

3. 製 剤

1) 10.0%乳剤の急性経口及び経皮毒性

a) フルフェノクスロン 10%乳剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 F-10)

試験実施機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 2006年

検体の純度： 有効成分： フルフェノクスロン 10.0%
その他成分： 有機溶剤、界面活性剤等 残分

試験動物： Slc:SD系ラット 1群雌5匹 (見当付け1、主試験4)
投与時週齢8週、投与時体重 167.1-191.5g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 固定用量法

投与方法： 検体の所定量に注射用水を加えて投与液を用時調製し、2000mg/kg用量を一晩絶食したラットに単回強制経口投与した。投与容量は10mL/kgとした。

試験項目： 投与当日は投与直後、投与後30分、1、2、4及び6時間、投与翌日以降は1日1回、死亡及び毒性徴候を観察記録した。体重は投与直前、投与後1、3、7、10及び14日後に測定した。試験終了時に肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (95%信頼限界)	雌： > 2000 mg/kg
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし。
症状発現開始及び消失時間	投与1時間後発現 投与3日後に消失
死亡の見られなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状として、自発運動の減少、呼吸緩徐、流涙、流涎、眼瞼下垂、腹臥位及び下腹部被毛の汚れがみられた。

体重は投与翌日に減少を示したが、3日目以降は増加した。

肉眼的病理検査において、いずれの動物にも異常は認められなかった。

b) フルフェノクスロン 10%乳剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 F-11)

試験実施機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2006年

検体の純度: 有効成分: フルフェノクスロン 10.0%
その他成分: 有機溶剤、界面活性剤等 残分

試験動物: Slc:SD系ラット 1群雌雄各5匹
投与時週齢 雄: 8週齢 雌: 13週齢、
投与時体重 雄: 279.2-294.2g、雌: 232.5-239.3g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 12農産第8147号 急性経皮毒性試験(2-1-2)

投与方法: 検体を所定量秤取し、4x5cm²のリント布に均一に塗布して刈毛した動物の躯幹背部に貼付、固定した。24時間後にリント布を取り除き、残余の検体を水で滑拭除去した。

試験項目: 投与当日は投与直後、投与後30分、1、2、4及び6時間、投与翌日以降は1日1回、死亡及び毒性徴候について観察記録した。体重は投与直前、投与後1、3、7、10及び14日に測定した。試験終了時に肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (95%信頼限界)	雌雄: > 2000 mg/kg
死亡開始時間及び終了時間	雌雄: 死亡なし。
症状発現開始及び消失時間	投与1日目発現 投与13日目消失
死亡の見られなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

観察期間中、全身毒性症状は認められなかった。

局所症状として投与部位の皮膚の軽度な紅斑及び浮腫がみられた。さらに軽度な痂皮を形成したが、投与13日には症状は消失した。

体重は、投与後1日に雌雄ともに体重減少がみられたが、その後は順調に増加した。肉眼的病理検査において、異常は認められなかった。

c) フルフェノクスロン 10%乳剤のウサギにおける皮膚刺激性試験 (資料 F-12)

試験実施機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2005年

検体の純度: 有効成分: フルフェノクスロン 10.0%
 その他成分: 有機溶剤、界面活性剤等 残分

試験動物: 日本白色種ウサギ 雄3羽
 試験開始時 17週齢、試験開始時体重 2.88 - 3.06 kg

試験期間: 14日間観察

投与方法: 検体 0.5mL を 2.5 x 2.5cm² のガーゼパッチに塗布し、前日に毛刈したウサギの背部の皮膚に半閉塞貼付した。4時間後パッチをはずし、残余の検体は微温湯で除去した。その動物の非適用部位を対照部位とした。

試験項目: 適用部位の皮膚の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無について、パッチ除去、30分、24、48及び72時間、7日、14日後に以下の評価基準で評価し、皮膚一次インデックス(PCI)を求めた。体重は投与直前及び最終観察後に測定した。

皮膚刺激性/腐食性の評価基準

1. 紅斑及び痂皮の形成	
(1) 紅斑なし	0
(2) 非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる。)	1
(3) はっきりした紅斑	2
(4) 中等度又は重度の紅斑	3
(5) 重度の紅斑(深紅色)又は痂皮形成(紅斑の採点不能)まで	4
	最高点: 4
2. 浮腫の形成	
(1) 浮腫なし	0
(2) 非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる。)	1
(3) 軽度の浮腫(はっきりした膨隆により明確な縁が識別できる。)	2
(4) 中等度の浮腫(約1mmの膨隆)	3
(5) 高度の浮腫(1mm以上の膨隆と曝露範囲を超えた広がり)	4
	最高点: 4

$$PCI = \frac{\text{パッチ除去 30 分後、24 時間後及び 48 時間後の紅斑・痂皮と浮腫の合計評点}}{\text{パッチ除去 30 分後、24 時間後及び 48 時間後の延べ適用区画数}}$$

皮膚一次刺激性評価基準 (AFNOR, 1982)

PCI	刺激性区分
PCI ≤ 0.5	無刺激物
0.5 < PCI ≤ 3	軽度刺激物
3 < PCI ≤ 5	中等度刺激物
5 < PCI ≤ 8	強度刺激物

結 果：

動物 番号	項 目	最 高 評 点	パッチ除去後の皮膚反応						PCI 刺激性区分
			0.5 hr	24 hr	48 hr	72 hr	7 日後	14 日後	
101	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	4	2	4.11 中等度 刺激物
	浮 腫	4	1	2	3	3	1	1	
102	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	4	2	
	浮 腫	4	1	2	3	3	1	1	
103	紅斑・痂皮	4	2	2	3	3	4	2	
	浮 腫	4	1	2	3	3	1	1	
平 均	紅斑・痂皮	4	2	2	2.3	2.3	4	2	—
	浮 腫	4	1	2	3	3	1	1	—
平均評点の合計		8	3	4	5.3	5.3	5	3	—

パッチ除去 7 日後には全例に痂皮形成が認められた。

パッチ除去 14 日後には全例の痂皮は脱落し、皮膚は修復過程であった。

パッチ除去 30 分後から全例に紅斑及び浮腫の形成が認められた。これらは経時的に増強し、パッチ 48 及び 72 時間後にはスコアの最大値を示した。7 日後には全例に痂皮が形成し、14 日後には痂皮の修復過程が認められた。

体重は順調に推移した。

以上、検体は中等度刺激物であると判断した。

d) フルフェノクスロン 10%乳剤 1000 倍希釈液のウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 F-13)

試験実施機関；

[GLP対応]

報告書作成年； 2006 年

検体の純度： 有効成分： フルフェノクスロン 10.0%
 その他成分： 有機溶剤、界面活性剤等 残分

試験動物： 日本白色種ウサギ 雄 3羽

試験開始時 17 週齢、試験開始時体重 2.70 - 3.26 kg

試験期間： 72 時間観察

投与方法： 検体を注射用水で 1000 倍に希釈し、その 0.5mL を 2.5 x 2.5cm² のガーゼパッチに塗布し、前日に毛刈したウサギの皮膚に半閉塞貼付した。4 時間後パッチをはずし、残余の検体は微温湯で除去した。その動物の非適用部位を対照部位とした。

試験項目： 適用部位の皮膚の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無について、パッチ除去、30分、24、48 及び 72 時間後に資料 F-12 の評価基準で評価し、皮膚一次インデックス（PCI）を求めた。体重は投与直前及びパッチ除去 72 時間後に測定した。

結 果：

動物番号	項目	最高評点	パッチ除去後の皮膚反応				PCI 刺激性区分
			0.5 hr	24 hr	48 hr	72 hr	
101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0 無刺激物
	浮腫	4	0	0	0	0	
102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	
103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	—
	浮腫	4	0	0	0	0	—
平均評点の合計		8	0	0	0	0	—

観察期間中皮膚反応は認められなかった。体重は順調に推移した。

以上、検体の 1000 倍希釈液は無刺激物であると判断した。

e) フルフェノクスロン 10%乳剤のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 F-14)

試験実施機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2006年

検体の純度: 有効成分: フルフェノクスロン 10.0%
その他成分: 有機溶剤、界面活性剤等 残分

試験動物: 日本白色種ウサギ 雄 6羽
試験開始時週齢 10週齢、試験開始時体重 2.06~2.34 kg

試験期間: 21日間観察

投与方法: 検体 0.1mL をウサギの右眼結膜嚢内に投与し、左眼は無処置対照とした。
洗眼群については、投与 30秒後に生理食塩液で約 30秒間洗眼した。左眼は同様に洗眼操作のみ行った。

