

8.10.19 フルアジホップ P ブチル 2.4%粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験  
(資料 No. TF-10.19)

試験機関

報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

検体の純度：ロングヒッターA 粒剤

フルアジホップ P ブチル	2.4%
DCMU	4.8%
2,4-PA ナトリウム塩一水化物	6.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、雄、11 週齢、体重 2.35～2.54 kg、3 匹

観察期間：10 日間

投与方法：ウサギの体幹背部を刈毛し投与部位を設け、メノウ乳鉢で微粉碎して0.1 mLの注射用水で湿らせた検体0.5 gを塗布した2.5×2.5 cmのガーゼパッチを投与部位に貼付した。その上を絆創膏及び半透性の弾性包帯で覆い、更に固定用衣服を着せ検体を暴露した。暴露時間は4時間とし、暴露終了後、微温水で皮膚に付着している検体を拭き取った。

観察項目：貼付除去1、24、48、72時間後、7及び10日後、「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」(59農蚕第4200号)に従って皮膚の刺激性変化(紅斑及び痂皮、浮腫)を観察、採点した。皮膚刺激性の評価はGHSの基準とAFNORの基準に従って行った。

結 果：皮膚の刺激性反応の採点結果を以下の表に示した。

検体除去1時間後、評点1の紅斑及び評点4の浮腫が全例に認められた。検体除去24時間後には、評点3の紅斑及び評点1～2の浮腫が全例に認められた。いずれの反応も時間経過とともに軽減し、2例は検体除去7日後、1例は検体除去10日後に消失した。検体投与後24-72時間の平均評点は紅斑・痂皮：2.11、水腫：1.0であるためGHS分類では区分3に分類された。AFNORの基準によるPrimary Cutaneous Irritation Index (P.C.I)は4.1であり、この値を用いて皮膚刺激性の程度を分類すると、可逆性の中等度の刺激性 (moderately irritant)であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 皮膚反応の採点結果

動物 番号	観察項目	最高 評点	暴露開始後における皮膚反応評点					
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日間	10日間
10101	紅斑・痲皮	4	1	3	3	2	1	0
	浮腫	4	4	1	1	1	0	0
10102	紅斑・痲皮	4	1	3	2	1	0	0
	浮腫	4	4	2	1	1	0	0
10103	紅斑・痲皮	4	1	3	1	1	0	0
	浮腫	4	4	1	1	0	0	0
合計	紅斑・痲皮	12	3	9	6	4	1	0
	浮腫	12	12	4	3	2	0	0
平均	紅斑・痲皮	4	1.0	3.0	2.0	1.3	0.3	0.0
	浮腫	4	4.0	1.3	1.0	0.7	0.0	0.0

8.10.20 フルアジホップ P ブチル 2.4%粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験  
(資料 No. TF-10.20)

試験機関

報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

検体の純度：ロングヒッターA 粒剤

フルアジホップ P ブチル	2.4%
DCMU	4.8%
2,4-PA ナトリウム塩一水化物	6.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、雄、11週齢、体重 2.18～2.56 kg、非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹

観察期間：7 日間

投与方法：眼の異常のないことを確認したウサギの右眼の結膜嚢内にメノウ乳鉢で微粉碎した検体 0.1 g を適用し、検体の損失を防ぐため、約 1 秒間上下眼瞼を緩やかに合わせて保持した。洗眼群では、検体投与約 30 秒後に生理食塩水で 30 秒間洗眼した。それぞれ、左眼は無処理対照とした。

観察項目：投与 1、24、48、72 時間後及び 4、7、10、14 及び 18 日後に眼の反応を観察し、Draize (1959) の基準に従って眼の反応 (角膜、虹彩及び結膜) を採点した。その採点結果を基に GHS の分類基準と Kay and Calandra の基準 (1962) に従って刺激性の程度を評価した。

結果：眼の刺激性反応の採点結果を次頁の表に示した。

非洗眼群 結膜において、検体投与 1 時間後から全例に評点 1～3 の発赤及び評点 1～2 の浮腫、評点 2～3 の分泌物が認められた。虹彩では検体投与 24 時間後 (2/3 例) 及び 48 時間後 (1/3 例) に評点 1 の充血が認められた。これらの反応は、時間経過とともに軽減し、2/3 例では 10 日後に、1/3 例では 18 日後にすべて消失した。その他、角膜上皮の損傷、結膜の白色化及び角膜血管新生が全例に認められたが、すべて検体投与 18 日後までに回復した。

洗眼群 投与 1 時間後に結膜の発赤、浮腫及び分泌物が全例に認められたが、いずれも投与 7 日後にすべて消失した。その他、角膜上皮の損傷が全例に認められたが、検体投与 10 日後までに全例で回復した。

洗眼群における反応の程度が非洗眼群に比較して軽度であったことから、洗眼による眼刺激性の軽減効果が認められた。

以上の結果から、ロングヒッターA 粒剤の眼刺激性は、検体投与後 24・72 時間の平均評点が角膜：0、虹彩：0.33、結膜発赤：1.67、結膜浮腫：1.67 であったことから GHS 分類では区分 2B に分類され、Kay and Calandra の基準では最高評点が投与後 24 時間の 14.7 が最高値であることから軽度の刺激性 (Mildly irritation) であると判断した。また、洗眼による眼刺激性の軽減効果が認められた。

表 眼の反応評価成績 (非洗眼群)

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間									24~72 時間 後の平均 スコア
			時間				日					
			1	24	48	72	4	7	10	14	18	
20101	角膜											
	A.程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	虹彩											
	A.程度	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.3
	A×5	10	0	5	0	0	0	0	0	0	0	-
	結膜											
	A.発赤	3	1	2	2	2	1	1	0	0	0	2.0
	B.浮腫	4	1	2	2	2	1	0	0	0	0	2.0
C.分泌物	3	3	3	1	1	0	0	0	0	0	1.7	
(A+B+C)×2	20	10	14	10	10	4	2	0	0	0	-	
個体別合計スコア	110	10	19	10	10	4	2	0	0	0	-	
20102	角膜											
	A.程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	虹彩											
	A.程度	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	結膜											
	A.発赤	3	1	2	2	2	2	1	1	1	0	2.0
	B.浮腫	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	2.0
C.分泌物	3	3	2	2	2	0	0	0	0	0	2.0	
(A+B+C)×2	20	12	12	12	12	6	2	2	2	0	-	
個体別合計スコア	110	12	12	12	12	6	2	2	2	0	-	
20103	角膜											
	A.程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	虹彩											
	A.程度	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	A×5	10	0	5	5	0	0	0	0	0	0	-
	結膜											
	A.発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1.3
	B.浮腫	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
C.分泌物	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	10	8	8	6	6	2	0	0	0	-	
個体別合計スコア	110	10	13	13	6	6	2	0	0	0	-	
合計スコア	330	32	44	35	28	16	6	2	2	0	-	
平均合計スコア	110	10.7	14.7	11.7	9.3	5.3	2.0	0.7	0.7	0.0	-	

表 眼の反応評価成績 (洗眼群)

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間									24~72 時間 後の平均 スコア
			時間				日					
			1	24	48	72	4	7	10	14	18	
20201	角膜											
	A.程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	虹彩											
	A.程度	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
	A×5	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	結膜											
	A.発赤	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1.0
	B.浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1.0
C.分泌物	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1.0	
(A+B+C)×2	20	6	6	6	6	2	0	0	0	0	—	
個体別合計スコア	110	6	6	6	6	2	0	0	0	0	—	
20102	角膜											
	A.程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	虹彩											
	A.程度	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	結膜											
	A.発赤	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1.0
	B.浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1.0
C.分泌物	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1.0	
(A+B+C)×2	20	6	6	6	6	2	0	0	0	0	—	
個体別合計スコア	110	6	6	6	6	2	0	0	0	0	—	
20103	角膜											
	A.程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B.範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A×B×5	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	虹彩											
	A.程度	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A×5	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	結膜											
	A.発赤	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1.0
	B.浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
C.分泌物	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
(A+B+C)×2	20	6	6	6	6	2	0	0	0	0	—	
個体別合計スコア	110	6	6	6	6	2	0	0	0	0	—	
合計スコア	330	18	18	18	18	6	0	0	0	0	—	
平均合計スコア	110	6.0	6.0	6.0	6.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	

8.10.21 フルアジホップ P ブチル 2.4%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験  
(資料 No. TF-10.21)

試験機関

報告書作成年 2005 年 [GLP 対応]

検体の純度：ロングヒッターA 粒剤

フルアジホップ P ブチル	2.4%
DCMU	4.8%
2,4-PA ナトリウム塩一水化物	6.0%

供試動物： Hartley 系雄モルモット、4~5 週齢、体重 335~380 g

検体投与群 20 匹、陰性対照群 10 匹

観察験期： 惹起後 48 時間

試験操作： [Buehler 法]

投与量設定根拠：

感 作： 動物の左側腹部を除毛して貼付部位を設け、注射用水と混合した検体0.4 mLを塗布した木綿製フランネル (2×2 cm)を貼付した。その上を不透性の粘着シート及び不透性のゴムシートで覆い、6時間閉塞貼付した。陽性対照群には 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB)をアセトンで0.1%に溶解したものを、陰性対照群には、それぞれの溶媒を貼付した。この操作を週 1 回ずつ計3回実施した。

惹 起： 最終感作の13日後、すべての動物の右側腹部を刈毛し、その翌日に、注射用水と混合した検体0.4 mLを感作時と同様の方法で6時間 (±30分)閉塞貼付した。陽性対照群には、アセトンで0.1%に調製したDNCBを同様に貼付した。

観察項目： 惹起貼付除去24及び48時間後に貼付部位の皮膚反応を観察し、「農薬の登録申請に係る試験成績について 別添 農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針」に従って採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結果： 惹起後に認められた皮膚反応の採点結果を下表に示す。

表 各観察時間における皮膚反応の採点結果

試験群			供試動物数	皮膚反応動物数										陽性率(%)	
				24時間後					48時間後						
感作	惹起	皮膚反応評点		計	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				時間	
			0		1	2	3	0		1	2	3	24	48	
検体	検体 25%	検体 5%	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	注射 用水	検体 5%	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性 対照	DNCB 0.1%	DNCB 0.1%	5	0	1	3	1	5/5	0	1	0	4	5/5	100	100
	7セトン	DNCB 0.1%	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

検体感作群及び陰性対照群の全例において、いずれの観察時間においても皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群では、観察期間を通して全例に評点1~3の皮膚反応が認められた。

以上の結果より、ロングヒッターA粒剤は、モルモットの皮膚に対し感作性を有さないものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.1 の雌マウスを用いた飼料混入投与による 11 週間反復経口投与  
毒性試験 (資料 No. T-11.1)

試験機関

報告書作成年 1978 年

検体純度 :

供試動物 : ICR 系マウス、1 群雌 10 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間 : 11 週間 (1977 年 9 月 28 日 ~ 12 月 4 日)

試験方法 : 検体を 0、10、30、100 および 300 ppm の濃度で飼料に混入し、11 週間にわたって  
随意に摂食させた。

用量設定根拠 :

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても検体投与によると考えられる症状は認められず、死亡も  
発生しなかった。

体重変化 ; 投与開始から 1 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

いずれの投与群においても検体投与によると考えられる変化はなかった。

血液学的検査 ; 投与終了時に全生存動物を麻酔して右心室から心臓採血し、以下の項目の測定  
を行った。

赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、白血球数(WBC)、平均  
赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

100 ppm 投与群で Hb の減少が見られたが、用量との関連性はなく偶発性のものと判断した。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

トランスアミナーゼ(GOT および GPT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(TP)、総コレステロール(TCh)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

300 ppm 投与群で ALP の減少が認められたが、毒性学的意義は不明であった。【申請者注：ALP の変動は減少方向であるため、有害作用とは考えなかった。】その他の有意な変化は投与用量との関連がないため、検体投与による変化ではないと考えられた。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

300 ppm 投与群において肝臓の絶対重量および対体重比の有意な増加が認められ、検体投与による変化であると考えられた。副腎重量の増加が全投与群で認められたが、用量との関連性を欠くことから、投与との関連は疑わしいと考えられた。その他の有意な変化は用量との関連性を欠くことから、検体投与に起因するとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物について剖検を行なった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目および検体投与による影響と判断した項目を下表に示す。

検体投与に起因すると考えられる変化は、30 ppm 以上の投与群の肝臓の色調暗色化および 100 ppm 以上の投与群の腫大であった。その他に検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、の雌マウスに対する 11 週間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、30 ppm 以上の投与群で肉眼的な肝臓の暗調化、100 ppm 以上の投与群で肉眼的な肝臓の腫大、ならびに 300 ppm 投与群で肝臓重量の増加が認められたので、無毒性量は 10 ppm であると判断される。【申請者注：10 ppm の投与濃度から推定した本試験の無毒性量は約 1 mg/kg/day である。】

9. 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 (1)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.1	M-1.1 (GLP)	動物代謝  吸収、排泄 組織内濃度 胆汁排泄	ラット	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル 1 mg/kg 単回経口	<p>排泄は、雌に比べ雄は緩慢であり、雌では尿中に投与量の89%が排泄されたのに対し、雄では同44%、糞中に同52%が排泄された。胆汁中への排泄は雄が大きかった(雄21.8~45.1%、雌0.3~2.1%)。また呼気中には排泄されなかった。</p> <p>組織中の残留は雌が雄よりも低い値を示し、雄では脂肪、腎臓、肝臓に比較的高い残留がみられた。雌は脂肪、生殖腺でわずかに残留がみられたのみであった。また、全身オートラジオグラフィの結果もこれに一致した。</p> <p>尿中における代謝物の割合は、試料中放射能の割合としては雌雄とも概ね同等で、主代謝物として <math>\text{フルアジホップフル}</math> が95%以上を占めており、またフルアジホップフル[A]は検出されなかった。糞中の代謝物も雌雄同等であり、主なものはフルアジホップフル[A]雄51%、雌63%)と <math>\text{フルアジホップフル}</math> (雄38%、雌34%)であった。一方、胆汁中における代謝物の割合は雌雄で異なっており、雄では <math>\text{フルアジホップフル}</math> が91%、雌では <math>\text{フルアジホップフル}</math> が77%存在した。</p>	(1981)	556
9.1.2	M-1.2 (GLP)	動物代謝  吸収、排泄 組織内濃度	ラット	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル 1000 mg/kg 単回経口	<p>排泄は、雌に比べ雄は比較的緩慢であった。主要な排泄経路は尿であり、雄では投与量の89%、雌では同102%が排泄された。糞中へは同5~9%が排泄された。また呼気中には排泄されなかった。</p> <p>組織中の残留は、低用量投与と同様、雌が雄よりも低い値を示し、雄では脂肪に高い残留がみられ、腎臓、肝臓においても比較的高い残留がみられた。雌では脂肪、生殖腺において比較的高い残留がみられた。</p> <p>尿中における代謝物の割合は、試料中放射能の割合としては雌雄とも概ね同等で、主代謝物として <math>\text{フルアジホップフル}</math> が94-97%を占め、フルアジホップフル[A]は検出されなかった。糞中から検出された代謝物も雌雄同等であり、主なものは、フルアジホップフル[A](雄：糞中放射能の68%、雌：同47%)と <math>\text{フルアジホップフル}</math> (雄：同29%、雌：同47%)であった。</p> <p>低用量投与と比較して、雄で尿中排泄の割合増加したことを除き、全体に大きな差異はみられなかった。</p>	(1981)	560

