中等度の結膜の刺激性、24、48および72時間後に軽微から中等度の結膜の刺激性が観察され、軽微な結膜の刺激性が7日後に3例で観察された。各1例の下眼瞼の結膜に24から72時間後に小さな出血部、24から48時間後に淡色部位、24時間後に小さな白色部位が観察された。処置眼は7または14日後には正常となった。

洗眼群；

虹彩の炎症が1時間後に全例、24時間後に2例で観察された。1時間後に結膜への軽微な刺激性、24時間後の観察時に結膜への軽微から中等度の刺激性、48時間後の観察時に結膜への軽微な刺激性が全例で観察された。すべての処置眼は、72時間後には正常となった。

以上の結果より本検体は Draize の評点及び Kay & Calandra の評価法により、ウサギの眼に対し非洗眼群では中等度の刺激性、洗眼群では軽度の刺激が認められた。洗眼による効果はあるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

7) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 A-80)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体：フルピカくん煙剤（試験名：KUF-6201 くん煙剤）

[組成]   メパニピリム               : 15%  
          塩素酸カリウム         : 12%  
          鉱物質、発熱剤等       : 73%

試験動物：Dunkin-Hartrey系モルモット、約8～12週齢、体重：334～408 g

検体供試群及び対照群は1群雌20匹、陽性物質投与群及び対照群は1群雌10匹

試験期間：30日間観察

方法：[Buehler 法]

感 作；検体投与群の剪毛した左腹側部に、75% (w/w) ラッカセイ油調製液をリント布 (約2×2 cm<sup>2</sup>) に十分な厚みにのせ、6時間閉塞貼付した。一方、陽性対照物質投与群には2,4-dinitrochloro- benzene (DNCB) を無水エタノール中に 0.5% (w/v) に調整し、パッチ飽和量を同様に処理した。検体及び陽性物質群の対照群には溶媒のみを処理した。初回感作より7日後及び14日後に同様に計3回感作を行った。

惹 起；最終感作の14日後、検体投与群及び検体対照群の剪毛した右腹側部に、75及び50% (v/w) ラッカセイ油調製液をリント布 (約2×2 cm<sup>2</sup>) に十分な厚みにのせ、6時間閉塞貼付した。陽性物質投与群及び陽性物質対照群には、DNCB を無水エタノール中に0.05及び0.025% (w/v) に調整し、パッチ飽和量を同様に処理した。

用量設定根拠；検体投与濃度は同一試験機関で実施した予備試験結果により設定した。

すなわち、検体の 75, 50, 25及び10% (w/w) ラッカセイ油調製液をパッチを用いてモルモットに6時間閉塞塗布した結果、最高濃度でも皮膚刺激性の徴候がみられなかったため、感作濃度は最高濃度の75%、惹起濃度は確実に無刺激性であると考えられる50%を加えた2段階濃度とした。

観 察；惹起後24時間及び48時間に適用部位の紅斑の有無等を肉眼的に観察し、皮膚感作性を判定した。

試験結果；次頁に検体及び陽性物質群の惹起後の皮膚反応の結果を表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

群	処理濃度		供試動物数	皮膚反応	24時間					48時間					発生頻度
					感作反応動物数					感作反応動物数					
	皮膚反応評点					皮膚反応評点									
	感作	惹起			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
検体処理群	検体 75%	検体 75%	19	紅斑	19					19					0/19
				浮腫	19					19					
	蒸留水	75%	20	紅斑	20					20					0/20
				浮腫	20					20					
	検体 75%	検体 50%	19	紅斑	19					19					0/19
				浮腫	19					19					
蒸留水	50%	20	紅斑	20					20					0/20	
			浮腫	20					20						
陽性対照群	0.5% DNCB	0.05%	10	紅斑			10				4	6			10/10
				浮腫	4	6				10					
	蒸留水	DNCB	10	紅斑	10					10					0/10
				浮腫	10					10					
	0.5% DNCB	0.025%	10	紅斑		2	8			6	4				10/10
				浮腫	9	1				10					
	蒸留水	DNCB	10	紅斑	10					10					0/10
				浮腫	10					10					

皮膚反応評点 0 - 反応なし。

1 - 散在している軽度の発赤。

2 - 中等度のび浸性の発赤。

3 - 強度の発赤と腫脹。

試験第29日に検体投与群の動物1匹が死亡が観察されたが、皮膚感作性評価には影響を与えないと考えられた。24時間後及び48時間後の観察時に、検体供試群及び対照群全ての動物のいずれの濃度の惹起処置部位でも皮膚反応は認められなかった。一方、陽性物質投与群では、全例で陽性物質対照群を上回る発赤がみられた。

以上の結果より、本試験条件下において、検体は皮膚感作性を有しないものと判断された。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	投与方法 処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
B-1 非 GLP	動物体内 運命 ・吸収 ・分布 ・排泄	ラット	ベンゼン環 <sup>14</sup> C 標識体, 100 mg/kg, 単回経口投与	全血中濃度 C <sub>max</sub> T <sub>max</sub> t <sub>1/2</sub> * AUC ( $\mu\text{g/ml}$ ) (hr) (hr) 雄 6.79 6 9.5 257 雌 6.46 6 10.4 256 * 6-24 時間半減期  排泄 (% , 0-168 時間) 尿 糞 呼気 合計 雄 24.5 71.3 <0.1 95.8 雌 32.0 69.2 <0.1 101.1  組織内分布 (% , 投与後 6 時間) 肝臓 腎臓 その他 雄 1.5 0.2 <0.08 雌 1.0 0.2 <0.05	(1988)	IX-15
B-2 非 GLP	動物体内 運命 ・代謝 ・分布	ラット	①ベンゼン環重水素標識体, 500 mg/kg, 単回経口投与  ②ピリミジン環 <sup>14</sup> C 標識体, 100mg/kg, 単回経口投与  ③ベンゼン環 <sup>14</sup> C 標識体, 100mg/kg, 単回経口投与  ④非標識/ <i>in vitro</i> 50ppm/S-9 分解液	尿中代謝物: 26 化合物を同定うち 2 個は硫酸抱合体であった。 糞中代謝物: 10 化合物同定  排泄 (% , 0-24 時間) 尿 糞 合計 雄 26.3 52.1 78.4 雌 32.0 56.2 88.2  同定した代謝物:  排泄 (% , 0-24 時間) 尿 糞 合計 雄 25.2 65.9 91.1 雌 32.0 66.7 98.7  同定した代謝物:  S-9 による分解経路:	(1993)	IX-20
B-3 GLP	動物体内 運命 ・吸収 ・分布 ・排泄 ・代謝	ラット	ベンゼン環 <sup>14</sup> C 標識体 ①5 mg/kg 単回 ②500 mg/kg 単回 ③5 mg/kg/day, 非標識体 14 日間投与後単回投与	血漿中濃度 C <sub>max</sub> T <sub>max</sub> t <sub>1/2</sub> AUC ( $\mu\text{g/ml}$ ) (hr) (hr) ① 雄 1.04 1 59 8.3 雌 0.80 8 69 13.2 ② 雄 17.7 8 (7.4) 254 雌 14.1 12 (10.5) 242 註: 括弧内は参考値	(1993)	IX-32

資料 No.	試験の種類	供試 動物植物等	投与方法 処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																																																											
B-3 (統)	動物体内 運命	ラット	ベンゼン環 <sup>14</sup> C標識体 ①5 mg/kg 単回 ②500 mg/kg 単回 ③5 mg/kg/day, 非標識体 14 日間投与後単回投与	<p>全血中濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C<sub>max</sub> (μg/ml)</th> <th>T<sub>max</sub> (hr)</th> <th>t<sub>1/2</sub> (hr)</th> <th>AUC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>① 雄</td> <td>0.53</td> <td>1</td> <td>69</td> <td>13.5</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>0.51</td> <td>8</td> <td>71</td> <td>16.3</td> </tr> <tr> <td>② 雄</td> <td>13.3</td> <td>8</td> <td>50</td> <td>367</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>9.9</td> <td>12</td> <td>78</td> <td>375</td> </tr> </tbody> </table> <p>排泄 (% , 0-120 時間)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>洗浄液</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>① 雄</td> <td>26.9</td> <td>61.6</td> <td>5.8</td> <td>94.3</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>25.9</td> <td>57.5</td> <td>4.4</td> <td>87.8</td> </tr> <tr> <td>② 雄</td> <td>20.4</td> <td>73.5</td> <td>2.3</td> <td>96.3</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>19.3</td> <td>73.3</td> <td>2.6</td> <td>95.1</td> </tr> <tr> <td>③ 雄</td> <td>29.4</td> <td>61.0</td> <td>4.5</td> <td>94.8</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>25.9</td> <td>59.5</td> <td>5.6</td> <td>91.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>組織内濃度：臓器蓄積性は認められない。高濃度を示した臓器は、肝臓、脂肪及び腎臓であった。</p> <p>胆汁排泄 (5 mg/kg 単回群のみ)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>胆汁</th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>吸収率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>① 雄</td> <td>47.7</td> <td>39.3</td> <td>3.4</td> <td>88.3</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>72.4</td> <td>25.5</td> <td>4.3</td> <td>99.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>代謝物同定：</p>		C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC	① 雄	0.53	1	69	13.5	雌	0.51	8	71	16.3	② 雄	13.3	8	50	367	雌	9.9	12	78	375		尿	糞	洗浄液	合計	① 雄	26.9	61.6	5.8	94.3	雌	25.9	57.5	4.4	87.8	② 雄	20.4	73.5	2.3	96.3	雌	19.3	73.3	2.6	95.1	③ 雄	29.4	61.0	4.5	94.8	雌	25.9	59.5	5.6	91.1		胆汁	尿	糞	吸収率	① 雄	47.7	39.3	3.4	88.3	雌	72.4	25.5	4.3	99.2	(1993)	IX-32
	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC																																																																													
① 雄	0.53	1	69	13.5																																																																													
雌	0.51	8	71	16.3																																																																													
② 雄	13.3	8	50	367																																																																													
雌	9.9	12	78	375																																																																													
	尿	糞	洗浄液	合計																																																																													
① 雄	26.9	61.6	5.8	94.3																																																																													
雌	25.9	57.5	4.4	87.8																																																																													
② 雄	20.4	73.5	2.3	96.3																																																																													
雌	19.3	73.3	2.6	95.1																																																																													
③ 雄	29.4	61.0	4.5	94.8																																																																													
雌	25.9	59.5	5.6	91.1																																																																													
	胆汁	尿	糞	吸収率																																																																													
① 雄	47.7	39.3	3.4	88.3																																																																													
雌	72.4	25.5	4.3	99.2																																																																													
B-4 GLP	動物体内 運命 ・排泄 ・分布 ・代謝	ラット	ピリミジン環 <sup>14</sup> C標識体 5 mg/kg 単回投与	<p>排泄 (% , 0-120 時間)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>洗浄液</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>30.4</td> <td>56.7</td> <td>5.6</td> <td>92.7</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>31.2</td> <td>58.8</td> <td>4.7</td> <td>94.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>組織内濃度：投与 5 時間後に肝臓・脂肪・消化管で高い濃度を示した。組織中での蓄積性は認められなかった。</p> <p>胆汁排泄 (5 mg/kg 単回群のみ)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>胆汁</th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>吸収率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>71.2</td> <td>18.2</td> <td>1.6</td> <td>91.0</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>66.3</td> <td>28.4</td> <td>2.1</td> <td>100.3</td> </tr> </tbody> </table>		尿	糞	洗浄液	合計	雄	30.4	56.7	5.6	92.7	雌	31.2	58.8	4.7	94.8		胆汁	尿	糞	吸収率	雄	71.2	18.2	1.6	91.0	雌	66.3	28.4	2.1	100.3	(1993)	IX-54																																													
	尿	糞	洗浄液	合計																																																																													
雄	30.4	56.7	5.6	92.7																																																																													
雌	31.2	58.8	4.7	94.8																																																																													
	胆汁	尿	糞	吸収率																																																																													
雄	71.2	18.2	1.6	91.0																																																																													
雌	66.3	28.4	2.1	100.3																																																																													

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法 処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
B-5 非 GLP	植物体内 運命 ・移行 ・代謝	トマト 幼苗	葉面塗布：ベンゼン環及 びピリミジン環 <sup>14</sup> C標識 体それぞれをトマト幼 苗第3本葉表面に塗布。 1, 3, 5日間栽培後、有 機、水可溶性及び抽出残 渣画分に分画し代謝物 の同定・定量を行った。	葉の洗浄液中の大部分はメバニピ リムで処理量の15.6-37.4%が検出 された。植物体に吸収された放射能 は5日後で32.3-64.8%であり、有機 画分は処理量の2.3-4.7% (メバニ ピリム：0.8-1.7%)、水可溶性画 分は22.4-49.5%と最も多く、抽出 残渣は7.2-10.0%。水可溶性画分は 酵素処理でアグリコンを検出・定量 した。	(1993)	IX-64
B-6 GLP	植物体内 運命	トマト	ベンゼン環 <sup>14</sup> Cおよびピリ ミジン環 <sup>14</sup> C標識体をそれ ぞれ散布(500g ai/ha)。 第3回処理28日後及び収 穫期(第3回処理62日後) に果実試料を採取した。 試料(茎葉部及び果実部 )は、有機・水可溶性及 び非抽出画分に分画し、 オートラジオグラムを作 成、また代謝物の同定・ 定量をTLC、HPLCで行った 。	果実における <sup>14</sup> C濃度は中間採 取時で1.43-1.65 ppm、収穫期で0 .15-0.35 ppmであった。  オートラジオグラムの結果から <sup>14</sup> Cは萼片、外果皮周辺に僅かに 認められる程度であった。	(1993)	IX-69
B-7 GLP	植物体内 運命	リンゴ	ベンゼン環 <sup>14</sup> C標識体及び ピリミジン環 <sup>14</sup> C標識体を それぞれ、開花直前、落 花後30日目、収穫前31日 に3回散布し、3回処理後1 5及び31日に試料を採取。 処理量は500g ai/ha。  葉は <sup>14</sup> C濃度のみ燃焼法で 測定。果実は表面をメタ ノール洗浄後に抽出・分 析。極性化合物、残渣は 酵素および1 N塩酸で処 理した。 代謝物の同定をTLC、HPLC で行った。	収穫時の <sup>14</sup> C濃度は葉で43.6~66. 4 ppm、果実で0.767~1.39 ppm。 果実放射能の53~71%がメタノ ール洗液、23~41%が果皮、6% が果肉に分布。 収穫期果実から検出された未変 化のメバニピリムが主構成成分 で、果物中全放射能の56~70%T RR(0.429~0.967 ppm)を占めた。	(1992)	IX-77

