

## (14) 生体の機能に及ぼす影響

### フェンヘキサミドの生体機能に及ぼす影響に関する試験

(毒性資料 原体 35)

試験機関：

報告書作成年月日：1996年10月1日

検体の純度            :        %  
試験期間               : 1996年3月19日～1996年10月1日

#### 【試験項目及び結果】

検体は摩砕後、2%クレモホア EL 含有生理食塩液に懸濁した。投与方法は経口投与とし、投与前18～24時間絶食した。検体用量は、0(溶媒)、2500および5000mg/kg体重の3濃度を設定し、投与容量はラット及びマウスで20ml/kg体重、ウサギで10ml/kg体重とした。

#### 1. 一般症状及び行動に対する作用

##### 1) マウスにおける一般症状

供試動物：ICR系雄マウス，8週齢，体重；27.8～32.9g，1群各5匹

方 法：投与前、投与後0.5、1、2、4、6及び24時間にIrwin法に準じた症状観察を行った。

結 果：Irwin法に準じて観察した一般症状は、溶媒及び検体投与群ともに、投与前と比較して、投与後のいずれの観察時間において、ほとんど変化しなかった。しかし、検体の投与直後に動作の緩慢を示す動物が観察されたが、投与後30分には回復していた。

##### 2) ウサギの一般症状

供試生物：日本白色種雄ウサギ，9週齢，体重；1.7～1.9kg，1群各3匹

方 法：投与前、投与後0.5、1、2、4、6時間及び24時間にケージ内で一般症状(全身状態，眼，吻，耳介等)の観察を行った。

結 果：溶媒及び検体投与群ともに、投与後のいずれの観察時間において、一般症状は、投与前とほとんど変化しなかった。

#### 2. 中枢神経系に対する作用

##### 1) マウスの自発運動量

供試動物：ICR系雄マウス，8週齢，体重；27.8～32.3g，1群各5匹

方 法：16時に投与し、翌日7時まで、Supermex®により、運動量を水平及び垂直の成分に分け、1時間ごとに積算した。

結 果：検体投与群では、投与後16時～17時まで(投与後1時間)マウスの水平及び垂直方向に自発運動量は溶媒対照群に比較して有意に抑制した。また、2500mg/kg体重群では翌朝の5時から6時の自発運動量が増大した。投与1時間後にみられた自発運動量の抑制は、検体による可能性は否定

できないが、多量の懸濁液の投与によるストレスが運動抑制の原因と考えられた。マウスの一般症状及び行動観察においても、投与直後に動作の緩慢がみられているが、この試験項目における最初の観察時間（投与後 30 分）には既に回復していたことを考え合わせるとストレスが原因の可能性が高い。

一方、2500mg/kg 体重群で観察された 5~6 時での運動量の亢進はみかけ上のもので、5 例中の 2 例に亢進がみられたことに関係していると考えられた。

## 2) ウサギの体温

供試動物：日本白色種雄ウサギ，9 週齢，体重；1.5~1.7kg，1 群各 3 匹

方 法：投与前に体温が安定していることが確認された雄ウサギを用い、経口投与前及び投与後 1 時間ごとに 5 時間パイロジェンテスト用温度計を用いて直腸温を測定した。

結 果：検体 2500 及び 5000mg/kg 体重経口投与後のウサギの直腸温は、溶媒対照群と比較して明らかな変化は認められなかった。

## 3. 自律神経系に対する作用

### ウサギの瞳孔

供試動物：日本白色種雄ウサギ，9 週齢，体重；1.6~1.8kg，1 群各 3 匹

方 法：経口投与前及び投与後 0.5、1、2、4、6 及び 24 時間に、瞳孔径を三田式万能瞳孔計で測定した。

結 果：いずれの投与群でもウサギの瞳孔に対して影響は認められなかった。

## 4. 呼吸・循環器系に対する作用

### 1) 無麻酔ウサギの呼吸・血圧・心拍数・心電図

供試動物：日本白色種雄ウサギ，9 週齢，体重；1.8~2.0kg，1 群各 3 匹

方 法：動物のペントバルビタール・ナトリウム (50mg/kg 体重) の静注で麻酔し、右大腿動脈にヘパリン加生理食塩液 (100U/mL) で満たしたポリエチレン・カテーテルを挿入し、一端を体外に露出し固定した。翌日、動物を保定箱に保定し、鼻部に呼吸センサを取り付け呼吸数を、右大腿動脈に挿入したカニューレに装着した観血式血圧トランスデューサーを介して血圧を、血圧脈波で心拍数計の駆動により心拍数を、また、四肢に電極を取り付け、心電図を測定し記録した。なお、投与前、投与後 0.5、1、2、4、6 時間に各パラメーターを測定した。

結 果：無麻酔ウサギの呼吸、血圧、心拍数、心電図について、各パラメータに変動は認められたが、溶媒投与群と検体投与群との間に著しい差はなかった。

## 5. 体性神経系に及ぼす作用

### 1) マウスの運動機能

供試動物：ICR系雄マウス，8週齢，体重；27.9～31.2g，1群各5匹

#### a. 回転棒法

方 法：予め運動機能を検査(毎分5.26回転する直径3cmの回転棒上に1分以上滞留できるかを確認)を行い、更に試験当日に動物の運動機能を再確認した。検査は、回転棒上に1分以上滞留できるかを指標として投与前と投与後0.5、1、2、4、6及び24時間に行った。

結 果：回転棒法により測定したマウスの運動協調性は投与により影響を受けなかった。

#### b. 懸垂法

方 法：a項の回転棒法と平行に実施された。動物の前肢を直径1.5mmの針金にかけて懸垂させて、5秒以内に針金に後肢をかけて体勢を保持できるものを正常と判定した。

結 果：懸垂法により測定したマウスの筋力及び運動協調性はいずれの投与群とも影響を受けなかった。

## 6. 消化管に及ぼす作用

### 1) マウスの炭末輸送能

供試動物：ICR系雄マウス，8週齢，体重；30.2～33.9g，1群各5匹

方 法：溶媒及び検体経口投与30分後に5%アラビアゴム液で調製した5%炭末懸濁液(0.2ml/動物)を経口投与した。その30分後に動物を頸椎脱臼で屠殺し、全小腸を摘出して、炭末輸送状態を観察した。炭末輸送能の評価は、幽門から回盲弁までの長さを100とし、これに対する幽門から運ばれた炭末の先端までの長さを百分率で表し比較した。

結 果：マウスの消化管炭末輸送能に対して、溶媒群と検体群との間に差は認められなかった。

## 7. 腎機能に及ぼす影響

### 1) ラットの腎機能

供試動物：SD系雄ラット，8週齢，体重；258.8～285.5g，1群各5匹

方 法：代謝ケージに個別飼育し、投与前3日間はこのケージ内で予備観察した。溶媒及び検体投与後、給餌給水を断って6時間尿を採取した。そして、尿量、電解質( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ )濃度を、電解質分析装置を用い測定した。また、pHをpHメーターで測定した。

結 果：ラットの尿排泄に関する検査において、いずれの投与群とも $\text{K}^+$ を除いて溶媒群と比較して差は認められなかった。 $\text{K}^+$ については、2500mg/kg体重と5000mg/kg体重群で有意な増加が認められた。しかし、この $\text{K}^+$ の増加はわずかであり、尿量、 $\text{Na}^+$ 及び $\text{Cl}^-$ などに変化が認められなかったことから、検体の投与による変化ではないと考えられた。

## 8. 血液に及ぼす影響

### 1) ラットでの血液凝固能

供試動物：SD系雄ラット，8週齢，体重；270.1～281.5g，1群各5匹

方 法：溶媒及び検体経口投与1時間後にペントバルビタール・ナトリウム麻酔下(50mg/kg 体重、腹腔内)で腹部大静脈より抗凝固剤としてクエン酸を用いて採血した。冷却遠心分離(1800×g, 10分)により上清を分離してプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結 果：ラットの血液凝固系に対して、すべての投与群で明らかな影響は認められなかった。

### 2) ラットでの血液の溶血性

#### a. *in vivo*試験

供試動物：SD系雄ラット，8週齢，体重；295.3～322.1g，1群各5匹

方 法：溶媒及び検体経口投与1時間後にペントバルビタール・ナトリウム麻酔下(50mg/kg 体重、腹腔内)で腹部大静脈より抗凝固剤としてクエン酸を用いて採血した。採血した血液の一部を冷却遠心後(780×g, 5分)、得られた上清の540nmにおける吸光度を測定して溶血の有無を確認した。また残りの血液(100μL)を生理食塩液5mlに添加し、冷却遠心分離後(1800×g, 10分)の上清の576nmにおける吸光度を測定することにより、溶血の有無を確認した。

結 果：540nmにおける吸光度において、溶媒投与群と検体投与群との間に差は認められなかった。また、576nmにおける吸光度はいずれも0.01以下であり、溶媒、検体投与ともにラット血液を溶血させないことが明らかとなった。

#### b. *in vitro*試験

供試動物：SD系雄ラット，8週齢，体重；306.1～332.6g，5匹

方 法：ペントバルビタール・ナトリウム麻酔下(50mg/kg 体重、腹腔内)で腹部大静脈より抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを用いて採血した。直ちに冷却遠心分離(900×g, 5分)し、上清を捨て赤血球を生理食塩液で洗い、5%赤血球浮遊液を作製した。0.07%、0.7%、7%<sup>\*</sup>の検体液(2%クレモホア水溶液で調製)を調製し、それぞれ1.25mlをとり、これに5%赤血球浮遊液62.5μLを加え、2時間38℃に維持したのち、冷却遠心(900×g, 10分)した。その上清の540nmにおける吸光度を測定し、溶血の有無を確認した。試験は2回繰り返して行った。各検体溶液は、NaClを加え等張にしておいた。なお対照として、7%検体液に相当する2%Cremophor含有生理食塩液を赤血球に加えたものを用いた。5%ブドウ糖溶液と血球を用いた値を0%溶血とした。

\*：5000mg/kg 体重 経口投与された検体が100%吸収されたと仮定した場合、血液中の検体濃度は約6.5%と考えられる。

結 果：0.07%と0.7%溶液では、赤血球に対する直接作用は認められず、従って溶血は認められなかった。7%溶液では血球浮遊液と検体液の混和による濁りがみられ、上清が暗褐色に着色し、吸光度から溶血の有無を正確に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

測定することはできなかった。

以上のことから、今回用いた用量の検体はラット血液を溶血させないことが示唆された。

以上の試験結果より、本剤は、無麻酔動物の生理機能に対して、投与限界用量である5000mg/kg 体重で著しい影響を及ぼさず、また著しい急性中毒症状も引き起こさないものと判断される。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与 経路	投与量 (mg/kg 体重)	動物数 /群	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	備考
一般 症状	マウスの一般 症状 Irwin 法	経口	0, 2500, 5000	♂5	5000	—
	ウサギの一般 症状 Irwin 法	経口	0, 2500, 5000	♂5	5000	—
中 枢 神 経 系	マウスの自発 運動量	経口	0, 2500, 5000	♂5	5000	—
	ウサギの体温	経口	0, 2500, 5000	♂3	5000	—
自律 神 経 系	ウサギの瞳孔	経口	0, 2500, 5000	♂3	5000	—
呼吸 ・ 循環 器系	無麻酔ウサギ の呼吸数・ 血圧・心拍数・ 心電図	経口	0, 2500, 5000	♂3	5000	—
体 性 神 経 系	マウスの運動 機能					
	a) 回転棒法 b) 懸垂法	経口	0, 2500, 5000	♂5	5000	—
消化 管	マウスの 炭末輸送能	経口	0, 2500, 5000	♂5	5000	—
腎 機 能	ラットの尿排 泄	経口	0, 2500, 5000	♂5	5000	—
血	ラットの 血液凝固時間	経口	0, 2500, 5000	♂5	5000	—
	ラットの溶血 <u>in vivo</u>	経口	0, 2500, 5000	♂5	5000	—
液	<u>in vitro</u>	—	0.07, 0.7, 7%液*	♂5	0.7	—
						7%は判定 不能

\*; 2%クレモホア EL 生理食塩液

## 2. 製剤

パスワード顆粒水和剤(フェンヘキサミド水和剤)のラットにおける急性経口毒性試験  
(毒性資料 製剤 1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1996年9月19日

検体 : 50%顆粒水和剤  
試験動物 : SD系雌雄ラット, 1群雌雄各5匹  
試験開始時 ; 7週齢(雄 ; 220~242g, 雌 164~184g)  
試験期間 : 14日間観察

### 【試験方法】

#### 検体調製

検体を所定量秤量し、蒸留水に懸濁して調製した。

#### 投与方法

投与前約16時間絶食させたラットに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。

投与容量は、体重100gあたり2mLとした。

#### 一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は14日間とし、検体投与後6時間までは頻繁に、翌日からは毎日1回注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、検体投与直前、投与後1、2、3、7、10及び14日に行った。

#### 剖検

観察終了時の全生存動物をエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

## 【結果】

投与方法	経口
投与量 (mg/kg 体重)	0, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
最大無作用量 (mg/kg 体重)	雄：5000 雌：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg 体重)	雄：5000 雌：5000

### 一般症状の観察及び体重の測定

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。  
順調な体重増加が雌雄共にみられた。

### 剖検

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

パスワード顆粒水和剤(フェンヘキサミド水和剤)のマウスにおける急性経口毒性試験  
(毒性資料 製剤 2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1996年9月19日

検体：50%顆粒水和剤  
試験動物：ICR系雌雄マウス、1群雌雄各5匹  
試験開始時：7週齢(雄；29.2～33.9g, 雌21.3～24.8g)  
試験期間：14日間観察

【試験方法】

検体調製

検体を所定量秤量し、蒸留水に懸濁して調製した。

投与方法

投与前約16時間絶食させたマウスに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。

投与容量は、体重10gあたり0.2mLとした。

一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は14日間とし、検体投与後6時間までは頻繁に、翌日からは毎日1回注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、検体投与直前、投与後1、2、3、7、10及び14日に行った。