代謝分解試験一覧表 (2)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.3	M-1.3 (GLP)	動物代謝 吸収、排泄 組織内濃度	ラット	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップブチル 1 mg/kg 反復経口 (非標識 14 回 + 標識 1 回)	排泄は、低用量単回投与と同様、雌に比べ雄は緩慢であった。雌では尿中に投与量の 90%が排泄されたのに対し、雄では同 37%、糞中に同 43%が排泄された。組織中の残留は、低用量投与と同様、雌が雄よりも低い値を示し、雄では脂肪に高い残留がみられ、肝臓、血液、腎臓においても比較的高い残留がみられた。雌は脂肪でわずかに残留がみられたのみであった。尿中における代謝物の割合は、試料中放射能の割合としては雌雄とも略同等で、主代謝物として $\beta$ が 98%を占めていた。またフルアジホップブチル[A]は雌で微量(0.1%)検出されたが、雄では検出されなかった。糞中の主要な代謝物は、 $\beta$ (雄 90%、雌 56%)とフルアジホップブチル[A](雄 5%、雌 40%)であった。低用量単回投与と比較して、反復投与により大きな影響はみられなかった。	(1981)	564
9.1.4	M-1.4 (GLP)	動物代謝 吸収、排泄 組織内濃度	ラット	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップブチル 1 mg/kg 単回静脈	排泄は、単回経口投与と同様、雌に比べ雄は緩慢であった。尿中には、雌では投与量の 86%、雄では同 63%が排泄された、糞中には、雄で同 19%、雌で同 3%が排泄された。また呼気中には排泄されなかった。組織中の残留は、経口投与と同様、雌が雄よりも低い値を示し、雄では脂肪に高い残留がみられ、肝臓、腎臓にも残留がみられた。雌は脂肪、生殖腺でわずかに残留がみられたのみであった。尿中における代謝物の割合は、試料中放射能の割合としては雌雄とも略同等で、主代謝物として $\beta$ が 96~98%を占めていた。またフルアジホップブチル[A]は検出されなかった。糞中の主要な代謝物は、 $\beta$ (雌雄共 96%)であり、フルアジホップブチル[A]は 1%未満であった。低用量経口投与と比較して、雄の糞中排泄率が減少したことを除き全体に大きな差異はみられなかった。	(1981)	567

代謝分解試験一覧表 (3)

抄録番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.5	M-1.5 (GLP)	動物代謝 生体内変化	ラット	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップ・ブ・フル 200 mg/kg 単回経口(胆汁) 又は反復経口 5回(脂肪)  1000 mg/kg 単回経口 (尿、糞)	尿中の主代謝物は [ ]で、その外に6種類の少量代謝物が存在した。糞中では未変化体[A]及び [ ]が殆どであった。胆汁及び脂肪中にはそれぞれ2種類の主代謝物が存在し、前者は [ ]及び [ ]、後者は [ ]及び [ ]と推定された。	(1981)	570
9.1.6	M-1.6 (GLP)	動物代謝 血中濃度	ラット	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップ・ブ・フル 1 mg 及び 1000 mg/kg 単回経口  1 mg/kg 単回静脈  1 mg/kg 反復経口 (非標識 14回 + 標識 1回)	雄、雌いずれの血液中においてもフルアジホップ・ブ・フルは急速に [ ]へ加水分解され、投与量、投与経路、性別の如何にかかわらず [ ]が血液中で唯一の代謝物であった。1 mg/kg で静脈又は経口投与した時の [ ]の排出半減期は、雌で両投与群とも 2.7 時間、雄で 26 及び 33 時間であった。1000mg/kg で経口投与した時の半減期は雌で 9.8 時間、雄で 43 時間であった。また、1mg/kg で 15 回反復投与した時の半減期は単回投与と同様で、雌で 2.6 時間、雄で 38 時間であった。 [ ]の排泄速度は性別により異なり、雌ラットの方が雄ラットより速かった。	(1981)	573
9.1.7	M-1.7 (GLP)	動物代謝 吸収、排泄 組織内濃度 生体内変化	ラット	$^{14}\text{C}$ ( )-  1.1 mg/kg 単回経口	尿及び糞中への排泄は、雌に比べ雄は緩慢であった。組織中の残留は、雄では全組織に放射能が検出されたが、雌では脂肪以外は検出されなかった。尿中の放射能は雄で 92.9、雌で 96.5%が [ ]であった。糞中では雄で 96.7%、雌で 84.9%が [ ]であった。その他に [ ]が微量検出された。 フルアジホップ・ブ・フル低用量投与と比較して、全体に大きな差異はみられなかった。	(1981)	578
9.1.8	M-1.8	動物代謝 吸収、排泄 血中濃度 (予備試験)	ラット	$^{14}\text{C}$ ( )-  1000 mg/kg 単回経口	雄での 240 時間後の排泄率は、尿及び糞中でそれぞれ 90.4%及び 9.5%であった。呼気中への排泄は認められなかった。雄の血中濃度は投与 8 時間でピークに達し、半減期 11.9 時間 (96 時間迄)及び 132.6 時間 (120 時間～240 時間迄)で消失した。雌では投与 8 時間でピークに達し、半減期 5.5 時間 (48 時間迄)で消失し、雄に比べて消失速度が速かった。	(1989)	581

代謝分解試験一覧表 (4)

抄録番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.9	M-1.9	動物代謝 吸収、排泄 血中濃度 組織分布 胆汁排泄 生体内変化	ラット	$^{14}\text{C}$ ( )- 1000 mg/kg 単回経口	尿及び糞中への排泄は、雌に比べ雄は緩慢であり、胆汁中への排泄は雄の方が大きかった。雄の血中濃度は投与 8 時間でピークを示した後、24 時間後で最高濃度に達し、半減期 12 時間 (96 時間迄)及び 67 時間 (120 時間～240 時間迄)で消失した。雌では投与 4 時間でピークを示した後、24 時間後で最高濃度に達し、半減期 18 時間 (72 時間迄)で消失した。組織中の残留は雌が雄よりもやや低い傾向を示した。尿中における代謝物の割合は、雄雌とも概ね同等で が殆どを占めた (雄 93.7%、雌 96.7%)。代謝物として少量の 及び が検出された。白色脂肪中には のみが認められた (雄 80%、雌 76～87%)。低用量投与と比較して、雄で尿中排泄の割合増加したことを除き、全体に大きな差異はみられなかった。また $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ - $^3\text{H}$ 高用量投与と比較して、全体に大きな差異はみられなかった。	(1989)	584
9.1.10	M-1.10 (GLP)	動物代謝 吸収、排泄 血中濃度 組織内濃度	イヌ	$^{14}\text{C}$ ( )- $\alpha$ - $^3\text{H}$ ホップブチル 1 mg/kg 単回経口	イヌに経口投与した $\alpha$ - $^3\text{H}$ ホップブチルは急速に吸収され、血中濃度は投与 1 時間で最高濃度に達した。投与後 2～6 時間から放射能の血中濃度は急速に低下した。尿及び糞中への排泄は急速であり、雌に比べ雄の排泄量は僅かに少なかった。組織中の残留は雌雄とも微量であった。尿中に検出された代謝物は雌雄とも同様であり、 、79～86%)及び極性物質であった。糞中に検出された代謝物も、雌雄同じであり 、雌 77%、雄 82%) 及び 2 種類の極性代謝物 (雌 14%、雄 11%) であった。極性代謝物の 1 つは と推察された。	(1981)	594
9.1.11	M-1.11 (GLP)	動物代謝 血中濃度 組織内濃度	ラット	$^{14}\text{C}$ ( )- $\alpha$ - $^3\text{H}$ ホップブチル 28 ppm 及び、 $^{14}\text{C}$ ( )- 23 ppm 混餌投与	$\alpha$ - $^3\text{H}$ ホップブチル及び をそれぞれ餌中に混ぜて与えた時の雄の血液中放射能濃度は、本質的に同一であった。又雌ラットでも似た傾向を示した。雄の血液中放射能消失速度は雌よりも遅かった。組織中の残留は雌より雄に多く、いずれの場合も脂肪からの放射能の排泄が遅かった。	(1982)	597

代謝分解試験一覧表 (5)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.12	M-1.12 (GLP)	動物代謝  排泄 胆汁排泄 組織内濃度 生体内変化	ラット	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル 単回経口 1 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル R 単回経口 1 mg/kg	尿、糞中への排泄は、フルアジホップブチル投与の雄で各々投与量の51%及び35%であり、フルアジホップブチル R 投与でも同様であった。また、雌は雄に比べ尿からの排泄が多く、早かった。胆汁排泄は、雄で両投与群ともほぼ同じであり、41%~46%を示した。投与7日後における組織内濃度は、投与検体、雌雄の別なく、脂肪中の濃度が最も高く、また雌よりも雄において高い濃度であった。尿中放射能の大部分は、フルアジホップブチル投与群では7 であり、そのR:S異性体比は雌雄とも1~2日後でR体 が97~98%を占め、また、雄は7日後でもその比は変わらなかった。フルアジホップブチル R 投与でも同様であった。糞では、フルアジホップブチル投与の雄で抽出物中の約60%が であったが、雌では低かった(45%)。フルアジホップブチル R 投与群も同様であった。 中のR:S異性体比は、雄では1~2日後でR体 が69%、3~4日後で50%と減少したが、雌では1~2日後で85%と、雄よりもR体 の比率が高かった。フルアジホップブチル R 投与でも同様であった。	(1983)	600
9.1.13	M-1.13 (GLP)	動物代謝  血中濃度	ラット	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル 単回経口 1 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル R 単回経口 1 mg/kg	フルアジホップブチル投与群の雄では、投与直後から血液中の放射能の大部分は であり、投与4時間後に最高濃度に達した。生成した は大部分 R であった。フルアジホップブチル R 投与群も、ほぼ同様の結果であった。雌の場合も血中濃度及び生成した のR:S異性体比などは雄と同様の結果であった。	(1983)	605
9.1.14	M-1.14	動物代謝  血中濃度	ラット	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル 単回経口 200 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル R 単回経口 200 mg/kg	フルアジホップブチル又はフルアジホップブチル R は、ラットに経口投与後、速やかに に加水分解され、親化合物はいずれの時点においても検出されなかった。 以外の代謝物は血漿中から検出されなかった。 の血漿中での消失は、雌の方が雄よりも迅速であり、雌においては投与24時間後では、ほとんど検出されなかった。フルアジホップブチル投与群では、投与30分後まではフルアジホップ酸 S[F]が血漿中に異性体比最大18%程度存在している一方、フルアジホップブチル R 投与群では、R体のみ検出された。フルアジホップブチル R 投与群とは異なり、フルアジホップブチル投与群では、 のみならず、 にも曝露されることが示された。	(1998)	608

代謝分解試験一覧表 (6)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.15	M-1.15	動物代謝  投与方法比較  血中濃度	ラット	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル R  強制単回 経口投与 1、10、100 mg/kg  混餌投与 10、100、 1000ppm	フルアジホップブチル R の 1、10、100 mg/kg の コントロール溶液を単回強制経口投与後、血漿中 からは主要な代謝物として  のみが検出され、また血漿及び血液中 の各放射能濃度は、投与から 12 時間後ま では雄雌で類似しており、それ以降は雌に おいて投与 24 時間後までに速やかに減衰 した。混餌投与群 (10、100、1000 ppm) においても、血漿中からは主要な代謝物と してのみが検出された。混 餌投与群ではすべての用量で、血漿中放射 能濃度は、雄の方が雌よりもはるかに高値 であった。雄においては、強制経口投与群 と混餌投与群の全身性暴露は類似したも のだったが、雌では、強制経口投与群に比 して混餌投与群の方が、全身性暴露が顕著 に低い結果となった。	(2003)	611
9.1.16	M-1.16	動物代謝  吸収排泄	マウス	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル 単回経口 1、150 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル 単回経口 150 mg/kg	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチルを雌雄マウスに 1 mg/kg で投与した結果、7 日目までにほと んどの投与放射能は尿及び糞へと排泄さ れたが、ラットで見られたような顕著な性 差は見られなかった。体内で最も高い残留 濃度を示したのは脂肪であったが、全体に 低濃度であった。尿及び糞中の主要な代謝 物は雌雄いずれにおいても  と であり、及び が同定された。  $^{14}\text{C}$ ( )及び $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチルを雌 マウスに 150 mg/kg で投与した時の代謝 物は 1mg/kg と概ね同様であり、尿及び糞 中の主要代謝物は と であった。また、微量代謝物と して、及び の生成も確認された。	(1992)	617
9.1.17	M-1.17 (GLP)	動物代謝  胆汁排泄	ラット	$^{14}\text{C}$ - 0.53 mg/kg  単回経口		(2002)	623



代謝分解試験一覧表 (7)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.2.1	M-2.1 (GLP)	植物代謝 吸収・移行 代謝	大豆	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップアチル 750 g/ha 葉面添付 PHI 0、1、2、6、 15、28、50 日 大豆全体	処理した放射能は処理葉から植物全体に移行した。トウモロコシは大豆と比較して吸収及び移行性が少なかった。大豆中における主代謝物は で、 と の両方が存在し、抱合体の量は時間とともに増加した。1日後ではフルアジホップアチル[A]は処理放射能の15%まで減少し、40%が 、20%が であり、50日後ではそれぞれ0%、10%、40%であった。	(1979)	626
9.2.2	M-2.2 (GLP)	植物代謝 残留・代謝	大豆	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップアチル 640 g/ha 葉面添付 PHI 150 日 大豆種実	収穫期の大豆種実中の総残留は0.01mg/kgであった。主要代謝物は 及び のみで、それぞれ24% TRR (0.003 ppm)及び21% TRR(0.002 ppm)であった。無極性画分は12% TRR(0.0012 ppm)程度でありM-2.3で更に分析した。	(1981)	630
9.2.3	M-2.3 (GLP)	植物代謝 M-2.2の 補足	大豆	同上	M-2.2の無極性画分(12%TRR)には が少なくとも6% TRR存在した。	(1981)	633
9.2.4	M-2.4 (GLP)	植物代謝	大豆	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップアチル R および <sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップアチル R  茎葉処理 単回、二回処理 560 g/ha (PHI 104 日) 211 g/ha (PHI 81 日)	青刈試料の総残留量は4.32-5.21 ppmであった。主要な代謝物は で69.8-71.3% TRR ( 含む)であった。その他代謝物として 、 が検出された。単回処理および二回処理における種実試料の総残留量はそれぞれ0.04-0.09 ppm、0.57-1.03 ppmであった。代謝物のほとんどが として存在し、主要な代謝物は でそれぞれ39.9-49.5% TRR、56.5-59.3% TRR ( 含む)であった。その他代謝物として および が検出されたがどちらも少量であった。	(2001)	635