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法 処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
B-8 GLP	植物体内 運命	ブドウ	ベンゼン環 <sup>14</sup> C標識体を開花期、収穫前62日、及び同32日に3回茎葉散布。処理量は500g ai/ha。  葉は <sup>14</sup> C濃度のみ燃焼法で測定した。果実は全体を抽出・分析。残渣はソックスレー抽出後、酵素および1N塩酸で処理。水層中の極性化合物も酵素処理で検討した。代謝物の同定をTLC、HPLCで行った。	収穫時の <sup>14</sup> C濃度：葉で77.9 ppm～116 ppm、果実で3.1～4.7 ppm。  果実放射能の61.9%が有機画分、35.2%が水溶性画分、11.3%が残渣に分布。果実から検出された未変化のメバニピリムが主成分で、果実の44.3%TRR(1.53ppm)。	(1991)	IX-85
B-9 GLP	植物体内 運命	ブドウ	ピリミジン環 <sup>14</sup> C標識体を開花期、収穫前60日、および同30日に3回茎葉散布。処理量は500g ai/ha。  葉は <sup>14</sup> C濃度のみ燃焼法で測定した。果実は全体を抽出・分析。残渣はソックスレー抽出後、酵素および1N塩酸で処理した。水層中の極性化合物も酵素処理で検討した。代謝物の同定をTLC、HPLCで行った。	収穫時の <sup>14</sup> C濃度は葉で130.9 ppm～151.8 ppm、果実で5.9～7.1 ppm。果実放射能の53.6%が有機層、28.2%が水層、18.6%が残渣に分布。果実から検出された未変化のメバニピリムが主構成成分で、果実中全放射能39.4%TRR(2.34 ppm)であった。	(1993)	IX-97
B-13 GLP	植物体内 運命	インゲン マメ	ベンゼン環 <sup>14</sup> C標識体を散布間隔2週間で収穫期2週間前まで5回茎葉散布。処理量は600 g ai/ha。中間採取試料(2回散布後1週間)は「莢+子実」及び「茎葉+根部」に、収穫期試料(5回散布後2週間)は「子実」、「茎葉+莢」及び「根部」に分けて分析した。	<sup>14</sup> Cの残留量(mg/kg) [中間採取] [収穫期] 子実 - 0.262 子実+莢 0.811 - 莢+茎葉 - 9.442 茎葉+根部 7.682 - 根部 - 0.214 子実中の代謝物 %TRR (ppm) メバニピリム 54.1 (0.144)	(2006)	IX-103

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法 処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁	
B-10 非GLP	好氣的 土壌中運命 及び 好氣的湛水 土壌中運命	菊川・CL牛 久・SCL	ピリミジン環(0.41 ppm) 及びベンゼン環 <sup>14</sup> C標識体 (2.637 ppm)を2種土壌 に施用し、畑地及び湛水 条件下で120日間培養。 <sup>14</sup> C標識体の消長を調査。  分解物の検出・同定は二 次元TLC及びARGの同時ク ロマトグラフィーで行っ た。	<u>畑地条件での推定半減期</u> 菊川土壌：約2週間 牛久土壌：約3カ月 <u>湛水条件での推定半減期</u> 菊川及び牛久土壌 ともに約2週間 メバニピリム及び有機抽出画分 は漸次減少し、土壌抽出残渣及び <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> は増加した。畑地条件の主な 代謝物は	(1993)	IX-120	
B-11 非GLP	好氣的 土壌中運命	福島・CL牛 久・SCL菊 川・CL	ピリミジン環及びベン ゼン環 <sup>14</sup> C標識体を0.5 ppm(500g ai/ha)で施用 し、3種土壌の畑地条件 下における182日間の消 長を調査。  分解物の検出・同定は二 次元TLC及びARGの同時ク ロマトグラフィーで行っ た。	<u>推定半減期</u> 福島土壌：54-66日 牛久土壌：121-131日 菊川土壌：51-57日 メバニピリム(14.5-35.4%)及び 有機抽出画分(20.9-43.1%)は 漸次減少し、土壌抽出残渣(46.8 -54.7%)及び <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> (3.7-11.2%) は増加した。これらの土壌抽出残 渣は、畑地3土壌の検討の結果、 フミン(20.3-27.1%)として土壌 に留まっていた。	(1992)	IX-128	
B-12	嫌氣的 土壌中運命	好氣的土壌中運命試験における半減期が100日未満であるため、試験を省略した。					IX-141
参考 2 非GLP		キュウリ トマト	メバニピリ ムの混合物を土壌表面に 下記の2濃度で処理。 ①各化合物の濃度 100g ai/10a：2ppm ②各化合物の濃度 1000g a. i./10a：20 ppm 処理7日後、14または19日 後にキュウリ、トマト、土 壌における濃度をGC法で 分析した。	①②の処理条件下、 はキュウリ・トマト いずれからも検出限界以下 (<0.001 ppm)であった。 メバニピリムはキュウリで 0.001ppm検出された。	(1993)	IX-142	

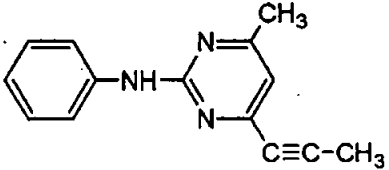


本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法 処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
物化 12 非GLP	加水分解性	純水	pH=4, 7及び9に調製された2.82-2.84 ppmの水溶液を50℃、5日後に分析。	何れのpHにおいても分解は認められなかった。	(1988)	IX-145
C-5 GLP	加水分解 運命	緩衝液	pH 5, 7及び9に調製した緩衝液にベンゼン環標識体を2.7 mg/Lで溶解し、それぞれ22, 50および70℃で30日間の分解を調べた。	22及び50℃ではいずれのpHにおいても分解は認めれない。70℃ではpH 5及び7で安定、70℃、pH 9での半減期は57日であった。	(1992)	IX-146
C-6 GLP	水中光 分解運命	緩衝液	pH=7に調製した緩衝液にベンゼン環標識体、ピリジン環標識体を溶解し(それぞれ2 ppm)、光を照射、所定日数後に分析。	両標識体ともに所定日数では安定であった。	(1997)	IX-148
C-7 GLP	水中光 分解運命	自然水 (河川水)	河川水にベンゼン環標識体、ピリジン環標識体を溶解し(それぞれ1.5 ppm)、光を照射、所定日数後に分析。	半減期: 6.5日 (北緯35度, 春換算) 分解物	(2007)	IX-151
参考 C-2 非GLP	水中 光分解	蒸留水	人工光: 水溶液 (2.1~6.3 ppm) に水面上3 cm、13.6 mW/cm <sup>2</sup> 、68時間照射  太陽光: 水溶液 (1.0~7.0 ppm) に50日間曝露	人工光(推定t1/2) 2.1 ppmで100時間 6.3 ppmで26時間 太陽光(推定t1/2) 1.0 ppmで約25日 7.0 ppmで約16日 光分解物が、メバニピリムの光分解を促進している可能性が示された。	(1993)	IX-157
参考 C-3 非GLP	水中 光分解	自然水 滅菌 蒸留水	自然水、滅菌蒸留水にメバニピリムを溶解し、ブラックライトで照射。所定日数後にメバニピリムを分析。	半減期 自然水: 12.9日 滅菌自然水: 18.3日	(1993)	IX-159
C-4 非GLP	土壌吸着性	5種土壌 各5.0g	0.04, 0.2及び1.0 µg/mlを添加し、100時間培養。	平衡化時間: 72時間 Koc = 3510 有機炭素含量と土壌吸着性に正の相関。	(1993)	IX-160
物化 -16 GLP	生物濃縮性	ブルー ギル	ブルーギルをベンゼン環 <sup>14</sup> C標識体に曝露し(0.10 mg/L及び0.010 mg/L)、所定時間後に水中及び魚体中の放射能を測定。	放射能はすべてメバニピリムに換算して測定。 平衡状態の90%に達する時間は2.2~2.5日、排泄期間における半減期は0.68~0.75日であった。 BCF <sub>ss</sub> : 0.10 mg/L 180 0.010 mg/L 280 BCF <sub>k</sub> : 0.10 mg/L 260 0.010 mg/L 310	(1991)	IX-164

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

1. 抄録中で用いる代謝・分解物一覧

名称	化学名および構造式	検出した系
メパニピリム mepanipyrim	<p>N-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-yl)aniline 又は、2-anilino-4-methyl-6-(1-propynyl) pyrimidine</p> 	動物 植物 土壌 光



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

名称	化学名および構造式	検出した系

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

名 称	化学名および構造式	検出した系

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

名称	化学名および構造式	検出した系

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

名称	化学名および構造式	検出した系

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

名 称	化学名および構造式	検出した系



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

名称	化学名および構造式	検出した系

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

1. 動物体内運命試験

(資料 B-1)

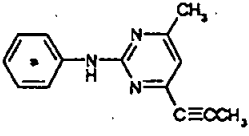
(1) メパニピリムのラットにおける代謝 - 吸収、排泄および組織内分布 -

試験機関 :

(非 GLP)

報告書作成年 : 1988 年

供試標識化合物 : ベンゼン環-<sup>14</sup>C-メパニピリム

供試化合物	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度
ベンゼン環- <sup>14</sup> C- メパニピリム			

\* : <sup>14</sup>C 標識位置

供試動物 : Fischer 系ラット、体重範囲 雄 175 - 194 g, 雌 106 - 133 g  
1 群雌雄各 2 匹

試験方法 :

飼育管理 : 1 週間以上馴化飼育したのち、試験に供した。

投与に際し投与前 18 時間絶食し、投与後 4 時間より給餌を行なった。

試験構成 ; 試験は下表に示した試験項目および試験群で実施した。

標識	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間
ベンゼン環 標識	100 mg/kg	単回経口	雌雄 各 2 匹	血液中 濃度	15、30 分、1、2、4、6、8、24、 48、72、96、120、144、168 時間
ベンゼン環 標識	100 mg/kg	単回経口	雌雄 各 2 匹	排泄	尿および呼気 : 4、8、24、48、 72、96、120、144、168 時間 糞 : 8、24、48、72、96、120、 144、168 時間
ベンゼン環 標識	100 mg/kg	単回経口	雌雄 各 2 匹	組織内 分布	6、24、168 時間

投 与 ; 標識化合物を 100 mg/3ml/kg の用量で、0.5 % メチルセルロース水溶液で懸濁して、経口投与した。

- 1) 血液中濃度の測定 : 尾静脈から経時的に 168 時間まで採血し全血中の放射能量を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

- 2) 尿、糞、呼気中排泄率、体内残存率の測定：ガラス製代謝ケージに個別に飼育し、自然排泄された尿、糞及び呼気を経時的に 168 時間まで採取して放射エネルギーを測定し、排泄率を求めた。呼気中  $^{14}\text{CO}_2$  は代謝ケージに空気を連続的に通じながら、  
に捕集した。  
投与後 168 時間にラットを麻酔死させ、放射エネルギーを測定し、体内残存率を求めた。
- 3) 組織内濃度、分布率の測定：投与後 6 時間、24 時間、168 時間にラットを屠殺、解剖し、各臓器・組織を摘出して屍体とともに放射エネルギーを測定した。  
放射エネルギーの測定；血液は可溶化し、脱色後、シンチレーターを加えて液体シンチレーションカウンター(LSC)を用いて放射エネルギーを測定した。  
尿は水を加えて希釈し、糞は を加えて攪拌均質化した後、シンチレーターを加え、放射エネルギーを測定した。  
呼気は  $^{14}\text{CO}_2$  を捕集した 及び  
を加え、放射エネルギーを測定した。  
組織は可溶化、脱色後、測定した。

試験結果：

- 1) 血液中濃度；単回経口投与後 168 時間までの平均放射エネルギー濃度の推移を下表に示した。

( $\mu\text{g}$  親化合物換算/ml)

試料		全血	
用量		100 mg/kg	
性		雄	雌
採 血 時 間	0.25 hr	1.10	1.67
	0.5	3.06	2.12
	1	4.19	2.71
	2	4.83	4.06
	4	6.02	5.79
	6	6.79	6.46
	8	6.16	6.05
	24	1.86	2.00
	48	1.44	1.37
	72	1.21	1.22
	96	1.03	0.95
	120	0.70	0.77
	144	0.61	0.74
	168	0.63	0.54

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

薬物動態学的パラメーターを下表に示した。

パラメーター	全 血	
	100 mg/kg 投与	
	雄	雌
6-24 時間半減期(時間)	9.5	10.4
48-168時間半減期(時間)	88.7	90.2
血液中濃度・時間曲線下面積(AUC *)	256.9	255.9

\*  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$

最高血液中濃度時間は雌雄とも投与6時間後であり、血液中の減衰性にも雌雄で顕著な相違は認められなかった。

2) 尿、糞、呼気中排泄率、体内残存率：累積の放射能排泄率を下表に示した。

投与量に対する割合(平均%)

投与量	性	試料	時 間(hr)								
			0-4	0-8	0-24	0-48	0-72	0-96	0-120	0-144	0-168
100 mg/kg	雄	尿	2.3	9.3	23.6	24.3	24.4	24.5	24.5	24.5	24.5
		糞	-	13.9	66.7	70.5	71.0	71.2	71.2	71.3	71.3
		呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
		合計	2.3	23.1	90.3	94.8	95.3	95.6	95.7	95.8	95.8
		カカス	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	雌	尿	4.5	13.8	30.7	31.6	31.7	31.8	31.9	31.9	32.0
		糞	-	10.5	63.3	68.4	68.8	69.0	69.0	69.1	69.2
		呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
		合計	4.5	24.2	94.0	100.0	100.5	100.8	100.9	101.0	101.1
		カカス	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-:分析せず

主な排泄経路は雌雄とも糞であり、雌雄の排泄パターンはほぼ同様であった。

呼気中への排泄は、雌雄とも認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) 組織内濃度、分布率；各時間の組織内濃度及び分布率を下表に示す。

①組織内濃度 ( $\mu\text{g}$  親化合物換算/g 又は ml)

組織	100 mg/kg					
	雄			雌		
	6	24	168	6	24	168
血漿	8.59	0.54	<0.15	5.59	0.82	<0.15
血液	7.15	1.89	0.44	4.78	1.77	0.70
大脳	8.02	0.30	<0.12	4.81	0.25	<0.13
小脳	7.26	0.33	0.08(n=1)	4.74	0.26	0.12
下垂体	6.69	<3.06	<1.91	5.05	<1.70	<2.19
眼球	2.67	0.18	<0.07	1.88	0.17	<0.07
ハーダー腺	22.34	0.88	<0.15	16.16	0.71	<0.20
甲状腺	18.07	<1.39	<1.39	12.79	<2.55	<1.53
顎下腺	5.78	0.27	<0.09	5.29	0.28	<0.14
胸腺	7.76	0.17	<0.12	3.71	0.21	<0.11
心	7.65	0.39	<0.13	5.78	0.38	0.14(n=1)
肺	7.98	0.70	0.12	5.90	0.69	0.18(n=1)
肝	45.92	6.94	1.07	31.70	9.42	1.29
腎	26.49	2.96	0.55	22.73	4.34	1.07
副腎	22.41	1.66	0.45(n=1)	18.54	1.80	0.37(n=1)
脾	5.34	0.54	0.14	3.78	0.49	0.17
膵	9.92	0.33	<0.07	6.11	0.44	<0.09
白色脂肪	69.89	6.12	<0.13	103.67	23.68	<0.15
褐色脂肪	66.14	0.77	<0.10	48.18	1.02	<0.13
骨格筋	3.47	0.15	<0.10	3.02	0.16(n=1)	<0.11
皮膚	30.09	2.06	0.56	20.77	2.31	0.65
骨髓	16.20	<0.81	<0.64	22.89	<1.27	<1.18
腸間膜リンパ節	13.03	0.57	<0.31	43.26	1.12	<0.45
精巣/卵巣	6.23	0.26	<0.08	11.88	0.83	<0.22
精巣上体/子宮	9.60	0.99	0.21	4.11	0.47	<0.22
胃	14.32	0.30	<0.12	8.31	0.45	<0.14
小腸	26.77	0.56	<0.08	16.01	1.45	<0.14
大腸	39.93	2.96	<0.09	39.87	3.14	0.12(n=1)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

