

10. 変異原性

(1) フェンピラザミン原体の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 10-1)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、156~5000 µg/プレートの範囲の 6 用量で実施した。試験は 3 連制とし、プレインキュベーション法により 2 回行った。なお、検体の用量については純度換算を行った。

用量設定根拠：

結果：結果を次表に示した。

2 回の試験（用量設定試験、本試験）において検体は S9 mix の有無にかかわらず、抗菌性を示した用量あるいは 5000 µg/プレートの用量まで、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を溶媒対照群の 2 倍以上にかつ用量依存的に増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジンおよび 2-アミノアントラセンではすべての試験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、フェンピラザミン原体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

用量設定試験

(表中の数値は3反復の平均値±標準偏差)

○

○

本試験

(表中の数値は3反復の平均値±標準偏差)

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		
			WP200rA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	0	-	16±1.0	104±11.0	9±2.0	27±6.2	11±3.0	
検体	156	-	19±4.7	99±11.5	7±4.0	27±3.2	8±3.8	
	313	-	17±4.4	94±12.9	7±1.2	24±3.2	13±6.4	
	625	-	21±7.1	94±2.6	7±3.1	30±8.4	6±2.5	
	1250 †	-	19±5.3	90±4.0	6±0.6	24±2.5	7±0.0	
	2500 †	-	19±3.2	71±4.0	6±1.2	20±3.2	5±4.5	
	5000 †	-	21±4.6	56±4.7*	8±1.0	21±2.3	10±6.1	
対照 (DMSO)	0	+	24±4.0	90±21.6	6±2.3	45±3.6	11±4.7	
検体	156	+	24±2.1	90±7.5	10±3.6	34±8.3	12±0.6	
	313	+	22±3.8	90±12.5	7±4.0	42±10.5	9±4.0	
	625	+	21±0.6	82±10.4	6±0.6	32±7.0	10±4.7	
	1250	+	29±4.9	80±6.1	5±2.3	35±1.2	8±0.6	
	2500 †	+	26±7.2	56±14.0	8±2.5	26±5.9	3±1.2	
	5000 †	+	19±3.0	42±10.5*	5±1.2	21±4.4	3±0.6	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	103±2.1	763±28.6			
		0.1	-				372±11.9	
	Na-azide	0.5	-			326±24.4		
	9-AA	80	-					595±89.1
	2-AA	10	+	424±31.7				
		1	+		653±12.5			
		2	+			202±15.4		114±6.8
0.5		+				231±5.5		

陽性対照物質

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

Na-azide : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

* : 抗菌性が認められた。

† : 検体の析出が認められた。

(2) フェンピラザミン原体のチャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 10-2)

試験機関：住友化学株式会社
[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

試験方法：チャイニーズハムスターの肺由来培養細胞 (CHL/IU) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で検体の染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。観察は 1 濃度あたり 200 個 (1 シャーレあたり 100 個) の分裂中期像について行い、試験は 3 回行った。

用量設定根拠：

結果：結果を次表に示した。

S9 mix 存在下の 160 µg/mL においてのみ、構造異常を示す分裂中期細胞数のごくわずかな増加が認められたが (試験 1)、再現性が認められなかったこと (試験 2 および試験 3) から、この増加は生物学的意義のない偶発的なものであり検体との関連性はないと考えられた。その他の処理群では S9 mix の有無にかかわらず、染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C およびシクロホスファミドでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、フェンピラザミン原体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性を有しないものと判断された。

	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	処理 時間 (h)	標本 作製 時間 (h)	観察 細胞 数	S9 mix の有 無	構造異常						数的 異常		増 殖 率 (%)			
							異常数					異常細胞				判定 (%)	判定 (%)	
							ギャ ップ	染色 分体 型		染色 体 型		多 重 異 常	+G (%)	-G (%)				判定 (%)
								切 断	交 換	切 断	交 換							
試験 1	溶媒対照 (DMSO)	1%	6	24	200	-	3	0	0	0	0	1.5	0.0	-	0.5	-	100	
	検体	105			200		2	2	0	0	1	0	2.5	1.5	-	2.0	-	71.8
		120			200		1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	-	2.5	-	67.5
		135			200		4	5	1	0	0	0	5.0	3.0	-	1.5	-	41.9
	陽性対照 (MMC)	0.06			200		8	52	20	0	0	0	27.0	24.0	+	0.0	-	88.9
	溶媒対照 (DMSO)	1%			200		1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	-	1.5	-	100
	検体	80			200		2	1	0	0	1	0	2.0	1.0	-	0.5	-	76.1
120		200	1	1	0	0	0	0	1.0	0.5	-	2.5	-	65.9				
160 †		200	3	6	9	0	0	1	7.5	6.5	±	0.5	-	42.8				
陽性対照 (CP)	10	200	6	42	50	0	1	0	36.0	35.0	+	3.0	-	66.6				
試験 2	溶媒対照 (DMSO)	1%	24	24	200	-	1	0	0	0	0	0.5	0.0	-	0.5	-	100	
	検体	22.5			200		1	2	0	0	0	0	1.5	1.0	-	1.0	-	73.3
		45			200		2	2	0	0	0	0	2.0	1.0	-	0.5	-	62.6
		90			200		4	3	0	0	0	0	3.5	1.5	-	0.5	-	47.7
	陽性対照 (MMC)	0.02			200		10	23	14	0	2	0	19.0	16.0	+	1.0	-	80.7
	溶媒対照 (DMSO)	1%			200		0	1	0	0	1	0	1.0	1.0	-	1.0	-	100
	検体	40			200		2	2	3	0	0	0	2.0	1.0	-	0.0	-	86.3
80		200	1	4	0	0	0	0	2.0	1.5	-	0.5	-	78.3				
120		200	2	2	0	0	0	0	2.0	1.0	-	0.5	-	69.7				
160 †		165 #	3	1	4	0	0	0	4.8	3.0	-	1.2 ^{c)}	-	39.3				
陽性対照 (CP)	10	200	6	38	38	0	0	1	30.0	28.5	+	0.0	-	65.0				
試験 3	溶媒対照 (DMSO)	1%	6	24	200	+	1	4	0	0	0	2.5	2.0	-	0.0	-	100	
	検体	80			200		2	3	0	0	0	0	2.5	1.5	-	3.0	-	74.7
		120			200		2	2	1	0	0	0	2.5	1.5	-	1.0	-	60.9
		160 †			200		4	6	6	0	0	0	6.0	4.5	-	0.0	-	33.9
	陽性対照 (CP)	10			200		8	103	86	0	0	0	53.0	52.5	+	0.0	-	54.4

MMC: マイトマイシン、CP: シクロホスファミド

+G: ギャップを含む異常、-G: ギャップを除く異常

a): 10個以上の異常を持つ細胞

b): -, 陰性、±; 疑陽性、+, 陽性

c): 毒性のため、165個の分裂中期像しか観察することができなかった。

†: 処理開始時に析出が認められた。

#: 毒性のため、標本あたり100個の分裂中期像を観察することができなかった。

(3) フェンピラザミン原体のマウスを用いた小核試験

(資料 10-3)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

供試動物：CD-1 系雄マウス (Crlj : CD1 (ICR))、8 週齢、体重 33.4~38.8 g、1 群 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 および 2000 mg/kg の投与レベルで、強制的に単回経口投与した。なお、対照群には 0.5%MC のみ、陽性対照群にはシクロホスファミド 60 mg/kg (溶媒：精製水) を同様に投与した。投与 24 時間後 (500、1000、2000 mg/kg) および 48 時間後 (2000 mg/kg) に各動物から大腿骨の骨髄を採取して、スライドガラス上にメタノール固定後、5%ギムザ溶液で染色し骨髄標本を作製した。骨髄細胞に対する毒性を調べるため、各個体あたり 1000 個の赤血球 (多染性赤血球および正染性赤血球) を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。また、各個体あたり 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。

用量設定根拠：

結果：骨髄標本の観察結果を次表に示した。

2000 mg/kg 投与群において自発運動減少および眼瞼下垂が認められた。その他の投与群の動物の一般状態には異常は認められなかった。いずれの標本採取時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合にも有意な変化は見られず、検体は骨髄細胞に毒性を示さないと考えられた。

一方、陽性対照であるシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	観察 動物数	MNPCE ^{a)} % (平均値±SD)	PCE/ (PCE+NCE) ^{b)} % (平均値±SD)
24	陰性対照 (0.5%MC)	- ^{c)}	5	0.20±0.071	48.0±4.95
	検体	500	5	0.18±0.091	50.3±6.57
		1000	5	0.13±0.076	52.8±4.47
		2000	5	0.13±0.057	54.5±4.32
	陽性対照 (CP)	60	5	2.45±0.966*	49.2±2.06
48	陰性対照 (0.5%MC)	- ^{c)}	5	0.16±0.089	48.4±5.69
	検体	2000	5	0.23±0.057	47.9±5.47

小核を有する多染性赤血球の出現頻度については Kastenbaum と Bowman の方法で行い、多染性赤血球の割合については t 検定を行った。

* ; P < 0.01

PCE:多染性赤血球、NCE:正染性赤血球、MNPCE:小核を有する多染性赤血球

MC:メチルセルロース

CP:シクロホスファミド

a) 1 個体につき 2000 個の多染性赤血球を観察した。

b) 1 個体につき 1000 個の赤血球を観察した。

c) 10 mL/kg

以上の結果から本試験条件下において、フェンピラザミン原体はマウス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た。

(4) フェンピラザミン原体のチャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いる遺伝子突然変異試験 (資料 10-4)

試験機関：RCC Cytotest Cell Research GmbH
[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

試験方法：チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、6-チオグアニン存在下でのコロニー増殖を指標とするヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) 遺伝子座の突然変異誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。試験は 2 連制とし、試験 1 では S9 mix 存在下および非存在下ともに細胞を検体に 4 時間処理した。試験 2 では S9 mix 存在下では 4 時間、S9 mix 非存在下では 24 時間の処理時間とした。

用量設定根拠：

結果：結果を次表に示した。

試験 1 の S9 mix 存在下および非存在下、試験 2 の S9 mix 存在下では、溶媒対照群の 3 倍を超える突然変異率の増加は認められなかった。試験 2 の S9 mix 非存在下の 40.0 および 85.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ において、2 連中片方のシャーレのみで溶媒対照群の 3 倍を超える突然変異率の増加が認められた。しかしながら、40.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では用量相関性のある細胞毒性も、用量相関性のある突然変異率の増加も認められなかったこと、40.0 および 85.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量を含む全ての突然変異率の値が、陰性対照群および溶媒対照群の背景値の範囲内 (陰性対照 ; 0.5 ~ 25.2 / 10^6 細胞、溶媒対照 ; 0.6 ~ 31.8 / 10^6 細胞) にあったこと、さらに、もう片方のシャーレでは十分な細胞毒性が認められる最高濃度まで 3 倍を超える突然変異率の増加は認められず、シャーレ間の再現性も認められなかったことから、これらの増加は溶媒対照群の突然変異率 (3.8 / 10^6 細胞) が低いことに

起因するものであり、検体処理と関連性はないと判断された。

一方、陽性対照物質であるエチルメタンスルホン酸および 7, 12-ジメチルベンズアントラセンでは明らかな突然変異率の増加が認められた。

以上の結果から、フェンピラザミン原体は代謝活性化を含む本試験条件下において、突然変異誘発性を有しないものと判断された。

試験1 (上段:シャーレ1、下段シャーレ2)

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	処理時間 (h)	S9 mix の有無	相対細胞 生存率 ^{a)} (%)	相対コロ 形成率 ^{b)} (%)	突然変異率 ^{c)} / 10^6 細胞
陰性対照 (培養液)	0	4	-	100.0	100.0	5.4
				100.0	100.0	5.7
溶媒対照 (DMSO)	0	4	-	100.0	100.0	8.0
				100.0	100.0	4.9
検体	10.0	4	-	98.9	84.1	8.1
				100.9	102.2	4.8
	20.0	4	-	74.6	104.7	2.8
				78.2	88.3	5.1
	30.0	4	-	43.7	71.1	8.9
36.1				103.8	2.3	
40.0	4	-	19.3	65.6	7.4	
			19.6	94.8	3.2	
50.0	4	-	2.8	19.7	1.6	
			0.8	73.4	0.7	
陽性対照 (EMS)	150.0	4	-	87.1	59.1	75.4*
				91.7	123.8	62.7*
陰性対照 (培養液)	0	4	+	100.0	100.0	6.3
				100.0	100.0	9.7
溶媒対照 (DMSO)	0	4	+	100.0	100.0	8.0
				100.0	100.0	9.1
検体	12.5	4	+	95.9	109.1	3.1
				96.5	102.8	6.9
	25.0	4	+	97.6	116.4	6.1
				101.1	121.6	9.4
	50.0	4	+	94.6	119.9	6.2
100.1				108.1	9.1	
75.0	4	+	88.2	130.3	7.5	
			92.1	138.1	7.7	
100.0	4	+	11.1	129.1	10.5	
			16.1	100.5	12.3	
陽性対照 (DMBA)	2.0	4	+	43.4	32.2	2362.4*
				33.7	75.0	568.0*

a) 相対細胞生存率 = (検体処理直後の生存コロニ-数 / 溶媒対照群の検体処理直後の生存コロニ-数) \times 100、2 反復の平均値

b) 相対コロニ-形成率 = (発現期間後の生存コロニ-数 / 溶媒対照群の発現期間後の生存コロニ-数) \times 100、2 反復の平均値

c) 突然変異率 = (6-チオグアニン耐性コロニ-数 / (接種細胞数 \times コロニ-形成率)) \times 100、10 反復の平均値

EMS : エチルメタンサルホン酸

DMBA : 7,12-ジメチルベンズアントラセン

* : 溶媒対照群の突然変異率の3倍以上に増加

試験 2 (上段:シャーレ1、下段シャーレ2)

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	処理時間 (h)	S9 mix の有無	相対細胞 生存率 ^{a)} (%)	相対コロ 形成率 ^{b)} (%)	突然変異率 ^{c)} / 10^6 細胞
陰性対照 (培養液)	0	24	-	100.0	100.0	7.0
				100.0	100.0	4.2
溶媒対照 (DMSO)	0	24	-	100.0	100.0	4.5
				100.0	100.0	3.8
検体	25.0	24	-	93.5	110.1	12.3
				103.0	99.6	10.4
	40.0	24	-	112.1	105.4	7.6
				102.6	107.1	14.3*
	55.0	24	-	84.5	100.3	1.8
85.2				117.5	4.6	
70.0	24	-	101.0	111.7	5.1	
			84.2	126.8	2.2	
85.0	24	-	18.9	105.9	10.1	
			30.5	95.7	17.6*	
陽性対照 (EMS)	75.0	24	-	102.8	86.0	151.2*
				96.3	92.7	128.3*
陰性対照 (培養液)	0	4	+	100.0	100.0	3.4
				100.0	100.0	5.6
溶媒対照 (DMSO)	0	4	+	100.0	100.0	7.7
				100.0	100.0	5.4
検体	20.0	4	+	92.1	80.3	12.8
				107.8	80.0	4.8
	40.0	4	+	99.4	110.7	5.0
				107.2	94.9	5.3
	60.0	4	+	92.0	98.8	8.5
103.1				74.9	1.5	
80.0	4	+	66.8	114.0	8.5	
			88.6	85.4	3.8	
100.0	4	+	16.7	124.4	5.6	
			16.4	78.9	3.2	
陽性対照 (DMBA)	2.0	4	+	35.8	58.8	1246.8*
				38.2	46.7	1380.0*

a) 相対細胞生存率 = (検体処理直後の生存コロニ-数 / 溶媒対照群の検体処理直後の生存コロニ-数) \times 100、2 反復の平均値

b) 相対コロニ-形成率 = (発現期間後の生存コロニ-数 / 溶媒対照群の発現期間後の生存コロニ-数) \times 100、2 反復の平均値

c) 突然変異率 = (6-チウグアニン耐性コロニ-数 / (接種細胞数 \times コロニ-形成率)) \times 100、10 反復の平均値

EMS : エチルメタンスルホン酸

DMBA : 7,12-ジメチルベンズアントラセン

* : 溶媒対照群の突然変異率の 3 倍以上に増加

11. 生体の機能に及ぼす影響

フェンピラザミン原体の生体機能に及ぼす影響に関する試験

(資料 11)

試験機関：(株) 三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

1. ラットの血圧および心拍数に及ぼす影響

供試動物：Crl:CD (SD) 系雄ラット、投与時週齢；6 週齢、1 群 6 匹

投与時体重：197.2～245.3 g

投与方法：1 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液に懸濁したフェンピラザミン原体を 200、600、2000 mg/kg の投与量で経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とし、媒体群には 1 w/v% CMC-Na 水溶液のみを投与した。

