

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4) 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料No.毒B17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、フェノバルビタール及び5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は DMSO に溶解した。

本試験の用量は、

最高用量を 5000 µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、AF-2¹、SAZ²、ICR-191³、2AA⁴ 及び B[a]P⁵ を用い、SAZ は注射用水に、その他は DMSO に溶解した。

判定基準：復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果：結果を次頁以降の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、SAZ、ICR-191、2AA 及び B[a]P では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

¹ AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

² SAZ : アジ化ナトリウム

³ ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩

⁴ 2AA : 2-アミノアントラセン

⁵ B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	103	14	19	17	9
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	143	12	27	39	9
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	643		110	
		0.1	-			437	
	SAZ	0.5	-		312		
	ICR-191	1.0	-				1660
	B[a]P	5.0	+	862		345	96
	2AA	2.0	+		331		
	10.0	+			1039		

- 注) # : 検体の析出が認められた。
- AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
- SAZ : アジ化ナトリウム
- ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-
アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩
- 2AA : 2-アミノアントラセン
- B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	108	9	26	21	12
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	112	9	18	32	10
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	638		97	
		0.1	-			310	
	SAZ	0.5	-		371		
	ICR-191	1.0	-				2374
	B[a]P	5.0	+	960			353
	2AA	2.0	+		328		
	10.0	+			994		

- 注) # : 検体の析出が認められた。
- AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
- SAZ : アジ化ナトリウム
- ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-
アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩
- 2AA : 2-アミノアントラセン
- B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

5) 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 B18)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2010 年

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA/pKM101* 株を用い、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は DMSO に溶解した。本試験の用量は、

最高用量を 5000

µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、ENNG¹、2NF²、9AA³ 及び 2AA⁴ を用い、DMSO に溶解した。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示す。検体は、S9 mix の有無にかかわらず、TA1535 菌株の復帰変異コロニー数を再現性をもって増加させた。

陽性対照として用いた ENNG、2NF、9AA 及び 2AA では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示すと判断される。

¹ ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

² 2NF : 2-ニトロフルオレン

³ 9AA : 9-アミノアクリジン

⁴ 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2/pKM	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	92	16	63	24	22	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500 #	-						
	5000 #	-						
対照(DMSO)	-	+	117	11	105	25	24	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500 #	+						
	5000 #	+						
陽性 対照	ENNG	2.0	-			1145		
		3.0	-	830				
		5.0	-		1209			
	2NF	1.0	-				284	
	9AA	80.0	-				246	
	2AA	0.5	+				421	
		1.0	+	858				
	2.0	+		301	628		144	

注) WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101

: 検体の析出が認められた。
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 9AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2/pKM	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	138	10	78	23	15	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500 #	-						
	5000 #	-						
対照(DMSO)	-	+	130	13	126	25	27	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500 #	+						
	5000 #	+						
陽性 対照	ENNG	2.0	-			1339		
		3.0	-	1172				
		5.0	-		1362			
	2NF	1.0	-				258	
	9AA	80.0	-				254	
	2AA	0.5	+				396	
		1.0	+	797				
	2.0	+		223	679		151	

注) WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101

: 検体の析出が認められた。
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 9AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

6) 代謝物 のマウスを用いた小核試験

(資料 No. 毒 B19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

試験目的：

検体純度：

供試動物：Crlj:CD1(ICR)系マウス 8 週齢、体重 34.7~42.5 g、1 群雄各 5 匹

試験方法：検体を 0.5%メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、500、1000 及び 2000 mg/kg の投与量で 24 時間間隔にて 2 回強制経口投与した。溶媒対照群には 1%MC 水溶液を同様に投与した。陽性対照としては、マイトマイシン C (MMC) を用い、1 回強制経口投与した。最終投与 24 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取してスライドグラス上に風乾固定後、骨髄標本作製した。骨髄標本をアクリジン・オレンジで染色し、蛍光顕微鏡下にて観察を行った。動物当たり 1 枚の標本について、2000 個の多染性赤血球 (PCE) を観察し、小核を有する多染性赤血球数 (MNPCE) を計数した。また、細胞毒性を調べるために、200 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する PCE の割合を算出した。

用量設定根拠：

判定基準：統計解析を行い溶媒対照群と比べて、有意に MNPCE の出現数が増加した場合を陽性とした。

試験結果：骨髄標本の観察結果を次頁の表に示す。溶媒対照群及び陽性対照を含むすべての投与群において、臨床症状はみられなかった。

検体では、いずれの投与群においても MNPCE の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球に対する PCE の割合に有意な減少はみられず、検体投与による骨髄細胞への毒性影響は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた MMC では、MNPCE の出現頻度に顕著な増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

小核試験の結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg/day)	性	観察 動物数	MNPCE (平均値±SD)	PCE / (PCE+NCE) % (平均値±SD)
24 [#]	陰性対照 (0.5%MC)	0	雄	5	2 ± 1	59.2 ± 3.3
		500	雄	5		
		1000	雄	5		
		2000	雄	5		
24	陽性対照 (MMC)	1	雄	5	42 ± 8	59.3 ± 9.2

Kastenbaum&Bowman の検定 (片側)

: 2 回目投与後

MC : メチルセルロース

MMC : マイトマイシン C

PCE : 多染性赤血球数

NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 多染性血球数 2000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

7) 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 B20)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2010 年

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA/pKM101* 株を用い、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は DMSO に溶解した。本試験の用量段階は、

最高用量を

5000 µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、ENNG¹、2NF²、9AA³ 及び 2AA⁴ を用い、DMSO に溶解した。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG、2NF、9AA 及び 2AA では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

¹ ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

² 2NF : 2-ニトロフルオレン

³ 9AA : 9-アミノアクリジン

⁴ 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2/pKM	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	133	10	76	15	18	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照(DMSO)	-	+	126	15	117	28	19	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	2.0	-			1453		
		3.0	-	969				
		5.0	-		1350			
	2NF	1.0	-				292	
	9AA	80.0	-					248
	2AA	0.5	+				462	
		1.0	+	926				
	2.0	+		279	771		186	

注) WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 9AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2/pKM	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	83	12	56	20	15	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照(DMSO)	-	+	84	10	93	27	19	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	2.0	-			1228		
		3.0	-	969				
		5.0	-		1291			
	2NF	1.0	-				328	
	9AA	80.0	-					245
	2AA	0.5	+				371	
1.0		+	673					
	2.0	+		241	581		129	

注) WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 9AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

8) 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 B21)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は DMSO に溶解した。

本試験の用量段階は、

最高用量を 5000 µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、AF-2¹、SAZ²、ICR-191³、2AA⁴ 及び B[a]P⁵ を用い、SAZ は注射用水に、その他は DMSO に溶解した。

判定基準：復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果：結果を次頁以降の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、SAZ、ICR-191、2AA 及び B[a]P では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

¹ AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

² SAZ : アジ化ナトリウム

³ ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩

⁴ 2AA : 2-アミノアントラセン

⁵ B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	101	11	33	19	7
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照(DMSO)	-	+	101	10	36	29	10
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	621		130	
		0.1	-			407	
	SAZ	0.5	-		456		
	ICR-191	1.0	-				1609
	B[a]P	5.0	+	838		269	86
	2AA	2.0	+		451		
	10.0	+			957		

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
 SAZ : アジ化ナトリウム
 ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-
 アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2 塩酸塩
 2AA : 2-アミノアントラセン
 B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	100	9	22	16	8
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照(DMSO)	-	+	110	9	25	29	9
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	600		109	
		0.1	-			335	
	SAZ	0.5	-		388		
	ICR-191	1.0	-				1770
	B[a]P	5.0	+	856		296	90
	2AA	2.0	+		371		
	10.0	+			776		

- AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
 SAZ : アジ化ナトリウム
 ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-
 アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩
 2AA : 2-アミノアントラセン
 B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

9) 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 B22)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2013 年

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA/pKM101* 株を用い、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は滅菌水に溶解した。本試験の用量段階は、

最高用量を

5000 µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、ENNG¹、2NF²、9AA³ 及び 2AA⁴ を用い、DMSO に溶解した。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG、2NF、9AA 及び 2AA では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

¹ ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

² 2NF : 2-ニトロフルオレン

³ 9AA : 9-アミノアクリジン

⁴ 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2/pKM	TA98	TA1537
対照 (滅菌水)	-	-	123	8	58	29	7
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照 (滅菌水)	-	+	121	10	95	28	15
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	ENNG	2.0	-			906	
		3.0	-	601			
		5.0	-		367		
	2NF	1.0	-			281	
	9AA	80.0	-				766
	2AA	0.5	+			275	
	1.0	+	638				
	2.0	+		196	350		73

注) WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 9AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2/pKM	TA98	TA1537	
対照 (滅菌水)	-	-	102	10	54	21	9	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (滅菌水)	-	+	93	13	79	28	26	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽 性 対 照	ENNG	2.0	-			739		
		3.0	-	526				
		5.0	-		265			
	2NF	1.0	-				306	
	9AA	80.0	-					772
	2AA	0.5	+				287	
1.0		+	556					
	2.0	+		213	294		82	

注) WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 9AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10) 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 B23)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA/pKM101* 株を用い、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は DMSO に溶解した。本試験の用量段階は、

最高用量を

5000 µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、ENNG¹、2NF²、9AA³ 及び 2AA⁴ を用い、DMSO に溶解した。

判定基準：復帰変異コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果：結果を次頁以降の表に示す。本試験 2 回目において、代謝活性化系の存在下で TA1535 菌株の 1250 µg/plate、代謝活性化系の非存在下で TA1537 菌株の 2500 及び 5000 µg/plate で溶媒対照の 2 倍を超える復帰変異コロニー数がみられたが、用量依存性は認められず、また、本試験 3 回目で再現されなかったことから、偶発的なものと判断された。

一方、陽性対照として用いた ENNG、2NF、9AA 及び 2AA では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

¹ ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

² 2NF : 2-ニトロフルオレン

³ 9AA : 9-アミノアクリジン

⁴ 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2/pKM	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	96	13	63	18	14	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照(DMSO)	-	+	116	12	93	26	22	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽 性 対 照	ENNG	2.0	-			731		
		3.0	-	499				
		5.0	-		230			
	2NF	1.0	-				308	
	9AA	80.0	-				508	
	2AA	0.5	+				265	
		1.0	+	520				
	2.0	+		200	343		81	

注) WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 9AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2/pKM	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	97	9	46	21	7	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照(DMSO)	-	+	106	6	75	34	16	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	2.0	-			816		
		3.0	-	535				
		5.0	-		327			
	2NF	1.0	-				293	
	9AA	80.0	-				465	
	2AA	0.5	+				309	
		1.0	+	616				
	2.0	+		193	390		77	

注) WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 9AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 3 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート	
			塩基対置換型	フレームシフト型
			TA1535	TA1537
対照(DMSO)	-	-	NT	13
	313	-		
	625	-		
	1250	-		
	2500	-		
	5000	-		
対照(DMSO)	-	+	14	NT
	313	+		
	625	+		
	1250	+		
	2500	+		
	5000	+		
陽性 対照	9AA	-		1058
	2AA	+	216	

注) NT : 試験せず。
 9AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

11) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 B24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

検体純度:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は滅菌水に溶解した。

本試験の用量段階は、

最高用量を 5000 µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、AF-2¹、SAZ²、ICR-191³、2AA⁴ 及び B[a]P⁵ を用い、SAZ は注射用水に、その他は DMSO に溶解した。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果: 結果を次頁以降の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、SAZ、ICR-191、2AA 及び B[a]P では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

¹ AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
² SAZ : アジ化ナトリウム
³ ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]
アクリジン・2 塩酸塩
⁴ 2AA : 2-アミノアントラセン
⁵ B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (滅菌水)	-	-	123	10	30	18	6
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照 (滅菌水)	-	+	123	10	24	35	8
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	607		74	
		0.1	-				403
	SAZ	0.5	-		362		
	ICR-191	1.0	-				1994
	B[a]P	5.0	+	890			304
	2AA	2.0	+		407		
10.0		+			1011		

- 注) AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
 SAZ : アジ化ナトリウム
 ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-
 アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩
 2AA : 2-アミノアントラセン
 B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (滅菌水)	-	-	116	11	15	30	13
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照 (滅菌水)	-	+	110	12	20	43	14
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	571		92	
		0.1	-			473	
	SAZ	0.5	-		396		
	ICR-191	1.0	-				1656
	B[a]P	5.0	+	1108		395	88
2AA	2.0	+		456			
	10.0	+			1113		

- 注) AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
 SAZ : アジ化ナトリウム
 ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-
 アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩
 2AA : 2-アミノアントラセン
 B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

12) 原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料No. 毒B25)
試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2013 年

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は DMSO に溶解した。

本試験は *Salmonella* の 4 菌株は代謝活性化系の存在下では 1250 µg/plate、非存在下では 313 µg/plate をそれぞれ最高用量に公比 2 で 6 用量を設定した (代謝活性化系の存在下 : 39.1、78.1、156、313、625 及び 1250 µg/plate、代謝活性化系の非存在下 : 9.77、19.5、39.1、78.1、156 及び 313 µg/plate)。一方、WP2 *uvrA* 菌株では最高用量を 5000 µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、AF-2¹、SAZ²、ICR-191³、2AA⁴ 及び B[a]P⁵ を用い、SAZ は注射用水に、その他は DMSO に溶解した。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、SAZ、ICR-191、2AA 及び B[a]P では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、原体混在物は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

