

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。

8.11.2.9 粉剤の白試料 モルモットにおける皮膚感作性試験－Buehler 法 (資料 No. TF-2.9)

試験機関

報告書作成年 1989 年 [GLP 対応]

検体純度： フロンサイド粉剤の白試料
鉱物性微粉及び界面活性剤等

試験動物： Hartley 系雌モルモット、試験開始時 5～6 週齢、体重 290.3～348.3 g、1 群 10 匹

試験期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで 30 日間

試験方法： Buehler 法に準じて試験した。投与開始前に動物の腹側部の適用部を剃毛した上で、感作および惹起ともに検体 0.3 g を 6 時間閉塞貼付した。

感 作： 予備試験の結果から、100%の検体 0.3 g を 2 cm 角の広さに 7 日間間隔で 3 回、それぞれ 6 時間貼付適用した。

惹 起： 予備試験の結果から、100%の検体 0.3 g を 2 cm 角の広さに 6 時間貼付適用した。

試験項目： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に惹起部位を観察し、その皮膚反応を部位毎に以下の基準に従って採点し、群平均反応評点を求めると共に、検体群と検体対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して皮膚感作性を評価した。

皮膚反応評価基準

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
軽度またはまばらな紅斑	1
中等度の紅斑	2
強度の紅斑及び浮腫	3

試験結果： 結果を次表に示した。

検体群及び検体対照群ともに紅斑等の皮膚反応は全く認められなかった。

一方、陽性対照の DNCB 群では全例に軽度ないし中等度紅斑が認められたのに対し、DNCB 対照群では何れの動物においても紅斑は認められなかった。

結 論： 以上の結果から、フロンサイド粉剤の白試料は皮膚感作性を有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

白試料の皮膚感作性試験結果

群	投与濃度 (%)		動物数	皮膚反応 評点	観察時間ごとの反応動物数	
	感作	惹起			24 時間	48 時間
検体	100	100	10	0	10	10
				1	0	0
				2	0	0
				3	0	0
				平均評点	0	0
検体対照	0 (蒸留水)	100	10	0	10	10
				1	0	0
				2	0	0
				3	0	0
				平均評点	0	0
陽性対照 DNCB	0.1	0.1	10	0	0	2
				1	6	6
				2	4	2
				3	0	0
				平均評点	1.4	1.0
DNCB 対照	0 (オリーブ油)	0.1	10	0	10	10
				1	0	0
				2	0	0
				3	0	0
				平均評点	0	0

DNCB : 2,4-dinitrochlorobenzene

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。

8.11.3 SC 剤

8.11.3.1 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-3.1)

試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

検体純度： フロンサイド SC

供試動物： CD (SD)系ラット、1 群雄雌各 6 匹、投与時 6 週齢、
体重雄 189~210 g、雌 131~149 g

試験期間： 単回投与後 14 日間観察

試験方法： 検体は注射用水を用いて懸濁し、10 mL/kg の容量で一晩絶食後に経口投与した。
対照群には注射用水のみ同様に投与した。

試験項目： 臨床症状及び生死を 14 日間観察。投与直前、投与 7 及び 14 日後に体重を測定。
死亡動物及び観察終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡	なし
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雄雌共に 投与直後に発現、1 日後に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 <5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状としては、投与群で雄雌共に下痢が投与直後に観察されたが、雄雌共に投与 1 日後までに回復した。また、雌 1 例に自発運動の減少が投与 60 分後に観察された。体重は、雄の投与 7 日後が低値であったが、14 日後には回復した。他に異常は認められなかった。

剖検所見では、雄雌共に主要な組織器官に特記すべき変化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石原産業株式会社にある。

8.11.3.2 マウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-3.2)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

検体純度： フロンサイド SC

供試動物： CD-1系マウス、1群雄雌各6匹、投与時6週齢、
体重雄 27.4~33.3 g、雌 22.4~25.8 g

試験期間： 単回投与後 14日間観察

試験方法： 検体は注射用水を用いて懸濁し、10 mL/kgの容量で約3時間絶食後に経口投与した。
対照群には注射用水のみ同様に投与した。

試験項目： 臨床症状及び生死を14日間観察。投与直前、投与7及び14日目に体重を測定。
死亡動物及び観察終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雄 投与後60分後に発現し、3時間後に消失 雌 投与後60分後に発現し、6時間後に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 <5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状では投与群で雄雌共に下痢が投与60分後に観察されたが、雄では投与3時間後、雌では6時間後までに回復した。他に異常は認められなかった。
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化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石原産業株式会社にある。

8.11.3.3 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-3.3)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

検体純度： フロンサイド SC

供試動物： CD (SD)系ラット、1群雄雌各6匹、投与時雄7雌10週齢、
体重 雄 242~271 g、雌 216~238 g

試験期間： 単回投与後14日間観察

試験方法： 投与前日に刈毛・剃毛した背部中央に、4×5 cm のリント布に、注射用水を用いて所定の濃度にした検体を塗布し、24時間貼付した。対照群には注射用水のみ同様に投与した。

試験項目： 臨床症状及び生死を14日間観察。投与直前、投与7及び14日後に体重を測定。死亡動物及び観察終了時に全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共 0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雄 投与後2日目に発現、 投与後3日目までに消失 雌 異常症状なし
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

雌雄共に中毒症状は観察されず、体重推移、剖検所見における異常は認められなかった。

また、投与部位の皮膚において、投与群の雄1例に紅斑が投与後2日目に認められたが、投与後3日目までに消失した。他に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.3.4 ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. TF-3.4)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

検体純度： フロンサイド SC

供試動物： CD (SD)系ラット、1群雄雌各5匹、投与時6週齢、
体重 雄 207.1~216.9 g、雌 157.5~170.4 g

試験期間： 単回 (4時間)暴露後14日観察

試験方法： 検体を1.38、2.17 mg/Lの濃度となるように混合させた空気を100 L/分の流量で、動物を収容した暴露室 (容積380 L)に導入して4時間に亘り全身暴露した。

試験項目： エアロゾル濃度、同粉体粒度分布等の暴露条件を実測し、空気力学的質量中位径 (MMAD)を算出した。動物については次のように観察及び測定を行った。

設定濃度 (mg/L)	21.71	72.22
実際濃度 (mg/L)	1.38	2.17
粒子径分布 (%) ¹⁾		
>11.0(μm)	8.36	9.57
7.0~11.0	16.17	16.43
4.7~7.0	34.25	31.63
3.3~4.7	27.25	26.78
2.1~3.3	10.83	11.23
1.1~2.1	2.79	4.00
0.65~1.1	0.37	0.38
0.43~0.65	0	0
<0.43	0	0
空気力学的質量中位径 (μm)	5.27	5.28
吸入可能な粒子 (<7 μm)の割合 (%)	75.5	74.0
チェンバー容積 (L)	380	
チェンバー内通気量 (L/分)	100	
暴露条件	エアロゾル 4時間 全身暴露	

¹⁾：暴露開始1及び3時間後の測定の平均値

観察・検査項目：暴露中及び暴露終了後10、30、60分、2時間、以降毎日2回14日まで中毒症状及び生死を観察した。

体重は暴露開始直前、暴露終了後1、3、5、7、10及び14日目に測定した。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

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。

試験結果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	1.38、2.17
LC ₅₀ (mg/L)	雄 2.17 雌 2.17
死亡開始及び終了時間	雄 投与終了後1日目に発現 雌 死亡例なし
症状発現及び消失時間	雄雌共に暴露後に発現～脱毛、被毛の汚れを除いて7日目までに消失
毒性徴候の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雄 < 1.38 雌 < 1.38
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雄 1.38 雌 2.17

死亡率

設定濃度 (mg/L)		21.71	72.22
実測濃度 (mg/L)		1.38	2.17
死亡数/供試数	雄	0/5	2/5
	雌	0/5	0/5

中毒症状として、暴露終了直後から、自発運動の低下、被毛湿潤・汚れ、鼻吻・口腔周囲の汚れ、紅涙跡、また一部の動物で呼吸音の異常、下腹部被毛の湿潤・汚れ、頸背部被皮の汚れ・膠着及び脱毛がみられた。死亡例では死戦期に腹臥、腹式呼吸、閉眼及び振戦がみられた。生存例では、脱毛を除いて7日目までに回復した。体重は全群に投与後1日目に体重低下を示す動物がみられたが、7日目までに回復した。

死亡例の肉眼的病理検査では鼻汁、気管内白色泡沫、肺の暗赤色又は暗色斑・収縮不全、肝臓の暗色化、脾臓の退色などがみられたが、生存例では頸背部脱毛が2.17 mg/L群の雌1例でみられた以外、特に異常は認められなかった。

結 論： 検体の空気力学質量中位径は5.27～5.28 μmであり、エアロゾルはその約75%が7 μm以下の粒径を有し、吸入可能と判断された。4時間暴露の結果、LC₅₀値は雄雌共2.17 mg/L以上と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.3.5 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. TF-3.5)

試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

検体純度： フロンサイド SC
組成： フルアジナム原体
水、界面活性剤等

供試動物： 日本白色種雄ウサギ、適用時 10 週齢、体重 2.0~2.6 kg、1 群 6 匹

試験期間： 単回適用 14 日後まで観察

試験方法： 試験には製剤そのままを用い、0.1%希釈液は注射用水で希釈した。
動物の背部皮膚に、右側には検体 0.5 mL を塗布したリント布 (2×3 cm) を適用し、
半閉塞貼付した。左側にはリント布のみを貼付し無処理対照区画とした。4 時間暴露
後にパッチを除去し、皮膚に残った検体を水でぬらしたガーゼで拭き取った。

観察項目： 暴露終了の 1, 24, 48, 72 時間及び 7, 9, 11, 14 日後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、試験指針 (59 農蚕第 4200 号) に従って採点し皮膚一次刺激性インデックス (PCI) を求めて皮膚刺激性を評価した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点を次に示した。

薬物	刺激性変化	最高 評点*	暴露時間後の平均評点							
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	9 日	11 日	14 日
検体原液	紅斑/痂皮	4	1.0	2.0	1.8	1.5	0	0	0	0
	浮腫	4	1.0	1.0	1.3	0.8	0	0	0	0
	合計		2.0	3.0	3.1	2.3	0	0	0	0
	PII		2.63				/	/	/	/
0.1% 希釈液	紅斑/痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計		0	0	0	0	0	0	0	0

*：判定基準の最高評点

PII：Primary Irritation Index

パッチ除去 1~72 時間後に紅斑及び浮腫 (評点 1~3) が観察された。また、試験 7 日目以降に鱗屑がみられた。0.1%希釈液貼付皮膚及び対照皮膚に紅斑及び浮腫の形成は認められなかった。

結論： 以上の結果から、フロンサイド SC はウサギの皮膚に対して一次刺激性があり、その程度は中等度と判断された。また、0.1%希釈液はウサギの皮膚に対して一次刺激性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.3.6 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料 No. TF-3.6)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

検体純度： フロンサイド SC
組成： フルアジナム原体
水、界面活性剤等

供試動物： 日本白色種雄ウサギ、18匹、適用時 10 週齢、体重 2.1~2.5 kg

試験期間： 単回適用 9 日後まで観察

試験方法： 試験には製剤そのままを用い、0.1%希釈液は注射用水で希釈した。

試験方法： 検体 0.1 g を左眼に適用し、6 匹を非洗浄群、3 匹を洗浄群-1 として適用 2~3 分後に微温湯で洗眼し、残りの 3 匹を洗浄群-2 として適用 24 時間後に洗浄を行った。また 0.1%希釈液は 6 匹の非洗浄群を設けた。右眼は全て無処理対照とした。

観察項目： 適用の 1、24、48、72、96 時間後及び 7 日、9 日後に角膜、虹彩ならびに結膜の刺激性変化を観察し、Draize (1959)の基準に従って採点し AFNOR (1982)の基準に基づいて刺激性を評価した。

試験結果： 結果を次表に示した。

非洗浄群； 2/6 例に投与 24~72 時間にわたり、角膜混濁、虹彩の充血・腫脹、結膜の発赤・浮腫が観察された。

洗浄群； 投与 2~3 分後洗眼群では 3/3 例に投与 1 時間後に結膜の発赤 (評点 1)がみられたのみであったが、投与 24 時間後洗眼群では投与 24~48 時間にわたり 2/3 例に虹彩の充血・腫脹、結膜の発赤・浮腫が観察された。

0.1%希釈液非洗浄群；

全例の角膜、虹彩及び結膜に刺激性反応は認められなかった。

結論： 以上の結果から、フロンサイド SC はウサギの眼粘膜に対して一次刺激性を有すると判定された。この刺激性は、投与 2~3 分後の洗浄により明らかに軽減された。また、0.1%希釈液はウサギの眼粘膜に対して一次刺激性を有しないと判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

フロンサイド SC の眼一次刺激性試験結果

群 (動物数)	観察項目	最高 評点*	観察時間ごとの平均評点					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	9 日
非洗眼群 (6 匹)	角膜混濁 程度	4	0	0.3	0.3	0.3	0	0
	面積	4	0	1.3	1.3	1.3	0	0
	虹 彩	2	0	0.3	0	0	0	0
	結膜 発赤	3	1.0	1.3	0.8	0.3	0	0
	浮腫	4	0	2.0	0.7	0.7	0.2	0
	分泌物	3	0	1.0	0.5	0	0	0
加重評点の平均	110	2	17	11	26	0.3	0	
洗浄群-1 (3 匹)	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0	0	0
	面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0
	結膜 発赤	3	1	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	分泌物	3	0	0	0	0	0	0
加重評点の平均	110	2	0	0	0	0	0	
洗浄群-2 (3 匹)	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0	0	0
	面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0.7	0.3	0.3	0	0
	結膜 発赤	3	1.0	1.3	1.3	0.7	0	0
	浮腫	4	1.3	0.7	0.7	0	0	0
	分泌物	3	0	1.0	0.7	0	0	0
加重評点の平均	110	2	11	5	3	0	0	
0.1% 希釈液 非洗浄群 (6 匹)	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0	0	0
	面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0
	結膜 発赤	3	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	分泌物	3	0	0	0	0	0	0
加重評点の平均	110	0	0	0	0	0	0	

(1) 表中の値は、各部位の評点の合計を匹数で割った平均値である。

(2) 加重評点の平均は次の様に各動物の時間毎の合計評点を算出し、それを平均したのものである。

各動物の時間毎の合計評点 = (角膜の混濁程度の評点 × その面積の評点 × 5) + (虹彩の評点 × 5)
+ [(結膜発赤の評点 + 結膜浮腫の評点 + 分泌物の評点) × 2]

* : 判定基準の最高評点

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。

8.11.3.7 モルモットにおける皮膚感作性試験－Buehler 法 (資料 No. TF-3.7)

試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

検体純度： フロンサイド SC
組成： フルアジナム原体
水、界面活性剤等

供試動物： Hartley 系雌モルモット、1 群 20 又は 5 匹、試験開始時 5 週齢、体重 306～377 g

試験期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで 30 日間

試験方法： Buehler 法に準じて試験し、検体は水で希釈して用いた。投与開始前に動物の腹側部の適用部を剃毛した上で、感作および惹起ともに検体 0.4mL を 6 時間閉塞貼付した。

感 作： 予備試験の結果から、検体の 25%液 0.4mL を 2cm 角の広さに 7 日間間隔で 3 回、それぞれ 6 時間貼付適用した。陽性対照の DNCB は 0.4%流動パラフィン液を同様に適用した。

惹 起： 予備試験の結果から、検体の 5%液 0.4mL を 2cm 角の広さに 6 時間貼付適用した。陽性対照の DNCB は 0.2%流動パラフィン液を同様に適用した。

試験項目： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に惹起部位を観察し、その皮膚反応を部位毎に以下の基準に従って採点し感作陽性率を求めて皮膚感作性を評価した。

皮膚反応評価基準

皮膚反応の程度	評点
紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑	0.5
軽度の紅斑	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑 (浮腫の有無を問わない)	3

陽性皮膚反応：1 以上

試験結果： 結果を次表に示した。

検体群； 貼付除去 48 時間後の観察で陽性皮膚反応 (軽度～中等度の紅斑)を示す動物が 4/20 例認められ、感作率は 20%であった。

検体対照群；皮膚反応は認められなかった。

陽性対照 (DNCB)群；

貼付除去 24 及び 48 時間後の観察で陽性皮膚反応 (軽度～中等度の紅斑)を示す動物が 5/5 例認められ、感作率は 100%であった。

DNCB 対照群；皮膚反応は認められなかった。

結 論： 以上の結果から、本試験条件下においてフルアジナム SC の皮膚感作性は陽性であると判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

フロンサイド SC の皮膚感作性試験結果

群	投与濃度 (%)		動物数	皮膚反応 評点	観察時間ごとの反応動物数		感作陽性率 (%)
	感作	惹起			24 時間	48 時間	
検 体	25	5	20	0 0.5 1 2 3	12 6 1 1 0	10 6 3 1 0	4/20 (20%)
検体対照	0 (注射用水)	5	20	0 0.5 1 2 3	20 0 0 0 0	18 2 0 0 0	
陽性対照 DNCB	0.4	0.2	5	0 0.5 1 2 3	0 0 3 2 0	0 0 3 2 0	5/5 (100%)
		0 (流動ハ ⁺ ライン)		0 0.5 1 2 3	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	0/5 (0%)
DNCB 対照	0 (流動ハ ⁺ ライン)	0.2	5	0 0.5 1 2 3	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	
		0 (流動ハ ⁺ ライン)		0 0.5 1 2 3	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	0/5 (0%)