測定方法：投与前、ならびに投与 1、2、4、8 および 24 時間後にラット・マウス用無加温型非観血式血圧計を用いて収縮期血圧および心拍数を測定した。

結果：フェンピラザミン原体は最大 2000 mg/kg の投与においても収縮期血圧および心拍数に影響を及ぼさなかった。

2. ラットの呼吸に及ぼす影響

供試動物：Crl:CD (SD) 系雄ラット、投与時週齢；6 週齢、1 群 6～8 匹

投与時体重：198.2～252.7 g

投与方法：1 w/v% CMC-Na 水溶液に懸濁したフェンピラザミン原体を 200、600、2000 mg/kg の投与量で経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とし、媒体群には 1 w/v% CMC-Na 水溶液のみを投与した。

測定方法：投与前、ならびに投与 1、2、4、8 および 24 時間後に呼吸機能測定装置を用いた whole body plethysmograph 法にて、1 分間の呼吸数、1 回換気量および 1 分間の換気量を測定した。

結果：600 および 2000 mg/kg の投与後 24 時間にて、1 分間の呼吸数が媒体群に比して統計学的に有意な低値を示した。結果を表 1 に示す。

表1 呼吸数

投与物質	投与量 (mg/kg)	呼吸数 (breaths/min)					
		投与前	投与後時間 (hr)				
			1	2	4	8	24
媒体 ^a	---	119 ± 7	113 ± 8	114 ± 6	109 ± 10	107 ± 11	122 ± 7
フェンピラザミン 原体	200	124 ± 9	117 ± 9	118 ± 10	113 ± 11	115 ± 12 ^b	117 ± 12
	600	123 ± 12	116 ± 12	117 ± 8 ^b	108 ± 9	116 ± 12 ^b	107 ± 12 ^c
原体	2000	118 ± 9	116 ± 11	112 ± 9	104 ± 8 ^b	113 ± 14	108 ± 9*

各値は平均 ± SDを示す。N = 8。

a: 1 w/v% CMC-Na 水溶液

b: n = 7 激しい体動のため、1例のデータを除外した。

c: n = 6 激しい体動のため、2例のデータを除外した。

*: P < 0.05 v. s. 媒体群 (パラメトリックな Dunnett の多重比較検定)

1分間の呼吸数は、フェンピラザミン原体 600 および 2000 mg/kg の投与後 24 時間にて媒体群に比して有意な低値を示したが、これらの値は媒体群における投与後 8 時間の値と同等であり、また、呼吸数の減少は経時的なものではなかったため、投与後 24 時間にみられた低値は被験物質の影響ではないと考えられた。

以上の結果より、フェンピラザミン原体は、最大 2000 mg/kg の経口投与においても、血圧、心拍数および呼吸に影響を及ぼさないと考えられる。

フェンピラザミン原体の「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」総括表

試験項目		動物種 (性別)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果 概要
呼吸・ 循環器系	血圧 及び 心拍数	ラット (雄)	経口 (1 w/v% CMC-Na 水溶液)	---	6	-	2000	作用 なし
	200		600	2000				
呼吸	1分間の呼吸数 1回換気量 1分間の換気量 [無麻酔]	ラット (雄)	経口 (1 w/v% CMC-Na 水溶液)	---	6~8	-	2000	作用 なし
			200	600				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

12. 補足試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

B. 代謝物を用いた試験成績

(1) 代謝物 S-2188-DC のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 代 1-1)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体：代謝物 S-2188-DC

検体純度：

供試動物：Wistar Hannover 系雌ラット、週齢：8、体重：153～163 g、1群 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒物および劇物取締法の毒物あるいは劇物のいずれにも分類されないことを確認するために、劇物の分類基準である 300 mg/kg を上回る 500 mg/kg を投与量として設定した。

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10 mL/kg を単回投与した。投与前の 20 時間および投与後の 4 時間は絶食させた。

観察・検査項目：一般症状および生死を 14 日間観察し、体重は投与前、投与後 7 および 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	500
LD ₅₀ (mg/kg)	> 500
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	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)	500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	500

毒性症状、死亡例は認められず、体重および剖検においても検体投与の影響は認められなかった。

(2) 代謝物 S-2188-DC の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 代1-2)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体：代謝物 S-2188-DC

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は 95% エタノールに溶解し、156~5000 µg/プレートの範囲の 6 用量で実施した。

試験は 3 連制とし、ブレインキューベーション法により 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

2 回の試験において検体は S9 mix の有無にかかわらず、抗菌性を示した用量あるいは 5000 µg/プレートの用量まで、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を溶媒対照群の 2 倍以上にかつ用量依存的に増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジンおよび 2-アミノアントラセンではすべての試験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、フェンピラザミン代謝物 S-2188-DC は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

用量設定試験

(表中の数値は3反復の平均値±標準偏差)



本試験

(表中の数値は3反復の平均値±標準偏差)

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		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (95%エタノール)	0	-	18±1.2	87±5.7	8±2.5	23±6.6	9±2.6	
検体	156	-	21±2.1	89±15.7	9±2.6	24±10.2	8±1.2	
	313	-	23±2.1	78±5.6	7±3.8	20±1.5	10±4.4	
	625	-	25±5.5	86±4.0	8±4.5	25±6.7	8±6.1	
	1250	-	19±2.0	98±3.5	7±3.8	22±3.1	4±1.2	
	2500	-	19±2.5	97±10.0	11±3.1	21±1.5	3±0.6	
	5000†	-	21±3.2	92±11.6*	4±1.2*	9±2.1*	1±0.6*	
対照 (95%エタノール)	0	+	25±3.2	103±11.4	9±2.1	31±4.2	5±0.6	
検体	156	+	19±4.4	101±2.0	15±1.7	37±5.2	7±1.0	
	313	+	27±8.7	105±11.5	12±1.5	43±7.2	5±0.6	
	625	+	29±1.5	118±13.1	10±2.6	41±1.2	6±3.2	
	1250	+	25±7.2	116±11.8	11±3.0	34±6.9	7±0.0	
	2500	+	20±7.2	112±16.7	15±3.8	37±7.2	6±1.5	
	5000	+	22±3.1	94±10.6*	9±1.2*	29±8.5*	3±1.5*	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	98±6.4	544±17.2			
		0.1	-				311±8.9	
	Na-azide	0.5	-			334±16.7		
	9-AA	80	-					368±19.6
	2-AA	10	+	432±44.5				
		1	+		662±43.0			
		2	+			207±8.5		137±13.0
0.5		+				206±19.1		

陽性対照物質

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

Na-azide : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

* : 抗菌性が認められた。

† : 検体の析出が認められた。

C. 製剤を用いた試験成績

(1) フェンピラザミン 50%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 製 1-1)

試験機関: RCC Ltd

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

検体組成: 50%水和剤

[組成]	フェンピラザミン	50.0%
	界面活性剤等	50.0%

供試動物: Wistar Hannover 系 SPF 雌ラット、週齢: 11、

体重: 176.3~209.2 g、1群 3匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体は 0.2 g/mL の濃度で精製水に希釈し、10 mL/kg の液量で単回経口投与した。

投与前約 17~18 時間および投与後約 3 時間絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重を投与前、投与後 7 および

14 日に測定した。全動物について組織の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
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	投与後 1 時間から開始 投与後 3 日に消失
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

試験期間中、死亡は認められなかった。

投与の 1 時間あるいは 3 時間後に、わずかな被毛の乱れが雌 6 匹のうち 2 匹に認められ、5 時間目の観察時まで持続して認められた。さらに、軟便が試験 2 日目、雌 3 匹に認められた。その他に症状は認められなかった。体重および肉眼的病理検査において特記すべき変化は認められなかった。

(2) フェンピラザミン 50%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 製1-2)

試験機関: RCC Ltd

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

検体組成: 50%水和剤

[組成] フェンピラザミン 50.0%
界面活性剤等 50.0%

供試動物: Wistar Hannover 系 SPF ラット、週齢: 雄 8 週齢、雌 11 週齢、体重: 雄 238.6 ~ 243.8 g、雌 198.7 ~ 211.4 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を精製水に希釈して投与した。背中 of 総体表面積の約 10% の範囲を電気バリカンで刈毛し、2000 mg/kg の用量でシリンジで均一に塗布し、半閉塞包帯で被覆した。投与から 24 時間後、包帯を除去し、皮膚を微温湯 (水道水) で洗い流した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与部位の皮膚反応を投与開始後 1 ~ 14 日に 1 日 1 回観察した。体重は投与前、投与開始後 7 および 14 日に測定した。全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	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)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

試験期間中、死亡および中毒症状は認められなかった。

体重および肉眼的病理検査において特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

(3) フェンピラザミン 50%水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 製1-3)

試験機関: RCC Ltd

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

検体組成: 50%水和剤

[組成] フェンピラザミン 50.0%
界面活性剤等 50.0%

供試動物: Wistar Hannover 系 SPF ラット、9 週齢、

体重: 雄 256.4~264.7 g、雌 163.6~185.6 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 15 日間

曝露方法: 純水で 1/4 の濃度に希釈した検体を用いてネブライザーからエアロゾルを発生させ、4 時間鼻部曝露させた。エアロゾルを Millipore® デュラポアフィルターを用いて捕集し、化学分析により実測気中濃度を求めた。

曝露条件:

設定濃度 (mg/m ³)	2500
実測気中濃度 (mg/m ³)	1974
粒子径分布 (%) ¹⁾	
< 4.6 (μm)	75.7
< 3.0	50.3
< 2.13	24.5
< 1.6	15.8
< 1.06	9.9
< 0.715	7.1
< 0.325	1.7
空気力学的質量中位径 (μm) ¹⁾	3.08
呼吸可能な粒子 (< 4 μm) の割合 (%) ¹⁾	61.3
チャンバー容積 (L)	1
チャンパー内通気量 (L/分)	12
曝露条件	エアロゾル 4 時間 鼻部曝露

1): カスケードインパクターを用いて 2 回測定した平均値

観察・検査項目: 曝露前、曝露中は 1 時間に 1 回、曝露日の曝露終了 1 時間後に 1 回、また曝露翌日以降は 1 日 1 回 (生死は 2 回)、中毒症状および生死を観察した。
曝露前、曝露後 4 日、8 日および 15 日目に体重を測定した。
死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (mg/m ³)	1974
LC50 (mg/m ³)	雌雄共 > 1974
死亡開始時間および終了時間	曝露後 2 日から開始 曝露後 2 日に終了
症状発現および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	-
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雄 - 雌 1974

中毒症状は認められなかったが、曝露翌日（曝露後 2 日）に雄 1 例の死亡が認められた。雌雄共に曝露後 4 日に体重が減少した。しかしながら、これらについては投与との関連性は明らかでなかった。肉眼的病理検査では死亡例の肺および胸腺に暗赤色化がみられたが、死亡動物でよくみられる変化であった。生存例の肉眼的病理検査では、何ら特記すべき変化は認められなかった。

(4) フェンピラザミン 50%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 製 1-4)

試験機関: RCC Ltd

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

検体組成: 50%水和剤

[組成] フェンピラザミン 50.0%
界面活性剤等 50.0%

供試動物: ニュージーランドホホワイト種ウサギ、週齢: 13~14 週齢、

体重: 2505~2924 g、1 群 雄 1 匹 雌 2 匹

観察期間: 72 時間

投与方法: 粉碎した検体 0.5 g を精製水で湿らせてガーゼパッチ (約 2.5 cm 四方) にのせ、刈毛した動物の背中の皮膚に半閉塞適用した。曝露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は微温湯を用いて洗い流した。

観察項目: 曝露終了の 1、24、48 および 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize の採点方法に従って採点した。Draize の分類基準に従って刺激性を評価した。

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	曝露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
45	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
46	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
47	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	2	1	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.67	0.33	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

曝露 1 時間後に 3 例中 2 例で軽微な紅斑が観察され、内 1 例は 24 時間後まで持続したが、48 時間後には消失した。

以上の結果から、フェンピラザミン 50%水和剤はウサギの皮膚に対して、軽度の刺激性ありと判断された。

(5) フェンピラザミン 50%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 製 1-5)

試験機関：RCC Ltd

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体組成：50%水和剤

[組成] フェンピラザミン	50.0%
界面活性剤等	50.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、週齢：12~14 週齢、

体重：2385~2655 g、1 群 雄 1 匹 雌 2 匹

観察期間：72 時間

投与方法：粉碎した検体 0.1 g を左眼に適用した。洗眼はしなかった。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜等の刺激性変化を観察し、EC ガイドライン (Commission Directive 2004/73/EC) に従って採点し、また、分泌物についても採点した。刺激性の評価は Kay and Calandra の分類基準に従って行なった。

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。

適用 1 時間後の観察において結膜に 3 例中全例に軽度の発赤、内 2 例に軽度の眼脂分泌が認められたが、適用 24 時間後には消失した。また、観察期間を通じて角膜および虹彩の刺激性変化は認められなかった。

その他の反応として適用 1 時間後、強膜に軽度の発赤が認められたが、この反応は適用 48 時間後には消失した。

以上の結果から、フェンピラザミン 50%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性ありと判断された。

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 48	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	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	1	0	0	0
	動物 番号 49	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	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
	動物 番号 50	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	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	1	0	0	0
合計*			330	10	0	0	0	
平均			110	3.33	0	0	0	

* Kay and Calandra による評価点 (最高 110 点/匹)

(6) フェンピラザミン 50%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製 1-6)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体組成：50%水和剤

【組成】	フェンピラザミン	50.0%
	界面活性剤等	50.0%

供試動物：Hartley 系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重 269.3~372.5 g、

1 群 5~20 匹

観察期間：感作開始後 30 日間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠：

感作：左腹側部を刈毛し、検体 0.5 g を注射用水 0.5 mL で湿らせたリント布 (2.5 cm × 2.5 cm) に展延したもの (100%) を 6 時間閉塞貼付した。この閉塞貼付を週 1 回、合計 3 回行った。非感作群には注射用水 0.5 mL を含ませたリント布を用いて同様に処置した。

一方、陽性対照群は、1-クロロ-2, 4-ジニトロベンゼン (DNCB) の 1%アセトン液 0.5 mL を、同様に処置した。

惹起：最終感作の 2 週間後に右腹側部を刈毛し、検体 0.5 g を注射用水 0.5 mL で湿らせたリント布 (2.5 cm × 2.5 cm) に展延したもの (100%) あるいは DNCB の 0.2%アセトン液 0.5 mL を感作時と同じ方法で処置した。貼付除去時には、適用部位を水道水あるいはアセトンを含ませた脱脂綿で拭き取った。

観察項目：惹起貼付除去の 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	変化なし
1	境界不明瞭（軽度）な反応を示す
2	境界明瞭（中等度）な反応を示す
3	強度な反応を示す

陽性反応（評点 1～3）を示した動物の比率（陽性率）を示した。

その他、全動物について、感作開始時および最終観察終了時に体重を測定した。

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数を次頁の表に示す。

群	感作		供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数										陽性率 (%)		
					24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間	合計
					皮膚反応評点 ^{a)}				計	皮膚反応評点 ^{a)}				計			
					0	1	2	3		0	1	2	3				
検 体	100%フェン ピラザミン 50% 水和剤	100%フェン ピラザミン 50% 水和剤	20	紅斑	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0		20	0	0	0				
	注射用水	100%フェン ピラザミン 50% 水和剤	10	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0		10	0	0	0				
陽 性 対 照	1%DNCB	0.2% DNCB	5	紅斑	0	5	0	0	5/5	0	5	0	0	5/5	100	100	100
				浮腫	3	2	0	0		3	2	0	0				
	アセトン	0.2% DNCB	5	紅斑	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0
				浮腫	5	0	0	0		5	0	0	0				

a) 0; 変化なし、 1; 境界不明瞭 (軽度) な反応、
2; 境界明瞭 (中等度) な反応、 3; 強度な反応

検体感作群および非感作群ともに、いかなる皮膚反応も観察されなかった。一方、陽性対照群においては、軽度の紅斑を 5/5 例に、軽度の浮腫を 2/5 例に認めた。全ての動物の体重は試験期間を通じて順調に増加した。