試験項目: 投与 1、24、48 及び 72 時間、7、14 及び 21 日後に観察を行い、以下の評価法に従って評価し、合計評点を算出した。

眼の刺激性/腐食性の評価基準

I 角膜

(A)混濁の程度 (最も濃い領域を判定する)

透明、混濁なし	0
虹彩を明視できる程度の散在性又はび慢性の混濁	1
半透明、虹彩の細部がやや不明瞭	2
乳濁、虹彩の細部が観察できないが、瞳孔の大きさはかろうじて識別できる	3
白濁、虹彩が透視できない	4

(B)角膜損傷域

正常	0
$0 < X < 1/4$	1
$1/4 \leq X < 1/2$	2
$1/2 \leq X < 3/4$	3
$3/4 \leq X$	4

評点: $A \times B \times 5$ (最大値: 80)

II 虹彩 (A)		
正常		0
皺壁形成亢進、充血、腫脹、角膜周囲の充血（いずれか1つ、あるいは総て、もしくは組み合わせ）が見られるが、対光反射は認められる（緩徐反応陽性）。		1
対光反射消失、出血、広範囲の破壊（いずれか1つ、あるいはこれら総て）が見られる。		2
評点： A × 5	(最大値：10)	
III 結膜		
(A) 発赤（角膜及び虹彩を除く眼瞼、眼球結膜）		
正常		0
充血亢進		1
広範囲かつ深紅色となり、血管の識別困難		2
全域の深紅色化		3
(B) 結膜浮腫		
正常		0
腫脹亢進（瞬膜も含む）		1
眼瞼の部分的な外反を伴う腫脹		2
腫脹を伴う 1/2 程度の眼瞼閉鎖		3
腫脹を伴う 1/2 以上の眼瞼閉鎖		4
(C) 分泌物		
正常		0
常量以上の分泌物（正常な動物の内嚢に見られる少量は含まない）		1
眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤		2
眼瞼及び眼の周囲を相当範囲湿潤		3
評点： (A + B + C) × 2	(最大値：20)	

3羽の平均スコアの最も高い観察時点を基に下表に従って刺激性の評価を行った。

刺激性インデックス*	
平均スコア	刺激性インデックス
0 ≤ 平均スコア < 5	無刺激物
5 ≤ 平均スコア < 15	軽度刺激物
15 ≤ 平均スコア < 30	刺激物
30 ≤ 平均スコア < 60	中等度刺激物
60 ≤ 平均スコア < 80	中～強度刺激物
80 ≤ 平均スコア < 110	強度刺激物

* : 白須泰彦、吐山豊明編 新毒性試験法—方法と評価— : 337-338R EALIZE Inc. 1985

また、体重は適用直前及び最終観察直後に実施した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

群	動物番号	項目	最高 評点	適用後時間								
				1 hr	24 hr	48 hr	72 hr	7日	14日	21日		
非洗眼群	101	角膜	(A) 混濁	4	0	0	0	0	2	0	0	
			(B) 混濁領域	4	0	0	0	0	4	0	0	
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	(A) 発赤	3	3	3	2	2	0	0	0	
			(B) 浮腫	4	3	1	1	1	0	0	0	
			(C) 分泌物	3	3	1	2	1	0	0	0	
	評点合計			110	18	10	10	8	40	0	0	
	102	角膜	(A) 混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	
			(B) 混濁領域	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	(A) 発赤	3	3	3	3	3	1	0	0	
			(B) 浮腫	4	3	2	2	2	0	0	0	
			(C) 分泌物	3	3	2	2	2	0	0	0	
	評点合計 d)			110	18	14	14	14	2	0	0	
	103	角膜	(A) 混濁	4	0	0	0	0	2	2	2	
			(B) 混濁領域	4	0	0	0	0	4	4	4	
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	(A) 発赤	3	3	3	3	3	0	0	0	
(B) 浮腫			4	3	3	3	3	0	0	0		
(C) 分泌物			3	3	2	2	1	0	0	0		
評点合計 d)			110	18	16	16	14	40	40	40		
3羽の評点合計の平均			110	18.0	13.3	13.3	12.0	27.3	13.3	13.3		
洗眼群	201 ~ 203 の 平均	角膜	(A) 混濁	4	0	0	0	0	0.7	0.7	0.7	
			(B) 混濁領域	4	0	0	0	0	1.3	1.3	1.3	
		角膜評点			80	0	0	0	0	13.3	13.3	13.3
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0	0	0	0	
			虹彩評点			10	0	0	0	0	0	0
		結膜	(A) 発赤	3	2	2.7	1.3	1	0	0	0	
			(B) 浮腫	4	2	2	1.3	1	0	0	0	
			(C) 分泌物	3	2	1.3	2	1.3	0	0	0	
結膜評点			20	12	12	9.3	6.7	0	0	0		
平均評点の合計値 d)			110	12.0	12.0	9.3	6.7	13.3	13.3	13.3		

d) : Draize 法による評点合計(申請者の計算) : 評点合計=角膜評点+虹彩評点+結膜評点

角膜評点=(A)×(B)×5, 虹彩評点=(A)×5, 結膜評点={(A)+(B)+(C)}×2

観察期間中の非洗眼群における評点合計の平均値は7日後の27.3が最大であり、洗眼群でも7、14及び21日後の13.3であり、軽度な洗眼効果が認められた。対照とした眼にはいずれも刺激性変化は認められなかった。

体重は全ての動物において順調に推移した。

以上、刺激性インデックスより本検体は刺激物と判断した。

f) フルフェノクスロン 10%乳剤 1000 倍希釈液のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 F-15)

試験実施機関 ;

[GLP対応]

報告書作成年 ; 2006 年

検体の純度 :

有効成分 : フルフェノクスロン 10.0%

その他成分 : 有機溶剤、界面活性剤等 残分

試験動物 : 日本白色種ウサギ 雄 3羽

試験開始時週齢 10 週齢、試験開始時体重 1.98~2.16 kg

試験期間 : 72 時間観察

投与方法 : 検体を注射用水で 1000 倍に希釈し、この 0.1mL をウサギの右眼結膜嚢内に投与し、左眼は無処置対照とした。

試験項目 : 投与 1、24、48 及び 72 時間後に観察し、資料 F-14 の評価法に従って評価し、合計評点を算出した。また、3羽の平均スコアの最も高い観察時点を基に資料 F-14 の刺激性インデックスで刺激性を評価した。

体重は適用直前及び 72 時間の観察終了直後に測定した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

観察期間中、全ての動物において処置眼及び対照眼に刺激性反応は認められなかった。体重はいずれの動物も順調に推移した。

刺激性インデックスより、本検体の 1000 倍希釈液は無刺激物と判断した。

群	動物 番号	項目	最高 評点	適用後時間				
				1 hr	24 hr	48 hr	72 hr	
非 洗 眼 群	101	角膜	(A) 混濁	4	0	0	0	0
			(B) 混濁領域	4	0	0	0	0
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0
		結膜	(A) 発赤	3	0	0	0	0
			(B) 浮腫	4	0	0	0	0
			(C) 分泌物	3	0	0	0	0
	評点合計		110	0	0	0	0	
	102	角膜	(A) 混濁	4	0	0	0	0
			(B) 混濁領域	4	0	0	0	0
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0
		結膜	(A) 発赤	3	0	0	0	0
			(B) 浮腫	4	0	0	0	0
			(C) 分泌物	3	0	0	0	0
	評点合計 d)		110	0	0	0	0	
	103	角膜	(A) 混濁	4	0	0	0	0
			(B) 混濁領域	4	0	0	0	0
		虹彩	(A)	2	0	0	0	0
		結膜	(A) 発赤	3	0	0	0	0
(B) 浮腫			4	0	0	0	0	
(C) 分泌物			3	0	0	0	0	
評点合計 d)		110	0	0	0	0		
3羽の評点合計の平均			110	0	0	0	0	

d) : Draize 法による評点合計(申請者の計算) : 評点合計=角膜評点+虹彩評点+結膜評点

角膜評点 = (A) x (B) x 5, 虹彩評点 = (A) x 5, 結膜評点 = {(A) + (B) + (C)} x 2

g) フルフェノクスロン 10%乳剤のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 F-16)

試験実施機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2006年

検体の純度: 有効成分: フルフェノクスロン 10.0%
その他成分: 有機溶剤、界面活性剤等 残分

試験動物: Hartley系モルモット雌

試験群: 20匹、陰性対照群: 10匹、

試験開始時週齢 6週、 試験開始時体重 338.8~390.8g

試験期間: 31日間(48時間観察)

試験操作: Buehler法

用量設定根拠:

感作: 100%原液をパッチに塗布し、刈毛した各動物の左腹側部に6時間閉塞貼付した。この操作を週1回、計3回行った。陰性対照動物には注射用水を0.2mL塗布したパッチを同様に6時間閉塞貼付した。