DNCB : 2,4-dinitrochlorobenzene

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. 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	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9.1.1	M-1.1	動物体内に おける代謝	ラット 雌雄	吸収・分布・排泄 ¹⁴ C ¹⁴ C 0.54 及び 49.8 mg/kg 1 回	尿よりも糞に多量に排泄され、1 日 以内に投与量の 2/3 以上が排泄され た。組織中の残留は肝臓・脂肪・ 腎臓で高かった。尿中には微量の 親化合物以外に 15 種類の代謝物が あった。	(1985)	423
9.1.2	M-1.2	動物体内に おける代謝	ラット 雌	胆汁排泄 ¹⁴ C 49.8 mg/kg 1 回	尿・糞・胆汁へ 2-18%、39-68%、 16-37%がそれぞれ排泄された。経 口投与した多くは腸管から吸収さ れ胆汁とともに十二指腸へ排泄さ れる。	(1987)	426
9.1.3	M-1.3	動物体内に おける代謝	ラット 雌	糞・尿・胆汁排泄 ¹⁴ C 54.2 又は 49.8 mg/kg 1 回	尿・糞中代謝試験では投与した放射 能の 3.1%が尿へ、84.7%が糞へ排 泄され、また胆汁排泄試験では胆 汁中へ 25.1%排泄された。	(1987)	428
9.1.4	M-1.4	動物体内に おける代謝	ラット 雌	 ¹⁴ C		(1986)	433
9.1.5	M-1.5	動物体内に おける代謝	ラット 雄	吸収・分布・排泄 血中濃度 ¹⁴ C 0.5 及び 50 mg/kg 1 回	糞中 70%以上、尿中 1.5%以下が排 泄された。組織分布では肝臓に最 も高い放射能が認められた。血液 中濃度は投与後 6 時間が最高濃度 であり、その後減少した。全身 オートラジオグラムで分布を調べ た。	(1988)	434
9.1.6	M-1.6	動物体内に おける代謝	ラット 雌：単回 雄：反復	単回投与 反復投与 ¹⁴ C 0.5 及び 50 mg/kg 1 回及び反復	雄ラットは尿中に 6.7%、糞中に 91.4%が排泄された。血液中濃度は 投与後 2 時間に最高濃度を示し、 斬減した。組織内分布は肝臓の褐 色脂肪に最も高い放射能が認めら れた。全身オートラジオグラムで 分布を調べた。雄ラットにおける 反復投与の結果は吸収、分布及び 排泄いずれも単回投与と相違は認 められなかった。	(1989)	439

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済み。

<代謝分解試験一覧表 (2)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9.1.7	M-1.7	動物体内に おける代謝	ラット 雌雄	吸収・分布・排泄 予備試験 ¹⁴ C ¹⁴ C 0.5 及び 50 mg/kg 1 回 [GLP 対応]	投与された放射能のほとんどが糞 中へ排泄され、48 時間以内に投与 量の 80%以上が体外へと排泄され た。尿中には 3%以下が排泄され、 また呼気への排泄は 0.1%以下で あった。	(1993)	447
9.1.8	M-1.8	動物体内に おける代謝	ラット 雌雄	血中濃度 ¹⁴ C 0.5 及び 50 mg/kg 1 回 [GLP 対応]	血液中濃度は低用量では投与後 6 時間、高用量では 8~10 時間で最 大となり、その後減少した。半減 期は高用量で 27~32 時間であり、 低用量では二相性を示し、最終相 での半減期は 39~42 時間であっ た。性別による差はみられなかつ た。	(1994)	451
9.1.9	M-1.9	動物体内に おける代謝	ラット 雌雄	吸収・分布・排泄 ¹⁴ C 0.5 及び 50 mg/kg 1 回 [GLP 対応]	放射能は投与 48 時間後には、86~ 91%が体外へ排泄された。主要な 排泄経路は糞であり、糞中へは 88%以上、尿中へは 4.3%以下が排 泄された。投与 168 時間後の組織 中分布では、肝臓、腎臓、脂肪で 比較的高い放射能が認められた。	(1994)	455
9.1.10	M-1.10	動物体内に おける代謝	ラット 雌雄	反復投与 ¹⁴ C 0.5 mg/kg 15 回反復 (非標識 14 回 + 標識 1 回) [GLP 対応]	最終投与 24 時間後屠殺群では 84% が、同 168 時間後屠殺群では 93% が糞中に排泄された。尿中への排 泄は少なく、1~4%が排泄され た。組織内分布においては、24 時 間後屠殺群では肝臓、脂肪及び腎 臓で高く、また 168 時間後屠殺群 では、雌雄の肝臓、腎臓、雄の脂 肪で高かった。	(1994)	459
9.1.11	M-1.11	動物体内に おける代謝	ラット 雄	胆汁排泄 ¹⁴ C 0.5 及び 50 mg/kg 1 回 [GLP 対応]	低用量および高用量群において、 尿・糞・胆汁へ 1~2%、48~ 61%、25~33%が、それぞれ排泄 された。経口投与した放射能の 29 ~39%が腸管から吸収され、その うちの多くが胆汁とともに十二指 腸へと排泄されることが示唆され た。	(1995)	464
9.1.12	M-1.12	動物体内に おける代謝	ラット 雌雄	¹⁴ C ¹⁴ C [GLP 対応]		(1994, 1995)	468

<代謝分解試験一覧表 (3)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9.1.13	M-1.13	動物体内に おける代謝	ラット 雄	胆汁排泄 ¹⁴ C 2 mg/kg 1回	尿・糞・胆汁へ 0.9%、48%、44% が、それぞれ排泄された。経口投 与した放射能の 49%が腸管から吸 収され、そのうちの多くが胆汁と ともに十二指腸へと排泄されこと が示唆された。	(2006)	474
9.1.14	M-1.14	動物体内に おける代謝	ラット 雌	胆汁排泄 ¹⁴ C 2 mg/kg 1回	尿・糞・胆汁へ 4%、49%、40% が、それぞれ排泄された。経口投 与した放射能の 48%が腸管から吸 収され、そのうちの多くが胆汁と ともに十二指腸へと排泄されこと が示唆された。	(2006)	476
参考 9.1.15	M-1.15A M-1.15B	動物体内に おける代謝	ヤギ 雌	分布・排泄 ¹⁴ C ¹⁴ C 19.9 又は 19.5 mg/ 動物/日 (餌中濃度として 13.4 又は 9.14 ppm) 4回 [GLP 対応]	主要な排泄経路は糞で 73~75%が 糞(含消化管内容物)へ排泄された。 また尿からは 9~12%が排泄され た。乳汁には 0.3~0.6%が含まれ、 可食部には合計 1.7~2.2%が残留し ていた。	(1994)	478
参考 9.1.16	M-1.16	動物体内に おける代謝	ニワトリ 雌	分布・排泄 代謝物構造解析 ¹⁴ C ¹⁴ C 1.2 mg/動物/日 (餌中濃度として 10 ppm) 4回 [GLP 対応]	放射能の大部分(111~113%)が排泄 物中へ排泄された。体内には合計 2.6~2.9%が残留しており、うち卵 中には 0.4~0.6%が含まれていた。	(1995)	487

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。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁

<代謝分解試験一覧表 (5)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9.2.1	M-2.1	植物体内に おける代謝	いんげん	予備検討 ¹⁴ C ¹⁴ C	親化合物と予想代謝物等の分離に 最適な薄層クロマトグラフィー条 件を設定した。極性物質の酵素分 解及び加水分解を行ったが変化は 認められなかった。	(1987)	503
9.2.2	M-2.2	植物体内に おける代謝	いんげん 幼植物	幼植物試験 ¹⁴ C ¹⁴ C 葉面塗布 水耕根部処理 100 µg/plant 1回	葉面塗布での内部移行は処理放射 能の 1%程度であった。水耕根部処 理で茎葉部への移行は少なかっ た。根部内部への移行は処理放射 能の 33~47%であった。	(1987)	505
9.2.3	M-2.3	植物体内に おける代謝	いんげん 成熟植物	成熟植物試験 ¹⁴ C ¹⁴ C 葉・葉面塗布 土壌処理 3 mg/plant 1回	葉・葉面塗布での内部移行は僅か であり大部分は洗浄液で除かれた。 土壌処理でも茎葉葉・根への移行は 少なかった。	(1987)	512
9.2.4	M-2.4	植物体内に おける代謝	ぶどう	圃場試験 ¹⁴ C ¹⁴ C 散布 1 kg/ha 3回	ぶどう果肉中の放射能濃度は 1.28 ~1.60ppm、親化合物は 0.30~ 0.61ppm 残留していた。	(1985)	522
9.2.5	M-2.5	植物体内に おける代謝	ぶどう 果実	モデル試験 ¹⁴ C 注入 10 ppm	上記ぶどう圃場試験で 1 つの 10% 以上の不明代謝物が検出されたの で、これを確認するためぶどうに フルアジナムを注入し、7日後まで 保存し、代謝物等を調査した。	(1989)	524

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済み。

<代謝分解試験一覧表 (6)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9.2.6	M-2.6	植物体内に おける代謝	ぶどう	圃場試験 ^{14}C ^{14}C 散布 750 g/ha 2回 [GLP 対応]	ぶどう果実の抽出放射能濃度は 0.55~0.96ppm、抽出残渣中の放射 能濃度は 0.61~0.85ppm、ぶどう 果実中のフルアジナム濃度は 0.12 ~ 0.36ppm、 また、最も極性の高い画分の放射能 濃度は 0.026~0.045ppm で、放射 能は糖に組みこまれていると考え られた。	(1995)	527
参考 9.2.7	M-2.7	加工食品 残留試験	ワイン	ワイン分析 ^{14}C ^{14}C ワイン発酵 自然流出ワイン 圧搾ワイン [GLP 対応]	自然流出ワイン中の放射能濃度は 0.41~0.54ppm、圧搾ワイン中の放 射能濃度は 0.73ppm、であった。 ワイン 発酵中の $^{14}\text{CO}_2$ 及び放射性揮発 物の生成は極少量であった。	(1995)	533
9.2.8	M-2.8	植物体内に おける代謝	ばれいしょ	ポット試験 ^{14}C ^{14}C 散布 430~505 g/ha 4回 [GLP 対応]	ばれいしょ塊茎中の総残留放射能 は極めて少なく 0.025ppm 以下、 その内フルアジナム濃度は 0.001ppm 以下 また、放射能の多 くは生体成分中に取りこまれてお り、澱粉から 0.005~0.012ppm 検 出された。	(1997)	536
9.2.9	M-2.9A M-2.9B	植物体内に おける代謝	ばれいしょ	圃場試験 ^{14}C ^{14}C 散布 600 g/ha 4回 [GLP 対応]	ばれいしょ中の総残留放射能は 0.069~0.072ppm 程度であり、	(1991) (1992)	541

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。

<代謝分解試験一覧表 (7)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9.2.10	M-2.10	植物体内に おける代謝	らっかせい	ポット試験 ¹⁴ C ¹⁴ C 茎葉散布 560 g/ha 4回 [GLP 対応]	らっかせい子実中の総残留放射能 は最高 1.22 ppm であった。放射能 はスクロース、脂肪酸及びタンパ ク質中へ組み込まれており、フル アジナム又は基本構造を有する代 謝物は未検出であった。	(1995)	550
9.2.11	M-2.11	植物体内に おける代謝	りんご	圃場試験 ¹⁴ C ¹⁴ C 散布 600 g/ha 4回 [GLP 対応]	りんご中の総残留放射能は 1.9～ 2.8 ppm であった。	(1996)	556

<代謝分解試験一覧表 (8)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9.3.1	M-3.1	土壌中における代謝等	18 Acres (砂壤土) Frensham (壤質砂土)	土壌分解 ^{14}C ^{14}C 添加 1 kg/ha 相当	半減期は処理濃度、温度等条件で異なり 4~165 日であった。土壌結合放射能は各種の溶媒抽出によるにもかかわらず、水溶性として残った。	(1985)	563
9.3.2	M-3.2	土壌中における代謝等	Lily field (粗砂土) Frensham (壤質砂土) 18 Acres (砂壤土) Gore Hill (埴壤土)	土壌 TLC ^{14}C 添加 1 kg/ha 相当	土壌薄層プレートからの溶出液に微量検出されたが、溶脱距離はアトラジン (6~11 cm) に比較して 1cm 以下であった。	(1985)	575
9.3.3	M-3.3	土壌中における代謝等	18 Acres (砂壤土) Frensham (壤質砂土)	土壌カラム溶脱 ^{14}C ^{14}C 添加 1 kg/ha 相当	土壌カラムに降雨量 66 cm で 9 週間での溶出液は 0.0027 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下でカラムの頂点部位に 87% が残っていた。	(1985)	579
9.3.4	M-3.4	土壌中における代謝等	OECD 分類のタイプ 2,3,4,5,7 に相応する 5 土壌(火山灰土壌含む)	土壌吸脱着 添加 0.8~50 ppb	Hatzenbeler, Oregon, Dock Road、栃木及び宮崎土壌を用いて実施した。 Kd 値は 53.4~136.7 Koc 値は 1409~4591 K _F 値は 20.9~123.0 K _{Foc} 値は 950~2711	(2003)	583
9.3.5	M-3.5	土壌中における代謝等	茨城畑土壌 (砂壤土) 安城畑土壌 (埴壤土)	土壌吸脱着 添加 0.13, 0.063 ppm	Kd 値は 590~820 (茨城、腐植質火山灰土壌)、143~158 (安城、鉍質土壌) であった。Koc 値は 11200~15600 であり、強い土壌吸着性が認められた。	(1988)	590

資料 No. が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済み。

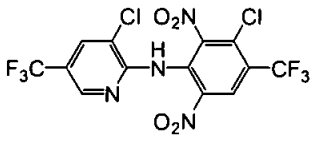
<代謝分解試験一覧表 (9)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9.4.1	M-4.1	水中に おける 分解等	pH 5, 7, 9 緩衝液	加水分解 ¹⁴ C ¹⁴ C 添加 0.005 ppm	pH 5 ではほとんど加水分解されな かった。分解は pH 7,9 で起こり半 減期は 42 日と 5.6 日であった。	(1985)	592
9.4.2	M-4.2	水中に おける 分解等	太陽光 pH 5, 7, 9 緩衝液	光分解 ¹⁴ C ¹⁴ C 添加 0.002~ 0.012 ppm	無菌的、自然光の条件で半減期は pH 5 で 2 日、pH 9 で 3 日、pH 6 で 2 日であった。	(1985)	595
9.4.3	M-4.3	水中に おける 分解等	人工光 河川水	光分解 添加 0.05 ppm	滅菌河川水中における半減期は 18.1 時間であり、東京における太 陽光下での換算半減期は 64.0 時間 と推定された。	(2003)	598
9.4.4	M-4.4	水中に おける 分解等	人工光 自然水	光分解 ¹⁴ C ¹⁴ C 添加 0.05 mg/L 25℃	滅菌自然水中における半減期は平 均 1.45 日であり、東京における太 陽光下での換算半減期は 0.377 日 と推定された。	(2004)	600
9.4.5	M-4.5	ガラス表面 における 分解	人工光 ガラス表面	光分解 ¹⁴ C 塗布 20 µg/2 cm ²	上記ぶどう圃場試験で 1 つの 10% 以上の不明代謝物が検出されたの で、これを確認するために行った。	(1989)	605
9.5.1	M-5.1	生物濃縮性 試験	ブルーギル・ サンフィッシュ (<i>Lepomis macrochirus</i>)	流水式 ¹⁴ C ¹⁴ C ¹⁴ C 1.0 µg/L 20~21℃	¹⁴ C フルジナム: BCF _{ss} =1090、BCF _k =1018±96 ¹⁴ C フルジナム: BCF _{ss} =960、BCF _k =827±60 全試験期間を通じて、薬剤処理区 及び溶媒対照区ともコイは正常に 生育し、死亡または異常な挙動を 示す個体は認められなかった。	(1994)	607

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済み。

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。

〔代謝分解物一覧表〕

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	フルジタム	3-chloro- <i>N</i> -(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro- <i>p</i> -toluidine	

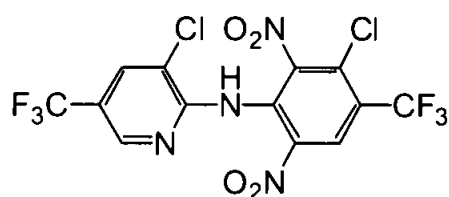
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化 学 名	構 造 式

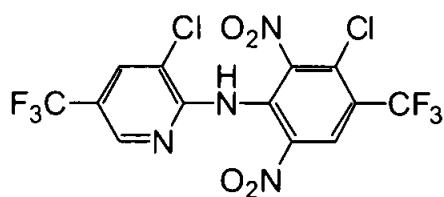
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

〔代謝分解試験に使用した標識化合物について〕

(I) ^{14}C 標識体 - 略称 ^{14}C -()-フルアジナム



(II) ^{14}C 標識体 - 略称 ^{14}C -()-フルアジナム



9.1 動物体内運命に関する試験

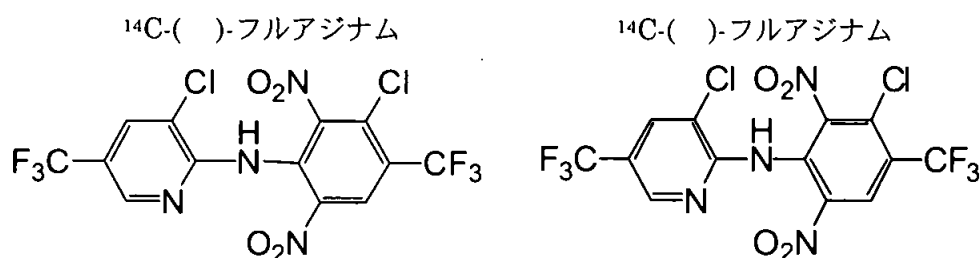
9.1.1 ラットにおける代謝試験—その1

(ラットにおける ^{14}C - 及び ^{14}C - フルアジナムの経口投与による分布、分解及び排泄) (資料 No. M-1.1)