以上の結果から、本試験条件下においてフェンピラザミン 50%水和剤の皮膚感作性は陰性であると結論した。

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 [住友 Ref 番号]	供試動物 植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
I-1 [GLP]	血中濃度 推移 (動物) [QNM-0022]	ラット	経口投与	ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標識体 低用量: 3 mg/kg 高用量: 300 mg/kg 単回経口投与	・ ¹⁴ C の吸収及び排泄は速やかであり、性差はなかった。 ・血漿中 ¹⁴ C 濃度推移に関する情報は以下のとおりであった。 T _{max} : 1 時間 (低用量)、6 時間 (高用量) C _{max} : 1.5~1.7 ppm (低用量)、45~65 ppm (高用量) T _{1/2} : 2.55~2.76 時間 (低用量)、14.6~16.6 時間 (高用量) AUC: 12.6~14.5 ppm·h (低用量)、1899~2330 ppm·h (高用量)	PTRL West (2007 年)	243
I-2 [GLP]	代謝・分解 (動物) [QNM-0027]	ラット	経口投与	ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標識体 低用量: 3 mg/kg 高用量: 300 mg/kg 単回経口投与	[吸収・排泄] ・排泄は速やかであり、低用量群では 24 時間、高用量群では 48 時間以内に投与量の 90%以上が排泄された。 ・投与量の 80%以上は尿中に排泄され、糞中へは投与量の 8~12%が排泄された。呼気中にはほとんど排泄されなかった。 ・吸収率は 90%以上と考えられた。 [組織内分布] ・組織分布の性差は認められなかった。 ・投与後 7 日目の各組織中 ¹⁴ C 濃度 低用量群: <0.05 µg/g (消化管以外)、≤0.05% 高用量群: <4 µg/g (胃以外)、≤0.04% [代謝] ・主要代謝物: S-2188-DC およびそのグルクロン酸抱合体、S-2188-CH ₂ OH-DC、MPPZ およびその硫酸またはグルクロン酸抱合体 ・主要代謝経路: チオカーバメート結合の開裂、メチル基の水酸化、ピラゾリル基 4 位の水酸化およびイソプロピル基の脱離、および硫酸またはグルクロン酸抱合体	PTRL West (2007 年)	248

資料 No.	試験の種類 (住友 Ref 番号)	供試動物 植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
I-3 [GLP]	組織分布 (動物) [QNM-0023]	ラット	経口投与	ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標識体 低用量：3 mg/kg 高用量：300 µg/kg 単回経口投与	[組織内分布] ・大部分の組織中の放射能濃度は投与後 1 時間目（低用量）および 6 時間目（高用量）に最高値に達した。 ・T _{max} 時に ¹⁴ C が高濃度に分布：消化管、肝、腎 ・盲腸および小腸を除き、速やかに ¹⁴ C は消失。 [代謝] ・組織中主要代謝物：S-2188-DC、S-2188-CH ₂ OH-DC、MPPZ ・主要代謝経路：チオカーバメート結合の開裂、メチル基の水酸化、ピラゾリル基 4 位の水酸化およびイソプロピル基の脱離	PTRL West (2007 年)	257
I-4 [GLP]	反復投与 (動物) [QNM-0026]	ラット	経口投与	ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標識体 低用量：3 mg/kg/日 14 日間反復経口投与	[組織内分布] ・大部分の組織中 ¹⁴ C 濃度は 7～15 日目 に最高値を示し、速やかに消失。 ・消化管およびその内容物、肝臓、腎臓、肺、被毛および皮膚において比較的高濃度であった。 [代謝] ・組織中主要代謝物：S-2188-DC、S-2188-CH ₂ OH-DC および MPPZ ・排泄物中主要代謝物：S-2188-DC、S-2188-CH ₂ OH-DC、MPPZ およびその硫酸抱合体	PTRL West (2007 年)	270
II-1 [GLP]	代謝・分解 (植物) [QNM-0013]	ぶどう	植物全面 散布	ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標識体 フェニル- ¹⁴ C 標識体 処理量：750 g/ha 散布回数：2 回 散布間隔：14 日 収穫：最終処理後 14、 21 日	・ ¹⁴ C 残留量は果実および葉部でそれぞれ 15.665～44.278 ppm および 103.607～320.936 ppm であった。 ・収穫時期の違いにより代謝分解挙動に大きな差は認められなかった。 果実での主要残留物はフェンピラザミン (88.2～94.9%TRR、13.818～41.529 ppm) であり、代謝物として S-2188-DC (1.0～4.9%TRR、0.219～1.166 ppm)、S-2188-OH (0.2～0.6%TRR、0.051～0.184 ppm) が検出された。 ・抽出残渣中に ¹⁴ C が 0.8～1.4%TRR 残存していた。 ・主要代謝分解経路はチオカーバメート結合の開裂とそれに続くピラゾリル基 4 位の水酸化反応であった。	Covance (2007 年)	282

資料 No.	試験の種類 [住友 Ref 番号]	供試験植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
II-2 [GLP]	代謝・分解 (植物) [QNM-0014]	レタス	植物全面 散布	ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標識体 フェニル- ¹⁴ C 標識体 処理量：850 g/ha 散布回数：3回 散布間隔：14日	<ul style="list-style-type: none"> ・¹⁴C 残留量は 11.347~12.125 ppm であった。 ・レタスでの主要残留物はフェンピラザミン (80.6~82.1%TRR, 9.143~9.957 ppm) であり、代謝物として S-2188-DC (8.7~10.9%TRR, 1.054~1.241 ppm)、S-2188-OH (0.2~0.3%TRR, 0.024~0.036 ppm) が検出された。 ・抽出残渣中には ¹⁴C が 1.6~2.4%TRR 残存していた。 ・主要代謝分解経路はチオカーバメート結合の開裂とそれに続くピラゾリル基 4 位の水酸化反応であった。 	Covance (2007年)	290
II-3 [GLP]	代謝・分解 (植物) [QNM-0019]	なたね	植物全面 散布	ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標識体 フェニル- ¹⁴ C 標識体 処理量：600 g/ha 散布回数：2回 散布間隔：45日 収穫： 未成熟期の青刈り試料は1回目散布から46日後、成熟期の茎および種子試料は最終散布から45日後	<ul style="list-style-type: none"> ・青刈り、茎および種子試料中の ¹⁴C 残留量はそれぞれ 1.305~1.991 ppm, 2.497~2.873 ppm および 0.023~0.046 ppm であった。 ・青刈りと茎試料では同様の代謝分解挙動が認められ、フェンピラザミン (49.5~67.2%TRR, 0.887~1.484 ppm)、S-2188-DC (7.8~10.8%TRR, 0.102~0.270 ppm)、S-2188-OH (≤4.3%TRR, ≤0.123 ppm) が検出された。抽出残渣中には ¹⁴C が 2.4~6.5%TRR 残存していた。 ・種子での主要残留物はフェンピラザミン (16.2~21.8%TRR, 0.005~0.007 ppm) であり、代謝物として S-2188-DC (1.9~3.7%TRR, 0.001 ppm)、S-2188-OH (1.6~4.0%TRR, 0.001 ppm) が検出された。抽出残渣を分画したところ、タンパク質、澱粉およびリグニン画分にそれぞれ 6.8~10.1%TRR, 3.6~5.6%TRR および 17.4~25.9%TRR の ¹⁴C が存在した。 ・主要代謝分解経路はチオカーバメート結合の開裂とそれに続くピラゾリル基 4 位の水酸化反応であった。 	Covance (2007年)	294
III-1 [GLP]	代謝・分解 (土壌) [QNM-0033]	畑地土壌 (ニュージャージー)	土壌混和	ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標識体 フェニル- ¹⁴ C 標識体 処理濃度 (乾土換算) 0.84 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・消失半減期：62~63日 ・処理181日後の土壌抽出物の割合は添加 ¹⁴C 量の 41.5~42.7%、土壌残渣は 52.2~53.3% であった。 ・処理181日後の土壌抽出物中の親化合物の割合は添加 ¹⁴C 量の 20.2~20.4% であり、主たる代謝分解物は ¹⁴CO₂ (フェニル標識体：15.7%、ピラゾリル標識体：8.2%) であった。10% を越す代謝分解物は検出され 	Valent (2008)	305

資料 No.	試験の種類 [住友 Ref 番号]	供試動物 植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																										
					<p>ず、5%を越した代謝分解物は S-2188-0H であり、その割合は最大でピラゾリル標識体処理 181 日後に 7.6%に達したが、370 日後には 2.5%まで減少した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・その他の代謝分解物：S-2188-DC (1%以下) ・主要代謝分解経路はチオカーバメート結合の開裂とそれに続くピラゾリル基 4 位の水酸化反応であった。 																												
IV-1 [GLP]	水中運命 (加水分解) [QNM-0017]	緩衝液 (pH 4、7、9)	水に添加 溶解助剤： アセトニト リル 1%未満	<p>供試化合物 ピラゾリル-5-¹⁴C 標識体 フェニル-¹⁴C 標識体</p> <p>処理濃度 1 µg/mL</p>	<p>・半減期：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>温度</th> <th>半減期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4</td> <td>50℃</td> <td>安定</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">7</td> <td>20℃</td> <td>2503 日*</td> </tr> <tr> <td>25℃</td> <td>1145 日*</td> </tr> <tr> <td>50℃</td> <td>32.6 日</td> </tr> <tr> <td>60℃</td> <td>9.4 日</td> </tr> <tr> <td>70℃</td> <td>2.8 日</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">9</td> <td>20℃</td> <td>566 時間 (24 日)*</td> </tr> <tr> <td>25℃</td> <td>261 時間 (11 日)</td> </tr> <tr> <td>40℃</td> <td>25 時間</td> </tr> <tr> <td>50℃</td> <td>7 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: アレニウス式から求めた外挿値</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要分解物は S-2188-DC および S-2188-0H であり、それぞれ最大で処理量の 88.9% (pH 9、50℃、30 時間後) および 17.6% (pH 7、60℃、30 日後) 生成した。 ・主要加水分解経路は、アルカリ加水分解によるチオカーバメート結合の開裂とそれに続くピラゾリル基 4 位の水酸化反応であった。 	pH	温度	半減期	4	50℃	安定	7	20℃	2503 日*	25℃	1145 日*	50℃	32.6 日	60℃	9.4 日	70℃	2.8 日	9	20℃	566 時間 (24 日)*	25℃	261 時間 (11 日)	40℃	25 時間	50℃	7 時間	Covance (2007 年)	312
pH	温度	半減期																															
4	50℃	安定																															
7	20℃	2503 日*																															
	25℃	1145 日*																															
	50℃	32.6 日																															
	60℃	9.4 日																															
	70℃	2.8 日																															
9	20℃	566 時間 (24 日)*																															
	25℃	261 時間 (11 日)																															
	40℃	25 時間																															
	50℃	7 時間																															

資料 No.	試験の種類 [住友 Ref 番号]	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
IV-2 [GLP]	水中運命 (水中光分解) [QNM-0029]	緩衝液 (pH 7)	水に添加 溶解助剤： アセトニトリ ル 1%未満	供試化合物 ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標 識体 フェニル- ¹⁴ C 標識体 処理濃度 1 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> 半減期：1.6～1.7日 (試験系) 5.2～5.5日 (東京、春の太陽光換算) 暗条件下では分解は認められなかった。 主要分解物は S-2188-DC および MCNI であり、それぞれ最大で処理量の 63.8% (7日後) および 17.7% (30日後) 生成した。処理 30日後までに生成した ¹⁴CO₂ は、ピラゾリルおよびフェニル標識でそれぞれ処理量の 10.3% および 1.5% であった。 主要水中光分解経路は、チオカーバメート結合の開裂とそれに続くピラゾール環の開裂であり、最終的に CO₂ にまで無機化された。 	Covance (2007年)	322
IV-3 [GLP]	水中運命 (水中光分解) [QNM-0021]	自然水 (pH 6.9～ 7.2)	水に添加 溶解助剤： アセトニトリ ル 1%未満	供試化合物 ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標 識体 フェニル- ¹⁴ C 標識体 処理濃度 1 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> 半減期：5.8～5.9日 (試験系) 11.8～12.0日 (東京、春の太陽光換算) 暗条件下では分解は認められなかった。 主要分解物は S-2188-DC および MCNI であり、それぞれ最大で処理量の 11.7% (4日後) および 19.7% (15日後) 生成した。処理 15日後までに生成した ¹⁴CO₂ は、ピラゾリルおよびフェニル標識でそれぞれ処理量の 6.0% および 0.7% であった。 主要水中光分解経路は、チオカーバメート結合の開裂とそれに続くピラゾール環の開裂であり、最終的に CO₂ にまで無機化された。 	Covance (2007年)	328
V-1 [GLP]	分解要因 (土壌表面 光分解) [QNM-0020]	壇塚土 (英国)	土壌薄層プレ ート (厚さ：3 ～4 mm) に処理	供試化合物 ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標 識体 フェニル- ¹⁴ C 標識体 処理量 8.4 µg/g (840 g/ha)	<ul style="list-style-type: none"> 半減期 (試験系)：74～80日 (光照射区)、50～60日 (暗対照区) 試験期間を通して 10% を超える代謝分解物は検出されず、極微量の S-2188-OH (最大 1.2%) および S-2188-DC (最大 0.8%) が認められた。光照射区において、処理 30日後までに生成した ¹⁴CO₂ および土壌残渣はピラゾリルとフェニル標識でそれぞれ処理量の 2.9～8.3% および 11.5～12.9% であった。 土壌薄層上における主要光分解経路は、チオカーバメート結合の開裂とそれに続くピラゾリル基 4 位の水酸化反応であり、最終的に全ての分解物は土壌残渣となるか CO₂ にまで無機化された。 光照射区と暗対照区で放射能分布および分解経路はほぼ同様であ 	Covance (2007年)	334

資料 No.	試験の種類 [住友 Ref 番号]	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
					り、土壌表面でのフェンピラザミンの分解において、光分解の寄与はわずかであった。		
V-2 [GLP]	土壌吸着性 [QNM-0012]	英国土壌4種類および埼玉土壌	土壌/水 混和	フェニル- ¹⁴ C 標識体 処理濃度： 0.05~5 µg/mL	予備試験結果より、土壌-水比は1:5、平衡化時間は24時間とした。 有機炭素吸着係数 (K_p^{14C}) : 112~731 有機炭素脱着係数 (K_d^{14C}) : 133~954	Covance (2006年)	342
VI-1 [GLP]	生物濃縮性 [QNM-0018]	ブルーギル	水に添加 連続流水式	ピラゾリル-5- ¹⁴ C 標識体 暴露濃度 0.05 mg/L、0.005 mg/L	・平衡状態でのフェンピラザミンの濃縮係数 BCFss (実測値) : 8~9 BCFK (計算値) : 8~9 ・魚体中からの消失半減期 : 0.27~0.39日	Ricerca Bioscience (2007年)	346

運命試験に供した被験物質の標識位置選定理由

<代謝物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	S-2188		
動物 植物 土壌 加水分解 水中光分解 土壌表面光分解	S-2188-DC		
動物 植物 土壌 加水分解 水中光分解 土壌表面光分解	S-2188-OH		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物	S-2188-CH ₂ OH-DC		
動物 土壌	MPPZ		
水中光分解	S-2188-DTC		
水中光分解	MCNI		

1. 動物体内運命に関する試験

(1) [¹⁴C]フェンピラザミンの高用量および低用量単回経口投与後のラットにおける薬物動態 (資料 I-1)

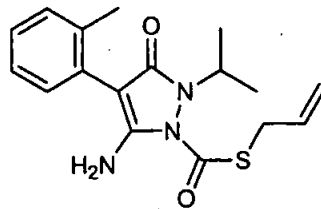
試験機関: PTRL West, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

供試標識化合物: [ピラゾリル-5-¹⁴C]フェンピラザミン

構造式:



化学名:

放射化学的純度:

比放射能:

標識位置の設定理由:

供試動物: Wistar Hannover GALAS ラット雌雄 7週齢 体重 130~202 g

方法:

投与方法: [¹⁴C]フェンピラザミンの酢酸エチル溶液に、非標識フェンピラザミンの酢酸エチル溶液を加えて同位体希釈を行い、溶媒を蒸発させた後、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、超音波処理を行って攪拌し、投与液を調製した。頸静脈カニューレを挿入したラット(8匹/性/群)に、[¹⁴C]フェンピラザミン投与液を、低用量(3.06 mg/kg)または高用量(300 mg/kg)で1回強制経口投与した。

用量設定根拠:

試料の採取： [^{14}C] フェンピラザミンを投与後、0.25、0.5、1、2、6、12、24、48、72 および 120 時間目に、頸静脈カニューレから血液を採取した。各用量群の雌雄それぞれ 8 匹のうち、4 匹から 0.25、1、6 および 24 時間目に、残りの 4 匹から 0.5、2、12、48、72 および 120 時間目に採血を行った。血液試料の一部を遠心分離して血漿を得た。

分析方法： 血液は、燃焼分析または可溶化した後、血漿はそのまま、LSC により放射能濃度を測定した。血中および血漿中放射能濃度を採取時間に対してグラフに表し、薬物動態パラメーター (C_{\max} 、 T_{\max} 、 $T_{1/2}$ 、 DT_{50} 、 $T_{1/10}$ 、 DT_{90} 、 R^2 および AUC) を算出した。