代謝分解試験一覧表 (8)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.2.5	M-2.5 (GLP)	植物代謝	テンサイ	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル、 <sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル および <sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル R  茎葉処理 500,250 g/ha (フル, フル R) PHI 90 日	根部における総残留量はフルアジホップフル処理で 0.08-0.20 ppm、フルアジホップフル R 処理で 0.09 ppm であった。主要な代謝物は と および であった。 はフルアジホップフルおよびフルアジホップフル R 処理でそれぞれ 19.6-31.4、52% TRR 検出され、 は 9.0-14.2、10.1% TRR 検出された。 はフルアジホップフル、フルアジホップフル R 処理それぞれで 15%、14% TRR 検出された。その他代謝物として が検出されたが少量であった。	(1986)	643
9.2.6	M-2.6 (GLP)	植物代謝	ニンジン	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル R および <sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル R 茎葉処理  420 g/ha x 2 回  (21 日間隔)  PHI 45 日	成熟期のニンジンにおける総残留は茎葉部および根部でそれぞれ 1.000~1.513 および 0.091~0.133 ppm であった。茎葉部、根部でそれぞれ 40.0~56.4、86.8~88.0% TRR が中性溶媒で抽出可能であり、更にそれぞれ 32.0~56.6、9.8~9.9% TRR が酸、7% により抽出された。主要な残留成分は であり、 および の両方が存在した。 もとして茎葉部、根部の両方に多く存在したが、 は茎葉部からのみ検出された。 も多く検出された。	(2008)	647
9.2.7	M-2.7 (GLP)	植物代謝	セロリ	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル R 450、180 g/ha および <sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル R 420、360 g/ha 2 回処理 (15 日間隔)  茎葉処理  PHI 30 日	茎部、葉部における総残留はそれぞれ 0.05~0.08、0.31~0.64 ppm であった。大部分が抽出可能であり、最終的な残留は茎部および葉部でそれぞれ 6.3~8.4、4.8~5.6% TRR であった。茎部における主要代謝物は であつた(10.0~11.0、29.6~31.4、18.2% TRR)。葉部における主要代謝物は (47.9~60.0% TRR)であり、 等も検出されたがいずれも 10% TRR 以下であった。	(1987)	655
9.2.8	M-2.8 (GLP)	植物代謝	インゲン	<sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル R および <sup>14</sup> C( )-フルアジ ホップフル R 茎葉処理  420 g/ha x 2 回 (21 日間隔)  PHI 28 日	成熟期のインゲンにおける総残留は 1.437~1.768 ppm であり、その多く(91.4% TRR)は中性溶媒で抽出可能であった。主要な残留成分は であり、 (28.8~33.9% TRR) および (7.9~8.4% TRR) の両方が存在した。 および も>10% TRR 存在していた。 および も検出されたが少量であった。	(2008)	663

代謝分解試験一覧表 (9)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.2.9	M-2.9 (GLP)	植物代謝	レタス	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップ フル R 茎葉処理 453 g/ha  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップ フル S 茎葉処理 455 g/ha  PHI 27 日	茎葉における代謝物は R 体処理、S 体処理 のどちらもほぼ同様であった。主要成分は フルアジ ホップ フル(A) : 49.0~51.6% TRR 程 度)、 : 8.2~12.8% TRR) および : 6.2~10.9% TRR) であり、その他代謝物として (4~9% TRR)、 (0.4~1.1% TRR)などが検出された。S 体処 理の試料においてのみ が検 出された(約 5% TRR)。 R : S 存在比は変化せず、フルアジ ホップ フルは 光学異性化することなく代謝されること が示された。	(1984)	669
9.2.10	M-2.10 (GLP)	植物代謝	綿	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップ フル R 茎葉処理 453 g/ha  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップ フル S 茎葉処理 455 g/ha  PHI 27 日	茎葉における代謝物は R 体処理、S 体処理 のどちらもほぼ同様であった。主要成分は フルアジ ホップ フル(A) : 23.2~23.9% TRR)、 : 22.7~37.9% TRR)および : 14.8~18.0% TRR) で あった。その他 (1.5~7.3% TRR)、 : 0.8~1.6% TRR) などが 検出された。 R : S 存在比は変化せず、フルアジ ホップ フルは 光学異性化することなく代謝されること が示された。	(1984)	674
9.3.1	M-3.1	土壌分解等 土壌代謝	好氣的 土壌	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップ フル 及び $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップ フル 1 kg/ha 及び 10 kg/ha 添加	フルアジ ホップ フルは、滅菌土壌を除くすべて の処理土壌中で速やかに分解し、その 97% 以上が 2 日以内に消失した。それに伴い に変化した。 はさらに分解が進み、その半減期は 2 週間以内から約 12 週間であった。 の分解により、 及び が生 成した。さらに 分解が進み、45 週間後に 約 35%の $^{14}\text{CO}_2$ が生成した。滅菌土壌では $^{14}\text{CO}_2$ の生成は認められなかった。土壌抽 出残渣中の放射能は経時的に増加し、45 週後に処理放射能の 26~51%に達した。	(1981)	679

代謝分解試験一覧表 (10)

抄録番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.3.2	M-3.2	土壌分解等 浸透移行性	好氣的 土壌	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル 及び $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル 1 kg/ha 添加	カラム溶脱試験に供試するフルアジホップブチル処理土壌 (3 週間インキュベ-ト) を分析した結果、大部分が に分解していた。砂壤土及び石灰質埴壌土中ではフルアジホップブチル及び分解物の移動性は低く 5 cm 以下に溶脱した放射能は 5~20%であった。一方、砂土では比較的移動性が大きく、48~64%であった。3 種類の土壌カラムから得られた溶出液中の放射能濃度 (フルアジホップブチル換算) は $^{14}\text{C}$ ( ) 標識区で <0.0001 ~0.011 $\mu\text{g/mL}$ 、 $^{14}\text{C}$ ( ) 標識区で 0.005~0.04 $\mu\text{g/mL}$ であった。溶出液中の主要化合物は で、この他 および も検出された。	(1981)	695
9.3.3	M-3.3	土壌代謝	好氣的 土壌	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル 1 kg/ha	フルアジホップブチル及び を含む土壌抽出液を 2 年後に再分析したところ、1 回目の分析値と特に大きな変化は認められず、処理直後のフルアジホップブチルの R:S 異性体比は 50:50 であった。フルアジホップブチルが土壌中で加水分解されて生成した は 3 種類の土壌とも R 異性体が圧倒的に多かった。	(1982)	698
9.3.4	M-3.4	土壌代謝	好氣的 土壌	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル R 1 kg/ha  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル S 1 kg/ha	両処理区とも、処理された放射能は 7 日後まで 94%以上回収された。フルアジホップブチル R および S 異性体は半減期 2 時間以内で急速に加水分解し、及び が生成した。加水分解による各々の異性体の変化は起こらなかった。しかし、加水分解後、は徐々に へ変換し、7 日後にはほぼ完全に に変わった。	(1983)	701
9.3.5	M-3.5	土壌分解等 土壌代謝	好氣的 土壌	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル R 及び $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップブチル R 0.5 kg/ha 添加	フルアジホップブチルは土壌中で速やかに分解し、1 日後に処理放射能の 3~4%に消失した。主要な代謝物として、及び が生成した。それぞれ最大で処理放射能の 69~71%および 39%まで増加した後減少し、120 日後にはそれぞれ 5~6%および 29%となった。この他、を含む微量の代謝物が検出された。揮発性物質 (大部分は $\text{CO}_2$ ) が 120 日後までに処理放射能の 17~35%生成し、抽出残渣も最大で 33~41%生成した。	(2009)	703

代謝分解試験一覧表 (11)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.3.6	M-3.6	土壌吸脱着	土壌	フルアジホップブチル 及び 0.25~2 ppm	フルアジホップブチルは著しく分解し、ほぼ量的に が生成したので、吸着試験は を用いて実施した。 4種の畑土壌における吸着等温線はポイントリ ット式によく一致した。 吸着係数 $K_{F^{ads}}$ 値は 0.153~3.01 であり、 有機炭素含有率に対して補正した吸着係 数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ 値は 20.1~112 であった。	(1995)	707
9.3.7	M-3.7	土壌吸脱着	土壌	フルアジホップ ブチル R 及び 0.25~2 ppm	フルアジホップブチル R は著しく分解し、ほぼ定 量的に が生成したので、吸 着試験は を用いて実施し た。 4種の畑土壌における吸着等温線はポイントリ ット式によく一致した。 吸着係数 $K_{F^{ads}}$ 値は 0.21~2.39 であり、有 機炭素含有率に対して補正した吸着係数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ 値は 21.1~104.6 であった。	(1995)	709
9.3.8	M-3.8 (GLP)	土壌吸脱着	土壌	0.08~5 ppm	5種の畑土壌における吸着等温線はポイントリ ット式によく一致した。 吸着係数 $K_{F^{ads}}$ 値は 0.665~51.3 であり、 有機炭素含有率に対して補正した吸着係 数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ 値は 24.0~529 であった。	(2004)	711
9.4.1	M-4.1	水中分解 加水分解	滅菌水 pH 4 pH 7 pH 9  蒸留水 (pH 6)	$^{14}C$ ( )-フルアジ ホップブチル 0.02 及び 0.1 mg/L 添加	フルアジホップブチルは酸性条件下で比較的安定 であったが、アルカリ溶液中では速やかに 加水分解され を生成した。 40℃、暗黒下におけるフルアジホップブチルの半 減期は pH 4、6、7 及び 9 で夫々 >120 日、 35 日、17 日及び 0.2 日であった。半減期 は濃度差に左右されなかったが、pH 9、 15℃における半減期は pH 9、40℃の約 10 倍 (1.7 日) であった。	(1980)	714
9.4.2	M-4.2	水中分解 加水分解	滅菌水 pH 5 pH 7 pH 9	$^{14}C$ ( )-フルアジ ホップブチル R 及び $^{14}C$ ( )-フルアジ ホップブチル R 0.9 mg/L 添加	25℃においてフルアジホップブチル R は pH 5 条 件下で比較的安定であったが、pH 7 およ び pH 9 条件下では加水分解され を生成した。 は pH 7 条件下の 30 日後 には処理量の 22~23% 生成し、pH 9 条件 下の 69 時間後には処理量の 74~87% 生成 した。 pH 7 および pH 9 での半減期は、それぞれ 78 日および 69 時間であった。	(1989)	716

代謝分解試験一覧表 (12)

抄録番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.4.3	M-4.3	水中分解 加水分解	滅菌水 pH 5 pH 7 pH 9	$^{14}\text{C}$ ( )- 及び $^{14}\text{C}$ ( )-  5 ppm 添加	25℃において は pH 5~9 の条件下で分解は見られず、安定であった。	(1995)	719
9.4.4	M-4.4	水中分解 光分解	滅菌水 pH 6.4	$^{14}\text{C}$ (Ph)-フルジ ホップ フル 及び $^{14}\text{C}$ ( )-フルジ ホップ フル 0.1 mg/L 添加	太陽光で 64 日間曝露しても、フルジホップ フルは 75%以上残存しており、処理放射能の 10%以上を占める分解物はなかった。分解物として (64 日で 2~3%) と (64 日で 2~4%)が検出されたのみであった。 一方、暗黒区では、フルジホップ フルは 85%以上残存しており が 64 日目で 1~2%検出された。	(1981)	721
9.4.5	M-4.5	水中分解 光分解	自然水 および 純水	$^{14}\text{C}$ ( )-フルジ ホップ フル、 フルジホップ フル 及び フルジホップ フル R 0.1 ppm	フルジホップ フルは、自然水及び純水のいずれの水溶液中においても速やかに分解を受けた。半減期は以下の通り。 照射区：自然水 1.0 日、純水 2.1 日 暗黒区：自然水 0.5 日、純水 1.0 日 フルジホップ フルは光分解によって、 および 2~3 の極性の高い分解物が生成した。また $^{14}\text{CO}_2$ や放射性揮発物等の生成も示唆された。 光分解あるいは加水分解によって、フルジホップ フル(RS)は速やかに分解したが、その異性体 (R:S)比はほぼ 50:50 のままであった。一方、分解によって生成した の異性体は R 異性体が多くなった。 フルジホップ フル R およびその分解によって生成した についてはその異性体比はほぼ一定で、R 体から S 体への変化はなかった。	(1995)	724
9.4.6	M-4.6	水中分解 光分解	滅菌水 pH 5	$^{14}\text{C}$ ( )-フルジ ホップ フル R 及び $^{14}\text{C}$ ( )-フルジ ホップ フル R 0.5 µg/mL	フルジホップ フルは、pH 5 の水溶液中において速やかに光分解を受け、半減期は北緯 35° 春太陽光相当で 17.5 日、北緯 30° 夏太陽光相当で 6.02 日であった。一方、暗黒区では 10 日後にフルジホップ フルは処理量の 96.2%以上存在し、化学的に安定であった。 光分解によって、 が処理量の 10.8%、 が処理量の 12.36%生成した。CO <sub>2</sub> は処理量の 12.8%生成した。	(1991)	728

代謝分解試験一覧表 (13)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.4.7	M-4.7	土壌分解等  土壌表面 光分解	土壌	$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップ・ブチル 及び $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジ ホップ・ブチル 0.23~0.25 kg/ha	32 日間太陽光で照射後、処理放射能の 86%及び95%が回収されたので、土壌表面 からの揮散による消失は無いと考えられ た。32 日後、フルアジホップ・ブチルは71~80% に 減少し、想定半減期は70 日以上であった。 光分解物として および など複数生成したが、いずれも処理 量の5%未満であった。	(1981)	736
9.5.1	M-5.1	生物濃縮性	コイ	0.1, 1 ppm	$\text{BCF}_{\text{ss}} \leq 2.20$ (試験濃度 0.1 ppm) $\text{BCF}_{\text{ss}} \leq 0.24$ (試験濃度 1 ppm)	(1979)	738

## 代謝分解試験の手引き

本代謝試験では 5 種類の  $^{14}\text{C}$  標識化合物を使用した。以下にその構造式、化学名、標識位置及び略称を示す。

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

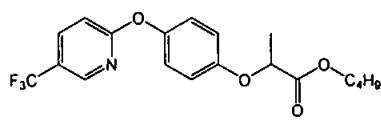
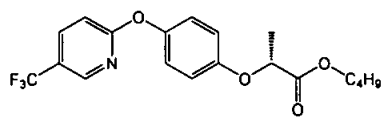
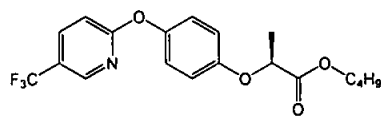
(6)

(7)

(8)

(9)

代謝物一覧表

記号	由来	名称(略号)	化学名	構造式
A	親化合物	フルアジホップブチル	butyl( <i>RS</i> )-2-[4-(5-trifluoro- methyl-2-pyridyloxy)phenoxy] propionate	
B	親化合物	フルアジホップブチル R (フルアジホップ P ブチル)	butyl( <i>R</i> )-2-[4-(5-trifluoromethyl- 2-pyridyloxy)phenoxy]propionate	
C	親化合物	フルアジホップブチル S	butyl( <i>S</i> )-2-[4-(5-trifluoromethyl- 2-pyridyloxy)phenoxy]propionate	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

記号	由来	(名称略号)	化学名	構造式
----	----	--------	-----	-----

## 9.1 動物代謝に関する試験

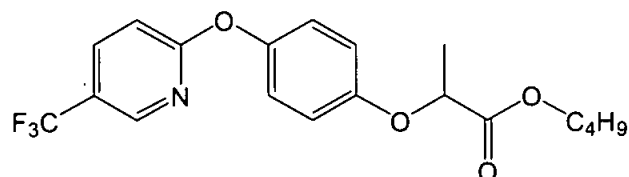
### 9.1.1 フルアジホップチルのラットにおける単回経口投与 (1 mg/kg)による吸収、排泄及び組織中の残留 (資料 No. M-1.1)