試験機関

報告書作成年 1985 年

供試標識化合物



標識位置 : [^{14}C] [^{14}C]

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

化学名 : 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物

Tif: RAI f (SPF)系ラット雄雌 体重 180~190 g

薬剤投与群 雄雌各 2 匹 (投与量及び標識化合物別各群雄雌各 2 匹)、合計 8 匹

対照群雄雌各 1 匹

試験方法

飼育管理 : 試験期間中、尿、糞、呼気をそれぞれ経時的に採取できる代謝ケージに収容し、投与前 18 時間は絶食させたが、それ以降は餌及び飲料水は自由に摂取させた。

投与溶液 : 検体をポリエチレングリコール/エタノール (5/2, v/v)に溶解し、0.5 mg/kg 投与群用として 0.14~0.15 mg/mL、50 mg/kg 投与群用として 14.3 mg/mL の溶液を調製した。

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。

投与方法： ラット 1 匹当たり投与溶液 0.7 mL を、胃カテーテルを用いて単回経口投与した。投与量は両標識計 8 匹の平均値で、低用量投与で 0.54 mg/kg、高用量投与で 49.8 mg/kg であった。

用量設定根拠：

排泄： 薬剤投与後 7 日間に亘り尿、糞及び呼気を経時的に採取し、液体シンチレーション計測器 (以下 LSC と略記) を用いて総放射能を測定し、排泄率を調べた。

組織分布： 薬剤投与 7 日後にラットを屠殺し、脾臓、肝臓、脂肪、腎臓、筋肉、血液、脳、心臓、肺、生殖器などの組織を採取し、LSC を用いて総放射能を測定し、組織中における分布を調べた。

生体内変化： 尿、糞については、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、高電圧電気泳動分析などで代謝物を分離、同定した。

試験結果

排泄： 薬剤投与後 1 日以内に両投与群とも投与量のほぼ 2/3 が糞より排泄された。さらに 7 日後 (ただし呼気は 3 日後まで) には、投与量のそれぞれ 2~4%、85~95%、0.1% 以下が尿、糞、呼気より排泄された。

組織分布： 組織中の残留傾向は、投与量によりやや異なった。すなわち、0.5 mg/kg 投与群では性別、標識位置との関係は認められず肝臓、脂肪、腎臓を除いた他の組織中の残留は極少量であった。一方、50 mg/kg 投与群では、組織中の残留は、投与量の増加に伴いやや高い傾向を示した。

生体内変化： 尿中から 代謝物が見出され、すべてがフルアジナムより高極性であった。雄雌間で多少の定量的な差が認められた以外、性別、標識間における定性的な差は見られなかった。糞中でも

、定性的には同一であった。投与量のそれぞれ 5~9% (50 mg/kg 投与) 及び 1% 以下 (0.5 mg/kg 投与) を未変化のフルアジナムが占めた。

尿及び糞への排泄

排泄区分	0.5 mg/kg 投与群				50 mg/kg 投与群			
	¹⁴ C-		¹⁴ C-		¹⁴ C-		¹⁴ C-	
経過日数	1 日後	7 日後	1 日後	7 日後	1 日後	7 日後	1 日後	7 日後
尿	3.2	4.1	1.6	2.5	1.5	2.4	1.5	2.5
糞	79.3	> 85.0	82.5	95.0	73.2	90.9	72.7	90.9
呼気	<0.1	< 0.1*	0.1	0.1*	<0.1	0.1*	<0.1	0.1*

数値は投与量に対する%、4 匹の平均値 (ただし、0.5mg/kg 投与群の糞は 1 匹の値)

* : 呼気は 3 日後までの合計値

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。

フルアジナム低用量投与時における組織中放射能濃度 (7日後)

組織	¹⁴ C-		¹⁴ C-		組織	¹⁴ C-		¹⁴ C-	
	雄	雌	雄	雌		雄	雌	雄	雌
脾臓	0.003	0.005	0.003	0.005	肺	0.002	0.006	0.003	0.004
肝臓	0.017	0.020	0.009	0.016	睾丸	<0.001	—	<0.001	—
脂肪	0.004	0.020	0.006	0.017	卵巣	—	0.008	—	0.008
腎臓	0.008	0.015	0.007	0.012	膵臓	0.002	0.005	<0.002	0.005
筋肉	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	胃	<0.001	0.003	<0.001	0.003
血液	0.002	0.005	0.003	0.005	小腸	0.002	0.003	<0.001	0.003
脳	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	大腸	0.002	0.003	<0.001	0.003
心臓	0.002	0.005	0.002	0.004	カーカス	<0.001	0.003	<0.001	0.003

数値はフルアジナム相当 ppm

フルアジナム高用量投与時における組織中放射能濃度 (7日後)

組織	¹⁴ C-		¹⁴ C-		組織	¹⁴ C-		¹⁴ C-	
	雄	雌	雄	雌		雄	雌	雄	雌
脾臓	0.134	0.291	0.298	0.223	肺	0.150	0.322	0.284	0.251
肝臓	1.041	1.855	2.376	1.279	睾丸	0.052	—	0.110	—
脂肪	0.516	1.318	0.971	1.261	卵巣	—	0.529	—	0.393
腎臓	0.705	1.378	1.242	1.071	膵臓	0.132	0.283	0.263	0.216
筋肉	0.053	0.150	0.103	0.107	胃	0.091	0.243	0.193	0.174
血液	0.160	0.314	0.323	0.257	小腸	0.098	0.228	0.246	0.225
脳	0.035	0.125	0.062	0.100	大腸	0.118	0.260	0.255	0.226
心臓	0.137	0.466	0.268	0.332	カーカス	0.098	0.260	0.197	0.223

数値はフルアジナム相当 ppm

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。

9.1.2 ラットにおける代謝試験—その2

(経口投与したラットにおける[U-¹⁴C]

標識フルアジナムの胆汁排泄)

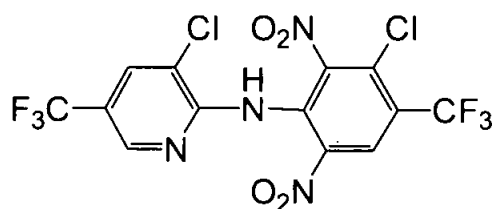
(資料 No. M-1.2)

試験機関

報告書作成年 1987 年

供試標識化合物

¹⁴C-()-フルアジナム



標識位置： []-¹⁴C]

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

化学名 : 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物 Tif: RAI f (SPF)系雌ラット 約 10 週齢 体重約 230 g

試験方法

飼育管理 : 胆管をカニューレ処置したラットを代謝ケージに入れ、試験期間中飼料と水を自由に与えた。

投与溶液 : 検体をポリエチレングリコール/エタノール混液 (5/2, v/v)に溶解し、16.03 mg/mL の溶液を調製した。

投与方法 : ラット 1 匹当たり投与溶液 0.7 mL を、胃カテーテルを用いて単回経口投与した。実際の投与量は 4 匹の平均で 49.8 mg/kg であった。

排泄 : 薬剤投与後 48 時間に亘り、胆汁、糞及び尿を経時的に採取した。胆汁及び尿は直接液体シンチレーション計測器 (以下 LSC と略記)を用い、糞はサンプルオキシダイザーで燃焼し、発生した CO₂ を捕集して、LSC を用いて放射能を測定し、排泄率を調べた。

組織中残留 : 薬剤投与後 48 時間後にラットを屠殺し、血液、肝臓及びカーカスを採取した。各試料はサンプルオキシダイザーで燃焼し、発生した CO₂ を捕集して LSC を用いて放射能を測定し、組織中の残留を調べた。

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。

試験結果

- 排泄： 薬剤投与後 48 時間までに投与量の 2~18%、39~68%及び 16~37%が、夫々尿、糞及び胆汁へ排泄された。この結果から、経口投与した多くの部分が腸管から吸収され胆汁とともに十二指腸へ排泄されることを示した。実際の吸収は、胆汁及び腎臓からの排泄量に動物体内に残存している量を加えて概算すると平均で 40%以上であった。
- 組織中残留： 薬剤投与 48 時間後のラット血液、肝臓及びカーカス中の放射能 (フルアジナム換算)の濃度の平均値は、夫々 1.5 ppm、8.1 ppm 及び 3.3 ppm であった。これは投与量の 0.16%、0.66%及び 11.39%に相当した。

物質収支の概要 (投与量に対する%)

動物番号	84205	84207	84208	84210	平均
胆汁 0-3 hr	0.41	1.17	1.18	0.42	0.80
3-6 hr	0.78	1.39	0.97	0.44	0.90
6-12hr	7.06	12.24	3.79	2.14	6.31
12-24hr	11.53	14.28	7.12	4.28	9.30
24-36hr	6.94	4.93	5.57	4.08	5.38
36-48hr	1.17	2.87	0.76	4.94	2.44
小計	27.89	36.88	19.39	16.30	25.12
尿 0-24hr	1.57	1.54	1.44	14.67	4.81
24-48hr	0.53	0.72	1.32	3.45	1.51
小計	2.10	2.26	2.76	18.12	6.31
組織及び死骸	24.28	8.64	6.39	9.11	12.11
吸収率*	54.27	47.78	28.54	43.53	43.54
糞 0-24hr	24.67	30.27	38.48	36.71	32.53
24-48hr	14.70	27.25	29.74	19.57	22.82
小計	39.39	57.52	68.22	56.28	55.35
ケージ洗浄液	0.25	0.08	0.30	0.44	0.27
合計	93.89	105.38	97.06	100.25	99.16

*：吸収率=胆汁(小計)+尿(小計)+組織及び死骸

組織中における残留 (フルアジナム換算)

	ppm	投与量に対する%
血液	1.5	0.16
肝臓	8.1	0.66
カーカス	3.3	11.39

数値は 4 匹の平均値

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。

9.1.3 ラットにおける代謝試験—その3

(経口投与したラットにおける

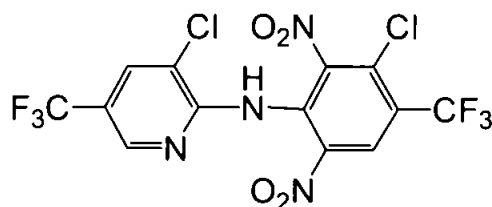
フルアジナムの代謝)

(資料 No. M-1.3)

試験機関

報告書作成年 1987年

標識化合物 ^{14}C -()-フルアジナム



標識位置 : [- ^{14}C]

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

化学名 : 3-chloro-N-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物 Tif: RAI f (SPF)系雌ラット 約8~10週齢 体重200~230g
尿・糞中代謝試験6匹、胆汁中排泄試験4匹 (胆汁排泄試験は資料 No. M-1.2 に示した試験)

試験方法

飼育管理 : 試験期間中、動物は尿と糞とを別々に採取できる代謝ケージに收容し、投与前18時間は絶食させたが、それ以降は餌及び飲料水は自由に摂取させた。

投与溶液 : 尿・糞中代謝試験では、検体をポリエチレングリコール/エタノール (5/2, v/v) に溶解し、14.14 mg/mL の溶液を調製した。胆汁中排泄試験においても同様に、16.02 mg/mL の溶液を調製した。

投与方法 : 尿・糞中代謝試験では、ラット1匹当たり投与液0.7 mL を、胃カテーテルを用いて単回経口投与した。また胆汁中排泄試験では、胆管カニューレ処理した動物に同じく投与液0.7 mL を投与した。実際の投与量は、尿・糞中代謝試験および胆汁中排泄試験においてそれぞれ、54.2 mg/kg (6匹の平均)および49.8 mg/kg (4匹の平均)であった。

試料の採取 : 投与後0~48時間までの尿、糞及び胆汁をプールし、使用した。

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。

試料の分析・調製：尿・糞及び胆汁試料の一部は、そのまま薄層クロマトグラフィー（以下 TLC）分析に供した。尿中代謝物は少量のためそれ以上の単離、同定はしなかった。糞及び胆汁試料については、代謝物同定用として、以下の試料調製を行った。
糞試料はクロロホルム、メタノール、メタノール/水などを用いて抽出し、液体クロマトグラフィー（以下 LC）、高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC）を用いて精製、単離した。
胆汁試料は逆相の LC を用いてまず予備的に精製し、その主成分を更に LC、HPLC で精製した。一部の試料についてはメタノール/三フッ化ホウ素でメチル化後さらに HPLC で精製した。

代謝物の同定：

放射能の測定：液体試料及び TLC かき取り物中の放射能は、直接液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。固体試料はサンプルオキシダイザー中で燃焼させ、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を吸収剤に吸収させ、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

試験結果： 単回経口投与 48 時間後までに、投与した放射能の 3.1%が尿中へ、84.7%が糞中へ排泄された。また、胆汁排泄試験において、胆汁中へは 25.1%が排泄された（抄録 9.1.2 参照）。尿中へ排泄された放射能は 3%にすぎず、

尿及び糞中に排泄された放射能：投与量 54.2mg/kg

経過日数	投与量に対する割合 (%)		
	尿	糞	小計
24 時間後	2.2	61.5	63.7
48 時間後	0.9	23.2	24.1
計	3.1	84.7	87.8

糞中放射能はクロロホルム及びメタノール/水で抽出することにより、それぞれ投与量の 27.2%、29.1%が抽出された（計 56.3%が抽出された）。クロロホルム抽出物からフルアジナム(A)(10.3%)、

が同定された（抄録 9.1.4 参照）。

胆汁中放射能は、TLC 分析により 14 個のスポットに分かれ、各スポットの各々の放射能は投与量の<1~6%の範囲であった。更に胆汁試料においては、逆相 LC および HPLC による単離・精製を試みた。

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。

胆汁中放射能の液体クロマトグラフィーによる分画と同定代謝物

画分	対投与量 (%)	画分	対投与量 (%)	同定代謝物
GA1-1	2.8	—	—	
GA1-2	1	—	—	
GA1-3	11.7	GA1-31	0.5	
		GA1-32	1.8	
		GA1-33	2.9	
		GA1-34	4.2 (3)* (1)*	
		GA1-35	2.3	
GA1-4	9.6	GA1-41	0.4	
		GA1-42	0.3	
		GA1-43	0.5	
		GA1-44	1.1	
		GA1-45	1.7 (1)*	
		GA1-46	4.3 (3)*	
		GA1-47	0.6 (1)*	
		GA1-48	0.8	

申請者注)

* : 資料 No. M-1.3 表 4 記載の対投与量%

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。

資料 No. M-1.1 及び M-1.2 の結果と合わせ、フルアジナムのラット体内における推定代謝経路を示す。

フルアジナムのラットにおける想定代謝経路

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。

9.1.4 ラットにおける代謝試験—その4

(資料 No. M-1.4)

試験機関

報告書作成年 1986 年

供試試料

試験方法 各種マススペクトル (以下 MS と略す)法及び NMR スペクトル法を用いて、精製品について構造解析を行った。MS 測定法としては、EI 法 (電子衝撃法)、FD (フィールド脱着法)、FAB 法 (高速原子衝撃法)を用いた。

試験結果 得られた MS、NMR スペクトルにより、各精製品のうち下記のものについて、その構造が解明された。

排泄物中において同定・定量された代謝物一覧

代謝物名	排泄区分	
	ラット胆汁	ラット糞

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。

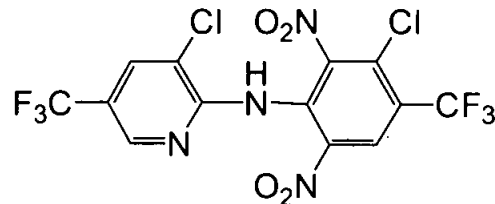
9.1.5 ラットにおける代謝試験 (血中濃度組織分布) — その 5

(フルアジナムの代謝試験 雄性ラットにおける吸収, 分布, 排泄) (資料 No. M-1.5)

試験機関

報告書作成年 1988 年

供試標識化合物: ^{14}C -()-フルアジナム



標識位置: [- ^{14}C]

比放射能:

放射化学的純度:

化学名: 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物 SD系 SPFラット 雄 7~8週齢 体重 244~279g

動物の例数は1群5匹 (全身オートラジオグラフィーは1群1匹)

試験方法

尿糞中排泄: 0.5 mg/kg, 50 mg/kg を単回経口投与したのち代謝ケージに収め、薬剤投与後7日間に亘り、経時的に尿糞を採取し、液体シンチレーション計測器 (以下LSCと略記)を用いて総放射能を測定して排泄率を調べた。

体内分布: 0.5 mg/kg 経口投与後飼育ケージに収め、薬剤投与後7日間に亘り経時的に屠殺して、血漿、血液、大脳、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脂肪、精巣等の組織を採取し、LSCを用いて、総放射能を測定して組織中における分布を調査した。

血中濃度推移: 0.5 mg/kg と 50 mg/kg を経口投与した後、飼育ケージに収め、経時的に尾静脈より7日間に亘り、経時的に血液を採取してLSCで総放射能を測定して血液中濃度の推移を求めた。

全身オートラジオグラム:

0.5 mg/kg 経口投与した後、飼育ケージに収め、7日間に亘り経時的に屠殺して、凍結し、切片を作製し、X線フィルムを密着させ、4℃で3週間露出したのちX線フィルムを現像し、全身オートラジオグラムを作製した。

試験結果

尿糞中排泄： 薬剤投与後 24 時間以内に両投与群とも投与量の 70%以上が糞より排泄された。尿による排泄は 0.5 mg/kg 投与群で 1.2%、50 mg/kg 投与群で 0.8%であった。さらに 168 時間後では尿及び糞中の総排泄率は 0.5 mg/kg 投与群では 96.1%、50 mg/kg 群では 93.6%であった。両投与群で排泄経路及び排泄率に相違は認められなかった。投与後 168 時間の雄性ラットの体内には両投与群ともに投与量の 0.6%の体内残存放射能が認められた。