惹起: 最終感作の14日後に動物の右腹側部に5%濃度の試験液を感作と同様に6時間閉塞貼付した。陰性対照動物にも同様に5%濃度を6時間閉塞貼付した。

表1. 試験群構成

試験群	感作	惹起	動物数
陰性対照	注射用水	検体5%	10
試験群	検体100%	検体5%	20

観察項目: パッチ除去24及び48時間後の皮膚反応を次頁の基準に基づき観察した。体重は初回感作前とその後は週1回測定した。

皮膚反応のための評価基準

- 0 : 肉眼的変化なし
- 1 : 散在性又は斑状の紅斑
- 2 : 中等度びまん性紅斑
- 3 : 強い紅斑及と浮腫

結 果 :
惹 起

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24 時間後					48 時間後						
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24hr	48hr
				0	1	2	3		0	1	2	3			
試験群	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
陰性対照群	注射用水	100% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

検体投与群及び陰性対照群ともに皮膚反応を示した動物は認められなかった。

体重推移には異常は見られなかった。

本試験と同時期に実施した陽性対照の感作性試験結果を以下に示す。

陽性対照試験結果 (2005年11月9日~2006年2月13日実施)

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24 時間後					48 時間後						
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24hr	48hr
				0	1	2	3		0	1	2	3			
陽性対照群	1.0% DNCB	0.1% DNCB	10	2	6	2	0	10	0	5	5	0	10	100	100
		0.25% DNCB	10	0	2	4	4	10	0	2	4	4	10	100	100
陰性対照群	オリーブ油	0.1% DNCB	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
		0.25% DNCB	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0

陽性対照群で全例が皮膚反応を示し、陰性対照群では皮膚反応を示した動物は認められず、良好な結果を示した。

結 論 : 以上の結果より本被験物質には感作性はないと結論する。

Ⅹ. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 NO.	試験の種類	供試動植物	投与方法・処理量	試験場所 (報告年)	掲載頁																
M-1	動物体内における代謝 高用量 1 回投与 (標識位置: ¹⁴ C-	ラット	経口、350mg/kg	(1987)	代 12																
	[結果] <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-72 時間の排泄量、 [%、dose]</td> <td>尿 0.38%</td> <td>0.60%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>糞 85.4%</td> <td>84.2%</td> </tr> <tr> <td>72 時間後の組織中最大濃度</td> <td>脂肪 192.0ppm</td> <td>202.5ppm</td> </tr> <tr> <td>0-72 時間の吸収率</td> <td>6.10%</td> <td>7.06%</td> </tr> <tr> <td>総回収率</td> <td>92.7%</td> <td>93.2%</td> </tr> </tbody> </table> ・ 回収放射能の大部分が親化合物であった。 ・ 代謝物の量は極めて少なく、同定できなかった。						雄	雌	0-72 時間の排泄量、 [%、dose]	尿 0.38%	0.60%		糞 85.4%	84.2%	72 時間後の組織中最大濃度	脂肪 192.0ppm	202.5ppm	0-72 時間の吸収率	6.10%	7.06%	総回収率
	雄	雌																			
0-72 時間の排泄量、 [%、dose]	尿 0.38%	0.60%																			
	糞 85.4%	84.2%																			
72 時間後の組織中最大濃度	脂肪 192.0ppm	202.5ppm																			
0-72 時間の吸収率	6.10%	7.06%																			
総回収率	92.7%	93.2%																			
M-2	低用量 1 回投与 (標識位置: ¹⁴ C-	ラット	経口、3.5mg/kg	(1988)	代 17																
	[結果] <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-7 日間の排泄量、 [%、dose]</td> <td>尿 4.75%</td> <td>5.13%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>糞 23.86%</td> <td>21.09%</td> </tr> <tr> <td>7 日後の組織中最大濃度</td> <td>脂肪 11.35ppm</td> <td>11.01ppm</td> </tr> <tr> <td>0-7 日間の吸収率</td> <td>64.81%</td> <td>64.49%</td> </tr> <tr> <td>総回収率</td> <td>96.43%</td> <td>92.65%</td> </tr> </tbody> </table> ・ 回収放射能の大部分が親化合物であった。 ・ 代謝物として、 が尿中に少量(それぞれ)検出された。						雄	雌	0-7 日間の排泄量、 [%、dose]	尿 4.75%	5.13%		糞 23.86%	21.09%	7 日後の組織中最大濃度	脂肪 11.35ppm	11.01ppm	0-7 日間の吸収率	64.81%	64.49%	総回収率
	雄	雌																			
0-7 日間の排泄量、 [%、dose]	尿 4.75%	5.13%																			
	糞 23.86%	21.09%																			
7 日後の組織中最大濃度	脂肪 11.35ppm	11.01ppm																			
0-7 日間の吸収率	64.81%	64.49%																			
総回収率	96.43%	92.65%																			
M-3	皮膚透過性 (標識位置: ¹⁴ C-	ラット	経皮、 0.149 及び 9.77mg/kg	(1988)	代 23																
	[結果] <table border="1"> <tbody> <tr> <td>0-24 時間の皮膚の透過率</td> <td>0.149mg/kg 投与</td> <td>: 11.74%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>9.77mg/kg 投与</td> <td>: 2.74%</td> </tr> </tbody> </table>					0-24 時間の皮膚の透過率	0.149mg/kg 投与	: 11.74%		9.77mg/kg 投与	: 2.74%										
0-24 時間の皮膚の透過率	0.149mg/kg 投与	: 11.74%																			
	9.77mg/kg 投与	: 2.74%																			
M-4 及び M-5	低用量 28 回投与 (M-5 は脂肪中の残留物 質の同定) (標識位置: ¹⁴ C-	ラット	経口、3.5mg/kg/日	(M-4:1988) (M-5:1989)	代 27																
[結果] <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>血液(全血)</th> <th>肝</th> <th>脂肪</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最大濃度</td> <td>3.03ppm</td> <td>15.68ppm</td> <td>143.59ppm</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(30 日目)</td> <td>(29 日目)</td> <td>(29 日目)</td> </tr> <tr> <td>半減期</td> <td>32.3 日</td> <td>47.6 日</td> <td>28.0 日</td> </tr> </tbody> </table> 回収放射能の 94%以上が親化合物であった。							血液(全血)	肝	脂肪	最大濃度	3.03ppm	15.68ppm	143.59ppm		(30 日目)	(29 日目)	(29 日目)	半減期	32.3 日	47.6 日	28.0 日
	血液(全血)	肝	脂肪																		
最大濃度	3.03ppm	15.68ppm	143.59ppm																		
	(30 日目)	(29 日目)	(29 日目)																		
半減期	32.3 日	47.6 日	28.0 日																		