¹ AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
² ASZ : アジ化ナトリウム
³ ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩
⁴ 2AA : 2-アミノアントラセン
⁵ B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	99	11	32	14	7
	9.77	-					
	19.5	-					
	39.1	-					
	78.1	-					
	156 #	-					
	313 #	-					
	625 #	-					
	1250 #	-					
	2500 #	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	123	10	34	28	9
	39.1	+					
	78.1	+					
	156	+					
	313	+					
	625 #	+					
	1250 #	+					
	2500 #	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	566		128	
		0.1	-			462	
	SAZ	0.5	-		331		
	ICR-191	1.0	-				1968
	B[a]P	5.0	+	898		289	88
2AA	2.0	+		362			
	10.0	+			728		

注)

: 検体の析出が認められた。

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ : アジ化ナトリウム

ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-
アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2 塩酸塩

2AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	138	8	34	15	9
	9.77	-					
	19.5	-					
	39.1	-					
	78.1	-					
	156 #	-					
	313 #	-					
	625 #	-					
	1250 #	-					
	2500 #	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	140	9	39	25	11
	39.1	+					
	78.1	+					
	156	+					
	313	+					
	625 #	+					
	1250 #	+					
	2500 #	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	652		127	
		0.1	-			398	
	SAZ	0.5	-		370		
	ICR-191	1.0	-				1616
	B[a]P	5.0	+	836		281	88
2AA	2.0	+		390			
	10.0	+			842		

注)

: 検体の析出が認められた。

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ : アジ化ナトリウム

ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-
アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩

2AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

13) 原体混在物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 B26)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2013 年

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は DMSO に溶解した。

本試験の用量段階は、*Salmonella* の 4 菌株では最高用量を 313 µg/plate とし、以下、公比 2 で 6 用量を設定した (9.77、19.5、39.1、78.1、156 及び 313 µg/plate)。一方、WP2 *uvrA* 菌株では

最高用量を 5000 µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、AF-2¹、SAZ²、ICR-191³、2AA⁴ 及び B[a]P⁵ を用い、SAZ は注射用水に、その他は DMSO に溶解した。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、SAZ、ICR-191、2AA 及び B[a]P では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、原体混在物 は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

¹ AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
² SAZ : アジ化ナトリウム
³ ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩
⁴ 2AA : 2-アミノアントラセン
⁵ B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	95	8	32	16	6
	9.77 #	-					
	19.5 #	-					
	39.1 #	-					
	78.1 #	-					
	156 #	-					
	313 #	-					
	625 #	-					
	1250 #	-					
	2500 #	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	109	8	34	24	6
	9.77	+					
	19.5 #	+					
	39.1 #	+					
	78.1 #	+					
	156 #	+					
	313 #	+					
	625 #	+					
	1250 #	+					
	2500 #	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	678		127	
		0.1	-			429	
	SAZ	0.5	-		312		
	ICR-191	1.0	-				1371
	B[a]P	5.0	+	805		302	77
	2AA	2.0	+		387		
	10.0	+			793		

注)

: 検体の析出が認められた。

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ : アジ化ナトリウム

ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-
アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩

2AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	92	6	22	16	13
	9.77 #	-					
	19.5 #	-					
	39.1 #	-					
	78.1 #	-					
	156 #	-					
	313 #	-					
	625 #	-					
	1250 #	-					
	2500 #	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	111	6	26	26	11
	9.77	+					
	19.5 #	+					
	39.1 #	+					
	78.1 #	+					
	156 #	+					
	313 #	+					
	625 #	+					
	1250 #	+					
	2500 #	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	555		111	
		0.1	-			360	
	SAZ	0.5	-		380		
	ICR-191	1.0	-				1629
	B[a]P	5.0	+	932		272	74
	2AA	2.0	+		384		
	10.0	+			806		

注)

: 検体の析出が認められた。

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ : アジ化ナトリウム

ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-
アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩

2AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 製剤を用いた毒性試験成績

(1)10%フロアブル

① 急性経口毒性試験

ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体 : ピカルブトラゾクス 10%フロアブル
組成；ピカルブトラゾクス原体 10.2%
水、界面活性剤等 89.8%

供試動物 : Crl:CD(SD)系ラット、9 週齢、体重：雌 190～199 g、1 群 6 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を 200 mg/mL の濃度になるように精製水で希釈して 10 mL/kg の投与容量で強制経口投与した。投与前 17～18 時間絶食し、投与 4 時間後に給餌した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日並びに投与 1、3、5、7、10 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、発現しなかった。

投与後に 3 例で体重減少がみられたが、継続的な変化ではないことから、検体投与による影響ではないと判断される。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 急性経皮毒性試験

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 C2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体 : ピカルブトラゾクス 10%フロアブル
組成 ; ピカルブトラゾクス原体 10.2%
水、界面活性剤等 89.8%

供試動物 : Crl:CD(SD)系ラット、雄 8 週齢、雌 8 週齢、
体重 : 雄 265 ~ 274 g、雌 213 ~ 226 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体をリント布に塗布し、剃毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目 : 中毒症状、皮膚反応及び生死を 14 日間観察した。投与開始日並びに
投与 1、3、5、7、10 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験
終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状は認められなかった。

雌雄とも投与 1 日後に体重減少がみられたが、その後は順調な増加推移を示した。この体重減少は速やか回復したこと、並びに一般状態や剖検所見等に雌雄とも検体投与の影響が認められていないことから、検体による毒性影響ではないと判断される。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

③ 皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 C3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

- 検体：ピカルブトラゾクス 10%フロアブル
組成；ピカルブトラゾクス原体 10.2%
水、界面活性剤等 89.8%
- 供試動物：日本白色種ウサギ、21 週齢、体重：雄 3.63～3.86 kg、
1 群 3 匹
- 観察期間：72 時間
- 投与方法：0.5 mL の検体をリント布 (2.5×2.5 cm) に塗布し、剃毛した動物の背部皮膚に暴露した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は微温湯で除去した。
- 観察項目：暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間後に暴露部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。
- 結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高* 評点	判定時間 (貼付除去後の時間)			
			1 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
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	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

*：判定基準の最高評点

いずれの動物にも刺激性変化は認められなかった。

刺激性の平均スコア (各観察時間の総合平均値) は、紅斑・痂皮、浮腫ともに 0.0 と算出された。

以上の結果から、皮膚一次刺激指数 (PII) は 0.0 と算出され、本検体のウサギの皮膚に対する刺激性の程度は、皮膚一次刺激性評価基準 (ISO 10993-10) により無刺激物に分類される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ 眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 C4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

- 検体 : ピカルブトラゾクス 10%フロアブル
組成 ; ピカルブトラゾクス原体 10.2%
水、界面活性剤等 89.8%
- 供試動物 : 日本白色種ウサギ、9 週齢、体重：雄 1.75 ~ 1.97 kg、
非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 検体 0.1 mL を左眼に適用した。洗眼群では適用 30 秒後に微温水で洗眼した。
- 観察項目 : 投与 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 法に従い採点した。
- 結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

項 目			最高* 評点	適用後の時間					
				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	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	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	
			分泌物	3	0	0	0	0	
合 計			330	6	4	0	0		
平 均			110	2.0	1.3	0.0	0.0		
洗 眼 群 (3 匹平均)	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	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	2.0	0.7	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		
	合 計			110	2.0	0.7	0.0	0.0	

* : Draize 法による評価点

非洗眼群において、結膜の発赤が全例に見られたが、48 時間後に全て消失した。洗眼群においても同様の反応がみられた。角膜及び虹彩の刺激性変化は、非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。

以上の結果から、本検体は Kay and Calandra の分類により、ウサギの眼に対して極く軽度の刺激性を有すると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑤ 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.毒 C5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体 : ピカルブトラゾクス 10%フロアブル
組成；ピカルブトラゾクス原体 10.2%
水、界面活性剤等 89.8%

供試動物 : Hartley 系モルモット、5 週齢、体重：雌 284~328 g、
検体感作群 20 匹、対照群 10 匹、陽性対照群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間観察

試験方法 : [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；左腹側部を刈毛し、感作開始日に検体 0.2 mL を 2.4×2.4 cm のリント布に載せ、サージカルテープを用いて 6 時間閉塞貼付した。この操作を 7 日毎に 1 回、計 3 回行った。対照群には精製水、陽性対照物質感作群には DNCB 0.5 %液を用いて、同様の操作を行った。

惹起；右腹側部を刈毛し、最終感作の 14 日後に検体 0.2 mL をリント布(2.4×2.4 cm)に含浸させ、サージカルテープを用いて 6 時間閉塞貼付した。対照群には検体、陽性対照物質感作群には DNCB 0.1 %液で同操作を行った。

観察項目 : 惹起パッチ除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に確認し、Magnusson & Kligman の基準に従って評価した。

結 果 : 各観察時間における感作反応が認められた動物数を次頁に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)	
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間
感作	惹起	皮膚反応評点				皮膚反応評点							
		0		1	2	3	0	1	2	3			
検体	精製水	100 % 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
	100 % 検体	100 % 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
陽性対照	0.5 % DNCB	0.1 % DNCB	10	0	0	0	10	0	0	10	0	100	100

DNCB : 2, 4-ジニトロクロロベンゼン

検体処理群には、皮膚反応が認められなかった。一方、陽性対照群においては紅斑、浮腫等の明瞭な陽性反応がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) 0.7%粉剤

① 急性経口毒性試験

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体 : ピカルブトラゾクス 0.7%粉剤
組成 ; ピカルブトラゾクス 0.77%
 鉍物質微粉等 99.23%

供試動物 : Slc:Wistar 系ラット、8 週齢、体重：雌 133～136 g、1 群 5 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 固定用量法

投与方法 : 検体は 0.5w/v %CMC-Na 水溶液に懸濁させて、強制経口投与した。
投与前一晚絶食し、投与終了後約 3 時間後に給餌した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日並びに投与 7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、発現しなかった。

体重には、検体投与による変化は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 急性経皮毒性試験

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 C7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体 : ピカルブトラゾクス 0.7%粉剤
組成；ピカルブトラゾクス 0.77%
 鉱物質微粉等 99.23%

供試動物 : Slc:Wistar 系ラット、雄 10 週齢、雌 10 週齢、
 体重：雄 240～268 g、雌 159～166 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体をパッチ（ガーゼ及びアルミ箔製）に載せ、適当量の蒸留水で
 湿らせた後、剃毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目 : 中毒症状、皮膚反応及び生死を 14 日間観察した。投与開始日並
 びに投与 7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時
 に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状は認められなかった。

雌の 1 例において投与 7 日後までに体重減少がみられたが、その後は順調な増加推移を示した。この体重減少は、単発的発生であり、経皮投与によりしばしば認められる変化であるため、検体による毒性影響ではないと判断される。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

③ 皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 C8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

- 検体 : ピカルブトラゾクス 0.7%粉剤
組成；ピカルブトラゾクス 0.77%
鋳物質微粉等 99.23%
- 供試動物 : Kbl:NZW 系ウサギ、17 週齢、体重：雌 3.11 ~ 3.16 kg
1 群 3 匹
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 0.5 g の検体をリント布 (2.45×2.45 cm) に載せ、0.4 mL の蒸留水を用いて十分に湿らせた後、刈毛した動物の背部皮膚に暴露した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水及びティッシュペーパーで除去した。
- 観察項目 : 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間後に暴露部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高* 評点	判定時間 (貼付除去後の時間)			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	1	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	0.3	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

*：判定基準の最高評点

検体の投与部位では、貼付除去 1 時間後に全例に紅斑が認められたが、48 時間後までに全て消失した。刺激性の平均スコア (各観察時間の総合平均値) は、1 及び 24 時間後の紅斑・痂皮で、それぞれ 1.0 及び 0.3 と算出され、浮腫は 0.0 と算出された。

以上の結果から、皮膚一次刺激性 (PDII) は 0.1 と算出され、本検体のウサギの皮膚に対する刺激性の程度は、Gad and Chengelis の分類により軽微な刺激物に分類される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ 眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 C9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体 : ピカルブトラゾクス 0.7%粉剤
組成 ; ピカルブトラゾクス 0.77%
鋳物質微粉等 99.23%

供試動物 : Kbl:NZW 系ウサギ、11 週齢、体重 : 雌 2.12 ~ 2.36 kg
非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹

観察期間 : 最長 9 日間観察

試験方法 : 検体 0.1 mL 相当重量を右眼に適用した。洗眼群では適用 30 秒後に生理食塩液で洗眼した。

観察項目 : 投与 1、24、48、72 時間後及び 4 日後に、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従い採点した。ただし、その後も影響の残っている動物については回復するまで観察を行った。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁表のとおりである。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

項 目			最高* 評点	適用後の時間							
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4日	8日	9日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	-	-
			面積	4	NA	NA	NA	NA	NA	-	-
		虹彩		2	1	0	0	0	0	-	-
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	-	-
			浮腫	4	1	0	0	0	0	-	-
			分泌物	3	3	0	0	0	0	-	-
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0	0
			面積	4	NA	1	1	NA	NA	NA	NA
		虹彩		2	1	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	0
			浮腫	4	1	2	1	1	0	0	0
			分泌物	3	3	2	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0
			分泌物	3	2	1	0	0	0	0	0
合 計*			330	38	27	17	8	4	4	0	
平 均*			110	12.7	9.0	5.7	2.7	1.3	1.3	0	
洗 眼 群 (3匹 平均)	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0	-	-	
		面積	4	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	
	虹彩		2	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	
	結膜	発赤	3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	
		浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	
		分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	
	合 計			110	5.7	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-