試験機関

報告書作成年 1981年 [GLP 対応]

供試標識化合物：<sup>14</sup>C( )-フルアジホップチル

構造式；



\*：標識位置

化学名； butyl (RS)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定理由；

供試動物： Alderley Park Wistar 系ラット

雄；7～8 週齢、体重 195～220 g (オトラジ カ ラフィーには 75 g のラットを使用)

雌；9～10 週齢、体重 190～220 g (オトラジ カ ラフィーには 62～67 g のラットを使用)

試験方法：

飼育管理； 水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度 22±2℃、湿度 55±5%、12 時間明暗サイクル照明下の条件で 5 日間馴化したのち、試験に供した。

投 与； <sup>14</sup>C 標識検体のエタノール溶液を非標識検体のエタノール溶液に加えて所定の比放射能とした後、窒素ガス気流下で乾固し、これをコーンオイルに溶解することにより、投与液を調製した。1 mg/kg の用量でゾンデを用いて単回経口投与した。胆汁中排泄試験ではラットに胆管カニューレ処置後、検体を単回経口投与した。試験構成を下表に示す。

用量 (mg/kg)	回数・経路等	検討項目	動物数
1	単回経口	排泄率、組織分布	雄 5 雌 5
1	胆管カニューレ処理後 単回経口	胆汁排泄	雄 2 雌 3
1	単回経口	オトラジ カ ラフィー	雄 3 雌 2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

排泄、組織分布；投与後、雌は7日間、雄は10日間経時的に排泄物を採取したのちラットを屠殺し、放射化学分析に必要な組織を採取した。また呼気の調査も行なった。採取した試料は事前処理を行なったのち各々の放射能を測定して、排泄率及び組織中における分布を調べた。

胆汁排泄；胆管カニューレションしたラットに投与後、30ないし50時間に亘り経時的に胆汁、尿、糞を採取して放射能を測定し、排泄率を調べた。

全身オートラジオグラフィー；投与後24及び72時間に屠殺し、冷凍下で固定化した後切片を作成し、乾燥後X線フィルムに接触させてオートラジオグラムを作成した。

生体内変化；上記調査を終わった尿・糞及び胆汁は投与後48時間までに排泄された試料を用い、生体内における薬剤の変化を追求するため、

液体シンチ

レーションカウンター（以下LSCと略記）を用いて定量した。

用量設定根拠；

結 果：

排 泄；雌においては、尿中への排泄が89.1%と主な排泄経路で、糞への排泄は8.2%であった。また放射能の排泄はほとんどが投与後48時間以内であった。一方、雄では尿及び糞中への排泄が雌に比べて緩慢であり、投与量の90%以上を排泄するのに7～8日を要した。また、尿中及び糞中への排泄量は同程度（43.6%及び52.1%）であった。なお雌雄とも、呼気中には放射能は排泄されなかった。

表1. 放射能の尿・糞中への排泄率<sup>1)</sup>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

胆汁排泄；胆汁中への排泄は、雄で投与量の21.8～45.1%、雌で同0.3～2.1%と、雌よりも雄において大きかった。

表 2. 胆管カニューレションしたラットへの投与時における放射能の排泄率

組織分布及びオートラジオグラフィー；

組織中の残留は下表の通りで、全般に雄が雌よりも高い値を示した。放射能濃度が最も高かったのは脂肪であった。また雄では、腎臓、肝臓、血液中でも放射能濃度は比較的高かった。また、全身オートラジオグラフィーの結果は、組織分布試験の結果とよく一致した。

表 3. 組織中における濃度<sup>1)</sup>

生体内変化；尿中における代謝物の割合は

(申請者注) 高用量 (1000 mg/kg) 投与(資料 No. M-1.2)の試験において、1 mg/kg を投与した本試験で見られた性差については同様に認められており、雄における排泄経路の割合に用量依存性の差異は見られたものの、用量の違いがフルアジホップブチルのラットにおける体内動態に有意な影響は及ぼさないことが示唆されている。

(申請者注) 投与にはラセミ体を用いたが、生体内変化で見られたフルアジホップブチル[A]及び代謝物中の光学異性体の存在比についての分析は実施せず。

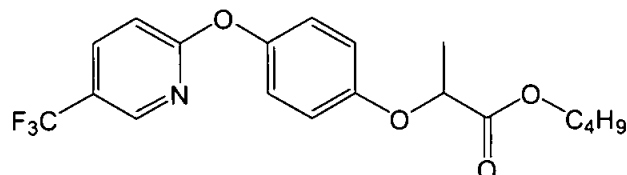
9.1.2 フルアジホップチルのラットにおける単回経口投与 (1000 mg/kg)による吸収、排泄及び組織中の残留 (資料 No. M-1.2)

試験機関

報告書作成年 1981年 [GLP 対応]

供試標識化合物：<sup>14</sup>C( )-フルアジホップチル

構造式；



\*：標識位置

化学名； <sup>14</sup>C-butyl(*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定理由；

供試動物： Alderley Park Wistar 系雄雄ラット

雄；5匹、7～8週齢、体重179～195g

雌；5匹、8～9週齢、体重175～203g (雌雄とも投与時)

(別途、呼気中排泄調査用に雄1匹使用。週齢、体重の記載なし)

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度 22±2℃、湿度 55±5%、12時間明暗サイクル照明下の条件で5日間馴化したのち、試験に供した。

投与；<sup>14</sup>C 標識検体のエタノール溶液を非標識検体のエタノール溶液に加えて所定の比放射能とし、窒素ガス気流下で乾固したのち、コーンオイルに溶解することにより、投与液を調製し、1000 mg/kg で単回経口投与した。

排泄；排泄物は24時間間隔で7日間採取した。動物は投与7日後に麻酔下で心臓採血し屠殺した。次いで、骨、脳、脂肪、生殖腺、心臓、腎臓、肝臓、筋肉、脾臓及びカーカスを採取した。また、ケージ内は最後にメタノールで洗浄し、その洗浄液も採取した。採取した試料は事前処理を行なったのち各々の放射能を測定して排泄率及び組織中における分布を調べた。別途雄ラット1匹にも投与し、代謝ケージに呼気採取用トラップを取り付けて、投与24及び48時間後まで呼気を採取し、放射能を測定した。

生体内変化；上記調査を終わった尿及び糞は、投与後48時間までに排泄された試料を用い、生体内における薬剤の変化を追求するため、

液体シンチレー

ションカウンターを用いて定量した。



用量設定根拠；

結 果：

排 泄； 雌の投与 48 時間後までに尿及び糞中に排泄された放射能は、それぞれ投与量の 77.4% 及び 3.0% で、さらに投与 3～7 日後に尿及び糞中にそれぞれ 24.1% 及び 2.2% が排泄され、雌の排泄は投与 48 時間後で約 80% と速やかであった。これに対し、雄の排泄は比較的遅く、投与 48 時間後の尿及び糞中に排泄された放射能は、それぞれ投与量の 43.9% 及び 2.7%、さらに 3～7 日後に尿及び糞中に 45.5% 及び 6.2% が排泄された。高用量投与（本試験）における放射能の尿排泄は、低用量投与（資料 No. M-1.1）よりも割合が高かった。これは、この用量における毒性徴候が喉の渇きと食欲消失であったためと考えられた。このことにより、ラットの糞は減少し、尿量は正常時の 3～4 倍となった。糞の量が減少すると胆汁中の代謝物の再吸収が促進され、投与量に対する糞中排泄率が低下したのではないかと推測された。また、高用量のフルアジホップブチルが吸収されることにより、主な尿中代謝物であるフルアジホップ酸の血中濃度が上昇し、浸透圧効果により利尿作用がもたらされ、尿中排泄が促進された可能性が考えられた。

別途採取した呼気中に、放射能は検出されなかった。

表 1. 放射能の尿・糞中への排泄率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織中の残留；雌の骨、脳、心臓、腎臓、肝臓、筋肉、脾臓及び血液の残留はなく (<10 µg/g 組織)、脂肪 (118 µg/g)、生殖腺 (卵巣; 64 µg/g) 及びカーカス (21 µg/g) から検出された。卵巣の残留放射能は採取時の分離が困難であった体脂肪由来によるものと考えられた。脂肪はラット全体重の概ね 14% を占めることから、計算により投与量の 1.7% が雌の脂肪に分布することとなる。従って、カーカス中の残留放射能は主に体脂肪に分布しているものと考えられた。一方、雄では、脂肪 (524 µg/g) に最も高い残留放射能が認められ、また、腎臓 (54 µg/g)、肝臓 (50 µg/g)、骨 (46 µg/g)、カーカス (43 µg/g) にも残留放射能が認められた。脂肪の残留放射能は投与量の 7.3% に相当しており、カーカス (投与量の 3.3%) の放射能は雌と同様、主に体脂肪に分布しているものと考えられる。その他肝臓から投与量の 0.2% が検出されたが、他の組織は投与量の <0.1% 未満であった。

表 2. 組織中における濃度

生体内変化；尿中代謝物の割合は雌雄間でその分布に有意な差異は見られなかった。

表 3. 尿及び糞中の代謝物分布

高用量 (1000 mg/kg)を投与した本試験の結果においては、低用量 (1 mg/kg)投与(資料 No. M-1.1)と同様に性差がみられた。一方、低用量投与と比較して、雄における排泄経路の割合に変化が生じたことを除き、フルアジホップブチルのラットにおける体内動態に有意な影響は及ぼさないことが示唆された。

(申請者注) 投与にはラセミ体を用いたが、生体内変化で見られたフルアジホップブチル[A]及び代謝物中の光学異性体の存在比についての分析は実施せず。

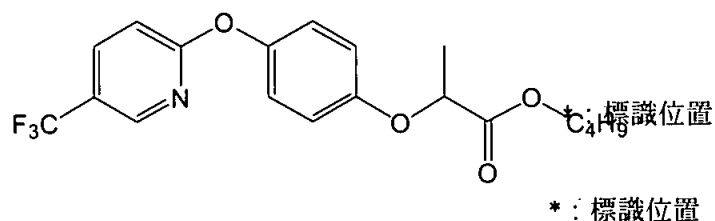
9.1.3 フルアジホップブチルのラットにおける反復経口投与 (1 mg/kg)による吸収、排泄及び組織中の残留 (資料 No. M-1.3)

試験機関

報告書作成年 1981年 [GLP 対応]

供試標識化合物：<sup>14</sup>C(Ph)-フルアジホップブチル

構造式；



化学名； *n*-butyl (*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定理由；

供試動物： Alderley Park Wistar 系雌雄ラット

雄；5匹、7～8週齢、体重210～240g

雌；5匹、9～10週齢、体重200～210g (雌雄とも放射性標識検体投与時)

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度  $55 \pm 5\%$ 、12時間明暗サイクル照明下の条件で5日間馴化したのち、試験に供した。

投与；非標識検体をコーンオイルに溶解し、非標識投与液とした。また、<sup>14</sup>C 標識検体のエタノール溶液を非標識検体のエタノール溶液に加えて所定の比放射能としたのち、窒素ガス気流下で乾固し、これをコーンオイルに溶解することにより、標識投与液を調製した。非標識検体を  $24 \pm 1$  時間の間隔で14日間、非標識検体最終投与から24時間後に標識検体を1回、それぞれ1 mg/kg の用量で経口投与した。

排泄、組織分布；排泄物は24時間間隔で7日間採取した。動物は投与7日後に麻酔下で心臓採血し屠殺した。次いで、骨、脳、脂肪、生殖腺、心臓、腎臓、肝臓、筋肉、脾臓及びカーカスを採取した。また、ケージ内は最後にメタノールで洗浄し、その洗浄液も採取した。採取した試料は事前処理を行なったのち各々の放射能を測定して排泄率及び組織中における分布を調べた。

生体内変化；上記調査を終わった尿及び糞は、最終投与48時間後までに排泄された試料を用い、生体内における薬剤の変化を追求するため、

液体シンチレーションカウンタ

ーを用いて定量した。

用量設定根拠；

結 果：

排 泄；雌においては、最終投与 48 時間後までに放射能の大半が尿 (87.4%)中に排泄され、糞への排泄は 4.9%であり、投与した放射能の殆どが吸収され、また急速に排泄されることが示された。一方、雄においては、雌に比して排泄が緩やかであり、最終投与 48 時間後までで尿及び糞に、各々 20.8%及び 21.8%が排泄され、最終投与 3-7 日後で 15.7%及び 20.8%が排泄された。

表 1. 放射能の尿・糞中への排泄率 (%)

組織中の残留；雌の最終投与 7 日後における組織中残留放射能は、脂肪 (0.04  $\mu\text{g/g}$ )を除いて、検出限界未満 (フルアジホップブチル相当 0.01  $\mu\text{g/g}$  組織)であった。一方、雄は雌よりも高い残留を示し、最も高かったのは脂肪の 0.62  $\mu\text{g/g}$  であった。また、肝臓、血液、腎臓中でも放射能濃度は比較的高く、0.23~0.41  $\mu\text{g/g}$  であった。

表 2. 組織中における濃度<sup>1)</sup>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

生体内変化；尿中における代謝物の割合は雌雄ともほぼ同等で、

親化合物[A]は、雄の尿からは検出されず、雌においても微量であった（0.1%）。一方、糞中の主要代謝物としては、未変化のフルアジホップブチル[A]

表 3. 尿及び糞中の代謝物分布<sup>1)</sup>

これらの結果から、単回投与試験と比較して、14日間の反復投与はフルアジホップブチルの排泄、分布あるいは生体内変化に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。

(申請者注) 投与にはラセミ体を用いたが、生体内変化で見られたフルアジホップブチル[A]及び代謝物中の光学異性体の存在比についての分析は実施せず。

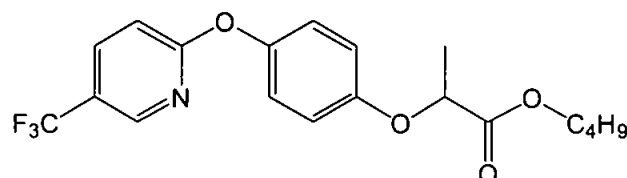
9.1.4 フルアジホップチルのラットにおける静脈投与 (1 mg/kg)による排泄及び組織中の残留 (資料 No. M-1.4)

試験機関

報告書作成年 1981年 [GLP 対応]

供試標識化合物：<sup>14</sup>C(Ph)-フルアジホップチル

構造式；



\*：標識位置

化学名； *n*-butyl (*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定理由；

供試動物： Alderley park (Wistar)系雌雄ラット

雄；5匹、6～7週齢、体重 153～165 g

雌；5匹、7～8週齢、体重 153～156 g (雌雄とも投与時)

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度 22±2℃、湿度 55±5%、12 時間明暗サイクル照明下の条件で5日間馴化したのち、試験に供した。

投与；<sup>14</sup>C 標識検体のエタノール溶液を非標識検体のエタノール溶液に加えて所定の比放射能とし、窒素ガス気流下で乾固したのち、ポリエチレングリコール 200 に溶解することにより、投与液を調製した。1 mg/kg の用量で1回、尾静脈投与した。