剖検

死亡動物は発見次第速やかに、生存動物は観察終了時にエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

## 【結果】

投与方法	経口
投与量 (mg/kg 体重)	0, 2000, 3200, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) (95%信頼限界)	雄：約 5000 雌：4010 (2796～6785)
死亡開始時間及び 終了時間	雄：1 時間～2 時間 雌：1 時間～4 時間
症状発現時間及び 消失時間	雄：1 時間～4 時間 雌：1 時間～1 日
最大無作用量 (mg/kg 体重)	雄：2000 雌：2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg 体重)	雄：3200 雌：2000

### 一般症状の観察及び体重の測定

中毒症状は、雌雄共に 2000mg/kg 体重で認められなかった。投与後 1～2 時間に、3200mg/kg 体重投与群では雄 2 例、雌 3 例で、5000mg/kg 体重投与群では雄 3 例、雌全例で自発運動の低下、あるいは腹臥及び呼吸数の減少が認められた。

死亡は、3200mg/kg 体重投与群では雌 1 例で投与後 1～2 時間に認められ、5000mg/kg 体重投与群では投与後 1～4 時間に雄 2 例、雌 4 例で認められた。

一方、生存動物は雄で投与後 4 時間、雌でも投与翌日には回復した。

5000mg/kg 体重投与群の雌雄では投与翌日に体重の増加抑制あるいは減少が認められたが、その後は順調な体重増加がみられた。3200mg/kg 体重以下の投与群の雌雄の体重は観察期間を通じて対照群とほぼ同様であった。

### 剖検

剖検において、死亡例、生存例共に検体に起因する所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

パスワード顆粒水和剤(フェンヘキサミド水和剤)のラットにおける急性経皮毒性試験  
(毒性資料 製剤 3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1996年9月19日

検体 : 50%顆粒水和剤  
試験動物 : SD系雌雄ラット, 1群雌雄各5匹  
試験開始時 ; 7週齢(雄 ; 220~242g, 雌 164~184g)  
試験期間 : 14日間観察

【試験方法】

検体調製

検体を各個体毎に所定量秤量し、等量の蒸留水を加えてペースト状にした。

投与法

ポリエチレンフィルムで裏打ちしたガーゼ(約 $4 \times 5 \text{ cm} = 20 \text{ cm}^2$ )に調製物を0.4g/100g体重の容量で均一に塗布し、投与前日に剪毛した背部皮膚(約 $5 \times 6 \text{ cm} = 30 \text{ cm}^2$ )に直接貼布した。更にサージカルテープを用いて固定した。塗布時間は24時間とし、貼布除去後ガーゼを用いて塗布部位を清拭した。

一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は14日間とし、検体投与後6時間までは頻繁に、翌日からは毎日1回注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、検体投与直前、投与後1、2、3、7、10及び14日に行った。

剖検

観察終了時の全生存動物をエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

## 【結果】

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg 体重)	0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	>2000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
最大無作用量 (mg/kg 体重)	雄：2000 雌：2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg 体重)	雄：2000 雌：2000

### 一般症状の観察及び体重の測定

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。

順調な体重増加が雌雄共にみられた。

塗布部位においても、発赤などの皮膚刺激所見は認められなかった。

### 剖検

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

## 製剤に関する急性吸入毒性試験

(毒性資料 製剤 4)

12 生産第 3986「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の除外について」(2)③のイの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- 本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬に該当し、使用者等が経気道暴露を受けるおそれがないと認められるため。

パスワード顆粒水和剤(フェンヘキサミド水和剤)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験  
(毒性資料 製剤 5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1996年9月27日

検体：50%顆粒水和剤  
試験動物：日本白色種ウサギ雌，  
6匹  
試験開始時；2.52～2.87kg  
試験期間：72時間観察

【試験方法】

投与1日前に動物の背部を刈毛した。刈毛した背部を4つの部分にわけ、左側上部に検体500mgを2.5×2.5cmのリント布にのせ、注射用水で湿らせてから、適用部位に貼付した。左側下部には検体の1000倍希釈液0.5mLを2.5×2.5cmのリント布に均一に塗布してから、それぞれ油紙で被覆した後、弾性包帯で固定した。右側の上下部は無処理部位とし、リント布を貼付し、油紙で被覆した後、弾性包帯で固定した。暴露時間は4時間とした。暴露後はリント布を取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で適用部位を清拭した。

【観察項目】

皮膚刺激性の観察は、検体除去後に紅斑と浮腫について行い、皮膚の反応の評価法(Draize法)に従って採点し、記録した。

また、一般症状の観察を適用後6時間までは経時的に、その後は1日1回、皮膚の観察時に行った。体重測定は、適用日及び観察終了日に行った。

【評価】

刺激性の評価は皮膚一次刺激指数を算出して行った。皮膚一次刺激指数は、検体除去後1、24、48及び72時間における紅斑及び浮腫の評点の合計を4で割り、個体別の値を求め、更に供試したウサギの6匹の値を平均して算出した。その数値により、以下のように刺激性を区分した。

皮膚一次刺激指数	刺激性
0	無刺激物
0より大きく2未満	軽度刺激物
2以上5未満	中等度刺激物
5以上	強度刺激物

【結果】

[一般観察]

全例共に一般状態に異常は観察されず、また観察終了日の体重にも著変は見られなかった。

[刺激性]

表にみられる様に、検体及び1000倍希釈液共に、除去後1、24、48及び72時間のいずれの観察においても、全例の皮膚反応に刺激反応はみられず、皮膚一次刺激指数はそれぞれ0であった。

無処置部位にも皮膚反応はみられなかった。

刺激性 (6匹の平均)

項目		最高 評点	Draize による評価点 (平均値)			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
検 体	紅斑/痂皮形成	4	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0
	一次刺激指数		0	0	0	0
希 釈 液	紅斑/痂皮形成	4	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0
	一次刺激指数		0	0	0	0
無 処 理	紅斑/痂皮形成	4	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0
	一次刺激指数		0	0	0	0

以上のことから、パスワード顆粒水和剤及びその希釈液を「刺激性なし」と評価した。

パスワード顆粒水和剤(フェンヘキサミド水和剤)のウサギを用いた眼一次刺激性試験  
(毒性資料 製剤 6)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1996年9月27日

検体 : 50%顆粒水和剤  
試験動物 : 日本白色種ウサギ雌,  
検体投与 ; 非洗眼群 6 匹, 洗眼群 3 匹  
1000 倍希釈液投与 ; 非洗眼群 6 匹  
試験開始時 ; 2.51~2.76kg  
試験期間 : 7 日間観察

【試験方法】

9 匹の動物の左側の下眼瞼を緩やかに眼球から引き離し、検体 0.1g をそのまま結膜囊内に投与した。検体の損失を防ぐため、約 1 秒間両眼瞼を緩やかに合わせ保持した。そのうちの 3 匹の動物を、検体投与 2~3 分後に微温湯で洗眼して洗眼群とし、残りの 6 匹の動物は洗眼を行わず、非洗眼群とした。

更に、別の 6 匹の動物に、1000 倍希釈液 0.1mL を同様に投与したが、洗眼は行わなかった。

いずれの群も反対側眼を対照とし、非洗眼群では無処置、洗眼群では洗眼のみを実施した。

【観察項目】

検眼は、投与 1、24、48 及び 72 時間、その後は 7 日まで 1 日 1 回、角膜、虹彩、結膜及び分泌物について、Draize法に従って採点した。また適用後 24 時間には 2%フルオレセインナトリウム水溶液を 1 滴点眼し、速やかに注射用水で洗眼した後、角膜の損傷により生じる染色斑の有無を観察した。

また、一般症状の観察を適用後 6 時間までは経時的に、その後は 1 日 1 回、検眼時に行った。体重測定は、適用日及び観察終了日に行った。

【評価】

刺激性の評価は Kay and Calandra の方法に従い、その程度を区分した。

試験に供した全動物の各項目における刺激点数を観察時間毎に合計し、得られた合計点の平均値(MTS)を求め、適用後 96 時間以内の平均値の最大値(MMTS)から次頁の表に従い、検体の暫定的刺激度を決めた。但し、少なくとも 40%以上の動物において各個体毎の刺激合計点が MMTS $\pm$ 5 点の範囲になければならない。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

MMTS <sup>a)</sup>	暫定的刺激度
0.0 ~ 0.5	刺激性なし
0.5 ~ 2.5	實際上刺激性なし
2.5 ~ 15	極く軽度の刺激性あり
15 ~ 25	軽度の刺激性あり
25 ~ 50	中等度の刺激性あり
50 ~ 80	強度の刺激性あり
80 ~ 100	極度の刺激性あり
100 ~ 110	最大の刺激性あり

a)境界点にあるときは、より強い刺激度の方を選ぶ

更に、暫定的評価を最終評価にするために、下記の表に示される条件を満足しなければならない。万一条件を満たさなければ、一段階の上昇または低下により最終評価とした。

暫定的刺激度	最終評価のための条件 a)
刺激性なし	MTS 24=0; MTS 24>0 の時一段階上昇
實際上刺激性なし	MTS 24=0; MTS 24>0 の時一段階上昇
極く軽度の刺激性あり	MTS 48=0; MTS 48>0 の時一段階上昇
軽度の刺激性あり	MTS 96=0; MTS 96>0 の時一段階上昇
中等度の刺激性あり	1) MTS $f \leq 20$ ; MTS $f > 20$ の時一段階上昇 2) 60%以上の動物において ITS $f \leq 10$ ; ITS $f > 30$ の動物が 1 匹もいない ; それ 以外の時一段階上昇
強度の刺激性あり	1) MTS $f \leq 40$ ; MTS $f > 40$ の時一段階上昇 2) 60%以上の動物において ITS $f \leq 30$ ; ITS $f > 60$ の動物が 1 匹もいない ; それ 以外の時一段階上昇
極度の刺激性あり	1) MTS $f \leq 80$ ; MTS $f > 80$ の時一段階上昇 2) 60%以上の動物において ITS $f \leq 60$ ; ITS $f > 100$ の動物が 1 匹もいない ; それ 以外の時一段階上昇
最大の刺激性あり	1) MTS $f \leq 80$ の時一段階低下 2) 60%以上の動物において ITS $f > 60$ ; それ以外の時一段階低下

a) MTS; MTS の右の数字 24、48、96 は適用後の時間を示し、f は適用後 7 日を示す。  
ITS; 動物 1 匹の刺激合計点

【結果】

[一般観察]

全例共一般状態に異常は観察されず、また観察終了日の体重にも著変は認められなかった。

[刺激性]

検体及びその 1000 倍希釈液適用後の眼の反応の結果を表 1～表 3 に示した。

検体非洗眼群では、適用後 1 時間の観察において、3/6 例に角膜混濁(程度；評点 1, 面積；評点 1 または 2)、5/6 例に結膜発赤(評点 1)、全例に浮腫(評点 1 または 2)及び分泌物(評点 2 または 3)が認められ、MTS は 13.17 であった。適用後 24 時間では全例に角膜混濁(程度；評点 1, 面積；評点 1 または 2)、結膜発赤(評点 1 または 2)、浮腫(評点 1)が認められ、MTS は 12.17 であった。適用後 48 時間以降、反応は軽減し、適用後 48 時間、72 時間及び 6 日の MTS はそれぞれ、6.67、3.33、0.83 であり、適用後 7 日には MTS は 0 となった。MMTS は適用後 1 時間の 13.17 であった。

眼のその他の変化としては、全例で適用直後～適用後 6 時間の間に閉眼が観察された。

対照眼については、観察期間を通じて変化は何ら認められなかった。

観察した刺激性変化の採点結果は、以下のとおりである。

表 1-1. 検体投与非洗眼群

項目		最高 評点	Draize による評価点 (平均値)								
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日	6 日	7 日	
非* 洗 眼 群	角膜混濁	程度	4	0.5	1	1	0.67	0.67	0.67	0.17	0
		面積	4	0.83	1.5	1	0.67	0.67	0.67	0.17	0
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	0.83	1.33	0.67	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	1.17	1	0.17	0	0	0	0	0
		分 泌 物	3	2.5	0	0	0	0	0	0	0
	合計#(MTS)		110	13.17	12.17	6.67	3.33	3.33	3.33	0.83	0

\*: 6 匹の平均

#: 個体毎に計算した総評点の平均値を記載

検体洗眼群では、適用後 1 時間に全例で角膜混濁(程度；評点 1, 面積；評点 1)、結膜に発赤(評点 1)、浮腫(評点 1)及び眼分泌物(評点 2)が認められ、MTS は 13.00 であった。適用後 24 時間以降、反応は軽減し、MTS が 0 になったのは適用後 72 時間であり、従って MMTS は適用後 1 時間の 13.00 であった。

眼のその他の変化としては、全例で適用直後～適用後 6 時間の間に閉眼が観察された。

対照眼については、変化は観察期間を通じて何ら認められなかった。

観察した刺激性変化の採点結果は、以下のとおりである。

表 1-2. 検体投与洗眼群

項目		最高 評点	Draize による評価点 (平均値)								
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日	6 日	7 日	
洗** 眼 群	角膜混濁	程度	4	1	0.67	0	0	0	0	0	0
		面積	4	1	0.67	0	0	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	1	1	0.67	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	1	0.67	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0	0	0	0	0
	合計#(MTS)		110	13.00	6.00	0.67	0	0	0	0	0

\*\*： 3 匹の平均， #： 個体毎に計算した総評点の平均値を記載

検体 1000 倍希釈液群では、適用後 1 時間の観察において、1/6 例の結膜に発赤(評点 1)、3/6 例に浮腫(評点 1)がみられ、MTS は 1.67 であったが、適用後 24 時間には消失した。