資料 NO.	試験の種類	供試動植物	投与方法・処理量	試験場所 (報告年)	掲載頁																																																																																					
M-6	低用量 1 回投与 (標識位置: ^{14}C -)	イヌ	経口、3.5mg/kg	(1988)	代 30																																																																																					
	<p>[結果]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">0-7 日後の排泄量、 [%、dose]</td> <td>尿</td> <td>8.52%</td> <td>2.85%</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>25.46%</td> <td>57.30%</td> </tr> <tr> <td>下痢便</td> <td>32.41%</td> <td>6.70%</td> </tr> <tr> <td>7 日後の組織中最大濃度、</td> <td>脂肪(皮下)</td> <td>3.20ppm</td> <td>3.16ppm</td> </tr> <tr> <td>0-7 日間の吸収率</td> <td></td> <td>20.06%</td> <td>20.46%</td> </tr> <tr> <td>総回収率</td> <td></td> <td>85.15%</td> <td>85.21%</td> </tr> <tr> <td>吸収速度定数、hr^{-1}</td> <td></td> <td>0.83</td> <td>0.68</td> </tr> </tbody> </table> <p>・ 回収放射能の大部分が親化合物であった。 ・ 代謝物として、 が糞抽出液中に少量 (抽出液中放射能の) 検出された。</p>						雄	雌	0-7 日後の排泄量、 [%、dose]	尿	8.52%	2.85%	糞	25.46%	57.30%	下痢便	32.41%	6.70%	7 日後の組織中最大濃度、	脂肪(皮下)	3.20ppm	3.16ppm	0-7 日間の吸収率		20.06%	20.46%	総回収率		85.15%	85.21%	吸収速度定数、 hr^{-1}		0.83	0.68																																																								
		雄	雌																																																																																							
0-7 日後の排泄量、 [%、dose]	尿	8.52%	2.85%																																																																																							
	糞	25.46%	57.30%																																																																																							
	下痢便	32.41%	6.70%																																																																																							
7 日後の組織中最大濃度、	脂肪(皮下)	3.20ppm	3.16ppm																																																																																							
0-7 日間の吸収率		20.06%	20.46%																																																																																							
総回収率		85.15%	85.21%																																																																																							
吸収速度定数、 hr^{-1}		0.83	0.68																																																																																							
M-6 ~2	動物体内における代謝 (低用量及び高用量) (標識位置: ^{14}C -)	ラット	経口、3.5又は350 mg/kg	(1992)	代 37																																																																																					
	<p>[結果]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">3.5mg/kg</th> <th colspan="2">350mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">0-7 日間の排泄量 [%、dose]</td> <td>尿</td> <td>27.16%</td> <td>22.34%</td> <td>0.65%</td> <td>0.49%</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>18.50%</td> <td>11.92%</td> <td>92.82%</td> <td>101.50%</td> </tr> <tr> <td>0-7 日間の吸収率</td> <td></td> <td>75.24%</td> <td>82.69%</td> <td>1.21%</td> <td>1.37%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">0-2 日間の排泄量 [%、dose]</td> <td>尿</td> <td>13.92%</td> <td>9.45%</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>11.03%</td> <td>4.03%</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>胆汁</td> <td>4.65%</td> <td>4.51%</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>0-2 日間の吸収率</td> <td></td> <td>79.76%</td> <td>92.15%</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>血漿中最高濃度 ($\mu\text{g/ml}$)</td> <td></td> <td>0.27</td> <td>0.39</td> <td>0.77</td> <td>1.10</td> </tr> <tr> <td>同上。到達時間 (hrs)</td> <td></td> <td>6</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>吸収速度定数 (hr^{-1})</td> <td></td> <td>0.0045</td> <td>0.0016</td> <td>0.0342</td> <td>0.0563</td> </tr> <tr> <td>$\text{AUC}_{0-48\text{hrs}}$</td> <td></td> <td>25.4</td> <td>62.5</td> <td>24.1</td> <td>21.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">皮下脂肪中分布 [() 内は ppm]</td> <td>4 時間</td> <td>6.60 (4.50)</td> <td>6.77 (4.65)</td> <td>0.06 (3.08)</td> <td>0.05 (2.70)</td> </tr> <tr> <td>20 時間</td> <td>23.44 (15.41)</td> <td>22.55 (15.56)</td> <td>0.27 (13.03)</td> <td>0.12 (6.58)</td> </tr> <tr> <td>168 時間</td> <td>16.88 (9.87)</td> <td>14.80 (9.47)</td> <td>0.21 (8.89)</td> <td>0.17 (8.67)</td> </tr> </tbody> </table> <p>・ 尿中に が検出された。</p>					3.5mg/kg		350mg/kg		雄	雌	雄	雌	0-7 日間の排泄量 [%、dose]	尿	27.16%	22.34%	0.65%	0.49%	糞	18.50%	11.92%	92.82%	101.50%	0-7 日間の吸収率		75.24%	82.69%	1.21%	1.37%	0-2 日間の排泄量 [%、dose]	尿	13.92%	9.45%	—	—	糞	11.03%	4.03%	—	—	胆汁	4.65%	4.51%	—	—	0-2 日間の吸収率		79.76%	92.15%	—	—	血漿中最高濃度 ($\mu\text{g/ml}$)		0.27	0.39	0.77	1.10	同上。到達時間 (hrs)		6	6	4	6	吸収速度定数 (hr^{-1})		0.0045	0.0016	0.0342	0.0563	$\text{AUC}_{0-48\text{hrs}}$		25.4	62.5	24.1	21.3	皮下脂肪中分布 [() 内は ppm]	4 時間	6.60 (4.50)	6.77 (4.65)	0.06 (3.08)	0.05 (2.70)	20 時間	23.44 (15.41)	22.55 (15.56)	0.27 (13.03)	0.12 (6.58)	168 時間	16.88 (9.87)	14.80 (9.47)
		3.5mg/kg			350mg/kg																																																																																					
		雄	雌	雄	雌																																																																																					
0-7 日間の排泄量 [%、dose]	尿	27.16%	22.34%	0.65%	0.49%																																																																																					
	糞	18.50%	11.92%	92.82%	101.50%																																																																																					
0-7 日間の吸収率		75.24%	82.69%	1.21%	1.37%																																																																																					
0-2 日間の排泄量 [%、dose]	尿	13.92%	9.45%	—	—																																																																																					
	糞	11.03%	4.03%	—	—																																																																																					
	胆汁	4.65%	4.51%	—	—																																																																																					
0-2 日間の吸収率		79.76%	92.15%	—	—																																																																																					
血漿中最高濃度 ($\mu\text{g/ml}$)		0.27	0.39	0.77	1.10																																																																																					
同上。到達時間 (hrs)		6	6	4	6																																																																																					
吸収速度定数 (hr^{-1})		0.0045	0.0016	0.0342	0.0563																																																																																					
$\text{AUC}_{0-48\text{hrs}}$		25.4	62.5	24.1	21.3																																																																																					
皮下脂肪中分布 [() 内は ppm]	4 時間	6.60 (4.50)	6.77 (4.65)	0.06 (3.08)	0.05 (2.70)																																																																																					
	20 時間	23.44 (15.41)	22.55 (15.56)	0.27 (13.03)	0.12 (6.58)																																																																																					
	168 時間	16.88 (9.87)	14.80 (9.47)	0.21 (8.89)	0.17 (8.67)																																																																																					
M-6 ~3	胆汁排泄試験 (標識位置: ^{14}C -7-リン環)	ラット	経口、3.5mg/kg	(1992)	代 53																																																																																					
	<p>[結果]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">0-2 日間の排泄量 [%、dose]</td> <td>尿</td> <td>2.52%</td> <td>1.53%</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>3.95%</td> <td>30.2%</td> </tr> <tr> <td>胆汁</td> <td>19.7%</td> <td>6.65%</td> </tr> <tr> <td>0-2 日間の吸収率</td> <td></td> <td>81.4%</td> <td>55.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>・ の胆汁中に が投与放射能の 検出された。</p>					雄	雌	0-2 日間の排泄量 [%、dose]	尿	2.52%	1.53%	糞	3.95%	30.2%	胆汁	19.7%	6.65%	0-2 日間の吸収率		81.4%	55.5%																																																																					
		雄	雌																																																																																							
0-2 日間の排泄量 [%、dose]	尿	2.52%	1.53%																																																																																							
	糞	3.95%	30.2%																																																																																							
	胆汁	19.7%	6.65%																																																																																							
0-2 日間の吸収率		81.4%	55.5%																																																																																							