* : Draize法による評価点。

- : 観察を行わなかった。

NA : 該当なし

非洗眼群では、投与1時間後に虹彩の充血、結膜の発赤、結膜の浮腫及び結膜の分泌物が認められ、投与24時間後に角膜混濁が認められたが、これらの変化は投与9日後までに消失した。洗眼群では、投与1時間後に虹彩の充血、結膜の発赤及び結膜の浮腫が認められたが、これらの変化は投与24時間後までに消失した。

以上の結果から、本検体は Kay and Calandra の分類により、ウサギの眼に対して中等度の刺激性を有すると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑤ 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体 : ピカルブトラゾクス 0.7%粉剤
組成；ピカルブトラゾクス 0.77%
 鋳物質微粉等 99.23%

供試動物 : Hartley 系モルモット、7 週齢、体重：雌 364～470 g、
検体感作群 20 匹とその対照群 10 匹、陽性対照群 10 匹とその対照群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間観察

試験方法 : [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；肩部を刈毛し、感作開始日に注射用水で懸濁させた検体 0.2 mL を 2×2 cm のパッチに載せ、伸縮性粘着テープを用いて 6 時間閉塞貼付した。この操作を 7 日毎に 1 回、計 3 回行った。陰性対照群には注射用水を用いて、同様の操作を行った。陽性対照群には 0.4 %DNCB (媒体は 80 %エタノール)、その対照群には 80 %エタノールを用いて、同様の操作を行った。

惹起；腹側部を刈毛し、最終感作の 14 日後に検体 0.2 mL 及び注射用水 0.2 mL を 2×2 cm のパッチに載せ、伸縮性粘着テープを用いてそれぞれ左右腹側部に 6 時間閉塞貼付した。対照群には検体、陽性対照群及びその対照群には 0.1 %DNCB を用いて同様の操作を行った。

観察項目 : 惹起パッチ除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に確認し、Magnusson & Kligman の基準に従って評価した。

結果 : 各観察時間における感作反応が認められた動物数を次頁に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

群		供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)		
			24 時間				48 時間				24 時間	48 時間	
			皮膚反応評点				皮膚反応評点						
感作	惹起	0	1	2	3	0	1	2	3				
検体	50% 検体	10% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
	溶媒 (注射用水)	10% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	-	-
陽性対照	0.4% DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	0	10	0	0	0	10	100	100
	溶媒 (80% エタノール)	0.1% DNCB	10	9	1	0	0	9	1	0	0	-	-

DNCB : 2,4-ジニトロクロロベンゼン、-: 該当せず

検体処理群には、皮膚反応が認められなかった。一方、陽性対照群においては紅斑、浮腫等の明瞭な陽性反応がみられた。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3) 20%顆粒水和剤

① 急性経口毒性試験

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体 : ピカルブトラゾクス 20%顆粒水和剤
組成 ; ピカルブトラゾクス原体 20.6%
鋳物質微粉、界面活性剤等 79.4%

供試動物 : Cri:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重：雌 196 ~ 202 g、1 群 6 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、強制経口投与した。投与前約 18 時間絶食し、投与終了後約 4 時間後に給餌した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日並びに投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	投与 15 分後から発現 投与 2 日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

投与 15 分後から自発運動の減少が、投与 30 分後によるめき歩行が認められた。これらの症状は投与 2 時間後にはすべて消失した。また、投与 1 日後に軟便が認められたが、投与 2 日後には消失した。

体重及び剖検に検体投与による影響は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 急性経皮毒性試験

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 C12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体 : ピカルブトラゾクス 20%顆粒水和剤
組成 ; ピカルブトラゾクス原体 20.6%
鋳物質微粉、界面活性剤等 79.4%

供試動物 : Crl:CD(SD)系ラット、8 週齢
体重 : 雄 260 ~ 263 g、雌 212 ~ 221 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体をリント布に載せ、剃毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目 : 中毒症状、皮膚反応及び生死を 14 日間観察した。投与開始日並びに投与 3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状は、発現しなかった。

体重には検体投与による変化は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

③ 皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 C13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

- 検体 : ピカルブトラゾクス 20%顆粒水和剤
 組成；ピカルブトラゾクス原体 20.6%
 鋳物質微粉、界面活性剤等 79.4%
- 供試動物 : J1a:JW ウサギ、18 週齢、体重：雌 3.33~3.46 kg、1 群 3 匹
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 粉碎した検体 0.5 g を 0.5 mL の注射用水で湿らせてリント布 (2.5×2.5 cm) に載せ、刈毛した動物の背部皮膚に暴露した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水で除去した。
- 観察項目 : 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に暴露部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高* 評点	判定時間 (貼付除去後の時間)			
			1 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
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	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

*：判定基準の最高評点

いずれの動物にも刺激性変化は認められなかった。刺激性の平均スコア (各観察時間の総合平均値) は、紅斑・痂皮、浮腫ともに 0.0 と算出された。

以上の結果から、皮膚刺激一次指数 (PII) は 0.0 と算出され、本検体のウサギの皮膚に対する刺激性の程度は、Draize 法により無刺激物に分類される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ 眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 C14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

- 検体 : ピカルブトランクス 20%顆粒水和剤
組成 ; ピカルブトランクス原体 20.6%
 鉍物質微粉、界面活性剤等 79.4%
- 供試動物 : J1a:JW ウサギ、15 週齢、体重：雌 2.59~2.82 kg
 非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 検体 0.1 g を左眼に適用した。洗眼群では、適用 30 秒後に注射用水で洗眼した。
- 観察項目 : 投与 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 法に従い採点した。
- 結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

項 目			最高* 評点	適用後の時間				
				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	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
合 計			330	28	8	0	0	
平 均			110	9.3	2.7	0.0	0.0	
洗 眼 群 (3 匹平均)	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	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.0	0.3	0.0	0.0	
		浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0	
		分泌物	3	1.7	0.0	0.0	0.0	
合 計			110	7.3	0.7	0.0	0.0	

* : Draize法による評価点

非洗眼群において、投与 1 時間後に結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全例に認められた。投与 24 時間後に分泌物が、投与 48 時間後に結膜発赤及び結膜浮腫がそれぞれ消失した。洗眼群の刺激反応は非洗眼群に比べて軽度であったことから、洗眼効果が確認された。

以上の結果から、本検体は Kay and Calandra の分類により、ウサギの眼に対して極く軽度の刺激性を有すると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑤ 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体 : ピカルブトラゾクス 20%顆粒水和剤
組成；ピカルブトラゾクス原体 20.6%
 鉍物質微粉、界面活性剤等 79.4%

供試動物 : Hartley 系雌モルモット、6 週齢、体重：324～410 g、
 検体感作群 20 匹、対照群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間観察

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；左側胴部を刈毛し、感作開始日に検体 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチに載せ、
ポリエチレンフィルムのテープを用いて 6 時間閉塞貼付した。この操作を 7
日毎に 1 回、計 3 回行った。対照群には注射用水を用いて、陽性対照群につ
いては、0.25%DNCB を用いて同様の操作を行った（陽性対照群については
2013 年 3 月 12 日から 5 月 30 日に同施設で実施された結果を記載した）。

惹起；右側胴部を刈毛し、最終感作の 14 日後に検体 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッ
チに載せ、ポリエチレンのテープを用いて 6 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起パッチ除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等
 を肉眼的に確認し、Magnusson & Kligman の基準に従って評価した。

結 果 : 各観察時間における感作反応が認められた動物数を次頁に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)	
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間
				皮膚反応評点				皮膚反応評点					
感作	惹起		0	1	2	3	0	1	2	3			
検体	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
	溶媒 (注射用水)	50% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
陽性対照	1% DNCB	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	0	0	0	10	100	100
		溶媒 (アセトン)		10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
	溶媒 (エタノール)	0.25% DNCB	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0
		溶媒 (アセトン)		5	0	0	0	5	0	0	0	0	0

DNCB : 2, 4-ジニトロクロロベンゼン

陽性対照は定期的実施されており、上の表には 2013 年 3 月 12 日から 5 月 30 日に実施した結果を記載した。

検体処理群には、皮膚反応が認められなかった。一方、陽性対照群においては紅斑、浮腫等の明瞭な陽性反応がみられた。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

IX. 動植物および土壌等における代謝・動態

〈代謝・動態試験一覧表〉

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝-I GLP	動物代謝 (標識) a. 排泄 バランス	ラット	本試験: 低用量 1 mg/kg 高用量 100 mg/kg 単回経口投与 96 時間排泄率測定	低用量予備 (%AR) 尿: 雄 7.5、雌 18.0 糞: 雄 81.8、雌 81.7 体内残留: 雄 0.2、雌 0.2 呼気への排泄: なし 低用量 (%AR) 尿: 雄 10.6、雌 8.9 糞: 雄 81.7、雌 84.1 体内残留: 雄 0.2、雌 0.3 総回収率: 雄 92.9、雌 93.6 高用量 (%AR) 尿: 雄 2.9、雌 1.6 糞: 雄 95.7、雌 95.7 体内残留: 雄 0.1、雌 0.1 総回収率: 雄 98.7、雌 97.4	(2013 年)	代-18
	動物代謝 (標識) b. 血中動態		低用量 1 mg/kg 高用量 100 mg/kg 単回経口投与 72 時間血中濃度測定	低用量血漿パラメータ C _{max} (µg eq./g) : 雄 0.039 雌 0.039 T _{max} (h) : 雄 1、雌 1 AUC _{inf} (µg·h/g) : 雄 0.485 雌 0.566 T _{1/2} (h) : 雄 10.5、雌 13.8 高用量血漿パラメータ C _{max} (µg eq./g) : 雄 0.706 雌 0.763 T _{max} (h) : 雄 4、雌 6 AUC _{inf} (µg·h/g) : 雄 11.3 雌 7.99 T _{1/2} (h) : 雄 9.7、雌 5.3		代-23
	動物代謝 (標識) c. 組織分布		低用量 1 mg/kg 高用量 100 mg/kg 単回経口投与 96 時間組織分布測定	低用量: 大半の組織内濃度は投与後 2 時間が最も高い。 肝臓: (0.911~1.46 µg eq./g) 組織中濃度の半減期: 1.1~245.4 時間 高用量: 大半の組織内濃度は投与後 6 時間が最も高い。 肝臓: (17.4~23.3 µg eq./g) 組織中濃度の半減期: 2.9~26.1 時間 投与後 96 時間での体内残留 0.05~0.25% AR。		代-26
	動物代謝 (標識) d. 胆汁排泄		低用量 1 mg/kg 高用量 100 mg/kg 単回経口投与 24 時間(低用量) 48 時間(高用量) 胆汁排泄測定	胆汁排泄率 (%AR) 低用量: 雄 80.1、雌 76.9 高用量: 雄 22.7、雌 13.8 吸収率 (%AR) 低用量: 雄 90.6、雌 85.9 高用量: 雄 24.7、雌 14.7		代-30

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
(続き) 代謝-I GLP	動物代謝 (標識) e. 排泄物 中代謝物	ラット	低用量 1 mg/kg 高用量 100 mg/kg 単回経口投与 尿、糞代謝物分析	低用量 尿中代謝物： 糞中代謝物： ピカルブトラゾクス (2.2~2.7% AR) 高用量 糞中代謝物： ピカルブトラゾクス (66.9~78.3% AR)	(2013 年)	代-32
	動物代謝 (標識) f. 胆汁中 代謝物		低用量 1 mg/kg 高用量 100 mg/kg 単回経口投与 24 時間(低用量) 24 時間(高用量) 胆汁中代謝物分析	低用量胆汁中代謝物： 高用量胆汁中代謝物：		代-34
	動物代謝 (標識) g. 組織中 代謝物		低用量 1 mg/kg 単回経口投与 2 時間 組織中代謝物分析 (血漿、肝臓、腎臓、 脂肪)	同定された代謝物 血漿： ピカルブトラゾクス、 肝臓 ピカルブトラゾクス、 腎臓： ピカルブトラゾクス、 脂肪中代謝物： ピカルブトラゾクス、		代-36

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝-2 GLP	動物代謝 (標識) a. 排泄 バランス	ラット	低用量 1 mg/kg 単回経口投与 96 時間排泄率測定	低用量 (%AR) 尿：雄 9.0、雌 12.0 糞：雄 86.4、雌 82.0 体内残留：雄 0.2、雌 0.3 呼気：雄 0.1、雌 0.1 総回収率：雄 96.0、雌 95.1	(2013 年)	代-39
	動物代謝 (標識) b. 血中動態		低用量 1 mg/kg 単回経口投与 72 時間血中濃度測定	低用量血漿パラメータ C _{max} (µg eq./g) : 雄 0.037、 雌 0.062 T _{max} (h) : 雄 6、雌 1 AUC _{inf} (µg·h/g) : 雄 0.659 雌 0.904 T _{1/2} (h) : 雄 13.9、雌 18.7		代-43
	動物代謝 (標識) c. 排泄物 中代謝物		低用量 1 mg/kg 単回経口投与 尿、糞代謝物分析	低用量 尿中代謝物： TZ-7-3 (0.2~0.6% AR) TY-7 (4.2~4.3% AR) TZ-9 (0.2~1.1% AR) 糞中代謝物： ピカルブトラゾクス (2.8~3.9% AR)		代-45
代謝-3 GLP	植物代謝 (標識)	きゅうり	SC 化した標識体をポット植えの植物に茎葉散布し、処理後経時的に各部位を採取、採取試料の残留物を分析 通常薬量 2 回処理：単回あたり 200 g a.i./ha の薬量で開花期および果実着生初期の植物に 2 回散布	通常薬量 2 回処理： 各時点での TRR(親換算 mg/kg) 成熟果実：0 日後 0.198、 7 日後 0.018、14 日後 0.004、 29 日後 0.001 未成熟果実：7 日後 0.068、 14 日後 0.011、29 日後 0.002 葉：0 日後 13.645、7 日後 5.203、 14 日後 6.954、29 日後 2.415 各部位の主要残留物(%TRR) 成熟果実： ピカルブトラゾクス(16.2-97.0) 未成熟果実： ピカルブトラゾクス(19.6-89.8) 葉： ピカルブトラゾクス(86.9-96.6) 定量された残留物 ピカルブトラゾクス	日本曹達 (2014 年)	代-49