眼のその他の変化としては、適用直後に 2/6 例に閉眼が観察された。

対照眼については、観察期間を通じて変化は何ら認められなかった。

観察した刺激性変化の採点結果は、以下のとおりである。

表 2. 検体 1000 倍希釈液非洗眼群

項目		最高 評点	Draize による評価点 (平均値)								
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日	6 日	7 日	
非* 洗 眼 群	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	0.17	0	0	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	0.5	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0.17	0	0	0	0	0	0	0
合計#(MTS)		110	1.67	0	0	0	0	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

\*: 6匹の平均, #: 個体毎に計算した総評点の平均値を記載

以上の結果及び表3から見られるように、検体のMMTSは適用後1時間における13.17であり、MTSが0となったのは適用後7日であった。

従って、パスワード顆粒水和剤の刺激性をKayらの刺激性の評価分類表で評価すると、暫定的刺激度は「極く軽度の刺激性あり」であったが、適用後48時間でMTSが0とならなかったため、「軽度の刺激性あり」と最終的に評価した。

一方、洗眼処理により、反応の消失が適用後72時間で認められ、洗眼効果がみられた。1000倍希釈液を、「實際上刺激性なし」と評価した。

表3. MTS: 適用眼

観察期間 (適用後)	MTS		
	検体非洗眼群	検体洗眼群	希釈液非洗眼群
1時間	13.17*	13.00*	1.67*
24時間	12.17	6.00	0
48時間	6.67	0.67	0
72時間	3.33	0	0
4日	3.33	0	0
5日	3.33	0	0
6日	0.83	0	0
7日	0	0	0

\*: MMTS

パスワード顆粒水和剤(フェンヘキサミド水和剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) (毒性資料 製剤 7)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年月日: 1996年9月27日

検体 : 50%顆粒水和剤  
試験動物 : ハートレー系雌モルモット, 1群20匹  
試験開始時: 333~385g  
試験期間 : 約5週間

【試験方法】

Buehler 法により行った。

試験濃度設定の理由

試験試料の調製

検体を、所定濃度に注射用水で用時希釈した。無感作群には注射用水を感作用試料として用いた。

感作及び惹起処置

左横腹部皮膚を刈毛し、感作試料 0.2mL を6時間ずつ7日間隔で3回閉塞貼付した。最後の感作2週間後に全動物の右横腹部皮膚を毛刈りし、惹起試料 0.2mL を6時間貼付後取り除き、注射用水で投与部位を清拭した。

【観察項目】

紅斑や浮腫などの皮膚反応の観察は、惹起貼付後24及び48時間に行い、以下の評価表に従って判定した。

皮膚反応の評価法

紅斑及び痂皮形成

紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅斑	3
高度紅斑(beet redness)からわずかな痂皮の形成(深部損傷)まで	4

最高点 4

浮腫の形成

浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)	1
はっきりした浮腫(はっきりとした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度浮腫(約1mmの膨隆)	3
高度浮腫(1mmの膨隆と暴露範囲を越えた広がり)	4

最高点 4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

また、一般症状の観察は、惹起後の皮膚の観察終了日まで毎日行った。体重測定は、感作開始日（0日）、感作終了日（14日）、惹起日（28日）及び惹起後2日（30日）に全動物について行った。

【評価】

皮膚反応の程度を個体別に点数化し、観察時間ごとに各試験群の平均評点を算出すると共に陽性率を求め、感作群と無感作群の反応の程度を比較して感作性を評価した。

【結果】

[一般観察]

全例共一般状態に異常は観察されず、また観察終了日の体重にも著変は認められなかった。

[感作性]

各観察時間における皮膚反応の判定結果を以下の表に示す。

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数		感作陽性率 (%)	
				惹起後 24 時間					惹起後 48 時間					24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
				皮膚反応評点															
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4						
検体	50	50	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
対照	0	50	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表に示した様に、検体 50%で惹起したとき、皮膚反応は全く認められず、陽性率は0%であった。

以上の結果から、パスワード顆粒水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

なお、既知の皮膚感作性陽性物質 DNCB について、別に実施した Buehler 法による試験結果を次に示す。

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数		感作陽性率 (%)		
				惹起後 24 時間					惹起後 48 時間					24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	
				皮膚反応評点																
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4							
検体	1	0.25	10	0	10	0	0	0	2	8	0	0	0	0	1.0	0.8	10	8	100	80
対照	0	0.25	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

上記に示す様に、既知の皮膚感作性陽性物質 DNCB には明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認された。

### 3. 参考試験

#### フェンヘキサミドのラットにおける腹腔内投与急性毒性試験

(毒性資料 参考 1)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年月日：1991年9月20日

検体の純度 : %  
試験動物 : ウィスター系雌雄ラット, 1群雌雄各5匹  
試験開始時 ; 雄約8週齢(177~191g)  
雌 10~12週齢(179~190g)  
試験期間 : 14日間観察

#### 【試験方法】

##### 検体調製

投与の直前に脱イオン水に懸濁させた。

##### 投与方法

検体を50、200および1000mg/kg体重の用量でラットに単回腹腔内投与した。  
投与容量は、体重1kgあたり10mLとした。

##### 一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は14日間とし、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日1回以上注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、検体投与直前、投与後3日、7日及び14日に行った。

##### 剖検

観察終了時の全生存動物をエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。



## 【結果】

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg 体重)	50、200、1000
LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	雄雌：>1000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：開始終了；1日目
症状発現時間及び 消失時間	雄：5分後開始、48時間後終了 雌：15分後開始、24時間後終了
最大無作用量 (mg/kg 体重)	雄雌：50
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg 体重)	雄：1000 雌：200

### 一般症状の観察及び体重の測定

以下の症状が投与当日から3日目に観察された：アパシー、強制呼吸、痙攣性歩行、立毛、運動量の減少、接触後の発声、一次的な痙攣。

最高用量 1000mg/kg 体重を投与した雌1匹で死亡が認められた。

200mg/kg 体重以上の雌雄の一部に4日目に体重の減少が認められた。

### 剖検

死亡個体（1000mg/kg体重雌1匹）では腹腔内全臓器の黒色化、黒色液体で満たされた胃並びに小腸、および腺部の広範囲な潰瘍状の病変が認められた。

1000mg/kg 体重群の生存動物では肝臓の退色、肝葉の癒着、左葉外側並びに中葉周辺の湾曲、肝臓周辺の腹膜の黒色化、腹膜脾臓の白色表皮、小型化、軟化、濃紺色の右睾丸および周囲の黒色化等が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1994年12月28日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物 期 間	供試化合物 <sup>14</sup> C 標識位置 投与方法・処理量	試験 項目	試験結果の概要 (投与量に対する割合)	試験機関 (報告年)	記載 頁
1	動物における 動態と代謝	ラット 48~72 時間	- <sup>14</sup> C  ①経口投与 雄 5 匹 ・ 1mg/kg 体重	呼 気 排 泄	呼気 ( <sup>14</sup> C O <sub>2</sub> 、揮発性物質) への排泄率：0.022%	社代謝・残 留研究所 (1996 年)	11
				吸 収 分 布 排 泄 ②、③	・ 吸収率：>97% 胆汁：95.2% 尿：1.75% 動物残体：0.044% ・ 薬物動態パラメーター Pmax=0.025~0.104 Tmax=0.2~1.5 h T1/2=9.5~11.9 h ・ 排泄 -経口投与 糞：雄 69~79%雌 56~73% 尿：雄 14~22%雌 18~33% -十二指腸内投与(雄) 胆汁：95.2% 糞：8.13% 尿：1.75%		
		組 織 残 留 ②、④	臓器・組織中(18種類)の消長 及び残留量(胃腸管を除く) 48 又は 72 時間後： 雄 0.014~0.055% 雌 0.023~0.027% 肝臓で高い濃度を示した。 消失半減期：約 5 時間				
		ラット 1、4、8、24、 72 時間	④経口投与 各群雄 1 匹 ・ 1mg/kg 体重	代 謝 ②	主成分 糞：親化合物 [I] (49~69%) 尿： ( ) % 少量成分 ( )、 その ( ) の合計 で %。主成分は ( )		
		ラット 1、4、8、24、 72 時間	④経口投与 各群雄 1 匹 ・ 1mg/kg 体重	全 身 オ ー ト ラ ジ オ グ ラ フ ィ ー	ほとんどの臓器・組織で放射 能を検出、胃腸管で特に高濃 度に分布。臓器・組織の中で 肝臓、腎臓で血液よりも高い濃 度が検出。放射能は速やかに 消失。蓄積性を示す標的臓器は なかった。		

資料 No.	試験の種類	供試動植物 期 間	供試化合物 <sup>14</sup> C 標識位置 投与方法・処理量	試験 項目	試験結果の概要 (回収量に対する割合)	試験機関 (報告年)	記載 頁
2	植物における移行性、分布、代謝	ぶどう ①14日 ②0、14日	- <sup>14</sup> C 50WP ①薬に塗布処理 ②ぶどう房に散布	吸収移行 ①	塗布処理により <sup>14</sup> Cが葉より54-60%が回収され、約0.01%がぶどうから検出され、葉からぶどう果実へは移行しないことが示された。	社代謝・残留研究所 (1996年)	31
				分布代謝 ②	0日後： TRR 平均値は 5.88mg/kg で、 <sup>14</sup> C の約 93%が表面洗浄液から回収された。 14日後： TRR 平均値は 5.11mg/kg。抽出後の有機相にぶどう中 <sup>14</sup> Cの97.5%、水相1.6%、固型残留物0.9%であった。代謝物は遊離体、抱合体の含量として以下の通り 主成分 親化合物 90.6% [I] % [I] %		
3	植物における移行性、分布、代謝	りんご ①7日 ②0、7日	- <sup>14</sup> C 50WP ①薬に塗布処理 ②りんご表皮に塗布	吸収移行 ①	直上、直下の葉に塗布処理した後7日後の果実には処理放射能の0.03-0.04%のみが検出され、果実へは移行しないことが示された。	社代謝・残留研究所 (1996年)	38
				分布代謝 ②	0日後： TRR 平均値は 2.10mg/kg で、 <sup>14</sup> C の約 97%が表面洗浄液から回収された。抽出後の有機相に約2%、水相、固型残留物は<1%であった。 7日後： TRR 平均値は 1.34mg/kg で、 <sup>14</sup> C の約 94%が表面洗浄液から回収された。抽出後の有機相に3.3%、水相1.9%、固型残留物0.8%であった。代謝物は遊離体、抱合体の含量として以下の通り 主成分 [I] 89.4% -[I] % -[I] %		
4	植物における移行性、分布、代謝	トマト ①10日 ②10日後	- <sup>14</sup> C 50WP ①薬に塗布処理 ②トマト表皮に塗布	吸収移行 ①	直上、直下の葉に塗布処理した後10日後の果実には処理放射能の<0.01-0.02%が検出され、果実へは移行しないことが示された。	社代謝・残留研究所 (1996年)	46
				分布代謝 ②	10日後：トマト全体のTRR 平均値は 1.67mg/kg で、 <sup>14</sup> C の約 89%が表面洗浄液から回収された。抽出後の水相に8.9%、n-ヘキサン相に1.3%、固型残留物に0.5%分布していた。代謝物は遊離体、抱合体の含量として以下の通り 主成分 [I] 90.9% -[I] % -[I] %		

資料 No.	試験の種類	供試動植物 期 間	供試化合物 <sup>14</sup> C標識位置 投与方法・処理量	試験 項目	試験結果の概要 (投与量に対する割合、植物は 回収量に対する割合)	試験機関 (報告年)	記載 頁
5	植物における移行性、分布、代謝	レタス 7日後	<sup>14</sup> C 50WG 2回散布	代謝	TRRの98.1%が抽出され、そのうちジクロロメタン相に92.2%、水相に5.9%が存在した。また、未抽出残留物が1.9%分布していた。代謝物は遊離体、抱合体の含量として以下の通り 主成分 [I] 90.7% -[I] % -[I] %	社代謝・残留研究所 (1999年)	52
6	植物における移行性、分布、代謝	エンドウ	<sup>14</sup> C 50WG 2回散布	代謝	エンドウにおいて、[I]は2種類の経路で代謝された。 ① による[I]の ② 環の位又は位の、その後の反応 各採取部位(青刈り体、蔓、莢及び乾燥種実)におけるTRRの主たる成分は、遊離体、抱合体の含量としての未変化の[I]であった。	社代謝・残留研究所 (1999年)	56
7	土壌代謝 (畑地条件下)	畑地土壌 4種類 <u>砂壤土</u> (USA 土壌 Howe) <u>砂土</u> (ドイツ土壌 BBA 2.1) <u>壤質砂土</u> (ドイツ土壌 BBA 2.2) <u>砂壤土</u> (ドイツ土壌 Laacher Hof)	<sup>14</sup> C 添加濃度: 167 µg/100g 乾土 (3.75 kg ai/ha 相当)	代謝	半減期: ≤ 1日 放射能分布割合: 0日後: 抽出区; 78~93% 結合性残留物; 4~21% CO <sub>2</sub> ; 0% 14日後: 抽出区; 15~35% 結合性残留物; 58~81% CO <sub>2</sub> ; 7% 100日後: 抽出区; 4~26% 結合性残留物; 50~77% CO <sub>2</sub> ; 18~21% 代謝(100日後): [I]; 0.9~2.3% [ ]; % ( ); %; ( ); %; ;(土壌 ) ;(土壌 ) ;(土壌 )	社代謝・残留研究所 (1996年)	68