②投与量に対する割合 (平均%)

投与量	100 mg/kg					
	性	雄			雌	
時間	6	24	168	6	24	168
組織						
大脳	0.06	<0.01	<0.01	0.05	<0.01	<0.01
小脳	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
眼球	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ハーダー腺	0.02	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
顎下腺	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
胸腺	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
心	0.03	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01
肺	0.03	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01
肝	1.53	0.38	0.06	1.03	0.47	0.06
腎	0.21	0.03	<0.01	0.19	0.04	0.01
副腎	0.01 (n=1)	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
脾	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
精巣/卵巣	0.08	<0.01	<0.01	0.01 (n=1)	<0.01	<0.01
精巣上体/子宮	0.02	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
胃	0.07	<0.01	<0.01	0.05	<0.01	<0.01

組織内分布率は雄の6時間で肝に投与量の1.53%、腎に0.21%が認められたが、他の組織はいずれも0.08%以下であった。その後いずれの組織も経時的に減少した。雌では投与後6時間で肝に、投与量の1.03%、腎に0.19%が認められ、他の組織はいずれも0.05%以下であった。その後いずれの組織も経時的に減少を示した。雌雄を比較した場合、雌で投与後6時間の腸間膜リンパ節、24時間の白色脂肪で高い傾向が認められたが、他の組織では顕著な相違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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) メパニピリムのラットにおける代謝

(資料 B-2)

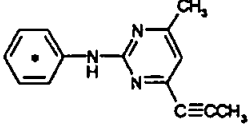
試験機関：

(非 GLP)

報告書作成年：1993 年

1) 重水素標識メパニピリムを投与したラット尿及び糞中代謝物の検索

供試標識化合物：ベンゼン環重水素標識メパニピリム

供試化合物	構造式および標識位置	純度
ベンゼン環重水素標識 メパニピリム		

\*：重水素標識位置

供試動物：Fischer 系雄ラット、平均体重 163 g, 10 匹

試験方法：

飼育管理：1 週間予備飼育したのち、試験に供した。

投与 2 日前よりガラス製代謝ケージで飼育し、投与前 18 時間絶食し、投与後 4 時間より給餌を行なった。

投与：標識化合物を 500 mg/10ml/kg の用量で、0.5 % メチルセルロース水溶液で懸濁して、経口投与した。

試料採取：投与後 48 時間に排泄された尿及び糞を別々に採取し、分析に供した。

及び調製 対照として、同量の 0.5 % メチルセルロース水溶液を投与したラットの尿及び糞を同様に採取した。採取した尿は酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィー及び TLC で分画し、GC-MS 測定用試料とした。抽出後の水層は LC-MS 測定用試料とした。又、糞は を加え磨砕抽出後、さらに で抽出し TLC で分画した。

分析方法：採取試料の分析は、ガスクロマトグラフィー質量分析計(GC-MS)及び液体クロマトグラフィー質量分析計(LC-MS)を用い、推定構造を基にして合成した標準品と代謝物の保持時間及びマススペクトルの比較により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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果 : 尿の 抽出物から検出された代謝物をまとめると 34 個となり、このうち親化合物と 22 個の代謝物が同定された。  
糞の 抽出物で検出された代謝物は 12 個で、このうち親化合物と 10 個の代謝物を同定した。  
尿 抽出後の水層から 4 個の代謝物が検出され、このうち 2 個の硫酸抱合体を同定した。  
同定した代謝物を以下に示した。

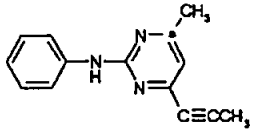
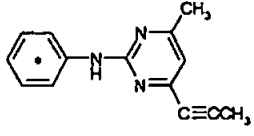
同定代謝物	検出された試料	
	尿	糞
メパニピリム	○	○
	○	
	○	○
	○	○
	○	○
	○	○
	○	○
	○	
	○	○
	○	
	○	
	○	
	○	
	○	
	○	
	○	○
	○	○
	○	
	○	○
	○	○
	○	○
○		
○(抱合体)		
○(抱合体)		



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2)  $^{14}\text{C}$  標識メパニピリムのラットにおける代謝

供試標識化合物：ピリミジン環 $^{14}\text{C}$ 標識およびベンゼン環 $^{14}\text{C}$ 標識メパニピリム

供試化合物	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度
ピリミジン環 $^{14}\text{C}$ 標識 メパニピリム			
ベンゼン環 $^{14}\text{C}$ 標識 メパニピリム			

\* :  $^{14}\text{C}$  標識位置

供試動物：Fischer 系ラット

平均体重 雄 181 g 雌 123 g (ピリミジン環 $^{14}\text{C}$ 標識メパニピリム投与)

雄 173 g 雌 124 g (ベンゼン環 $^{14}\text{C}$ 標識メパニピリム投与)

試験方法：本試験で用いたラットの尿及び糞は、第一化学薬品(株)東海研究所で飼育管理された動物から採取した。

飼育管理 ; 1週間以上馴化飼育したのち、試験に供した。

投与に際し投与前18時間絶食し、投与後4時間より給餌を行った。

投与 ; 各標識化合物を 100 mg/3ml/kg の用量で、0.5%メチルセルロース水溶液で懸濁して、経口投与した。

試料の採取 ; 投与後24時間に排泄された尿および糞を採取、採取後ただちに凍結し、当研究所に送付された。到着後 $-80^{\circ}\text{C}$ で保管した。

試験には雌雄各2匹分の尿及び糞をそれぞれまとめて供試した。

抽出、分画 ; 尿は酢酸エチルで抽出し、抽出後の水層は

で処理し、酢酸エチルで抽出し各々分画した。糞は粉碎後酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層と水層に分画した。

分析 ; 試料と標準品の混合物をTLCプレート上にスポットし、二次元TLCを行った。展開したTLCプレートはX線フィルムに密着させ、常法に従いARGを作製した。

放射能測定 ; 各液体試料中の放射能は、一部を採取し、液体シンチレーションカウンターで測定し、TLCプレート上の放射能はスポット部分をかきとり、で溶出後測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

尿及び糞中の放射能分布；

①ピリミジン環<sup>14</sup>C標識メパニピリム投与

抽出画分		投与量に対する割合、%	
		雄	雌
尿	遊離体画分	5.9	7.1
	抱合体アグリコン画分	18.0	20.3
	水層画分	2.4	4.6
	尿合計	26.3	32.0
糞	遊離体画分	22.2	28.6
	水層画分	19.3	14.8
	残渣	10.6	12.8
	糞合計	52.1	56.2
合 計		78.4	88.2

②ベンゼン環<sup>14</sup>C標識メパニピリム投与

抽出画分		投与量に対する割合、%	
		雄	雌
尿	遊離体画分	2.6	4.0
	抱合体アグリコン画分	14.3	28.0
	水層画分	8.3	< 0.1
	尿合計	25.2	32.0
糞	遊離体画分	31.3	33.6
	水層画分	26.4	25.5
	残渣	8.2	7.6
	糞合計	65.9	66.7
合 計		91.1	98.7

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝物の定量；各画分中で同定された代謝物及びその分布を以下に示す。

① ピリミジン環<sup>14</sup>C標識メパニピリム投与ラットの尿中代謝物の分布

抽出画分	メパニピリム 及び代謝物	投与量に対する割合、%	
		雄	雌
遊離体画分	メパニピリム	0.02	0.02
		0.09	0.17
		0.02	0.05
		0.02	0.03
		0.09	0.15
		0.08	0.09
		0.21	0.91
		0.12	1.33
		0.06	0.21
		1.26	1.48
		0.47	0.39
		0.06	0.13
		0.21	0.30
		0.09	0.04
		0.70	0.56
1.99	0.32		
	合計	5.49	6.18
抱合体アグリコン画分		0.10	0.12
		0.05	0.16
		3.53	3.07
		0.30	0.40
		0.57	< 0.01
		0.31	0.45
		0.73	1.07
		1.61	2.37
		0.21	0.31
		4.35	4.58
		0.09	0.46
		0.63	0.52
1.24	3.25		
	合計	13.72	16.76

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

②ピリミジン環<sup>14</sup>C標識メパニピリム投与ラットの糞中代謝物の分布

抽出画分	メパニピリム 及び代謝物	投与量に対する割合、%	
		雄	雌
遊離体画分	メパニピリム	15.87	18.02
		0.16	0.16
		0.23	0.22
		0.14	0.55
		0.93	3.40
		0.11	0.14
		0.26	0.39
		0.42	0.46
		0.87	0.73
		0.51	0.37
		1.96	2.74
		合計	21.46

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

③ベンゼン環<sup>14</sup>C標識メパニピリム投与ラットの尿中代謝物の分布

抽出画分	メパニピリム 及び代謝物	投与量に対する割合、%	
		雄	雌
遊離体画分	メパニピリム	0.11	0.19
		0.01	0.02
		0.01	0.02
		0.02	0.04
		0.01	0.03
		0.01	0.02
		0.08	0.13
		0.05	0.11
		0.26	0.49
		0.85	0.84
		0.20	0.27
		0.04	0.35
		0.04	0.09
		0.23	0.31
	0.38	0.66	
	合計	2.30	3.57
抱合体アグリコン画分		0.14	0.49
		0.05	0.06
		3.55	7.44
		0.14	0.28
		0.03	0.06
		0.13	0.36
		0.86	1.50
		0.20	0.27
		0.20	0.49
		0.38	5.52
		0.18	0.15
		0.45	0.62
	2.69	6.68	
	合計	8.99	23.92

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

④ベンゼン環<sup>14</sup>C標識メパニピリム投与ラットの糞中代謝物の分布

抽出画分	メパニピリム 及び代謝物	投与量に対する割合、%	
		雄	雌
遊離体画分	メパニピリム	19.85	21.90
		0.09	0.06
		0.21	0.18
		0.35	0.71
		0.15	0.12
		0.14	0.12
		0.98	0.47
		0.29	0.47
		0.72	0.71
		1.10	0.70
		0.20	0.13
		0.37	0.31
		2.92	2.81
	合計	23.37	28.70

雌雄ラットの投与後 24 時間における排泄率は投与量の 78%以上であり、尿及び糞への割合はほぼ 1対2であった。

また雌雄による代謝物の違いは認められなかった。

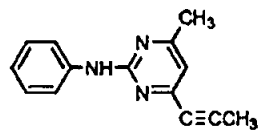
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラット肝ホモジネート S 9 によるメパニピリム及び関連化合物の分解

試験目的：前述の試験で認められた代謝物の生成経路をより明確にするため、ラット肝ホモジネート S 9 を用いてメパニピリム及びその基本骨格を持つ関連化合物を分解し、その分解物を GC-MS で調べた。

供試化合物：メパニピリム及び関連化合物 14 個を下記の 4 グループに分けた。

I. 三重結合を持つグループ；



メパニピリム

II. 二重結合を持つグループ；

III. >CO を持つグループ

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

#### IV. その他

I～Ⅲグループの11化合物は個々にS9で分解、グループIVはS9による分解物の同定用標準品として用いた。

試験方法：ラット肝ホモジネートS9を用い、供試化合物の濃度が50 ppmとなるS9分解液を調製、37℃、20分間振とう培養した。S9分解液は、

で調製した。

培養液を で抽出、脱水後、

で抽出した。

抽出液を脱水後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、溶出溶媒を減圧留去、残渣を に溶解し、GC-MS測定用試料とした。

GC-MSスペクトルから分解物の検索を行った。

試験結果：

①三重結合を持つグループ；S9により

②二重結合を持つグループ；S9により



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

③>C=Oを持つグループ; S 9により

に変換された。

同定された分解物は以下の

メパニピリム及び10個の関連化合物のS 9による分解パターンは以下の如くまとめられた。

・  
・  
・  
・  
・

結論:  $^{14}\text{C}$  標識メパニピリムをラットに経口投与した場合、投与後 24 時間の尿及び糞中への排泄率は投与量の 78% 以上であり、尿及び糞中の割合はほぼ 1 対 2 であった。

尿、糞中の代謝物は、未変化のメパニピリムがほぼ 20% で最も多く、次いで 及び  
であった。 は大部分が硫酸抱合体として尿中へ排泄  
されたと考えられた。

重水素標識体試験結果を含め同定した代謝物から、メパニピリムの代謝は  
の 3 つに分  
類される。

主代謝経路は が生成され  
る経路と考えられた。

ラットにおけるメパニピリムの代謝経路を次ページに示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

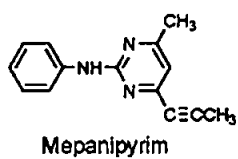


図. メパニピリムのラットにおける想定代謝分解経路

(資料 B-3)

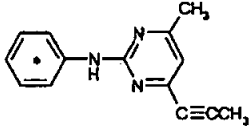
(3) メパニピリムのラットにおける代謝

試験機関

(GLP)

報告書作成年：1993年

供試標識化合物：ベンゼン環-<sup>14</sup>C-メパニピリム

供試化合物	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度
ベンゼン環- <sup>14</sup> C- メパニピリム			

\* : <sup>14</sup>C 標識位置

供試動物 : F-344系ラット、5-9週齢

試験方法 :

試験群の構成 :

試験	群	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与用量 (ml/kg)	動物数		実施試験項目
					雄	雌	
Part A	1A	経口単回	5	5	2	2	尿・糞中排泄試験 (予備)
	2A	経口単回	500	10	2	2	尿・糞中排泄試験 (予備)
	3A	経口単回	5	5	4	4	血中濃度試験
	4A	経口単回	500	10	4	4	血中濃度試験
	5A	経口単回	0	10	1	1	対照 (予備試験)
Part B	1B	経口単回 <sup>a)</sup>	5	5	20	20	排泄本試+代謝物分析+組織内分布
	2B	経口単回 <sup>a)</sup>	500	10	20	20	排泄本試+代謝物分析+組織内分布
	3B	経口連続 <sup>a)</sup>	5	5	20	20	排泄本試+代謝物分析+組織内分布
	4B	経口単回	0	10	2	2	対照 (本試験)
	5B	経口単回	5	5	4	4	胆汁排泄試験
Part B (再試験)	1B(再)	経口単回 <sup>b)</sup>	5	5	9	9	代謝物同定用血液採取
	2B(再)	経口単回 <sup>b)</sup>	500	10	9	9	代謝物同定用血液採取
	3B(再)	経口連続 <sup>b)</sup>	5	5	9	9	代謝物同定用血液採取

a) : n=5, b) : n=3

- ・3B群は非標識化合物を毎日1回 5mg/kg の用量で 15日間投与し、16日目に標識化合物を同じ用量で単回経口投与した。
- ・3B(再)群は非標識化合物を毎日1回 5mg/kg の用量で 14日間投与し、15日目に標識化合物を同じ用量で単回経口投与した。
- ・その他の群は各用量で標識化合物を単回経口投与した。
- ・5B群は胆汁排泄試験に用いた。
- ・Part B(再試験)は Part Bの代謝同定用血液サンプルにコンタミが認められたので追加した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