結果：

血漿中放射能濃度： [^{14}C] フェンピラザミンを低用量 (3.06 mg/kg) または高用量 (300 mg/kg) 投与した雄および雌ラットにおける、血中および血漿中放射能濃度推移を表 1 および 2 に示し、薬物動態パラメーターを表 3 および 4 に示す。フェンピラザミン由来の ^{14}C の吸収および排泄は、両用量群ともに速やかであった。血中および血漿中放射能濃度は非常に類似しており、血液/血漿中の ^{14}C 比は両用量群ともに 1 に近かった。最高血中および血漿中放射能濃度 (C_{\max}) は低用量群では投与後 1 時間目、高用量群では投与後 6 時間目に認められた。半減期は、低用量群では投与後 2~3 時間、高用量群では投与後 14~17 時間であった。高用量群の曲線下面積 (AUC) は低用量群の AUC の 150~170 倍であり、高用量群で排泄過程が一部飽和していたことが示された。薬物動態パラメーターに有意な性差は認められなかった。

表1 ^{14}C フェンピラザミンを低用量 (3.06 mg/kg) で投与した雄および雌ラットにおける血中および血漿中放射能濃度推移

投与後 時間	雄			雌		
	血中 放射能濃度*	血漿中 放射能濃度*	血液/ 血漿比	血中 放射能濃度*	血漿中 放射能濃度*	血液/ 血漿比
0.25	1.226	1.318	0.943	1.265	1.077	1.197
0.5	0.820	0.905	0.903	1.414	1.191	1.187
1	1.529	1.543	0.989	1.956	1.651	1.176
2	1.175	1.292	0.911	1.586	1.392	1.149
6	0.299	0.353	0.859	0.602	0.537	1.824
12	0.090	0.103	0.890	0.086	0.085	1.019
24	0.100	0.115	0.874	0.047	0.052	0.907
48	0.054	0.061	0.961	0.026	0.038	0.763
72	0.051	0.057	0.885	0.028	0.033	0.866
120	0.051	0.042	1.159	0.020	0.023	0.900

* 血中および血漿中放射能濃度は、4匹の平均値を、 μg フェンピラザミン換算/g血液または血漿で表した。

表2 ^{14}C フェンピラザミンを高用量 (300 mg/kg) で投与した雄および雌ラットにおける血中および血漿中放射能濃度推移

投与後 時間	雄			雌		
	血中 放射能濃度*	血漿中 放射能濃度*	血液/ 血漿比	血中 放射能濃度*	血漿中 放射能濃度*	血液/ 血漿比
0.25	17.34	16.20	1.061	11.13	9.25	1.200
0.5	18.78	21.38	0.894	21.48	17.00	1.277
1	50.33	47.02	1.062	32.93	30.39	1.092
2	49.40	48.28	1.023	43.44	37.18	1.166
6	68.37	65.16	1.054	52.13	45.00	1.161
12	59.21	56.20	1.055	43.50	43.81	0.995
24	23.55	25.08	0.988	38.15	35.65	1.071
48	10.71	11.92	0.886	6.61	6.54	1.019
72	7.80	8.49	0.944	4.84	5.22	0.925
120	5.35	5.85	0.934	3.90	3.85	1.018

* 血中および血漿中放射能濃度は、4匹の平均値を、 μg フェンピラザミン換算/g血液または血漿で表した。

表3 ^{14}C フェンピラザミンを低用量 (3.06 mg/kg) で投与した雄および雌ラットにおける血中および血漿中放射能濃度から求めた薬物動態パラメーター

パラメーター	雄		雌	
	血液	血漿	血液	血漿
T_{max}	1 hr	1 hr	1 hr	1 hr
C_{max}	1.5 $\mu\text{g/g}$	1.5 $\mu\text{g/g}$	2.0 $\mu\text{g/g}$	1.7 $\mu\text{g/g}$
$T_{1/2}$	2.66 hr	2.76 hr	2.43 hr	2.55 hr
DT_{50}	3.66 hr	3.76 hr	3.43 hr	3.55 hr
$T_{1/10}$	8.83 hr	9.16 hr	8.08 hr	8.47 hr
DT_{90}	9.83 hr	10.16 hr	9.08 hr	9.47 hr
R^2	0.98	0.99	0.99	0.99
$AUC_{(0-120 \text{ hr})}$	13.159	14.343	13.021	12.474
$AUC_{(120-\infty)}$	0.196	0.168	0.069	0.085
$AUC_{(\text{total})}$	13.355	14.511	13.090	12.559

T_{max} : 最高濃度到達時間

C_{max} : 最高血中または血漿中濃度

$T_{1/2}$: 1時間、2時間、6時間および12時間のデータから、Ln (平均血中濃度または平均血漿中濃度) を用いた直線回帰により算出した半減期

DT_{50} : 投与時から、最高濃度の50%に減少するまでの時間 = $T_{1/2} + 1$ 時間 (減少曲線の起点)

$T_{1/10}$: 1時間、2時間、6時間および12時間のデータから、Ln (平均血中濃度または平均血漿中濃度) を用いた直線回帰により算出した、最高値から最高値の10%まで減少する時間

DT_{90} : 投与時から、最高濃度の10%に減少するまでの時間 = $T_{1/10} + 1$ 時間 (減少曲線の起点)

R^2 : $T_{1/2}$ および $T_{1/10}$ を算出するのに用いた回帰直線の相関係数の2乗

AUC: 台形公式を用いて算出した曲線下面積

表4 $[^{14}\text{C}]$ フェンピラザミンを高用量 (300 mg/kg) で投与した雄および雌ラットにおける血中および血漿中放射能濃度から求めた薬物動態パラメーター

パラメーター	雄		雌	
	血液	血漿	血液	血漿
T_{\max}	6 hr	6 hr	6 hr	6 hr
C_{\max}	68.37 $\mu\text{g/g}$	65.16 $\mu\text{g/g}$	52.13 $\mu\text{g/g}$	45.00 $\mu\text{g/g}$
$T_{1/2}$	15.1 hr	16.6 hr	14.0 hr	14.6 hr
DT_{50}	21.1 hr	22.6 hr	20.0 hr	20.6 hr
$T_{1/10}$	50.3 hr	55.2 hr	46.5 hr	48.4 hr
DT_{90}	56.3 hr	61.2 hr	52.5 hr	54.4 hr
R^2	0.96	0.97	0.92	0.91
$AUC_{(0-120 \text{ hr})}$	2139	2184	1909	1822
$AUC_{(120-\infty)}$	107	146	78	77
$AUC_{(\text{total})}$	2246	2330	1987	1899

T_{\max} : 最高濃度到達時間

C_{\max} : 最高血中または血漿中濃度

$T_{1/2}$: 6時間～48時間のデータから、Ln (平均血中濃度または平均血漿中濃度) を用いた直線回帰により算出した半減期

DT_{50} : 投与時から、最高濃度の50%に減少するまでの時間 = $T_{1/2}$ + 6時間 (減少曲線の起点)

$T_{1/10}$: 6時間～48時間のデータから、Ln (平均血中濃度または平均血漿中濃度) を用いた直線回帰により算出した、最高値から最高値の10%まで減少する時間

DT_{90} : 投与時から、最高濃度の10%に減少するまでの時間 = $T_{1/10}$ + 6時間 (減少曲線の起点)

R^2 : $T_{1/2}$ および $T_{1/10}$ を算出するのに用いた回帰直線の相関係数の2乗

AUC : 台形公式を用いて算出した曲線下面積

(2) フェンピラザミンの高用量および低用量単回経口投与後のラットにおける代謝および排泄 (資料 I-2)

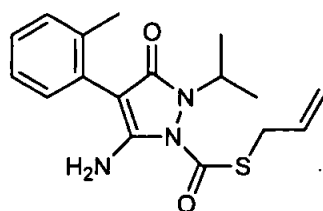
試験機関: PTRL West, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

供試標識化合物: [ピラゾリル-5-¹⁴C] フェンピラザミン

構造式:



*: ¹⁴C 標識位置

化学名:

放射化学的純度:

比放射能:

標識位置の設定理由:

供試動物: Wistar Hannover GALAS ラット雌雄 7 週齢

(雄: 160~235 g, 雌: 143~154 g)

方法:

投与方法: [¹⁴C] フェンピラザミン溶液に、非標識フェンピラザミン溶液を加えて同位体希釈を行い、溶媒を蒸発させた後、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、超音波処理を行って攪拌し、投与液を調製した。ラット (4 匹/性/群) に、[¹⁴C] フェンピラザミン投与液を、低用量 (3 mg/kg) または高用量 (300 mg/kg) で 1 回経口投与した。

用量設定根拠:

試料の採取： ^{14}C フェンピラザミンを投与後、ラットをガラス製ケージに収容し、尿を0～6、6～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 および144～168時間目に採取し、糞を0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 および144～168時間目に採取した。採取後、代謝ケージを水で洗浄し、洗浄液も採取した。また、投与後72時間目まで、呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ を10% KOHに捕集した。投与後168時間目にラットを屠殺し組織を摘出した。

分析方法：尿およびケージ洗浄液中の放射能はLSCにより測定した。糞試料は水を加えて混合し、オキシダイザーで燃焼させた後、LSCにより放射能を測定した。 $^{14}\text{CO}_2$ 捕集液は一部をメタノールと混合し、LSCにより放射能を測定した。血液、血球、骨および消化管内容物は一部を燃焼後、血漿はそのまま、LSCにより放射能濃度を測定した。大型組織（脂肪、筋肉、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、脊髄、脾臓、胸腺、盲腸、大腸、小腸、胃、子宮、前立腺および精巣）は、細断し、一部を可溶化した後、LSC分析に供した。小型組織（副腎、骨髄、下垂体、甲状腺および卵巣）は、全量を可溶化した後、LSC分析に供した。残屍体は25% KOH中で溶解させた後、一部をメタノールと混合し、LSC分析に供した。

尿中代謝物は、尿を直接HPLCおよびTLCで分析し、糞はメタノール：水（1：1）（2回）およびメタノール（1回）を用いて抽出した後、HPLCおよびTLCにより代謝物を分析した。代謝物の同定は、HPLCにおける標品の保持時間との比較、および質量分析（HPLC/ESI/MS）により行った。

結果：

排泄： ^{14}C フェンピラザミンを低用量（3 mg/kg）または高用量（300 mg/kg）で1回経口投与後放射能の排泄を、表1に示す。投与した放射能の回収率は高く、全投与群において、90%以上であった。放射能の排泄は速やかであり、低用量群では24時間以内に投与量の90%以上が排泄され、高用量群では48時間以内に90%以上が排泄された。尿が主要な排泄経路であり、全投与群において、投与量の80%以上を占めた。糞中へは投与量の8～12%が排泄され、呼気中にはほとんど排泄されなかった。

表1 $[^{14}\text{C}]$ フェンピラザミンを低用量 (3 mg/kg) または高用量 (300 mg/kg) で
1 回経口投与後の放射能の排泄

	投与量に対する割合 (%)			
	低用量群		高用量群	
	雄	雌	雄 ^A	雌
尿+ケージ洗浄液				
0~6 時間	54.64	57.24	9.90	6.65
6~24 時間	27.66	28.25	57.18	58.31
24~48 時間	0.97	1.01	12.66	16.79
48~72 時間	0.24	0.30	0.28	0.34
72~96 時間	0.15	0.16	0.15	0.15
96~120 時間	0.10	0.12	0.11	0.11
120~144 時間	0.09	0.09	0.09	0.09
144~168 時間	0.07	0.06	0.08	0.08
合計	83.92	87.21	80.44	82.52
糞				
0~24 時間	7.99	6.09	8.55	5.85
24~48 時間	1.99	1.37	3.14	2.89
48~72 時間	0.28	0.20	0.30	0.60
72~96 時間	0.12	0.15	0.14	0.13
96~120 時間	0.09	0.09	0.09	0.08
120~144 時間	0.06	0.06	0.06	0.06
144~168 時間	0.05	0.05	0.05	0.06
合計	10.57	8.01	12.32	9.66
二酸化炭素捕集液				
0~72 時間	0.01	0.00	0.00	0.00
残屍体	0.84	0.76	1.09	0.45
総回収率	95.33	95.98	93.85	92.63

A 高用量群の雄動物 1 匹は、48 時間目の採取時点の直前に死亡した。この死亡は、被験物質に関連するものではないと考えられた。

組織分布： $[^{14}\text{C}]$ フェンピラザミンを低用量 (3 mg/kg) または高用量 (300 mg/kg) で 1 回経口投与後 168 時間目の組織中放射能の分布を、表 2 および 3 に示す。低用量群における組織中放射能濃度は、消化管およびその内容物を除く全ての内臓器官において、0.05 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。放射能濃度は、胃および胃内容物、および盲腸で高濃度を示した。投与量に対する組織中放射能量の割合は、肝臓および胃において、投与量の 0.04~0.05% であったことを除き、0.01% 以下であった。高用量群における組織中放射能濃度は、胃および胃内容物を除き、4 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。投与量に対する割合は、肝臓および胃で、0.03~0.04% であったことを除き、非常に少量であった。両用量群ともに、組織分布において性差は認められなかった。

表2 $[^{14}\text{C}]$ フェンピラザミンを低用量 (3 mg/kg) で1回経口投与後168時間目の
組織中放射能の分布

器官/組織	$\mu\text{g } [^{14}\text{C}] \text{ フェンピラザミン/g 組織}$		投与量に対する割合 (%)	
	雄 (n = 4)	雌 (n = 4)	雄	雌
副腎	0.008±0.002	0.010±0.004	0.00	0.00
骨	0.009±0.002	0.009±0.002	NA	NA
骨髓	0.012±0.008	0.014±0.005	0.00	0.00
脳	0.002±0.000	0.002±0.001	0.00	0.00
盲腸	0.120±0.003	0.120±0.001	0.01±0.01	0.00
眼	0.008±0.002	0.008±0.002	0.00	0.00
脂肪	0.004±0.002	0.006±0.001	NA	NA
被毛および皮膚	0.055±0.009	0.077±0.071	NA	NA
心臓	0.009±0.003	0.010±0.002	0.00	0.00
腎臓	0.022±0.004	0.018±0.003	0.01±0.01	0.01±0.01
大腸	0.013±0.004	0.014±0.003	0.00	0.00
肝臓	0.038±0.003	0.037±0.006	0.05±0.02	0.04±0.01
肺	0.019±0.003	0.020±0.003	0.0±0.01	0.00
リンパ節	0.010±0.005	0.010±0.001	0.00	0.00
筋肉	0.006±0.002	0.005±0.001	NA	NA
卵巣	NA	0.012±0.002	NA	0.00
膵臓	0.011±0.003	0.012±0.003	0.00	0.00
下垂体	0.014±0.010	0.010±0.004	0.00	0.00
前立腺	0.011±0.003	NA	0.00	NA
唾液腺	0.011±0.003	0.009±0.001	0.00	0.00
坐骨神経	0.010±0.005	0.015±0.003	0.00	0.00
小腸	0.016±0.004	0.014±0.001	0.01±0.01	0.01±0.00
脊髓	0.003±0.000	0.003±0.001	0.00	0.00
脾臓	0.012±0.003	0.011±0.002	0.00	0.00
胃	0.123±0.029	0.147±0.097	0.04±0.01	0.04±0.02
精巣	0.009±0.002	NA	0.01±0.01	NA
胸腺	0.007±0.002	0.008±0.001	0.00	0.00
甲状腺	0.017±0.011	0.019±0.011	0.00	0.00
子宮	NA	0.015±0.002	NA	0.00
全血	0.024±0.006	0.022±0.003	NA	NA
血球	0.026±0.007	0.023±0.004	NA	NA
血漿	0.023±0.006	0.023±0.003	NA	NA
胃内容物	0.428±0.282	0.502±0.274	NA	NA
小腸内容物	0.026±0.002	0.025±0.012	NA	NA
盲腸内容物	0.015±0.003	0.020±0.005	NA	NA
大腸内容物	0.021±0.005	0.022±0.008	NA	NA
残屍体	0.035±0.011	0.034±0.019	0.84±0.24	0.76±0.45