体内分布： 雄性ラットに ^{14}C -(-)-フルアジナムを 0.5 mg/kg 経口投与後、最高濃度に達した時間は、血液、血漿、下垂体、肝臓、腎臓、腸間膜リンパ節、胃及び小腸では 1 時間に、白色脂肪では 24 時間に、他の組織では 6 時間であった。いずれの組織においてもその後減少した。組織内分布率は投与後 1 時間で肝臓は投与量の 5%、血液、皮膚及び筋肉は 0.7~0.5%であり、他の組織はいずれも 0.3%以下であった。投与後 24 時間では白色脂肪及び皮膚に投与量の 1%、肝臓に 0.8%、骨格筋に 0.5%分布しており、その他の組織は 0.2%以下であった。168 時間後ではいずれの組織も投与量の 0.1%以下に減少した。組織中濃度の血漿濃度に対する比でみると、肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節では、全ての時間において血漿よりも高い濃度で推移していた。また、血液、ハーター腺、甲状腺、副腎、脂肪、皮膚、精巣上体、胃、小腸及び大腸においても、血漿よりも高い濃度を示す時間があった。投与量に対する%では、早い時間には肝臓、脂肪、皮膚、骨格筋で多く含まれているのがみられたが、時間と共に減少した。

血中濃度推移： 雄性ラットに ^{14}C -(-)-フルアジナムを 0.5 mg/kg、50 mg/kg 経口投与した場合、血液中の最高濃度は、低用量群でバラツキが認められたものの、両投与群とも平均 6 時間であった。低用量群と高用量群の半減期は、投与後 24 時間まではそれぞれ 15 hr 及び 25 hr、48 時間から 168 時間まででは、73 hr 及び 61 hr であった。また AUC は低用量群で 1.27 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、高用量群で 95.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

全身オートラジオグラム：

投与後 1 時間で胃内容物、腸内容物、胆管内胆汁が最も高い放射能を示し、ついで肝臓、腎臓、リンパ節で高く、胸腺、精巣、中枢神経系の放射能は最も低かった。投与後 6 時間でも同様の傾向を示した。投与後 24 時間では全体の放射能は低下し、腸内容物、胃内容物に最も高い放射能が認められ、ついで白色脂肪、肝臓、褐色脂肪、腎臓に放射能を示した。投与後 168 時間では全体の放射能はさらに低下し、腸内容物、肝臓、腎臓に低い放射能が認められたのみであった。

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。

フルアジナム単回投与後の雄性ラットにおける尿糞中排泄および体内残存放射能

排泄区分	0.5 mg/kg 投与群			50 mg/kg 投与群		
	経過時間 (hr)	尿	糞	合計	尿	糞
0-4	0.2	-	0.2	0.1	-	0.1
0-8	0.4	0.0	0.4	0.2	0.0	0.2
0-24	1.2	81.7	82.9	0.8	73.8	74.6
0-48	1.4	91.4	92.8	1.1	87.2	88.3
0-72	1.5	93.4	94.9	1.2	90.3	91.5
0-96	1.5	94.0	95.5	1.2	91.2	92.4
0-120	1.5	94.3	95.8	1.2	91.5	92.8
0-144	1.5	94.5	96.0	1.3	91.9	93.1
0-168	1.5	94.6	96.1	1.3	92.4	93.6
体内残存放射能	-	-	0.6	-	-	0.6

数値は投与量に対する投与時からの累積百分率 (%)
(5匹の平均値)

フルアジナム単回投与後の雄性ラット組織中放射能の濃度 (ng 当量/g or mL 組織)

組 織	0.5 mg/kg 投与群				組 織	50 mg/kg 投与群			
	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間		1 時間	6 時間	24 時間	168 時間
血 漿	100.5	63.6	17.9	1.8	脾 臓	14.1	17.3	7.0	1.3
血 液	56.7	38.9	12.0	2.1	膵 臓	22.9	31.8	11.8	1.0
大 脳	5.3	9.6	2.8	N.D	骨 格 筋	6.7	12.7	5.5	0.7
脳下垂体	29.7	24.7	N.D	N.D	白色脂肪	17.7	97.8	127.3	8.5
脊 髄	4.6	9.5	2.9	N.D	褐色脂肪	29.3	123.8	63.3	5.0
眼 球	3.2	5.1	2.4	N.D	腸間膜リンパ節	149.0	65.8	20.5	2.5
ハダ線	26.7	86.0	35.4	1.4	骨 髄	20.9	21.1	7.5	N.D
顎下線	21.8	26.9	9.2	0.9	皮 膚	12.6	40.6	28.1	1.9
甲 状 腺	24.6	34.9	29.6	N.D	精 巢	5.7	16.2	6.6	0.7
胸 腺	6.5	12.5	6.0	N.D	前立腺	9.6	17.3	7.2	N.D
心 臓	24.3	30.9	10.4	1.5	精巢上体	8.1	23.4	20.2	1.2
肺	28.6	33.6	10.9	1.5	胃	229.5	117.3	88.8	1.0
肝 臓	823.1	440.5	81.3	13.0	小 腸	405.4	72.1	15.0	1.2
腎 臓	194.9	138.9	48.9	7.9	大 腸	14.7	902.6	27.6	0.9
副 腎	41.9	61.0	29.6	N.D					

(5匹の平均値)

N.D: 未検出

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。

フルアジナム単回投与後の雄性ラットにおける組織中放射能濃度の血漿中濃度に対する比

組 織	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間	組 織	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間
血 漿	1.00	1.00	1.00	1.00	脾 臓	0.14	0.27	0.39	0.72
血 液	0.56	0.61	0.67	1.17	膵 臓	0.23	0.50	0.66	0.56
大 脳	0.05	0.15	0.16	—	骨 格 筋	0.07	0.20	0.31	0.39
脳下垂体	0.30	0.39	—	—	白色脂肪	0.18	1.54	7.11	4.72
脊 髓	0.05	0.15	0.16	—	褐色脂肪	0.29	1.95	3.54	2.78
眼 球	0.03	0.08	0.13	—	腸間膜リンパ節	1.48	1.03	1.15	1.39
ハダ線	0.27	1.35	1.98	0.78	骨 髄	0.21	0.33	0.42	—
顎下線	0.22	0.42	0.51	0.50	皮 膚	0.13	0.64	1.57	1.06
甲状腺	0.24	0.55	1.65	—	精 巢	0.06	0.25	0.37	0.39
胸 腺	0.06	0.20	0.34	—	前立腺	0.10	0.27	0.40	—
心 臓	0.24	0.49	0.58	0.83	精巢上部	0.08	0.37	1.13	0.67
肺	0.28	0.53	0.61	0.83	胃	2.28	1.84	4.96	0.56
肝 臓	8.19	6.93	4.54	7.22	小 腸	4.03	1.13	0.84	0.67
腎 臓	1.94	2.18	2.73	4.39	大 腸	0.15	14.19	1.54	0.50
副 腎	0.42	0.96	1.65	—					

(5 匹の平均値)

フルアジナム単回投与後の雄性ラット組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

組 織	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間	組 織	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間
血 液	0.69	0.48	0.16	0.03	腎 臓	0.31	0.22	0.08	0.01
大 脳	0.01	0.01	0.00	0.00	副 腎	0.00	0.00	0.00	0.00
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	脾 臓	0.01	0.01	0.00	0.00
眼 球	0.00	0.00	0.00	0.00	膵 臓	0.01	0.01	0.00	0.00
ハダ線	0.00	0.02	0.01	0.00	骨 格 筋	0.52	0.98	0.47	0.06
顎下線	0.01	0.01	0.00	0.00	脂 肪	0.17	0.94	1.35	0.10
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	皮 膚	0.53	1.71	1.30	0.10
胸 腺	0.00	0.00	0.00	0.00	精 巢	0.01	0.03	0.01	0.00
心 臓	0.02	0.02	0.01	0.00	前立腺	0.00	0.00	0.00	0.00
肺	0.02	0.03	0.01	0.00	精巢上部	0.00	0.01	0.01	0.00
肝 臓	5.13	2.84	0.83	0.14	胃	0.02	0.09	0.08	0.00

(5 匹の平均値)

骨格筋、脂肪、皮膚および血液の量は、それぞれ体重の重量比 40、5、22 および 6.4% であるとして計算した。

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。

フルアジナム単回投与後の雄性ラットにおける血中濃度の経時的变化 (ng 当量/mL)

投与量 (mg/kg)	投与後の時間 (hr)						
	0.25	0.5	1	2	4	6	8
0.5	9.0	14.5	16.8	17.1	28.9	31.4	25.3
50	532.1	714.7	1032.7	1195.3	1287.1	1913.3	1687.6
投与量	投与後の時間 (hr)						
	24	48	72	96	120	144	168
0.5	13.2	7.7	6.0	4.3	3.4	3.0	2.5
50	1138.3	613.4	466.6	349.7	284.3	199.4	159.1

(5匹の平均値)

フルアジナム単回投与後の雄性ラットにおける薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg)	Tmax (時間)	Cmax (ng-eq./mL)	半減期 (6-24hr) (時間)	半減期 (48-168hr) (時間)	AUC (ng-eq.·hr/mL)
0.5	6	31.4	15.3	73.3	1274
50	6	1913.3	25.5	61.3	95155

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。

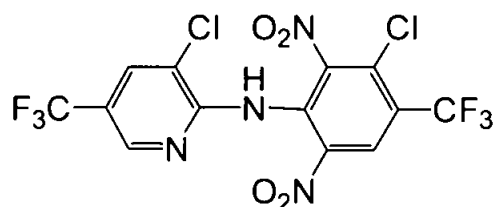
9.1.6 ラットにおける代謝試験 (血中濃度組織分布) — その 6

(フルアジナムの代謝試験 ラットにおける吸収, 分布, 排泄 第 2 報) (資料 No. M-1.6)

試験機関

報告書作成年 1989 年

供試標識化合物 ^{14}C -(-)-フルアジナム



標識位置 : [^{14}C]

比放射能 :

放射化学的純度 :

化学名 : 3-chloro-N-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物 SD 系 SPF ラット

単回投与試験 : 雌 7~8 週齢 体重 172~200 g

反復投与試験 : 雄 7~8 週齢 体重 253~275 g

投与方法

単回投与 : ポリエチレングリコール/エタノール (5/2, v/v) 混液に溶解し、投与液を調製した。 ^{14}C -(-)-フルアジナムを、胃ゾンデを用いて 0.5 mg/2 mL/kg または 50 mg/2 mL/kg で経口投与した。投与に際しては投与前日の午後 5 時より絶食処置し、投与後 4 時間目より給餌を行った。

反復投与 : ポリエチレングリコール/エタノール (5/2, v/v) 混液に非標識フルアジナムを溶解して調製した投与液を、ゾンデを用いて 0.5 mg/2 mL/kg で 1 日 1 回、14 日間経口投与したのち、最終投与後 24 時間に ^{14}C -(-)-フルアジナムを 0.5 mg/2 mL/kg で経口投与した。非標識フルアジナムの投与に際しては絶食処置を施さず、 ^{14}C -(-)-フルアジナムの投与に際しては単回投与と同様に絶食処置を行った。

試験方法

・単回投与試験

尿糞中排泄 : 0.5 mg/kg, 50 mg/kg の投与量で雌性ラットに経口投与したのち代謝ケージに収め、薬剤投与後 7 日間に亘り、経時的に尿糞を採取し、液体シンチレーション計測器 (以下 LSC と略記) を用いて総放射能を測定して排泄率を調べた。

体内分布 : 0.5 mg/kg で雌性ラットに経口投与後、飼育ケージに収め、薬剤投与後 7 日間に亘り経時的に屠殺して、血漿、血液、大脳、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脂肪、卵巣等の組織を採取し、LSC を用いて総放射能を測定し、組織中における分布を調査した。

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。

血液中濃度：0.5 mg/kg および 50 mg/kg で雌性ラットに経口投与した後、飼育ケージに収め、7 日間に亘り経時的に尾静脈より血液を採取して、LSC で総放射能を測定し、血液中濃度の推移を求めた。

全身オートラジオグラム：

0.5 mg/kg で雌性ラットに経口投与した後、飼育ケージに収め、7 日間に亘り経時的に屠殺して、凍結し、切片を作製し、X 線フィルムを密着させ、4℃で3週間露出したのち X 線フィルムを現像し、全身オートグラムを作製した。

・反復投与試験

尿糞中排泄：非標識フルアジナムを雄性ラットに1日1回、14日間、0.5 mg/kg で経口投与した後（以後フルアジナム前処置と略す）一晩絶食し、最終投与から24時間後に¹⁴C-()-フルアジナムを0.5 mg/kg 経口投与して代謝ケージに収め、薬剤投与後7日間に亘り、経時的に尿糞を採取し、液体シンチレーション計測器（以下LSCと略記）を用いて総放射能を測定して排泄率を調べた。

体内分布：フルアジナム前処置した雄性ラットに¹⁴C-()-フルアジナムを0.5 mg/kg 経口投与後飼育ケージに収め、薬剤投与後7日間に亘り経時的に屠殺して、血漿、血液、大脳、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脂肪、精巣等の組織を採取し、LSCを用いて、総放射能を測定して組織中における分布を調査した。

血液中濃度：フルアジナム前処置した雄性ラットに¹⁴C-()-フルアジナムを0.5 mg/kg 経口投与した後、飼育ケージに収め、7日間に亘り経時的に尾静脈より血液を採取し、LSCで総放射能を測定して血液中濃度の推移を求めた。

全身オートラジオグラム：

フルアジナム前処置した雄性ラットに¹⁴C-()-フルアジナムを0.5 mg/kg 経口投与した後、飼育ケージに収め、7日間に亘り経時的に屠殺して凍結し、切片を作製し、X線フィルムを密着させ、4℃で3週間露出したのちX線フィルムを現像し、全身オートラジオグラムを作製した。

試験結果

・単回投与試験

尿糞中排泄：薬剤投与後24時間で両投与群とも投与量の35%以上が糞より排泄された。尿による排泄は僅かで2.2~4.6%であった。さらに168時間後では総排泄率は、低用量群で98.1%、高用量群で99.5%であった。両投与群において、排泄経路及び排泄率ともに同様な傾向を示した。投与後168時間の雌ラットの体内には両投与群ともに投与量の1.0%の体内残存放射能が認められた。

体内分布：0.5 mg/kg 経口投与後の最高濃度は、白色脂肪においては24時間に、他の組織では6時間にみられ、その後減少した。組織内分布率は投与後6時間で皮膚、肝臓では3%、骨格筋、白色脂肪及び血液で1.7~0.6%であり、他の組織についてはいずれも0.2%以下であった。各組織中濃度の血漿濃度に対する比では、甲状腺、肝

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。

臓、腎臓、副腎、脂肪、腸間膜リンパ節、皮膚および卵巣で、血漿よりも高い濃度で推移した。また、血液、ハーパー腺、心臓、胃及び大腸において一部の時間血漿よりも高い濃度となった。投与量に対する比では、肝臓、骨格筋、白色脂肪、及び皮膚で、早い時間には放射能が比較的多くみられたが、いずれも時間と共に減少した。

血液中濃度：雌ラットに ^{14}C -(-)-フルアジナムを 0.5 mg/kg および 50 mg/kg 経口投与した場合、最高濃度は、低用量群ではバラツキが認められたものの投与後 30 分から 4 時間に、高用量群では 8 時間にみられた。半減期は、低用量群において 24 時間までは 13 hr、48 時間から 168 時間までは 75 hr であった。一方、高用量群では 168 時間まで 55 hr の半減期で消失した。また AUC は低用量群で 1.82 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、高用量群で 162.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

全身オートラジオグラム：

投与後 1 時間で胃内容物、腸内容物、胆管内胆汁が最も高い放射能を示し、ついで肝臓、腎臓で高く、眼球、胸腺、中枢神経系の放射能は最も低かった。投与後 6 時間でもほぼ同様の傾向を示し、投与後 24 時間では全体の放射能は低下し、腸内容物、胃内容物に最も高い放射能が認められ、ついで白色脂肪、褐色脂肪、肝臓、腎臓、皮膚にも放射能を示した。投与後 168 時間では全体の放射能はさらに低下し、腸内容物、肝臓、腎臓、甲状腺に低い放射能が認められた。

・反復投与試験

尿糞中排泄：フルアジナム前処置した雄ラットに放射性標識薬剤を投与すると、24 時間後には投与した放射能量の 77% が糞より排泄された。一方、尿による排泄は僅かで 1.4% であった。さらに 168 時間後では総排泄率は 97.0% であった。排泄経路及び排泄率ともに単回投与試験と同様な傾向を示した。

体内分布：フルアジナム前処置した雄ラットに経口投与後の最高濃度は、白色脂肪においては最終投与後 24 時間に、血漿、血液、下垂体、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ節、骨髄、胃および小腸では同 1 時間後に、その他の組織では 6 時間後にみられ、その後時間と共にいずれの組織においても濃度は減少した。組織中濃度の血漿濃度に対する比で見ると、肝臓及び腎臓では、全ての時間において血漿よりも高い濃度で推移していた。また、ハーパー腺、甲状腺、副腎、脂肪、腸間膜リンパ節、皮膚、精巣上体、胃、小腸及び大腸においても、血漿と同程度か血漿よりも高い濃度を示す時間があった。単回投与試験と比較して、各組織の濃度および消失、各組織中濃度の血漿濃度に対する比にほとんど差は認められなかった。

血液中濃度：フルアジナム前処置した雄ラットに ^{14}C -(-)-フルアジナムを経口投与すると、最高濃度は投与後 6 時間にみられた。半減期は、24 時間までは 12 hr、48 時間から 168 時間までは 73 hr であった。また AUC は 1.14 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 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。