飼育管理 ; ラットを馴化飼育したのち、Part A 及び Part B 群ラットは代謝ケージで、Part B (再試験) 群ラットは通常のケージでそれぞれ個別に飼育した。  
水及び飼料は自由摂取させたが、標識化合物の投与前夜から投与約 4 時間後までは絶食させた。

投 与 ; 検体は 0.5 % メチルセルロース水溶液に懸濁して投与した。

試料採取 ;

Part A

- 1) 血 中 濃 度 : 3A, 4A 群について、尾静脈から全血を経時的に 168 時間まで採血し全血及び血漿中の放射エネルギーを測定した。5A 群は対照として、24 時間目に採取した。
- 2) 尿、糞中排泄 : 1A, 2A 群について、尿、糞を投与後 0-6, 6-12, 12-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168 時間の区間で採取して放射エネルギーを測定した。ケージ洗浄液も採取した。  
5A 群は対照として、尿、糞を投与後 0-24 時間の区間で採取した。

Part B

- 1) 尿、糞中排泄 : 1B, 2B, 3B 群について、経時的に所定の屠殺時期まで採取して放射エネルギーを測定した。  
4B 群は対照として、24 時間まで採取した。
- 2) 組織内分布 : 1B, 2B, 3B 群について、投与後 5 時間(1B, 3B 群のみ)、8 時間(2B 群のみ)、24 時間、60 時間、120 時間にラットを屠殺、解剖し、各臓器・組織を摘出して屍体とともに放射エネルギーを測定した。
- 3) 胆 汁 排 泄 : 5B 群について、胆管にカニューレを施し、投与後 48 時間まで経時的に胆汁を採取した。又、尿、糞及びケージ洗浄液も採取した。
- 4) 再試験 : 1B (再), 3B (再) は投与後 5, 24, 120 時間、2B (再) では投与後 8, 24, 120 時間に全血液を採取した。

放射能の測定 ; 尿、ケージリンス液、ケージ洗浄液、血漿は液体シンチレーションカウンター(LSC)で直接測定した。

全血、糞、組織はホモジナイズし、サンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC を用いて測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

代謝物の同定、定量；1B, 2B 及び 3B 群の血液、尿、糞、肝について雌雄別に以下の試料を用いた。

試料	群	採取時間
尿	1B, 3B	0-6 時間, 6-24 時間, 24-48 時間, 48-120 時間
尿	2B	0-24 時間, 24-48 時間, 48-120 時間
糞	1B, 2B, 3B	0-24 時間, 24-48 時間, 48-120 時間
血液	1B(再), 3B(再)	5 時間, 24 時間, 120 時間
血液	2B(再)	8 時間, 24 時間, 120 時間
肝	1B, 3B	8 時間, 24 時間, 120 時間
肝	2B	8 時間, 24 時間, 120 時間

代謝物の同定、定量は試料から抽出後、標準品を加え二次元 TLC で同定し、放射能イメージングシステムで定量した。

尿及び糞の水層画分は標準品と混和し、HPLC を行った。

試験結果：

Part A

1) 血液中濃度；単回経口投与後 168 時間までの平均放射能濃度の推移を下表に示した。

( $\mu\text{g}$  親化合物換算/ml)

投与量		5mg/kg				500mg/kg			
		全血		血漿		全血		血漿	
性	試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
		採 血 時 間	0.25 hr	0.205	0.175	0.361	0.222	ND	ND
0.5	0.406		0.312	0.862	0.569	1.04	1.90	2.03	2.26
1	0.526		0.378	1.04	0.472	3.36	2.33	4.97	5.42
2	0.439		0.372	0.696	0.624	4.71	4.33	5.10	3.00
3	0.434		0.387	0.480	0.564	5.79	4.99	9.55	5.48
5	0.415		0.397	0.546	0.582	7.78	6.42	9.65	5.87
8	0.285		0.511	0.412	0.796	13.3	8.06	17.7	12.69
12	0.194		0.259	0.186	0.341	12.3	9.94	15.8	14.07
24	0.110		0.129	0.025	0.055	4.27	6.65	0.773	8.54
36	0.093		0.113	0.027	0.056	3.57	4.27	ND	1.80
48	0.077		0.089	ND	0.027	2.11	1.78	ND	ND
60	0.076		0.095	0.005	0.029	3.12	2.90	ND	ND
72	0.058		0.064	ND	0.030	1.19	1.45	ND	ND
96	0.042		0.064	ND	0.017	ND	0.796	ND	ND
120	0.038		0.045	ND	ND	ND	ND	ND	ND
144	0.031		0.038	ND	ND	ND	ND	0.509	ND
168	0.023	0.024	0.004	0.006	0.665	0.872	ND	0.037	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

C<sub>max</sub> 値、T<sub>max</sub> 時間および薬物動態学的パラメーターを下表に示した。

パラメーター	5mg/kg				500mg/kg			
	全 血		血 漿		全 血		血 漿	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
半減期(時間)	67.8	70.5	59.1	68.6	50.4	77.9	(7.39)	(10.5)
C <sub>max</sub> (μg/ml)	0.526	0.511	1.04	0.796	13.3	9.94	17.7	14.07
T <sub>max</sub> (時間)	1	8	1	8	8	12	8	12
曲線下面積(AUC*)	13.5	16.3	8.33	13.2	367	375	254	242

\* : μg·hr·ml<sup>-1</sup>

5 mg/kg 投与群で全血及び血漿中の半減期に性差は認められなかったが、AUC では有意な性差が認められた。

500 mg/kg 投与群では、全血及び血漿中の半減期、AUC 共に性差はみられなかった。

両群共、血漿中の放射能濃度のピーク値は全血におけるよりも僅かに高かったが、血漿中の放射能濃度は速やかに減衰した。

500 mg/kg 投与群の半減期は、吸収相が延長し、減衰相で特に雄は1時点もしくは2時点しか計測できていない為、雄の半減期は全血の平均値から計算した。上述の半減期が求められたが、信頼性があまりない。

2) 尿、糞中排泄 ; 各投与群の放射能排泄率を下表に示した。

① 5 mg/kg 単回投与群

性	試 料	投与量に対する割合 (%)									合計
		経過時間									
		0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	
雄	糞	3.73	22.3	21.8	5.16	3.12	0.32	0.21	0.13	0.08	56.8
	尿	11.0	15.2	5.03	1.23	0.37	0.19	0.10	0.07	0.06	33.3
	ケージ洗浄物			5.13*	0.68	0.40	0.25	0.09	0.08	1.38	8.00
	計	14.73	37.5	31.96	7.07	3.89	0.76	0.40	0.28	1.52	98.1
雌	糞	NS	4.70	29.1	21.7	2.30	0.45	0.24	0.12	0.09	58.6
	尿	6.79	15.8	6.52	3.41	0.80	0.29	0.14	0.08	0.06	33.9
	ケージ洗浄物			12.1*	0.78	0.25	0.21	0.18	0.07	0.19	13.8
	計	6.79	20.5	47.72	25.89	3.35	0.95	0.56	0.27	0.34	106.3

\* : 0~24 時間

NS : 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

②500 mg/kg 単回投与群

性	試料	投与量に対する割合 (%)									合計
		経過時間									
		0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	
雄	糞	<0.01	47.7	39.1	3.34	0.37	0.10	0.04	0.02	0.01	90.6
	尿	1.50	2.37	4.97	0.82	0.09	0.03	0.01	0.01	0.02	9.80
	ケージ洗浄物			2.56*	0.27	0.05	0.03	0.02	0.03	0.09	3.04
	計	1.50	50.07	46.63	4.43	0.51	0.16	0.07	0.06	0.12	103.4
雌	糞	NS	17.6	45.1	8.54	1.79	0.59	0.15	0.05	0.03	73.8
	尿	0.71	2.92	7.64	5.88	0.73	0.17	0.05	0.03	0.02	18.1
	ケージ洗浄物			2.61*	0.57	0.13	0.04	0.03	0.01	0.06	3.44
	計	0.71	20.52	55.35	14.99	2.65	0.80	0.23	0.09	0.11	95.3

NS : 試料なし

\* : 0~24 時間

両投与群共、主な排泄経路は雌雄とも糞であり、雌雄の排泄パターンに性差は認められず、放射能の大部分が投与後 24 時間までに排泄された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

Part B

1) 尿、糞中排泄；各投与群の投与後 120 時間屠殺動物の放射能排泄率を下表に示した。

投与量 mg /kg	性	試料	投与量に対する割合 (%)							合計
			経過時間							
			0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	
5 単回	雄	糞	2.03	20.2	32.0	3.96	0.59	0.24	2.69	61.6
		尿	5.68	14.0	5.06	1.14	0.54	0.27	0.18	26.9
		ケージ洗浄物			1.89*	2.28	0.69	0.29	0.64	5.79
		計	7.71	34.2	38.96	7.38	1.82	0.80	3.51	94.3
	雌	糞	NS	18.1	32.8	4.75	1.14	0.41	0.37	67.6
		尿	6.29	13.1	4.44	1.19	0.50	0.22	0.14	25.9
		ケージ洗浄物			1.47*	1.58	0.73	0.22	0.40	4.40
		計	6.29	31.2	38.71	7.52	2.37	0.85	0.91	87.8
500 単回	雄	糞	0.02	33.6	33.3	5.64	0.68	0.17	0.10	73.5
		尿	2.61	5.26	9.34	2.62	0.38	0.17	0.06	20.4
		ケージ洗浄物			0.94*	0.73	0.34	0.07	0.25	2.32
		計	2.63	38.86	43.58	8.99	1.40	0.41	0.41	96.3
	雌	糞	<0.01	15.4	49.8	6.57	1.13	0.33	0.08	73.3
		尿	2.05	5.67	7.31	3.45	0.55	0.16	0.08	19.3
		ケージ洗浄物			1.03*	0.73	0.50	0.09	0.27	2.61
		計	2.05	21.07	58.14	10.75	2.18	0.58	0.43	95.1
5, 連投	雄	糞	NS	25.9	26.3	4.91	0.64	0.68	2.59	61.0
		尿	8.24	13.6	5.29	1.52	0.46	0.14	0.09	29.4
		ケージ洗浄物			2.81*	1.27	0.09	0.06	0.24	4.47
		計	8.24	39.5	34.4	7.7	1.19	0.88	2.92	94.8
	雌	糞	NS	25.8	27.7	4.60	0.83	0.30	0.22	69.5
		尿	6.33	12.3	4.79	1.68	0.63	0.15	0.10	25.9
		ケージ洗浄物			3.85*	1.03	0.10	0.11	0.56	5.64
		計	6.33	38.1	36.34	7.31	1.56	0.56	0.88	91.1

NS : 試料なし

\* : 0~24 時間



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2)組織内濃度、分布率；各時間の組織内濃度及び分布率を下表に示す。

①組織内濃度 ( $\mu\text{g}$  親化合物換算/g 又は ml)

[ 5 mg/kg, 単回投与群 ]

性 時間 組織	雄				雌			
	5	24	60	120	5	24	60	120
血液	0.271	0.082	0.057	0.034	0.300	0.086	0.058	0.037
血漿	0.411	0.044	0.015	0.006	0.447	0.055	0.025	0.012
大腿骨	0.097	0.015	0.005	ND	0.130	0.011	0.005	0.001
脳	0.119	0.011	0.007	0.003	0.126	0.011	0.007	0.004
脂肪	2.74	0.493	0.038	0.004	4.69	1.26	0.066	0.008
消化管	4.90	0.108	0.019	0.004	3.09	0.107	0.021	0.008
消化管内容物	13.5	0.596	0.086	0.008	10.0	0.905	0.086	0.013
心	0.17	0.019	0.012	0.007	0.191	0.023	0.014	0.010
腎	1.07	0.174	0.100	0.063	1.34	0.265	0.150	0.107
肝	3.00	1.07	0.734	0.228	2.81	1.49	0.990	0.359
肺	0.28	0.048	0.024	0.015	0.268	0.046	0.025	0.013
大腿筋	0.143	0.010	0.005	ND	0.167	0.020	0.005	ND
卵巣	-	-	-	-	0.851	0.106	0.011	ND
脾	0.137	0.024	0.017	0.010	0.157	0.035	0.022	0.014
精巣	0.209	0.023	0.010	0.004	-	-	-	-
子宮	-	-	-	-	0.227	0.044	0.015	0.003
カーカス	0.437	0.069	0.021	0.017	0.607	0.070	0.024	0.017

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

[ 500 mg/kg, 単回投与群 ]

性 組織 \ 時間	雄				雌			
	8	24	60	120	8	24	60	120
血液	19.6	12.6	6.32	3.29	18.0	12.2	5.82	3.03
血漿	27.1	11.4	1.20	0.231	24.6	12.2	1.75	0.481
大腿骨	9.33	2.63	0.521	ND	15.5	3.17	0.348	ND
脳	14.9	2.26	0.919	0.570	18.0	3.27	0.852	0.445
脂肪	308	137	9.54	0.274	492	263	22.2	0.498
消化管	212	28.8	2.30	0.279	168	40.4	4.19	0.223
消化管内容物	1190	156	11.0	0.203	1350	181	21.9	0.294
心	13.5	2.86	0.375	0.627	18.4	4.27	1.18	0.453
腎	66.3	24.2	6.70	3.41	63.7	30.0	8.39	3.92
肝	92.3	35.9	14.6	5.00	86.1	41.6	18.2	5.05
肺	21.2	6.23	1.92	0.961	22.0	7.19	1.94	0.818
大腿筋	12.3	2.61	0.316	ND	12.2	2.85	0.448	ND
卵巣	-	-	-	-	73.6	31.1	2.01	ND
脾	11.0	4.17	1.57	1.08	12.9	5.00	2.17	1.26
精巣	12.7	3.10	0.688	0.143	-	-	-	-
子宮	-	-	-	-	17.8	5.59	1.72	0.037
カーカス	39.0	12.1	2.87	1.40	55.9	19.5	4.43	1.44

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

[ 5 mg/kg/day, 連続投与群 ]