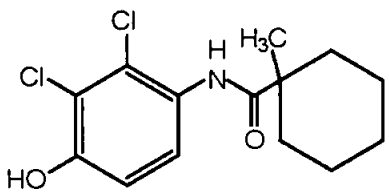
資料 No.	試験の種類	供試動植物 期 間	供試化合物 <sup>14</sup> C 標識位置 投与方法・処理量	試験 項目	試験結果の概要 (投与量に対する割合)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8	加水分解	pH5、7、9 (緩衝液) 25°C 30日	<sup>14</sup> C 1.25mg/L	加水 分解	EPAガイドライン 物質収支：約100%回収。 各pHとも分解は認められず、半 減期は>1年(25°C)と外挿される。	社代謝・残 留研究所 (1995年)	79
9	水中光分解 (蒸留水)	①暗黒下緩衝 液(pH7) ②緩衝液(pH7) 人工光源 (セノンランプ) 15日間連続 照射	<sup>14</sup> C 添加濃度 1.1mg/L	光分解	半減期： ①分解しない ②実験条件下；1.0時間 野外環境下；1.8時間 東京春期太陽光下(申請者算 出)；13.6時間 代謝物： 1時間後： [I]；35% [ ]； [ ]； [ ]； [ ]； [ ]& [ ]； [ ]； 24時間後： [I]；nd [ ]； [ ]； [ ]； [ ]； [ ]& [ ]； [ ]；	社代謝・残 留研究所 (1996年)	82

資料 No.	試験の種類	供試動植物 期 間	供試化合物 <sup>14</sup> C 標識位置 投与方法・処理量	試験 項目	試験結果の概要 (投与量に対する割合)	試験機関 (報告年)	記載 頁
10	水中光分解 (河川水)	①暗黒下 自然水 ②自然水 (河川水) 人工光源 (セラランプ) 24時間連続 照射	<sup>14</sup> C 添加濃度 2mg/L	光分解	半減期： ①分解しない ②実験条件下;0.4時間 野外環境下;0.8時間 東京春期太陽光下(申請者算出);7.3時間 代謝物： 1時間後： [I]; [ ]; [ ]; [ ]; 24時間後： [I];nd [ ]; [ ]; [ ];	社代謝・残留研究所 (1996年)	87
11	土壌吸着	畑地土壌 4種類 9時間	<sup>14</sup> C 添加濃度： 0.04、0.2、1.0、 5.0mg/L	吸着 係数	OECDガイドライン OC%=1.02~3.30 K <sub>f</sub> <sup>ads</sup> =2.45~12.66 K <sub>f</sub> <sup>adsoc</sup> =157~892	(株) (1996年)	91
12	魚類濃縮 性試験	ブルーギル	<sup>14</sup> C 試験濃度： 0.02、0.2mg/L	BCFk	BCFk (TRRに基づく、魚体全体) 185 (0.02mg/L) 132 (0.2mg/L)	社 (1996年)	94
13	エージング 土壌におけ るカラムリ ーニング	畑地土壌 砂土 (ドイツ土壌 BBA 2.1)	<sup>14</sup> C 添加濃度： 231.3μg 有効成分 /100g 土壌	下方 移行性	エージング (1日間又は30日間)の土壌において、フェンヘキサミドは急速に分解した。また代謝物は急速かつ強い結合を示し、下方移動しないことが示された。	社代謝・残留研究所 (1996年)	97



<代謝物一覧表>

(代謝)

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
I	親化合物	フェンヘキサミド  KBR 2738	<i>N</i> -(2,3-dichloro-4-hydroxyphenyl)-1-methylcyclohexanecarboxamide <i>N</i> -(2,3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド	
II				
III				
IV				
V				
VI				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
VII				
VII				
IX				
X				
XI				
XII				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
XIII				
XIV				
XV				
XVI				
XVII				
XVII				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
XXIX				
XXX				
XXXI				
XXXII				
XXXIII				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 供試化合物

一般名 : フェンヘキサミド (fenhexamid)

試験番号 : 9311、KBR2738

商品名 : パスワード (Password)

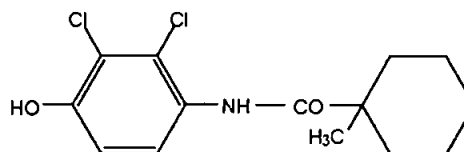
化学名 : *N*-(2,3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサン  
カルボキサミド

分子式 :  $C_{14}H_{17}Cl_2NO_2$

分子量 : 302.3g/mol

代謝経路図での記号 : [I]

化学構造式及び $^{14}C$ の標識位置 :



標識位置の設定理由 :

## 1. 動物における動態と代謝試験

(1)  $-^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを用いた  
ラット体内における代謝試験

(代謝資料 No. 1)

試験機関： 代謝・残留研究所 ( )

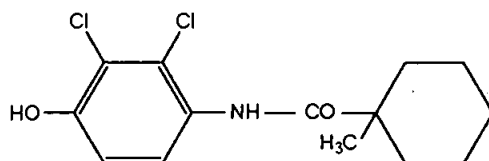
[GLP対応]

報告書作成年月日：1996年6月21日

### 供試標識化合物

化学名： *N*-(2,3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-  
メチルシクロヘキサンカルボキサミド

化学構造：



\*：標識部位

標識：  $-^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミド [I]

(比放射能：3.85MBq/mg、放射化学的純度 %、HPLC)

供試化合物の一般情報及び標識位置の設定理由はP.代-10に記す。

供試動物：Wistar系雌雄ラット(体重約200g)

### 【方法】

高低2種類の投与量を設定し、そのうち低投与量は、無作用量と考えられた1mg/kgとし、高投与量は100mg/kgとした。

試験の概要を表1に示した。尚、[I]の水溶解度が低く(0.02mg/L、pH5~7)、静脈内投与はできなかったため、[I]の吸収率を測定するため十二指腸内投与を行った。また、薬物の経口投与後の経時的な体内分布を調べるためオートラジオグラムを測定した。

#### ①呼気への排泄

呼気への排泄を調べるため、雄に1mg/kg体重で経口投与し72時間後まで経時的に呼気、糞、尿を採取した。

#### ②経口投与後の吸収、分布、代謝、排泄

(1mg/kg体重の1回及び15日間の反復投与群、100mg/kg体重の1回投与群)投与した $^{14}\text{C}$ が呼気へ排泄されないことを確認した後、通常の試験群では、[I]を経口投与した後、雌雄ラットより尾静脈血液を経時的に(48あるいは72時間後まで)採取して薬物動態パラメーターを解析した。また、糞、尿は経時的に、屠殺時には18種類の臓器、組織を採取した。経時的に採取した各試料毎に放射能を測定し、また、代謝物の分離・同定及び分布割合は尿及び糞をそれぞれ混合して分析した。

③十二指腸内投与における胆汁への排泄及び代謝

放射能の吸収率と胆汁排泄の速度、排泄割合を調べるため、胆管カニューレション処置を施したラットに<sup>14</sup>C-[I]を1mg/kg体重で十二指腸内投与し、胆汁と排泄物中の放射能を経時的に測定した。また、胆汁中の代謝物の分布割合を調べた。

④全身オートラジオグラフィ（ARG）及び臓器、組織中の経時的な<sup>14</sup>Cの定量的分布

[I]を1mg/kg体重で雄ラットに経口投与した後、1、4、8、24、48、72時間後に各1匹を屠殺し、切片を作製してオートラジオグラムを作成した。切片はX線フィルム及びフジフィルム社イメージングプレートで露光し、オートラジオグラムを作成した。また、イメージングプレートに記憶された放射線レベルは定量用に開発されたソフトウェアを用いて解析、定量した（文献1、2、3、4）。

表1. 試験群の概要

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	投与回数	性	動物数 (匹)	生物 試料	採取時間（投与後時間） (時間)
①呼気への排泄						
経口	1	1	雄	5	呼気	8、24、48、72
					尿	4、8、24、48、72
					糞	24、48、72
					皮膚、胃腸管、動物残体	72
②経口投与による吸収、分布、代謝、排泄						
経口	1	1	雌雄	各5	血漿	5、10、20、40（分）
	100	1	雌雄	各5		1、1.5、2、3、4、6、8、24、
	1	14 + 1 <sup>1)</sup>	雌雄	各5		32、48、(60、72) <sup>2)</sup>
					尿	4、8、24、48、(72) <sup>2)</sup>
				糞	24、48、(72) <sup>2)</sup>	
				臓器	48、(72) <sup>2)</sup>	
③十二指腸内投与による代謝、排泄						
十二指腸	1	1	雄	6	胆汁、	1、2、3、4、6、8、12、18、24
					尿	30、36、42、48
					糞	24、48
				皮膚、胃腸管、動物残体	48	
④全身オートラジオグラフィ（ARG）						
経口	1	1	雄	5	—	1、4、8、24、48、72

1) 14日間非標識[I]を連続投与した後、<sup>14</sup>C-標識[I]を1回投与した。

2) 1mg/kg体重、1回経口投与の雄。

## 【結果】

### 1. 投与した放射能の回収

$^{14}\text{C}$ -[I]を経口した後の試験系[試験群により排泄物、臓器、組織、動物残体(選抜した臓器、組織を採取した残りの動物体)、胆汁、呼気を含む]からの回収率は90~105%であり、ほぼ定量的に回収された。従って、以下に示す結果では原則的に投与した放射能に対する割合(%)で示す。

### 2. 呼気への排泄

雄ラットへ $^{14}\text{C}$ -[I]を1mg/kg体重で経口した後、72時間にわたり呼気を捕集したが、 $^{14}\text{C}\text{O}_2$ 及びその他の揮発性化合物の量は投与量の平均0.02%であった。従って、以下に示す代謝物の知見と合わせると、[I]の基本的骨格は動物体内では保持されており、二酸化炭素やその他の揮発性物質に代謝されないと考えられた。以上から、他の通常の試験群では呼気の捕集を行わなかった。

### 3. 放射能の吸収、薬物動態パラメーター、糞、尿、胆汁への排泄

#### 1) 吸収率

$^{14}\text{C}$ -[I]を十二指腸投与した後、72時間にわたり経時的に糞、尿、胆汁を採取し、放射エネルギーを測定、また、屠殺時には胃腸管及び動物体内に残存している放射エネルギーを測定した。48時間後の排泄率は、胆汁に投与量の95.2%、尿に1.75%であり、また、胃腸管を除く動物残体中の放射能は0.044%であった(表4)。従って、[I]を経口投与した後の吸収率は投与量の約97.0%(95.2+1.75+0.044=97.0)であった。

#### 2) 薬物動態パラメーター(表2、表3、図1)

各経口投与群の尾静脈血漿中の $^{14}\text{C}$ から薬物動態パラメーターを解析した。[I]の経口投与後における血漿中の相対濃度P(説明後述\*)は短時間で最大となり(T-max:約0.2~1.5時間)、その濃度は等量分布(P=1)よりかなり低かった(P-max:0.025~0.104)。また、平均滞留時間は比較的短かく(MRT:12.2~16.4時間)、消失半減期( $T_{1/2}$ )は9.5~11.9時間であった。また、定常状態の分布容積(V<sub>s</sub>)は16.6~49.1mL/kg(1661%~4910%)と非常に大きかった。これらのことから放射能は中枢コンパートメントから体循環コンパートメントへ速やかに分布した後、短時間で体外へ排泄されることが示された。

パラメータ値には雌雄間並びに投与方法の違いによる変動が認められたが、これは[I]の吸収後、排泄へ至る基本的な動態に顕著な違いを呈するものではなかった。



\* : 相対濃度  $P = \text{組織中の}^{14}\text{C (mg/kg 組織)} / \text{投与した}^{14}\text{C (mg/kg 体重)}$

相対濃度が  $P = 1$  のときは等量分布濃度となる。

相対濃度  $P$  を用いると、投与量が異なる群の吸収・分布等に関するパラメータを直接比較することが可能である。

また、血漿や臓器中の<sup>14</sup>Cの濃度は次式で換算され、“換算濃度”と表現する。

血漿や臓器中の<sup>14</sup>Cの換算濃度 ( $\mu\text{g/mL}$  または  $\mu\text{g/g}$ ) = 相対濃度  $P \times$  投与量 ( $\text{mg/kg 体重}$ )

表 2. 経口投与群における薬物動態学的パラメーター

薬物動態パラメーター	経口投与					
	1 mg/kg 体重		100mg/kg 体重		1 mg/kg 体重 (連投)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ACU [ $\mu\text{g/g} \cdot \text{h}$ ]	0.903	0.569	57.9	34.98	0.58	0.74
$T_{1/2}$ [h]	10.4	10.2	10.1	11.9	10.1	9.5
CL [mL/min]	18.5	29.3	28.8	47.6	28.6	22.4
$CL_R$ [mL/min/rat]	0.9	1.9	0.9	1.8	0.9	1.7
MRT [h]	13.6	12.2	14.3	16.4	13.2	12.6
$V_{ss}$ [mL/kg]	16.6	25.8	25.2	49.1	24.9	18.4
$P_{max}$	0.071	0.064	0.033	0.025	0.079	0.104
$T_{max}$ [h]	0.167	0.167	1.5	0.667	0.167	0.167

ACU [ $\mu\text{g/g} \cdot \text{h}$ ] : 血中薬物濃度曲線下面積

$T_{1/2}$  [h] : 消失半減期

CL [mL/min] : 全身クリアランス

$CL_R$  [mL/min/rat] : 腎クリアランス

MRT [h] : 平均滞留時間

$V_{ss}$  [mL/kg] : 定常状態における分布容積

$P_{max}$  : 最高血中薬物濃度

$T_{max}$  [h] : 最高血中薬物濃度到達時間

表 3. 経口投与群における血漿中の総放射能の経時変化

(a) 雄

投与後時間 (時：分)	投与量 (mg/kg 体重)	血漿中の相対濃度 [P]		
		1	100	1 (連投群)
0:05		0.0344	0.0068	0.0388
0:10		0.0674	0.0168	0.0690
0:20		0.0619	0.0268	0.0672
0:40		0.0525	0.0312	0.0461
1		0.0499	0.0321	0.0348
1:30		0.0556	0.0326	0.0308
2		0.0585	0.0308	0.0325
3		0.0514	0.0288	0.0326
4		0.0505	0.0274	0.0274
6		0.0333	0.0265	0.0246
8		0.0338	0.0265	0.0213
24		0.0115	0.0088	0.0076
32		0.0065	0.0053	0.0040
48		0.0018	0.0015	0.0014
72		0.0006	.....	.....