全身オートラジオグラム：

投与後 1 時間で胃内容物、腸内容物、胆管内胆汁が最も高い放射能を示し、ついで肝臓、腎臓で高い放射能が認められた。投与後 6 時間では胃内容物、腸内容物、胆管内胆汁が最も高く、ついで褐色脂肪、ハーダー腺、白色脂肪に高い放射能が認められた。精巣、胸腺、眼球、中枢神経系の放射活性は最も低かった。投与後 24 時間では全体の放射能は低下し、腸内容物、胃内容物に最も高い放射能が認められ、ついで肝臓、褐色脂肪、白色脂肪、腎臓にも放射能を示した。投与後 168 時間では全体の放射能はさらに低下し、腸内容物、肝臓、甲状腺、腎臓に低い放射能が認められたのみであった。単回投与試験と比較して顕著な相違はみられなかった。

フルアジナム単回投与後の雌性ラットにおける尿糞中排泄および体内残存放射能

排泄区分	0.5 mg/kg 投与群			50 mg/kg 投与群		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
経過時間 (hr)						
0-4	1.6	—	1.6	0.3	—	0.3
0-8	2.9	0.0	2.9	0.7	0.0	0.7
0-24	4.6	53.0	57.6	2.2	38.8	41.0
0-48	5.7	69.0	74.6	3.6	82.1	85.7
0-72	6.2	82.2	88.4	4.0	92.0	96.0
0-96	6.5	89.3	95.7	4.1	93.9	98.0
0-120	6.6	90.7	97.2	4.2	94.5	98.8
0-144	6.7	91.2	97.8	4.3	94.9	99.2
0-168	6.7	91.4	98.1	4.4	95.1	99.5
体内残存放射能	—	—	1.0	—	—	1.0

(5 匹の平均値)

数値は投与量に対する投与時からの累積百分率 (%)

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。

フルアジナム単回投与後の雌性ラット組織中放射能の濃度 (ng 当量/g or mL 組織)

組 織	6 時間	24 時間	168 時間	組 織	6 時間	24 時間	168 時間
血 漿	66.7	22.5	3.3	副 腎	120.3	42.6	6.5
血 液	44.8	16.1	3.5	脾 臓	28.2	10.4	2.6
大 脳	16.8	4.2	0.8	膵 臓	57.3	20.1	1.6
脳下垂体	41.6	12.7	N.D	骨 格 筋	22.2	7.7	1.5
脊 髄	17.7	4.7	N.D	白色脂肪	149.1	150.7	13.5
眼 球	12.0	3.8	1.3	褐色脂肪	261.8	85.2	7.8
ハタ線	127.8	40.5	2.9	腸間膜リンパ節	77.7	23.1	3.4
顎下線	45.1	15.3	1.7	骨 髄	38.6	11.0	N.D
甲 状 腺	99.4	44.0	20.9	皮 膚	68.7	40.3	3.5
胸 腺	24.3	9.9	1.0	卵 巢	68.5	30.7	4.7
心 臓	47.5	16.6	3.9	子 宮	29.0	13.4	1.9
肺	45.9	15.9	2.5	胃	81.3	22.9	2.5
肝 臓	388.4	92.6	13.4	小 腸	22.9	5.7	N.D
腎 臓	148.0	63.8	10.8	大 腸	85.1	10.6	1.1

(5 匹の平均値)

N.D:未検出

フルアジナム単回投与後の雌性ラットにおける
組織中放射能濃度の血漿中濃度に対する比

組 織	6 時間	24 時間	168 時間	組 織	6 時間	24 時間	168 時間
血 漿	1.00	1.00	1.00	副 腎	1.80	1.89	1.97
血 液	0.67	0.72	1.06	脾 臓	0.42	0.46	0.79
大 脳	0.25	0.19	0.24	膵 臓	0.86	0.89	0.48
脳下垂体	0.62	0.56	—	骨 格 筋	0.33	0.34	0.45
脊 髄	0.27	0.21	—	白色脂肪	2.24	6.70	4.09
眼 球	0.18	0.17	0.39	褐色脂肪	3.93	3.79	2.36
ハタ線	1.92	1.80	0.88	腸間膜リンパ節	1.16	1.03	1.03
顎下線	0.68	0.68	0.52	骨 髄	0.58	0.49	—
甲 状 腺	1.49	1.96	6.33	皮 膚	1.03	1.79	1.06
胸 腺	0.36	0.44	0.30	卵 巢	1.03	1.36	1.42
心 臓	0.71	0.74	1.18	子 宮	0.43	0.60	0.58
肺	0.69	0.71	0.76	胃	1.22	1.02	0.76
肝 臓	5.82	4.12	4.06	小 腸	0.34	0.25	—
腎 臓	2.22	2.84	3.27	大 腸	1.28	0.47	0.33

(5 匹の平均値)

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。

フルアジナム単回投与後の雌性ラット組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

組 織	6 時間	24 時間	168 時間	組 織	6 時間	24 時間	168 時間
血 液	0.56	0.22	0.05	腎 臓	0.24	0.11	0.02
大 腦	0.02	0.01	0.00	副 腎	0.01	0.00	0.00
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	脾 臓	0.01	0.00	0.00
眼 球	0.00	0.00	0.00	膵 臓	0.02	0.01	0.00
ハ-ダ-線	0.03	0.01	0.00	骨 格 筋	1.74	0.66	0.14
顎 下 線	0.01	0.01	0.00	白色脂肪	1.45	1.61	0.16
甲 状 腺	0.00	0.00	0.00	皮 膚	2.95	1.90	0.18
胸 腺	0.01	0.00	0.00	卵 巢	0.01	0.00	0.00
心 臓	0.03	0.01	0.00	子 宮	0.01	0.01	0.00
肺	0.04	0.02	0.00	胃	0.08	0.02	0.00
肝 臓	2.69	0.94	0.13				

(5 匹の平均値)

骨格筋、脂肪、皮膚および血液の量は、それぞれ体重の重量比 40、5、22 および 6.4% であるとして計算した。

フルアジナム単回投与後の雌性ラットにおける血中濃度の経時的変化 (ng 当量/mL)

投与量 (mg/kg)	投与後の時間 (hr)						
	0.25	0.5	1	2	4	6	8
0.5	24.1	52.5	58.8	60.0	52.6	42.3	37.6
50	624.2	801.8	1459.7	1619.4	1705.9	2136.0	2248.3
投与量 (mg/kg)	投与後の時間 (hr)						
	24	48	72	96	120	144	168
0.5	17.6	10.2	6.9	5.4	4.4	3.8	3.2
50	1908.9	1237.4	865.4	677.1	530.5	370.0	309.3

(5 匹の平均値)

フルアジナム単回投与後の雌性ラットにおける薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg)	Tmax (時間)	Cmax (ng·eq./mL)	半減期 (時間)	AUC (ng·eq.·hr/mL)
0.5	2	60.0	12.8 (2-24hr) 74.7 (48-168hr)	1815
50	8	2248.3	54.7 (8-168hr)	162120

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。

フルアジナム反復投与後の雄性ラットにおける尿糞中排泄および体内残存放射能

経過時間 (hr)	尿	糞	合計
0-4	0.3	-	0.3
0-8	0.6	0.0	0.6
0-24	1.4	77.1	78.6
0-48	1.7	88.4	90.1
0-72	1.8	91.6	93.5
0-96	1.9	92.5	94.4
0-120	1.9	94.8	96.7
0-144	1.9	95.0	96.9
0-168	1.9	95.1	97.0
体内残存放射能	-	-	0.6

数値は投与量に対する投与時からの累積百分率 (%)
(5匹の平均値)

フルアジナム反復投与後の雄性ラット組織中放射能の濃度 (ng 当量/g or mL 組織)

組 織	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間	組 織	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間
血 漿	75.8	52.7	17.5	2.0	脾 臓	15.2	15.0	5.5	1.6
血 液	45.5	31.6	10.4	2.0	膵 臓	25.0	31.1	12.3	1.3
大 脳	7.4	9.5	2.0	N.D	骨 格 筋	6.6	10.8	3.5	0.7
脳下垂体	23.4	20.4	N.D	N.D	白色脂肪	16.8	65.9	81.3	10.5
脊 髄	7.4	9.3	2.3	N.D	褐色脂肪	60.3	133.7	55.1	5.5
眼 球	3.1	5.1	2.2	N.D	腸間膜リハ ^o 節	220.2	60.9	15.0	3.0
ハ ^o グ ^o ー線	31.5	77.4	24.4	1.5	骨 髄	20.6	17.2	5.6	N.D
顎 下 線	21.6	24.9	8.0	0.9	皮 膚	10.3	32.1	20.4	2.4
甲 状 腺	25.3	35.6	17.9	N.D	精 巢	5.8	13.9	5.7	0.8
胸 腺	8.9	12.6	6.8	N.D	前 立 腺	9.6	16.0	10.7	0.8
心 臓	22.2	26.1	8.1	1.6	精巢上体	9.5	18.4	13.3	2.1
肺	27.3	42.2	8.7	1.4	胃	480.1	68.6	49.6	1.2
肝 臓	669.2	448.7	79.2	19.1	小 腸	615.5	107.2	12.0	1.3
腎 臓	131.8	132.4	42.8	7.9	大 腸	27.2	234.4	17.1	1.1
副 腎	47.9	57.5	21.3	N.D					

(5匹の平均値)

N.D: 未検出

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。

フルアジナム反復投与後の雄性ラットにおける組織中放射能濃度の血漿中濃度に対する比

組 織	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間	組 織	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間
血 漿	1.00	1.00	1.00	1.00	脾 臓	0.20	0.28	0.31	0.80
血 液	0.60	0.60	0.59	1.00	膵 臓	0.33	0.59	0.70	0.65
大 脳	0.10	0.18	0.11	—	骨 格 筋	0.09	0.20	0.20	0.35
脳下垂体	0.31	0.39	—	—	白色脂肪	0.22	1.25	4.65	5.25
脊 髓	0.10	0.18	0.13	—	褐色脂肪	0.80	2.54	3.15	2.75
眼 球	0.04	0.10	0.13	—	腸間膜リカ節	2.91	1.16	0.86	1.50
ハダ線	0.42	1.47	1.39	0.75	骨 髄	0.27	0.33	0.32	—
顎下線	0.28	0.47	0.46	0.45	皮 膚	0.14	0.61	1.17	1.20
甲 状 腺	0.33	0.68	1.02	—	精 巢	0.08	0.26	0.33	0.40
胸 腺	0.12	0.24	0.39	—	前立腺	0.13	0.30	0.61	0.40
心 臓	0.29	0.50	0.46	0.80	精巢上体	0.13	0.35	0.76	1.05
肺	0.36	0.80	0.50	0.70	胃	6.33	1.30	2.83	0.60
肝 臓	8.83	8.51	4.53	9.55	小 腸	8.12	2.03	0.69	0.65
腎 臓	1.74	2.51	2.45	3.95	大 腸	0.36	4.45	0.98	0.55
副 腎	0.63	1.09	1.22	—					

(5匹の平均値)

雄性ラットの血液中フルアジナム濃度の経時的变化 (ng 当量/mL)

投与方法	投与後の時間 (hr)						
	0.25	0.5	1	2	4	6	8
単回投与*	9.0	14.5	16.8	17.1	28.9	31.4	25.3
反復投与	1.9	4.7	10.1	13.7	26.0	33.2	25.5
投与量	投与後の時間 (hr)						
	24	48	72	96	120	144	168
単回投与*	13.2	7.7	6.0	4.3	3.4	3.0	2.5
反復投与	10.6	6.7	5.4	4.0	3.2	2.6	2.2

(5匹の平均値)

*注：資料 No. M-1.5 のデータを引用

雄性ラットにおける薬物動態学的パラメータ

投与方法	Tmax (時間)	Cmax (ng-eq./mL)	半減期 (6-24hr) (時間)	半減期 (48-168hr) (時間)	AUC (ng-eq.·hr/mL)
単回投与*	6	31.4	15.3	73.3	1274
反復投与	6	33.2	11.5	72.9	1142

*注：資料 No. M-1.5 のデータを引用

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 ラットにおける ^{14}C -フルアジナムの予備代謝試験 (資料 No. M-1.7)

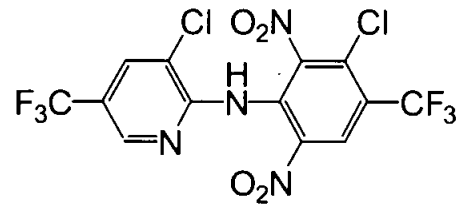
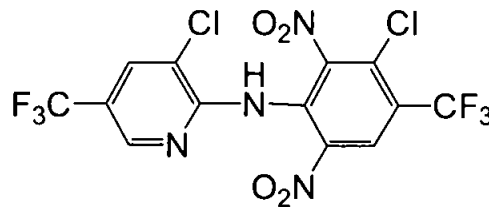
試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

供試標識化合物

^{14}C -()-フルアジナム

^{14}C -()-フルアジナム



*= ^{14}C 標識位置

標識位置 : [^{14}C]

[^{14}C]

Lot number :

比放射能 :

放射化学的純度 :

化学名 : 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α, α, α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物 Sprague-Dawley 系ラット (CrI : CD® BR VAF/ Plus®) Charles River Laboratories

雄 : 投与時 7~9 週令、体重 186~249 g

雌 : 投与時 7~9 週令、体重 145~203 g

供試ラット数 ; 雄 12 匹、雌 12 匹 コントロール群 : 雄 2 匹、雌 2 匹

試験方法

飼育管理 : 水及び飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。検体投与前 16~20 時間から投与後 4 時間もしくは 8 時間までは絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 20.5~22.2°C、相対湿度 44~54%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液 : 適当な濃度のアセトン溶液に調製した ^{14}C 標識検体と非標識検体 (化学純度) とを混合し、溶媒を留去したのち、0.75%メチルセルロース水溶液を加え、均一な分散液とした。投与量は低用量投与群を 0.5 mg/kg、及び高用量投与群を 50 mg/kg とし、ラット体重 1 kg あたりの投与液量が 10 mL となるように各々調製した。

投与方法 : ラット体重 1 kg 当たり 9~11 mL の投与溶液をシリンジを用いて単回経口投与した。

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。

実際の投与量は ^{14}C -(-)-フルアジナム高用量群で雄 52.48 mg/kg、雌 51.02 mg/kg、低用量群では雌雄共に 0.63mg/kg、 ^{14}C -(-)-フルアジナムでは高用量群で雄 51.84 mg/kg、雌 52.28 mg/kg、低用量群では雄 0.53 mg/kg、雌 0.52 mg/kg であった。

試料採取：尿、糞は ^{14}C 標識検体投与後 24 時間、48 時間に経時的に採集した。呼気は 12、24、48 時間後に採取した。投与後 48 時間に動物を屠殺し、代謝ケージはその時点に水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液を集めた。消化管及び内容物も屠殺時に採取し、放射活性を分析した。

放射能の測定：尿、ケージ洗浄液及び抽出液等の液体試料はそのまま液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて放射能を測定した。糞、消化管等の固体試料は均一化して、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC を用いて試料中の放射能を測定した。

試験結果 ^{14}C -(-)-フルアジナムの全体的な回収率は投与量の約 97% であり、性や投与量による違いはなかった。 ^{14}C -(-)-フルアジナムの全体的な回収率は投与量の約 94% であり、低用量群で 103%、高用量で 86% の回収があった。性差は認められなかった。

概して、投与量や性、ラベル位置に関わりなく、48 時間の間で 0.1% 未満が呼気から検出された。尿は主要な排泄経路ではなく 1~3% であった。糞は主要な排泄経路であり、 ^{14}C -(-)-フルアジナム投与で 86~94%、 ^{14}C -(-)-フルアジナム投与で 57~98% が含まれていた。平均して 9% 以上の回収が投与後 48 時間で認められた。放射能の排泄について性差は認められなかった。

投与放射能の回収率 (^{14}C -(-)-フルアジナム、投与放射能に対する%)

投与量	性別	呼気	尿	糞	消化管	ケージ洗液	全回収率
低用量群 (0.5 mg/kg)	雄	0.03	1.16	92.75	1.32	1.51	96.77
	雌	0.02	2.73	93.88	1.93	0.37	98.94
高用量群 (50 mg/kg)	雄	0.04	2.17	86.48	1.38	2.69	92.76
	雌	0.04	1.76	90.69	1.05	4.86	98.40

投与放射能の回収率 (^{14}C -(-)-フルアジナム、投与放射能に対する%)

投与量	性別	呼気	尿	糞	消化管	ケージ洗液	全回収率
低用量群 (0.5 mg/kg)	雄	0.1	1.63	94.37	4.64	0.88	101.62
	雌	0.13	2.93	98.43	1.28	1.09	103.85
高用量群 (50 mg/kg)	雄	0.06	2.94	56.98	19.77	3.69	83.44
	雌	0.08	2.67	79.15	1.81	5.03	88.73

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。

呼気中の排泄放射能 (^{14}C - (\quad) -フルアジナム、投与放射能に対する%)

投与量 時間	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0~12	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.01
12~24	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01
24~48	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01
合計	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01

呼気中の排泄放射能 (^{14}C - (\quad) -フルアジナム、投与放射能に対する%)

投与量 時間	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0~12	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00
12~24	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.01
24~48	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.02
合計	0.10 ± 0.03	0.13 ± 0.02	0.06 ± 0.04	0.08 ± 0.02

尿中の排泄放射能 (^{14}C - (\quad) -フルアジナム、投与放射能に対する%)

投与量 時間	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0~24	0.72 ± 0.22	1.95 ± 0.32	1.06 ± 0.63	0.96 ± 0.23
24~48	0.45 ± 0.31	0.78 ± 0.51	1.11 ± 0.31	0.80 ± 0.03
合計	1.16 ± 0.50	2.73 ± 0.24	2.17 ± 0.86	1.76 ± 0.21

尿中の排泄放射能 (^{14}C - (\quad) -フルアジナム、投与放射能に対する%)