性 組織 \ 時間	雄				雌			
	5	24	60	120	5	24	60	120
血液	0.292	0.089	0.056	0.037	0.391	0.094	0.075	0.042
血漿	0.426	0.045	0.015	0.007	0.696	0.059	0.028	0.012
大腿骨	0.075	0.012	0.005	0.002	0.114	0.012	0.004	0.001
脳	0.068	0.008	0.006	0.003	0.113	0.009	0.005	0.005
脂肪	2.12	0.415	0.018	0.003	4.44	0.952	0.048	0.004
消化管	5.25	0.149	0.017	0.007	4.23	0.116	0.027	0.007
消化管内容物	14.3	0.853	0.069	0.020	12.1	0.897	0.174	0.018
心	0.140	0.019	0.010	0.005	0.198	0.023	0.014	0.007
腎	0.983	0.173	0.096	0.067	1.45	0.272	0.179	0.105
肝	3.57	1.32	0.734	0.273	3.94	1.63	1.06	0.353
肺	0.208	0.045	0.021	0.011	0.257	0.047	0.025	0.011
大腿筋	0.145	0.012	0.003	ND	0.234	0.016	0.005	0.001
卵巣	-	-	-	-	1.00	0.108	0.002	ND
脾	0.149	0.035	0.020	0.014	0.203	0.046	0.033	0.022
精巣	0.176	0.017	0.007	0.003	-	-	-	-
子宮	-	-	-	-	0.306	0.059	0.016	0.009
カーカス	0.491	0.075	0.022	0.016	0.653	0.085	0.026	0.023

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

②投与量に対する割合（平均％）

[ 5 mg/kg, 単回投与群 ]

性 時間 組織	雄				雌			
	5	24	60	120	5	24	60	120
血液	0.15	0.05	0.03	0.02	0.14	0.05	0.04	0.02
大腿骨	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	0.49	0.09	<0.01	<0.01	1.57	0.42	0.02	<0.01
消化管	3.84	0.10	0.02	<0.01	2.46	0.10	0.02	<0.01
消化管内容物	68.3	2.95	0.41	0.06	56.0	5.02	0.56	0.13
心	0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎	0.15	0.03	0.02	<0.01	0.17	0.04	0.02	0.02
肝	2.06	1.07	0.60	0.22	1.58	1.30	0.67	0.27
肺	0.03	<0.01	<0.01	0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
大腿筋	0.03	<0.01	<0.01	ND	0.04	<0.01	<0.01	ND
卵巣	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	ND
脾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
精巣	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	-	-	-	-
子宮	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス	6.83	1.12	0.35	0.31	9.53	1.16	0.38	0.29
合計	81.9	5.41	1.43	0.61	71.5	8.09	1.72	0.74

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

[ 500 mg/kg, 単回投与群 ]

性 時間 組織	雄				雌			
	5	24	60	120	5	24	60	120
血液	0.11	0.08	0.03	0.02	0.10	0.07	0.03	0.02
大腿骨	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	0.51	0.26	0.02	<0.01	1.58	0.97	0.07	<0.01
消化管	1.80	0.28	0.02	<0.01	1.39	0.34	0.04	<0.01
消化管内容物	70.9	7.22	0.59	0.02	71.9	10.5	1.44	0.03
心	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎	0.09	0.04	<0.01	<0.01	0.09	0.04	0.01	<0.01
肝	0.75	0.40	0.14	0.05	0.55	0.33	0.15	0.04
肺	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
大腿筋	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
卵巣	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
精巣	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	-	-	-	-
子宮	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス	6.15	1.97	0.47	0.25	8.79	3.14	0.72	0.25
合計	80.4	10.8	1.62	0.38	84.5	15.4	2.46	0.34

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

[ 5 mg/kg/day, 連続投与群 ]

性 時間 組織	雄				雌			
	5	24	60	120	5	24	60	120
血液	0.14	0.05	0.03	0.02	0.22	0.06	0.04	0.03
大腿骨	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	0.49	0.09	<0.01	<0.01	1.35	0.27	0.01	<0.01
消化管	4.28	0.14	0.02	<0.01	3.60	0.11	0.03	<0.01
消化管内容物	68.0	4.52	0.35	0.09	59.6	4.43	1.01	0.09
心	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎	0.14	0.03	<0.01	<0.01	0.19	0.04	0.02	0.01
肝	2.32	1.24	0.65	0.35	2.24	1.31	0.69	0.27
肺	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
大腿筋	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	<0.01	<0.01	<0.01
卵巣	-	-	-	-	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
精巣	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	-	-	-	-
子宮	-	-	-	-	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス	7.63	1.23	0.36	0.28	10.1	1.37	0.42	0.39
合計	83.2	7.29	1.42	0.65	77.4	7.57	2.22	0.79

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3)胆汁排泄；胆管カニューレションラット(5 mg/kg 投与群)から採取した各試料中放射能濃度の投与量に対する割合を以下に示す。

(各群4匹の平均%)

性	雄				雌			
	胆汁	尿	糞	ケージ 洗浄液	胆汁	尿	糞	ケージ 洗浄液
0 - 1	1.49				4.73			
1 - 2	8.46				19.9			
2 - 3	8.00	11.7	0.09		16.6	5.51	0.02	
3 - 4	5.36				8.11			
4 - 5	5.00				5.26			
5 - 6	3.07				4.48			
6 - 12	11.3	21.1	0.34		10.9	10.3	0.57	
12 - 24	4.24	5.10	1.86		2.04	8.83	2.36	
24 - 48	0.71	1.41	1.11		0.64	0.87	1.33	
計	47.7	39.3	3.40	1.34	72.4	25.5	4.28	1.27
合計	91.7				103			

胆汁排泄量が雄で47.7%,雌で72.4%であり、糞中排泄の割合が低下している結果から、糞への排泄は大部分が胆汁を介していると考えられた。

上記の表から申請者が算出した吸収率は、雄で88.3%、雌で99.2%であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4)代謝物の同定、定量 : TLC システム 1 (有機層画分)、TLC システム 3 (水層画分) にもとずく各生成物の投与量に対する割合 (%) の結果概要を以下に示す。

TLC システム 1 溶媒系 1 クロロホルム : 酢酸エチル (1 : 1)  
 溶媒系 2 アセトニトリル : ベンゼン (1 : 2)  
 TLC システム 3 溶媒系 1 クロロホルム : メタノール : 水 (52 : 28 : 4)  
 溶媒系 2 酢酸エチル : メタノール : ギ酸 (100 : 10 : 2)

① 5mg/kg 単回投与、雄における尿中代謝物

画分	成分	無処理				スファガーゼ処理			
		採取時間				採取時間			
		0-6	6-24	24-48	48-120	0-6	6-24	24-48	48-120
有機層	パニヒヤ	0.01				0.06			
		0.23				0.52	0.46	0.04	0.04
		0.01			<0.01	0.01	0.02		
		0.03	0.02			0.02	0.25	0.02	
								0.01	
			0.02				0.06		
						0.01	0.02		
		0.01	0.02		0.01	0.03	0.27	0.01	
		0.23	1.15	0.06	0.02	0.39	0.99	0.05	0.07
		0.01	0.02		0.01	0.02	0.10		
0.05				0.07	0.23	0.01			
0.39	0.80	0.11	0.07	0.73	1.15	0.09	0.10		
0.01	0.08			0.03		0.01			
水層		2.69				0.10			
		0.84							
		0.20				0.20			
		3.09		0.65	0.91	5.01		0.53	0.08
		14.23		0.35		7.39			0.56

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

②5mg/kg 単回投与、雌における尿中代謝物

面 分	成 分	無処理				メソナーゼ処理				
		採取時間				採取時間				
		0 - 6	6 -24	24-48	48-120	0 - 6	6 -24	24-48	48-120	
有 機 層	カニピリン		0.02				0.05			
			0.04			0.26	0.30	0.05		
		0.35								
		0.01	0.02							
		0.02	0.05			0.01	0.18	0.04		
		0.01								
		0.01	0.05				0.04			
		0.02	0.09	0.01	0.01	0.02	0.11	0.03		
		0.26	1.82	0.03	0.02	0.16	0.65	0.08	0.09	
			0.04				0.04			
		0.07	0.05		<0.01	0.06	0.12	0.01		
0.43	1.45	0.10	0.03	0.35	0.88	0.12	0.10			
	0.44				0.18	0.01				
水 層		2.48								
		0.79					0.11			
						0.36				
		2.71		0.57	0.56	8.33		0.52	0.15	
		13.85		0.38	0.23	1.21			0.45	

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

③ 500mg/kg 単回投与、雄における尿中代謝物

面 分	成 分	無処理			メソフターゼ <sup>®</sup> 処理		
		採取時間			採取時間		
		0-24	24-48	48-120	0-24	24-48	48-120
有 機 層	カニピリン				2.43	0.40	0.11
		0.38					
		0.07					
		0.10	0.01				0.10
		1.00	0.14	0.03	1.60	0.38	
		2.55	0.19	0.08	0.86	0.06	
		0.26	0.01		0.98	0.21	0.05
水 層		3.97	0.54	0.18		0.05	
		1.62	0.19	0.04		0.09	
						0.09	
		2.56	0.46	0.07	1.96	0.79	0.03
		6.78	1.10	0.26	4.51	0.03	0.36

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

④ 500mg/kg 単回投与、雌における尿中代謝物

面 分	成 分	無処理			スルファターゼ処理			
		採取時間			採取時間			
		0-24	24-48	48-120	0-24	24-48	48-120	
有 機 層	パニヒン	0.03	0.01		2.52	0.54	0.13	
		0.92	0.02					
		0.06						
		0.05						
		0.20						
		0.23	0.03					
				0.07				0.08
		0.72	0.28		0.50	0.36		
			0.01					
		0.12	0.01		0.23	0.11		
2.39	0.36	0.11	0.47	0.16	0.02			
0.32	0.01			0.14				
水 層		2.55	0.91					
		0.35	0.19		0.24			
		0.74	0.06		0.78			
		3.51	1.60	0.65	0.41	1.27		
		2.99	0.02		2.36		0.47	

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

⑤ 5mg/kg/day 連続投与、雄における尿中代謝物

画 分	成 分	無処理			スルファクセル処理		
		採取時間			採取時間		
		0-24	24-48	48-120	0-24	24-48	48-120
有 機 層	カニトリム	0.03			3.14	0.14	0.03
					0.14		
					0.08	0.01	
		0.03					
		0.03			0.14	0.03	
				0.02			0.05
		0.79	0.06		3.93	0.18	
					0.68	0.02	
		2.06	0.10	0.05	2.25	0.19	0.10
			0.81	<0.01	0.01		
水 層		5.45	0.26				0.06
		1.06					
		3.50	0.24	0.68	6.31	0.12	0.07
		11.79	0.90		2.90	0.63	0.33

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

⑥ 5mg/kg/day 連続投与、雌における尿中代謝物

面 分	成 分	無処理			スルファターゼ処理		
		採取時間			採取時間		
		0-24	24-48	48-120	0-24	24-48	48-120
有 機 層	カニピダ				2.78	0.14	0.04
					0.12	0.03	
		0.05					
		0.07			0.21	0.02	
				0.02		0.15	0.08
		1.31	0.06		6.22		
					0.59		
		2.36	0.17	0.04	0.40	0.02	<0.01
0.07			1.59	0.26	0.11		
水 層							0.04
		4.98	0.24	0.42			
		0.51					
		0.23					
		2.81	0.25	0.39	3.81	0.18	0.07
16.75	0.99		1.73	0.68	0.44		

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

⑦ 5mg/kg 単回投与での糞中代謝物

成分	雄			雌			
	採取時間			採取時間			
	0-24	24-48	48-120	0-24	24-48	48-120	
パニピリン	2.11		0.21	1.53		<0.01	
	0.22	0.03	0.02	0.31	0.03	<0.01	
	0.15			0.36	0.01		
				0.20	0.02		
	0.27	0.03		0.61	0.01		
	0.27		0.02	0.25		<0.01	
	0.27			0.10			
	2.17	0.38	0.08	0.51	0.23		
				0.20		0.03	
				0.10			
		0.11	0.02	0.41		<0.01	
		1.08	0.10	0.05	1.99	0.11	0.01
					0.06		
	2.17	0.02		0.15	0.02		
				0.41			
	8.51	0.25	0.24	7.58	0.40	0.07	
	2.11		0.01	2.90			

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

⑧ 500mg/kg 単回投与での糞中代謝物

成分	雄			雌		
	採取時間			採取時間		
	0-24	24-48	48-120	0-24	24-48	48-120
パニピリン	14.72		0.01	47.79	0.03	0.52
	0.07	0.06	0.01	0.26	0.16	0.02
	0.40			0.13	0.13	<0.01
						<0.01
			<0.01			
	0.27	0.29	0.04	0.13	0.27	0.02
			<0.01		0.01	0.01
	0.20		0.01	0.20	0.07	0.01
			0.02		0.07	
	2.94	0.75	0.06	3.26	0.31	0.04
	0.06			0.03		

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

⑨ 5mg/kg/day 連続投与での糞中代謝物

成分	雄			雌		
	採取時間			採取時間		
	0-24	24-48	48-120	0-24	24-48	48-120
パピリ	2.19		0.03	1.18		<0.01
	0.21	0.05	0.02	0.37	0.02	0.01
						0.01
						<0.01
	0.47			0.48		<0.01
	1.57	0.14	0.1	1.12	0.06	0.03
	1.31	0.04	0.1	1.34	0.06	0.03
			0.07			0.09
				1.61		
	7.26	0.43	0.29	7.28	0.35	0.09

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

⑩ 肝中代謝物

成分	採取時間	投与量					
		5 mg/kg, 単回		500 mg/kg, 単回		5 mg/kg, 連続	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
メパニピリム	5(8)**	0.11	0.06		0.09	0.10	0.11
							0.02
		0.02	0.01				0.02
		0.02					
		0.03	0.03			0.04	0.02
		0.01	<0.01				
		0.07	0.03				
		0.16	0.05	0.08	0.05	0.06	0.05
		0.01	0.01				
		0.34	0.27	0.28	0.15	0.47	0.27
		0.14	0.05		0.05	0.38	
メパニピリム	24	0.10	0.07	0.02		0.15	0.13
		0.07	0.13				
		0.02	0.01			0.01	0.01
		0.03	0.02				
		0.23					
		0.21	0.25	0.11	0.08	0.14	0.25
0.04	0.08		0.03	0.04	0.03		
	120			<0.01	<0.01		0.01
			0.01				
					<0.01		
		0.02	0.03	<0.01	<0.01	0.02	0.03
		0.02	0.01	<0.01		0.02	

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

\*\* : 500 mg/kg 群は投与後 8 時間に採取

結論 : メパニピリムの 5mg/kg 投与では経口投与後速やかに吸収され、組織に広範に分布した後、24 時間後にはほぼ排泄された。排泄は主として胆汁及び糞を介していた。

500mg/kg 投与では吸収が完全でなく、排泄の遅延傾向がみられた。

5mg/kg/day の 15 日間連続経口投与においても、5mg/kg 単回投与での排泄及び分布パターンが認められた。

尿中で 16 種の代謝物が同定された。肝中の主な代謝物は、分離が不十分であったが M-36, M-42 であった。



(資料 B-4)

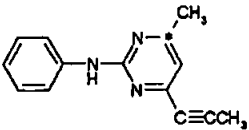
(4) メパニピリムのラットにおける代謝

試験機関：

(GLP)

報告書作成年：1993年

供試標識化合物：ピリミジン環-<sup>14</sup>C-メパニピリム

供試化合物	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度
ピリミジン環 <sup>14</sup> C 標識 メパニピリム			