資料 NO.	試験の種類	供試動植物	投与方法・処理量	試験場所 (報告年)	掲載 頁																																																																																																																																																			
M-6 ~4	in vitro 肝代謝 (標識位置: ¹⁴ C-)	マウス 雌雄 ラット 雄 イヌ 雄	肝 S9 画分及びミクロゾーム画 分に最終濃度として 0.733ppm 添加し、30 分間イ ンキュベートした。	(1993)	代 57																																																																																																																																																			
<p>〔結果〕</p> <p>(1) 粗蛋白画分への取り込み</p> <p style="text-align: center;">処理放射能対比、%</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種/性</th> <th colspan="2">抽出液 (*)</th> <th colspan="4">粗蛋白画分</th> </tr> <tr> <th>5%TCA</th> <th>7エトン</th> <th>煮沸 S9</th> <th>非煮沸 S9</th> <th>煮沸ミクロゾーム</th> <th>非煮沸ミクロゾーム</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス 雄</td> <td><1.08</td> <td>94~99</td> <td>0.16</td> <td>0.15</td> <td>0.14</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>マウス 雌</td> <td><1.09</td> <td>96~99</td> <td>0.18</td> <td>0.15</td> <td>0.12</td> <td>0.18</td> </tr> <tr> <td>ラット 雄</td> <td><1.07</td> <td>92~98</td> <td>0.15</td> <td>0.11</td> <td>0.14</td> <td>0.13</td> </tr> <tr> <td>イヌ 雄</td> <td><1.09</td> <td>96~99</td> <td>0.26</td> <td>0.25</td> <td>0.11</td> <td>0.12</td> </tr> </tbody> </table> <p>(*) 抽出液については各試験系における測定値の幅を示した。</p> <p>処理放射能の 92~100% が抽出液中に存在し、粗蛋白画分に取り込まれた放射能は各試験系とも 0.1~0.3% にすぎなかった。</p> <p>即ち、フルフェノクスロンは、蛋白質など生体内高分子物質と共有結合性を有する活性代謝中間体には有意なレベルでは代謝されなかった。動物種差/性差はなかった。</p> <p>(2) 抽出液中の放射性成分のプロファイル</p> <p style="text-align: center;">処理放射能対比、%</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種/性</th> <th colspan="4">S9 画分 (非煮沸)</th> <th colspan="4">ミクロゾーム画分 (非煮沸)</th> </tr> <tr> <th>親化合物</th> <th>7-リン体</th> <th>尿素体</th> <th>合計*</th> <th>親化合物</th> <th>7-リン体</th> <th>尿素体</th> <th>合計*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス 雄</td> <td>84.63</td> <td>2.12</td> <td>5.50</td> <td>93.61</td> <td>89.12</td> <td>3.73</td> <td>3.58</td> <td>97.88</td> </tr> <tr> <td>マウス 雌</td> <td>90.81</td> <td>1.13</td> <td>3.17</td> <td>96.04</td> <td>90.08</td> <td>1.93</td> <td>5.57</td> <td>98.59</td> </tr> <tr> <td>ラット 雄</td> <td>84.93</td> <td>1.59</td> <td>4.53</td> <td>92.00</td> <td>88.41</td> <td>2.57</td> <td>5.78</td> <td>97.77</td> </tr> <tr> <td>イヌ 雄</td> <td>90.40</td> <td>1.19</td> <td>4.16</td> <td>96.48</td> <td>87.97</td> <td>2.04</td> <td>7.56</td> <td>99.08</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種/性</th> <th colspan="4">S9 画分 (煮沸)</th> <th colspan="4">ミクロゾーム画分 (煮沸)</th> </tr> <tr> <th>親化合物</th> <th>7-リン体</th> <th>尿素体</th> <th>合計*</th> <th>親化合物</th> <th>7-リン体</th> <th>尿素体</th> <th>合計*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス 雄</td> <td>85.12</td> <td>1.41</td> <td>5.75</td> <td>93.59</td> <td>92.20</td> <td>1.87</td> <td>3.31</td> <td>98.82</td> </tr> <tr> <td>マウス 雌</td> <td>90.14</td> <td>3.31</td> <td>3.44</td> <td>97.53</td> <td>88.11</td> <td>2.25</td> <td>6.12</td> <td>97.46</td> </tr> <tr> <td>ラット 雄</td> <td>88.28</td> <td>0.96</td> <td>2.61</td> <td>92.85</td> <td>91.37</td> <td>1.70</td> <td>3.82</td> <td>97.84</td> </tr> <tr> <td>イヌ 雄</td> <td>91.09</td> <td>1.92</td> <td>3.94</td> <td>97.57</td> <td>84.43</td> <td>1.91</td> <td>6.83</td> <td>98.42</td> </tr> </tbody> </table> <p>(*) 8 つの HPLC 溶出液画分の合計</p> <p>各試験系とも、主要な放射性成分は親化合物であり、がそれぞれ 検出された。代謝物種及び量に動物種差、性差はなかった。</p>						動物種/性	抽出液 (*)		粗蛋白画分				5%TCA	7エトン	煮沸 S9	非煮沸 S9	煮沸ミクロゾーム	非煮沸ミクロゾーム	マウス 雄	<1.08	94~99	0.16	0.15	0.14	0.10	マウス 雌	<1.09	96~99	0.18	0.15	0.12	0.18	ラット 雄	<1.07	92~98	0.15	0.11	0.14	0.13	イヌ 雄	<1.09	96~99	0.26	0.25	0.11	0.12	動物種/性	S9 画分 (非煮沸)				ミクロゾーム画分 (非煮沸)				親化合物	7-リン体	尿素体	合計*	親化合物	7-リン体	尿素体	合計*	マウス 雄	84.63	2.12	5.50	93.61	89.12	3.73	3.58	97.88	マウス 雌	90.81	1.13	3.17	96.04	90.08	1.93	5.57	98.59	ラット 雄	84.93	1.59	4.53	92.00	88.41	2.57	5.78	97.77	イヌ 雄	90.40	1.19	4.16	96.48	87.97	2.04	7.56	99.08	動物種/性	S9 画分 (煮沸)				ミクロゾーム画分 (煮沸)				親化合物	7-リン体	尿素体	合計*	親化合物	7-リン体	尿素体	合計*	マウス 雄	85.12	1.41	5.75	93.59	92.20	1.87	3.31	98.82	マウス 雌	90.14	3.31	3.44	97.53	88.11	2.25	6.12	97.46	ラット 雄	88.28	0.96	2.61	92.85	91.37	1.70	3.82	97.84	イヌ 雄	91.09	1.92	3.94	97.57	84.43	1.91	6.83	98.42
動物種/性	抽出液 (*)		粗蛋白画分																																																																																																																																																					
	5%TCA	7エトン	煮沸 S9	非煮沸 S9	煮沸ミクロゾーム	非煮沸ミクロゾーム																																																																																																																																																		
マウス 雄	<1.08	94~99	0.16	0.15	0.14	0.10																																																																																																																																																		
マウス 雌	<1.09	96~99	0.18	0.15	0.12	0.18																																																																																																																																																		
ラット 雄	<1.07	92~98	0.15	0.11	0.14	0.13																																																																																																																																																		
イヌ 雄	<1.09	96~99	0.26	0.25	0.11	0.12																																																																																																																																																		
動物種/性	S9 画分 (非煮沸)				ミクロゾーム画分 (非煮沸)																																																																																																																																																			
	親化合物	7-リン体	尿素体	合計*	親化合物	7-リン体	尿素体	合計*																																																																																																																																																
マウス 雄	84.63	2.12	5.50	93.61	89.12	3.73	3.58	97.88																																																																																																																																																
マウス 雌	90.81	1.13	3.17	96.04	90.08	1.93	5.57	98.59																																																																																																																																																
ラット 雄	84.93	1.59	4.53	92.00	88.41	2.57	5.78	97.77																																																																																																																																																
イヌ 雄	90.40	1.19	4.16	96.48	87.97	2.04	7.56	99.08																																																																																																																																																
動物種/性	S9 画分 (煮沸)				ミクロゾーム画分 (煮沸)																																																																																																																																																			
	親化合物	7-リン体	尿素体	合計*	親化合物	7-リン体	尿素体	合計*																																																																																																																																																
マウス 雄	85.12	1.41	5.75	93.59	92.20	1.87	3.31	98.82																																																																																																																																																
マウス 雌	90.14	3.31	3.44	97.53	88.11	2.25	6.12	97.46																																																																																																																																																
ラット 雄	88.28	0.96	2.61	92.85	91.37	1.70	3.82	97.84																																																																																																																																																
イヌ 雄	91.09	1.92	3.94	97.57	84.43	1.91	6.83	98.42																																																																																																																																																