排泄；投与後、尿及び糞は 24 時間間隔で7日間採取した。また、雌雄各1匹については、代謝ケージに呼気採取用トラップを取り付け、投与 24 時間後まで呼気を採取した。動物は投与 7 日後に麻酔下で心臓採血し屠殺した。次いで、骨、脳、脂肪、生殖腺、心臓、腎臓、肝臓、筋肉、脾臓、尾及びカーカスを採取した。また、ケージ内は最後にメタノールで洗浄し、その洗浄液も採取した。採取した試料は事前処理を行なったのち各々の放射能を測定して排泄率及び組織中における分布を調べた。

生体内変化；上記調査を終わった尿及び糞は、投与後 48 時間までに排泄された試料を用い、生体内における薬剤の変化を追求するため、

液体シンチレー

ションカウンターを用いて定量した。

用量設定根拠；

結 果：

排 泄；投与 48 時間後までに雌の尿及び糞中に排泄された放射能は、投与量の 83.8%及び 2.7%と速やかであった。さらに 3~7 日後に尿及び糞中に 1.7%及び 0.1%未満が排泄された。これに対し、雄の排泄は比較的遅く、投与 48 時間後の尿及び糞中に排泄された放射能は、投与量の 46.6%及び 10.6%であった。さらに 3~7 日後に尿及び糞中に 16.2%及び 8.0%が排泄された。呼気中には放射能は検出されなかった。

表 1. 放射能の尿・糞中への排泄率 (%)

組織中の残留；雌の骨、脳、心臓、腎臓、肝臓、筋肉、脾臓、血液及びカーカスの残留はなく (0.01 µg/g 組織未満)、脂肪 (0.05 µg/g)、生殖腺 (0.04 µg/g)から検出された。卵巣の残留放射能は、採取時の分離が困難であった体脂肪由来によるものと考えられる。一方、雄では脂肪 (0.41 µg/g)に最も高い残留放射能が認められ、また、腎臓 (0.11 µg/g)、肝臓 (0.12 µg/g)、カーカス (0.06 µg/g)にも残留放射能が認められた。脂肪の残留放射能は投与量の 6.7%に相当し、またカーカス (投与量の 5.0%)の放射能は主に体脂肪に分布しているものと考えられる。肝臓及び腎臓から投与量の 0.8%、0.1%が検出され、脳を除く他の組織からも検出された。

表 2. 組織中における濃度<sup>1)</sup>



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

生体内変化；尿中代謝物の割合は雌雄間でその分布に有意な差異は見られなかった。

また、糞中からは	未変化の親化合物[A]は検出されなかった。
され、糞中放射能の	未変化のフルアジホップブチル[A]が検出 0.6%を占めた。

表 3. 尿及び糞中の代謝物分布<sup>1)</sup>

フルアジホップブチルを静脈内投与した本試験の結果においては、経口投与試験（資料 No. M-1.1～M-1.3）と同様に、排泄及び 7 日後の組織中放射能濃度に性差がみられた。また、生体内変化で生じた代謝物において性差がみられなかったことも同様であった。経口あるいは静脈内という投与経路の違いは、雄ラットにおける糞中排泄率に差異があったことを除き、フルアジホップブチルのラットにおける体内動態に有意な影響は及ぼさないことが示唆された。

（申請者注） 投与にはラセミ体を用いたが、生体内変化で見られたフルアジホップブチル[A]及び代謝物中の光学異性体の存在比についての分析は実施せず。

### 9.1.5 フルアジホップブチルのラットにおける生体内変化 (資料 No. M-1.5)

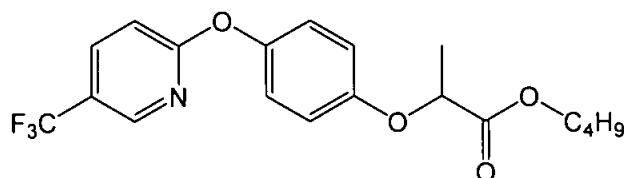
試験機関

報告書作成年 1981年 [GLP 対応]

目的： 本試験は、先に実施したラットにおける 1 mg/kg 経口単回投与による試験 (資料 No. M-1.1)において雄ラットの胆汁への排泄及び脂肪中の残留が雌ラットに比較して大きかったため、それらに含まれる化合物の追求を目的として、高薬量を投与して実施した。

供試標識化合物：<sup>14</sup>C( )-フルアジホップブチル

構造式；



\*：標識位置

化学名； butyl(*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定理由；

供試動物： Alderley Park Wistar 系雄ラット、体重 180~200 g

試験方法：

飼育管理； 水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度 22±2℃、湿度 55±5%、12 時間明暗サイクル照明下の条件で 5 日間馴化したのち、試験に供した。

投与； <sup>14</sup>C 標識検体のエタノール溶液を非標識検体のエタノール溶液に加えて所定の比放射能としたのち、窒素ガス気流下で乾固し、コーンオイルに溶解することにより、投与液を調製した。設定用量及び投与方法について下表に示す。

用量	投与方法	動物数	採取試料
1000 mg/kg	単回経口	雄 5 匹	排泄物 (尿、糞)
200 mg/kg	単回経口	雄 2 匹	胆汁
200 mg/kg	反復経口 (1 回/日×5)	雄 2 匹	脂肪

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

採取試料；【排泄物（尿、糞）採取】5匹の雄ラットに1000 mg/kgで単回経口投与し、排泄物を5日間経時的に採取した。投与後0～72時間の糞、投与後0～48時間の尿についてクロマトグラフィー分析に供した。

【胆汁採取】2匹の胆管カニューレ処置をした雄ラットに200 mg/kgで単回経口投与し、53時間または120時間にわたって胆汁を採取し分析に供した。

【脂肪採取】2匹の雄ラットに毎日200 mg/kgで5日間連続投与し、投与終了24時間後にラットを屠殺して、腹部脂肪を採取し分析に供した。

分 析；

（申請者注）用量設定根拠；

結 果： 代謝物の同定を目的とした本試験においても、低用量（1 mg/kg）投与（資料 No. M-1.1）でみられた生体内変化と定性的には同様であった。

表 1. 試料中の代謝物<sup>1)</sup>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝経路；(申請者注) 以上の結果及び資料 No. M-1.1～M-1.4 との結果から、フルアジホップブチルのラット体内における代謝経路は以下のように想定される。

(申請者注) 投与にはラセミ体を用いたが、生体内変化で見られたフルアジホップブチル[A]及び代謝物中の光学異性体の存在比についての分析は実施せず。

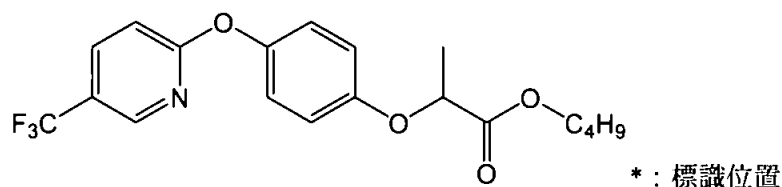
### 9.1.6 フルアジホップチルのラットにおける血中濃度試験 (資料 No. M-1.6)

#### 試験機関

報告書作成年 1981年 [GLP 対応]

供試標識化合物：<sup>14</sup>C( )-フルアジホップチル

構造式；



化学名； butyl (RS)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定理由；

供試動物： Alderley Park Wistar 系雌雄ラット、体重 150~250 g

試験方法：

飼育管理； 投与前及び試験期間中、水及び固形飼料は自由に摂取させ、温度 21±3℃、湿度 65±20%、12 時間明暗サイクル照明下の条件で飼育した。2 日以上馴化したのち、試験に供した。

投 与； <sup>14</sup>C 標識検体のエタノール溶液に非標識検体を加えて所定の比放射能としたのち、窒素ガス気流下で乾固し、経口投与用はコーンオイルに、静脈投与用はポリエチレングリコール 200 に溶解することにより、投与液を調製した。次表のように、投与液をゾンデを用いて単回経口投与または反復経口投与、あるいは、ステンレス製針付きシリンジを用いて単回静脈投与した。

投与方法	投与量 (mg/kg)	投与媒体	動物数 <sup>1)</sup>
単回静脈投与	1	ポリエチレングリコール200	雄 9 雌 9
単回経口投与	1	コーンオイル	雄 9 雌 9
反復経口投与	非標識 1×14 回 標識 1(2)×1 回 <sup>2)</sup>	コーンオイル	雄 9 雌 9 <sup>3)</sup>
単回経口投与	1000	コーンオイル	雄 8 雌 9

1) 各群は更に 3 匹ずつの 3 群 (高用量群雄においては 3 匹の 2 群と 2 匹の 1 群)に分けて、試験を実施した。

2) 雌には誤って標識検体を 2 mg/kg で投与した。

3) 雄 11 匹、雌 12 匹に非標識フルアジホップチルを 14 回投与後、うち各 9 匹に標識検体を投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試料採取及び測定；最終投与後経時的に最長 31 時間にわたり血液を摂取し、血液中のフルアジホップブチル及びフルアジホップ酸の濃度を放射化学的分析及び高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC と略記）により求めた。

また予備的に *in vitro* 実験を行なった。雄ラットの血液 1 mL に標識化合物 (35 ng, 12 mCi/mmol) を加えて 37°C でインキュベートし、150 秒後まで経時的にサンプリングして、血中のフルアジホップブチル[A] の濃度を測定した。

用量設定根拠；

結 果：

エステル加水分解；雌雄ラットいずれの実験でも、分析したいずれの血液試料中にも未変化のフルアジホップブチル[A]は検出できなかった。

表 1. 37°C の血液中におけるフルアジホップブチル[A]の分解

血中消失半減期；

非標識のフルアジホップブチル[A](1 mg/kg)を 14 日間反復経口投与したあと標識化合物 (1 mg/kg)を経口投与したときの半減期は、単回投与試験の場合と同様で、雌で 2.6 時間、雄で 38 時間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 全放射能の血中濃度推移 (1 mg/kg、単回経口投与)

表 3. 全放射能の血中濃度推移 (1000 mg/kg、単回経口投与)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 全放射能の血中濃度推移 (1 mg/kg、単回静脈投与)

表 5. 全放射能の血中濃度推移 (1 mg/kg、反復経口投与)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6. フルアジホップブチル[A]投与時における放射能の血中消失半減期 (時間)

	雄	雌
1 mg/kg 単回経口投与	33	2.7
1000 mg/kg 単回経口投与	43	9.8
1 mg/kg 単回静脈投与	26	2.7
1 mg/kg 反復経口投与 <sup>1)</sup>	38	2.6

1) 雌は最終の標識体投与のみ、用量 2 mg/kg

(申請者注) 投与にはラセミ体を用いたが、生体内変化で見られたフルアジホップブチル[A]及び代謝物中の光学異性体の存在比についての分析は実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.7 のラットにおける単回経口投与 (1.1 mg/kg)による吸収、排泄及び組織中の残留 (資料 No. M-1.7)

試験機関

報告書作成年 1981年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

供試動物： Alderley Park Wistar 系雌雄ラット  
雄 3 匹、体重 163~168 g 雌 3 匹、体重 163~166 g

試験方法：

飼育管理； 水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度  $55 \pm 5\%$ 、12 時間明暗サイクル照明下の条件で試験に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投 与；

排 泄； 投与後7日間毎日排泄物を採取したのち、ラットを屠殺し、放射化学分析に必要な組織を採取した。採取した試料は事前処理を行なったのち各々の放射能を測定して排泄率及び組織中における分布を調べた。

生体内変化；1日後までに排泄された尿及び糞試料を性別ごとに合わせ、凍結乾燥後メタノールで抽出し、TLCを用いた標準物質とのクロマトグラフィーにより代謝物を同定し、液体シンチレーションカウンターを用いて定量した。

用量設定根拠；

結 果；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 組織中における濃度<sup>1)</sup>

表 3. 試料中の放射能分布

(申請者注) 投与にはラセミ体を用いたが、生体内変化で見られたフルアジホップブチル[A]及び代謝物中の光学異性体の存在比についての分析は実施せず。

9.1.8 のラットにおける吸収、分布、排泄、代謝 (資料 No. M-1.8)

試験機関

報告書作成年 1989 年

供試標識化合物：

\*：標識位置

化学名；

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定理由；

供試動物： Wistar 系雄雌ラット

雄；7 週齢、体重 266~279 g

雌；7 週齢、体重 181 g

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度  $55 \pm 10\%$  の環境下で 1 週間以上馴化したのち、試験に供した。

投与； $^{14}\text{C}$  標識検体に所定量の非標識検体を加えたのち、コーンオイルに懸濁することにより、投与液を調製した。標識化合物を 1000 mg/kg の割合で単回経口投与した。

投与量 (mg/kg)	回数・経路等	動物数	検討項目	試料採取時間
1000	単回経口	雄 1	排泄率	尿及び呼気：投与後 4、8、24 時間、以後 24 時間毎 24~240 時間 糞：投与後 8、24 時間、以後 24 時間毎 24~240 時間
1000	単回経口	雄 1、雌 1	血液中濃度	投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、12、24 時間、24 時間毎 24~240 時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

排 泄；尿及び呼気は、投与後 4、8、24 時間、以後 24 時間毎に 240 時間まで各々採取し、糞は、投与後 8、24 時間、以後 24 時間毎に 240 時間まで採取し、排泄率を求めた。呼気中  $^{14}\text{CO}_2$  は代謝ケージに空気を連続的に通じながら、20%モノエタノールアミン水溶液を入れたトラップ 2 本に捕集し、これを上記時間ごとに交換して採取し、放射能を測定した。

血液中濃度；投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、12、24 時間、以後 24 時間毎に 240 時間まで尾静脈より採血し、血中濃度の推移を調べた。

その他；標識化合物の安定性、尿、糞、白色脂肪の分析方法等を検討した（資料 No. M-1.9 の試験を実施する為の検討）。

（申請者注）用量設定根拠；

結 果：

表 1. 雄ラットにおける尿、糞、呼気中への排泄放射能（累積値、1000 mg/kg 単回経口投与）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 雌雄ラットにおける血中の放射能濃度推移 (1000 mg/kg 単回経口投与)

表 3. 血中動態パラメーターのまとめ (1000 mg/kg 単回経口投与)

9.1.9 のラットにおける吸収、分布、排泄、代謝 (資料 No. M-1.9)

試験機関

報告書作成年 1989 年

供試標識化合物：

供試動物： Wistar 系雄雌ラット

雄；7 週齢、体重 241~280 g

雌；7 週齢、体重 173~195 g

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度  $55 \pm 10\%$ 、12 時間明暗サイクル照明下の条件で 1 週間以上馴化したのち、試験に供した。

投与； $^{14}\text{C}$  標識検体の所定量に非標識検体を加えて所定の比放射能としたのち、コーンオイルに懸濁することにより、投与液を調製した。用量を  $1000 \text{ mg/kg}$  とし、ゾンデを用いて単回経口投与した。胆汁中排泄試験では胆管カニューレ処理後、検体を単回経口投与した。

排泄率；経時的に糞及び尿を採取して各排泄率を求め、採取終了後ラットを屠殺して体内残存率を求めた。

血液中濃度；経時的に尾静脈より採血して放射能を測定し、血中濃度の推移を調べた。

胆汁排泄；胆管カニューレ処置をしたラットに投与した後、胆汁、尿及び糞を採取し、各排泄率を求めた。また、投与 48 時間後にラットを屠殺し、消化管内容物とカーカスとに分けて残存する放射能を測定し、それぞれの残存率を求めた。