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
(続き) 代謝-3 GLP	植物代謝 (標識)	きゅうり	通常薬量単回処 理：200 g a.i./ha の 薬量で果実着生初 期の植物に単回散 布 代謝物の定性分析 用に高薬量 2 回処 理 (800 g a.i./ha) も実施	通常薬量単回処理： 各時点での TRR(親換算 mg/kg) 成熟果実：0 日後 0.171、 7 日後 0.020、14 日後 0.003、 29 日後 0.001 未成熟果実：0 日後 0.479、 7 日後 0.028、14 日後 0.007、 29 日後 0.001 葉：0 日後 12.576、7 日後 5.459、 14 日後 5.914、29 日後 2.592 各部位の主要残留物(%TRR) 成熟果実： ピカルブトラゾクス(20.7-99.2) 未成熟果実： ピカルブトラゾクス(78.8-99.6) 葉： ピカルブトラゾクス(90.8-100.2) 定量された残留物 ピカルブトラゾクス	日本曹達 (2014 年)	代-49
代謝-4 GLP	植物代謝 (標識)	きゅうり	SC 化した標識体 を単回あたり 150 g a.i./ha の薬量(通 常薬量)でポット 植えの開花期およ び果実着生初期の 植物に 2 回茎葉散 布し、処理後経時 的に各部位を採 取、採取試料の残 留物を分析 移行性の評価用に 通常薬量 2 回部分 処理、代謝物の定 性分析用に高薬量 2 回処理 (600 g a.i./ha) も実施	通常薬量 2 回処理： 各時点での TRR(親換算 mg/kg) 果実：0 日後 0.193、1 日後 0.237、 3 日後 0.105、7 日後 0.022、 14 日後 0.023 葉：0 日後 18.691、1 日後 14.713、 3 日後 17.036、7 日後 16.740、 14 日後 16.488 各部位の主要残留物(%TRR) 果実： ピカルブトラゾクス(78.1-95.9) 葉： ピカルブトラゾクス(84.0-93.0)、 定量された残留物 ピカルブトラゾクス 部分処理において、非処理部位へ の有意な移行性は認められず。	日本曹達 (2011 年)	代-59

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代謝-5 GLP	植物代謝 (標識)	水稻	粉剤とした標識体を 11.2 mg a.i./kg の割合で育苗箱土壌に混和処理し、植物を播種、処理 20 日後に植物を栽培土壌に移植、処理後経時的に各部位を採取、採取試料の残留物を分析	各時点での TRR(親換算 mg/kg) 20 日後茎葉(幼苗) : 1.247 104 日後茎葉(青刈り) : 0.003 143 日後稲わら : 0.028 143 日後籾殻 : 0.007 143 日後ぬか : 0.002 143 日後白米 : <0.001 各部位の主要残留物(%TRR) 20 日後幼苗 104 日後青刈り : 143 日後稲わら : 143 日後籾殻 : 定量された残留物 ピカルブトラゾクス、	日本曹達 (2011 年)	代-69
代謝-6 GLP	植物代謝 (標識)	しょうが	顆粒水和剤とした標識体を葉しょうがの時期のポット植えの植物の栽培土壌に対し単回あたり 6000 g a.i./ha の割合で 3 回灌注処理し、処理後経時的に可食根を採取、採取試料の残留物を分析	各時点での可食根の TRR(親換算 mg/kg) 0 日後 0.567、7 日後 0.916、 30 日後 1.312、79 日後 1.494 主要残留物(%TRR) ピカルブトラゾクス(42.8-90.8) 定量された残留物 ピカルブトラゾクス	日本曹達 (2013 年)	代-75
代謝-7 GLP						代-82

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝-8 非 GLP						代-86
代謝-9 GLP	土壤中動態 (好氣的湛水土壌) (標識)	土壌 (日本土壌) 茨城県	好氣的条件下 100 g a.i./ha 0.094 mg/kg 乾土換 算で添加 185 日間経時的に 測定	ピカルブトラゾクスの半減期： 水相 DT50：<1日 DT90：<1日 土壌相 DT50：15日 DT90：167日 (全系は算出せず) CO ₂ 発生率(135日)：3.6% AR 主たる残留物： ピカルブトラゾクス、 抽出残渣： 大部分は および に存在	日本曹達 (2014年)	代-88
代謝-10 GLP	土壤中動態 (好氣的湛水土壌) (標識)	土壌 (日本土壌) 茨城県	好氣的条件下 100 g a.i./ha 0.108 mg/kg 乾土換 算で添加 181 日間経時的に 測定	ピカルブトラゾクスの半減期： DT50：12.9日 DT90：176日 CO ₂ 発生率(181日)：25.9% AR 主たる残留物： ピカルブトラゾクス、 抽出残渣： 大部分は および に存在	HLS ^{*2} (2014年)	代-97

*2: Huntingdon Life Sciences、英国

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝-11 GLP	土壌中動態 (好氣的土壌) (標識)	土壌 (日本土壌) 茨城県	好氣的条件下 6.1 mg a.i./kg 乾土 換算添加 180 日間経時的に 測定	ピカルブトラゾクスの半減期： DT50：81 日 DT90：270 日 CO ₂ 発生率(180 日)： 4.9% AR 主たる残留物： ピカルブトラゾクス、 抽出残渣： 大部分は 存在	HLS ^{*1} (2013 年)	代-105
代謝-12 GLP	土壌中動態 (好氣的土壌) (標識)	土壌 (日本土壌) 茨城県	好氣的条件下 6.26 mg a.i./kg 乾土 換算で添加 180 日間経時的に 測定	ピカルブトラゾクスの半減期： DT50：64 日 DT90：211 日 CO ₂ 発生率(180 日)： 4.6% AR 主たる残留物： ピカルブトラゾクス、 抽出残渣： 大部分は 存在	HLS ^{*1} (2012 年)	代-113
代謝-13 GLP						代-121

*1: Huntingdon Life Sciences、英国

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝-14 GLP						代-128
代謝-15 GLP	水中動態 (加水分解) (標識)	pH 4、7 および 9の 緩衝液	0.16 mg/L 溶液 pH 4 : 15°C (30 日間測定) 25°C (7 日間測定) 35°C (2 日間測定) pH 7 および 9 : 25°C (30 日間測定) 35°C (17 日間測定) 45°C (3 日間測定)	ピカルブトラゾクスの半減期 (25°C アレニウス式より算出) : pH 4 : 1.08 日 pH 7 : 18.8 日 pH 9 : 21.7 日 主たる残留物 : ピカルブトラゾクス、	HLS ^{*2} (2013 年)	代-138
代謝-16 GLP	水中動態 (水中光分解) (標識)	蒸留水 および 自然水	蒸留水: 0.151 mg/L 自然水: 0.155 mg/L キセノンランプ ¹ 光強度 蒸留水: 299 W/m ² 自然水: 300.5 W/m ² 測定波長範囲: 300~800 nm 照射日数: 240 時間	ピカルブトラゾクスの半減期 (東京太陽光下の推定値) 蒸留水: DT50: 5.6 時間 DT90: 4.1 日 自然水: DT50: 4.2 時間 DT90: 7.0 日 CO ₂ 発生率(240 時間): 蒸留水: 3.3% AR 自然水: 2.7% AR 主たる残留物: ピカルブトラゾクス、	日本曹達 (2013 年)	代-147

^{*1}: PTRL West、米国

^{*2}: Huntingdon Life Sciences、英国

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝-17 GLP	水中動態 (水中光分解) (標識)	蒸留水 および 自然水	蒸留水：0.155 mg/L 自然水：0.148 mg/L キノンランプ* 光強度 蒸留水：300.5 W/m ² 自然水：301 W/m ² 測定波長範囲： 300～800 nm 照射日数：240 時間	ピカルブトラゾクスの半減期 (東京太陽下の推定値) 蒸留水：DT50：4.1 時間 DT90：5.1 日 自然水：DT50：3.9 時間 DT90：6.1 日 CO ₂ 発生率(240 時間)： 蒸留水：0.7% AR 自然水：0.4% AR 主たる残留物： ピカルブトラゾクス、	日本曹達 (2014 年)	代-159
代謝-18 GLP	水中動態 (水中光分解) (標識)	蒸留水 および 自然水	蒸留水：0.148 mg/L 自然水：0.150 mg/L キノンランプ* 光強度 蒸留水：297.5 W/m ² 自然水：297 W/m ² 測定波長範囲： 300～800 nm 照射日数：240 時間	ピカルブトラゾクスの半減期 (東京太陽光下の推定値) 蒸留水：DT50：3.3 時間 DT90：3.6 日 自然水：DT50：2.8 時間 DT90：6.3 日 CO ₂ 発生率(240 時間)： 蒸留水：0.2% AR 自然水：0.1% AR 主たる残留物： ピカルブトラゾクス、	日本曹達 (2012 年)	代-171
代謝-19 GLP	土壌吸着 (標識)	土壌 (日本 1 土 壌および 米国 5 土壌) 茨城 Hidalgo Mutchler Mt Pulaski Wickham Porterville	0.3、0.1、0.03、0.01 および 0.003 mg/L の 0.01 M CaCl ₂ 溶液 30 mL を 1 g の土壌に添 加 25°C で 2 時間振と う	吸着係数 K _F ^{ads} ：24.0～93.0 平均 45.0 K _{Foc} ^{ads} ：1337～5999 平均 3471 脱着係数 K _F ^{des} ：52.5～133.3 平均 83.4 K _{Foc} ^{des} ：2456～17404 平均 7686	日本曹達 (2013 年)	代-183

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝-20 GLP						代-189
代謝-21 GLP	生物濃縮性 (魚類濃縮性) (標識)	ブルー ギル	低濃度区 (設定濃度) 0.5 µg/L 高濃度区 (設定濃度) 5.0 µg/L 取込期間 18 日 排泄期間 11 日 魚体中の放射能濃 度を可食部、非可 食部に分けて測定 魚体中脂質濃度測 定	試験区濃度(実測値) 低濃度区 : 0.45 µg/L 高濃度区 : 4.04 µg/L 魚体中脂質濃度 非可食部 : 5.5~9.2% 可食部 : 2.5~3.2% BCFss (取込 14 日目の魚体中平均 濃度(魚、4 尾の平均)) 低濃度 : 69(可食部)、 393(非可食部)、 248(全体) 高濃度 : 86(可食部)、 394(非可食部)、 257(全体) BCFk 低濃度 : 84(可食部)、 485(非可食部)、302(全体) 高濃度 : 83(可食部)、 496(非可食部)、307(全体)	Wildlife Int. ^{*2} (2013 年)	代-193

*2: Wildlife International、米国

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈代謝物一覧〉

由来	略称	化学名	構造式
親化合物	ピカルブトゾックス NF-171 DS-7097	tert-ブチル-(6-[[[Z)-(1-メチル-1H-5- テトラゾリル)(フェニル)メチレン]アミノ]オキシ メチル}-2-ヒリジール)カルバマート	
植物 水中光			
動物			
動物			
加水 土壌			
動物			
植物			
水中光 動物			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

由来	略称	化学名	構造式
水中光			
動物			
水中光 土壌			
水中光			
土壌 植物			
植物			
動物			
動物			
動物			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

由来	略称	化学名	構造式
動物			
動物			
植物 土壌 水中光			
植物 土壌			
水中光			
水中光			
水中光			
水中光			
動物			
水中光			
水中光			
水中光			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝分解試験に用いた標識化合物>

親化合物であるピカルブトラゾクス (NF-171) については以下の3種類の標識化合物を代謝動態試験および環境化学試験に用いた。これらの標識化合物は Quotient Bioresearch 社 (英国) で合成した。

をそれぞれ標識した。

ピカルブトラゾクスの代謝物である については
をそれぞれ標識した を環境化学試験に用いた。これらの標識体は、日本曹達 (株) にて合成した。また、 を合成し、環境化学試験に用いた。 については、Quotient Bioresearch 社で合成した。

1. [^{14}C]ピカルブトラゾクス : 標識体I

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. [¹⁴C]ピカルブトランクス：標識体II

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. [¹⁴C]ピカルブトラソクス：標識体III

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

5. : 標識体V

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

1. 動物代謝に関する試験

1) [¹⁴C]ピカルブトラゾクスのラットにおける代謝試験

(資料 No. 代謝-1)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

供試標識化合物:

化学名: *tert*-ブチル(6-{{(Z)-(1-メチル-1*H*-5-テトラゾリル)(フェニル)メチレン}アミノキシメチル}-2-ピリジル)カルバマート

1.		¹⁴ C]ピカルブトラゾクス 比放射能: 放射化学的純度: *: ¹⁴ C標識位置
----	--	--

標識位置の選択の理由:

供試動物:

ラット (Sprague-Dawley CD (SD)、投与時に 6~11 週齢)

体重: 雄 (186~333g)、雌 (185~285g)

実験群:

ピカルブトラゾクスの標識体を下表に示す各実験群でラットに投与した。経口経路を当該化合物の人への暴露経路と想定されるものとして選択した。投与量は亜急性毒性試験を基に、低用量を無毒性量 (NOEL: 1 mg/kg)、高用量を最小毒性量 (LOEL: 100 mg/kg) として、2 用量を選択した。

低用量の投与薬液は、標識体ピカルブトラゾクスを同位体希釈せずに使用した。標識体ピカルブトラゾクスを分取し、窒素気流下で溶媒を除去し、固体を超音波とマグネチックスターラーで 5%アラビアゴム水溶液に懸濁した。

高用量の薬液の調製は、標識体ピカルブトラゾクスを非標識体で希釈し、低用量の薬液と同様に処理し、5%アラビアゴム水溶液に懸濁した。

実験群	標識位置 比放射能	供試動物数 (体重範囲)*	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
1	標識 雌雄共:	雄 1 匹 (220 g) 雌 1 匹 (202 g)	低用量 雄: 0.9 雌: 0.9	単回経口	96 時間、尿、糞排泄率 96 時間後屍体残留 呼気への排泄確認

*: 投与時の体重範囲

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

実験群	標識位置 比放射能	供試動物数 (体重)*	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
2	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (222~232 g) 雌 4 匹 (200~218 g)	低用量 雄: 0.96~0.97 雌: 0.95~0.96	単回経口	96 時間、尿、糞排泄率 96 時間後組織内分布 尿糞定量
3	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (212~231 g) 雌 4 匹 (204~218 g)	高用量 雄: 103.1~104.2 雌: 102.8~104.0	単回経口	96 時間、尿、糞排泄率 96 時間後組織内分布 尿糞定量
4	標識 雌雄共:	雄 12 匹 (218~242 g) 雌 12 匹 (204~221 g)	低用量 雄: 0.95~0.96 雌: 0.95~0.96	単回経口	72 時間、 血中(全血、血漿) 濃度 10 群で再実験
5	標識 雌雄共:	雄 12 匹 (202~230 g) 雌 12 匹 (204~223 g)	高用量 雄: 100.9~102.2 雌: 100.8~102.3	単回経口	72 時間、 血中(全血、血漿) 濃度 11 群で再実験
6	標識 雌雄共:	雄 12 匹 (201~224 g) 雌 12 匹 (200~228 g)	低用量 雄: 1.02~1.03 雌: 1.01~1.04	単回経口	2、6、12、24 時間後 組織内分布(各時点 3 匹) 組織定量
7	標識 雌雄共:	雄 12 匹 (202~219 g) 雌 12 匹 (197~224 g)	高用量 雄: 89.4~91.5 雌: 88.5~90.3	単回経口	6、12、24、48 時間後 組織内分布(各時点 3 匹)
8	標識 雌雄共:	雄 5 匹 (288~333 g) 雌 5 匹 (224~262 g)	低用量 雄: 1.07~1.11 雌: 1.03~1.08	単回経口	24 時間、胆汁排泄率 胆汁定量
9	雌: 雄:	雄 5 匹 (306~322 g) 雌 5 匹 (221~285 g)	高用量 雄: 88.4~89.3 雌: 108.0~109.6	単回経口	48 時間、胆汁排泄率 胆汁定量
10	標識 雌雄共:	雄 28 匹 (191~211 g) 雌 28 匹 (186~221 g)	低用量 雄: 0.95~0.99 雌: 0.96~0.98	単回経口	72 時間、 血中(全血、血漿) 濃度
11	標識 雌雄共:	雄 28 匹 (186~216 g) 雌 28 匹 (185~219 g)	高用量 雄: 92.8~95.1 雌: 92.0~95.3	単回経口	72 時間、 血中(全血、血漿) 濃度

*: 投与時の体重範囲

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

a. 排泄バランス (実験群 : 1、2、3)

実験方法 :

予備実験 (1群) として [^{14}C]ピカルブトラゾクスを 1 mg/kg でラット (各性 1 匹) に単回強制経口投与した。尿は投与後 0~6、6~12、12~24 時間、その後 24 時間間隔で 96 時間まで採取した。糞は、24 時間間隔で 96 時間まで採取した。呼気は 24 時間間隔で 96 時間まで、
 を入れた 2 連結の捕集液を通し、採取した。各ケージの内側を水で 24 時間毎に洗浄した。動物は投与後 96 時間に屠殺した。

本実験は、 [^{14}C]ピカルブトラゾクスを 1 mg/kg (2群) または 100 mg/kg (3群) でラット (各性 4 匹) に単回強制経口投与した。尿は投与後 0~6、6~12、12~24 時間、その後 24 時間間隔で 96 時間まで採取した。糞は、24 時間間隔で 96 時間まで採取した。投与後 96 時間にラットを屠殺し、下記の臓器または組織を採取した。屠殺直前、動物にイソフルランで軽微な麻酔をかけ、血液を心臓穿刺によりヘパリン処理したチューブに採取した。一部を全血中の放射能濃度測定およびパックドセルボリューム (ヘマトクリット) 測定のため分取した。その残りを遠心分離して血漿を採取し、全血および血漿の放射能分析を行った。血球のデータは、全血中の濃度とヘマトクリットから算出した。尿は直接、糞は
 2 回、
 2 回、
 1 回で抽出し、残りを抽出残渣として放射能を測定した。組織は一部もしくは全量を溶解または燃焼処理して放射能を測定した。

放射能測定を実施した臓器または組織 :

副腎、骨 (大腿)、骨髓、脳、脂肪 (腹部)、消化管および内容物、心臓、腎臓、
 肝臓、肺、筋肉 (大腿)、卵巣 (雌)、下垂体、膵臓、前立腺 (雄)、屍体、皮膚 (背部)、
 脾臓、精巣 (雄)、胸腺、甲状腺および子宮 (雌)

試験結果 :

各投与実験における排泄バランスを以下に示す。数値は投与量に対する回収率 (%AR) で表す。

単位 : %AR

投与群	1群		2群		3群		
	1 mg/kg		1 mg/kg		100 mg/kg		
採取時間 (h)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
尿	0~6	2.3	4.5	3.1	2.0	0.4	0.2
	6~12	2.7	7.0	3.9	3.4	1.0	0.4
	12~24	1.5	4.6	2.4	2.2	1.0	0.6
	24~48	0.7	1.4	0.9	1.1	0.5	0.3
	48~72	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1
	72~96	0.1	0.2	0.1	0.1	<0.1	<0.1
	小計	7.5	18.0	10.6	8.9	2.9	1.6
ケージ洗浄液	0.2	1.5	0.4	0.4	0.1	0.1	
糞	0~24	68.9	69.6	70.1	71.8	87.6	87.6
	24~48	12.4	11.2	10.5	11.0	7.4	7.5
	48~72	0.5	0.7	0.9	1.1	0.5	0.5
	72~96	nd	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1
	小計	81.8	81.7	81.7	84.1	95.7	95.7
体内残留	0.2*	0.2*	0.2	0.3	0.1	0.1	
呼気	nd	nd	-	-	-	-	
総計	89.7	101.4	92.9	93.6	98.7	97.4	

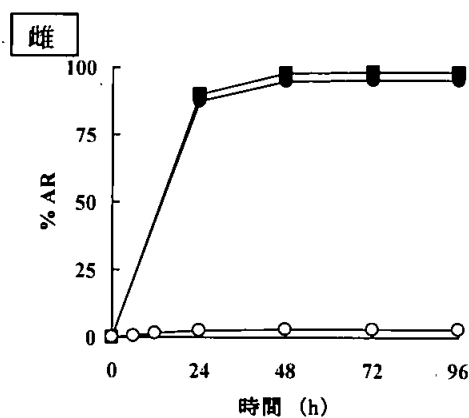
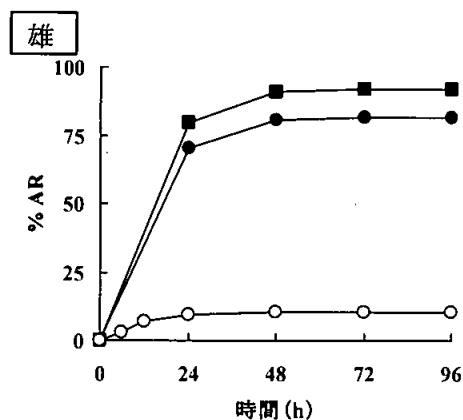
nd: 不検出

*: 屍体として処理

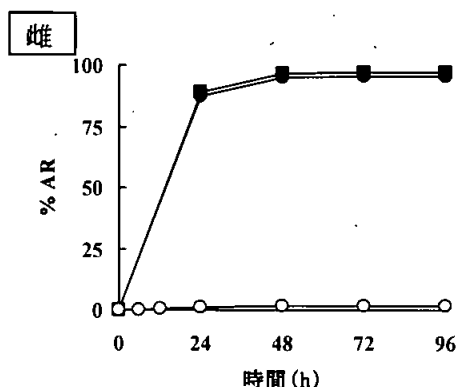
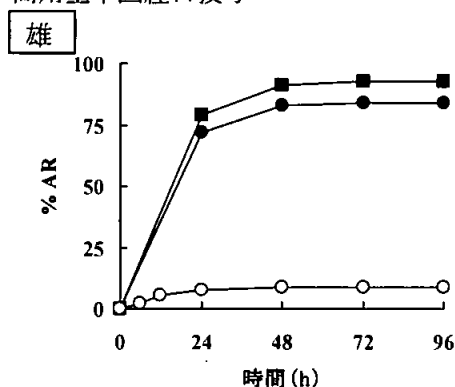
-: 該当なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

低用量単回経口投与



高用量単回経口投与



○ : 尿、● : 糞、■ : 尿糞合計

予備実験 (1群) で [^{14}C]ピカルブトラゾクスを 1 mg/kg で雄 1 匹、雌 1 匹に単回経口投与した後、96 時間で尿への排泄が、7.5~18.0% AR、糞への排泄が 81.7~81.8% AR であった。ほとんどの放射能が 0~48 時間で排泄され、回収された放射能は 88% AR 以上であった。呼気中の放射能は、検出限界未満であった。これらの結果を基に、呼気の観察は、排泄バランスの本実験では実施しないこととした。投与後 96 時間の解剖で、屍体へ残留は投与量の 0.5% 未満であった。

[^{14}C]ピカルブトラゾクスを 1 mg/kg で単回経口投与した (2群)。投与後 96 時間で、尿中排泄は、雄、雌それぞれ 10.6% AR および 8.9% AR であった。ほとんどの尿中放射能は 0~48 時間で排泄された (雄: 10.3% AR、雌: 8.7% AR)。糞中排泄は、雄、雌それぞれ 81.7% AR および 84.1% AR であった。ほとんどの糞中放射能は 0~48 時間で排泄された (雄: 80.6% AR、雌: 82.7% AR)。放射能の総排泄は速く、0~48 時間で 90.9~91.4% AR が排泄された。

[^{14}C]ピカルブトラゾクスを 100 mg/kg で単回経口投与した (3群)。投与後 96 時間で、尿中排泄は雄、雌それぞれ 2.9% AR および 1.6% AR であった。尿中放射能のほとんどが 0~48 時間 (雄: 2.8% AR、雌: 1.5% AR) で排泄された。96 時間までの糞中排泄は雄、雌共に 95.7% AR であった。糞中放射能の大部分は、0~48 時間 (雄: 95.1% AR、雌: 95.2% AR) で排泄された。放射能の総排泄は 0~48 時間で雄、雌それぞれ 97.9% AR および 96.7% AR が

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

排泄され、速かった。

低用量および高用量投与後 96 時間の屠殺時における各組織中の放射能濃度(親化合物換算濃度: $\mu\text{g eq./g}$) および投与量に対する割合 (%AR) を以下に示す。

単位: $\mu\text{g eq./g}$, (% AR)

組織	低用量 単回経口 (1 mg/kg)				高用量 単回経口 (100 mg/kg)			
	雄		雌		雄		雌	
血漿	nc		nc		nd		nd	
全血	0.003	(0.02)	0.002	(0.02)	nc		nc	
血球	0.007	(0.02)	0.004	(0.02)	nc		nc	
脳	nc		nd		nd		nd	
心臓	nc		nc		nd		nc	
腎臓	0.004	(0.00)	0.003	(0.00)	0.136	(0.00)	0.059	(0.00)*
肝臓	0.016	(0.10)	0.028	(0.13)	0.355	(0.02)	0.265	(0.01)
肺	nc		0.002	(0.00)	nd		nd	
膵臓	nc		nc		nd		nd	
脾臓	0.002	(0.00)	0.003	(0.00)	nc		nd	
副腎	nd		nd		nd		nd	
下垂体	nd		nd		nd		nd	
胸腺	nd		nd		nd		nd	
甲状腺	nd		nd		nd		nd	
前立腺/卵巣	nc		nd		nd		nd	
精巣/子宮	nd		0.001	(0.00)	nd		nd	
骨(大腿)	nc		nc		nd		nd	
骨髓	nd		nc		nd		nd	
脂肪(腹部)	nc		nc		0.121	(0.01)	0.265	(0.02)
消化管および内容物	0.005	(0.07)	0.005	(0.06)	0.231	(0.03)	0.108	(0.02)
筋肉(大腿)	nd		nc		nd		nd	
皮膚(背部)	0.001	(0.03)	0.001	(0.01)	0.045	(0.01)	nd	
屍体	nd		nd		nd		nd	

nd: 不検出、*: 申請者計算

nc: 計算せず (試料の 50%以上が検出限界未満のため)