資料 NO.	試験の種類	供試動植物 ¹	投与方法・処理量	試験場所 (報告年)	掲載頁																																																																												
M-6~5 & ~6	<p><u>in vitro</u> 肝代謝</p> <p>標識位置:</p> <p>(標識体)</p> <p>(標識体)</p>	<p>マウス 雄</p> <p>ラット 雄</p> <p>イヌ 雄</p>	<p>肝 S9 画分及びミクロゾーム画分に最終濃度として 標識体 0.45 μM、 標識体 0.87 μM 添加し、2 時間インキュベートした。反応停止及び抽出に を用いた。煮沸による陰性対照及び陽性対照としてテストステロンを用いた。</p>	(2005)	代 61																																																																												
<p>〔結果〕</p> <p>(1) 抽出液の物質収支 (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験系</th> <th colspan="2">ミクロソーム</th> <th colspan="4">S9 画分</th> </tr> <tr> <th colspan="2">補 酵 素</th> <th colspan="2">NADPH</th> <th colspan="2">NADPH</th> <th colspan="2">NADPH & AcetylCoA</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>活性化</th> <th>不活化</th> <th>活性化</th> <th>不活化</th> <th>活性化</th> <th>不活化</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">- 標識体</td> <td>ラット</td> <td>92.1</td> <td>83.1</td> <td>96.1</td> <td>86.8</td> <td>93.3</td> <td>92.7</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>95.5</td> <td>92.0</td> <td>88.9</td> <td>90.2</td> <td>91.6</td> <td>101.6</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>89.5</td> <td>91.4</td> <td>79.7</td> <td>132.1^a</td> <td>89.8</td> <td>81.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">- 標識体</td> <td>ラット</td> <td>93.1</td> <td>93.3</td> <td>91.6</td> <td>88.1</td> <td>88.0</td> <td>85.0</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>102.7</td> <td>93.5</td> <td>91.3</td> <td>107.8</td> <td>93.6</td> <td>107.2</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>93.1</td> <td>89.7</td> <td>99.4</td> <td>87.3</td> <td>82.8</td> <td>76.8</td> </tr> <tr> <td colspan="2">平均回収率[#]</td> <td>93.8</td> <td>90.5</td> <td>91.2</td> <td>98.7 (92.0)</td> <td>90.0</td> <td>90.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>[#] ()内は^aの高値を除いた。</p> <p>回収率は 90%以上であった。 HPLC 分析では、活性化および不活化のいずれの抽出サンプルも親化合物の単一ピークを示したのみであった。 陽性対照は活性化では複数の分解物に分解され、不活化では分解されなかった。</p> <p>資料 M-6~4 で用いた を用いて反応停止をさせる方法でラットの肝ミクロソームをインキュベートしたところ親化合物以外の 1 つの分解物ピークを示し、 を用いた M-6~4 での分解物は、非酵素系、恐らく酸加水分解によるものと考えられた。</p> <p>フルフェノクスロンは本試験条件下ではラット、マウス及びイヌにおいて代謝されない。</p>						試験系		ミクロソーム		S9 画分				補 酵 素		NADPH		NADPH		NADPH & AcetylCoA				活性化	不活化	活性化	不活化	活性化	不活化	- 標識体	ラット	92.1	83.1	96.1	86.8	93.3	92.7	マウス	95.5	92.0	88.9	90.2	91.6	101.6	イヌ	89.5	91.4	79.7	132.1 ^a	89.8	81.0	- 標識体	ラット	93.1	93.3	91.6	88.1	88.0	85.0	マウス	102.7	93.5	91.3	107.8	93.6	107.2	イヌ	93.1	89.7	99.4	87.3	82.8	76.8	平均回収率 [#]		93.8	90.5	91.2	98.7 (92.0)	90.0	90.7
試験系		ミクロソーム		S9 画分																																																																													
補 酵 素		NADPH		NADPH		NADPH & AcetylCoA																																																																											
		活性化	不活化	活性化	不活化	活性化	不活化																																																																										
- 標識体	ラット	92.1	83.1	96.1	86.8	93.3	92.7																																																																										
	マウス	95.5	92.0	88.9	90.2	91.6	101.6																																																																										
	イヌ	89.5	91.4	79.7	132.1 ^a	89.8	81.0																																																																										
- 標識体	ラット	93.1	93.3	91.6	88.1	88.0	85.0																																																																										
	マウス	102.7	93.5	91.3	107.8	93.6	107.2																																																																										
	イヌ	93.1	89.7	99.4	87.3	82.8	76.8																																																																										
平均回収率 [#]		93.8	90.5	91.2	98.7 (92.0)	90.0	90.7																																																																										

資料 NO.	試験の種類	供試動植物	投与方法・処理量	試験場所 (報告年)	掲載頁																																																																																																			
追 M-14 (GLP)	仔における 体内動態試験 (19週間投与 +4または8週間休 薬)	仔 ♀8匹	飼料中に 500ppm 濃度に検体を混入し、19 週間摂取させたのち、4 又は 8 週間休薬した。投与期間中はおよび回復期間中経時的に血液および皮下脂肪を採取し、検体の濃度を測定した。投与期間終了時、回復期間終了後に解剖し臓器の残留量を測定した。	() (1988)	代 67																																																																																																			
<p>組織中濃度：組織中濃度 (ppm) を以下に示した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">群</th> <th rowspan="2">対照</th> <th colspan="4">投与群</th> <th colspan="4">回復群</th> <th rowspan="2">平均 半減期 (日)</th> </tr> <tr> <th colspan="4">133 日 (投与期間終了時)</th> <th colspan="2">161 日 (4w 回復)</th> <th colspan="2">189 日 (8w 回復)</th> </tr> <tr> <th>採取日</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <th>動物 番号</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脂肪</td> <td>0.03</td> <td>43.2</td> <td>19.3</td> <td>40.0</td> <td>13.6</td> <td>19.7</td> <td>3.9</td> <td>6.8</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>0.03</td> <td>0.39</td> <td>0.25</td> <td>0.33</td> <td>0.15</td> <td>0.31</td> <td>0.09</td> <td>0.14</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>筋肉</td> <td><0.03</td> <td>7.81</td> <td>4.21</td> <td>3.26</td> <td>1.12</td> <td>6.14</td> <td>0.76</td> <td>1.30</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td><0.03</td> <td>2.30</td> <td>1.09</td> <td>0.61</td> <td>1.10</td> <td>1.39</td> <td>0.20</td> <td>0.46</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td><0.03</td> <td>4.43</td> <td>1.88</td> <td>4.48</td> <td>1.19</td> <td>1.33</td> <td>0.41</td> <td>0.53</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>骨髄</td> <td>0.04</td> <td>22.74</td> <td>13.20</td> <td>47.08</td> <td>12.17</td> <td>11.16</td> <td>3.56</td> <td>5.12</td> <td>23</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与期間を通し血中および脂肪濃度は上昇し、蓄積性がみられた。回復期間ではフルフェノクスロンは速やかに排泄され、半減期は血液で 33 日、脂肪で 28 日であった。各組織中濃度を調べたところ、分布はラットと同様で、その半減期は 20-38 日であった。また、各試料中には、親化合物の単一ピークが認められ、代謝物ピークは認められなかった。</p>						群	対照	投与群				回復群				平均 半減期 (日)	133 日 (投与期間終了時)				161 日 (4w 回復)		189 日 (8w 回復)		採取日										動物 番号	1	2	3	4	5	6	7	8		脂肪	0.03	43.2	19.3	40.0	13.6	19.7	3.9	6.8	22	血液	0.03	0.39	0.25	0.33	0.15	0.31	0.09	0.14	38	筋肉	<0.03	7.81	4.21	3.26	1.12	6.14	0.76	1.30	25	腎臓	<0.03	2.30	1.09	0.61	1.10	1.39	0.20	0.46	31	肝臓	<0.03	4.43	1.88	4.48	1.19	1.33	0.41	0.53	20	骨髄	0.04	22.74	13.20	47.08	12.17	11.16	3.56	5.12	23
群	対照	投与群						回復群				平均 半減期 (日)																																																																																												
		133 日 (投与期間終了時)				161 日 (4w 回復)		189 日 (8w 回復)																																																																																																
採取日																																																																																																								
動物 番号	1	2	3	4	5	6	7	8																																																																																																
脂肪	0.03	43.2	19.3	40.0	13.6	19.7	3.9	6.8	22																																																																																															
血液	0.03	0.39	0.25	0.33	0.15	0.31	0.09	0.14	38																																																																																															
筋肉	<0.03	7.81	4.21	3.26	1.12	6.14	0.76	1.30	25																																																																																															
腎臓	<0.03	2.30	1.09	0.61	1.10	1.39	0.20	0.46	31																																																																																															
肝臓	<0.03	4.43	1.88	4.48	1.19	1.33	0.41	0.53	20																																																																																															
骨髄	0.04	22.74	13.20	47.08	12.17	11.16	3.56	5.12	23																																																																																															