表3 ^{14}C フェンピラザミンを高用量 (300 mg/kg) で1回経口投与後168時間目の
組織中放射能の分布

器官/組織	$\mu\text{g } ^{14}\text{C}$ フェンピラザミン/g 組織		投与量に対する割合 (%)	
	雄 (n = 4)	雌 (n = 4)	雄	雌
副腎	1.087±0.256	0.957±0.029	0.00	0.00
骨	1.041±0.273	0.775±0.037	NA	NA
骨髓	2.359±0.270	1.187±0.273	NA	NA
脳	0.200±0.046	0.199±0.035	0.00	0.00
盲腸	1.276±0.251	1.058±0.119	0.01±0.01	0.00
眼	1.100±0.292	0.863±0.062	0.00	0.00
脂肪	0.511±0.148	0.577±0.026	NA	NA
被毛および皮膚	16.025±6.921	11.115±5.628	NA	NA
心臓	1.315±0.394	1.004±0.036	0.00	0.00
腎臓	1.848±0.490	1.523±0.176	0.01±0.01	0.01±0.01
大腸	1.442±0.249	1.280±0.105	0.00	0.00
肝臓	2.527±0.327	2.322±0.139	0.04±0.01	0.04±0.00
肺	2.421±0.560	1.912±0.227	0.01±0.01	0.00
リンパ節	0.958±0.247	1.135±0.198	0.00	0.00
筋肉	0.697±0.131	0.614±0.102	NA	NA
卵巣	NA	1.162±0.202	NA	0.00
膵臓	1.284±0.341	1.105±0.166	0.00	0.00
下垂体	2.150±0.663	2.775±3.001	0.00	0.00
前立腺	1.439±0.417	NA	0.0	NA
唾液腺	1.409±0.296	1.017±0.124	0.00	0.00
坐骨神経	1.514±0.210	1.607±0.297	0.00	0.00
小腸	1.958±0.431	1.411±0.305	0.02±0.00	0.01±0.01
脊髄	0.456±0.145	0.325±0.020	0.00	0.00
胃	10.997±3.766	9.863±2.618	0.04±0.02	0.03±0.01
脾臓	1.314±0.241	1.066±0.099	0.00	0.00
精巣	1.101±0.254	NA	0.01±0.01	NA
胸腺	1.017±0.210	0.733±0.059	0.00	0.00
甲状腺	1.874±1.162	1.320±0.503	0.00	0.00
子宮	NA	1.432±0.509	NA	0.00
全血	3.176±0.850	2.373±0.160	NA	NA
血球	3.177±0.745	2.614±0.129	NA	NA
血漿	2.931±0.759	2.274±0.127	NA	NA
胃内容物	20.404±10.358	25.490±7.664	NA	NA
小腸内容物	2.364±0.445	1.425±0.068	NA	NA
盲腸内容物	1.182±0.084	1.125±0.252	NA	NA
大腸内容物	1.889±0.241	1.733±0.242	NA	NA
残屍体	3.958±2.245	2.018±0.282	1.05±0.53	0.52±0.07

代謝： [¹⁴C] フェンピラザミンを低用量 (3 mg/kg) または高用量 (300 mg/kg) で1回経口投与後の尿および糞中代謝物の割合を表4～表7に示す。排泄されたフェンピラザミンは少量であり、低用量群では投与量の0.2%、高用量群では4%であった。主要代謝物として、S-2188-DCが両用量群の雌雄で認められ、雄より雌で多く排泄された。雄ではS-2188-DCのグルクロン酸抱合体も認められた。MPPZも主要代謝物であり、硫酸およびグルクロン酸抱合体も認められた。低用量群では、MPPZの硫酸抱合体が多かった。また、S-2188-CH₂OH-DCは低用量群雄で多く認められた。S-2188-OHは少量であった。

表4 [¹⁴C] フェンピラザミンを雄性ラットに低用量 (3 mg/kg) で1回経口投与後の尿 (0～24時間) および糞 (0～48時間) 中の代謝物の割合

代謝物	投与量に対する割合 (%)				合計
	6時間目尿	24時間目尿	24時間目糞	48時間目糞	
S-2188-DC グルクロン酸抱合体	1.4	0.8	n. d.	0.1	2.3
MPPZ グルクロン酸抱合体	1.1	0.8	0.8	0.1	2.8
MPPZ	2.6	1.7	1.4	0.3	6.0
S-2188-CH ₂ OH-DC	12.7	5.2	0.4	0.1	18.4
S-2188-DC	4.0	2.2	0.8	0.2	7.2
MPPZ 硫酸抱合体	21.9	8.8	0.3	<0.1	31.0
S-2188-OH	n. d.	n. d.	0.2	<0.1	0.2
フェンピラザミン	0.1	n. d.	0.1	<0.1	0.2
その他 ^A	10.8	8.2	1.9	0.5	21.4
未抽出物	-	-	2.1	0.7	2.8
合計	54.6	27.7	8.0	2.0	92.3

A 投与量の5%以上の未同定代謝物はなかった。

n. d. : 検出されなかった。

表5 ^{14}C フェンピラザミンを雌性ラットに低用量 (3 mg/kg) で1回経口投与後の尿 (0~24時間) および糞 (0~48時間) 中の代謝物の割合

代謝物	投与量に対する割合 (%)				
	6時間目尿	24時間目尿	24時間目糞	48時間目糞	合計
S-2188-DC グルクロン酸抱合体	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
MPPZ グルクロン酸抱合体	1.9	0.8	n. d.	0.1	2.8
MPPZ	5.7	4.1	1.0	0.3	11.1
S-2188- CH_2OH -DC	1.0	0.5	0.1	n. d.	1.6
S-2188-DC	25.4	9.0	1.5	0.1	36.0
MPPZ 硫酸抱合体	11.8	7.3	n. d.	n. d.	19.1
S-2188-OH	n. d.	n. d.	0.2	<0.1	0.2
フェンピラザミン	0.1	<0.1	0.1	n. d.	0.2
その他 ^A	11.3	6.6	2.0	0.5	20.4
未抽出物	-	-	1.2	0.4	1.6
合計	57.2	28.3	6.1	1.4	93.0

A 投与量の5%以上の未同定代謝物はなかった。
n. d. : 検出されなかった。

表6 ^{14}C フェンピラザミンを雄性ラットに高用量 (300 mg/kg) で1回経口投与後の尿 (0~48時間) および糞 (0~48時間) 中の代謝物の割合

代謝物	投与量に対する割合 (%)					
	6時間目尿	24時間目尿	48時間目尿	24時間目糞	48時間目糞	合計
S-2188-DC グルクロン酸抱合体	1.0	4.3	n. d.	n. d.	n. d.	5.3
MPPZ グルクロン酸抱合体	n. d.	1.8	0.7	n. d.	0.2	2.7
MPPZ	0.4	2.7	0.9	0.3	1.4	5.7
S-2188- CH_2OH -DC	1.1	2.2	1.4	n. d.	n. d.	4.7
S-2188-DC	5.7	26.6	5.2	1.3	0.3	39.1
MPPZ 硫酸抱合体	n. d.	12.3	0.1	<0.1	n. d.	12.4
S-2188-OH	n. d.	0.6	0.1	<0.1	n. d.	0.7
フェンピラザミン	n. d.	n. d.	<0.1	4.2	0.1	4.3
その他 ^A	1.7	6.7	4.3	1.9	0.2	14.8
未抽出物	-	-	-	0.9	0.9	1.8
合計	9.9	57.2	12.7	8.6	3.1	91.5

A 投与量の5%以上の未同定代謝物はなかった。
n. d. : 検出されなかった。

表7 ^{14}C フェンピラザミンを雌性ラットに高用量 (300 mg/kg) で1回経口投与後の尿 (0~48時間) および糞 (0~48時間) 中の代謝物の割合

代謝物	投与量に対する割合 (%)					合計
	6時間目尿	24時間目尿	48時間目尿	24時間目糞	48時間目糞	
S-2188-DC グルコン酸 抱合体	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
MPPZ グルコン酸抱合体	1.5	10.9	1.0	0.1	0.1	13.6
MPPZ	0.3	4.1	2.4	0.2	1.1	8.1
S-2188-CH ₂ OH-DC	0.1	1.2	1.0	n. d.	n. d.	2.3
S-2188-DC	3.8	35.9	4.6	0.6	<0.1	44.9
MPPZ 硫酸抱合体	n. d.	0.3	2.8	<0.1	0.2	3.3
S-2188-OH	0.1	0.4	0.1	<0.1	<0.1	0.6
フェンピラザミン	<0.1	<0.1	n. d.	3.8	0.1	3.9
その他 ^A	0.9	5.5	4.9	0.6	0.6	12.5
未抽出物	-	-	-	0.4	0.8	1.2
合計	6.7	58.3	16.8	5.9	2.9	90.4

A 投与量の5%以上の未同定代謝物はなかった。

n. d. : 検出されなかった。

吸収率：尿中排泄率が80%以上であり、糞中においても代謝物がほとんどであった。糞中における親化合物の排泄率は投与量の0.2~4.3%であったことから、吸収率は90%以上であることが示唆された。なお、吸収率は100%から親化合物の糞中排泄率を差し引いて計算した。

予想代謝経路：予想代謝経路を図1に示す。フェンピラザミンのラットにおける主要な代謝経路は、プロベニルスルファニルカルボニル基の脱離、メチル基の水酸化、ピラゾール環の水酸化およびイソプロピル基の脱離、および硫酸またはグルクロン酸による抱合化であった。

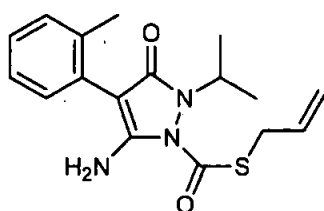
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 フェンピラザミンのラットにおける予想代謝経路図

(3) フェンピラザミンの高用量および低用量単回経口投与後のラットにおける組織分布
(資料 I-3)

試験機関：PTRL West, Inc.
[GLP 対応]
報告書作成年：2007 年

供試標識化合物： [ピラゾリル-5-¹⁴C] フェンピラザミン
構造式：



* : ¹⁴C 標識位置

化学名：

放射化学的純度：

比放射能：

標識位置の設定理由：

供試動物： Br1Han:WIST ラット雌雄 7 週齢

方法：

投与方法： [¹⁴C] フェンピラザミンの酢酸エチル溶液（またはトルエン溶液）に、非標識フェンピラザミン溶液を加えて同位体希釈を行い、溶媒を蒸発させた後、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、超音波処理を行って攪拌し、投与液を調製した。ラット（12 匹/性/群）に、[¹⁴C] フェンピラザミン投与液を、低用量（3 mg/kg）または高用量（300 mg/kg）で 1 回強制経口投与した。投与液量は、約 5 mL/kg 体重であった。

用量設定根拠：

試料の採取： ^{14}C フェンピラザミンを投与後、低用量群では0.25、1、4および12時間目に、高用量群では0.5、6、24および72時間目に下大静脈から血液を採取して屠殺し、組織を摘出した（3匹/性/採取時点）。各用量群における採取時点は、フェンピラザミンの薬物動態試験において血中濃度が、 $1/2 C_{\text{max}}$ （吸収過程）、 C_{max} （最高血中濃度）、 $1/2 C_{\text{max}}$ （排泄過程）および $1/10 C_{\text{max}}$ に相当する時点であった。血液試料は、約半量を遠心分離して血球と血漿に分離した。

分析方法：全血および血球は燃焼後、血漿はそのまま、LSCにより放射能濃度を測定した。大型組織（副腎、唾液腺、甲状腺、リンパ節、卵巣、脂肪、筋肉、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、脊髄、脾臓、胸腺、盲腸、大腸、小腸、胃、子宮、前立腺、眼、被毛および皮膚、子宮および精巣）は、細断し、一部を可溶化した後、LSC分析に供した。小型組織（骨髄、下垂体および坐骨神経）は、全量を可溶化した後、LSC分析に供した。骨および消化管内容物は、一部を燃焼後、LSC分析に供した。残屍体は25%KOH中で溶解させた後、一部をLSC分析に供した。

血漿中の代謝物を、HPLCにより分析した。肝臓および腎臓は、アセトニトリル：水（1：1）（2回）およびアセトニトリル（1回）を用いて抽出した後、HPLCにより代謝物を分析した。代謝物の同定は、HPLCにおける標品の保持時間との比較により行い、また、TLC分析による確認も行った。

結果：

組織分布： ^{14}C フェンピラザミンを低用量（3 mg/kg）で1回経口投与後の雄または雌ラットにおける放射能の分布を、表1および2に示す。被験物質の吸収は速やかであり、全血、血漿および血球の放射能濃度は、投与後1時間目に最高値に達し、その後減少して、12時間目には最高値の11～16%となった。消化管、腎臓および肝臓では、投与後0.25～1時間目に比較的高濃度の放射能が認められた。ほとんどの組織中の放射能量は、1時間目に最高値を示した後、経時的に速やかに減少した。盲腸における放射能量は、投与後4時間目まで増加し、12時間目においても1時間目の1.6～2.4倍の量が認められた。大腸では、12時間目の放射能濃度は、1時間目の濃度の16～46%の減少に留まった。

^{14}C フェンピラザミンを高用量（300 mg/kg）で1回経口投与後の雄または雌ラットにおける放射能の分布を、表3および4に示す。全血、血漿および血球の放射能濃度は、投与後6時間目に最高値に達し、その後減少して、72時間目には最高値の4～8%となった。消化管、腎臓および肝臓中の放射能は、他の組織より高かった。ほとんどの組織中の放射能量は、6時間目に最高値を示し、その後減少して、72時間目には非常に低くなった。

表1 ^{14}C フェンピラザミンを低用量 (3 mg/kg) で1回経口投与後の雄ラットにおける放射能の分布

器官/組織	0.25 時間		1 時間		4 時間		12 時間	
	$\mu\text{g/g}^*$	%TAR**	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR
副腎	0.632	0.01	0.837	0.01	0.481	0.01	0.108	0.00
骨	0.260	NA	0.465	NA	0.219	NA	0.049	NA
骨髓	1.815	NA	1.256	NA	0.556	NA	0.000	NA
脳	0.143	0.03	0.275	0.07	0.143	0.03	0.019	0.00
盲腸	0.405	0.13	0.883	0.23	2.920	0.69	2.086	0.46
眼	0.191	0.01	0.341	0.01	0.277	0.01	0.053	0.00
脂肪	0.693	NA	0.382	NA	0.158	NA	0.055	NA
被毛および皮膚	0.355	NA	0.524	NA	0.365	NA	0.103	NA
心臓	0.579	0.06	0.780	0.08	0.438	0.05	0.071	0.01
腎臓	2.428	0.64	3.274	0.98	1.872	0.47	0.482	0.14
大腸	0.876	0.12	1.100	0.21	0.801	0.13	0.924	0.11
肝臓	3.456	4.86	3.170	4.95	1.586	1.99	0.546	0.72
肺	0.686	0.13	0.943	0.19	0.558	0.10	0.206	0.04
リンパ節	0.503	NA	1.147	NA	0.568	NA	0.098	NA
筋肉	0.079	NA	0.625	NA	0.340	NA	0.045	NA
膵臓	0.664	0.07	1.189	0.13	0.458	0.05	0.103	0.01
下垂体	1.036	0.00	0.969	0.00	1.914	0.00	0.109	0.00
前立腺	0.574	0.02	1.274	0.04	0.548***	0.02***	0.198	0.00
唾液腺	0.475	0.05	0.731	0.05	0.391	0.04	0.085	0.01
坐骨神経	0.363	0.00	0.621	0.00	0.458	0.00	0.136	0.00
小腸	5.553	5.67	6.096	5.08	3.403	2.71	0.411	0.31
脊髄	0.149	NA	0.321	NA	0.192	NA	0.026	NA
脾臓	0.482	0.05	0.661	0.07	0.352	0.03	0.074	0.01
胃	91.07	28.60	25.72	8.12	20.20	5.99	0.689	0.15
精巣	0.151	0.04	0.479	0.18	0.359	0.12	0.066	0.02
胸腺	0.354	0.04	0.566	0.06	0.311	0.03	0.051	0.00
甲状腺	0.758	0.03	1.170	0.05	0.668	0.02	0.089	0.00
全血	0.770	NA	0.929	NA	0.693	NA	0.147	NA
血球	0.728	NA	1.018	NA	0.591	NA	0.140	NA
血漿	0.827	NA	1.251	NA	0.824	NA	0.177	NA
胃内容物	93.525	53.02	41.653	41.94	82.47	27.76	3.382	0.44
小腸内容物	5.832	3.48	8.454	5.56	9.624	4.05	1.831	1.06
盲腸内容物	0.101	0.04	0.488	0.21	6.067	3.70	7.762	3.49
大腸内容物	0.169	0.01	0.660	0.10	2.428	0.78	12.332	1.01
残屍体	0.383	8.37	0.607	13.64	0.350	7.45	0.103	2.43