組織内濃度及び分布率；投与後各採取時間において屠殺し、組織を採取して放射能を測定し、組織内濃度及び分布率を調べた。

生体内変化；上記試験から得られた試料を用いて、

液体シンチレーションカウンタ

ー (以下 LSC と略記) を用いて定量した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

(申請者注) 用量設定根拠;

試験構成; 次表のように試料を採取した。

検査項目	回数・経路等	群あたりの例数*	試料採取時間
血液中濃度	単回経口	雌雄各 5 匹	投与後 30 分、1、2、4、6、8、12、24 時間、以降 24 時間毎、雄は 240 時間まで、雌は 120 時間まで
排泄率	単回経口	雌雄各 5 匹	尿: 投与後 6、12、24 時間、以降 24 時間毎、雄は 240 時間まで、雌は 120 時間まで 糞: 投与後 12、24 時間、以降 24 時間毎、雄 240 時間まで、雌 120 時間まで
胆汁排泄	胆管カニューレ 処理後 単回経口	雌雄各 5 匹	胆汁: 投与後 2、4、6、8、12、24 及び 48 時間まで 尿: 投与後 6、12、24 及び 48 時間まで 糞: 投与後 24 及び 48 時間まで 体内残存率: 消化管内容物及びカーカス
組織分布	単回経口	雌雄各 5 匹	雄: 投与後 2、8、48、120 及び 240 時間 雌: 投与後 2、8、24、48 及び 120 時間
生体内変化	単回経口	雌雄各 3 匹	尿及び糞(排泄率): 投与後 0~72 時間 白色脂肪(組織分布): 雄は投与後 120 及び 240 時間、雌は投与後 48 及び 120 時間

\*: (申請者注) 生体内変化に別の個体を使用したか否かについては原報告書に記載なし

結 果:

排 泄:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. 雌雄ラットにおける放射能の排泄率 (累積値  $\bar{D}$ , 1000 mg/kg 単回経口投与)

血液中濃度;

表 2. 雌雄ラットにおける血中の放射能濃度推移 (1000 mg/kg 単回経口投与)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. 血中動態パラメーターまとめ (1000 mg/kg 単回経口投与)

胆汁排泄；

表 4. 放射能の累積排泄率<sup>1)</sup>

組織内濃度及び分布率；結果を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5. 雄ラットにおける組織内放射能濃度及び各組織中濃度の血漿中濃度に対する比  
(1000 mg/kg 投与)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6. 雌ラットにおける組織内放射能濃度及び各組織中濃度の血漿中濃度に対する比  
(1000 mg/kg 投与)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

生体内変化；尿中代謝物は雄雌とも概ね同等で、

表 8. 尿、糞中 (0~72 時間)における代謝物の割合

表 9. 脂肪 (雄 120、240 時間、雌 48、120 時間)における代謝物の割合



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝経路； 以上の結果から のラット体内における代謝経路は以下の如く想定される。

(申請者注) 投与にはラセミ体を用いたが、生体内変化で見られたフルアジホップブチル[A]及び代謝物中の光学異性体の存在比についての分析は実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

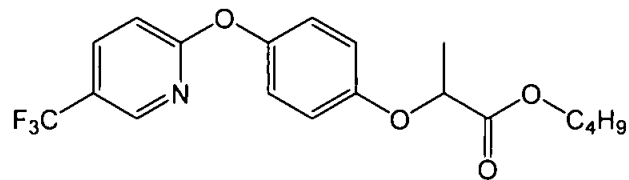
9.1.10 フルアジホップチルのイヌへの単回経口投与における吸収、排泄及び組織残留  
(資料 No. M-1.10)

試験機関

報告書作成年 1981年 [GLP 対応]

供試標識化合物：<sup>14</sup>C(Ph)-フルアジホップチル

構造式；



\*：標識位置

化学名； butyl (*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能；

放射能純度；

(申請者注) 標識位置の設定理由；

供試動物： Alderley Park ビーグル犬、27～31 週齢、雌雄各 3 匹

試験方法：

飼育管理； 水及びペレット状飼料を自由に摂取させ、温度 20℃、12 時間明暗サイクル照明下の条件で 5 日間馴化したのち、試験に供した。

投 与； <sup>14</sup>C 標識検体のエタノール溶液を非標識検体のエタノール溶液に加えて所定の比放射能としたのち、少量となるまで濃縮し、これをコーンオイルに溶解することにより、投与液を調製した。標識化合物を 1 mg/kg の割合となるようゼラチンカプセルに封入し、単回経口投与した。

排 泄； 投与後アクシデントで糞を失った 3 日後を除いて、5 日間毎日排泄物を採取したのちイヌを屠殺し、放射能化学分析に必要な組織を採取した。また血液を投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、24 時間目の各時点に採血した。

生体内変化；上記試験から得られた下表の試料を用いて、

液体シンチレーションカ

ウンターを用いて定量した。

(申請者注) 用量設定根拠；

試験構成；次表のように試料を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

用量(mg/kg)	回数・経路等	動物数	検討項目	採取試料	試料採取時間
1	単回経口	雄 3 雌 3	排泄	尿	投与後 1、2、3、4、5 日 (生体内変化は 0~1 日)
				糞*	投与後 1、2、4、5 日 (生体内変化は 0~1 日)
			血液中濃度	血液	投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、24 時間

\*:アクシデントにより 3 日目は試料なし。

結 果 :

排 泄 ; 尿および糞中への排泄は急速であり、雌に比べ雄の排泄量は僅かに少ない。

表 1. フルアジホップブチルを単回投与したイヌの尿及び糞中の放射能排泄率  
(投与量に対する%)

血液中濃度 ; イヌに経口投与したフルアジホップブチルは速やかに吸収され、血液中の放射能の急速な増加がみられた。最高濃度は投与後 0.5~2 時間に得られた。投与後 2~6 時間から放射能の血中濃度は急速に低下した。

表 2. 血液中放射能の濃度<sup>1)</sup>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織中の残留；投与 5 日後の組織中の残留は下表に示すごとく微量であった。

表 3. 組織中における濃度<sup>1)</sup>

生体内変化；投与後 1 日までの尿中代謝物の定性的分布は雌雄共に同じであった。

また、未変化のフルアジホップブチル[A]とみられる非極性代謝物が 4~5%みられた。

代謝経路；以上の結果からフルアジホップブチル[A]のイヌ体内における代謝経路は以下のよう  
に想定される。

(申請者注) 投与にはラセミ体を用いたが、生体内変化で見られたフルアジホップブチル[A]及び代謝物中の光学異性体の存在比についての分析は実施せず。

9.1.11 及びフルアジホップブチルのラットにおける 14 日間の混餌投与による  
組織残留 (資料 No. M-1.11)

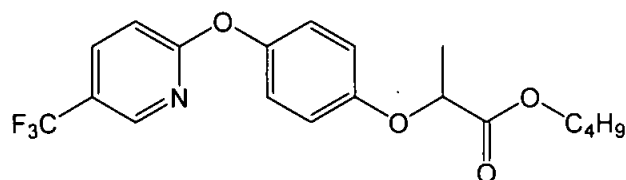
試験機関

報告書作成年 1982 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル

構造式；



\*：標識位置

化学名； butyl (*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定理由；

供試標識化合物：

(申請者注) 比放射能；

(申請者注) 放射能純度；

供試動物： Alderley Park Wistar 系ラット

雄；体重 240～280 g (投与開始時)

雌；体重 204～233 g (投与開始時)

試験方法：

飼育管理；水及び粉末飼料（試験中は被験物質を含む）を自由に摂取させ、温度 20℃、12 時間明暗サイクル照明下の条件で 11 日間馴化したのち、試験に供した。

餌の調製；供試標識化合物を乾固し、非標識検体のアセトン溶液を加えて所定の比放射能とした。これを設定濃度 30ppm となるように粉末飼料に加えて混合し、投与用飼料とした。実際の餌中測定濃度は、フルアジホップブチル又は それぞれにおいて、28ppm 及び 23ppm であった。

投 与； 供試標識化合物 ( $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル又は  $^{14}\text{C}$ ( )-) を 14 日間にわたりそれぞれ 28 ppm、23 ppm 混餌投与した。

血 液； 試験餌を取り除いた後、経時的に 24 ないし 36 時間まで、尾静脈より採血し、放射能濃度を測定した。

組織中の残留；試験餌を取り除いた後、 $^{14}\text{C}$ ( )- の餌を摂取したラットは 51.5 時間後、12、18 及び 25 日後に、 $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチルの餌を摂取したラットは 28、32、36 及び 48 時間後に屠殺し各組織を採取し、各放射能濃度を測定した。

(申請者注) 用量設定根拠；

試験構成；次表のように試料を採取した。

供試標識化合物	投与量 (ppm) *	回数・経路	動物数	採取試料	試料採取時間
$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル	28	14 日間 標識化合物を混餌 投与	雄 12 雌 12	血液	投与後 24 時間まで経時的に尾静脈採血、以降屠殺時心臓採血
				組織	投与後 28、32、36、48 時間
$^{14}\text{C}$ ( )-	23		雄 12 雌 12	血液	投与後 36 時間まで経時的に尾静脈採血、以降屠殺時心臓採血
				組織	投与後 3、12、18、25 日

\*：(申請者注) 資料 No. M-1.11 には、摂餌量の記載がない為、検体摂取量 (mg/kg/day) は算出不能であった。

結 果：

血液中濃度；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. フルアジホップブチルを投与したラットの血液中放射能濃度<sup>1)</sup>

表 2. フルアジホップブチルを投与したラットの血液中放射能濃度<sup>1)</sup>

組織中の残留；

表 3. フルアジホップブチルを 14 日間連続摂食した後のラット組織中濃度<sup>1)</sup>

表 4. フルアジホップブチルを 14 日間連続摂食した後のラット組織中濃度<sup>1)</sup>

9.1.12 ラットにおける生体内動態 (資料 No. M-1.12)  
(フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルの比較)

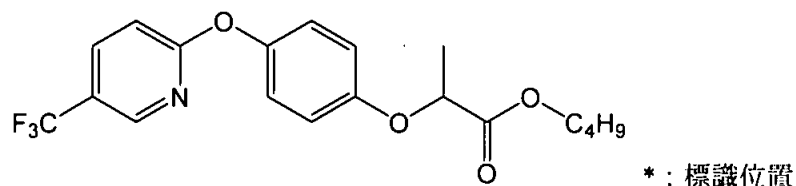
試験機関

報告書作成年 1983 年 [GLP 対応]

供試標識化合物:

$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル (以下  $^{14}\text{C}(\text{RS})$ と略記)

構造式;



化学名;                    -butyl (*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

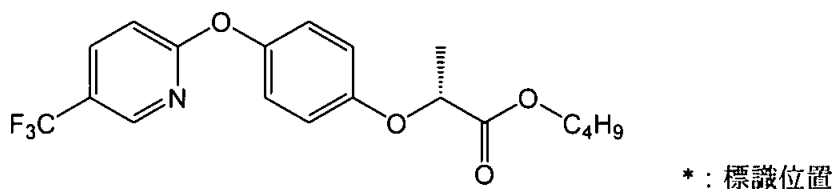
比放射能;

放射化学的純度;

(申請者注) 標識位置の設定理由;

$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル R (フルアジホップ P ブチル、以下  $^{14}\text{C}(\text{R})$ と略記)

構造式;



化学名;                    -butyl (*R*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能;

放射化学的純度;

(申請者注) 標識位置の設定理由;

供試動物: Alderley Park Wistar 系雌雄ラット、7~9 週齢

雄; 体重 178~244 g

雌; 体重 184~204 g

試験方法:

飼育管理; 水及び固形試料は自由に摂取させ、5 日間馴化した後、試験に供した。

検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ 20~22℃、相対湿度 49%~54%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投 与；  $^{14}\text{C}$  標識検体溶液及び非標識検体溶液を混ぜ合わせ、溶媒を乾固したのちコーンオイルを加えて超音波処理し、均一な分散液とした。ラット体重 1 kg 当たり 5 mL の投与溶液をガラス製シリンジにて 1 mg/kg の用量で単回経口投与した。胆汁排泄試験では、ラットに胆管カニューレ処置後、検体を同様の方法で投与した。

尿糞排泄；  $^{14}\text{C}(\text{RS})$  及び  $^{14}\text{C}(\text{R})$  の両検体を、雄は各 5 匹、雌は 3 ないし 5 匹のラットに投与し、7 日間にわたり 24 時間間隔で尿及び糞を経時的に採取した。また、追加の 2 回目試験として、 $^{14}\text{C}(\text{R})$  を投与した 5 匹の雌ラットでは、3 日間にわたって経時的に尿及び糞を採取した。

各試料は液体シンチレーションカウンター（以下 LSC と略記）で放射能を測定して排泄率を調べた。

組織分布；上記の尿糞排泄試験に用いたラットを検体投与後 7 日目に屠殺し、血液、腎臓、肝臓及び腹部の脂肪を採取した。

各試料は LSC を用いて放射能を測定し、組織中濃度を調べた。

胆汁排泄；両検体を雄各 3 匹の胆管カニューレ処置を施したラットに投与し、4 日間にわたり 24 時間間隔で胆汁、尿及び糞を経時的に採取した。

各試料は LSC で放射能を測定して排泄率を調べた。

生体内変化；上記の尿糞排泄試験で採取した尿及び糞は、検体投与後最初の 2 日間、3~4 日目及び 5~7 日目毎にまとめ合わせ、各々を溶媒で抽出した。試料中の R : S 異性体比の測定は、薄層クロマトグラフィー（以下 TLC と略記）を用いて分離・定量後、各異性体をキラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより分離測定した。

（申請者注）用量設定根拠；

試験構成；以下のように試料を採取した。

検討項目	投与検体	動物数	採取試料	試料採取時間
排泄 (1 回目)	$^{14}\text{C}(\text{RS})$	雄 5 雌 3	尿及び糞 組織	尿、糞：投与後 24 時間毎 7 日間 組織：投与 7 日後
組織分布	$^{14}\text{C}(\text{R})$	雌雄各 5		
排泄 (2 回目)	$^{14}\text{C}(\text{R})$	雌 5	尿及び糞	投与後 24 時間毎 3 日間
胆汁排泄	$^{14}\text{C}(\text{RS})$	雄 3	尿、糞及び胆汁	投与後 24 時間毎 4 日間
	$^{14}\text{C}(\text{R})$	雄 3		

結 果：

供試薬剤の R : S 異性体比； $^{14}\text{C}(\text{RS})$  又は  $^{14}\text{C}(\text{R})$  の R : S 異性体比は、それぞれ 50.6 : 49.4 及び 89.4 : 10.6 であった。

また非標識のフルアジホップブチル及びフルアジホップブチル R の R : S 異性体比は、それぞれ 48.8 : 51.2 及び 93.3 : 6.7 であった。

尿糞排泄； $^{14}\text{C}(\text{RS})$  を投与した雄ラットでは、投与後 7 日間、尿及び糞中に各々、投与量の 51.1% 及び 34.9% が排泄された。また、 $^{14}\text{C}(\text{R})$  を投与した雄ラットでは、各々 48.9% 及び 35.3% が排泄された。雌ラットでは雄ラットより排泄が速く、 $^{14}\text{C}(\text{RS})$  投与では尿及び糞中に各々投与量の 89.2% 及び 3.5%、また  $^{14}\text{C}(\text{R})$  投与では各々 74.7% 及び