資料 No.	試験の種類	供試動植物	投与方法・処理量	試験場所 (報告年)	掲載頁																																																												
M-7	植物における代謝 (標識位置: ^{14}C -)	はくさい	100 g ai/ha	(1987)	代 72																																																												
	[結果] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">28 日後の分布</th> <th style="text-align: center;">親化合物の割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>茎葉部表面</td> <td style="text-align: center;">18.9%</td> <td style="text-align: center;">>99%</td> </tr> <tr> <td>組織抽出液</td> <td style="text-align: center;">75.9%</td> <td style="text-align: center;">>96%</td> </tr> <tr> <td>組織抽出残渣</td> <td style="text-align: center;">5.2%</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> </tbody> </table> ・代謝物の残留は認められなかった。						28 日後の分布	親化合物の割合	茎葉部表面	18.9%	>99%	組織抽出液	75.9%	>96%	組織抽出残渣	5.2%	-																																																
	28 日後の分布	親化合物の割合																																																															
茎葉部表面	18.9%	>99%																																																															
組織抽出液	75.9%	>96%																																																															
組織抽出残渣	5.2%	-																																																															
M-8	植物における代謝 (標識位置: ^{14}C -)	トマト	125 g ai/ha	(1987)	代 72																																																												
	[結果] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">28 日後の分布</th> <th style="text-align: center;">親化合物の割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>果実表面</td> <td style="text-align: center;">94.6%</td> <td style="text-align: center;">>98%</td> </tr> <tr> <td>組織抽出液</td> <td style="text-align: center;">0.4%</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>組織抽出残渣</td> <td style="text-align: center;">5.0%</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> </tbody> </table> ・代謝物の残留は認められなかった。						28 日後の分布	親化合物の割合	果実表面	94.6%	>98%	組織抽出液	0.4%	-	組織抽出残渣	5.0%	-																																																
	28 日後の分布	親化合物の割合																																																															
果実表面	94.6%	>98%																																																															
組織抽出液	0.4%	-																																																															
組織抽出残渣	5.0%	-																																																															
M-13	植物における代謝 (標識位置: ^{14}C -)	りんご	100 mg ai/L を樹木より薬液が流れ落ちる程度散布	(1991)	代 75																																																												
	[結果] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">99 日後の分布</th> <th style="text-align: center;">親化合物の割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>果実表面</td> <td style="text-align: center;">77.0%</td> <td style="text-align: center;">74.4%</td> </tr> <tr> <td>洗浄果実</td> <td style="text-align: center;">23.0%</td> <td style="text-align: center;">16.5%</td> </tr> <tr> <td>全果実</td> <td style="text-align: center;">100%</td> <td style="text-align: center;">90.9%</td> </tr> </tbody> </table> ・代謝物の残留は認められなかった。						99 日後の分布	親化合物の割合	果実表面	77.0%	74.4%	洗浄果実	23.0%	16.5%	全果実	100%	90.9%																																																
	99 日後の分布	親化合物の割合																																																															
果実表面	77.0%	74.4%																																																															
洗浄果実	23.0%	16.5%																																																															
全果実	100%	90.9%																																																															
追 M-15 (GLP)	植物における代謝 ^{14}C - 標識体	ぶどう	40 g a. i. /ha/回 2 回散布	BASF 農業研究所 (2003)	代 79																																																												
	^{14}C - 標識体					[結果]																																																											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">標識体</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">濃 度</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">親化合物の割合</th> <th style="text-align: center;">%</th> <th style="text-align: center;">mg/kg</th> <th style="text-align: center;">mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">^{14}C-</td> <td>15 日後</td> <td>葉</td> <td style="text-align: center;">86.2</td> <td style="text-align: center;">%</td> <td style="text-align: center;">2.305</td> <td style="text-align: center;">mg/kg</td> </tr> <tr> <td>29 日後</td> <td>葉</td> <td style="text-align: center;">96.9</td> <td style="text-align: center;">%</td> <td style="text-align: center;">1.763</td> <td style="text-align: center;">mg/kg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>果実</td> <td style="text-align: center;">49.4</td> <td style="text-align: center;">%</td> <td style="text-align: center;">0.007</td> <td style="text-align: center;">mg/kg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>茎</td> <td style="text-align: center;">96.3</td> <td style="text-align: center;">%</td> <td style="text-align: center;">0.157</td> <td style="text-align: center;">mg/kg</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">^{14}C-</td> <td>15 日後</td> <td>葉</td> <td style="text-align: center;">94.2</td> <td style="text-align: center;">%</td> <td style="text-align: center;">2.153</td> <td style="text-align: center;">mg/kg</td> </tr> <tr> <td>29 日後</td> <td>葉</td> <td style="text-align: center;">95.0</td> <td style="text-align: center;">%</td> <td style="text-align: center;">1.353</td> <td style="text-align: center;">mg/kg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>果実</td> <td style="text-align: center;">54.6</td> <td style="text-align: center;">%</td> <td style="text-align: center;">0.007</td> <td style="text-align: center;">mg/kg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>茎</td> <td style="text-align: center;">94.5</td> <td style="text-align: center;">%</td> <td style="text-align: center;">0.100</td> <td style="text-align: center;">mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>								標識体		濃 度		親化合物の割合	%	mg/kg	mg/kg	^{14}C -	15 日後	葉	86.2	%	2.305	mg/kg	29 日後	葉	96.9	%	1.763	mg/kg		果実	49.4	%	0.007	mg/kg		茎	96.3	%	0.157	mg/kg	^{14}C -	15 日後	葉	94.2	%	2.153	mg/kg	29 日後	葉	95.0	%	1.353	mg/kg		果実	54.6	%	0.007	mg/kg		茎	94.5	%	0.100	mg/kg
		標識体		濃 度																																																													
		親化合物の割合	%	mg/kg	mg/kg																																																												
^{14}C -	15 日後	葉	86.2	%	2.305	mg/kg																																																											
	29 日後	葉	96.9	%	1.763	mg/kg																																																											
		果実	49.4	%	0.007	mg/kg																																																											
		茎	96.3	%	0.157	mg/kg																																																											
^{14}C -	15 日後	葉	94.2	%	2.153	mg/kg																																																											
	29 日後	葉	95.0	%	1.353	mg/kg																																																											
		果実	54.6	%	0.007	mg/kg																																																											
		茎	94.5	%	0.100	mg/kg																																																											

資料 No.	試験の種類	供試動植物	投与方法・処理量	試験場所 (報告年)	掲載頁																																										
M-9	<p>土壌中における運命</p> <p>好気的条件 (標識位置：¹⁴C— 環)</p>	<p>埴壤土</p> <p>砂壤土</p>	<p>0.5 mg/kg (0.5ppm)</p> <p>0.5 mg/kg (0.5ppm)</p>	(1988)	代 90																																										
	<p>[結果]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="4">処理放射能対比, %</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>親化合物</th> <th>尿素体</th> <th>7-リソ体</th> <th>抽出残渣</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">埴壤土 (CL)</td> <td>0日</td> <td>94.7</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">[半減期:約42日]</td> <td>30日</td> <td>55.0</td> <td>14.2</td> <td>0.8</td> <td>23.6</td> </tr> <tr> <td>181日</td> <td>14.8</td> <td>3.7</td> <td>0.7</td> <td>62.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">砂壤土 (SL)</td> <td>0日</td> <td>96.2</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">[半減期:181日以上]</td> <td>30日</td> <td>90.9</td> <td>4.9</td> <td>0.1</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>181日</td> <td>68.7</td> <td>9.5</td> <td>0.0</td> <td>13.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>好気土壌中で加水分解を受け、 になる。 され、 となる。これらはいずれも土壌と吸着しやすい。</p>					処理放射能対比, %						親化合物	尿素体	7-リソ体	抽出残渣	埴壤土 (CL)	0日	94.7	0.0	0.0	0.4	[半減期:約42日]	30日	55.0	14.2	0.8	23.6	181日	14.8	3.7	0.7	62.5	砂壤土 (SL)	0日	96.2	0.0	0.0	0.3	[半減期:181日以上]	30日	90.9	4.9	0.1	3.6	181日	68.7	9.5
		処理放射能対比, %																																													
		親化合物	尿素体	7-リソ体	抽出残渣																																										
埴壤土 (CL)	0日	94.7	0.0	0.0	0.4																																										
	[半減期:約42日]	30日	55.0	14.2	0.8	23.6																																									
		181日	14.8	3.7	0.7	62.5																																									
砂壤土 (SL)	0日	96.2	0.0	0.0	0.3																																										
	[半減期:181日以上]	30日	90.9	4.9	0.1	3.6																																									
		181日	68.7	9.5	0.0	13.6																																									
M-10	<p>好気的及び嫌気的条件 の比較 (標識位置：¹⁴C—)</p>	<p>シルト質 埴壤土</p>	<p>0.5 mg/kg (0.5ppm)</p>	(1990)	代 93																																										
	<p>[結果]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">処理放射能対比, %</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>親化合物</th> <th>抽出残渣</th> <th>CO₂</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">シルト質 埴壤土</td> <td>好気</td> <td>0日</td> <td>100.2</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">[半減期: 120日]</td> <td>条件</td> <td>30日</td> <td>81.3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>152日</td> <td>35.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">同</td> <td>嫌気</td> <td>0日</td> <td>79.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">[半減期: 約152日以上]</td> <td>条件</td> <td>30日</td> <td>91.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>152日</td> <td>80.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>嫌気的条件下では、分解が遅かった。</p>					処理放射能対比, %					親化合物	抽出残渣	CO ₂	シルト質 埴壤土	好気	0日	100.2		[半減期: 120日]	条件	30日	81.3		152日	35.8	同	嫌気	0日	79.0		[半減期: 約152日以上]	条件	30日	91.7		152日	80.5										
		処理放射能対比, %																																													
		親化合物	抽出残渣	CO ₂																																											
シルト質 埴壤土	好気	0日	100.2																																												
	[半減期: 120日]	条件	30日	81.3																																											
			152日	35.8																																											
同	嫌気	0日	79.0																																												
	[半減期: 約152日以上]	条件	30日	91.7																																											
			152日	80.5																																											