\*：<sup>14</sup>C 標識位置

供試動物：F-344系ラット、5-9週齢、胆汁排泄供試ラットは9-17週齢

試験方法：

試験群の構成；

群	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与用量 (ml/kg)	動物数	
				雄	雌
1	経口	5	5	20	20
2	経口	5	5	4	4

2群は胆汁排泄試験に用いた。

飼育管理：ラットを少なくとも5日間通常のケージで馴化飼育した。

標識化合物投与後に、全例を代謝ケージに個別に飼育した。

水及び飼料は自由摂取させたが、標識化合物の投与前夜から投与約4時間後までは絶食させた。

投与：検体は0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

試料採取：

1群

1) 尿、糞中排泄：1群について、尿、糞を投与後0-6、6-12、12-24、24-48時間の区間及びその後屠殺時までの24時間で採取した。

代謝ケージは投与後24時間に水でリンスし、その後24時間毎に96時間まで同様にリンスした。尿、糞の採取後、三リン酸ナトリウム1%溶液で代謝ケージを洗浄した。

2) 組織内分布：投与後5時間、24時間、60時間、120時間に雌雄各5匹を屠殺、解剖し、

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

各臓器・組織を摘出して屍体とともに放射エネルギーを測定した。屠殺時に心臓穿刺で採血した。

## 2 群

- 1) 胆汁排泄 : 2 群について、胆管にカニューレを施し、投与後 48 時間まで経時的に胆汁を採取した。又、尿、糞及びケージ洗浄液も採取した。  
更に、対照として胆汁、尿及び糞を検体投与 12 時間前に雌雄各 1 匹から採取した。

放射能の測定 ; 尿、ケージリンス液、ケージ洗浄液、血漿は液体シンチレーションカウンター (LSC) で直接測定した。

全血、糞、組織はホモジナイズし、サンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC を用いて測定した。

代謝物の同定、定量 ; 尿、糞、血液、肝及び胆汁について雌雄別、採取時期別に以下の試料を用いた。

試料	群	採取時間
尿	1	0-24 時間, 24-48 時間, 48-120 時間
糞	1	0-24 時間, 24-48 時間, 48-120 時間
血液	1	5 時間, 24 時間, 120 時間
肝	1	5 時間, 24 時間, 120 時間
胆汁	2	0-48 時間

代謝物の同定、定量は試料から抽出後、標準品を加え二次元 TLC で同定し、放射能イメージングシステムで定量した。

尿及び糞の水層画分は標準品と混和し、HPLC を行った。

## 試験結果 :

- 1) 尿、糞中排泄 ; 1 群の 120 時間屠殺ラットの放射能排泄率を下表に示した。

性	試料	投与量に対する割合 (%)							合計
		経過時間							
		0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	
雄	糞	<0.01	13.8	35.6	4.75	0.98	1.32	0.20	56.7
	尿	7.40	14.9	6.74	0.76	0.28	0.18	0.15	30.4
	ケージ洗浄物*			4.31	0.22	0.35	0.15	0.52	5.55
	計	7.40	28.7	46.55	5.73	1.61	1.65	0.87	92.7
雌	糞	NS	17.9	34.7	5.06	0.74	0.25	0.21	58.8
	尿	8.53	14.2	6.86	1.05	0.31	0.19	0.10	31.2
	ケージ洗浄物			3.65	0.15	0.28	0.16	0.46	4.69
	計	8.53	32.1	45.21	6.26	1.33	0.60	0.77	94.8

NS: 試料なし, \* : 各洗浄時点の放射エネルギーより算出

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

放射能の多くは雌雄とも糞を介して排泄されたが、尿もまた主な排泄経路であった。雌雄の排泄パターンに性差は認められず、放射能の大部分が投与後 24 時間までに排泄され、120 時間までの総回収率は、雄で 92.7 %、雌で 94.8 %であった。

2)組織内濃度、分布率；各時間の組織内濃度及び分布率を下表に示す。

① 組織内濃度 ( $\mu\text{g}$  親化合物換算/g 又は ml)

性 時間 組織	雄				雌			
	5	24	60	120	5	24	60	120
血液	0.284	0.074	0.057	0.026	0.282	0.072	0.057	0.029
血漿	0.318	0.035	0.013	0.005	0.398	0.038	0.017	0.007
大腿骨	0.128	0.015	0.006	0.001	0.180	0.015	0.008	0.001
脳	0.129	0.010	0.008	0.002	0.107	0.009	0.006	0.003
脂肪	3.44	0.518	0.029	0.005	4.03	0.730	0.141	0.008
消化管	4.34	0.105	0.016	<0.001	4.46	0.092	0.019	0.004
消化管内容物	10.6	0.503	0.052	0.009	8.72	0.447	0.055	0.010
心	0.196	0.014	0.011	0.007	0.201	0.018	0.012	0.008
腎	0.950	0.134	0.085	0.050	1.23	0.160	0.112	0.071
肝	2.55	1.01	0.565	0.190	2.78	1.37	0.920	0.281
肺	0.206	0.024	0.015	0.006	0.176	0.022	0.013	0.007
大腿筋	0.171	0.008	0.003	ND	0.216	0.010	0.003	ND
卵巣	-	-	-	-	0.900	0.125	0.004	ND
脾	0.166	0.024	0.017	0.010	0.174	0.028	0.023	0.013
精巣	0.205	0.019	0.009	0.004	-	-	-	-
子宮	-	-	-	-	0.287	0.038	0.018	0.001
カーカス	0.498	0.078	0.027	0.017	0.639	0.086	0.029	0.016

ND:検出せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

②投与量に対する割合 (平均%)

性 組織	時間	雄				雌			
		5	24	60	120	5	24	60	120
血液		0.16	0.04	0.03	0.02	0.17	0.04	0.03	0.02
大腿骨		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳		0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪		0.57	0.08	<0.01	<0.01	1.31	0.22	0.05	<0.01
消化管		4.20	0.11	0.02	<0.01	4.62	0.10	0.02	<0.01
消化管内容物		61.8	3.10	0.26	0.05	56.0	3.72	0.36	0.06
心		0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎		0.16	0.02	0.01	<0.01	0.20	0.03	0.02	0.01
肝		1.85	1.08	0.58	0.21	1.81	1.30	0.80	0.25
肺		0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
大腿筋		0.03	<0.01	<0.01	ND	0.04	<0.01	<0.01	ND
卵巣		-	-	-	-	0.01	<0.01	<0.01	ND
脾		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
精巣		0.05	<0.01	<0.01	<0.01	-	-	-	-
子宮		-	-	-	-	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス		7.66	1.27	0.45	0.30	9.90	1.38	0.47	0.27
合計		76.6	5.70	1.35	0.58	74.2	7.33	1.74	0.61

ND:検出せず

投与後5時間及び24時間において放射能濃度の高かった組織は、肝臓、脂肪、消化管であった。放射能の組織中濃度は、時間経過と共に低減し、120時間経過後には、放射性成分のほとんどが排泄された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3)胆汁排泄；胆管カニューレションラット(5 mg/kg 投与群)から採取した各試料中放射能濃度の投与量に対する割合を以下に示す。

(各群4匹の平均%)

性 試料 時間	雄				雌			
	胆汁	尿	糞	ケージ 洗浄液	胆汁	尿	糞	ケージ 洗浄液
0 - 1	21.7				15.0			
1 - 2	10.0				6.89			
2 - 3	6.77	1.67	<0.01		5.28	5.51	NS	
3 - 4	5.63				3.86			
4 - 5	4.51				3.03			
5 - 6	3.67				2.61			
6 - 12	14.3	9.19	0.88		15.6	1.51	0.03	
12 - 24	3.87	6.89	0.57	1.32	12.2	18.26	1.26	5.16
24 - 48	0.67	0.41	0.19	0.33	1.87	3.13	0.85	0.41
計	71.2	18.2	1.64	1.64	66.3*	28.41	2.14	5.67
合計	92.6				102.4			

\*: 3匹の平均(1匹異常値)

NS: 試料なし

胆汁排泄量が雄で71.2%、雌で66.3%であり、糞中排泄の割合が低下している結果から、糞への排泄は大部分が胆汁を介していると考えられた。

上記の表から申請者が算出した吸収率は、雄で91.0%、雌で100.3%であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4)代謝物の同定、定量 : TLC システム 1 (有機層画分)、TLC システム 3 (水層画分) にもとづく各生成物の投与量に対する割合 (%) の結果概要を以下に示す。

TLC システム 1 溶媒系 1  
 溶媒系 2  
 TLC システム 3 溶媒系 1  
 溶媒系 2

① 5mg/kg 単回投与、雄における尿中代謝物

面 分	成 分	無処理			処理		
		採取時間			採取時間		
		0-24	24-48	48-120	0-24	24-48	48-120
有 機 層	ハニヒル				0.09	0.01	
		0.03					
		0.03					
		1.92	0.04	0.04	2.79	0.03	
		0.15			0.09		
		3.49	0.04	0.03	5.88	0.08	0.08
		0.01					
水 層		1.05	0.02				
		1.25					
		0.20			0.47		
		0.74	0.26	0.34	2.12	0.25	0.44
		5.34	0.45	0.22	6.87	0.29	

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

② 5mg/kg 単回投与、雌における尿中代謝物

面 分	成 分	無処理			処理			
		採取時間			採取時間			
		0-24	24-48	48-120	0-24	24-48	48-120	
有 機 層	カビリン		0.01					
			<0.01				0.01	
			0.30	<0.01				
			0.06	0.01				0.01
				0.01				
			0.12	<0.01				
				<0.01				
			0.12	0.05				
			2.34	0.04	0.05	1.81	0.10	0.03
			0.24	0.01				
水 層			0.02					
			4.2	0.04	0.03	6.90	0.23	0.05
			0.68	0.01	0.02			0.01
			0.83					
			1.21					
			0.33			0.15		
	7.93	0.43	0.52	2.34	0.20	0.40		
	17.16	0.48		6.43	0.39			

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

③ 5mg/kg 単回投与での糞中代謝物

面 分	成 分	雄			雌		
		採取時間			採取時間		
		0-24	24-48	48-120	0-24	24-48	48-120
有 機 層	カニピリル	2.07	0.06	0.29	2.10		
		0.10			0.16		
		0.15			0.11		
					0.05		
		0.10			0.05		
		1.53	0.05	0.05	1.00	0.05	
		2.07	0.05		1.00	0.14	0.02
		0.15			0.11		
					0.11		
		7.11	0.59	0.13	5.26	0.45	0.04
1.63	0.05		1.47	0.08	0.01		
水 層		0.40			0.79		
		9.83	0.71	0.73	8.73	1.35	0.43
		12.65	1.47		10.47	0.36	

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

④ 5mg/kg 単回投与後 5 時間における血液中代謝物

成 分	雄	雌
M-36, M-42, M-10	0.03	
原点	0.03	0.06

空欄 : 検出せず

⑤ 5mg/kg 単回投与における肝中代謝物

採取時期	成 分	雄	雌
5 時間	カニピリル	0.06	0.01
		0.13	0.07
		0.03	0.03
		0.39	0.41
		0.04	0.02
24 時間	カニピリル	0.01	0.17
		0.12	0.23
			0.03
120 時間	カニピリル	0.03	0.02
			0.03

空欄 : 検出せず



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

⑥ 5mg/kg 単回投与における胆汁中代謝物

成分	無処理/未抽出				酢酸エチル抽出/メタクリレート + β-グロブリン処理	
	雄		雌		雄	雌
	1) <sup>1)</sup>	3) <sup>2)</sup>	1) <sup>1)</sup>	3) <sup>2)</sup>	1) <sup>1)</sup>	1) <sup>1)</sup>
					3.49	7.56
						0.93
					0.14	
					0.57	0.73
		1.85		1.19		
	71.20	11.53	66.30	14.98	11.04	13.06
		57.89		50.26		

\* : 不純物, 空欄 : 検出せず

1) : TLC システム 1 溶媒系 1

溶媒系 2

2) : TLC システム 3 溶媒系 1

溶媒系 2

以上、認められた代謝物は  
であった。

結論 : メパニピリムは 5 mg/kg の単回経口投与後、速やかに吸収され、広い範囲で組織内に分布した。排泄も速やかで、24 時間後にはほぼ排泄された。又、糞への排泄は大部分が胆汁を介していた。

分布及び排泄パターンはベンゼン環ラベルメパニピリムの 5mg/kg 単回経口投与試験 (資料 B-3) の結果とほとんど同じであった。

尿中に 15 種の代謝物が認められ、糞中にも 2 種を除く尿中と同じ代謝物が認められた。

以上、ピリミジン環ラベルメパニピリムの吸収、分布、代謝及び排泄はベンゼン環ラベルメパニピリムでの結果とほぼ同様であり、メパニピリムの芳香環間の開裂の起こる可能性は少ないことが判った。

ラットにおけるメパニピリムの代謝経路を次ページに示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

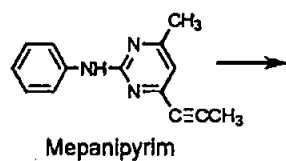


図. メパニピリムのラットにおける想定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 植物体内運命試験

(1) メパニピリムの植物（トマト幼苗）における代謝

(資料 B-5)

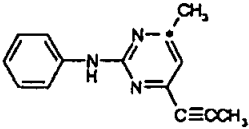
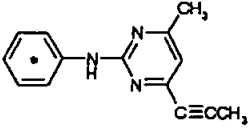
ー 葉面塗布による移行性及び代謝試験：

試験機関：：

[非 GLP]

報告書作成年：1993 年

[申請者注：報告書は葉面塗布、水耕処理および代謝物 (M-5, M-6) の水耕処理による代謝の検討を行っているが、本剤の使用方法が「散布」であることから処理方法が類似している葉面塗布による結果を記載した。]

供試化合物	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度
ピリミジン環 <sup>14</sup> C標識 メパニピリム (ピリミジン環標識体)			
ベンゼン環 <sup>14</sup> C標識 メパニピリム (ベンゼン環標識体)			

\*：<sup>14</sup>C標識位置

供試植物：トマト（品種：TVR-2）

第4～5本葉期（播種34～40日，草丈15～20 cm）の幼苗を用いた。

試験方法：

ピリミジンまたはベンゼン環標識体を  
解して次表に示す試験を実施した。

混合溶媒に溶

試験種類	供試化合物	処理量	処理方法	試料採取	
移行性試験	ピリミジン環標識体	4.93 μg ai, 1 μg ai/cm <sup>2</sup>	第3本葉の頂 葉表面に塗布	処理1, 3, 5日後に以下を採取 ・植物体（全体） ・栽培溶液	
	ベンゼン環標識体	5.65 μg ai, 2 μg ai/cm <sup>2</sup>			
代謝試験	ピリミジン環標識体	16.6 μg ai, 3 μg ai/cm <sup>2</sup>		第3本葉の頂 葉表面に塗布	処理1, 3, 5日後に以下を採取 ・植物体（葉・メタノール洗浄液） ・植物体（葉・メタノール洗浄後） ・栽培溶液
	ベンゼン環標識体	28.3 μg ai, 7 μg ai/cm <sup>2</sup>			