データは3匹のラットの平均値。

NA: 解析せず。

*: μg フェンピラザミン換算/g 組織

** : 投与量に対する割合 (%)

*** : 2匹のラットのデータ。

表2 ^{14}C フェンピラザミンを低用量 (3 mg/kg) で1回経口投与後の
雌ラットにおける放射能の分布

器官/組織	0.25時間		1時間		4時間		12時間	
	$\mu\text{g/g}^*$	%TAR**	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR
副腎	0.883	0.01	1.680	0.02	0.918	0.01	0.131	0.00
骨	0.269	NA	0.580	NA	0.474	NA	0.067	NA
骨髄	1.132	NA	1.327	NA	1.830	NA	0.105	NA
脳	0.179	0.05	0.547	0.16	0.356	0.10	0.046	0.01
盲腸	0.933	0.26	1.475	0.37	2.886	0.61	2.313	0.63
眼	0.166	0.01	0.558	0.02	0.478	0.02	0.108	0.02
脂肪	0.894	NA	0.392	NA	0.262	NA	0.050	NA
被毛および皮膚	0.352	NA	0.880	NA	0.644	NA	0.119	NA
心臓	0.681	0.08	1.283	0.16	0.791	0.08	0.106	0.01
腎臓	1.317	0.36	2.878	0.84	2.264	0.63	0.266	0.08
大腸	0.131	0.24	1.448	0.25	1.496	0.26	0.784	0.18
肝臓	3.276	4.64	3.638	5.51	2.037	2.72	0.671	0.87
肺	0.844	0.16	1.325	0.26	0.848	0.17	0.138	0.03
リンパ節	0.629	NA	1.392	NA	0.843	NA	0.098	NA
筋肉	0.111	NA	1.025	NA	0.760	NA	0.085	NA
膵臓	0.708	0.08	1.406	0.20	0.877	0.09	0.107	0.01
下垂体	0.912	0.00	2.259	0.00	1.217	0.00	0.192	0.00
子宮	0.539	0.03	2.615	0.43	1.500***	0.12***	0.155	0.02
唾液腺	0.603	0.05	1.194	0.11	0.745	0.06	0.106	0.01
坐骨神経	0.380	0.00	1.041	0.00	0.749	0.00	0.112	0.00
小腸	6.136	5.85	7.205	6.51	2.795	1.81	0.465	0.43
脊髄	0.177	NA	0.569	NA	0.349	NA	0.049	NA
脾臓	0.583	0.06	1.163	0.11	0.716	0.06	0.107	0.01
胃	73.65	20.17	25.35	7.81	9.259	2.17	0.323	0.10
卵巣	0.401	0.01	1.036	0.04	0.788	0.03	0.098	0.01
胸腺	0.461	0.06	0.985	0.13	0.661	0.08	0.098	0.01
甲状腺	0.911	0.04	1.171	0.08	0.637	0.04	0.104	0.01
全血	0.713	NA	1.438	NA	0.887	NA	0.178	NA
血球	0.735	NA	1.657	NA	1.028	NA	0.175	NA
血漿	0.651	NA	1.309	NA	0.822	NA	0.164	NA
胃内容物	222.145	46.45	46.259	29.89	55.654	13.05	1.022	0.05
小腸内容物	5.126	2.84	5.919	2.76	9.896	4.04	1.599	0.36
盲腸内容物	0.226	0.09	1.316	0.63	5.457	2.54	5.332	1.77
大腸内容物	0.285	0.03	1.215	0.23	2.215	0.62	6.301	1.66
残屍体	0.517	11.91	0.917	21.02	0.647	13.99	0.107	2.44

データは3匹のラットの平均値。

NA: 解析せず。

*: μg フェンピラザミン換算/g 組織

** : 投与量に対する割合 (%)

*** : 2匹のラットのデータ。

表3 $[^{14}C]$ フェンピラザミンを高用量 (300 mg/kg) で1回経口投与後の雄ラットにおける放射能の分布

器官/組織	0.50時間		6時間		24時間		72時間	
	$\mu\text{g/g}^*$	%TAR**	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR
副腎	15.6	0.00	150.7	0.0	7.3	0.0	2.2	0.0
骨	4.1	NA	37.7	NA	5.0	NA	1.7	NA
骨髓	0.0	NA	173.1	NA	0.0	NA	0.7	NA
脳	2.6	0.01	47.1	0.1	1.5	0.0	0.2	0.0
盲腸	26.1	0.05	760.9	2.3	39.8	0.1	2.6	0.0
眼	3.3	0.00	45.1	0.0	7.8	0.0	1.9	0.0
脂肪	4.0	NA	184.2	NA	5.5	NA	0.8	NA
被毛および皮膚	6.5	NA	101.9	NA	9.2	NA	4.3	NA
心臓	8.2	0.01	74.9	0.1	6.1	0.0	2.0	0.0
腎臓	28.9	0.08	118.2	0.3	19.7	0.1	3.1	0.0
大腸	20.0	0.03	174.1	0.3	23.4	0.0	3.4	0.0
肝臓	43.0	0.62	140.2	1.8	23.6	0.4	5.2	0.1
肺	11.5	0.02	74.9	0.1	9.4	0.0	3.8	0.0
リンパ節	7.7	NA	161.7	NA	6.4	NA	1.4	NA
筋肉	6.5	NA	64.0	NA	3.3	NA	1.2	NA
膵臓	35.2	0.03	100.3	0.1	7.6	0.0	2.3	0.0
下垂体	16.5	0.00	234.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
前立腺	8.9	0.00	105.1	0.0	12.1	0.0	2.4	0.0
唾液腺	7.2	0.00	93.5	0.1	6.4	0.0	2.4	0.0
坐骨神経	122.9	0.00	11.6	0.0	8.9	0.0	5.1	0.0
小腸	185.7	1.41	263.9	2.0	27.3	0.2	3.4	0.0
脊髄	2.7	0.00	48.5	0.0	1.8	0.0	0.4	0.0
脾臓	8.3	0.01	63.5	0.1	6.3	0.0	2.3	0.0
胃	3059.5	6.51	2284.8	5.4	928.2	2.1	23.4	0.1
精巣	3.2	0.01	62.9	0.2	5.2	0.0	1.7	0.0
胸腺	5.3	0.00	58.3	0.1	4.1	0.0	1.4	0.0
甲状腺	7.5	0.01	65.8	0.0	12.5	0.0	4.4	0.0
全血	11.0	NA	85.6	NA	13.8	NA	6.0	NA
血球	10.8	NA	90.2	NA	13.1	NA	5.5	NA
血漿	11.0	NA	71.1	NA	13.8	NA	6.0	NA
胃内容物	6695.6	46.8	4311.6	40.1	3534.5	23.9	16.8	0.1
小腸内容物	1096.9	7.28	525.7	1.8	62.6	0.4	3.5	0.0
盲腸内容物	9.9	0.05	1268.0	8.5	104.5	0.6	2.8	0.0
大腸内容物	7.8	0.01	1598.5	2.8	150.0	0.3	4.0	0.0
残屍体	5.8	1.26	68.4	14.4	7.4	1.6	2.6	0.6

データは3匹のラットの平均値。

NA: 解析せず。

*: μg フェンピラザミン換算/g 組織

** : 投与量に対する割合 (%)

表4 ^{14}C フェンピラザミンを高用量 (300 mg/kg) で1回経口投与後の雌ラットにおける放射能の分布

器官/組織	0.50時間		6時間		24時間		72時間	
	$\mu\text{g/g}^*$	%TAR**	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR
副腎	22.2	0.00	110.9	0.00	30.1	0.0	1.3	0.0
骨	5.0	NA	25.6	NA	10.9	NA	0.9	NA
骨髄	16.0	NA	155.0	NA	9.8	NA	0.4	NA
脳	4.9	0.02	37.5	0.1	10.6	0.0	0.1	0.0
盲腸	22.2	0.05	596.3	1.2	89.0	0.2	1.7	0.0
眼	4.9	0.00	35.3	0.0	13.4	0.0	1.3	0.0
脂肪	6.5	NA	168.4	NA	34.4	NA	0.4	NA
被毛および皮膚	9.1	NA	79.4	NA	19.6	NA	2.9	NA
心臓	11.7	0.01	59.2	0.1	20.3	0.0	1.4	0.0
腎臓	22.6	0.06	86.9	0.3	31.5	0.1	1.8	0.0
大腸	15.4	0.03	144.2	0.3	55.8	0.1	2.1	0.0
肝臓	44.8	0.63	115.3	1.7	51.0	0.7	4.3	0.1
肺	27.0	0.06	57.3	0.1	20.3	0.0	2.2	0.0
リンパ節	15.2	NA	86.7***	0.01***	36.4	NA	0.7	NA
筋肉	8.1	NA	48.7	NA	15.0	NA	0.7	NA
膝臓	23.2	0.03	106.3	0.2	25.6	0.0	1.1	0.0
下垂体	27.3	0.00	88.2	0.0	35.7	0.0	0.0	0.0
子宮	9.0	0.01	61.3	0.0	19.6	0.0	1.5	0.0
唾液腺	10.4	0.01	67.7	0.1	21.6	0.0	1.2	0.0
坐骨神経	61.5	0.00	31.8	0.0	28.1	0.0	0.5	0.0
小腸	348.7	2.60	154.3	1.1	81.6	0.6	1.7	0.0
脊髄	5.6	0.00	39.2	0.0	10.3	0.0	0.0	0.0
脾臓	12.6	0.01	50.2	0.0	18.5	0.0	1.3	0.0
胃	2106.7	4.85	1927.6	5.0	1770.0	4.4	10.2	0.0
卵巣	10.6	0.00	105.0	0.0	28.0	0.0	1.3	0.0
胸腺	8.3	0.01	46.1	0.1	15.6	0.0	0.8	0.0
甲状腺	16.1	0.01	50.0	0.0	17.6	0.0	2.4	0.0
全血	11.3	NA	58.6	NA	24.9	NA	3.2	NA
血球	11.9	NA	62.9	NA	25.2	NA	3.0	NA
血漿	10.8	NA	55.2	NA	20.8	NA	2.6	NA
胃内容物	12399.0	36.91	8848.2	37.6	4677.2	21.5	21.2	0.1
小腸内容物	2751.5	13.68	445.2	1.2	143.7	0.9	1.7	0.0
盲腸内容物	7.1	0.04	3349.1	17.7	121.9	0.6	1.9	0.0
大腸内容物	9.0	0.02	815.1	2.0	169.5	0.8	2.8	0.0
残屍体	9.3	2.10	54.3	12.0	17.0	3.8	1.1	0.3

データは3匹のラットの平均値。

NA: 解析せず。

*: μg フェンピラザミン換算/g組織

** : 投与量に対する割合 (%)

*** : 2匹のラットのデータ。

代謝： ^{14}C フェンピラザミンを低用量 (3 mg/kg) または高用量 (300 mg/kg) で雌雄ラットに 1 回経口投与後の血漿、肝臓および腎臓中代謝物を、表 5~10 に示す。低用量群では、フェンピラザミンは少量であったが、高用量群では、血漿、肝臓および腎臓においてそれぞれ、投与後 6 時間目に最高濃度 2.2~2.5、11~15 および 4~10 ppm となった。主要代謝物は S-2188-DC であり、血漿、肝臓および腎臓において、低用量群では、投与後 1 時間目に最高濃度 (雄および雌でそれぞれ、0.46~1.05 ppm および 1.08~2.59 ppm) となった。S-2188-DC は、低用量群では、雄より雌の方が高濃度であった。また高用量群では、S-2188-DC は、血漿、肝臓および腎臓において、投与後 6 時間目に最高値を示し、雄および雌でそれぞれ、TRR の 66~86% および 65~88% を占めた。S-2188-OH は、血漿、肝臓および腎臓において、少量認められた。S-2188-CH₂OH-DC は、雄の血漿、肝臓および腎臓中の主要代謝物であったが、雌では少量であった。MPPZ は、血漿および腎臓においては、雄より雌に多く認められ、肝臓では、雌雄で同程度認められた。低用量群と高用量群で代謝パターンは同様であり、フェンピラザミンおよび各代謝物は、血漿、肝臓および腎臓から速やかに減少した。

表 5 ^{14}C フェンピラザミンを低用量 (3 mg/kg) で雌雄ラットに 1 回経口投与後、0.25、1、4 および 12 時間目の血漿中代謝物

	代謝物の量							
	0.25 時間目		1 時間目		4 時間目		12 時間目	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
雄								
血漿 TRR		0.827		1.251		0.824		0.177
フェンピラザミン	1.3	0.011	2.3	0.029	1.6	0.013	<1	<0.002
S-2188-OH	<1	<0.008	<1	<0.01	<1	<0.008	<1	<0.002
S-2188-DC	42.0	0.347	36.5	0.457	25.8	0.213	13.4	0.024
S-2188-CH ₂ OH-DC	22.3	0.184	16.7	0.209	15.3	0.126	17.6	0.031
MPPZ	*	*	*	*	*	*	*	*
未同定代謝物 (RT 31 分)	13.8	0.114	21.3	0.266	33.1	0.273	19.9	0.035
その他の代謝物	≤5.7	≤0.047	≤7.2	≤0.090	≤8.4	≤0.069	≤11.8	≤0.021
雌								
血漿 TRR		0.651		1.309		0.822		0.164
フェンピラザミン	1.4	0.009	0.4	0.005	<1	<0.008	3.9	0.006
S-2188-OH	<1	<0.007	<1	<0.013	<1	<0.008	<1	<0.002
S-2188-DC	89.1	0.580	82.6	1.081	73.0	0.600	47.8	0.078
S-2188-CH ₂ OH-DC	**	**	**	**	**	**	**	**
MPPZ	5.9	0.038	11.7	0.153	14.7	0.121	25.9	0.042
未同定代謝物 (RT 31 分)	<1	<0.007	<1	<0.01	<1	<0.008	<1	<0.002
その他の代謝物	1.2	<0.008	≤1.4	≤0.018	3.9	0.032	≤16.7	≤0.027

*: S-2188-CH₂OH-DC に含まれる。

** : MPPZ に含まれる。

表6 ^{14}C フェンピラザミンを高用量 (300 mg/kg) で雌雄ラットに1回経口投与後、
0.5、6、24 および72時間目の血漿中代謝物

	代謝物の量							
	0.5時間目		6時間目		24時間目		72時間目	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
雄								
血漿 TRR		11.016		71.08		13.812		5.957
フェンピラザミン	<2	<0.2	3.5	2.49	<1	0.01	-	-
S-2188-OH	0.8	0.09	<1	<0.7	2.7	0.37	-	-
S-2188-DC	52.6	5.79	86.0	61.13	27.4	3.78	-	-
S-2188-CH ₂ OH-DC	28.4	3.13	4.3	3.06	21.8	3.01	-	-
MPPZ	*	*	*	*	*	*	-	-
未同定代謝物 (RT 31分)	<1	<0.1	0.3	0.21	0.7	0.10	-	-
その他の代謝物	5.8	0.64	1.1	0.78	29.9	4.13	-	-
雌								
血漿 TRR		10.799		55.166		20.769		2.578
フェンピラザミン	2.1	0.23	4	2.21	2.5	0.52	-	-
S-2188-OH	5.2	0.56	2.3	1.27	1.0	0.21	-	-
S-2188-DC	80.2	8.66	88.3	48.71	72.8	15.12	-	-
S-2188-CH ₂ OH-DC	**	**	**	**	**	**	-	-
MPPZ	6.2	0.67	2.9	1.60	5.4	1.12	-	-
未同定代謝物 (RT 31分)	<1	<0.1	<1	<0.6	0.7	0.15	-	-
その他の代謝物	1.9	0.21	0.7	0.39	3.0	0.62	-	-

- : 分析せず。

* : S-2188-CH₂OH-DC に含まれる。

** : MPPZ に含まれる。

表7 ^{14}C フェンピラザミンを低用量 (3 mg/kg) で雌雄ラットに1回経口投与後、
0.25、1、4 および12時間目の肝臓中代謝物

	代謝物の量							
	0.25時間目		1時間目		4時間目		12時間目	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
雄								
肝臓 TRR		3.46		3.17		1.59		0.55
肝臓抽出液		3.38		2.92		1.18		0.25
フェンピラザミン	1.2	0.04	1.3	0.04	1.3	0.02	<1.8	<0.01
S-2188-OH	3.2	0.11	2.5	0.08	1.3	0.02	<1.8	<0.01
S-2188-DC	30.1	1.04	33.1	1.05	22.0	0.35	10.9	0.06
S-2188-CH ₂ OH-DC	18.8	0.65	19.9	0.63	20.8	0.33	5.5	0.03
MPPZ	6.6	0.23	10.7	0.34	<0.04	≤0.06	5.5	0.03
未同定代謝物 (RT 42-44分)	19.9	0.69	10.1	0.32	8.8	0.14	3.6	0.02
未同定代謝物 (RT 31分)	2.6	0.09	3.8	0.12	3.8	0.06	5.5	0.03
未同定代謝物 (RT 20分)	3.5	0.12	0.9	0.03	5.0	0.08	<1.8	<0.01
未同定代謝物 (RT 14分)	4.0	0.14	4.4	0.14	9.4	0.15	14.5	0.08
その他の代謝物	2.6	0.09	1.9	0.06	0.6	0.01	1.8	0.01
抽出残渣	2.0	0.07	8.2	0.26	27.0	0.43	54.5	0.30
雌								
肝臓 TRR		3.28		3.64		2.04		0.67
肝臓抽出液		3.11		3.38		1.61		0.27
フェンピラザミン	1.5	0.05	2.5	0.09	2.5	0.05	1.5	0.01
S-2188-OH	0.9	0.03	0.3	0.01	4.4	0.09	1.5	0.01
S-2188-DC	67.1	2.20	71.2	2.59	22.5	0.46	20.9	0.14
S-2188-CH ₂ OH-DC	<0.03	<0.03	<0.04	<0.03	*	*	*	*
MPPZ	4.9	0.16	9.6	0.35	12.3	0.25	10.4	0.07
未同定代謝物 (RT 42-44分)	10.4	0.34	8.5	0.31	13.7	0.28	1.5	0.01
未同定代謝物 (RT 31分)	<0.03	<0.03	<0.4	<0.3	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
未同定代謝物 (RT 20分)	5.5	0.18	<0.04	<0.03	15.7	0.32	<0.01	<0.01
未同定代謝物 (RT 14分)	0.6	0.02	<0.04	<0.03	2.5	0.05	<0.03	<0.01
その他の代謝物	1.2	0.04	0.3	0.01	2.0	0.04	3.0	0.02
抽出残渣	4.6	0.15	7.1	0.26	22.5	0.46	62.7	0.42