低用量投与 96 時間後の組織中の放射能濃度は低く、最も高い濃度は肝臓で測定され、雄、雌それぞれ 0.016 $\mu\text{g eq./g}$ および 0.028 $\mu\text{g eq./g}$ であった。全血中の濃度は 0.002~0.003 $\mu\text{g eq./g}$ であったが、血漿では、試料の 50%以上が検出限界未満であったため、濃度の計算は出来なかった。その他の全ての組織中の放射能濃度は 0.01 $\mu\text{g eq./g}$ 未満、不検出もしくは計算出来なかった。

高用量投与 96 時間後、放射能濃度は肝臓で最も高く (雄: 0.355 $\mu\text{g eq./g}$ 、雌: 0.265 $\mu\text{g eq./g}$)、次いで消化管 (雄: 0.231 $\mu\text{g eq./g}$ 、雌: 0.108 $\mu\text{g eq./g}$)、脂肪 (雄: 0.121 $\mu\text{g eq./g}$ 、雌: 0.265 $\mu\text{g eq./g}$) そして腎臓 (雄: 0.136 $\mu\text{g eq./g}$ 、雌: 0.059 $\mu\text{g eq./g}$) であった。その他の組織中の放射能濃度は、0.05 $\mu\text{g eq./g}$ 未満もしくは不検出であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

b. 血中動態 (実験群 : 4、5、10、11)

実験方法 :

ラット 24 匹 (各群、雄 12 匹、雌 12 匹) に [^{14}C]ピカルブトラゾクスを 1 mg/kg (4 群) または、100 mg/kg (5 群) で単回経口投与した。各群の動物を、8 匹 (各性 4 匹) の 3 つのサブグループに分割した。通常の血液試料 (0.4 mL) は尾部より採取し、最終血液試料は心臓穿刺で採取した。血液試料は、各群から以下のように、ヘパリン処理したチューブに採取した。

全体の採取スケジュール: 投与前、0.5、1、2、3、4、6、9、12、15、24、48、72 時間

この動態実験 (4 群および 5 群) の全血および血漿中の放射能濃度は、検出限界またはその付近であった。その原因として測定された容量およびこれらの実験で採取した連数では、有効なデータを得るには不適當であったと考えた。よって、試料容量を増やしてこれらの実験をやり直した (10 群および 11 群)。なお、4 および 5 群の結果は本抄録には示さない。

[^{14}C]ピカルブトラゾクスを 56 匹の動物 (各群 雄 28 匹、雌 28 匹) に 1 mg/kg (10 群) または、100 mg/kg (11 群) で単回経口投与した。各群の動物は、8 匹 (各性 4 匹) を 7 つのサブグループに分割した。通常の血液試料 (約 1 mL) は尾静脈から採取し、最終血液試料は心臓穿刺によって採取した。血液試料は、各群より以下の時間に、ヘパリン処理したチューブに採取した。

サブグループ 1 :	投与前、9 時間
サブグループ 2 :	0.5、12 時間
サブグループ 3 :	1、15 時間
サブグループ 4 :	2、24 時間
サブグループ 5 :	3、48 時間
サブグループ 6 :	4、72 時間
サブグループ 7 :	6 時間

全体の採取スケジュール: 投与前、0.5、1、2、3、4、6、9、12、15、24、48、72 時間

採取した全血から一部を採取後、残りを遠心分離によって血漿と血球に分離して血漿を採取した。血漿は直接、全血は燃焼後放射能を測定した。

試験結果 :

被験物質の単回経口投与における血漿および全血中放射能濃度の経時変化を次頁に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

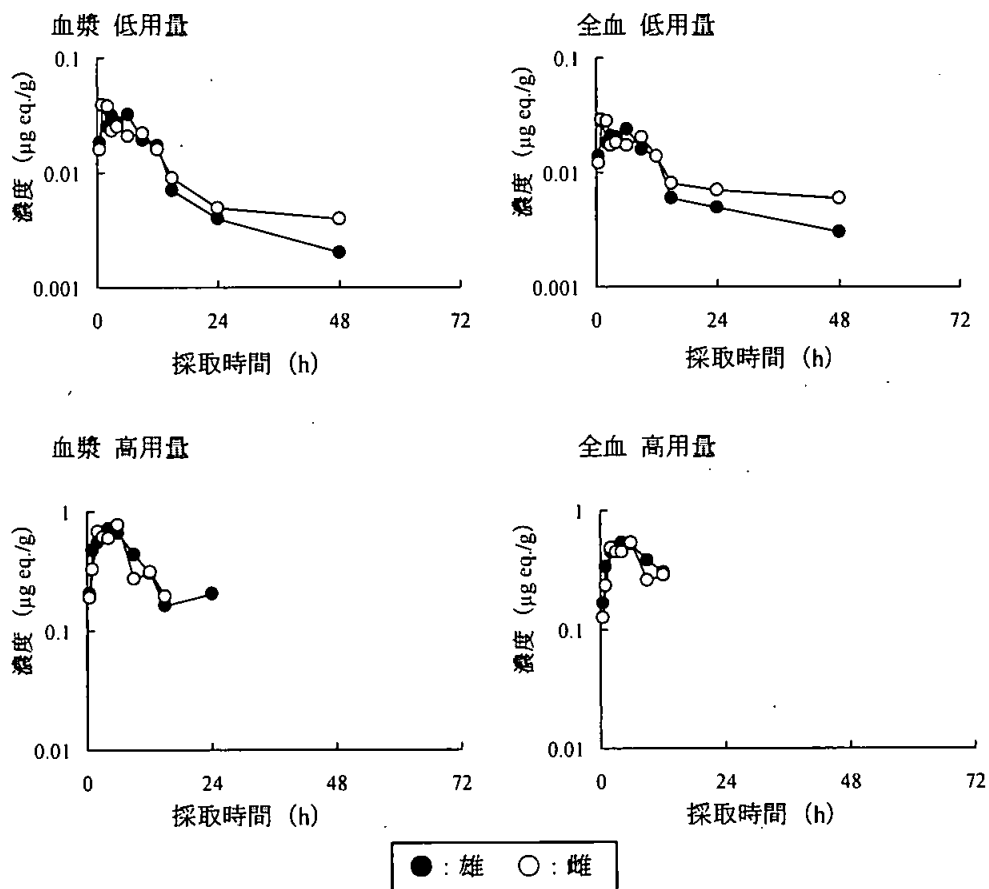
[¹⁴C]ピカルブトラソクス投与における血漿および全血中放射能濃度の経時変化

単位：μg eq/g

採取時間 (h)	低用量 単回経口 (1 mg/kg)				高用量 単回経口 (100 mg/kg)			
	血漿		全血		血漿		全血	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
0.5	0.018	0.016	0.014	0.012	0.205	0.193	0.169	0.125
1	0.039	0.039	0.028	0.029	0.477	0.327	0.335	0.234
2	0.025	0.038	0.018	0.028	0.552	0.671	0.447	0.490
3	0.031	0.023	0.021	0.017	0.623	0.618	0.479	0.454
4	0.027	0.025	0.020	0.018	0.706	0.601	0.540	0.445
6	0.032	0.021	0.024	0.017	0.662	0.763	0.523	0.537
9	0.019	0.022	0.016	0.020	0.436	0.277	0.382	0.259
12	0.017	0.016	0.014	0.014	0.302	0.314	0.301	0.291
15	0.007	0.009	0.006	0.008	0.163	0.196	nc	nc
24	0.004	0.005	0.005	0.007	0.205	nc	nc	nc
48	0.002	0.004	0.003	0.006	nc	nd	nc	nd
72	nd	nc	nd	nc	nc	nd	nc	nd

nd: 不検出

nc: 計算せず (試料の 50%以上が検出限界未満のため)



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[^{14}C]ピカルブトラゾクス投与におけるラットの血漿および全血中薬物動態学的パラメータを下表に示す。

	低用量 (1 mg/kg)				高用量 (100 mg/kg)			
	血漿		全血		血漿		全血	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{\max} ($\mu\text{g eq./g}$)	0.039	0.039	0.028	0.029	0.706	0.763	0.540	0.537
T_{\max} (h)	1	1	1	1	4	6	4	6
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)	0.485	0.566	0.463	0.661	11.3	7.99	8.84	7.26
k (1/h)	0.0660	0.0503	0.0485	0.0331	0.0718	0.1317	0.0778	0.1021
$T_{1/2}$ (h)	10.5	13.8	14.3	20.9	9.7	5.3	8.9	6.8
R^2	0.8928	0.8316	0.8443	0.7341	0.7341	0.7771	0.9649	0.6116

[^{14}C]ピカルブトラゾクスを 1 mg/kg で単回経口投与後、最大血漿中放射能濃度 (C_{\max}) に雄、雌ともに 1 時間で達し、その濃度は 0.039 $\mu\text{g eq./g}$ (雄、雌) であった。100 mg/kg の高用量では、 C_{\max} に雄、雌それぞれ 4 時間および 6 時間で達し、0.706 $\mu\text{g eq./g}$ (雄)、0.763 $\mu\text{g eq./g}$ (雌) となった。また、最大全血中放射能濃度 (C_{\max}) は、低用量で投与後 1 時間に、雄、雌それぞれ 0.028 $\mu\text{g eq./g}$ 、0.029 $\mu\text{g eq./g}$ となり、高用量では、投与後 4 時間および 6 時間に雄、雌それぞれ 0.540 $\mu\text{g eq./g}$ 、0.537 $\mu\text{g eq./g}$ となった。

最大濃度到達時間 (T_{\max}) は血漿、全血共に低用量では雄、雌ともに 1 時間で同じであった。高用量では血漿、全血共に雌が遅く、雌で 6 時間、雄で 4 時間であった。

暴露量を示す動態パラメータの AUC_{inf} は低用量で雄は雌より低く、高用量ではわずかに雄が高かった。

最大濃度 (C_{\max}) と暴露量 (AUC_{inf}) は投与量の増加に伴って増加したが、この増加は投与量の割合よりも低かった。このことから、高用量で、吸収への溶解速度律速もしくは吸収の飽和が起きていると思われる。

AUC_{inf} を用いて全血-血漿比を算出した。その結果、低用量で雄、雌それぞれ 0.95 および 1.17 であり、高用量で雄、雌それぞれ 0.78 および 0.91 であった。これらの結果は、標識ピカルブトラゾクスが血漿と血球に同等に分布していることを示唆した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

c. 組織分布 (実験群 2、3、6、7)

実験方法：

[^{14}C]ピカルブトラゾクスを各群ラット 24 匹 (雄 12 匹、雌 12 匹) に 1 mg/kg (6 群) または、100 mg/kg (7 群) で単回経口投与した。6 匹 (各性 3 匹) の動物を 2、6、12 および 24 時間に (6 群)、6、12、24 および 48 時間に (7 群) 屠殺し、以下の臓器または組織を採取し、放射能分析を行った。投与後 96 時間のデータは実験群 2 (低用量排泄バランス) および 3 (高用量排泄バランス) から得られたものを用いた。

屠殺直前、動物にイソフルランで軽微な麻酔をかけ、血液を心臓穿刺によりヘパリン処理したチューブに採取した。一部を全血中放射能濃度の測定およびパックドセルボリューム (ヘマトクリット) の測定のため分取した。その残りを遠心分離して血漿を採取し、全血および血漿の放射能分析を行った。血球のデータは、全血中の濃度とヘマトクリットから算出した。

放射能測定を実施した臓器または組織：

副腎、骨 (大腿)、骨髓、脳、脂肪 (腹部)、消化管および内容物、心臓、腎臓、
肝臓、肺、筋肉 (大腿)、卵巣 (雌)、下垂体、膵臓、前立腺 (雄)、屍体、皮膚 (背部)、
脾臓、精巣 (雄)、胸腺、甲状腺および子宮 (雌)

試験結果：

経時的な組織内濃度分布を次ページの表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[^{14}C]ピカルブトラゾクス 1 mg/kg投与後の各採取時間における放射能分布

単位： $\mu\text{g eq/g}$ 、(%AR)

雄	2時間		6時間		12時間		24時間		96時間*	
血漿	0.037	(0.15)	0.038	(0.15)	0.010	(0.04)	0.006	(0.02)	nc	
全血	0.029	(0.20)	0.030	(0.20)	0.008	(0.06)	0.005	(0.04)	0.003	(0.02)
血球	0.012	(0.04)	0.015	(0.04)	0.006	(0.02)	0.005	(0.01)	0.007	(0.02)
脳	0.008	(0.01)	0.012	(0.01)	0.003	(0.00)	0.002	(0.00)	nc	
心臓	0.064	(0.02)	0.035	(0.01)	0.013	(0.00)	0.004	(0.00)	nc	
腎臓	0.118	(0.10)	0.120	(0.10)	0.030	(0.03)	0.019	(0.02)	0.004	(0.00)
肝臓	0.911	(3.70)	0.535	(2.28)	0.234	(0.99)	0.104	(0.50)	0.016	(0.10)
肺	0.048	(0.02)	0.033	(0.01)	0.007	(0.00)	0.005	(0.00)	nc	
脾臓	0.082	(0.03)	0.071	(0.03)	0.025	(0.01)	0.007	(0.00)	nc	
脾臓	0.025	(0.01)	0.020	(0.00)	0.006	(0.00)	0.004	(0.00)	0.002	(0.00)
副腎	0.141	(0.00)	0.094	(0.00)	0.036	(0.00)	0.028	(0.00)	nd	
下垂体	0.067	(0.00)	nc		nd		nd		nd	
胸腺	0.025	(0.01)	0.018	(0.00)	0.005	(0.00)	0.002	(0.00)	nd	
甲状腺	0.079	(0.00)	0.063	(0.00)	nd		nd		nd	
前立腺	0.080	(0.01)	0.193	(0.02)	0.035	(0.00)	0.016	(0.00)	nc	
精巣	0.016	(0.01)	0.018	(0.02)	0.004	(0.00)	0.002	(0.00)	nd	
骨(大腿)	0.009	(0.04)	0.009	(0.05)	0.003	(0.02)	nc		nc	
骨髄	0.029	(0.01)	0.020	(0.00)	nd		nd		nd	
脂肪(腹部)	0.078	(0.54)	0.119	(0.82)	0.019	(0.13)	0.011	(0.08)	nc	
消化管および内容物	7.93	(92.03)	9.22	(88.80)	7.25	(71.44)	1.08	(13.58)	0.005	(0.07)
筋肉(大腿)	0.032	(1.43)	0.020	(0.90)	0.006	(0.26)	0.002	(0.11)	nd	
皮膚(背部)	0.044	(0.78)	0.030	(0.51)	0.008	(0.14)	0.004	(0.08)	0.001	(0.03)
屍体	0.057	(3.68)	0.031	(1.93)	0.045	(2.94)	0.013	(0.89)	nd	