移行性試験及び代謝試験ともに処理1, 3, 5日後に植物体試料を採取した。

移行性試験では、植物体全体についてオートラジオグラフィーを行い、放射能の移行を調査した。

代謝試験では、植物体を薬剤処理葉（メタノール洗浄後）、未処理部分に分け、それぞれを

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

を加えて磨砕後、 で抽出し、 画分、水溶性画分及び抽出残渣に分画した。

処理葉の 洗浄液と抽出液の 画分について、二次元 TLC によるコクロマトグラフィーを行い、標準品と位置が等しく放射活性があるスポットを削り取りシンチレーションカウンターにより放射能を測定した。処理 5 日後の水溶性画分については、 による処理を行ってから二次元 TLC によるコクロマトグラフィーを行った。

試験結果：

オートラジオグラフィーによる移行性試験では、葉面処理では  $^{14}\text{C}$  の大部分が処理葉から検出され、処理葉以外の部分からはほとんど検出されなかった。塗布した放射性成分の大部分は処理部に留まり、他の部分への移行は極めて少なかった。処理部では時間の経過とともに葉の表面を し ても放射性成分は溶出されなくなった。

表 1. 葉面塗布をした後の放射性成分の分布

	処理量に対する $^{14}\text{C}$ の割合 (%)					
	ベンゼン環標識体			ピリミジン環標識体		
	1 日後	3 日後	6 日後	1 日後	3 日後	5 日後
植物体中	48.69	48.87	37.94 (64.05)	64.74	44.64	17.03 (20.80)
栽培水	19.62	23.70	32.25 (45.95)	28.83	40.32	64.83 (79.20)
合計	0.34	0.10	0.12 —	0.01	0.09	0.03 —
合計	69.55	72.67	70.31 (100)	93.58	85.05	81.83 (100)

カッコ内は、「メタノール洗浄液中の  $^{14}\text{C}$  + 植物体中の  $^{14}\text{C}$ 」に対する割合

代謝試験における処理 5 日後の分析結果を以下にまとめる。

処理葉からはメバニピリムのほか 20 種以上のスポットが検出された。 画分からは M- 及び が TLC によるコクロマトグラフィーにより同定された。

処理 5 日後の水溶性画分中の代謝物を酵素処理した結果、 をアグリコンとする糖抱合体が複数存在することが明らかになった。葉面塗布の処理葉の水溶性画分には 10 種ほどのアグリコンが存在し、これらを酵素または酸による加水分解処理により種々の代謝物が検出同定された。

主要な代謝物は であつた。他の代謝物はいずれも 0.3%TRR 未満であつた。

表 2. 液中の代謝物

同定代謝物	メタノール洗浄液中の $^{14}\text{C}$ に対する割合 (処理 5 日後)			
	ベンゼン環標識体		ピリミジン環標識体	
メバニピリム	98.45	(63.21)	91.73	(19.08)
	—	—	0.46	(0.10)
	0.09	(0.05)	0.19	(0.04)
	0.09	(0.05)	—	—
	—	—	0.49	(0.10)
	1.37	(0.74)	7.13	(1.48)
合計	100	(64.05)	100	(20.80)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

カッコ内は申請者が計算した「洗浄液中の<sup>14</sup>C+植物体中の<sup>14</sup>C」に対する各成分の割合（%TRR）

表 3. 植物体中の の代謝物（酵素処理前）

同定代謝物	植物体中の <sup>14</sup> Cに対する割合（処理5日後）			
	ベンゼン環標識体		ピリミジン環標識体	
画分	7.07	(3.25)	7.29	(6.77)
メバニピリム	2.52	(1.16)	2.56	(2.03)
	0.25	(0.11)	0.06	(0.05)
	0.20	(0.09)	0.10	(0.08)
	0.07	(0.03)	0.09	(0.07)
	0.18	(0.08)	—	—
	0.07	(0.03)	—	—
	—	—	0.11	(0.09)
	3.78	(1.74)	4.37	(3.46)
	69.55	(31.96)	76.34	(60.46)
	1.08	(0.50)	0.97	(0.77)
	22.30	(10.25)	15.41	(12.20)
合計	100	(45.95)	100	(79.20)

カッコ内は申請者が計算した「洗浄液中の<sup>14</sup>C+植物体中の<sup>14</sup>C」に対する各成分の割合（%TRR）

\* 植物体では、処理葉に99%、処理葉以外に1%の放射性成分が分布した。その他および抽出残渣には処理葉以外の放射性成分を含めて示した。

表 4. 植物体中の水溶性画分の酵素処理により同定された代謝物

同定代謝物	水溶性画分の <sup>14</sup> Cに対する割合（処理5日後）			
	ベンゼン環標識体		ピリミジン環標識体	
供試水溶性画分		(31.96)		(60.46)
画分	27.7	(8.56)	27.6	(18.26)
	10.0	(3.10)	15.2	(10.05)
	0.4	(0.12)	—	—
	0.3	(0.09)	—	—
	—	—	0.4	(0.26)
	5.3	(1.65)	5.8	(3.84)
	11.6	(3.60)	6.2	(4.10)
	75.7	(23.40)	63.8	(42.20)
合計	103.4	(31.96)	91.4	(60.46)

カッコ内は申請者が計算した「洗浄液中の<sup>14</sup>C+植物体中の<sup>14</sup>C」に対する各成分の割合（%TRR）

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 5. ベンゼン環標識メパニピリムの葉面塗布処理による代謝物のまとめ

同定代謝物	洗浄液(表 2)	植物体中		合計
		(表 3)	酵素処理 (表 4)	
メパニピリム	63.21	1.16	—	54.37
	0.05	0.11	0.12	0.28
	—	—	0.09	0.09
	0.05	—	—	0.05
	—	0.09	1.65	1.74
	—	0.03	3.10	3.13
	—	0.08	—	0.08
	—	0.03	—	0.03
	0.74	2.24	27.00	29.98
	—	10.25	—	10.25
合計	54.05	45.95		100

数値は申請者が計算した植物体中の放射性成分に対する割合 (%TRR)

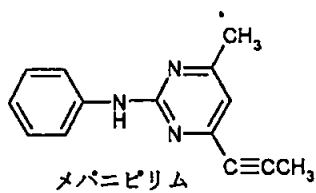
表 6. ピリミジン環標識メパニピリムの葉面塗布処理による代謝物のまとめ

同定代謝物	洗浄液 (表 2)	植物体中		合計
		(表 3)	酵素処理 (表 4)	
メパニピリム	19.08	2.03	—	21.11
	0.04	0.05	—	0.09
	—	—	0.26	0.26
	—	0.08	3.84	3.92
	0.10	0.07	10.05	10.22
	0.10	0.09	—	0.19
	1.48	4.23	46.30	52.01
	—	12.20	—	12.20
合計	20.80	79.20		100

数値は申請者が計算した植物体中の放射性成分に対する割合 (%TRR)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

これらの結果から、トマト幼苗におけるメパニピリムの代謝経路を図のように推定した。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(2) メパニピリムのトマトにおける代謝

(資料 B-6)

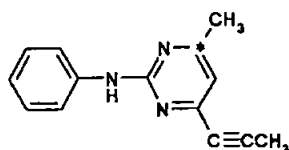
試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

供試標識化合物：

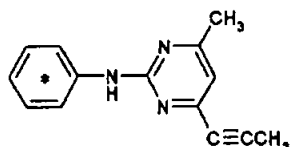
ピリミジン環標識体



比放射能：

放射化学的純度：

ベンゼン環標識体 [申請者注：報告書中では、アニリン環標識体]



比放射能：

放射化学的純度：

標識位置設定理由：ベンゼン環とピリミジン環の間、あるいはピリミジン環が開裂した場合でもそれぞれの代謝・分解物の挙動を把握するために、ベンゼン環あるいはピリミジン環の炭素を標識した。

供試植物：トマト (ACE 種、播種 1 ヶ月後の苗)

ベンゼン環標識体処理区：16 株、ピリミジン環標識体処理区：12 株、無処理区：10 株

試験方法及び試験結果：

1) 供試化合物の処理

ベンゼン環標識体を水和剤白試料と混合した後、水に懸濁させた。1 回目の散布処理はトマトの開花期の初期に行い、その 7 日及び 14 日後 (いずれも開花期) におおの 1 回、合計 3 回にわたり散布処理をした。ピリミジン環標識体についても同様の操作を行った。1 回あたりの処理量はいずれも 500g a. i. /ha とし、散布水量は 374 L/ha とした。

2) 試料採取

トマト果実は 3 回目散布処理 26 日後 (中間採取) および 3 回目散布処理の 62 日後 (収穫期) に採取した。

3) 放射性成分の測定

果実は、果皮と果肉に分けた。それぞれをドライアイスと共に均一化させた後、燃焼させて液体シ



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

シンチレーションカウンター (LSC) により放射性成分量を測定した。果実における放射性成分濃度は、果皮と果肉の重量および放射性成分の濃度から計算した。果実における放射性成分濃度は中間採取時と比較し最終収穫時では減少した。中間採取における果実全体の放射性成分濃度はベンゼン標識体で 1.65 ppm、ピリミジン標識体であった。収穫期における果実全体の放射性成分濃度は、ベンゼン環標識体で 0.350 ppm、ピリミジン標識体で 0.150 ppm であった。

結果を下表に示す。

表 1. トマト果実の総残留放射性成分濃度

標識化合物	果実全体の濃度 (ppm)	
	中間採取	収穫期
ベンゼン環標識体	1.65	0.350
ピリミジン環標識体	1.43	0.150

#### 4) オートラジオグラフィー

果実を -20℃ で凍結させ縦断面の薄層を作成し、凍結乾燥後、オートラジオグラフィーフィルムに密着させて 56 日間露出した後現像した。放射能濃度が高かった部位は萼片及び外果皮であった。中果皮、種皮及び胚座などの内部の部位の放射能濃度は低かった。

#### 5) 果実の分析

果実を液体窒素で少し凍結させてから果皮と果肉に分け、それぞれをドライアイスとともに均一化した後、以下の図に示す操作により抽出・分析操作を行った。画分については二次元 TLC によるコクロマトグラフィーを行い、代謝物の同定/特徴付けをした。さらに、収穫期の試料については、水溶性画分と抽出残渣を による加水分解処理を行い、分解物の抽出を試みた。分析のスキームと収穫期試料の放射性成分の分布を図 1 及び図 2 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図1. トマト果実におけるベンゼン環誘導メバニピリムの分布

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図1. トマト果実におけるベンゼン環標識メバニピリムの分布 (つづき)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図 2. トマト果実におけるピリミジン標識メパニピリムの分布

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図2. トマト果実におけるピリミジン環標識メバニピリムの分布 (つづき)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

メパニピリムを処理したトマト果実における放射性成分の特徴付けを下表に取りまとめた。

化学構造を特定できた放射性成分のうち、中間採取時で 69.7~89.3%、最終収穫期で 22.8~37.7% がメパニピリムであった。その他の代謝物として、  
 の 4 化合物を同定した。トマトに処理されたメパニピリムは、

などに変化することが示唆された。

また、  
 により同定されたことから、これらがグルコース抱合体として存在していることが示唆された。

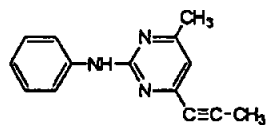
表 2. トマト果実中<sup>a</sup>の放射性成分の分析結果

放射性成分 の分布	中間採取				収穫期			
	ベンゼン環標識体		ピリミジン環標識体		ベンゼン環標識体		ピリミジン環標識体	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
	2.8	0.0463	1.9	0.0272	8.1	0.0284	7.4	0.0111
	ND		ND		1.4	0.0049	2.9	0.0044
	ND		ND		0.9	0.0032	0.4	0.0006
	ND		ND		0.7	0.0025	0.7	0.0011
	ND		ND		0.4	0.0014	0.2	0.0003
	69.7	1.15	89.3	1.28	37.8	0.1321	22.7	0.0341
	ND		ND		5.9	0.0207	7.6	0.0114
	16.5	0.272	5.0	0.0717	18.1	0.0634	22.3	0.0336
	15.6	0.255	7.9	0.113	8.9	0.0312	10.1	0.0152
	NA		NA		5.5	0.0192	7.0	0.0105
	NA		NA		8.6	0.0302	7.0	0.0105
合計	104.5	1.72	104.1	1.49	96.3	0.337	88.3	0.133
	(100)	(1.65)	(100)	(1.43)	(100)	(0.350)	(100)	(0.150)

ND 未検出、NA 該当なし、合計のカッコ内は放射能濃度測定結果からの理論値

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

以上の結果から、トマトにおけるメパニピリムの代謝経路を下図のように推定した。



メパニピリム

図 トマトにおけるメパニピリムの想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(3) メパニピリムのリンゴにおける代謝

(資料 B-7)

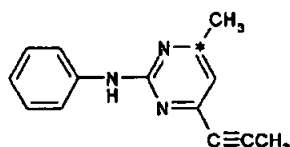
試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

供試標識化合物：

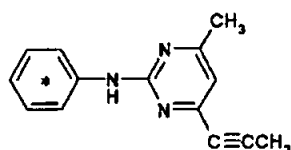
ピリミジン環標識体



比放射能：

放射化学的純度：

ベンゼン環標識体 (報告書では、アニリン環標識体)



比放射能：

放射化学的純度：

標識位置設定理由：植物体内でアミン部分での開裂が生じて分解物の挙動を追うことができるため、2種類の標識体を用いた。

供試植物：リンゴ (グラニー・スミス、1987年に2.44×3.05 m間隔で植栽された) 各試験区1本

試験方法及び試験結果：

1) 薬剤処理

ベンゼン環標識体及びピリミジン環標識体をそれぞれ、水和剤白試料と混合して水に懸濁させ、開花直前 (3月22日)、落花30日後 (5月14日) 及び収穫31日前 (8月21日) に各1回、合計3回の散布処理を行なった。1回あたりの処理量はいずれも500g a. i. /haとした。

2) 試料採取

薬剤第3回目処理前及び処理直後、中間採取 (第3回目処理15日後、PHI 16日)、最終収穫時 (第3回目処理31日後) の、4点の採取時点を設けた。

3) 放射能測定

茎葉については、液体窒素で凍結したのち粉碎し、燃焼させて液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。第3回目処理前及び処理直後の果実については、細切後、液体窒素で凍結させたのち粉碎し、燃焼させてLSCにより放射能を測定した。

中間採取時及び収穫期の果実については、採取時に (果実1個あたり500 mL×2回) で洗浄したのち、果肉と果皮に分けて凍結・粉碎し、燃焼させてLSCにより放射能を測定した。洗浄液についても放射能を測定した。

結果を以下に示す。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 1. 採取時期別の放射能濃度測定結果

試験区	試料	採取時期ごとの放射能濃度 (ppm, 親換算)			
		第 3 回処理前	第 3 回処理直後	中間採取時	最終収穫時
ベンゼン環 標識体処理区	茎葉	9.05	122.1	116.2	66.4
	果実	0.64	1.97	1.97	1.39
ピリミジン環 標識体処理区	茎葉	6.35	105.2	99.9	43.6
	果実	0.40	1.59	1.45	0.767