*: MPPZ に含まれる。

表 8 ¹⁴C フェンピラザミンを高用量 (300 mg/kg) で雌雄ラットに 1 回経口投与後、
0.5、6、24 および 72 時間目の肝臓中代謝物

	代謝物の量							
	0.5 時間目		6 時間目		24 時間目		72 時間目	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
雄								
肝臓 TRR		43.0		140.2		23.6		5.2
肝臓抽出液		40.8		130.7		16.2		-
フェンピラザミン	5.3	2.3	10.6	14.9	2.1	0.5	-	-
S-2188-OH	<0.4	<0.4	0.6	0.8	2.1	0.5	-	-
S-2188-DC	40.7	17.5	69.0	96.8	16.5	3.9	-	-
S-2188-CH ₂ OH-DC	18.6	8.0	3.3	4.6	13.1	3.1	-	-
MPPZ	6.0	2.6	1.0	1.4	7.2	1.7	-	-
未同定代謝物 (RT 42-44 分)	11.6	5.0	6.5	9.1	8.1	1.9	-	-
未同定代謝物 (RT 31 分)	<0.4	<0.4	<1	<1	<0.4	<0.5	-	-
未同定代謝物 (RT 20 分)	0.5	0.2	<1	<1	≤1	≤1	-	-
未同定代謝物 (RT 14 分)	<0.4	<0.4	<1	<1	<1	<1	-	-
その他の代謝物	3.0	1.3	1.2	1.7	6.4	1.5	-	-
抽出残渣	5.0	2.2	6.5	9.05	36.4	8.58	-	-
雌								
肝臓 TRR		44.8		115.3		51.0		4.3
肝臓抽出液		42.7		108.0		44.3		<4.3
フェンピラザミン	6.0	2.7	9.7	11.2	4.3	2.2	-	-
S-2188-OH	<0.4	<0.4	<1	<1	0.4	0.2	-	-
S-2188-DC	67.2	30.1	71.9	82.9	64.1	32.7	-	-
S-2188-CH ₂ OH-DC	3.3	1.5	<1	<1	*	*	-	-
MPPZ	1.1	0.5	<1	<1	7.8	4.0	-	-
未同定代謝物 (RT 42-44 分)	12.1	5.4	10.3	11.9	5.7	2.9	-	-
未同定代謝物 (RT 31 分)	<0.4	<0.4	<1	<1	0.6	0.3	-	-
未同定代謝物 (RT 20 分)	1.6	0.7	<1	<1	<0.5	<0.5	-	-
未同定代謝物 (RT 14 分)	<0.4	<0.4	<1	<1	<0.5	<0.5	-	-
その他の代謝物	2.5	1.1	<1	<1	1.8	0.9	-	-
抽出残渣	4.4	1.99	6.7	7.72	13.8	7.03	-	-

- : 分析せず。

* : MPPZ に含まれる。

表9 ^{14}C フェンピラザミンを低用量 (3 mg/kg) で雌雄ラットに1回経口投与後、
0.25、1、4 および 12 時間目の腎臓中代謝物

	代謝物の量							
	0.25 時間目		1 時間目		4 時間目		12 時間目	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
雄								
腎臓 TRR		2.43		3.27		1.87		0.48
腎臓抽出液		2.37		3.21		1.76		0.43
フェンピラザミン	4.1	0.10	6.1	0.20	6.4	0.12	2.1	0.01
S-2188-OH	2.1	0.05	2.4	0.08	3.2	0.06	4.2	0.02
S-2188-DC	25.5	0.62	25.7	0.84	11.2	0.21	2.1	0.01
S-2188-CH ₂ OH-DC	35.8	0.87	30.0	0.98	23.5	0.44	22.9	0.11
MPPZ	*	*	*	*	*	*	*	*
未同定代謝物 (RT 42-44 分)	19.3	0.47	25.7	0.84	31.0	0.58	22.9	0.11
未同定代謝物 (RT 31 分)	<0.05	<0.04	1.8	0.06	<0.04	<0.03	<0.02	<1
未同定代謝物 (RT 20 分)	2.9	0.07	1.2	0.04	6.4	0.12	6.3	0.03
未同定代謝物 (RT 14 分)	2.5	0.06	1.8	0.06	6.4	0.12	10.4	0.05
その他の代謝物	2.1	0.05	2.1	0.07	≤0.06	≤0.06	4.2	0.02
抽出残渣	2.1	0.05	1.8	0.06	6.4	0.12	10.4	0.05
雌								
腎臓 TRR		1.32		2.88		2.26		0.27
腎臓抽出液		1.29		2.79		2.15		0.23
フェンピラザミン	5.3	0.07	1.0	0.03	1.3	0.03	-	-
S-2188-OH	3.0	0.04	0.7	0.02	2.7	0.06	-	-
S-2188-DC	43.2	0.57	64.6	1.86	34.1	0.77	-	-
S-2188-CH ₂ OH-DC	**	**	**	**	**	**	-	-
MPPZ	8.3	0.11	15.6	0.45	25.7	0.58	-	-
未同定代謝物 (RT 42-44 分)	14.4	0.19	6.9	0.20	20.8	0.47	-	-
未同定代謝物 (RT 31 分)	<0.01	<0.01	0.3	0.01	<0.02	<0.02	-	-
未同定代謝物 (RT 20 分)	10.6	0.14	3.1	0.09	2.7	0.06	-	-
未同定代謝物 (RT 14 分)	<0.03	<0.02	1.7	0.05	2.2	0.05	-	-
その他の代謝物	6.8	0.09	2.4	0.07	4.4	0.10	-	-
抽出残渣	2.3	0.03	3.5	0.10	4.9	0.11	20.0	0.05

- : 分析せず。

* : S-2188-CH₂OH-DC に含まれる。

** : MPPZ に含まれる。

表 10 $[^{14}\text{C}]$ フェンピラザミンを高用量 (300 mg/kg) で雌雄ラットに 1 回経口投与後、
0.5、6、24 および 72 時間目の腎臓中代謝物

	代謝物の量							
	0.5 時間目		6 時間目		24 時間目		72 時間目	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
雄								
腎臓 TRR		28.9		118.2		19.7		3.1
腎臓抽出液		27.6		114.6		17.9		-
フェンピラザミン	0.7	0.2	8.6	10.2	2.5	0.5	-	-
S-2188-OH	1.7	0.5	<1	<1	<0.4	<0.4	-	-
S-2188-DC	33.9	9.8	66.3	78.4	12.7	2.5	-	-
S-2188-CH ₂ OH-DC	40.1	11.6	5.1	6.0	10.7	2.1	-	-
MPPZ	*	*	*	*	*	*	-	-
未同定代謝物 (RT 42-44 分)	7.6	2.2	6.2	7.3	6.1	1.2	-	-
未同定代謝物 (RT 31 分)	<0.3	<0.3	<1	<1	<0.2	<0.2	-	-
未同定代謝物 (RT 20 分)	<0.3	<0.3	<1	<1	<1	<1	-	-
未同定代謝物 (RT 14 分)	<0.6	<0.6	1.1	1.3	<0.8	<0.7	-	-
その他の代謝物	2.4	0.7	3.3	3.9	22.8	4.5	-	-
抽出残渣	4.5	1.3	3.0	3.6	9.1	1.8	-	-
雌								
腎臓 TRR		22.6		86.9		31.5		1.8
腎臓抽出液		21.7		83.3		29.3		-
フェンピラザミン	0.4	0.1	4.0	3.5	5.7	1.8	-	-
S-2188-OH	6.6	1.5	2.0	1.7	7.0	2.2	-	-
S-2188-DC	63.3	14.3	64.8	56.3	35.2	11.1	-	-
S-2188-CH ₂ OH-DC	**	**	**	**	**	**	-	-
MPPZ	7.5	1.7	5.6	4.9	7.9	2.5	-	-
未同定代謝物 (RT 42-44 分)	6.6	1.5	3.2	2.8	12.7	4.0	-	-
未同定代謝物 (RT 31 分)	<0.2	<0.2	1.0	0.9	<0.3	<0.4	-	-
未同定代謝物 (RT 20 分)	0.9	0.2	<0.9	<0.8	5.7	1.8	-	-
未同定代謝物 (RT 14 分)	<0.2	<0.2	<0.9	<0.8	2.9	0.9	-	-
その他の代謝物	1.3	0.3	2.6	2.3	9.5	3.0	-	-
抽出残渣	3.8	0.86	4.3	3.7	8.9	2.79	-	-

- : 分析せず。

* : S-2188-CH₂OH-DC に含まれる。

** : MPPZ に含まれる。

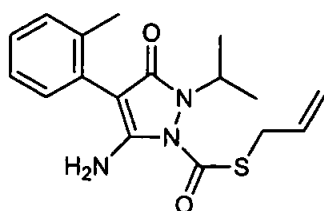
予想代謝経路：フェンピラザミンのラットにおける主要な代謝経路は、プロベニルスルファニルカルボニル基の脱離、メチル基の水酸化、ピラゾール環の水酸化およびイソプロピル基の脱離であった。

(4) フェンピラザミンの反復経口投与後のラットにおける代謝、排泄および組織分布
(資料 I-4)

試験機関：PTRL West, Inc.
[GLP 対応]
報告書作成年：2007 年

供試標識化合物： [ピラゾリル-5-¹⁴C] フェンピラザミン

構造式：



* : ¹⁴C 標識位置

化学名：

放射化学的純度：

比放射能：

標識位置の設定理由：

供試動物： BrlHan:WIST ラット雌雄 7 週齢

方法：

投与方法： [¹⁴C] フェンピラザミン溶液に、非標識フェンピラザミン溶液を加えて同位体希釈を行い、溶媒を蒸発させた後、0.5%メチルセルロース水溶液を加え、一晚攪拌して投与液を調製した。ラット (3 匹/性/群) に、 [¹⁴C] フェンピラザミン投与液を、3 mg/kg/日の用量で、1~14 日間反復経口投与した。各群の投与回数、屠殺日、動物数および検討項目を表 1 に示す。投与液量は、約 5 mL/kg 体重であった。

用量設定根拠：

表1 ^{14}C フェンピラザミンを 3 mg/kg/日の用量で投与したラットの各群における
投与回数、屠殺日、動物数および検討項目

群	投与回数	屠殺日*	動物数**	検討項目
A	1	2	6	組織中 ^{14}C 量
B	6	7	6	組織中 ^{14}C 量
C	10	11	6	組織中 ^{14}C 量
D	14	15	6	組織中 ^{14}C 量 血液、腎臓、肝臓および肺における代謝物の分析
E	14	19	6	組織中 ^{14}C 量
F	14	24	6	組織中 ^{14}C 量 排泄物中 ^{14}C 量 (全試験期間中の尿および糞) 排泄物中代謝物の分析 (2~4 日目および 13~15 日目の尿および糞)

*: 1 日目は 1 回目の投与日を示す。

** : 各群の動物数は、雄 3 匹および雌 3 匹。

試料の採取: ^{14}C フェンピラザミンを投与後、表 1 に示した各群の屠殺日に、下大静脈から血液を採取して屠殺し組織を摘出した。血液試料は、約半量を遠心分離して血球と血漿に分離した。F 群のラットはガラス製ケージに収容し、尿および糞を採取した。

分析方法: 全血および血球は燃焼後、血漿はそのまま、LSC により放射能濃度を測定した。大型組織 (副腎、唾液腺、甲状腺、リンパ節、卵巣、脂肪、筋肉、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、脊髄、脾臓、胸腺、盲腸、大腸、小腸、胃、前立腺、眼、被毛および皮膚、子宮および精巣) は、細断し、一部を可溶化した後、LSC 分析に供した。小型組織 (骨髄、下垂体および坐骨神経) は、全量を可溶化した後、LSC 分析に供した。骨および消化管内容物は、一部を燃焼後、LSC 分析に供した。残屍体は 25%KOH 中で溶解させた後、一部を LSC 分析に供した。

D 群の血漿中の代謝物を、HPLC により分析した。腎臓、肝臓および肺は、アセトニトリル:水 (1:1) (2 回) およびアセトニトリル (1 回) を用いて抽出した後、HPLC により代謝物を分析した。尿は直接 HPLC 分析に供し、糞はメタノール:水 (1:1) (2 回) およびメタノール (1 回) を用いて抽出した後、HPLC により代謝物を分析した。代謝物の同定は、HPLC における標品の保持時間との比較により行った。

結果:

組織分布: ^{14}C フェンピラザミンを 3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後の雄または

雄ラットにおける放射能の分布を、表 2~5 に示す。ほとんどの組織において、放射能は 7~15 日目に最高値を示し、同レベルで推移した後、19 日目および 24 日目には経時的に減少した。消化管およびその内容物、肝臓、腎臓および肺において比較的高濃度の放射能が認められた。脂肪中の放射能濃度は低かった。被毛および皮膚の放射能は高濃度であったが、ケージ内の尿および糞が付着したものと考えられた。

表 6 に、雌雄ラットの各組織における蓄積比（15 日目の組織中濃度を 2 日目の組織中濃度で除した値）を示す。ほとんどの組織において、蓄積比は 3 倍以下であり、フェンピラザミンおよびその代謝物の蓄積性は低いと考えられた。雄の脂肪では、高い蓄積比を示したが、放射能濃度は 0.1 ppm 以下であった。また、被毛および皮膚では、前述のように、尿および糞の付着により蓄積比が高くなったと考えられた。

表2 ^{14}C フェンピラザミンを 3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後の雄ラットにおける放射能の分布 (A群~C群)

組織	A群 (2日目*)		B群 (7日目)		C群 (11日目)	
	$\mu\text{g/g}^{**}$	%TAR ^{***}	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR
副腎	0.040	0.00	0.129	0.00	0.106	0.00
骨	0.035	NA	0.092	NA	0.092	NA
骨髓	0.000	NA	0.000	NA	0.000	NA
脳	0.000	0.00	0.011	0.00	0.011	0.00
盲腸	0.254	0.06	0.372	0.01	0.450	0.02
眼	0.043	0.00	0.090	0.00	0.092	0.00
脂肪	0.003	NA	0.048	NA	0.048	NA
被毛および皮膚	0.111	NA	0.409	NA	1.732	NA
心臓	0.044	0.00	0.125	0.00	0.099	0.00
腎臓	0.108	0.03	0.268	0.01	0.271	0.01
大腸	0.232	0.04	0.223	0.01	0.276	0.00
肝臓	0.361	0.42	0.675	0.18	0.894	0.15
肺	0.087	0.01	0.221	0.01	0.204	0.00
リンパ節	0.052	NA	0.142	NA	0.149	NA
筋肉	0.104	NA	0.070	NA	0.122	NA
膵臓	0.053	0.01	0.132	0.00	0.113	0.00
下垂体	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
前立腺	0.074	0.00	0.137	0.00	0.134	0.00
唾液腺	0.054	0.00	0.134	0.00	0.120	0.00
坐骨神経	0.000	0.00	0.229	0.00	0.174	0.00
小腸	0.090	0.06	0.237	0.04	0.272	0.02
脊髄	0.003	0.00	0.033	0.00	0.020	0.00
脾臓	0.061	0.01	0.145	0.00	0.106	0.00
胃	0.478	0.10	1.900	0.07	0.537	0.02
精巣	0.044	0.02	0.099	0.01	0.097	0.00
胸腺	0.033	0.00	0.090	0.00	0.064	0.00
甲状腺	0.156	0.00	0.215	0.00	0.190	0.00
全血液	0.119	NA	0.299	NA	0.348	NA
血球	0.116	NA	0.304	NA	0.314	NA
血漿	0.127	NA	0.319	NA	0.270	NA
胃内容物	1.028	NA	2.593	NA	2.857	NA
小腸内容物	0.172	NA	0.413	NA	0.448	NA
盲腸内容物	0.564	NA	1.012	NA	1.197	NA
大腸内容物	1.414	NA	1.207	NA	1.685	NA
残屍体	0.013	0.25	0.170	0.69	0.267	0.71