雌	2時間		6時間		12時間		24時間		96時間*	
血漿	0.041	(0.16)	0.024	(0.09)	0.013	(0.05)	0.006	(0.02)	nc	
全血	0.032	(0.22)	0.019	(0.13)	0.012	(0.09)	0.007	(0.05)	0.002	(0.02)
血球	0.022	(0.06)	0.012	(0.04)	0.012	(0.04)	0.009	(0.03)	0.004	(0.02)
脳	0.021	(0.02)	0.007	(0.01)	0.006	(0.00)	0.003	(0.00)	nd	
心臓	0.117	(0.04)	0.030	(0.01)	0.010	(0.00)	0.004	(0.00)	nc	
腎臓	0.199	(0.15)	0.089	(0.07)	0.041	(0.03)	0.018	(0.01)	0.003	(0.00)
肝臓	1.46	(5.34)	0.741	(2.92)	0.370	(1.30)	0.172	(0.71)	0.028	(0.13)
肺	0.094	(0.04)	0.027	(0.01)	0.012	(0.01)	0.005	(0.00)	0.002	(0.00)
脾臓	0.203	(0.07)	0.072	(0.03)	0.065	(0.03)	0.009	(0.00)	nc	
脾臓	0.055	(0.01)	0.019	(0.00)	0.011	(0.00)	0.005	(0.00)	0.003	(0.00)
副腎	0.299	(0.01)	0.081	(0.00)	0.056	(0.00)	0.039	(0.00)	nd	
下垂体	0.231	(0.00)	0.019	(0.00)	nd		nd		nd	
胸腺	0.069	(0.01)	0.017	(0.00)	0.009	(0.00)	0.004	(0.00)	nd	
甲状腺	0.223	(0.00)	0.053	(0.00)	nc		nd		nd	
卵巣	0.138	(0.01)	0.045	(0.00)	0.024	(0.00)	0.008	(0.00)	nd	
子宮	0.069	(0.01)	0.031	(0.01)	0.037	(0.01)	0.007	(0.00)	0.001	(0.00)
骨(大腿)	0.014	(0.07)	0.004	(0.02)	nc		nd		nc	
骨髄	0.088	(0.03)	0.019	(0.01)	nd		nc		nc	
脂肪(腹部)	0.325	(2.23)	0.083	(0.57)	0.107	(0.75)	0.031	(0.21)	nc	
消化管および内容物	9.67	(83.98)	11.8	(92.77)	8.13	(74.35)	1.21	(10.68)	0.005	(0.06)
筋肉(大腿)	0.066	(2.89)	0.017	(0.74)	0.008	(0.38)	0.004	(0.15)	nc	
皮膚(背部)	0.086	(1.49)	0.032	(0.56)	0.015	(0.26)	0.004	(0.08)	0.001	(0.01)
屍体	0.147	(10.03)	0.026	(1.82)	0.133	(9.18)	0.024	(1.73)	nd	

*: 排泄バランスの実験データ (2群)

nd: 不検出

nc: 計算せず (試料の50%以上が検出限界未満のため)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[¹⁴C]ピカルブトラゾクス 100 mg/kg投与後の各採取時間における放射能分布

単位：μg eq/g、(%AR)

雄	6時間		12時間		24時間		48時間		96時間 ¹	
血漿	1.01	(0.04)	0.533	(0.02)	0.397	(0.02)	0.067	(0.00)	nd	
全血	0.746	(0.05)	0.480	(0.04)	0.359	(0.03)	0.067	(0.01)	nc	
血球	0.251	(0.01)	0.409	(0.01)	0.284	(0.01)	0.099	(0.00)	nc	
脳	0.722	(0.01)	0.452	(0.00)	0.196	(0.00)	0.030	(0.00)	nd	
心臓	2.05	(0.01)	0.904	(0.00)	0.389	(0.00)	nc		nd	
腎臓	4.44	(0.04)	2.30	(0.02)	1.50	(0.02)	0.292	(0.00)	0.136	(0.00)
肝臓	17.4	(0.85)	9.21	(0.44)	4.96	(0.27)	0.923	(0.05)	0.355	(0.02)
肺	1.87	(0.01)	0.960	(0.00)	0.411	(0.00)	0.124	(0.00)	nd	
膵臓	3.43	(0.01)	1.67	(0.00)	0.983	(0.00)	0.049	(0.00)	nd	
脾臓	1.02	(0.00)	0.743	(0.00)	0.349	(0.00)	0.127	(0.00)	nc	
副腎	4.97	(0.00)	3.01	(0.00)	1.27	(0.00)	nd		nd	
下垂体	0.833	(0.00)	nd		nd		nd		nd	
胸腺	1.04	(0.00)	0.593	(0.00)	0.266	(0.00)	nc		nd	
甲状腺	2.76	(0.00)	1.37	(0.00)	nc		nd		nd	
前立腺	8.97	(0.01)	7.18	(0.01)	5.31	(0.01)	0.318	(0.00)	nd	
精巣	0.808	(0.01)	0.430	(0.00)	0.201	(0.00)	0.046	(0.00)	nd	
骨(大腿)	nd		1.18	(0.07)	0.272	(0.02)	0.111	(0.01)	nd	
骨髄	0.952	(0.00)	0.609	(0.00)	nc		nd		nd	
脂肪(腹部)	6.38	(0.50)	10.6	(0.84)	4.65	(0.37)	1.24	(0.11)	0.121	(0.01)
消化管および内容物	910	(103.07)	346	(45.17)	77.4	(10.23)	6.40	(0.95)	0.231	(0.03)
筋肉(大腿)	1.07	(0.54)	0.558	(0.29)	0.262	(0.14)	0.040	(0.02)	nd	
皮膚(背部)	2.99	(0.60)	1.89	(0.38)	0.447	(0.09)	0.123	(0.03)	0.045	(0.01)
屍体	1.94	(1.45)	2.91	(2.15)	1.10	(0.87)	0.090	(0.07)	nd	

雌	6時間		12時間		24時間		48時間		96時間 ¹	
血漿	0.921	(0.04)	0.449	(0.02)	0.193	(0.01)	0.069	(0.00)	nd	
全血	0.648	(0.05)	0.371	(0.03)	0.209	(0.02)	0.088	(0.01)	nc	
血球	0.204	(0.01)	0.314	(0.01)	0.239	(0.01)	0.122	(0.00)	nc	
脳	1.28	(0.01)	0.449	(0.01)	0.136	(0.00)	nc		nd	
心臓	3.37	(0.01)	1.12	(0.01)	0.288	(0.00)	0.112	(0.00)	nc	
腎臓	4.83	(0.04)	1.98	(0.02)	0.671	(0.01)	0.329	(0.00)	0.059	(0.00) ²
肝臓	23.3	(1.06)	8.39	(0.35)	3.28	(0.16)	1.52	(0.07)	0.265	(0.01)
肺	3.35	(0.02)	1.10	(0.01)	0.340	(0.00)	0.125	(0.00)	nd	
膵臓	5.97	(0.02)	3.31	(0.01)	0.827	(0.00)	0.222	(0.00)	nd	
脾臓	1.86	(0.00)	0.957	(0.00)	0.300	(0.00)	0.142	(0.00)	nd	
副腎	10.2	(0.00)	4.02	(0.00)	1.67	(0.00)	0.214	(0.00)	nd	
下垂体	2.23	(0.00)	1.12	(0.00)	nd		nd		nd	
胸腺	2.66	(0.01)	0.918	(0.00)	0.222	(0.00)	0.050	(0.00)	nd	
甲状腺	5.12	(0.00)	2.10	(0.00)	nd		nd		nd	
卵巣	5.36	(0.00)	3.39	(0.00)	2.10	(0.00)	0.364	(0.00)	nd	
子宮	1.77	(0.00)	2.82	(0.00)	0.653	(0.00)	0.159	(0.00)	nd	
骨(大腿)	nc		1.08	(0.07)	nc		0.133	(0.01)	nd	
骨髄	2.44	(0.01)	0.576	(0.00)	nc		nd		nd	
脂肪(腹部)	9.20	(0.73)	12.9	(1.01)	10.5	(0.83)	4.58	(0.37)	0.265	(0.02)
消化管および内容物	1050	(104.90)	443	(45.09)	53.8	(5.44)	8.94	(0.92)	0.108	(0.02)
筋肉(大腿)	1.85	(0.93)	0.672	(0.34)	0.224	(0.12)	0.059	(0.03)	nd	
皮膚(背部)	4.02	(0.80)	2.50	(0.50)	0.860	(0.17)	0.113	(0.02)	nd	
屍体	3.40	(2.63)	9.75	(7.69)	1.74	(1.36)	0.235	(0.19)	nd	

¹: 排泄バランスの実験データ (3群)

²: 申請者計算

nd: 不検出

nc: 計算せず (試料の50%以上が検出限界未満のため)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

低用量において、大半の組織が最高濃度に2時間で達し、最も高い濃度は、消化管を除いて肝臓で検出された(雄: 0.911 µg eq./g、雌: 1.46 µg eq./g)。中程度の放射能濃度が心臓(雌)、副腎、下垂体(雌)、甲状腺(雌)、卵巣、膵臓(雌)、脂肪(雌)そして腎臓に2時間で検出された(0.117~0.325 µg eq./g)。組織中の放射能濃度は、経時的に減少し、96時間の最終屠殺時点での組織濃度は、最も高い肝臓で0.016~0.028 µg eq./gであり、大半の組織中の濃度は、0.007 µg eq./g未満もしくは不検出となった。

高用量の組織分布のパターンは低用量と同等であった。大半の組織が最高濃度に6時間で達した。6時間の放射能濃度は、肝臓(雄: 17.4 µg eq./g、雌: 23.3 µg eq./g)、前立腺(8.97 µg eq./g)、脂肪(雄: 6.38 µg eq./g、雌: 9.20 µg eq./g)そして副腎(雄: 4.97 µg eq./g、雌: 10.2 µg eq./g)であった。中程度の濃度の0.952~5.97 µg eq./gが脳(雌)、心臓、腎臓、肺、筋肉、膵臓、下垂体(雌)、皮膚、胸腺、甲状腺、卵巣、子宮、および骨髄に6時間で検出された。高用量においても低用量と同様に組織中濃度は経時的に減少し、96時間の最終屠殺時点で肝臓(0.265~0.355 µg eq./g)と脂肪(0.121~0.265 µg eq./g)が高かった。組織中濃度から算出した放射能の半減期は、低用量で1.1~245.4時間、高用量で2.9~26.1時間であった。

組織からの放射能の回収は最も早い屠殺時間(低用量2時間、高用量6時間)で96.61~108.60% ARであった。放射能の大部分は、消化管およびその内容物から回収された他、肝臓からは低用量で3.70~5.34% AR、高用量では0.85~1.06% ARが回収された。屍体からは最大10.03% AR(低用量の雌)回収され、その他の組織からの回収は2.89% AR以下であった。放射能の回収も経時的に減少し、96時間の屠殺時点では0.05~0.25% ARが組織に残留していた。組織中の放射能濃度の半減期(時間)および相関係数の二乗を以下に示す。

	低用量 1 mg/kg				高用量 100 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	T _{1/2}	R ²	T _{1/2}	R ²	T _{1/2}	R ²	T _{1/2}	R ²
血漿	7.4	0.8167	8.2	0.9729	11.2	0.9736	11.8	0.9580
全血	38.8	0.5680	27.0	0.8819	12.4	0.9737	15.3	0.9682
血球	245.4	0.0594	47.0	0.8579	17.3	0.9931	26.1	0.9976
脳	7.7	0.7733	9.1	0.8254	9.2	0.9995	5.7	0.9770
心臓	5.5	0.9832	4.8	0.8919	7.8	0.9674	9.1	0.8954
腎臓	22.8	0.8190	18.0	0.8613	18.2	0.9063	15.5	0.9324
肝臓	18.0	0.8903	18.8	0.8875	16.3	0.9201	15.4	0.9339
肺	6.5	0.8359	22.1	0.6704	11.1	0.9765	9.5	0.9052
膵臓	5.9	0.9810	5.2	0.9481	7.0	0.9730	8.9	0.9667
脾臓	30.7	0.6701	30.2	0.6144	14.0	0.9912	11.7	0.9132
副腎	9.4	0.8465	8.8	0.7163	9.2	0.9985	7.8	0.9899
下垂体	nc	nc	1.1	1.0000	nc	nc	6.0	1.0000
胸腺	5.8	0.9516	6.0	0.8569	9.3	0.9921	7.6	0.9517
甲状腺	12.3	1.0000	1.9	1.0000	5.9	1.0000	4.7	1.0000
前立腺/卵巣	5.4	0.8474	5.8	0.9373	8.6	0.9249	11.0	0.9890
精巣/子宮	6.1	0.8483	16.7	0.9009	10.5	0.9925	9.0	0.9604
骨	6.0	0.8421	2.2	1.0000	11.2	0.8958	11.9	1.0000
骨髄	7.5	1.0000	1.8	1.0000	9.3	1.0000	2.9	1.0000
脂肪	5.8	0.7761	7.7	0.7989	13.2	0.9964	14.6	0.9718
消化管および内容物	8.3	0.9879	8.1	0.9881	7.7	0.9791	7.0	0.9843
筋肉	5.4	0.9711	6.0	0.8459	9.1	0.9965	8.9	0.9512
皮膚	19.8	0.7860	17.4	0.7832	15.2	0.8851	8.1	0.9999
屍体	11.7	0.7728	12.8	0.2740	7.1	0.9965	6.9	0.9786

nc: 計算できず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

d. 胆汁排泄 (実験群 8、9)