葉における放射能濃度は 6.35~122.1 ppm と高く、3 回目処理直後から中間採取時までには大きな変化が無いが最終収穫時には減少した。果実の放射能濃度は 0.40~1.97 ppm と葉に比較し低かった。

#### 4) 果実中代謝物の分析

中間採取時（収穫 16 日前）及び収穫時の果実については、収穫時に（果実 1 個あたり 500 mL×2 回）で洗浄したのち、果肉と果皮に分けてから凍結・粉碎し、次ページ以降の図 1 および図 2 に示す操作手順により抽出及び分画操作を行い、  
 二次元 TLC によるコクロマトグラフィーを行い代謝物の調査を行った。最終収穫時の果実については、以下の試料について  
 による加水分解操作を行い、  
 分解物の抽出を試みた。

- ① 二次元 TLC における原点
- ② 水層
- ③ 抽出残渣

分析のスキームと収穫期試料の放射性成分の分布を図 1 および図 2 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図1. リンゴ果実におけるベンゼン環標識メバニピリムの分布

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図1. リンゴ果実におけるベンゼン環標識メバニピリムの分布 (つづき)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図2. リンゴ果実におけるピリミジン環標識メパニピリム分布

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図2. リンゴ果実におけるピリミジン環様織メバニピリムの分布 (つづき)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

メパニピリムを処理したリンゴ果実における放射性成分の特徴付けを表2に、メパニピリムのリンゴ果実における想定代謝経路を図3に示した。

化学構造を特定できた放射性成分のうち、中間採取時で75.1~80.7%、最終収穫期で55.9~69.6%がメパニピリムであった。その他の代謝物として、  
 の6化合物を同定した。  
 は  
 処理により  
 検出されたことから、これらは  
 として存在していることが示唆された。ベンゼン環標識体とピリミジン環標識体の代謝は、ほぼ同様であったことからメパニピリムは  
 位では開裂していないことが示された。リンゴに処理されたメパニピリムは、  
 されるものと考えられた。

表2. リンゴ果実中\*の放射性成分の分析結果

放射性成分 の分布	中間採取				収穫期			
	ベンゼン環標識体		ピリミジン環標識体		ベンゼン環標識体		ピリミジン環標識体	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
	6.2	0.123	8.1	0.117	4.7	0.0649	7.2	0.0652
	0.1	0.0027	<0.1	0.0014	0.5	0.0071	0.8	0.0058
	0.1	0.0026	ND		0.4	0.0055	0.4	0.0030
	ND		ND		0.1	0.0016	0.4	0.0033
	ND		ND		<0.1	0.0003	<0.1	0.0006
	ND		ND		ND		<0.1	0.0002
	0.2	0.0032	<0.1	0.0008	0.9	0.0124	1.0	0.0078
	<0.1	0.0014	<0.1	0.0008	ND		ND	
	<0.1	0.0017	ND		<0.1	0.0005	<0.1	0.0005
	75.1	1.48	80.7	1.17	69.6	0.967	55.9	0.429
	<0.1	0.0019	<0.1	0.0014	0.2	0.0029	1.6	0.0111
	0.3	0.0067	0.4	0.0063	2.9	0.0408	3.5	0.0269
	3.9	0.0765	2.5	0.0362	5.4	0.075	8.7	0.0669
	13.2	0.259	9.1	0.132	8.2	0.114	12.0	0.0924
合計	99.1 (100)	1.96 (1.97)	100.8 (100)	1.47 (1.45)	92.9 (100)	1.29 (1.39)	91.3 (100)	0.703 (0.767)

ND 未検出、合計のカッコ内は放射能濃度測定結果からの理論値

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

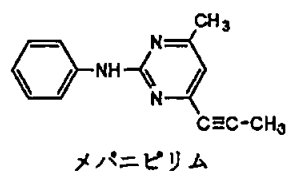


図3 リンゴにおけるメパニピリムの想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(4) メパニピリムのブドウにおける代謝試験 (ベンゼン環標識体)

(資料 B-8)

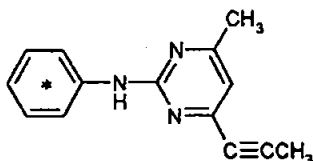
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

供試標識化合物:

ベンゼン環標識体 (報告書では、アニリン環標識体)



Lot No.

比放射能:

Lot No.

非放射能:

供試植物: ブドウ (トンプソン種、1964 年に 3.50 m × 2.43 m 間隔で植栽された) 各試験区 2 樹

試験方法及び試験結果:

1) 薬剤処理

ベンゼン環標識体を、水和剤白試料と混合して水に希釈し、区当り 2 樹のブドウに開花期 (収穫 106 日前)、収穫 62 日前、及び収穫 32 日前に各 1 回、合計 3 回の茎葉散布処理を行った。1 回あたりの処理量は 500g ai/ha とした。

2) 試料採取

薬剤 1 回目処理前及び処理直後には葉を、薬剤 2 回目処理直後 (収穫 62 日前)、薬剤 3 回目処理直後 (収穫 32 日前) 及び収穫期には果実及び葉を採取し、各部位における放射性成分濃度を測定した。また、収穫時の果実について放射性成分の同定/特徴付けを行った。

3) 放射性成分の測定

葉については、液体窒素で凍結後にドライフード粉砕機で粉砕・均質化し、燃焼させて液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射性成分の量を測定した。

果実については、液体窒素で凍結させた後ドライアイスとともに で粉砕・均質化し、燃焼させて LSC により放射性成分の量を測定した。結果を以下に示した。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 1. メパニピリムを処理したブドウの葉及び果実における放射性成分濃度

試験区	試料	放射性成分濃度 (ppm, メパニピリム換算値)			
		1回目 処理 1 時間後	2回目 処理直後 (収穫 62 日前)	3回目 処理直後 (収穫 32 日前)	収穫期
ベンゼン環 標識体処理	葉	163.496 194.565	62.941 151.646	116.933 157.047	77.913 116.160
	果実	—	6.808 1.368	2.479 3.260	3.092 4.728

注：数値はそれぞれ供試樹あたり（2 反復），—は分析せず。

葉における放射性成分の濃度は 3 回目処理直後までは大きな変化がなく、収穫期には減少した。散布直後における放射性成分濃度は、葉で 62.941～194.565 ppm および果実で 1.368～6.808 ppm であった。収穫期における濃度は、葉で 77.913～116.160 ppm および果実で 3.092～4.728 ppm であった。

#### 4) 果実中の放射性成分の分析

収穫期の果実は を加え均質化・抽出後、 で分配・抽出し 画分、水溶性画分及び抽出残渣に分画した。画分は TLC により分析し、TLC における原点物質については、 を行った。水可溶性画分は、 を行い、得られた 画分について TLC を行った。抽出残渣に関しては、 、残渣をさらに で処理した。各画分に含まれる放射性化合物は、二次元 TLC 法および HPLC 法を用い代謝物の同定/特徴付けを行うとともに、それぞれの放射性成分濃度を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 2. 収穫期ブドウ果実の抽出画分 (ベンゼン環標識体)

画分	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)	
ブドウ果実	100	(3.48*)
	61.9	(2.15)
	35.2	(1.22)
	11.3	(0.393)
	108.4	(3.763)

\* 2 樹からの果実を合わせた後の濃度

[申請者注 : 各画分の放射性成分測定値から割合を算出しているため、必ずしも合計は 100 にならない。]

収穫時のブドウ果実中の放射性成分は 画分中に総放射能残留物 (TRR、3.48ppm) の 61.9% (2.15ppm)、水溶性画分中に 35.2% (1.22ppm)、抽出残渣中に 11.3% (0.393ppm) が含まれていた。

表 3. 収穫期ブドウのジクロロメタン画分中の代謝物 (ベンゼン環標識体)

画分/代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)	
	61.9	(2.15)
	43.3	(1.50)
	6.7	(0.234)
	11.9	(0.413)
	の分画	
	11.9	(0.413)
	11.7	(0.406)
	1.1	(0.0390)
	0.6	(0.0203)
	4.9	(0.171)
	0.6	(0.0199)
	4.5	(0.156)
	1.3	(0.0454)
	の分画	
	11.9	(0.413)
	9.9	(0.344)
	2.1	(0.0733)
	7.8	(0.271)
	2.4	(0.0843)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

抽出後の水溶性画分は以下のスキームに従って、  
放射性成分の特徴付けを行った。

による加水分解処理を行い、放

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 4. 収穫期ブドウの水溶性画分の分析 (ベンゼン環標識体) (1)

画分/代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)	
水溶性画分	35.2	(1.22)
	20.2	(0.702)
	1.9	(0.0674)
	2.5	(0.0878)
	0.8	(0.0267)
	15.0	(0.520)
	13.5	(0.468)
	13.5	(0.468)
	0.8	(0.0276)
	0.2	(0.00524)
	0.1	(0.00414)
	0.5	(0.0182)
	11.8	(0.410)
	11.8	(0.410)
	5.5	(0.192)
	0.6	(0.0198)
	2.4	(0.0831)
	0.7	(0.0242)
	1.0	(0.0359)
	0.8	(0.0292)
	6.6	(0.230)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 5. 収穫期果実の水溶性画分の分析 (ベンゼン環標識体) (2)

画分/代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度:ppm)	
水溶性画分	35.2	(1.22)
	13.8	(0.477)
	0.6	(0.0224)
	2.5	(0.0849)
	0.6	(0.0210)
	10.1	(0.349)
	20.6	(0.714)
	20.6	(0.714)
	5.5	(0.189)
	0.5	(0.0180)
	5.0	(0.171)
	14.6	(0.505)
	14.6	(0.505)
	7.4	(0.256)
	1.0	(0.0343)
	3.2	(0.111)
	2.0	(0.0691)
	1.0	(0.0330)
	0.3	(0.00896)
	7.6	(0.263)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 6. 収穫期果実の水溶性画分の分析 (ベンゼン環標識体) (3)

画分/代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)	
水溶性画分	35.2	(1.22)
	2.2	(0.0756)
	2.0	(0.0701)
	0.2	(0.00552)
	29.5	(1.02)

表 7. 収穫期果実の水溶性画分の分析 (ベンゼン環標識体) (4)

画分/代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)	
水溶性画分	35.2	(1.22)
	15.0	(0.519)
	0.4	(0.0125)
	8.6	(0.296)
	6.1	(0.210)
	20.1	(0.698)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

抽出残渣の分析は以下のスキームに従って行った。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 8. 抽出残渣中の放射性成分の 抽出による特徴付け

画分/代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)	
抽出残渣	11.3	(0.393)
	0.3	(0.0106)
	<0.1	(0.00120)
	0.3	(0.00940)
	11.0	(0.382)
	11.0	(0.382)
	2.4	(0.0848)
	1.8	(0.0628)
	0.6	(0.0220)
	8.6	(0.297)

表 9. 抽出残渣中の放射性成分の酵素処理による特徴付け

画分/代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)	
	8.6	(0.297)
	0.1	(0.00297)
	0.2	(0.00743)
	8.3	(0.287)
	8.3	(0.287)
	<0.1	(0.00172)
	0.2	(0.00718)
	8.0	(0.278)
	8.0	(0.278)
	0.1	(0.00195)
	0.5	(0.0175)
	7.4	(0.259)
	7.4	(0.259)
	<0.1	(0.000518)
	0.2	(0.00648)
	7.2	(0.252)
	0.2	(0.00716)
	0.1	(0.00236)
	<0.1	(0.00100)
	0.1	(0.00190)
	0.1	(0.00191)



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 10. 抽出残渣中の酸加水分解

画分/代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)	
	7.2	(0.252)
	0.7	(0.0252)
	0.1	(0.00345)
	0.4	(0.0156)
	0.2	(0.00615)
	0.5	(0.0189)
	5.9	(0.208)
	5.9	(0.208)
	0.6	(0.0202)
	0.6	(0.0202)
	5.5	(0.195)

画分を二次元 TLC と HPLC で分析したところ、メパニピリム (43.3%、1.50ppm) と (6.7%、0.234ppm) が同定された。TLC 原点部分を で酵素した試料から (7.8%、0.271ppm) を検出した。水溶性画分を 処理した試料から を検出した。抽出残渣を 抽出した抽出液からメパニピリム (0.9%、0.0314ppm) が検出された。酵素処理後の抽出残渣を塩酸で処理し、遊離した画分は 0.2%~0.7% の 3 つのピークに分離した。これらの結果を総括すると (表 11 および表 12)、果実 TRR に占める割合 (%) と濃度 (ppm) は、メパニピリム (44.3%、1.53ppm) の範囲にある少なくとも 8 個の化合物を含む となった。なお、M-5 は酸加水分解の操作の際にメパニピリムから生成する分解物であることが実験的に判明したことから代謝物とは考えなかった。同定された代謝物より、メパニピリムは が示された。これらの代謝物の一部は を形成していることが示唆された。ブドウにおけるメパニピリムの想定代謝経路を図 1 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 11. メパニピリムを処理した収穫期ブドウ果実の有機画分中の代謝物一覧

分析方法	収穫期												
	ベンゼン環標識体												
	各種放射能の検出量 (%)												
	パニピリム												合計
各代謝物の合計値	44.3 (1.53)	30.1 (1.04)	2.6 (0.0929)	0.4 (0.0156)	7.4 (0.256)	0.8 (0.0267)	2.4 (0.0831)	0.7 (0.0242)	1.0 (0.0359)	1.0 (0.0354)	10.6 (0.372)	5.5 (0.195)	106.8 (3.71)
	43.3 (1.50)	6.7 (0.234)											
		7.3 (0.271)			2.1 (0.0733)								
		15.5 (0.538)	2.6 (0.0919)		2.1 (0.0726)	0.8 (0.0267)					2.4 (0.0843)		
					0.6 (0.0198)		2.4 (0.0831)	0.7 (0.0242)	1.0 (0.0359)	0.8 (0.0292)	6.6 (0.230)		
	0.9 (0.0314)				1.8 (0.0640)								
	0.1 (0.00191)	0.1 (0.00190)	<0.1 (0.00100)		0.1 (0.00236)						1.1 (0.386)		
				0.4 (0.0156)	0.7 (0.0237)					0.2 (0.00615)	0.5 (0.0189)	5.5 (0.195)	

表内のカッコの無い数値は検出量 (TRR%) ( ) 内の数値は ppm

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 12. メパニピリムを処理した収穫期ブドウ果実の結果まとめ (ベンゼン環標識体)

放射性成分	割合 (%)	濃度 (ppm)
メパニピリム	44.3	1.53
	30.1	1.04
	2.6	0.0929
	13.7	0.477
	10.6	0.372
	5.5	0.195
合計	106.8	3.71
	(100)	(3.48)

合計のカッコ内は放射能濃度測定結果からの理論値

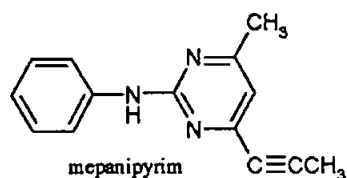


図 1. ブドウ果実におけるメパニピリムの想定代謝経路