投与量 時間	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0~24	0.69 ± 0.22	1.93 ± 0.61	0.71 ± 0.16	1.58 ± 0.24
24~48	0.94 ± 0.43	1.01 ± 0.14	2.24 ± 1.36	1.08 ± 0.15
合計	1.63 ± 0.64	2.93 ± 0.48	2.94 ± 1.51	2.67 ± 0.10

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。

糞中の排泄放射能 (^{14}C - β -フルアジナム、投与放射能に対する%)

投与量	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0~24	45.47 ± 16.82	83.81 ± 4.43	39.38 ± 18.40	71.02 ± 10.20
24~48	47.28 ± 22.20	10.07 ± 3.22	47.10 ± 15.58	19.68 ± 7.17
合計	92.75 ± 9.06	93.88 ± 3.42	86.48 ± 2.92	90.69 ± 10.80

糞中の排泄放射能 (^{14}C - β -フルアジナム、投与放射能に対する%)

投与量	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0~24	27.66 ± 45.68	78.40 ± 3.58	15.75 ± 15.53	55.81 ± 15.38
24~48	66.71 ± 50.12	20.03 ± 7.22	41.23 ± 12.52	23.34 ± 4.34
合計	94.37 ± 5.23	98.43 ± 3.70	56.88 ± 27.99	79.15 ± 10.52

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。

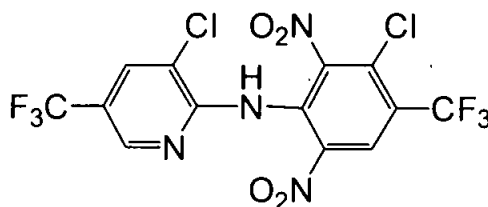
9.1.8 ラット血液中における ^{14}C - ()-フルアジナムの薬物動態測定試験 (資料 No. M-1.8)

試験機関

報告書作成年 1994年 [GLP 対応]

供試標識化合物

^{14}C -()-フルアジナム



標識位置 : [- ^{14}C]

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

化学名 : 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物 Sprague-Dawley 系ラット (CrI : CD® BR VAF/ Plus®)

Charles River Breeding Laboratories

雄 : 投与時約 8 週令、体重 212~266 g

雌 : 投与時約 8 週令、体重 140~182 g

各群供試ラット数 : 高・低用量各群とも雄 5 匹、雌 5 匹

コントロール群 雄 2 匹、雌 2 匹

試験方法

飼育管理 : 水及び飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。20 匹の動物うち 13 匹は検体投与前 16~20 時間、3 匹は投与前 21 時間、4 匹は投与前およそ 23~25 時間に亘り絶食をさせた。検体投与後 4 時間後に餌を与えた。投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 19.4~22.2℃、相対湿度 39~60%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った

投与溶液 : 適当な濃度の ^{14}C 標識検体のアセトン溶液を (高用量は非標識検体との混合) 調製し、溶媒を留去したのち、0.75%メチルセルロース水溶液を加え、均一な分散液とした。

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。

投与量は低用量投与群を 0.5 mg/kg、及び高用量投与群を 50 mg/kg とし、ラット体重 1 kg あたりの投与液量が 10 mL となるように各々調製した。

投与方法：ラット体重 1 kg 当たり約 10 mL の投与溶液はシリンジを用いて単回経口投与した。実際の投与量は低用量投与群で雄 0.49 mg/kg、雌 0.51 mg/kg、高用量投与群で雄 50.30 mg/kg、雌 48.65 mg/kg であった (いずれも 5 匹の平均値)。

試料採取：血液は投与後 0.25、0.50、0.75、1、2、4、6、8、10、12、14、18、24、48、72 時間後に眼窩静脈叢より採血し、分析まで冷蔵保存した。抗凝固剤としてヘパリンを使用した。尿や糞は毎日採取し-10℃以下で保存した。

放射能の測定：血液は 2 連で酸化的燃焼し、液体シンチレーションカウンターにて分析した。尿や糞は回収率の算出のために分析した。

試験結果 血中濃度は性別に関わりなく低用量群で投与後 6 時間、高用量群においては投与後 8 ~10 時間で最大となり、低用量群に対して高用量群は雄で約 88 倍、雌で約 74 倍であった。

高用量群において、放射能の消失速度は最終時点の 72 時間後までほぼ一定であり、半減期は雄で 32 時間、雌で 27 時間であった。低用量群における排出速度は二相性 (18 時間まで α 相、それ以降の β 相) を示しており、半減期は α 相で雄 5.4 時間、雌 4.5 時間、 β 相は雄 42 時間、雌 39 時間であった。

最高濃度到達時点において血中濃度は低用量群で 30~39 ng 当量/g、高用量群で 2700 ng 当量/g を示した。投与後 72 時間では投与量、性別に関わらずおよそ投与量に対して 1% 程度が検出された。

AUC に関しても性別や投与量による差は認められなかった。高用量投与時の AUC は低用量投与時に対しておおよそ 99 倍であった。

薬物動態パラメータ

投与量	性別	t1/2 (時間)		AUC (ng当量・hr/g)	Cmax (ng当量/g)	Tmax (時間)
		α 相	β 相			
低用量群 (0.5mg/kg)	雄	5.4	42	900	30	6
	雌	4.5	39	1200	38	6
高用量群 (50 mg/kg)	雄	32		96200	2724	8
	雌	27		104800	2700	10

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。

血中放射能濃度の推移 (ng 当量/g)²

時間	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
15 分	10±3	14±2	421±92	549±142
30 分	15±2	21±3	689±154	989±322
45 分	17±3	24±4	911±233	1187±320
1 時間	19±3	27±5	1092±352	1397±203
2 時間	30±14	31±9	1409±529	1784±547
4 時間	30±6	38±5	1881±636	2089±513
6 時間	30±4	38±5	2636±443	2544±527
8 時間	27±4	33±6	2724±273	2696±820
10 時間	23±4	27±7	2474±386	2700±748
12 時間	21±4	26±6	2117±716	2498±818
14 時間	19±3	20±6	2178±422	2244±739
18 時間	16±1	21±5	1989±385	2147±788
24 時間	13±3	17±5	1654±441	1786±494
48 時間	8±1	11±3	1130±889	934±534
72 時間	6±1	7±2	683±198	660±191

各群 5 匹の平均値

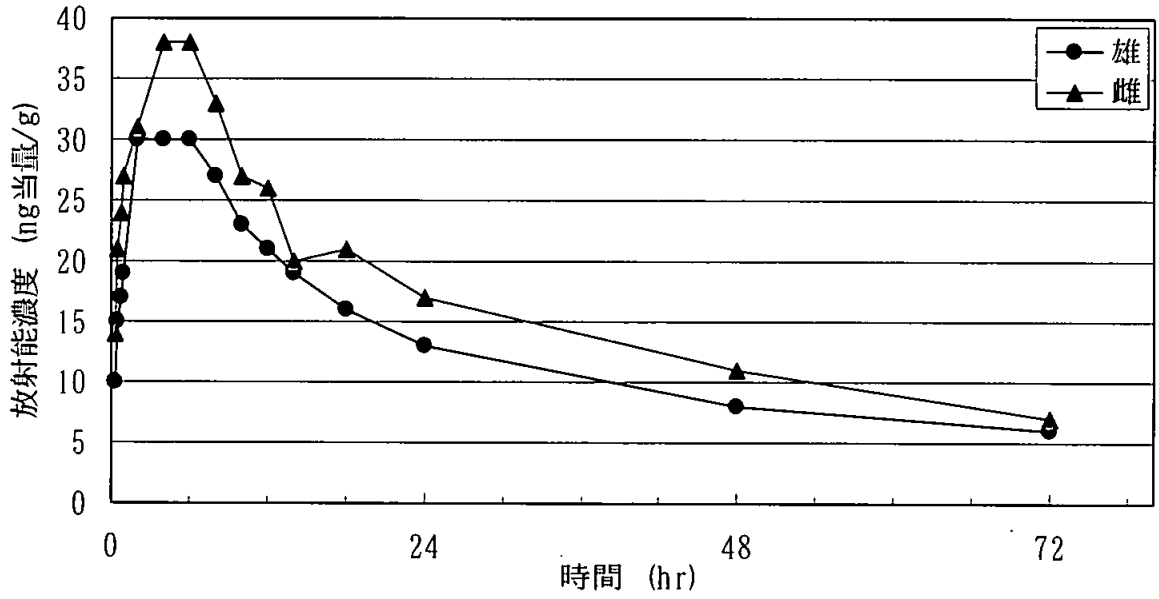
血中放射能濃度の推移 (投与放射能に対する%)

時間	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
15 分	0.17±0.09	0.22±0.07	0.06±0.02	0.08±0.02
30 分	0.25±0.06	0.34±0.04	0.10±0.02	0.15±0.04
45 分	0.29±0.09	0.38±0.04	0.13±0.03	0.18±0.03
1 時間	0.31±0.09	0.42±0.05	0.16±0.03	0.21±0.03
2 時間	0.47±0.19	0.48±0.11	0.20±0.06	0.26±0.06
4 時間	0.48±0.11	0.60±0.09	0.27±0.07	0.31±0.05
6 時間	0.48±0.10	0.59±0.06	0.38±0.06	0.38±0.05
8 時間	0.43±0.07	0.52±0.06	0.40±0.06	0.40±0.10
10 時間	0.38±0.07	0.42±0.08	0.36±0.05	0.41±0.12
12 時間	0.34±0.05	0.41±0.03	0.30±0.10	0.37±0.12
14 時間	0.30±0.02	0.32±0.06	0.31±0.05	0.34±0.11
18 時間	0.25±0.05	0.32±0.03	0.29±0.04	0.33±0.13
24 時間	0.21±0.03	0.26±0.03	0.24±0.05	0.27±0.08
48 時間	0.13±0.03	0.18±0.04	0.16±0.11	0.14±0.09
72 時間	0.10±0.03	0.11±0.02	0.10±0.02	0.10±0.04

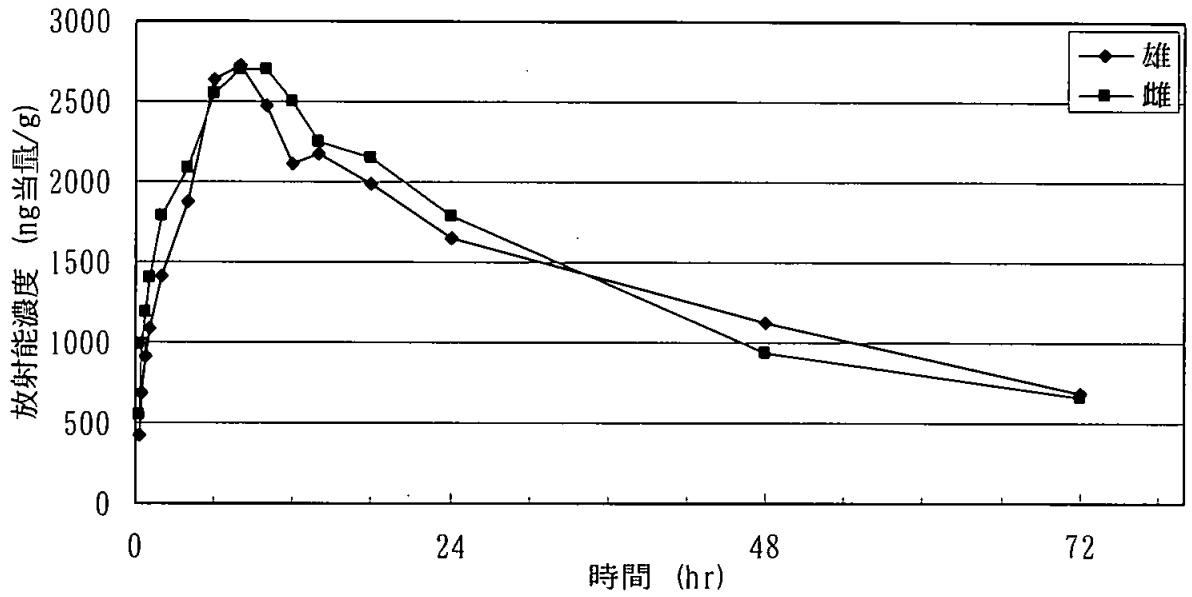
各群 5 匹の平均値

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。

血中放射能濃度の推移 (低用量群)



血中放射能濃度の推移 (高用量群)



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。

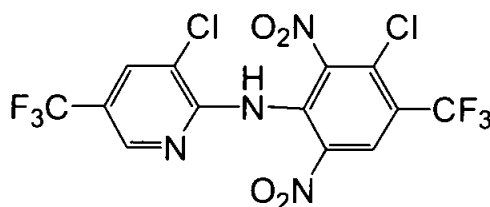
9.1.9 ラットにおける ^{14}C -(-)-フルアジナムの分布及び排泄試験 (資料 No. M-1.9)

試験機関

報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物

^{14}C -(-)-フルアジナム



標識位置： [- ^{14}C]

ロット No.:

比放射能:

放射化学的純度:

化学名: 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット (CrI:CD® BR VAF/Plus®)、

雌雄週齢 (投与時): 7~9、体重 (投与時): 雄 172~222 g、雌 148~192 g

各群供試ラット数: 投与量及び雌雄別各 5 匹、合計 20 匹

対照群雌雄各 2 匹

試験方法

飼育管理: 水及び固形飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。検体投与前 16~20 時間から投与後 4 時間までは絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 18~20°C、相対湿度 40~70%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入換えを行った。

投与溶液: ^{14}C 標識検体と非標識検体 (化学純度)とを混合し、溶媒を留去したのち、媒体として 0.75 %メチルセルロース水溶液を加え、均一な分散液とした。投与量は低用量投与群を 0.5 mg/kg、及び高用量投与群を 50 mg/kg とし、ラット体重 1kg あたりの投与容量が 10 mL となるように濃度を調製した。

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。

投与方法：ラットに対してシリンジを用いて投与溶液を単回経口投与した。実際の投与量は低用量群では雄が 0.49 mg/kg、雌が 0.54 mg/kg、高用量群では雄が 50.50 mg/kg、雌が 51.73 mg/kg であった (いずれも 5 匹の平均値)。

試料採取：尿は投与後 6、12、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。糞は投与後 12、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。また、代謝ゲージは最終時点 (投与 168 時間後) に水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液を集めた。血液、各組織及び死骸は投与 168 時間後にラットを屠殺し、それぞれを採取した。採取した組織を以下に示す。

心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、生殖腺、消化管、後肢筋、腸間膜脂肪、脳及び骨放射能の測定：液体試料である尿、ケージ洗浄液はそのまま液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて放射能を測定した。糞、血液、各組織、死骸等の固体試料は均一化して、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC を用いて試料中の放射能を測定した。

試験結果

放射能の回収：ラットに投与した放射能の平均回収率 (尿、糞、組織、死骸及びケージ洗浄液の合計) は全ての群において 90% 以上であった。

排泄：いずれの群においても主要な排泄経路は糞であり、投与 48 時間後までに 86~91% が、168 時間後までには 88~94% が糞中に排泄された。尿への排泄は少なく、低投与群では 2.1~4.3% が、高投与群では 3.3~4.0% が尿中に排泄された。

組織分布：組織中の放射能は、投与量あたりの割合でみると、屍骸、肝臓、筋肉で高かったが、それぞれ 0.34%、0.19%、0.13% 以下であった。また組織中濃度でみると、肝臓で高く、低用量の雄で 14.1 ng 当量/g、雌で 12.5 ng 当量/g、高用量の雄で 1510.3 ng 当量/g、雌で 1069.7 ng 当量/g であった。

投与放射能の回収率 (投与放射能に対する%)

回収部位	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
尿	2.16 ± 0.72	4.32 ± 0.56	3.97 ± 4.71	3.26 ± 2.02
ケージ洗液	0.04 ± 0.03	0.09 ± 0.08	0.26 ± 0.35	0.74 ± 1.45
糞	93.90 ± 3.61	88.78 ± 2.26	94.23 ± 9.52	91.60 ± 5.11
組織	0.55 ± 0.19	0.59 ± 0.18	0.50 ± 0.23	0.47 ± 0.30
合計	96.66 ± 3.45	93.78 ± 2.25	98.96 ± 7.67	96.08 ± 5.54

各群 5 匹の平均値

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。

尿中の排泄放射能 (投与放射能に対する%)

時 間	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
6 時間	0.55±0.45	1.48±0.26	1.72±3.65	0.19±0.21
12 時間	0.71±0.17	1.22±0.29	0.52±0.23	0.99±0.25
24 時間	0.43±0.07	0.81±0.16	1.16±1.01	1.40±1.95
48 時間	0.26±0.08	0.43±0.09	0.33±0.09	0.34±0.12
72 時間	0.10±0.06	0.18±0.06	0.09±0.05	0.11±0.06
96 時間	0.05±0.01	0.08±0.03	0.07±0.07	0.08±0.07
120 時間	0.03±0.01	0.06±0.02	0.05±0.04	0.09±0.11
144 時間	0.02±0.01	0.04±0.01	0.03±0.02	0.04±0.04
168 時間	0.02±0.01	0.03±0.01	0.02±0.01	0.03±0.04
合 計	2.16±0.72	4.32±0.56	3.97±4.71	3.26±2.02

各群 5 匹の平均値

糞中の排泄放射能 (投与放射能に対する%)

時 間	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
12 時間	46.88±12.13	45.23±10.68	41.44±11.43	65.99±12.74
24 時間	35.37±13.36	34.23±11.17	34.21±11.65	16.51±10.48
48 時間	8.77±3.93	6.75±2.08	11.81±2.99	5.72±2.90
72 時間	1.60±0.69	1.38±0.35	1.98±0.33	1.20±0.96
96 時間	0.55±0.23	0.55±0.21	0.60±0.16	0.28±0.05
120 時間	0.39±0.17	0.34±0.13	3.81±7.84	0.23±0.16
144 時間	0.20±0.09	0.18±0.06	0.22±0.11	0.14±0.10
168 時間	0.14±0.06	0.12±0.05	0.15±0.05	1.52±3.23
合 計	93.90±3.61	88.78±2.26	94.23±9.52	91.60±5.11