実験方法

胆管カニキュレーションラットに (試験実施期間では通常、各群雄 5 匹、雌 5 匹) に [^{14}C]ピカルブトゾクスを 1 mg/kg (低用量: 8 群) または、100 mg/kg (高用量: 9 群) で単回経口投与した。各動物は、代替胆汁塩を投与後 24 時間、約 0.65 mL/h の速度で十二指腸カニキュレを通して注入した。胆汁は各ラットから、ドライアイスで冷却した受器に、投与後 0~4、4~8、8~12 時間そして 12~24 時間 (8 群)、投与後 0~6、6~12、12~24 時間そして 24~48 時間 (9 群) で採取した。尿糞は各ラットより 24 時間 (8 群) もしくは 24 時間間隔 (9 群) で採取した。代謝ケージ内部は水で濯ぎ、尿に合わせた。動物は 24 時間 (8 群) もしくは 48 時間 (9 群) で屠殺し、消化管 (内容物を含む) と肝臓を採取し残りを屍体として、その放射能を測定した。

試験結果:

各投与量における胆汁排泄率の経時変化を以下に示す。

低用量単回経口投与後 24 時間に、雄、雌それぞれ、80.10% AR および 76.88% AR が胆汁中に排泄された。胆汁排泄のほとんどが、0~12 時間に生じ、雄、雌それぞれ 78.55% AR および 73.95% AR であった。0~24 時間の尿中排泄は、雄、雌それぞれ 9.79% AR および 8.36% AR であった。0~24 時間の糞中排泄は、雄、雌それぞれ 4.26% AR および 9.25% AR であった。

高用量単回経口投与後 48 時間に、雄、雌それぞれ、22.70% AR および 13.77% AR が胆汁中に排泄された。48 時間の採取期間で胆汁に排泄された放射能のうち、雄、雌それぞれ、0.74% AR および 0.55% AR が 24~48 時間に排泄された。0~48 時間の尿中排泄は、雄、雌それぞれ 1.87% AR および 0.86% AR であった。0~48 時間の糞中排泄は、雄、雌それぞれ 70.75% AR および 79.50% AR であった。

いずれの投与量においても総排泄は早く、屠殺時 (低用量 24 時間、高用量 48 時間) に屍体に残存する放射能は 0.5% AR 以下であった。総回収は、低用量で 95% AR 以上、高用量で 94% AR 以上と良好であった。

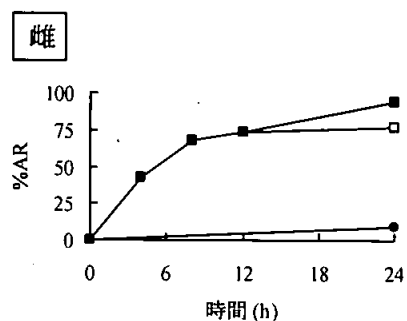
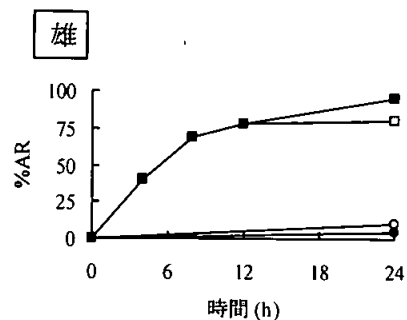
吸収率は、胆汁、尿、肝臓そして屍体の合計で評価し、低用量の雄で 90.63% AR、雌で 85.90% AR、高用量の雄で 24.72% AR、雌で 14.68% AR と推定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

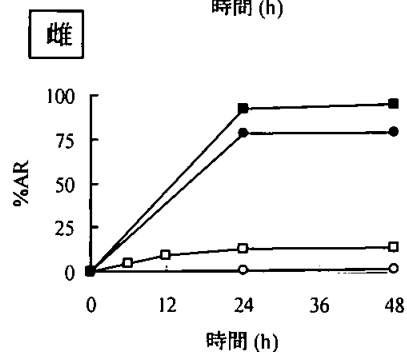
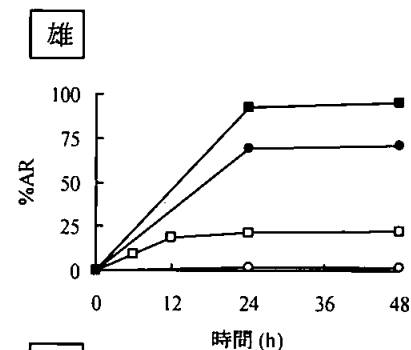
[^{14}C]ピカルブトラゾクス経口投与後の各採取時間における放射能分布

単位：%AR

試料 (採取時間: h)		低用量 1 mg/kg	
		雄	雌
胆汁	0~4	39.81	42.51
	4~8	29.62	24.87
	8~12	9.12	6.57
	12~24	1.55	2.93
	小計	80.10	76.88
尿	0~24	9.79	8.36
ケージ洗浄液		0.97	0.33
糞	0~24	4.26	9.25
肝臓		0.34	0.21
消化管		0.06	0.22
屍体		0.40	0.45
総回収率		95.93	95.71
総吸収率		90.63	85.90



試料 (採取時間: h)		高用量 100 mg/kg	
		雄	雌
胆汁	0~6	9.60	4.64
	6~12	8.63	5.11
	12~24	3.72	3.47
	24~48	0.74	0.55
	小計	22.70	13.77
尿	0~24	1.76	0.81
	24~48	0.11	0.06
	小計	1.87	0.86
ケージ洗浄液		0.01	0.02
糞	0~24	68.97	78.60
	24~48	1.78	0.91
	小計	70.75	79.50
肝臓		0.03	0.02
消化管		0.06	0.01
屍体		0.12	0.03
総回収率		95.55	94.21
総吸収率		24.72	14.68



□ : 胆汁、○ : 尿、● : 糞、■ : 合計

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

e. 排泄物中の代謝物 (実験群 2、3)

実験方法：

低用量 (2 群) および高用量 (3 群) の尿は、試料容量に応じて合わせて、分析試料 (0~48 時間) を各性毎に調製した。各試料の一部を採取し、凍結乾燥法によって濃縮した。放射能の回収率は定量的であった。尿試料は遠心分離し、HPLC 分析を行った。

また尿試料は酵素処理を行った。

糞は各性毎に 0~48 時間の抽出液

を容量比によって合わせて分析試料を調製した
合わせた糞抽出液の一部を遠心分離し、HPLC
分析した。

放射性化合物は、逆相 HPLC を使って分析し、通常フラクションコレクターによって分取した画分の放射エネルギーを基に定量した。化合物が非常に近接して溶出され、フラクションコレクターによって正確に分画・定量出来ない時には、HPLC データ処理 (Laura radiotrace) による積算とフラクションコレクターによる分画・定量のデータを合わせて計算した。

試験結果：

低用量群の尿中代謝物の分析において、放射性化合物のプロファイルに性差は見受けられなかった。親化合物は尿中に検出されなかった。尿中主要代謝物は、最大 であり、
であった。その他 12 個の尿中代謝物が検出されたが、最大で であった。

高用量の尿中代謝物の分析 (各性 0~48 時間の試料) を実施し、
が同定された。しかし試料中の放射エネルギーが少ないため、この代謝物の定量値は算出しなかった。

糞中代謝物の分析において放射性化合物のプロファイルに性差は無かった。糞抽出液中に親化合物は、低用量で 2.2~2.7% AR、高用量で 66.9~78.3% AR であった。低用量において 4 つの主要代謝物が分析標品とのクロマトグラフで
と同定され、それぞれ
であった。その他の同定された代謝物として が検出された。これらの代謝物は、高用量では であり、主要未知代謝物は無かった。

低用量においてのみ、通常の抽出後、残渣の割合が糞の放射エネルギーの 10%以上であったため、更なる抽出を行って、HPLC 分析を実施したが、代謝物プロファイルは通常の抽出液から得られたものと同等であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

低用量単回経口投与の尿試料の酵素処理

単位：%AR

代謝物	雄				雌			
	未処理	対照区	酵素処理区	阻害区	未処理	対照区	酵素処理区	阻害区
%AR								

低用量単回経口投与の排泄物定量分析

単位：%AR

代謝物	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
%AR						
ピカルブトラゾクス	nd	2.2	2.2	nd	2.7	2.7
同定された代謝物の合計						
未知代謝物の合計						
未知代謝物の最大値						

*: 申請者修正

高用量単回経口投与の排泄物定量分析

単位：%AR

代謝物	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
%AR						
ピカルブトラゾクス	—	66.9	66.9	—	78.3	78.3
同定された代謝物の合計						
未知代謝物の合計						
未知代謝物の最大値						

nd: 不検出
 —: 該当なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

f. 胆汁中の代謝物（実験群 8、9）

実験方法：

低用量（8群）および高用量（9群）の胆汁は、試料容量に応じて合わせて、分析試料（0～24時間）を調製した。胆汁試料は、
を加えて遠心分離し、
した。9群の試料は、更に上清の一部を分取し凍結乾燥法によって濃縮した。放射能の回収は定量的であった。試料は、直接、もしくは酵素分解後 HPLC 分析を行った。

胆汁試料は酵素処理を行った。

試験結果：

放射性化合物のプロファイルに質的差は、性別、投与量のいずれにおいても見受けられなかった。全てのケースで、親化合物は胆汁に検出されなかった。14個の放射性代謝物が検出された。主要代謝物
が低用量で
、高用量で
であり、それは、
酵素水解等の分析の結果から
であると推定した

。その他の胆汁代謝物は
と同定された。代謝物
は、低用量の雌で
と多かったが、高用量では
、雄では
であった。その他の代謝物の量は、いずれも
以下であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

低用量単回経口投与胆汁代謝物の分析

単位：%AR

代謝物	雄				雌			
	未処理	対照区	酵素 処理区	阻害区	未処理	対照区	酵素 処理区	阻害区
%AR								
その他								

高用量単回経口投与胆汁代謝物の分析

単位：%AR

代謝物	雄				雌			
	未処理	対照区	酵素 処理区	阻害区	未処理	対照区	酵素 処理区	阻害区
%AR								
その他								

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

g. 組織中の代謝物 (実験群 6)

実験方法：

低用量組織分布実験 (6 群: 投与後 2 時間) の血漿 (0.15~0.16% AR)、肝臓 (3.70~5.34% AR)、腎臓 (0.10~0.15% AR) および脂肪 (0.54~2.23% AR) 中の代謝物の分析を行った。

血漿：

血漿を で 2 回抽出し、各性毎に全量を混合し、 で濃縮した。試料を に再溶解し HPLC 分析を行った。

肝臓：

肝臓を 3 回に次いで で 1 回抽出し、抽出液を各性毎に全量を混合した。それぞれの試料を窒素気流下で濃縮し、 に再溶解し、HPLC 分析を行った。

腎臓：

腎臓を 2 回に次いで で 1 回抽出し、抽出液を各性毎に全量を混合した。それぞれの試料を で濃縮し、 に再溶解し、HPLC 分析を行った。

脂肪：

脂肪は で抽出し、 で 2 回分配した。更に で 1 回抽出し、抽出液を合わせて で濃縮した。濃縮した試料は に再溶解し、HPLC 分析を行った。

結果：

以下に各試料の分析結果を示す。代謝物の定量値として、各試料中の割合 (%) および親化合物換算値の放射能濃度を示す。

血漿：

血漿中の親化合物は、血漿中放射能の 5.2% 以下であった。雄の血漿中で同定された代謝物は、

であった。雌で同定された代謝物は であった。

肝臓：

肝臓中に検出された親化合物は、雄では肝臓中の放射能の 13.3% (0.121 $\mu\text{g eq./g}$)、雌で 1.9% (0.027 $\mu\text{g eq./g}$) であった。肝臓中の代謝物として

が同定された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

腎臓：

腎臓中に検出された親化合物は、雄で腎臓中の放射能の 8.9% (0.011 $\mu\text{g eq./g}$) であった。雌の腎臓抽出液に親化合物は検出されなかった。雄では同定された代謝物として、

があった。雌では、

が同定された。

脂肪：

脂肪中に検出された親化合物は、脂肪中の放射能の 12.3~17.1% (0.010~0.056 $\mu\text{g eq./g}$) であった。その他同定された代謝物として、

であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[¹⁴C]ピカルブトラゾクスのラットにおける推定代謝経路