(b) 雌

投与後時間 (時：分)	投与量 (mg/kg 体重)	血漿中の相対濃度 [P]		
		1	100	1 (連投群)
0:05		0.0467	0.0068	0.0684
0:10		0.0592	0.0181	0.0962
0:20		0.0458	0.0251	0.0716
0:40		0.0350	0.0253	0.0473
1		0.0315	0.0235	0.0371
1:30		0.0335	0.0194	0.0402
2		0.0384	0.0160	0.0431
3		0.0499	0.0157	0.0495
4		0.0453	0.0161	0.0475
6		0.0259	0.0156	0.0432
8		0.0185	0.0125	0.0248
24		0.0058	0.0058	0.0082
32		0.0030	0.0032	0.0044
48		0.0015	0.0013	0.0020
72		.....	.....	.....

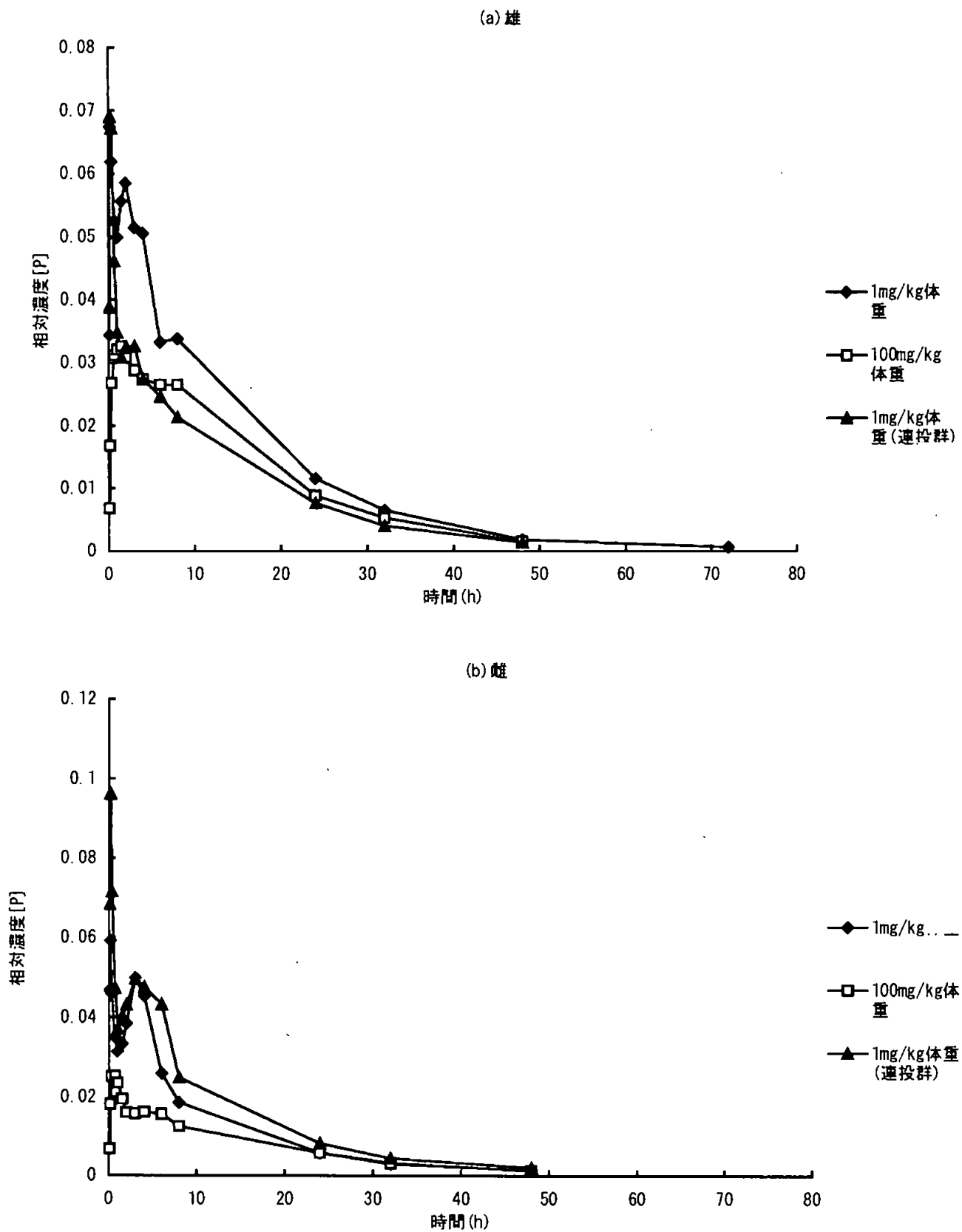


図 1. 経口投与群における血漿中の放射能の経時変化 (a)雄、(b)雌

表 4. ラットに<sup>14</sup>C - [I] 投与後 24、48、72 時間の糞、尿、胆汁への排泄及び動物残体への残留

投与経路	投与量 mg / kg 体重	性	投与後時間 hr	投与放射エネルギーに対する割合 (%)							
				排泄率				残留量			総回収率
				胆汁	糞	尿	計	胃・腸管	動物残体 <sup>1)</sup>	計	
経口	1	雄	24	— <sup>2)</sup>	58.22	17.99	76.21	—	—	—	3)
			48	—	68.10	21.56	89.66	—	—	—	3)
			72	—	69.39	22.28	<u>91.67</u>	0.337	0.060	<u>0.397</u>	<u>92.07</u>
		雌	24	—	46.03	26.36	72.39	—	—	—	3)
			48	—	63.23	30.22	<u>93.45</u>	1.338	0.143	<u>1.481</u>	<u>94.93</u>
			72	—	69.39	22.28	<u>91.67</u>	0.337	0.060	<u>0.397</u>	<u>92.07</u>
経口	100	雄	24	—	64.17	10.62	74.79	—	—	—	3)
			48	—	74.76	14.17	<u>88.93</u>	3.269	0.298	<u>3.567</u>	<u>92.49</u>
		雌	24	—	55.87	14.19	70.06	—	—	—	3)
			48	—	73.39	17.72	<u>91.11</u>	0.962	0.101	<u>1.064</u>	<u>92.17</u>
経口連投	1	雄	24	—	65.18	13.12	78.30	—	—	—	3)
			48	—	79.04	16.04	<u>95.08</u>	2.005	0.126	<u>2.130</u>	<u>97.20</u>
		雌	24	—	45.58	29.99	75.57	—	—	—	3)
			48	—	56.02	33.03	<u>89.05</u>	1.216	0.095	<u>1.312</u>	<u>90.36</u>
十二指腸	1	雄	24	95.2	7.95	1.74	104.89	—	—	—	3)
			48	95.2	8.13	1.75	<u>105.08</u>	0.021	0.044	<u>0.065</u>	<u>105.2</u>

1) 胃・腸管を除く

2) 採取せず

3) 計算せず

呼吸を捕集した実験は別に実施し（経口、雄、1mg/kg 体重、72 時間）、呼吸への排泄率は 0.022%、総回収率は 94.53%であった。

### 3) 排泄（表 4、表 5、図 2、図 3）

1mg/kg 体重及び 100mg/kg 体重を投与した経口投与試験群では、48 あるいは 72 時間以内に投与量の 90~97%が排泄物中に排泄された。主たる排泄経路は糞で、糞中に 56~79%が、また、尿中に 14~33%が排泄された。排泄率の比（糞：尿）は雄で約 3~5 : 1、雌で約 2~4 : 1であった。排泄速度は速く、経時的には糞、

尿とともに投与後 24 時間までに投与量の 70%以上が排泄された (表 2、図 2)。

胆汁排泄試験では、十二指腸内投与後 48 時間以内に胆汁中へ投与量の約 95.2%、糞へ 8.1%、尿へ 1.8%が排泄され、その排泄速度は速やかで、投与後 24 時間以内に胆汁、糞、尿へ大部分の放射能 (それぞれの分画へ排泄された総量に対して約 100%、98%、99%) が排泄された。

以上のように [I] の主排泄経路は胆汁 (糞) であった。投与後放射能は胆汁とともに十二指腸に分泌された後、腸肝循環をうけ、最終的に大部分が糞として体外へ排泄された。

表 5.  $^{14}\text{C}$  - [I] の経口投与後の糞・尿中への放射能の排泄

(a)雄

投与後 時間 (h)	投与量 (mg/kg 体重)	糞・尿中への排泄率 [投与放射能に対する割合 (%) ]					
		1		100		1 (連投群)	
		糞	尿	糞	尿	糞	尿
4		- <sup>1)</sup>	2.28	-	0.89	-	1.32
8		-	5.80	-	1.69	-	3.77
24		58.21	17.99	67.18	10.62	65.18	13.12
48		68.10	21.58	74.76	14.17	79.04	16.04
72		63.39	22.28	-	-	-	-

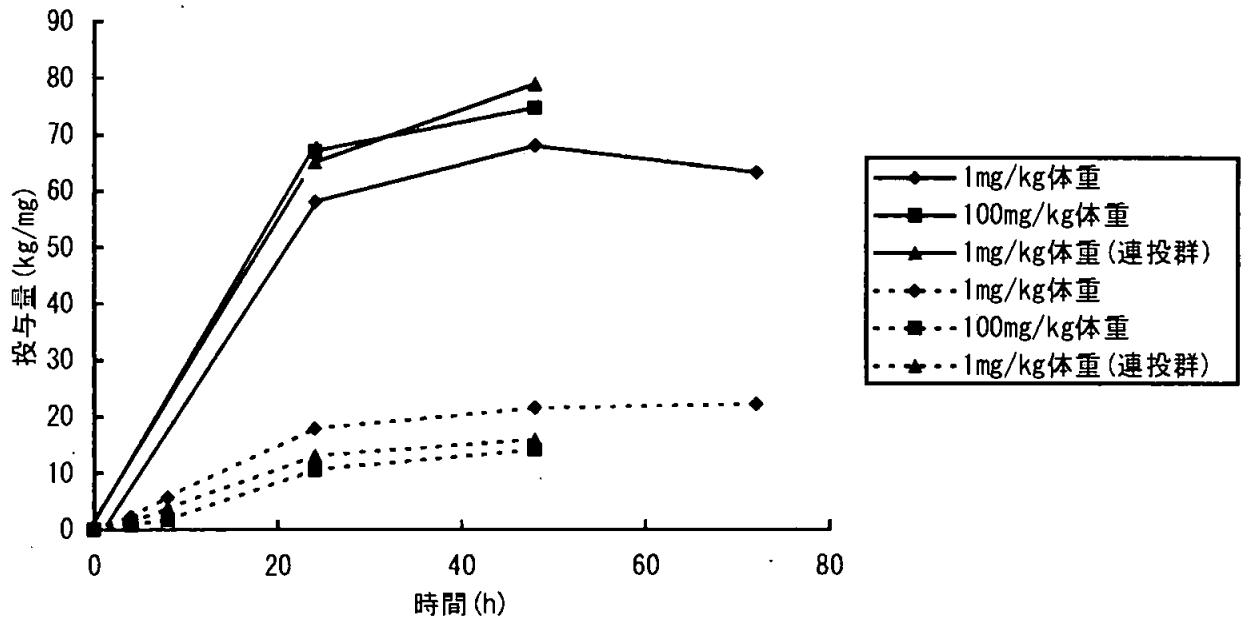
1)採取せず

(b)雌

投与後 時間 (h)	投与量 (mg/kg 体重)	糞・尿中への排泄率 [投与放射能に対する割合 (%) ]					
		1		100		1 (連投群)	
		糞	尿	糞	尿	糞	尿
4		- <sup>1)</sup>	4.31	-	1.89	-	5.52
8		-	9.09	-	4.04	-	12.11
24		46.03	26.36	55.87	14.19	45.58	29.99
48		63.23	30.22	73.39	17.72	56.02	30.03