*: 屠殺日を示す (1日目は1回目の投与日)。

** : μg フェンピラザミン換算/g組織

*** : 投与量に対する割合 (%)

NA : 解析せず。

表3 ^{14}C フェンピラザミンを3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後の雄ラットにおける放射能の分布 (D群~F群)

組織	D群 (15日目*)		E群 (19日目)		F群 (24日目)	
	$\mu\text{g/g}^{**}$	%TAR ^{***}	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR
副腎	0.107	0.00	0.049	0.00	0.027	0.00
骨	0.107	NA	0.051	NA	0.033	NA
骨髓	0.000	NA	0.000	NA	0.000	NA
脳	0.014	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
盲腸	0.469	0.01	0.156	0.00	0.057	0.00
眼	0.099	0.00	0.043	0.00	0.031	0.00
脂肪	0.099	NA	0.027	NA	0.012	NA
被毛および皮膚	1.089	NA	0.363	NA	0.291	NA
心臓	0.120	0.00	0.064	0.00	0.027	0.00
腎臓	0.320	0.01	0.127	0.00	0.070	0.00
大腸	0.325	0.00	0.168	0.00	0.058	0.00
肝臓	0.970	0.11	0.324	0.04	0.148	0.02
肺	0.248	0.00	0.114	0.00	0.066	0.00
リンパ節	0.160	NA	0.073	NA	0.036	NA
筋肉	0.063	NA	0.030	NA	0.019	NA
膵臓	0.128	0.00	0.061	0.00	0.029	0.00
下垂体	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
前立腺	0.179	0.00	0.061	0.00	0.044	0.00
唾液腺	0.148	0.00	0.075	0.00	0.038	0.00
坐骨神経	0.294	0.00	0.159	0.00	0.072	0.00
小腸	0.273	0.02	0.169	0.02	0.080	0.01
脊髄	0.032	0.00	0.022	0.00	0.005	0.00
脾臓	0.152	0.00	0.080	0.00	0.036	0.00
胃	1.184	0.02	0.520	0.01	0.266	0.01
精巣	0.110	0.00	0.043	0.00	0.021	0.00
胸腺	0.106	0.00	0.042	0.00	0.019	0.00
甲状腺	0.232	0.00	0.112	0.00	0.097	0.00
全血液	0.369	NA	0.143	NA	0.090	NA
血球	0.337	NA	0.145	NA	0.092	NA
血漿	0.321	NA	0.121	NA	0.061	NA
胃内容物	3.428	NA	1.027	NA	0.399	NA
小腸内容物	0.516	NA	0.279	NA	0.062	NA
盲腸内容物	1.453	NA	0.431	NA	0.037	NA
大腸内容物	2.488	NA	0.468	NA	0.054	NA
残屍体	0.387	0.76	0.267	0.58	0.260	0.57

*: 屠殺日を示す (1日目は1回目の投与日)。

** : μg フェンピラザミン換算/g組織

*** : 投与量に対する割合 (%)

NA : 解析せず。

表4 ^{14}C フェンピラザミンを3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後の雌ラットにおける放射能の分布 (A群~C群)

組織	A群 (2日目*)		B群 (7日目)		C群 (11日目)	
	$\mu\text{g/g}^{**}$	%TAR ^{***}	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR
副腎	0.016	0.00	0.096	0.00	0.109	0.00
骨	0.025	NA	0.068	NA	0.072	NA
骨髄	0.000	NA	0.000	NA	0.000	NA
脳	0.000	0.00	0.000	0.00	0.011	0.00
盲腸	0.124	0.03	0.150	0.01	0.263	0.01
眼	0.039	0.00	0.101	0.00	0.113	0.00
脂肪	0.014	NA	0.042	NA	0.060	NA
被毛および皮膚	0.058	NA	0.231	NA	1.699	NA
心臓	0.031	0.00	0.108	0.00	0.111	0.00
腎臓	0.077	0.02	0.209	0.01	0.270	0.01
大腸	0.145	0.03	0.180	0.00	0.180	0.00
肝臓	0.282	0.33	0.594	0.15	0.814	0.13
肺	0.069	0.01	0.198	0.01	0.230	0.01
リンパ節	0.031	NA	0.111	NA	0.137	NA
筋肉	0.069	NA	0.052	NA	0.110	NA
卵巣	0.021	0.00	0.110	0.00	0.173	0.00
膵臓	0.043	0.00	0.118	0.00	0.116	0.00
下垂体	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
唾液腺	0.039	0.00	0.109	0.00	0.122	0.00
坐骨神経	0.000	0.00	0.155	0.00	0.146	0.00
小腸	0.072	0.04	0.191	0.03	0.224	0.02
脊髄	0.000	0.00	0.028	0.00	0.033	0.00
脾臓	0.060	0.01	0.131	0.00	0.114	0.00
胃	0.493	0.11	1.226	0.04	1.569	0.04
胸腺	0.024	0.00	0.069	0.00	0.071	0.00
甲状腺	0.059	0.00	0.199	0.00	0.216	0.00
子宮	0.050	0.00	0.128	0.00	0.165	0.00
全血液	0.078	NA	0.237	NA	0.369	NA
血球	0.069	NA	0.254	NA	0.300	NA
血漿	0.080	NA	0.260	NA	0.287	NA
胃内容物	0.714	NA	2.105	NA	5.720	NA
小腸内容物	0.134	NA	0.277	NA	0.532	NA
盲腸内容物	0.255	NA	0.464	NA	0.722	NA
大腸内容物	0.337	NA	0.542	NA	1.163	NA
残屍体	0.000	0.00	0.110	0.42	0.147	0.34

*: 屠殺日を示す (1日目は1回目の投与日)。

** : μg フェンピラザミン換算/g 組織

*** : 投与量に対する割合 (%)

NA : 解析せず。

表5 ^{14}C フェンピラザミンを3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後の
雌ラットにおける放射能の分布 (D群~F群)

組織	D群 (15日目*)		E群 (19日目)		F群 (24日目)	
	$\mu\text{g/g}^{**}$	%TAR ^{***}	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR
副腎	0.099	0.00	0.060	0.00	0.016	0.00
骨	0.068	NA	0.039	NA	0.011	NA
骨髓	0.071	NA	0.000	NA	0.000	NA
脳	0.003	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
盲腸	0.334	0.01	0.118	0.00	0.041	0.00
眼	0.088	0.00	0.039	0.00	0.002	0.00
脂肪	0.048	NA	0.020	NA	0.000	NA
被毛および皮膚	1.068	NA	0.287	NA	0.287	NA
心臓	0.085	0.00	0.044	0.00	0.000	0.00
腎臓	0.243	0.01	0.113	0.00	0.040	0.00
大腸	0.203	0.00	0.090	0.00	0.037	0.00
肝臓	0.728	0.08	0.275	0.03	0.130	0.02
肺	0.210	0.00	0.127	0.00	0.061	0.00
リンパ節	0.119	NA	0.047	NA	0.000	NA
筋肉	0.045	NA	0.017	NA	0.003	NA
卵巣	0.127	0.00	0.059	0.00	0.030	0.00
膵臓	0.129	0.00	0.053	0.00	0.012	0.00
下垂体	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
唾液腺	0.106	0.00	0.065	0.00	0.030	0.00
坐骨神経	0.150	0.00	0.031	0.00	0.036	0.00
小腸	0.198	0.01	0.120	0.01	0.060	0.01
脊髄	0.029	0.00	0.017	0.00	0.000	0.00
脾臓	0.128	0.00	0.072	0.00	0.016	0.00
胃	0.945	0.02	0.390	0.01	0.130	0.00
胸腺	0.073	0.00	0.045	0.00	0.000	0.00
甲状腺	0.159	0.00	0.166	0.00	0.065	0.00
子宮	0.146	0.00	0.069	0.00	0.045	0.00
全血液	0.246	NA	0.116	NA	0.049	NA
血球	0.272	NA	0.121	NA	0.048	NA
血漿	0.236	NA	0.107	NA	0.027	NA
胃内容物	3.147	NA	0.737	NA	0.239	NA
小腸内容物	0.451	NA	0.206	NA	0.032	NA
盲腸内容物	1.260	NA	0.405	NA	0.020	NA
大腸内容物	1.818	NA	0.472	NA	0.023	NA
残屍体	0.210	0.37	0.160	0.30	0.103	0.22

*: 屠殺日を示す (1日目は1回目の投与日)。

** : μg フェンピラザミン換算/g組織

*** : 投与量に対する割合 (%)

NA : 解析せず。

表6 ^{14}C フェンピラザミンを 3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後の
雌雄ラットの各組織における蓄積比*

組織	雄	雌
副腎	2.68	6.19
骨	3.06	2.72
骨髓	NA**	NA
脳	NA	NA
盲腸	1.85	2.69
眼	2.30	2.26
脂肪	33.00	3.43
被毛および皮膚	9.81	18.40
心臓	2.73	2.74
腎臓	2.96	3.16
大腸	1.40	1.40
肝臓	2.69	2.58
肺	2.85	3.04
リンパ節	3.08	3.84
筋肉	0.61	0.65
卵巣	NA	6.05
膵臓	2.42	3.00
下垂体	NA	NA
前立腺	2.42	NA
唾液腺	2.74	2.72
坐骨神経	NA	NA
小腸	3.03	2.75
脊髄	NA	NA
脾臓	2.49	2.13
胃	2.48	1.92
精巣	2.50	NA
胸腺	3.21	3.04
甲状腺	1.49	2.69
子宮	NA	2.92
全血液	3.10	3.15
血球	2.91	3.94
血漿	2.53	2.95
胃内容物	3.33	4.41
小腸内容物	3.00	3.37
盲腸内容物	2.58	4.94
大腸内容物	1.76	5.39
残屍体	NA	NA

*: 蓄積比 = 15 日目の組織中放射能濃度 / 2 日目の組織中放射能濃度

** : NA = 該当せず。

代謝： ^{14}C フェンピラザミンを 3 mg/kg/日で雌雄ラットに反復経口投与後 (D 群、屠殺日：15 日目) の血漿、腎臓、肝臓および肺中代謝物を、表 5~7 に示す。

血漿においては、フェンピラザミンはほとんど認められず、主要放射能成分は、S-2188- CH_2OH -DC および MPPZ の混合物であった。

腎臓においては、雄では S-2188- CH_2OH -DC および MPPZ の混合物が主要成分であり、TRR の 40% を占めたが、雌では多数の成分が含まれ、S-2188- CH_2OH -DC および MPPZ はそれぞれ TRR の 4.0% および 6.3% であった。S-2188-DC も認められた。

肝臓においては、フェンピラザミンが TRR の 3.1~9.6% を占めた。主要代謝物として、S-2188-DC、S-2188- CH_2OH -DC および MPPZ が認められた。抽出残渣中の放射能は TRR の 54~63% を占めた。

肺においては、少量の S-2188-DC、S-2188- CH_2OH -DC および MPPZ の混合物が認められたが、極性の高い代謝物が多く、抽出残渣中に TRR の 17~31% が含まれていた。

排泄された放射能の回収率は、雄および雌でそれぞれ、投与量の $96.5 \pm 0.6\%$ および $97.2 \pm 0.7\%$ であり、尿 (73~83%)、ケージ洗浄液 (6~10%) および糞 (7~17%) に分布していた (表には示されていない)。

尿および糞中の代謝物の割合は、2~4 日目および 13~15 日目で同程度であった。尿中には、雄では、MPPZ の硫酸抱合体および、S-2188- CH_2OH -DC および MPPZ の混合物が多く、S-2188-DC も認められた。雌では、S-2188-DC、MPPZ の硫酸抱合体および、S-2188- CH_2OH -DC および MPPZ の混合物が主要成分であった。糞中の主要成分は、雌雄ともに、S-2188- CH_2OH -DC および MPPZ の混合物であった。S-2188-DC は雄より雌の糞中により多く認められた。フェンピラザミンおよび S-2188-OH は少量であった。

表7 ^{14}C フェンピラザミンを 3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後
(屠殺日：15日目)の雌雄ラットの血漿中代謝物

	血漿			
	雄		雌	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
TRR		0.321		0.236
フェンピラザミン	ND*	ND	ND	ND
S-2188-OH	ND	ND	ND	ND
S-2188-DC	ND	ND	ND	ND
S-2188-CH ₂ OH-DC	14.0	0.045	89.8	0.212
MPPZ	**	**	**	**
未同定代謝物 (RT 42-44分)	ND	ND	ND	ND
その他の代謝物	57.9	0.186	3.4	0.008

*: ND = 検出限界以下。

** : S-2188-CH₂OH-DC に含まれる。

表8 ^{14}C フェンピラザミンを 3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後 (屠殺日：15日目)の
雌雄ラットの腎臓および肝臓中代謝物

	腎臓				肝臓			
	雄		雌		雄		雌	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
TRR		0.305		0.253		0.850		0.668
抽出液	73.8	0.225	80.2	0.203	37.3	0.317	45.7	0.305
フェンピラザミン	ND*	ND	1.6	0.004	3.1	0.026	9.6	0.064
S-2188-OH	ND	ND	ND	ND	0.5	0.004	0.3	0.002
S-2188-DC	2.3	0.007	3.6	0.009	10.4	0.088	3.0	0.020
S-2188-CH ₂ OH-DC	40.3	0.123	4.0	0.010	5.8	0.049	4.3	0.029
MPPZ	**	**	6.3	0.016	8.7	0.074	1.8	0.012
未同定代謝物 (RT 42-44分)	0.3	0.001	0.4	0.001	1.9	0.016	0.9	0.006
その他の代謝物	18.0	0.055	28.9	0.073	2.2	0.019	9.7	0.065
抽出残渣	26.2	0.080	19.8	0.050	62.7	0.533	54.3	0.363

*: ND = 検出限界以下。

** : S-2188-CH₂OH-DC に含まれる。

表9 ^{14}C フェンピラザミンを 3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後
(屠殺日：15日目)の雌雄ラットの肺中代謝物

	肺			
	雄		雌	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
TRR		0.246		0.185
抽出液	83.3	0.205	69.2	0.128
フェンピラザミン	ND*	ND	ND	ND
S-2188-OH	ND	ND	ND	ND
S-2188-DC	0.8	0.002	1.1	0.002
S-2188-CH ₂ OH-DC	5.7	0.014	ND	ND
MPPZ	**	**	0.5	0.001
未同定代謝物 (RT 42-44分)	ND	ND	ND	ND
その他の代謝物	35.0	0.086	44.9	0.083
抽出残渣	16.7	0.041	30.8	0.057

*: ND = 検出限界以下。

** : S-2188-CH₂OH-DC に含まれる。

表10 ^{14}C フェンピラザミンを 3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後の
雌雄ラットの尿中代謝物

	尿中代謝物の割合 (HPLC 溶出液に対する%)			
	雄		雌	
	2~4日目	13~15日目	2~4日目	13~15日目
フェンピラザミン	0.2	ND*	ND	ND
S-2188-OH	0.6	1.0	1.0	1.5
S-2188-DC	9.7	8.8	31.0	34.6
MPPZ 硫酸抱合体	35.1	36.3	25.9	23.2
S-2188-CH ₂ OH-DC	29.4	32.3	**	***
MPPZ	**	**	23.0	22.8
未同定代謝物 (RT 42-44分)	2.5	1.6	6.3	4.4
その他の代謝物	5.7	5.8	3.5	4.5

*: ND = 検出限界以下。

** : S-2188-CH₂OH-DC に含まれる。

*** : MPPZ に含まれる。

表 11 ^{14}C フェンピラザミンを 3 mg/kg/日の用量で反復経口投与後の
雌雄ラットの糞中代謝物

	雄				雌			
	2~4 日目		13~15 日目		2~4 日目		13~15 日目	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
TRR		4.43		6.62		2.67		5.27
抽出液	63.7	2.82	62.1	4.11	71.2	1.90	68.5	3.61
フェンピラザミン	0.2	0.01	0.3	0.02	1.1	0.03	0.9	0.05
S-2188-OH	2.7	0.12	2.6	0.17	0.7	0.02	1.7	0.09
S-2188-DC	6.8	0.30	6.3	0.42	14.6	0.39	22.2	1.17
S-2188-CH ₂ OH-DC	25.1	1.11	24.9	1.65	**	**	**	**
MPPZ	*	*	*	*	26.6	0.71	15.9	0.84
未同定代謝物 (RT 42-44 分)	7.4	0.33	11.2	0.74	14.6	0.39	10.1	0.53
その他の代謝物	4.7	0.21	4.5	0.30	5.2	0.14	3.4	0.18
抽出残渣	36.3	1.61	37.9	2.51	28.8	0.77	31.5	1.66

* : S-2188-CH₂OH-DC に含まれる。

** : MPPZ に含まれる。