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

10.7%が排泄された。雌ラットでは、 $^{14}\text{C}(\text{RS})$ より  $^{14}\text{C}(\text{R})$ 投与の方が糞中への排泄率が高かった。雄ラットにおいては、雌ラットよりも糞中への排泄率が高く、また雌ラットほどの差異はないものの、わずかながら  $^{14}\text{C}(\text{RS})$ より  $^{14}\text{C}(\text{R})$ 投与の方が糞中への排泄率が高かった。

表 1. 尿及び糞への排泄

胆汁排泄；  $^{14}\text{C}(\text{RS})$ を投与した雄ラットは、投与後 4 日間の中に胆汁中に投与量の 41.5%を排泄し、 $^{14}\text{C}(\text{R})$ 投与ラットでもほぼ同じ量 (45.7%)の排泄がみられた。両検体とも、投与後 1 日までの胆汁排泄は少なく、2 及び 3 日後に多く排泄された。

表 2. 雄性ラットにおける胆汁、尿及び糞への排泄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織分布； $^{14}\text{C}(\text{RS})$ を投与した雄ラットにおける投与7日後の組織中の濃度は、脂肪、腎臓、肝臓及び血液中で各々、0.40、0.09、0.15及び0.10 $\mu\text{g/g}$ であった。また $^{14}\text{C}(\text{R})$ を投与した雄ラットでも同様な残留濃度を示した。しかし、雌ラットでは両検体投与群とも脂肪中にわずかに検出された(0.07~0.05 $\mu\text{g/g}$ )以外は、腎臓、肝臓及び血液では検出限界以下(<0.01 $\mu\text{g/g}$ )であった。

表3. 投与7日後における組織分布<sup>1)</sup>

生体内変化；

尿；  $^{14}\text{C}(\text{RS})$ または $^{14}\text{C}(\text{R})$ を投与した雄及び雌ラットとも、

糞；  $^{14}\text{C}(\text{RS})$ 又は $^{14}\text{C}(\text{R})$ を投与した雄ラットでは、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 雄ラットにおける尿中放射能分布 (投与量あたりの%)及びフルアジホップ酸の R : S 異性体比

表 5. 雌ラットにおける尿中放射能分布 (投与量あたりの%)及びフルアジホップ酸の R : S 異性体比

表 6. 糞中放射能分布 (投与量あたりの%)及びフルアジホップ酸の R : S 異性体比

9.1.13 ラットにおける血中濃度比較試験 (資料 No. M-1.13)  
(フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルの比較)

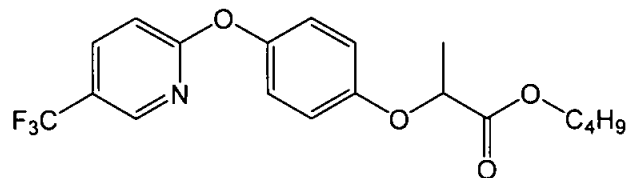
試験機関

報告書作成年 1983 年 [GLP 対応]

供試標識化合物:

$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル (以下  $^{14}\text{C}(\text{RS})$ と略記)

構造式;



\* : 標識位置

化学名;                    -butyl (*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

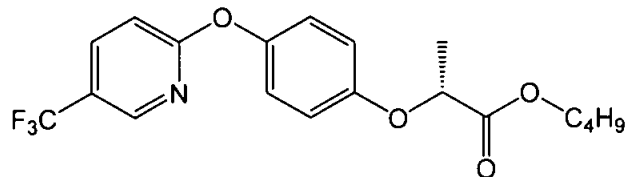
比放射能;

放射化学的純度;

(申請者注) 標識位置の設定理由;

$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル R (フルアジホップ P ブチル、以下  $^{14}\text{C}(\text{R})$ と略記)

構造式;



\* : 標識位置

化学名;                    -butyl (*R*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能;

放射化学的純度;

(申請者注) 標識位置の設定理由;

供試動物: Alderley Park Wistar 系雌雄ラット、7~9 週齢、体重 180~220 g

試験方法:

飼育管理; 試験動物は 1 グループ 15 匹ずつ (うち 3 匹は予備又はコントロール群)の雄 2 グループ、雌 2 グループに分け、ラット用代謝ケージに收容した。試料及び水は自由に与え、温度 20~22℃、12 時間明、12 時間暗の状態 で 6 日間馴化した後、試験に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投 与；<sup>14</sup>C 標識検体と非標識検体を混ぜ合わせ、溶媒を乾固したのちコーンオイルを加えて超音波処理し、均一な分散液とし、ナイロン製カテーテルのついたガラス製注射器を用いて用量 1 mg/kg で単回経口投与した。

(申請者注) 用量設定根拠；

血液試料の採取；ラットに検体を投与後、雄は 1、4、7 及び 24 時間後に雌は 1、4、7 及び 12 時間後に halothaneBP により屠殺し、血液試料は心臓穿刺により採取した。採取した血液はヘパリン処理した試験管に移し、分析まで 4℃で保存した。

供試薬剤の分析；供試薬剤の純度及び R : S 異性体比の測定は薄層クロマトグラフィー及び高速液体クロマトグラフィー (以下 HPLC と略記)を用いて行った。血液試料中の全放射能濃度 (フルアジホップ酸換算)の測定は、血液試料の一部を燃焼して生成した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を捕集し、これを液体シンチレーションカウンターにより測定して算出した。

#### 結 果：

供試薬剤の R : S 異性体比；<sup>14</sup>C(RS)又は <sup>14</sup>C(R)の R : S 異性体比は、それぞれ 50.6 : 49.4 及び 89.4 : 10.6 であった。

また非標識のフルアジホップブチル及びフルアジホップブチル R の R : S 異性体比は、それぞれ 48.8 : 51.2 及び 93.3 : 6.7 であった。

血液中濃度；雄ラットの場合、各測定時点における血液中の放射能濃度は、投与した両薬剤とも概ね同じように推移した。放射能の最高濃度は、<sup>14</sup>C(RS)又は <sup>14</sup>C(R)を投与したラットの血液中でそれぞれ 2.25 µg/g 及び 2.54 µg/g (フルアジホップ酸換算)であった。両供試薬剤とも、HPLC 実測による血液中のフルアジホップ酸の濃度は、放射能データから計算した値に近いものであり、その最高濃度は <sup>14</sup>C(RS)で 2.22 µg/g、<sup>14</sup>C(R)投与で 1.52 µg/g であった。

<sup>14</sup>C(RS)又は <sup>14</sup>C(R)のいずれを投与したかに関係なく、フルアジホップ酸は雄ラットの血液から同じような速度で排泄された。

また、いずれを投与した場合も R 異性体 [E]の血中濃度は同様に推移した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. 血液中のフルアジホップ酸濃度及び R : S 異性体比 (雄)

表 2. 血液中のフルアジホップ酸濃度及び R : S 異性体比 (雌)

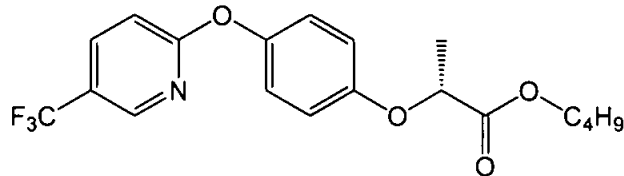
9.1.14 ラットにおける血漿中濃度比較試験(資料 No. M-1.14)  
(フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルの比較)

試験機関

報告書作成年 1998 年

供試標識化合物(I) :  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル R (フルアジホップ P ブチル)

構造式 ;



化学名 ;  $^{14}\text{C}$ -butyl (*R*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

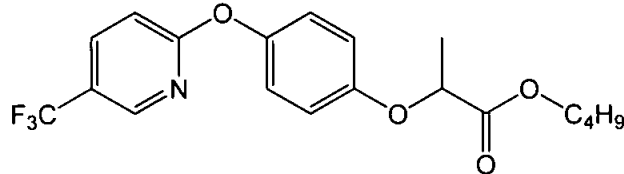
比放射能 ;

光学異性体比 ; R : S = 97 : 3

(申請者注)放射化学的純度 ;

供試標識化合物(II) :  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル

構造式 ;



化学名 ;  $^{14}\text{C}$ -butyl (*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能 ;

光学異性体比 ; R : S = 50 : 50

(申請者注)放射化学的純度 ;

(申請者注) 標識位置の設定理由 ;

供試動物 : Alpk ; APfSD (Wistar 由来) 雌雄ラット、各群 3 匹  
体重 ; 雄 200~220 g、雌 160~180 g

試験方法 :

飼育管理 ; 温度  $22 \pm 3$  °C、湿度 30~70 %、12 時間明暗サイクル照明下の条件で飼育した。試験開始前 14 日間馴化したのち、試験に供した。投与前 15.5 時間前から投与後 6 時間後までは絶食とした。

投 与 ;  $^{14}\text{C}$  標識検体のエタノール溶液に非標識検体を加えて所定の比放射能としたのち、窒



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

素ガス気流下で乾固し、コーンオイルに溶解し、用量 200 mg/kg の投与液を調製した。  
この投与液をラット体重あたり 4 mL/kg となるよう単回強制経口投与した。

試料採取及び測定；投与後経時的に最長 24 時間にわたり（15、30 分、1、2、3、4、5、6、12、24 時間後）、各時点において雌雄 3 匹ずつを心臓採血にて屠殺した。血液中の各親化合物、R 体及び S 体-フルアジホップ酸の濃度を高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC と略記）により求めた。血液は、エステラーゼ阻害剤であるパラキソン入りのリチウム/ヘパリン採血管に採取したのち、遠心分離し血漿を得た。血液及び血漿試料は -70℃ で保存した。分析に際し血漿に等量のアセトニトリルを混合し、タンパク質沈殿後、遠心し上清を得た。フルアジホップ酸と親化合物の R および S-光学異性体の濃度を決定するため、この上清をキラルカラム D-PGC を用いて HPLC 分析に供した。

（申請者注）用量設定根拠；

結 果： フルアジホップ P ブチル又はフルアジホップブチルを 200 mg/kg 用量でラットに経口投与すると、

雌雄それぞれの、経時的な血漿中のフルアジホップ酸の両光学異性体の濃度及び異性体比を表 1 に示す。フルアジホップブチル投与群と、フルアジホップ P ブチル投与群ともに、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. 血漿における R-及び S-フルアジホップ酸の濃度及び異性体比

9.1.15 フルアジホップ P ブチルのラットにおける血中濃度比較試験 (資料 No. M-1.15)  
(強制経口投与および混餌投与での全身暴露の比較)

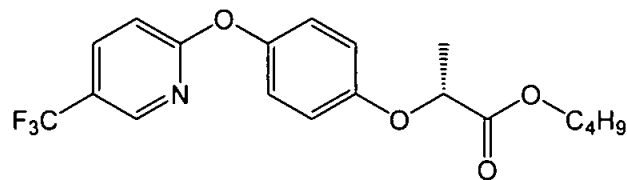
試験機関

報告書作成年 2003 年

供試標識化合物：

$^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル R (フルアジホップ P ブチル)

構造式；



化学名；                    -butyl (*R*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能；

光学異性体比；           R : S = 98.7 : 1.3

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定理由；

供試動物： Alpk ; APfSD (Wistar 由来) 雌雄ラット

強制経口投与群 (雄 54 匹、雌 45 匹)、体重 189~323 g (投与時)

混餌投与群 (雄 27 匹、雌 27 匹)、体重 203~317 g (投与時)

試験方法：

飼育管理； 試験動物はラット用ケージに 1 ケージあたり最大 3 匹までで分けて収容し、少なくとも 5 日間馴化した。馴化期間中及び試験期間中、試料及び水は自由に与え、温度 22 ± 3°C、相対湿度 30~70% に設定し、最低 15 回/時間の換気回数、12 時間明暗サイクル照明下の条件で飼育した。

投与用量； 強制経口投与群 (1、10、100 mg/kg 体重あたり)、混餌投与群 (10、100、1000 ppm 摂餌中濃度) を設定した。

用量設定根拠；

投 与； (強制経口投与群) 必要量の  $^{14}\text{C}$  標識検体と非標識検体を混ぜ合わせ、コーンオイルを加えて投与液を作成した。各用量の投与液を容量 10 mL/kg 体重で単回強制経口投与した。

(混餌投与群) 必要量の  $^{14}\text{C}$  標識検体と非標識検体のエタノール溶液を粉末飼料の一部に添加し、減圧下にて溶媒を除去し、残りの粉末飼料と混ぜあわせ調製した。この  $^{14}\text{C}$ -粉末飼料をラットに 24 時間摂餌させ、その後は通常の粉末飼料を与えた。混餌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与群の実際の平均検体摂取量 (mg/kg/day)は下記表中に示す。

回数・経路等	投与量	性・動物数	検討項目	試料採取時間
単回強制経口投与	1 mg/kg	雄 18	血液・血漿中濃度 組織中濃度	血液*1・組織*2： 雄；投与後 15、30 分、1、2、3、4、6、8、10、12、24、30*3、48 時間 雌；投与後 15、30 分、1、2、3、4、6、8、10、12、24 時間
		雌 15		
	10 mg/kg	雄 18		
		雌 15		
	100 mg/kg	雄 18		
		雌 15		
混餌投与 (24 時間)	10 ppm (0.939 mg/kg/day)	雄 9	血液・血漿中濃度	血液*1： 雄；投与後 1、2、4、6、8、12、18、24、30、36、48、72 時間 雌；投与後 1、2、4、6、8、12、18、24、30、36、48 時間
	10 ppm (0.756 mg/kg/day)	雌 9		
	100 ppm (9.43 mg/kg/day)	雄 9		
	100 ppm (6.93 mg/kg/day)	雌 9		
	1000ppm (94.4 mg/kg/day)	雄 9		
	1000 ppm (80.5 mg/kg/day)	雌 9		

\*1 血液は各時点 3 匹より採取した。

\*2 組織は 10 時間までは 1 匹、それ以降は 3 匹から採取した。

\*3 血液のみ採取

試料の採取；ラットに検体を投与後、強制経口投与群は上記表に記載した各時点で 3 匹から採血 (屠殺ラットは心臓より、それ以外は尾静脈より約 0.5 mL 採血)した。また屠殺したラットからは、臓器(肝臓、腎臓、脂肪、眼球、下垂体、精巣、精巣上体、卵巣、子宮)を採取した。混餌投与群は、雌雄それぞれ 3 匹×3 群に分け、1、2、4、6、8、12、18、24、30、36、及び 48 時間後並びに雄のみ 72 時間後に、計画した 1 群 (3 匹)ずつから採血した。雄の 18、48 及び 72 時間後、雌の 18、36 及び 48 時間後の群は心臓採血にて屠殺し、その他の時点は尾静脈より約 0.5 mL を採血した。血液は、エステラーゼ阻害剤 (パラキソン)及びヘパリン処理した試験管に採取し、血液の一部を放射能測定に供した。残りの血液試料は遠心後、血漿を採取した。

分 析；

結 果：(申請者注) 本試験に供したフルアジホップブチル R は R 異性体のみで構成されたが、本試験は異性体変化を検討した試験ではなかった。そのため本抄録では各成分について異性体の区別はないものとして表示した。

血漿中濃度；強制経口投与群及び混餌投与群、また雌雄いずれにおいても、ほとんどの時点において血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度に比して低く、また同じように推移した。