1)採取せず

(a) 雄



(b) 雌

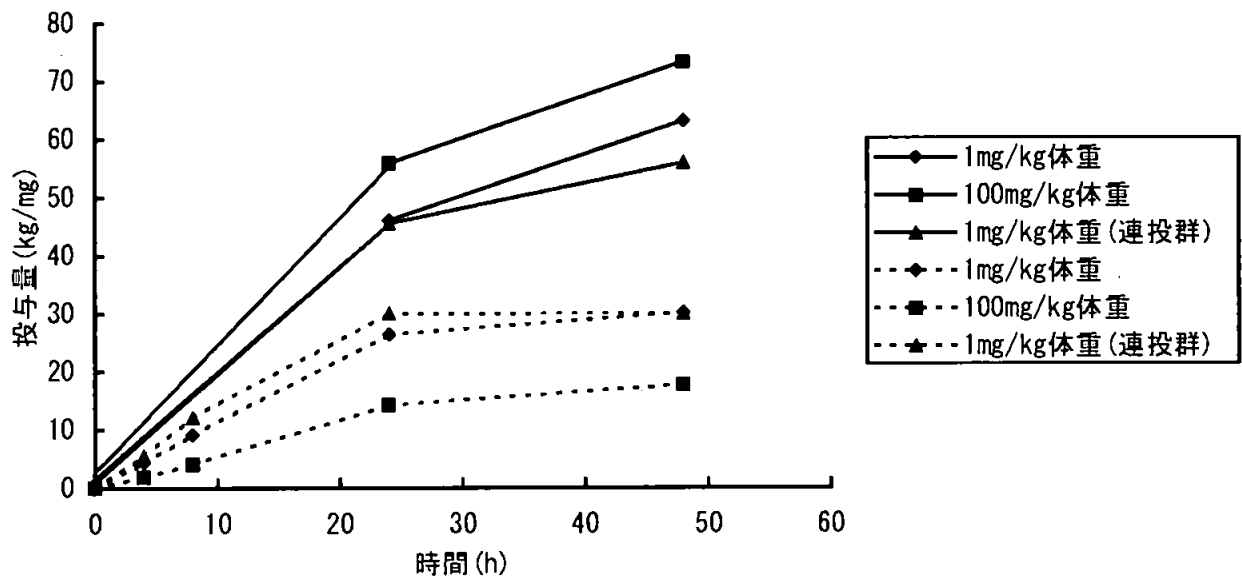


図2. 経口投与後の糞、尿中への放射能の排泄 (a) 雄、(b) 雌

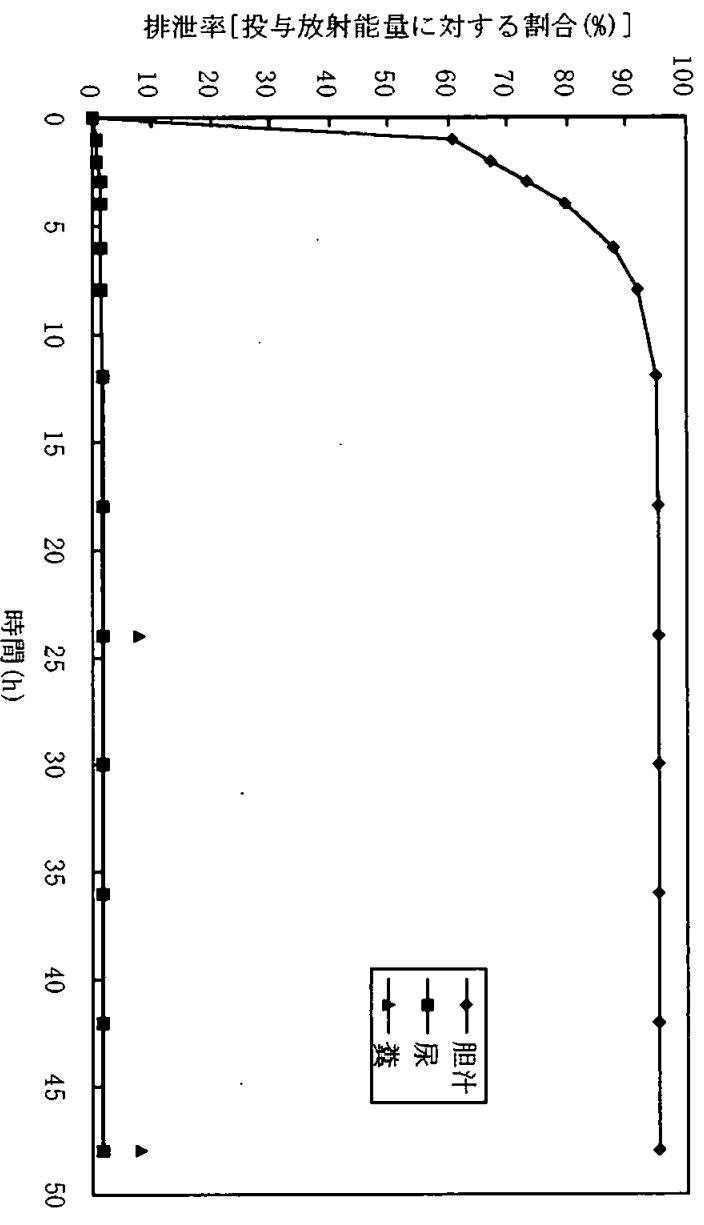


図3. 十二指腸内投与後の胆汁・糞・尿中への放射能の排泄

表6. <sup>14</sup>C- [1] の十二指腸内投与における胆汁・糞・尿中への排泄  
(雄、1 mg/kg 体重)

投与後 時間 (h)	排泄率 [投与放射能に対する割合 (%) ]		
	胆汁	尿	糞
1	60.8	0.67	- <sup>1)</sup>
2	67.1	0.79	-
3	73.1	1.20	-
4	79.8	1.20	-
6	87.7	1.51	-
8	92.0	1.51	-
12	94.8	1.70	-
18	95.1	1.74	-
24	95.2	1.74	7.95
30	95.2	1.75	-
36	95.2	1.75	-
42	95.2	1.75	-
48	95.2	1.75	8.13

1) 採取せず

4. 放射能の臓器、組織への分布、残留 (表 7、表 8)

定常状態における分布容積 (V<sub>ss</sub>:16.6~49.1mL/kg) が比較的高い値を示し、放射能は体内の広い範囲に分布し、血漿以外の臓器、組織への分布が示唆された(表 2)。また、経口投与後の屠殺時 (48 あるいは 72 時間後) におけるラット体内の放射能残留量は投与量に対して、胃、腸管を除く動物体合計で約 0.06~0.30%とわずかであった (表 4)。

臓器、組織中の相対濃度 P はいずれも低く、<0.01 であった (表 7)。高濃度は肝臓、腎臓で認められ 0.003~0.0125 (換算濃度は低投与量群で 0.002~0.011µg/g、高投与量群で 0.28~0.95µg/g) であった (表 8)。胃、腸管を除くその他の臓器、組織の相対濃度 P は<0.01 であった。

最高濃度を示した肝臓中の<sup>14</sup>C量の割合は投与量の 0.06%であった (表 9)。肝臓中の濃度がやや高かったのは、有効成分、代謝物の主排泄経路が肝臓であることと合致していた。

表 7. <sup>14</sup>C - [I] の経口投与群の屠殺時の臓器・組織中における放射能の相対濃度 P

臓器・組織	相対濃度 P					
	1mg/kg 体重		100mg/kg 体重		1mg/kg 体重 (連投)	
	雄 <sup>1)</sup>	雌 <sup>2)</sup>	雄 <sup>2)</sup>	雌 <sup>2)</sup>	雄 <sup>2)</sup>	雌 <sup>2)</sup>
赤血球	0.0006	0.0002	0.0004	0.0003	0.0006	0.0002
血漿	0.0002	0.0004	0.0009	0.0003	0.0013	0.0004
肝臓	0.0029	0.0065	0.0106	0.0054	0.0125	0.0054
腎臓	0.0020	0.0050	0.0046	0.0030	0.0055	0.0045
副腎	nd	nd	nd	nd	nd	nd
脾臓	0.0005	0.0005	0.0007	0.0005	0.0006	0.0005
精巣	0.0004	-	0.0004	-	0.0004	nd
卵巢	-	nd	-	nd	-	nd
子宮	-	nd	-	nd	-	0.0011
筋肉	0.0003	0.0006	0.0003	0.0004	0.0004	0.0000
骨	0.0008	0.0006	0.0005	0.0002	0.0009	0.0003
心臓	0.0009	0.0002	0.0003	0.0003	0.0005	0.0002
肺	0.0004	0.0004	0.0005	0.0002	0.0008	0.0005
脳	0.0003	0.0002	0.0002	0.0001	0.0002	0.0003
甲状腺	nd	nd	nd	nd	nd	nd
皮膚	0.0003	0.0004	0.0006	0.0004	0.0008	0.0005
カーカス	0.0007	0.0019	0.0015	0.0012	0.0008	0.0010
腎脂肪	nd	nd	0.0033	nd	0.0041	nd
胃・腸管	0.0295	0.1289	0.1345	0.0903	0.1745	0.1191

1) 投与 72 時間後

2) 投与 48 時間後



表 8.  $^{14}\text{C}$  - [I] の経口投与群の臓器・組織中における放射能の換算濃度 C

臓器・組織	換算濃度 C ( $\mu\text{g/g}$ )					
	1mg/kg 体重		100mg/kg 体重		1mg/kg 体重 (連投)	
	雄 <sup>1)</sup>	雌 <sup>2)</sup>	雄 <sup>2)</sup>	雌 <sup>2)</sup>	雄 <sup>2)</sup>	雌 <sup>2)</sup>
赤血球	0.0005	0.0002	0.0377	0.0289	0.0005	0.0002
血漿	0.0002	0.0004	0.0767	0.0324	0.0011	0.0003
肝臓	0.0027	0.0062	0.9473	0.5069	0.0107	0.0052
腎臓	0.0018	0.0048	0.4147	0.2845	0.0048	0.0042
副腎	nd	nd	nd	nd	nd	nd
脾臓	0.0005	0.0005	0.0628	0.0428	0.0006	0.0005
精巣	0.0003	-	0.0374	-	0.0003	-
卵巣	-	nd	-	nd	-	nd
子宮	-	nd	-	nd	-	0.0011
筋肉	0.0003	0.0005	0.0239	0.0394	0.0003	0.0000
骨	0.0008	0.0005	0.0440	0.0208	0.0008	0.0003
心臓	0.0008	0.0002	0.0308	0.0259	0.0004	0.0002
肺	0.0003	0.0004	0.0476	0.0224	0.0007	0.0004
脳	0.0003	0.0002	0.0139	0.0139	0.0002	0.0003
甲状腺	nd	nd	nd	nd	nd	nd
皮膚	0.0003	0.0004	0.0496	0.0351	0.0007	0.0005
カーカス	0.0006	0.0018	0.1371	0.1134	0.0007	0.0010
腎脂肪	nd	nd	0.2936	nd	0.0035	nd
胃・腸管	0.0272	0.1236	12.0399	8.5325	0.1486	0.1128

1) 投与 72 時間後

2) 投与 48 時間後

注) [I] の換算濃度 C ( $\mu\text{g/g}$ ) = P (相対濃度) × D (投与量  $\mu\text{g/mg}$  体重)

表 9.  $^{14}\text{C}$  - [I] の経口投与群の臓器・組織中における放射能の割合

臓器・組織	投与量に対する割合 (%)					
	1mg/kg 体重		100mg/kg 体重		1mg/kg 体重 (連投)	
	雄 <sup>1)</sup>	雌 <sup>2)</sup>	雄 <sup>2)</sup>	雌 <sup>2)</sup>	雄 <sup>2)</sup>	雌 <sup>2)</sup>
赤血球	0.0010	0.0003	0.0008	0.0004	0.0011	0.0002
血漿	0.0002	0.0005	0.0013	0.0004	0.0013	0.0003
肝臓	0.0138	0.0268	0.0508	0.0241	0.0552	0.0234
腎臓	0.0016	0.0036	0.0037	0.0022	0.0043	0.0033
副腎	nd	nd	nd	nd	nd	nd
脾臓	0.0001	0.0001	0.0002	0.0001	0.0001	0.0001
精巣	0.0004	-	0.0005	-	0.0005	-
卵巢	-	nd	-	nd	-	nd
子宮	-	nd	-	nd	-	0.0004
筋肉	0.0003	0.0004	0.0002	0.0003	0.0003	0.0000
骨	0.0002	0.0002	0.0001	0.0000	0.0003	0.0001
心臓	0.0003	0.0000	0.0001	0.0001	0.0002	0.0000
肺	0.0003	0.0003	0.0004	0.0002	0.0005	0.0003
脳	0.0002	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002	0.0002
甲状腺	nd	nd	nd	nd	nd	nd
皮膚	0.0075	0.0084	0.0119	0.0078	0.0178	0.0109
カーカス	0.0345	0.1018	0.0781	0.0654	0.0434	0.0560
腎脂肪	nd	nd	0.0007	nd	0.0007	nd
胃・腸管	0.3368	1.3379	1.6346	0.9623	2.0046	1.2163

1) 投与 72 時間後

2) 投与 48 時間後

5. 臓器・組織中の放射能の経時的濃度分布 (図 4、表 10)

$^{14}\text{C}$  - [I] を 1mg/kg 体重で 1 回雄ラットに経口投与し、経時的 (1、4、8、24、72 時間後) に各 1 匹の動物を屠殺し、切片を作成した後、X線フィルム及びフジフィルム社イメージングプレートに対して露光した。イメージングプレートは定量用に開発したソフトウェアにより定量した。吸収された放射能は全身に分布し、採取した時点の中では、放射能量は投与後 4 時間における臓器中で最高濃度を示し、その後経時的に減少した。

いずれの臓器、組織も、速度に差はあるものの経時的に濃度が減少し、放射能の滞留あるいは蓄積は認められなかった (参照項目 4)。

高い濃度を示したのは肝臓で 4 時間後で約 0.21 $\mu\text{g/g}$  であった。また、作図から消失半減期を評価すると約 5 時間と推定された。

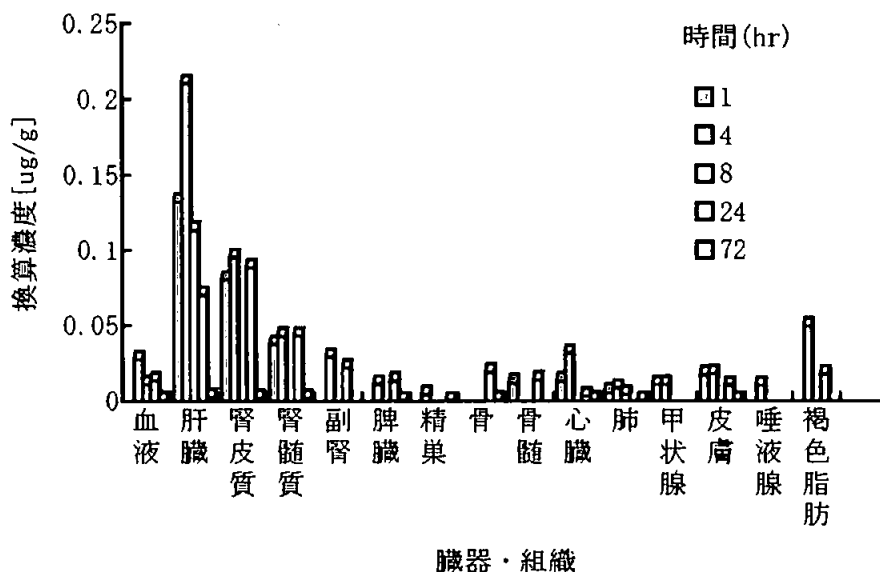


図 4. 経口投与群の臓器・組織中における放射能の経時変化 (雄、1mg/kg 体重) (換算濃度  $\mu\text{g/g}$ )