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。

雌雄ラットにおける投与 168 時間後の組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

組織	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
血液	0.03±0.01	0.04±0.01	0.01±0.02	0.01±0.03
心臓	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
肺	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
腎臓	0.02±0.00	0.02±0.01	0.02±0.00	0.01±0.01
肝臓	0.18±0.05	0.12±0.02	0.19±0.07	0.11±0.05
脳	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
生殖腺	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
脂肪	0.05±0.05	0.07±0.03	0.05±0.01	0.07±0.07
脾臓	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
筋肉	0.13±0.05	0.13±0.02	0.07±0.06	0.13±0.17
骨	0.01±0.01	0.01±0.00	0.01±0.01	0.01±0.01
消化管	0.08±0.03	0.06±0.02	0.07±0.04	0.05±0.05
死骸	0.23±0.13	0.34±0.13	0.20±0.15	0.26±0.17
合計	0.55±0.19	0.59±0.18	0.50±0.23	0.46±0.29

*合計には、筋肉、脂肪及び骨の数値をくわえない (これらは死骸の数値に含まれている)。

雌雄ラットにおける投与 168 時間後の組織中放射能の濃度分布 (ng 当量/g 組織)

組織	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
血液	1.45±0.81	2.88±0.98	66.10±83.98	113.09±208.28
心臓	1.37±0.73	3.57±0.93	119.23±40.02	284.29±274.17
肺	1.37±0.73	2.58±0.78	143.83±39.26	230.56±327.78
腎臓	7.99±5.21	13.11±3.68	820.94±187.32	863.79±682.80
肝臓	14.12±7.51	12.50±3.22	1510.32±500.63	1069.74±867.72
脳	0.66±0.53	1.11±0.52	64.92±17.16	125.36±131.43
生殖腺	1.76±2.24	4.58±1.89	73.20±39.92	309.61±254.56
脂肪	2.92±3.09	4.43±2.22	229.71±50.97	435.29±571.45
脾臓	1.50±1.29	2.90±1.15	112.79±33.21	163.89±168.67
筋肉	1.00±0.40	1.28±0.28	56.97±41.85	134.48±196.77
骨	0.78±0.59	1.06±0.44	82.01±53.30	89.32±123.25
消化管	2.57±1.55	2.76±1.29	241.67±145.50	234.98±319.00
死骸	1.21±0.85	2.07±0.94	95.77±72.09	154.01±120.34

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 反復投与時のラットにおける ^{14}C -(-)-フルアジナムの分布及び排泄試験

(資料 No. M-1.10)

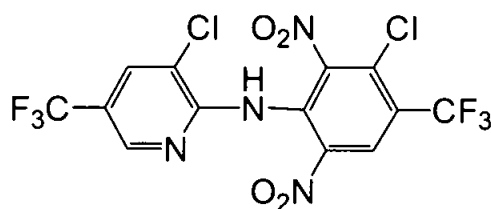
試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1994 年

供試標識化合物

^{14}C -(-)-フルアジナム



標識位置： [^{14}C]

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

化学名 : 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット (CrI : CD® BR VAF/ Plus®)
Charles River Breeding Laboratories

	週齢	体重 (雄)	体重 (雌)
非標識フルアジナム投与時	5	167~209 g	131~157 g
標識フルアジナム投与時	7	232~295 g	150~190 g
供試ラット数 : 雄 10 匹、雌 10 匹			
コントロール群 : 雄 2 匹、雌 2 匹			

試験方法

飼育管理 : 水及び飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。標識検体投与前 16~20 時間絶食させ、投与 4 時間後に餌を与えた。水は常時自由摂取させた。投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 18.3~25.5℃、相対湿度 40~70%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入換えを行った。

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。

投与溶液：適当な濃度の非標識及び¹⁴C 標識検体それぞれのアセトン溶液を調製し、溶媒を留去したのち、0.75%メチルセルロース水溶液を加え、均一な分散液とした。投与量は0.5 mg/kg とし、ラット体重 1 kg あたりの投与液量が 10 mL となるように濃度を調製した。

投与方法：非標識検体を 24±1 時間の間隔で 14 日間、非標識検体最終投与から 24 時間後に標識検体はシリンジを用いて経口投与した。実際の投与量は全ての群で 0.48 mg/kg/日であった (各群 5 匹の平均値)。非標識検体は容量で、標識検体は投与の前後で重量を測定し、その差より投与量を算出した。

試験群： 試験群の構成を以下に示す。

群	群構成	投与量	屠殺時間*
1A	♂5	0.5 mg/kg	24時間
1B	♀5	0.5 mg/kg	24時間
1C	♂1、♀1	Vehicle	24時間
2A	♂5	0.5 mg/kg	168時間
2B	♀5	0.5 mg/kg	168時間
2C	♂1、♀1	Vehicle	168時間

*：標識フルアジナム投与から屠殺までの時間

試料採取：尿は標識フルアジナム投与後 6、12、24 時間に経時的に採取し、屠殺時間が 168 時間後の群については更に投与後 24~48 時間、48~72 時間、72~96 時間、96~120 時間、120~144 時間、144~168 時間の間隔で採取した。糞は投与後 6 時間を除き、尿と同様の間隔で採取した。呼気は採取しなかった。標識フルアジナム投与 24 時間後、もしくは 168 時間後に動物を屠殺し、下に示す組織を採取した。代謝ケージは屠殺時点で水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液を集めた。

採取組織：心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、生殖腺、消化管、後肢筋、腸間膜脂肪、脳及び骨

放射能の測定：液体試料である尿、ケージ洗浄液はそのまま液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて放射能を測定した。糞、血液、各組織、死骸等の固体試料は均一化して、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC を用いて試料中の放射能を測定した。

試験結果

放射能の回収：ラットに投与した放射能の平均回収率 (尿、糞、組織、死骸及びケージ洗浄液の合計) は全ての群において 95% 以上であった。

排泄：いずれの群においても主要な排泄経路は糞であり、24 時間群では 84% が、168 時間群では 93% が糞中に排泄された。尿への排泄は少なく、24 時間群では 1~3% が、168 時間群では 1~4% が尿中に排泄された。尿中への排泄は雌で雄の 2 倍であった。

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。

組織分布：24 時間群では投与量あたりの割合でおおよそ 9~12%が組織中に存在し、屍骸 (2~4%)、肝臓 (1~2%)、脂肪 (2~3.5%)で高く、それ以外では 1%以下であった。また組織中濃度で見ると、肝臓と脂肪で高く、肝臓中では雄で 97 ng 当量/g、雌で 107 ng 当量/g、脂肪中では雄で 126 ng 当量/g、雌で 210 ng 当量/g であった。168 時間群では投与量あたりの割合でおおよそ 0.6%が組織中に存在し、屍骸 (0.3%)、肝臓 (0.13~0.15%)、脂肪 (0.10~0.19%)で高く、それ以外では 0.1%以下であった。また組織中濃度で見ると、雌雄両方の肝臓、雄の脂肪を除き 10 ng 当量/g 以下であった。

投与放射能の回収率 (投与放射能に対する%)

回収部位	24 時間群		168 時間群	
	雄	雌	雄	雌
尿	1.16±0.10	2.84±0.64	1.36±0.20	3.52±0.52
ケージ洗液	0.48±0.87	0.21±0.04	0.06±0.08	0.08±0.08
糞	91.73±7.01	83.83±5.80	93.49±4.49	100.03±5.33
組織	8.61±2.43	11.81±5.13	0.55±0.13	0.55±0.06
消化管	3.95±1.26	7.55±4.15	0.06±0.01	0.07±0.01
合計	101.99±7.58	98.69±5.11	95.45±4.56	104.19±5.47

各群 5 匹の平均値

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。

尿中の排泄放射能 (投与放射能に対する%)

時 間	24 時間群		168 時間群	
	雄	雌	雄	雌
6 時間	0.38±0.09	1.00±0.24	0.26±0.08	0.99±0.20
12 時間	0.47±0.11	1.14±0.30	0.43±0.12	1.07±0.08
24 時間	0.31±0.04	0.70±0.18	0.31±0.09	0.68±0.19
48 時間	-	-	0.19±0.02	0.43±0.15
72 時間	-	-	0.06±0.01	0.13±0.07
96 時間	-	-	0.04±0.01	0.09±0.03
120 時間	-	-	0.03±0.01	0.08±0.07
144 時間	-	-	0.02±0.01	0.03±0.02
168 時間	-	-	0.02±0.00	0.04±0.01
合 計	1.16±0.10	2.84±0.64	1.36±0.20	3.52±0.52

各群 5 匹の平均値

糞中の排泄放射能 (投与放射能に対する%)

時 間	24 時間群		168 時間群	
	雄	雌	雄	雌
12 時間	68.22±4.45	51.69±28.81	64.95±4.69	64.08±20.60
24 時間	23.51±8.63	32.14±26.06	19.26±5.45	21.70±15.97
48 時間	-	-	6.82±2.16	11.36±5.22
72 時間	-	-	1.37±1.74	1.79±0.39
96 時間	-	-	0.50±0.11	0.50±0.14
120 時間	-	-	0.29±0.05	0.29±0.08
144 時間	-	-	0.19±0.04	0.17±0.03
168 時間	-	-	0.12±0.02	0.13±0.05
合 計	91.73±7.01	83.83±5.80	93.49±4.49	100.03±5.33

各群 5 匹の平均値

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。

雌雄ラットにおける組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

組織	24 時間群		168 時間群	
	雄	雌	雄	雌
血液	0.18±0.05	0.22±0.06	0.02±0.01	0.03±0.01
心臓	0.01±0.00	0.01±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
肺	0.01±0.00	0.02±0.01	0.00±0.00	0.00±0.00
腎臓	0.08±0.02	0.10±0.03	0.01±0.00	0.02±0.01
肝臓	1.08±0.20	1.10±0.25	0.15±0.01	0.13±0.02
脳	0.00±0.00	0.01±0.01	0.00±0.00	0.00±0.00
生殖腺	0.01±0.00	0.00±0.01	0.00±0.00	0.00±0.00
脂肪	2.03±0.40	3.36±1.13	0.19±0.09	0.10±0.03
脾臓	0.00±0.00	0.00±0.01	0.00±0.00	0.00±0.00
筋肉	0.59±0.19	0.85±0.17	0.03±0.01	0.08±0.04
骨	0.07±0.01	0.08±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00
消化管	3.95±1.26	7.55±4.15	0.06±0.01	0.07±0.01
死骸	3.29±1.13	2.80±0.89	0.30±0.10	0.29±0.04
合計*	8.61±2.43	11.81±5.13	0.55±0.13	0.55±0.06

* 合計には、筋肉、脂肪及び骨の数値を加えない (これらは死骸の数値に含まれている)。
各群 5 匹の平均値

雌雄ラットにおける組織中放射能の濃度分布 (ng 当量/g 組織)

組織	24 時間群		168 時間群	
	雄	雌	雄	雌
血液	12.07±3.45	15.44±4.23	1.02±0.86	2.01±0.59
心臓	10.77±2.38	16.08±4.23	0.79±0.22	2.00±0.33
肺	14.51±2.95	17.10±3.66	1.28±0.29	2.01±0.30
腎臓	52.19±10.43	61.26±17.09	6.45±1.05	8.82±1.66
肝臓	97.24±16.68	107.25±28.46	14.04±1.39	12.24±2.31
脳	2.67±0.74	3.48±1.53	0.06±0.08	0.65±0.28
生殖腺	7.13±0.93	43.22±21.24	0.17±0.11	1.34±0.70
脂肪	126.44±25.56	210.66±71.07	10.16±4.72	5.50±1.51
脾臓	9.91±6.00	9.07±2.34	1.09±0.11	1.56±0.25
筋肉	5.73±1.74	8.36±1.69	0.21±0.12	0.69±0.36
骨	4.92±1.02	5.73±1.04	0.69±0.07	0.89±0.13
消化管	180.65±49.00	294.95±152.95	2.73±0.75	2.55±0.51
死骸	19.23±6.56	16.95±5.49	1.51±0.51	1.55±0.20

各群 5 匹の平均値

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。

9.1.11 Sprague-Dawley 系雄ラットへの ^{14}C -(-)-フルアジナム経口投与時の胆汁排泄試験

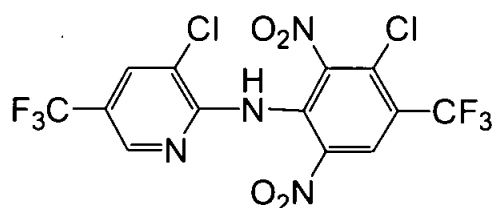
(資料 No. M-1.11)

試験機関

報告書作成年 1995 年 [GLP 対応]

供試標識化合物

^{14}C -(-)-フルアジナム



標識位置： [- ^{14}C]

ロット No.:

比放射能:

放射化学的純度:

化学名: 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット (CrI:CD® BR VAF/Plus®)

雄週齢 (投与時): 10~11、体重 (投与時): 雄 234~331 g

各群供試ラット数: 低用量 7 匹、高用量 6 匹、合計 13 匹

対照群 2 匹 (胆管及び十二指腸にカニューレ挿入済み)

試験方法

飼育管理: 水及び固形飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。検体投与の最低 16 時間前から投与後 4 時間までは絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 18~20°C、相対湿度 40~60 % 及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回以上の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液: ^{14}C 標識検体と非標識検体 (化学純度)とを混合し、溶媒を留去したのち、媒体として 0.75 %メチルセルローズ水溶液を加え、均一な分散液とした。投与量は低用量投与群を 0.5 mg/kg、及び高用量投与群を 50 mg/kg とし、ラット体重 1 kg あたりの投与容量が 10 mL となるように濃度を調製した。

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。

投与方法： ラットに対してシリンジを用いて投与溶液を単回経口投与した。実際の投与量は低用量群では 0.47 mg/kg、高用量群では 44.06 mg/kg であった (いずれも平均値)。

試料採取： 胆汁は投与後 1 時間毎に 48 時間まで経時的に採集した。尿及び糞は投与後 6、12、24 及び 48 時間まで経時的に採集した。また、代謝ゲージは最終時点 (投与 48 時間後) に水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液を集めた。血液、消化管及び死骸は投与 48 時間後にラットを屠殺し、それぞれを採取した。

放射能の測定： 液体試料である胆汁、尿、ケージ洗浄液はそのまま液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて放射能を測定した。糞、血液、消化管、死骸等の固体試料は均一化して、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC を用いて試料中の放射能を測定した。

試験結果

放射能の回収： ラットに投与した放射能の平均回収率は、低投与群で投与量の 90.04%、高投与群では投与量の 93.38% であった。

胆汁への排泄： 雄性ラットに経口投与した放射能のうち、低用量群では 33.90%、高用量群では 25.03% が胆汁中に排泄された。胆汁中放射能が多かった時間帯は、低用量群では投与後 1~6 時間、高用量群では投与後 2~12 時間であった。胆汁中の放射能量は 48 時間後においても、低用量群で投与量の 0.13%、高用量群で 0.12% が排泄されていた。しかし、胆汁中に排泄された量のうち 92% (低用量群) および 80% (高用量群) が、投与後 24 時間までに排泄されていた。

尿中への排泄： 尿中への排泄は主要な排泄経路ではなかった。投与した放射能のうち、尿中へ排泄されたのは、低用量群で 2.23%、高用量群で 1.21% に過ぎなかった。また、ケージ洗浄液中の放射能は、低用量群において 0.18%、高用量群において 0.20% であった。

糞中への排泄： 低用量群の糞排泄率は、投与量の 48.44%、高用量群は 61.51% であり、主要な排泄経路であった。また、投与 48 時間後に消化管中に残った放射能は、低用量群で投与量の 3.74%、高用量群で 2.98% であった。フルアジナムは吸収されないまま排泄される割合がかなり多いと考えられた。

血液及び死骸中の放射能： 投与 48 時間後における血液 + 死骸中放射能量は、低用量群で投与量の 2.54%、高用量群で 2.45% であった。

吸収率： 吸収率 (胆汁、尿及びケージ洗浄液、血液、死骸中放射能の、投与量に対する 48 時間累積%の合計) は、低用量群で 38.86%、高用量群では 28.89% 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。

雄性ラットに投与した放射能の回収率 (投与放射能に対する%)

回収部位	低用量群 (0.5 mg/kg)	高用量群 (50 mg/kg)
胆汁	33.90±3.97	25.03± 7.21
尿	2.23±1.24	1.21± 0.78
死骸	2.40±0.97	2.35± 0.55
血液	0.14±0.04	0.10± 0.01
ケージ洗浄液	0.18±0.13	0.20± 0.16
吸収率*	38.86±4.69	28.89± 7.21
糞	48.44±8.76	61.51±11.91
消化管	3.74±6.09	2.98± 3.95
合計	90.04±5.46	93.38± 8.34

*: 吸収率=胆汁+尿+死骸+血液+ケージ洗浄液
低用量群は7匹、高用量群は6匹の平均値

胆汁中の排泄放射能 (投与放射能に対する%)