強制経口投与群及び混餌投与群の血漿中放射能濃度推移の結果を表 1 及び 2 に示す。

強制経口投与群の血漿中放射能濃度は、投与後 12 時間後まで雌雄で類似していた。雌では、24 時間後までに経時的に速やかにバックグラウンド値まで減衰した。雄の血漿中濃度の最大値は、1、10、100 mg/kg 投与群で、各々 4.75、43.0、237  $\mu\text{g/g}$  (フルアジホップ P ブチル換算) であり、AUC (0-24 時間後) は、80.6、810、4290  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{g}$  であった。雌の血漿中濃度の最大値は、1、10、100 mg/kg 投与群で、各々 3.45、40.8、228  $\mu\text{g/g}$  であり、AUC (0-24 時間後) は、42.1、511、3129  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{g}$  であった。混餌投与群の血漿中放射能濃度は、全ての用量群で雌より雄が高く、このことは AUC (0-24 時間後) 値の差となって反映されており、混餌投与後の親化合物とその代謝物の全身性暴露は雄の方が大きかった。また、雄では最高用量では血漿中放射能濃度が投与用量に比例して増加しなかった。雄の血漿中濃度は、投与 24 時間後に最高濃度に達し、10、100、1000 ppm 投与群で、各々 4.20、39.8、208.0  $\mu\text{g/g}$  であった。また AUC (0-24 時間後) は、10、100、1000 ppm 投与群で、それぞれ 60.1、547、3354  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{g}$  であった。雌においては、血漿中濃度は投与 6~18 時間後に最高濃度に達し、10、100、1000 ppm 投与群でそれぞれ 0.53、5.04、48.8  $\mu\text{g/g}$  であった。血漿中濃度はその後速やかに減衰した。また、AUC (0-24 時間後) は、それぞれ 9.9、85、895  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{g}$  であった。

フルアジホップ P ブチルの投与方法の違いにより血漿中濃度を比較すると、雄においては、強制経口投与群と混餌投与群の全身性暴露は類似したものだったが、雌では、強制経口投与群に比して混餌投与群の方が、全身性暴露が顕著に低い結果となった。

組織中濃度；強制経口投与群の放射能の組織中濃度の平均値は、投与後 12 時間後までは雌雄で類似していた。最高濃度用量 (100 mg/kg) の雄の脂肪、および雌雄の下垂体を除いては、ほとんどの組織中放射能濃度は、血漿の放射能推移に類似したものだった。残留放射

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

能は肝臓、腎臓、下垂体の順に高かった。最も低濃度だったのは、雌雄の眼球と、雌の脂肪であった。

表 1. 強制経口投与群における血漿中放射能濃度推移

(フルアジホップP プチル換算  $\mu\text{g/g}$ )

採取時点(時間)	雄			雌		
	投与用量 (mg/kg)			投与用量 (mg/kg)		
	1	10	100	1	10	100
0.25	0.09	1.09	10.3	0.05	0.64	6.94
0.5	0.18	20.9	24.5	0.19	2.09	20.7
1	0.41	4.15	42.7	0.50	4.35	43.4
2	1.08	10.6	91.3	0.76	8.89	84.8
3	1.40	14.7	132	1.15	13.3	129
4	1.90	20.0	153	1.96	14.3	138
6	3.49	28.8	202	2.05	28.1	220 <sup>*1</sup>
8	3.68	43.0	187	3.24	24.5	228
10	4.39	40.5	233	3.45	32.0	183
12	4.75	42.7	237	2.71	40.8	195
24	3.09	36.8	152	0.06	1.17	7.34
30	3.73	36.9	116	—	—	—
48	2.38	23.8	51.9	—	—	—
AUC(0-24 時間)	80.6	810	4290	42.1	511	3129
Tmax(時間)	12	8	12	10	12	8
Cmax( $\mu\text{g/g}$ )	4.75	43.0	237	3.45	40.8	228

数値は3匹の平均値 (\*<sup>1</sup>は2匹の平均値)

AUC単位: フルアジホップP プチル換算量  $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$

—: 試験計画なし

原報告書には、全血中放射能濃度及び血漿中フルアジホップ酸[D]濃度についても表の記載があるが、血漿中放射能濃度と同じように推移していることから、各群の血漿中放射能濃度のみを記載した。

表 2. 混餌投与群における血漿中放射能濃度推移

(フルアジホップ P ブチル換算  $\mu\text{g/g}$ )

採取時点(時間)	雄			雌		
	投与用量 (ppm)			投与用量 (ppm)		
	10	100	1000	10	100	1000
1	0.08	1.71	<13.8	0.14	1.13	16.4
2	0.40	5.63	<7.94	<0.14	<0.03	23.8
4	1.20	9.51	69.0	0.35	3.03	44.7
6	1.36	15.3	85.4	0.53	4.64	41.8
8	2.00	20.0	139	0.38	3.02	35.8
12	3.34	26.3	168	0.52	5.04	40.6
18	3.83	29.4	190	0.49	3.97	48.8
24	4.20	39.8	208	0.37	3.46	22.4
30	3.48	27.1	158	0.06	0.47	4.33
36	2.43	35.2	121	0.04	0.25	1.43
48	3.64	23.7	115	0.02	0.07	1.10
72	1.58	26.0	64.9	—	—	—
AUC(0-24)	60.1	547	3354	9.9	85	895
Tmax(時間)	24	24	24	6	12	18
Cmax( $\mu\text{g/g}$ )	4.20	39.8	208.0	0.53	5.04	48.8

数値は 3 匹の平均値

AUC 単位：フルアジホップ P ブチル換算量  $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$

—：試験計画なし

原報告書には、全血中放射能濃度についても表の記載があるが、数値は低い血漿中放射能濃度と同じように推移していることから、各群の血漿中放射能濃度のみを記載した。

表 3. 強制経口投与 (1 mg/kg) 群における組織中放射能濃度推移

(フルアジホップ P ブチル換算  $\mu\text{g/g}$ )

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 強制経口投与 (10 mg/kg)群における組織中放射能濃度推移  
(フルアジホップ P ブチル換算  $\mu\text{g/g}$ )

表 5. 強制経口投与 (100 mg/kg)群における組織中放射能濃度推移  
(フルアジホップ P ブチル換算  $\mu\text{g/g}$ )

血液及び血漿中の放射能を経時的に測定し、強制経口投与群と混餌投与群とで全身暴露の比較を行い、強制経口投与群については、組織中の放射能も経時的に測定した。フルアジホップ P ブチルの投与方法の違いによる全身性暴露の比較の結果、雄においては、強制経口投与群と混餌投与群の全身性暴露は類似したものだったが、雌では、強制経口投与群に比して混餌投与群の方が、全身性暴露が顕著に低い結果となった。さらに、混餌投与群では雌雄で全身性暴露の程度に性差を示した。また、血漿中に検出された主要代謝物は

であった。



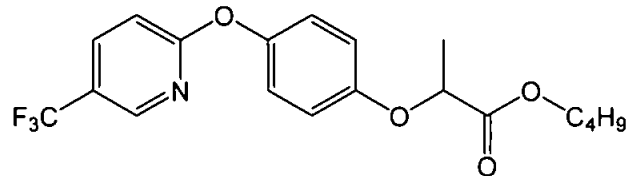
9.1.16 フルアジホップブチルのマウス単回投与後における吸収、排泄及び組織中の残留  
(資料 No. M-1.16)

試験機関

報告書作成年 1992 年

供試標識化合物 (I) :  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル (以下、 $^{14}\text{C}$ ( )と略記)

構造式 ;



\* : 標識位置

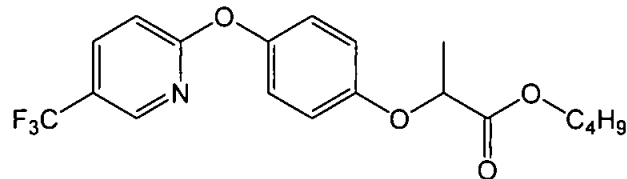
化学名 ; butyl (*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試標識化合物 (II) :  $^{14}\text{C}$ ( )-フルアジホップブチル (以下、 $^{14}\text{C}$ ( )と略記)

構造式 ;



\* : 標識位置

化学名 ; butyl (*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

(申請者注) 標識位置の設定理由 ;

供試動物 : Alderley Park 雌雄マウス (成獣、体重 25-32 g)

試験方法：

投与群の設定；投与群として下記の群を設定した。

群	投与量 (mg/kg)	投与標識体	マウス性	動物数 (匹)	採取試料
A	1	$^{14}\text{C}$ ( )	雄	3	尿・糞：24 時間おきに投与 7 日後まで 組織：全血、肝臓、 腎臓、腹部脂肪
B	1	$^{14}\text{C}$ ( )	雌	3	
C	150	$^{14}\text{C}$ ( )	雌	6	尿・糞：投与 24、 48 時間後
D	150	$^{14}\text{C}$ ( )	雌	6	

用量設定根拠；

動物の飼育；マウスは金属網床の代謝ケージで飼育し、少なくとも投与 24 時間前より馴化させた。

飼育環境は室温  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度  $55 \pm 5\%$ 、明暗 12 時間ずつサイクルを維持し、試験期間を通じて餌と水は自由に摂取させた。

投 与；投与液は媒体にトウモロコシ油を用いて、投与用量 5 mL/kg として調製し、単回強制経口投与した。実際の投与液の濃度は下記の表の通りであった。

使用投与群	使用標識体	濃度 (mg/mL)	放射能濃度 (MBq/mL)
A, B	$^{14}\text{C}$ ( )	0.2	0.40
C	$^{14}\text{C}$ ( )	30	0.46
D	$^{14}\text{C}$ ( )	30	0.38

試料の採取；低用量投与群については、尿及び糞は薬剤投与後 24 時間おきに 7 日目まで採取した。

飼育容器は採取時に水で洗浄し、洗浄液は尿と合わせた。投与動物は 7 日目に過剰麻酔で屠殺し、心臓採血した後、肝臓、腎臓、腹部脂肪を採取した。尿及び血液は即日で放射能を測定し、固体試料は  $-20^\circ\text{C}$  にて分析まで保存した。

高用量投与群については、尿及び糞を投与後 0-24 時間と 24-48 時間で採取した。残余の組織やカーカスは分析しなかった。

放射能の測定；投与液、尿については、そのまま液体シンチレーションカウンター（以下、LSC と略記）にて測定した。糞は凍結乾燥後にすり潰し、全血は磨砕し、組織及びカーカスは水を加えて破碎均質化した後に燃焼し、発生した  $^{14}\text{CO}_2$  をカクテルに吸収させ、LSC で測定した。

代謝物の分析；

試験結果：

排泄； 雌雄マウスに対する 1 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( ) 投与群における排泄結果を下記の表に示す。その結果、投与後 48 時間までの総投与放射能に対する排泄率は、雄で尿中へ 28.2%、糞中へ 51.6%であった。一方、雌では尿中へ 46.0%、糞中へ 33.4%であり、わずかな性差が見られたものの、ラットにおいて見られたような顕著なものではなかった。なお、7 日目までの総排泄量は雄では 97.7%、雌では 94.5%であり、性差は見られなかった。

表 1. 雌雄マウスに対する 1 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( ) 投与群における排泄率  
(投与放射能に対する%)

一方、雌マウスに対する 150 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( ) 及び  $^{14}\text{C}$ ( ) 投与群における排泄を調べた結果、投与後 2 日間までの総投与放射能に対する排泄率は、 $^{14}\text{C}$ ( ) 投与群で尿中へ 17.3%、糞中へ 26.3%、 $^{14}\text{C}$ ( ) 投与群で尿中へ 13.3%、糞中へ 12.2%であった。  
(申請者注：原報告書では 150 mg/kg 投与群の排泄結果は文章記載のみで、結果の詳細については記載が無かった)

組織残留； 雌雄ラットに対する 1 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( ) 投与群における、7 日目の屠殺時の各組織中残留放射能 (フルアジホップブチル換算)濃度を下記の表に示す。全血中濃度は雄で 0.01 ppm 未満、雌で 0.02 ppm と低濃度であり、肝臓及び腎臓においても低濃度であった。最も高い濃度を示したのは腹部脂肪であり、雄で 0.93 ppm、雌で 1.39 ppm であった。また、残余の組織であるカーカスの放射能残留量は、雄で投与量の 2.8%、雌で同 2.6% が残留しており、体内に残留した放射能は主に体脂肪に存在すると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 雌雄マウスにおける 1 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( )標識投与群の組織中濃度  
(フルアジホップブチル[A]換算 ppm)

組織	雄	雌
肝臓	0.02	0.02
腎臓	0.05	0.09
腹部脂肪	0.93	1.39
全血	0.007	0.02

試料からの放射能抽出率；

尿； 各投与群の尿試料を凍結乾燥後にメタノール抽出した結果、放射能回収率は 74.6%から 96.5%であった。さらに、酸加水分解後のエーテル抽出での放射能回収率は試料中放射能の 82.1%から 95.2%であった。

糞； 各投与群の糞試料を凍結乾燥後にメタノール抽出した結果、放射能回収率は 90.2%から 94.5%であった。さらに、酸加水分解後のエーテル抽出での放射能回収率は試料中放射能の 56.4%から 74.2%であった。

(申請者注：原報告書には詳細なデータ記載はなく、投与群毎の数値の対応は不能)

雌雄マウスへの低用量  $^{14}\text{C}$ ( )投与群における代謝物分析；

尿； 雌雄マウスに対する 1 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( )投与群の投与後 0-48 時間採取の尿における、TLC による代謝物分析の結果を下記の表に示す。

糞； 雌雄マウスに対する 1 mg/kg  $^{14}\text{C}$ ( )投与群の投与後 0-48 時間採取の糞における、TLC による代謝物分析の結果を下記の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. 低用量  $^{14}\text{C}$ ( )投与群の尿及び糞における代謝物分析 (試料中放射能に対する%)

雌マウスへの高用量  $^{14}\text{C}$ ( )および  $^{14}\text{C}$ ( )投与群における代謝物分析；

尿； 雌マウスに対する 150 mg/kg 投与群の投与後 0-48 時間採取の尿における、TLC による代謝物分析の結果を下記の表に示す。

糞；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 高用量  $^{14}\text{C}$ ( )および  $^{14}\text{C}$ ( )投与群における代謝物分析 (試料中放射能に対する%)

代謝経路； フルアジホップブチル[A]はマウス体内において

マウスにおける想定代謝経路

(申請者注)

- ・ 原報告書に代謝経路の記載は無いが、結果から申請者が作成した。
- ・ 生体内変化で見られた代謝物の光学異性体の存在比についての分析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.17 の胆管カニューレ挿入ラットにおける胆汁排泄 (資料 No.M-1.17)

試験機関

報告書作成年 2002 年

供試標識化合物

\* : 標識位置

化学名 ;

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

(申請者注) 標識位置の設定理由 ;

供試動物 : Wistar Hannover 系ラット (HanBrl:WIST)

雄 4 匹、8 週齢、平均体重約 250g

試験方法 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

放射能の測定；

代謝物分析；

試験結果：

胆汁排泄；

表 1. 投与後の胆管カニューレ挿入ラットにおける胆汁排泄



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝物分析；

尿； 0・24 時間の尿中の放射性成分を TLC で分析した結果、

表 2. 尿中の放射性残留物の分析結果

胆汁； 0・24 時間採取の胆汁中の放射性成分を TLC で分析した結果、

表 3. 胆汁中の放射性残留物の分析結果