表 10. 経口投与群の臓器・組織中における放射能の経時変化 (雄、1mg/kg 体重) (換算濃度  $\mu\text{g/g}$ )

臓器・組織	換算濃度 [ $\mu\text{g/g}$ ]				
	1hr	4hr	8hr	24hr	72hr
血液	nd	0.0277	0.0111	0.0135	0.0007
肝臓	0.1321	0.2103	0.1132	0.0702	0.0027
腎皮質	0.0805	0.0952	nd	0.0884	0.0018
腎髄質	0.0375	0.0428	nd	0.0431	0.0018
副腎	nd	0.0291	nd	0.0219	nd
脾臓	nd	0.0113	nd	0.0134	0.0005
精巣	nd	0.0044	nd	nd	0.0003
骨	nd	nd	nd	0.0192	0.0008
骨髄	0.0121	nd	nd	0.0142	nd
心臓	0.0134	0.0316	nd	0.0033	0.0008
肺	0.0057	0.0087	0.0045	nd	0.0003
甲状腺	0.0109	0.0110	nd	nd	nd
皮膚	0.0172	0.0181	nd	0.0105	0.0003
唾液腺	nd	0.0104	nd	nd	nd
褐色脂肪	nd	0.0494	nd	0.0177	nd

注) 臓器、組織中の経時的濃度は全身オートラジオグラムと標準線源を比較して濃度を求めたため、投与量に対する割合 (%) は算出できない。  
(申請者注)

## 6. 全身オートラジオグラフィ (ARG)

$^{14}\text{C}$ -[I] を 1mg/kg 体重で雄ラットに経口投与した後、1 時間後で最高濃度の放射能が胃及び腸管上位部に認められた。臓器、組織の中では、肝臓及び腎臓 (皮質) に心筋や血液よりも高い濃度が認められたが、胃、腸管と比較すると非常に弱い黒化度であった。

上記以外の臓器、組織の黒化度は非常に弱く、血液と同等以下であった。

投与 4 時間後には、腸管、肝臓、腎臓 (皮質 > 髄質) で血液よりも高い濃度が認められたが、これらはいずれも減少傾向にあった。皮膚は血液と同程度の濃度が認められたが、筋肉、精巣では弱く、また、脊髄、脳、眼には放射能は認められなかった。

投与 8 時間後では、腸管が最高濃度を示し、肝臓が第 2 番目、腎臓 (皮質) は第 3 番目の強度であった。これらの臓器の強度は血液よりも高かった。

皮膚、筋肉、骨髄の黒化度はほとんど確認できない弱さであった。

投与 24 時間後のオートラジオグラムは 8 時間後と同様であり、48 時間、72 時間後のオートラジオグラムは腸管のみで放射能が確認された。

以上の結果から、経口投与された [I] は吸収後体内に広く分布し、胃、腸管内で極めて高く、肝臓、腎臓からやや高く、また、筋肉、皮膚等に低く分布した後、速やかに分布部位から消失した。また、特定の臓器・組織への蓄積は認められなかった。

## 7. 吸収、排泄に関する性、投与量による差

排泄率では、1mg/kg 体重の反復投与群で尿排泄が雄よりも雌で高かったが、低及び高の 1 回投与群で差は認められなかった。

性差については、高投与量群で屠殺時の体内残留がわずかに雄よりも雌で低かったが顕著な差ではなかった。また、体内残留性では投与量の差は認められなかった。また、反復投与群と 1 回投与群との間においても差は認められなかった。

[I] をラットに経口投与した後の吸収、分布、排泄では、上記の如く一部に若干の変動が認められたが、顕著な違いではなかった。

## 8. 代謝

糞抽出物はほとんど全てが未変化親化合物であった。一方、胆汁中には [I] の他に1種類の主要な代謝物とわずかな極性代謝物が含まれていた。

尿には [I] の他に、糞よりも量的に多い極性代謝物が含まれていた。また、尿で検出されなかった代謝物が、糞から検出されることもなかった。

### 1) 糞

糞中の全放射能の >87% が抽出された。経口投与後の糞より抽出した抽出物から [I] の他、2種類の代謝物が検出され、それらの量は投与量や雌雄で顕著な差は認められなかった。

糞抽出物中の主成分は [I] の遊離体で糞抽出物のクロマトグラム上で >90% を占め、これは投与量の約 49~69% であった。一方、代謝物は代謝物 Fr. 2 ( ) が %、また、

が % 検出された。代謝物 Fr. 2 の主成分は  
であった。

胆管カニュレーション処置を施した動物の糞中では  $\beta$ -グルクロニダーゼ加水分解後に、[I] が 7.43% 検出されたのみであった。

糞中の  $^{14}\text{C}$  の同定率は糞の分析対象とした全放射能に対して約 82~89% であった。

### 2) 胆汁

胆管カニュレーション試験では投与量の約 95% が胆汁に排泄され、 $^{14}\text{C}$  の主成分は % であり、また、遊離体の [I] は 20.8% が認められた。その他の代謝物として代謝物 Fr. 3 (

及び ) がわずかに  
% 認められた。胆汁中の  $^{14}\text{C}$  成分の同定率は分析対象とした胆汁の放射能に対して約 95% であった。

### 3) 尿

経口投与群の尿試料からは [I] の他、  
、代謝物  
、代謝物  
が検出された。[I] の検出量は投与量の 2.4~23.1% で、

は % であり、これらを [I] 全体として換算すると 6.1~28.6% であった。代謝物の主成分は、代謝物  
で % であった。また、代謝物分画  
は少なく、 % であった。尿中の  $^{14}\text{C}$  成分の同定率は尿中の全放射能に対して 99~100% であった。

4) 排泄物全体で主成分は [I] で投与量の約 62~75%、また、

は % で、[I] 全体としては 72~80% であった。代謝物  
が

％、また、代謝物が 　　％であった。

5)  $^{14}\text{C}$ 成分の同定率

$^{14}\text{C}$ 成分の同定率は非常に高く、投与群及び性により顕著な差はなかった。経口投与後の排泄物中全体の同定率は81～87％であった。胆管カニュレーション試験における胆汁、糞、尿中の総同定率はさらに高く投与量の約104％であった。

未同定代謝物は少なく、投与量の約1～7％であった。屠殺時に胃腸管内を除く体内に残留している $^{14}\text{C}$ はわずかで約0.3％であった。

表11. ラットにおける $^{14}\text{C}$ -[I]の経口投与後の糞・尿・胆汁における代謝物

試験群	性別	試料	投与放射能に対する割合(%)			
			[I]			合計
経口 1mg/kg 体重	雄	糞	57.53			58.93
		尿	4.44			22.28
		合計	61.97			81.21
経口 100mg/kg 体重	雌	糞	52.00			53.34
		尿	23.06			30.22
		合計	75.06			83.55
経口連投 1mg/kg 体重	雄	糞	66.13			67.74
		尿	2.38			14.17
		合計	68.51			81.91
経口連投 100mg/kg 体重	雌	糞	65.31			66.05
		尿	2.41			17.72
		合計	67.72			83.77
十二指腸 投与 1mg/kg 体重	雄	胆汁	20.75			94.78
		糞	7.43			7.43
		尿	0.37			1.88
		合計	28.55			104.09

## 9. 推定代謝経路 (図 5)

[ I ] の動物体内における主代謝経路は 化であった。  
は加水分解をうけて親化合物にもどり、腸肝循環を受けた。

一方、別の代謝経路として、 が を受け、  
次いで、 をうけて排泄される経路も認められた。  
代謝経路を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図5. フェンヘキサミドの動物中の推定代謝経路



## 10. 引用文献

1. W. A. Geary, G. F. Wooten, J. Pharmacol. Exp. Therap., 225, 234 - 240, 1983.
2. O. Klein, R. Binder, W. Steinke, European Meeting of the Autoradiography Club, Edinburgh, Nov. 23rd/24th, 1995.
3. J. F. Manery, A. B. Hastings: J. Biol. Chem.; 127, 657 (1939).
4. W. Steinke, European Meeting of the Autoradiography Club, Edinburgh, Nov. 23rd/24th, 1995.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 2. 植物における代謝試験

### (1) フェンヘキサミドのぶどうにおける代謝

(代謝資料 No. 2)

試験機関： 代謝・残留研究所 ( )

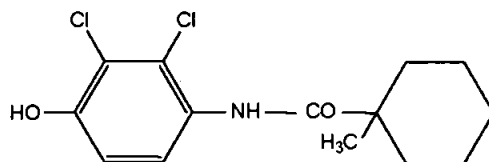
[GLP対応]

報告書作成年月日：1996年2月20日

#### 供試標識化合物

化学名： *N*-(2,3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-  
メチルシクロヘキサンカルボキサミド

化学構造：



\*：標識部位

標識：  $-^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミド [I]  
(比放射能：4.08MBq/mg、放射化学的純度>97%)

供試化合物の一般情報及び標識位置の設定理由はP.代-10に記す。

#### 【方法】

##### 1. 作物

用いたぶどうの品種は Müller-Thurgau で、25Lポットの壤質砂土中で生育させた。栽培は温室内で行い、適宜な灌水及び最小限の病害虫防除と加肥を行った。

##### 2. 薬剤処理及び試料採取

###### (1) 代謝実験

$-^{14}\text{C}$ -[I] の水和剤 (含有量 50%) の懸濁液 (希釈：約 470 ~ 570 倍) をぶどう 30 房に 2 回 (間隔 2 週間) ミクロスプレーヤーで散布した。最終散布後 0、10 (分析法の検討)、14 日にぶどうを各々 2 房、2 房、26 房採取し、ぶどう果実粒、花梗、主茎に分けた。14 日後に採取した試料は代謝試験、残留分析法の検討、保存安定性試験、ワインの製造経過での代謝物の検討に用いた。

###### (2) 移行性実験

ぶどう樹 2 本を用い、標的とするぶどうの房に対して、直上、直下の葉各 1 枚あるいは各 2 枚に  $-^{14}\text{C}$ -[I] の水和剤懸濁液を、羽毛を取り付けたエッペンドルフシリ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ンジを用いて塗布した。塗布は2回、代謝試験と同一日に実施した。最終処理後14日に、塗布した葉及び標的とするぶどう房を採取した。

### 3. 試料の抽出

#### (1) 代謝実験

ぶどう果実粒は0日後の試料のみ表面をメタノールで洗浄した後、また14日後の試料は直接メタノール及びメタノール/水で磨砕抽出し、抽出液は有機相と水相に分画した。ワイン製造過程における検討のため、ぶどう果実を圧縮し、絞り液と絞りかすに分け、絞り液は有機相と水相に分画した。

#### (2) 移行性実験

処理葉は液体窒素中で均質化し、燃焼して放射エネルギーを測定した。ぶどうはメタノール及びメタノール/水で抽出した。

### 4. 分析

抽出物は有機相と水相に分配し、水相はXAD-4カラムで精製した後、また、抱合体は $\beta$ -グルコシダーゼ、セルラーゼで酵素分解した。さらに、抱合体の位置を確認するためにメチル化を行った。TLC、HPLC、GC/MS、 $^1\text{H-NMR}$ で分析し代謝物の構造を同定した。

放射能は、液体試料は直接、また、固体試料はオキシダイザーで燃焼した後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

### 【結果】

#### 1. 移行性 (移行性実験より)

$^{14}\text{C}$ -[I] を標的とするぶどう房の直上、直下の葉に塗布した場合、放射能は、葉から処理放射能の54~60%が回収され、約0.01%がぶどうから検出された(表1)。このことから、放射能は葉からぶどう果実へ移行しないことが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1. 葉に処理した<sup>14</sup>C-[I]のぶどう果実への移行性

植物部位	処理放射能に対する割合 (%) <sup>1)</sup>
葉	54.1~60.0
ぶどう	
抽出物	<0.01~0.01
固型残留物	<0.01
合計	54.1~60.0

- 1) 2反復実験の結果  
処理放射能を100%とする。

## 2. 放射能の分布

<sup>14</sup>C-[I]をぶどうに散布した後の総放射能残留量(TRR)をぶどう果実の表面洗浄液、抽出物、固型残留物、花梗、主茎中の放射エネルギーの合計から算出すると、ぶどう2房中の平均TRR値は0日後で5.88mg/kg(親化合物換算)、一方、14日後で5.11mg/kgであった。

放射能の分布の主分画は表面洗浄液で、0日後で回収放射能の約93%であった(表2)。

14日後では、抽出後の有機相に回収放射能の97.5%が認められた。その他の分画の放射能の割合は少なく、水相で1.6%、固型残留物で0.9%であった(表3)。

表2. ぶどう果実に<sup>14</sup>C-[I]を処理した後0日後のぶどう中の放射能の分布

分画	回収放射能に対する割合 <sup>1)</sup>	
	%	mg/kg
表面洗浄液	92.2~93.2	5.31~5.59
抽出物	6.3~7.1	0.36~0.43
固型残留物	0.2~0.3	0.01~0.02
花梗、主茎	0.2~0.5	0.01~0.03
残留量	100	5.70~6.06

- 1) ぶどう2房の結果 (Av. 5.88)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3. ぶどう果実に<sup>14</sup>C- [I] を処理した後 14 日後のぶどう中の放射能の分布

分画	回収放射能に対する割合	
	%	mg/kg
有機相 1	97.5	4.98
水相 1	1.6	0.08
固型残留物	0.9	0.05
総残留量	100	5.11