時間 (hr)	低用量群 (0.5 mg/kg)	高用量群 (50 mg/kg)	時間 (hr)	低用量群 (0.5 mg/kg)	高用量群 (50 mg/kg)	時間 (hr)	低用量群 (0.5 mg/kg)	高用量群 (50 mg/kg)
1	0.17±0.29	0.10±0.13	17	0.54±0.26	0.80±0.24	33	0.11±0.07	0.25±0.23
2	1.74±2.57	0.90±0.43	18	0.57±0.25	0.61±0.24	34	0.08±0.07	0.29±0.21
3	2.12±1.89	1.26±0.48	19	0.14±0.12	0.45±0.29	35	0.08±0.06	0.17±0.14
4	3.87±2.39	0.86±0.38	20	0.26±0.14	0.50±0.23	36	0.11±0.04	0.29±0.30
5	4.92±1.89	0.90±0.27	21	0.26±0.08	0.35±0.10	37	0.11±0.08	0.21±0.19
6	3.97±2.96	1.12±0.68	22	0.23±0.08	0.54±0.23	38	0.08±0.05	0.16±0.09
7	2.35±0.83	1.25±0.48	23	0.18±0.13	0.37±0.26	39	0.31±0.14	0.14±0.08
8	1.62±0.39	1.00±0.50	24	0.17±0.12	0.46±0.16	40	0.06±0.02	0.14±0.12
9	1.34±0.53	1.28±0.90	25	0.12±0.08	0.41±0.17	41	0.07±0.04	0.10±0.08
10	1.29±0.50	1.05±0.54	26	0.20±0.12	0.38±0.19	42	0.08±0.05	0.11±0.07
11	1.81±0.65	1.55±1.47	27	0.16±0.10	0.32±0.19	43	0.07±0.05	0.06±0.03
12	0.91±0.53	1.09±0.36	28	0.16±0.08	0.29±0.25	44	0.05±0.03	0.09±0.07
13	0.68±0.35	0.95±0.38	29	0.16±0.10	0.41±0.16	45	0.06±0.04	0.08±0.05
14	1.02±0.39	0.93±0.78	30	0.13±0.06	0.26±0.16	46	0.06±0.04	0.07±0.03
15	0.57±0.21	0.85±0.45	31	0.14±0.07	0.36±0.21	47	0.05±0.03	0.07±0.03
16	0.46±0.25	0.85±0.28	32	0.12±0.08	0.28±0.23	48	0.13±0.09	0.12±0.07
						合計	33.90±3.97	25.03±7.21

低用量群は7匹、高用量群は6匹の平均値

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。

尿および糞中の排泄放射能 (投与放射能に対する%)

時 間	低用量群 (0.5 mg/kg)		高用量群 (50 mg/kg)	
	尿	糞	尿	糞
6 時間	0.67±0.70	0.00± 0.00	0.15±0.04	0.00± 0.00
12 時間	0.71±0.53	4.51± 8.84	0.28±0.26	5.50± 9.57
24 時間	0.53±0.10	29.54±13.46	0.54±0.45	40.51±15.28
48 時間	0.32±0.13	14.39± 8.63	0.24±0.09	15.51±12.91
合 計	2.23±1.24	48.44± 8.76	1.21±0.78	61.51±11.91

低用量群は 7 匹、高用量群は 6 匹の平均値

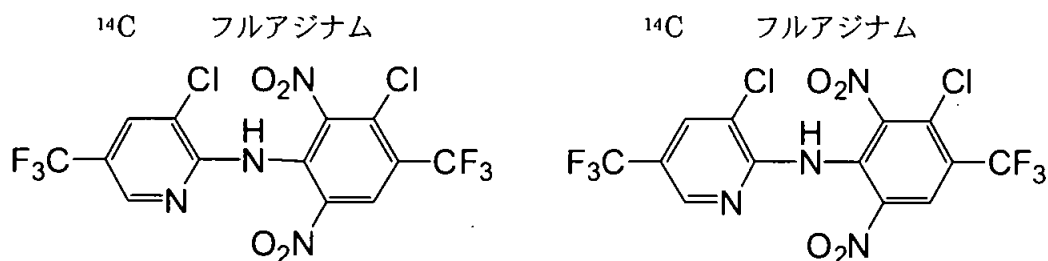
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.12 ラットにおけるフルアジナム代謝物の同定 (資料 No. M-1.12)

試験機関

報告書作成年 1994年、1995年 [GLP 対応]

供試標識化合物



標識位置： [¹⁴C]

[¹⁴C]

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

化学名 : 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

分析した試料は、以下の試験から得られたものである。

- ・ ラットにおける ¹⁴C フルアジナムの分布及び排泄試験 (資料 No. M-1.9)
- ・ 反復投与時のラットにおける ¹⁴C フルアジナムの分布及び排泄試験 (資料 No. M-1.10)
- ・ Sprague-Dawley 系雄ラットへの ¹⁴C フルアジナム経口投与時の胆汁排泄試験 (資料 No. M-1.11)
- ・ ラットにおけるフルアジナム代謝物の同定 (この試験内で追加的に行なった、¹⁴C フルアジナムおよび ¹⁴C フルアジナム投与時の比較胆汁代謝試験)

供試動物 Sprague-Dawley 系ラット(Crl:CD® BR VAF/Plus®) 7~11 週齢

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。

各分析試料とその採取時間

分析を行った試料は以下の通りである。

分析に用いた試料の、試験名、投与量、性別、採取時間

試験	投与量 (mg/kg)	標識 位置	性	試料	採取時間 (時間)
単回投与試験	0.5		雌雄	糞	12, 24, 48
				糞	12, 24, 48
	尿		12, 24, 48		
反復投与試験	0.5		雌雄	糞	12, 24, 48
				尿	6, 12
胆汁排泄試験	50		雄	胆汁	6, 12, 24, 48
同定試験 (この試験内で実施)	50		雌雄	胆汁	6, 12, 24, 48
				糞	24, 48
				尿	6, 12, 24, 48

使用した胆汁試料に関しては、代謝物の分布および同定の目的には、この試験内において追加的に実施した比較胆汁代謝試験の試料を用い、分析法の検討などの目的には胆汁排泄試験 (資料 No. M-1.11) で得られた試料を用いた。

また、フルアジナムの化学構造中のベンゼン環とピリジン環を結合するアミノ基の炭素と窒素間の結合が代謝過程において切断されるかどうかを確認する為に ^{14}C フルアジナム及び ^{14}C フルアジナムをそれぞれ投与して、各種試料を採取し代謝物の比較検討を行った。

代謝物の分析

代謝物の分析は放射能検出器付高速液体クロマトグラフィー (RI-HPLC) を用いて行なった。糞はアセトニトリル：水 (3:1, v:v) で抽出し、その抽出液にジクロロメタンを加え液々分配し、得られた有機層画分と水層画分をそれぞれ濃縮し、RI-HPLC で分析した。尿はそのままあるいはアセトンを加えて遠心分離した後、上清を濃縮し、RI-HPLC に注入した。胆汁は遠心分離した後、上清を直接 RI-HPLC で分析した。

また、胆汁試料および糞抽出残渣については、アルカリ加水分解を行ない、その生成物を HPLC によるコクロマトグラフィー、および HPLC で精製後、LC/MS で分析した。

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。

試験結果

・単回投与試験：

糞抽出液のうち有機層画分の HPLC 分析では、親化合物フルアジナム(A)
ム(A) が検出された。フルアジナム(A)は低用量群で投与量の 2.1
～7.6%であったが、高用量群では 45.1～54.9%存在した。

水層画分にも糞抽出放射能のうちの 8.3
～26.7%が含まれていた。水層画分の HPLC 分析によれば

尿においては、低用量群の試料については、放射エネルギーが少なく代謝物は同定できなかった。
高用量群のものについて分析を行い、

親化合物フルアジナム(A)は検出さ
れなかった。

・反復投与試験：

糞抽出液の有機層画分では、単回投与試験の有機層画分と同様、親化
合物フルアジナム(A) が検出された。フルアジナム(A)は投与量の
27.5～36.8%検出された。

糞抽出液の水層画分にも糞抽出放射能のうちの 26.4～34.7%が含まれて
いた。HPLC 分析では単回投与試験の水層画分と同様の放射能分布を示した。

尿においても、

親化合物フルアジナム(A)は検出
されなかった。

反復投与試験において、雌雄による違いはみられなかった。また、単回投与試験と比較し
ても、代謝物のプロファイルに大きな差異はみられなかった。

・胆汁排泄試験：

胆汁の HPLC 分析において

胆汁中に親化合物フルアジナム(A)は検出されなかった。

尿の HPLC 分析では、

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。

親化合物フルアジナム(A)は検出されなかった。

糞抽出液のうち有機層画分の HPLC 分析では、親化合物フルアジナム(A)が検出され、単回投与試験、反復投与試験の場合と同様であった。また、水層画分にも糞中放射能の 1.9~7.5%が含まれていた。水層画分の HPLC クロマトグラムは、単回投与試験及び反復投与試験の水層画分と概ね同様の放射能分布を示していたが、少量のフルアジナム(A)を含んでいた。有機層及び水層中に分布する量を合計するとフルアジナム(A)は投与量の 24.8~45.4%が糞中に存在していた。

・糞抽出残渣：

糞抽出残渣にもある程度の放射能が残っていた為、単回投与試験で得られた糞抽出残渣のアルカリ加水分解を行なった。この反応によって、糞に吸着していた放射能のうちの 31.2~58.8%が更に抽出された。更に胆汁試料のアルカリ加水分解も行った。糞抽出残渣からの加水分解抽出物と胆汁試料の HPLC クロマトグラムの比較を行なったところ、いくつかの共通のピークが認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

単回投与試験におけるフルアジナムおよび代謝物の分布 (0~48時間、投与量に対する%)

	低用量群 (0.5 mg/kg)				高用量群 (50 mg/kg)			
	雄		雌		雄		雌	
	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
フルアジナム(A)	7.64	NA	2.13	NA	45.13	ND	54.93	ND
合計								

ND : 未検出 NA : 放射能が少なかったため未分析

反復投与試験におけるフルアジナムおよび代謝物の分布 (0~48時間、投与量に対する%)

	低用量群 (0.5 mg/kg)			
	雄		雌	
	糞	尿	糞	尿
フルアジナム(A)	27.47	ND	36.83	ND
合計				

ND : 未検出

胆汁排泄試験におけるフルアジナムおよび代謝物の分布
[高用量 (50 mg/kg)投与群、0~48時間、投与量に対する%]

	¹⁴ C-()-フルアジナム						¹⁴ C-()-フルアジナム					
	雄			雌			雄			雌		
	糞	尿	胆汁	糞	尿	胆汁	糞	尿	胆汁	糞	尿	胆汁
フルアジナム(A)	24.87	ND	ND	45.42	ND	ND	27.59	ND	ND	35.64	ND	ND
合計												

ND : 未検出

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。

フルアジナムのラットにおける想定代謝経路図

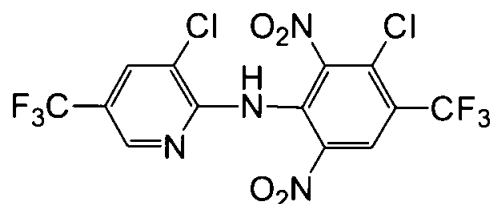
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.13 雄ラットにおける ^{14}C フルアジナム単回投与後の胆汁排泄 (資料 No. M-1.13)

試験機関

報告書作成年 2006 年

供試標識化合物: ^{14}C フルアジナム



標識位置; [^{14}C]

ロット No. ;

比放射能;

放射化学的純度;

化学名; 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット (CrI:CD(SD))

雄、投与時 8 週齢、投与時体重 307.9~321.9 g

供試ラット数: 14 匹 (胆管カニュレーション処置ラット)

(投与用 6 匹 (予備 2 匹含)、ブランク胆汁採取用 8 匹)

試験方法:

飼育管理; 10~13 日間馴化させたのち試験に供試した。水及び固形飼料は自由に摂取させた。検体投与前後の絶食は行なわなかった。検体投与後、ラットはボールマンケージに固定し、温度 $23 \pm 3^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 20\%$ 及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。

投与溶液; ^{14}C 標識検体と非標識検体とをめのう乳鉢に入れ、3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液と共に混合粉碎し、均一な分散液とした。投与量は 2 mg/kg とし、ラット体重 1 kg あたりの投与容量が 5 mL となるように濃度を調製した。

投与方法; ラットに対してシリンジを用いて投与溶液を単回経口投与した。

試料採取; 検体を投与したラットには、輸液ポンプを用いてブランクで採取した胆汁を十二指腸内に供給しながら、排泄物試料を採取した。胆汁は投与後 6、24、48 及び 72 時間まで経時的に採集した。尿及び糞は投与後 24 時間ごとに 72 時間まで経時的に採集した。また、最終時点 (投与 72 時間後) にラットを屠殺し、消化管内容物と死骸を分けて採取した。

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。

放射能の測定：液体試料である胆汁、尿はそのままシンチレータを加えて、液体シンチレーションカウンタ（LSC）を用いて放射能を測定した。糞及び消化管内容物は、蒸留水に均一に分散させて一部を採取し、組織溶解剤を加えて溶解後、シンチレータを加えてLSCを用いて放射能を測定した。死骸は水酸化ナトリウム水溶液とトルエンを加え熱還流して溶解し、その一部にシンチレータを加えて、LSCを用いて放射能を測定した。

- 試験結果： 放射能の回収：ラットに投与した放射能の平均回収率は、投与量の 96.59%であった。
- 排泄： 雄性ラットに経口投与した放射能のうち、胆汁中には 72 時間後までに 44.47%が排泄された。また糞中への排泄も多く、投与量の 47.88%が排泄された。尿中への排泄は主要な排泄経路ではなく、投与した放射能のうち尿中への排泄は 0.86%に過ぎなかった。また、投与 72 時間後に消化管中に残った放射能は投与量の 0.17%、死骸中の放射能量は投与量の 3.22%であった。
- 吸収率： 吸収率（胆汁、尿及び死骸中放射能の、投与量に対する 72 時間累積%の合計）は、48.55%であった。

雄性ラットに投与した放射能の回収率（投与放射能に対する%）

時間	胆汁	尿	糞
0 - 6	6.62	—	—
0 - 24	27.80	0.39	15.59
0 - 48	42.06	0.77	44.02
0 - 72	44.47	0.86	47.88
消化管内容物（72 時間）			0.17
死骸（72 時間）			3.22
回収			96.59
吸収率*			48.55

*：吸収率＝胆汁＋尿＋死骸
4 匹の平均値

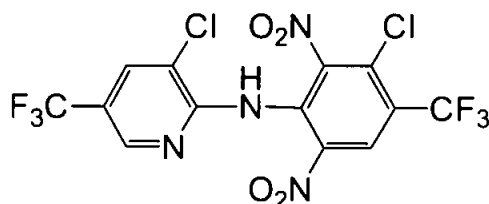
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.14 雌ラットにおける ^{14}C フルアジナム単回投与後の胆汁排泄 (資料 No. M-1.14)

試験機関

報告書作成年 2006 年

供試標識化合物: ^{14}C フルアジナム



* = ^{14}C 標識位置

標識位置; [^{14}C]

ロット No.;

比放射能;

放射化学的純度;

化学名; 3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット (CrI:CD(SD))

雌、投与時 8 週齢、投与時体重 221.1~227.2 g

供試ラット数: 16 匹 (胆管カニュレーション処置ラット)

(投与用 6 匹 (予備 2 匹含)、ブランク胆汁採取用 10 匹)

試験方法:

飼育管理; 10 日または 11 日間馴化させたのち試験に供試した。水及び固形飼料は自由に摂取させた。検体投与前後の絶食は行なわなかった。検体投与後、ラットはボールマナーに固定し、温度 $23 \pm 3^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 20\%$ 及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。

投与溶液; ^{14}C 標識検体と非標識検体とをめのう乳鉢に入れ、3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液と共に混合粉碎し、均一な分散液とした。投与量は 2 mg/kg とし、ラット体重 1 kg あたりの投与容量が 5 mL となるように濃度を調製した。

投与方法; ラットに対してシリンジを用いて投与溶液を単回経口投与した。

試料採取; 検体を投与したラットには、輸液ポンプを用いてブランクで採取した胆汁を十二指腸内に供給しながら、排泄物試料を採取した。胆汁は投与後 6、24、48 及び 72 時間まで経時的に採集した。尿及び糞は投与後 24 時間ごとに 72 時間まで経時的に採集した。また、最終時点 (投与 72 時間後) にラットを屠殺し、消化管内容物と死骸を分けて採取した。

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。

放射能の測定；液体試料である胆汁、尿はそのままシンチレータを加えて、液体シンチレーションカウンター (LSC)を用いて放射能を測定した。糞及び消化管内容物は、蒸留水に均一に分散させて一部を採取し、組織溶解剤を加えて溶解後、シンチレータを加えてLSCを用いて放射能を測定した。死骸は水酸化ナトリウム水溶液とトルエンを加え熱還流して溶解し、その一部にシンチレータを加えて、LSCを用いて放射能を測定した。

試験結果：

放射能の回収；ラットに投与した放射能の平均回収率は、投与量の 97.64%であった。

排泄； 雌性ラットに経口投与した放射能のうち、胆汁中には 72 時間後までに 40.40%が排泄された。また糞中への排泄も多く、投与量の 49.31%が排泄された。尿中への排泄は主要な排泄経路ではなく、投与した放射能のうち尿中への排泄は 4.30%に過ぎなかった。また、投与 72 時間後に消化管中に残った放射能は投与量の 0.26%、死骸中の放射能量は投与量の 3.38%であった。

吸収率； 吸収率 (胆汁、尿及び死骸中放射能の、投与量に対する 72 時間累積%の合計)は、48.08%であった。

雌性ラットに投与した放射能の回収率 (投与放射能に対する%)

時間	胆汁	尿	糞
0 - 6	9.97	—	—
0 - 24	29.89	2.32	26.71
0 - 48	38.42	3.75	46.08
0 - 72	40.40	4.30	49.31
消化管内容物 (72 時間)			0.26
死骸 (72 時間)			3.38
回収			97.64
吸収率*			48.08

*：吸収率=胆汁+尿+死骸
4 匹の平均値