### 3. 代謝

代謝実験のぶどうを抽出した後の分画から、対照化合物との TLC、HPLC コロマトグラフィー、GC/MS、<sup>1</sup>H-NMR により構造を同定した。

#### (1) 有機相 1 (及び、さらに分画して得られた有機相 2、水相 2)

ぶどう果実を抽出した後の有機相 1 から主成分である未変化 [I] がぶどう中の回収放射能の 87.7%、4.48mg/kg の割合で同定された。

有機相をさらに精製、分画して得られた水相 2 から少量代謝物として  
が回収放射能の で同定された。

同様に水相 2 から が  
同定された。

有機相 1 からはその他に少量の代謝物として  
( )、 及び  
別の 1 種類の ( )、  
及び別の 1 種類の  
( ) が同定された。

その他、非極性/非抱合と特性化された代謝物 2 や [I] が高度に抱合をうけた代謝物、 種の未知代謝物が検出された (表 4)。

#### (2) 水相 1

抽出後の水相 1 に分布した総放射能は回収された放射能の 1.6%、0.08mg/kg であった。[I] が 0.2%、0.01mg/kg 検出され、  
は  
であったが、 が 検出された。代謝物として  
や  
が 検出された。その他、未知代謝

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。  
物が 種類確認された。

表 4. ぶどう (14 日後) 抽出物中の代謝物の分布

分画/代謝物	回収放射能に対する割合 <sup>1)</sup>	
	%	mg/kg
<u>有機相 1</u>	(97.5)	(4.98)
フェンヘキサミド [I]	87.7	4.48
<u>水相 1</u>	(1.6)	(0.08)
フェンヘキサミド [I]	0.2	0.01
<u>固型残留物</u>	0.9	0.05
<u>合計</u>	100	5.11

1) ぶどうより回収された放射能を 100% とした割合

(3) ぶどう中の代謝物

[I] を散布処理した後に、ぶどう中に見い出された代謝物を表 5 に示す。

主成分は [I] で、有機相、水相を合計すると、ぶどうより回収された放射能の 87.9%、  
4.49mg/kg が検出され、 が が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検出された。

一方、主代謝物は \_\_\_\_\_ で、  
 \_\_\_\_\_ であった。少量代謝物として  
 \_\_\_\_\_ が合わせて \_\_\_\_\_ 認められ、  
 \_\_\_\_\_ が \_\_\_\_\_ 検出された。その他、 \_\_\_\_\_ 代  
 謝物が \_\_\_\_\_ 認められた。

未同定代謝物は 1.9%、0.09mg/kg、また、固型残留物中の放射能は 0.9%、0.05mg/kg  
 であった。

同定及び特性化された代謝物は回収放射能の 97.2% であった。

表 5.  $^{14}\text{C}$  - [I] を散布した後のぶどう中の代謝物の分布  
 (表 4 の有機相、水相を総合評価)

代謝物	回収処理放射能に対する割合 <sup>1)</sup>	
	%	mg/kg
フェンヘキサミド [I]	87.9	4.49

同定/特性化合計	97.2	4.97
未同定代謝物	1.9	0.05
固型残留物	0.9	0.05
総計	100	5.11

1) ぶどう中で回収された放射能を 100% とした割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 4. 結論

ぶどう中の [I] は以下の2種類の経路によって代謝された。

1) [I] の

2)

とその後の

総放射能残留量 (TRR) のうち [I] の量は約 87.9% (約 4.49mg/kg) であり、代謝物の割合は少なかった。主代謝物は

と

であった。

ぶどう中のTRRのうち、計97.2% (14日後) は同定あるいは特性化された。

ぶどう中のフェンヘキサミドの推定代謝経路 (図1) を以下に示す。

図1. フェンヘキサミドのぶどう中の推定代謝経路



## 2. 植物における代謝試験

### (2) フェンヘキサミドのりんごにおける代謝

(代謝資料 No. 3)

試験機関： 社 代謝・残留研究所 ( )

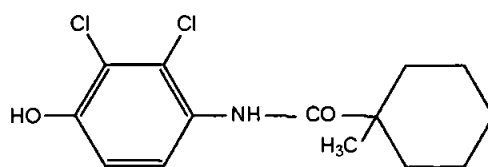
[GLP対応]

報告書作成年月日：1996年11月15日

#### 供試標識化合物

化学名： *N*-(2,3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-  
メチルシクロヘキサンカルボキサミド

化学構造：



標識：  $-^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミド [I]  
(比放射能：3.80MBq/mg、放射化学的純度>98%)

供試化合物の一般情報及び標識位置の設定理由は P. 代 - 10 に記す。

#### 【方法】

##### 1. 作物

用いたりんごの品種は James Grive で 0.5 m<sup>2</sup>ポットの砂壤土中で生育させた。栽培は温室内で行い、適宜な灌水と、最小限の病虫害防除と加肥を行った。

##### 2. 薬剤処理及び試料採取

###### (1) 代謝実験 (通常処理量)

$-^{14}\text{C}$ -[I] の水和剤 (含有量 50%) の懸濁液 (希釈：約 770 倍) をりんご 45 個に 2 回 (収穫前 1 週間と 3 週間前)、先端にブラシチップを装着したシリンジを用い、各回、各個に 200 $\mu\text{L}$  の懸濁液を果実の表面に均一に塗布した。最終処理後 0、7 日に、りんごを 5 個 (0 日後) 及び 29 個 (7 日後) 採取した。7 日後に採取した試料は代謝試験、残留分析法の検討に用いた。

###### (2) 代謝実験 (過剰処理量)

処理溶液は上述 (2) と同様に調製し、同一処理日に計 2 回処理した。処理したりん

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ごは別々の木になる5個で、塗布は各処理日に5回繰り返した。すなわち、りんご当りの処理量は通常処理と比較し、5倍過剰となる。最終処理7日後に2個のりんごを採取した。

### (3) 移行性実験

りんご樹2本を用い、各樹1個のりんごを標的とし、処理時には汚染を防止するため、プラスチック袋をかぶせ、標的とするりんごに対して、直上、直下の葉各2枚に $-^{14}\text{C}$ -[I]の水和剤(含有量50%)の懸濁液(約800倍希釈)を、ブラシチップを装着したシリンジを用いて、代謝試験と同一日に各200 $\mu\text{L}$ を2回塗布した。最終処理後7日に、標的とするりんごを採取した。

## 3. 試料の抽出

### (1) 代謝実験 (通常処理量)

りんご果実は0及び7日後の試料の表面をジクロロメタンで洗浄した後、試料はメタノール(2回)及びメタノール/水で磨砕抽出し、抽出液は濃縮後、有機相と水相に分画した。

### (2) 代謝実験 (過剰処理)

採取後のりんごは通常処理群と同様にジクロロメタンで表面を洗浄した。その後、りんごはメタノール(2回)及びメタノール/水で磨砕抽出し、抽出液は有機相と水相に分画した。

### (3) 移行性実験

採取したりんごはメタノール(2回)及びメタノール/水で抽出した。

## 4. 分析

抽出物は有機相と水相に分配し、水相はXAD-4カラムで精製した後、また、抱合体は $\beta$ -グルコシダーゼ、セルラーゼによる酵素分解、あるいは、1N塩酸による酸加水分解に付した。さらに、抱合化の位置を確認するためにジアゾメタンによるメチル化を行った。TLC、HPLC、GC/MS、 $^1\text{H}$ -NMRで分析し、代謝物の構造を同定した。放射エネルギーは、液体試料は直接、また、固体試料は燃焼した後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

## 【結果】

### 1. 放射能の移行性

りんご果実に対して直上、直下の葉各2枚に $^{14}\text{C}$ -[I]を塗布した後、7日目にりんごを採取して、放射能の移行量を測定したところ、処理放射能に対して0.03-0.04%が果実より見いだされた。この結果より、葉に塗布した放射能はほとんど果実へは移行しないことが判明した。

### 2. 代謝試験

#### (1) 放射能の総残留及び分布 (表1)

りんごの表面に $^{14}\text{C}$ -[I]の50WP懸濁液を塗布した後、直後(0日後)と7日後に収穫して放射能を測定した。

0日後のりんご果実全体の総残留放射能(TRR)は親化合物換算値として2.10mg/kgであった。放射能は大部分が表面洗浄液中より回収され(りんごよりの回収放射能の96.8%、2.03mg/kg)、抽出後のジクロロメタン有機相(2.2%、0.05mg/kg)及び水相(0.8%、0.02mg/kg)はわずかであった。りんごから回収された放射能の内有機相を合計すると99%、2.08mg/kgであった。また、抽出後の固型残留物中にはわずか0.2%、 $<0.01\text{mg/kg}$ が留まっていたにすぎなかった。

一方、7日後においては、果実全体の総残留量は1.34mg/kgであった。

放射能の分布は0日後と同様の傾向で、表面洗浄液(94.0%、1.26mg/kg)が大部分で、抽出後の有機相(3.3%、0.04mg/kg)及び水相(1.9%、0.03mg/kg)、固型残留物(0.8%、0.01mg/kg)はわずかであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1.  $^{14}\text{C}$  - [I] をりんご表面に塗布した後の放射能の残留及び分布

分画	回収放射能に対する割合	
	%	mg/kg
<u>0日後</u>		
表面洗浄液 (ジクロロメタン)	96.8	2.03
抽出後有機相	2.2	0.05
抽出後水相	0.8	0.02
固型残留物	0.2	<0.01
合計	100	2.10
<u>7日後</u>		
表面洗浄液 (ジクロロメタン)	94.0	1.26
抽出後有機相	3.3	0.04
抽出後水相	1.9	0.03
固型残留物	0.8	0.01
合計	100	1.34

(2) 代謝物の分布

2-1) 0日後のりんご (表2)

表面洗浄液 (ジクロロメタン) 中の総放射能 T R R は回収放射能の 96.8% (2.03mg/kg) であったが、そのうち、87.4% (1.83mg/kg) が未変化親化合物であった。その他、 種類の が検出された ( )。及び )。一方、未同定代謝物として、 の範囲の化合物が 種類、また、 ( ) のものが 種類確認された。

抽出後の有機相 (ジクロロメタン) 中の総放射能は T R R の 2.2% (0.05mg/kg) が認められ、そのうち、1.6% (0.04mg/kg) は未変化親化合物であった。代謝物として、表面洗浄液中で見い出された代謝物 及び がそれぞれ 測定された。

抽出後の水相 は T R R のわずか 0.8% (0.02mg/kg) であり、この中には多くの代謝物が含有されていた。 種類の代謝物が同定され、それぞれの量であり、検出された代謝物は であった。

固型残留物 中の残留量は 0.2% (<0.01mg/kg) であった (表1)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 2-2) 7日後のりんご

表面洗淨液 (ジクロロメタン) 中には総放射能としてTRRの94.0% (1.26mg/kg) が認められ、そのうち、未変化親化合物は87.3% (1.17mg/kg) であった。その他に同定された代謝物は

検出された。未同定代謝物が 種類検出されたが、そのうち、 種類はそれぞれ、また、 種類はであった。

抽出後の有機相は総放射エネルギーが親化合物換算でTRRの3.3% (0.04mg/kg) を含有しており、そのうち、未変化親化合物は2.1% (0.03mg/kg) であった。同定された代謝物の量は とわずかで、 が検出された。その他、未同定代謝物が 確認された。

抽出後の水相は総残留量としてTRRの1.9% (0.03mg/kg) 存在していた。同定された代謝物は、親化合物換算でTRRの1.9% (0.03mg/kg) であり、各代謝物の量は の であった。

## 2-3) りんご中で同定された代謝物 (表3)

りんご全体として、同定された化合物の量は親化合物と代謝物を合わせてTRRの90.3%、1.90mg/kg (0日後)、及び、92.3%、1.24mg/kg (7日後) であった。そのうちの主成分は [I] で89.0%、1.87mg/kg (0日後)、89.5%、1.20mg/kg (7日後) であった。また、同定された主要な代謝物は

(0日後)、 (7日後) であった。また、 (0日後)、 (7日後) であった。

抱合化の形式は 抱合体であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2.  $^{14}\text{C}$ - [I] をりんご表面に塗布した後の各分画中の  
代謝物の分布<sup>1)</sup>

分画/代謝物	0日後		7日後	
	%	mg/kg	%	mg/kg
<u>表面洗浄液 (ジクロロメタン)</u>	(96.8)	(2.03)	(94.0)	(1.26)
フェンヘキサミド [I]	87.4	1.83	87.3	1.17
TLC原点	1.2	0.02	0.6	0.01
<u>抽出後有機相</u>	(2.2)	(0.05)	(3.3)	(0.04)
TLC原点	0.1	<0.01	0.2	<0.01
<u>抽出後水相</u>	(0.8)	(0.02)	(1.9)	(0.03)
TLC原点	<0.1	<0.01	0.1	<0.01

1) りんご中で回収された放射能を 100%とした割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表3.  $^{14}\text{C}$ - [I] をりんごに塗布した後のりんご全体の代謝物の分布

代謝物	回収放射能に対する割合 <sup>1)</sup>			
	0日後		7日後	
	%	mg/kg	%	mg/kg
<u>同定化合物</u>	(90.3)	(1.90)	(92.3)	(1.24)
フェンヘキサミド[I]	89.0	1.87	89.4	1.20

TLC原点 (有機相+水相)	1.3	0.03	0.9	0.01
固体残留物	0.2	<0.01	0.8	0.01
合計	100.0	2.10	100.0	1.34

1) りんご中で回収された放射能を100%とした割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 3. 推定代謝経路 (図 1)

[I]のりんごにおける代謝は2種類の主要な経路によって進行した。第1の経路は [I]の の抱合化であり、第2の主要な経路は で、 が生成した。代謝物の生成量は少なく、残留物の大部分はりんごで表面上の [I]であった。

図 1. フェンヘキサミドのりんご中の推定代謝経路