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

資料 No.	試験の種類	供試動植物	投与方法・処理量	試験場所 (報告年)	掲載頁
M-11	非抽出残留成分からの CO ₂ の放出及び植物への移行 (根からの吸収) (標識位置: ¹⁴ C-)	シルト質壤 小麦 カラシ菜	0.5 mg/kg (0.5ppm)	(1989)	代 97
	<p>〔結果〕</p> <p style="text-align: center;">インキュベート開始時放射能対比, %</p> <p style="text-align: center;">親代含有物 - 抽出残渣 CO₂</p> <p>非抽出成分混合土壌, 98 日後 1.4</p> <p>検体添加土壌 , 98 日後 67.0</p> <p style="text-align: center;">小麦(上部) 小麦(地際部) カラシ菜</p> <p>非抽出成分混合土壌, 98 日後 <LD <LD <LD</p> <p>検体添加土壌 , 98 日後 0.002ppm 0.004, 0.006ppm 0.002ppm</p> <p>検体添加土壌で栽培した場合は、微量の放射能が検出されたが根からの吸収によるものではなく、接触による汚染に由来するものと考えられる。</p>				
M-12	フルフェノロン及び の植物への移行 (根からの吸収)	二十日大根	0.8 ppm	(1991)	代 100
	非標識-フルフェノロン 0.8ppm 添加土壌を 30 日間インキュベート後、二十日大根を栽培した。フルフェノロン 及び の吸収は認められなかった。				

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験機関 (報告年)	掲載頁
E-2	加水分解運命	緩衝液 (pH5, 7, 9, 12, 14)	検体 0.002ppm(添加)緩衝液を、遮光下に 25~80°Cで静置。	(1987年)	代 102
	[結果] ① 検体は中性側の緩衝液中で安定である。25°Cでの半減期は pH5 : 20.6 日、pH7 : 267 日、pH9 : 36.7 日、pH12 : 2.7 日および pH14 : 0.1 日。 ② 主分解物は であり、定量的に生成した (pH9、70°C、24 時間)。				
E-7	水中光分解運命	精製水 自然水	¹⁴ C 標識体 0.0021ppm 試験溶液にキセノン灯にて 15 日間連続光照射 (強度 : 19.4W/m ² (300~400nm))。	(2001年)	代 105
	[結果] ① 人口照射下でのフルフェノクスロンの半減期は、精製水で 7.1 日、自然水で 6.8 日であった。 ② 主分解物は であり、15 日目が最大検出量で精製水では添加検体の、自然水では が生成した。他に微量の未同定分解物 5 種類が生成された。				
E-3	水中光分解運命	緩衝液 (pH7)	¹⁴ C 標識体 0.0021ppm(終濃度 0.0005%) 試験溶液に野外自然光を約 30 日間照射。	(1987年)	代 108
	[結果] ① 自然光照射下でのフルフェノクスロン半減期は、10 日前後であった。 ② 主分解物は であり、添加検体の 程度が生成した。他に、 が 生成した。				
E-1	土壌吸着 (水溶解性検討)	0.01M 塩化カルシウム溶液	試験溶液濃度 : 0.052 μg/L	(1991年)	代 113
	[結果] ① HPLC の最小検出量は 0.5 ng であり、試験溶液 20 mL 中には 0.001 μg のフルフェノクスロンが含まれ、最小検出量の 1/10 となる。 ② フルフェノクスロンの水溶解度は低く、土壌吸着スクリーニング試験は実施不可能であった。				
E-5	土壌吸脱着	土壌および沈泥	¹⁴ C 標識体の 0.01M 塩化カルシウム溶液	シッピングホーン・リサーチ・センター (1988年)	代 114
	[結果] ① Kd 値 : 58~78 (土壌)、55~76 (沈泥)。Koc 値 : 4300 (土壌)、2050 (沈泥) ② 脱着過程は遅く、分解を伴っていた。				
E-4	土壌中移行性	土壌薄層プレート (砂壤土、砂質土)	¹⁴ C 標識体をプレートにスポットし、脱イオン水で展開。	(1987年)	代 116
	[結果] ① 検体は展開されず、Rf 値 0.00 であった。Helling 1.2 の分類表より、“移行性なし” に分類された。 ② 対照薬エンドリン、MCPA およびグリホサも同時に展開した。				

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験機関 (報告年)	掲載頁
E-6	生分解性	下水道汚泥	検体 3mg/L を添加し、20°C で 28 日間密閉容器で培養	(1986 年)	代 118
	[結果] ① 酸素要求量は 4%以下であり、生分解性なしと判定。 ② 微生物活性に影響なし。				
17	生物濃縮係数	ニジマス	異なる二箇所を標識した被験物質 0.04mg/L をそれぞれ流水条件下で 60 日間にじますに暴露し、その後 58 日間の排泄期間を設けた。	(2002 年)	代 120
	[結果] ① 全魚体において取込期間 30 日で平衡状態に到達した。90%の排泄に必要な期間は 70 日と算出された。 ② 魚体内および水中において被験物質の分解はみられなかった。 生物濃縮係数 BCF _k は両標識体でそれぞれ 25920 および 24187 であり、代表値は 25920 とする。				

<代謝分解物一覧表>

親化合物・代謝物・分解物の構造式、化学名、名称（略称）、コード番号一覧

名 称	コード番号	構 造 式
フルフェノクスロン (親化合物)	WL115110	
	化学名 :	1- [4-(2-chloro- α , α , α -trifluoro-p-tolyloxy)-2-fluorophenyl] -3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

1. 動物における代謝

(1) ラットを用いた高用量 (350mg/kg) 1回投与における代謝試験

(資料 No. M-1)

試験機関: ()

報告書作成年: 1987年

供試標識化合物

を¹⁴Cで標識したフルフェノクスロンを使用した。

検体の比放射能は、放射化学的純度はであった。

化学名: 1-[4-(2-chloro- α , α , α -trifluoro-p-tolyloxy)-
2-fluorophenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

試験方法

供試動物: Fischer344系ラット

予備試験: 雌雄各2匹、投与時体重 雄 222~229g、雌 151~156g

本試験: 投与群-雌雄各5匹、投与時体重 雄 207~230g、雌 139~156g

非標識化合物投与対照群-雌雄各1匹、

投与時体重 雄 216g、雌 115g

投与方法: 18時間絶食させたラットに、を用いて懸濁した¹⁴C-フルフェノクスロンを投与用量 350mg/6ml/kgで1回強制経口投与した。

本試験では、非標識フルフェノクスロンを同様に投与した対照群(雌雄各1匹)を設け、腎クリアランス、糞中成分への影響を確認した。

予備試験:

本試験:

本試験では呼気の採取は行わなかった。

又、糞よりの排泄が速やかであったため、投与3日後に全動物を屠殺した。

(1) 糞・尿

投与24、48及び72時間後に採取した。

(2) ケージ洗浄液

投与72時間後に 〃 の混液（ ）でケージを洗浄し、採取した。

(3) 体内分布

投与3日後に次の臓器及び組織を採取し、秤量した。

血液（全血）、肝、脾、腎、腎周囲の脂肪、胃腸管（内容物を含む、噴門括約筋から肛門まで）、生殖腺、肺、心、筋肉（右大腿筋）、骨（右大腿骨）、骨髓、皮膚（尾、脚部を含む）、脳、カーカス。

(4) 放射能の測定

尿及びケージ洗浄液は直接LSCで、糞及び組織は均質化後その一部をとり、燃焼処理後（但し、皮膚は可溶化処理後）LSCで放射能を測定した。糞は抽出法でも定量した。

(5) 糞及び組織中の放射性成分の定性、定量分析並びに代謝物の同定

糞及び、投与量の2%以上に当る放射能を有する組織（脂肪及びカーカス）はすべて有機溶媒で抽出し、抽出可能放射能の量と残留放射能の性質を調べた。又、この抽出法を用い、TLC、HPLC、MSで放射性成分を分離・同定した。

試験結果

一般症状：非標識フルフェノクスロン投与群を含め、全動物に投与 24 時間後までの間に下痢が認められたが、48 時間後までには回復した。他に異常はみられなかった。

予備試験：投与 24 時間後までの呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ 及び放射能をもつ揮発性物質の排出量は、あわせて投与放射能の 0.1% 以下であった（表-1）。同時期の糞への排泄量は、雄 57%、雌 47%、尿では雄 0.18%、雌 0.33% であった。

表-1 投与後 0-24 時間の呼気中の放射能の分布（投与放射能に対する比率、%）

	雄（2 匹平均）	雌（2 匹平均）
$^{14}\text{CO}_2$	0.008	0.008
揮発性物質	<0.001	<0.004

本試験：

(1) 吸収・排泄

尿・糞からの経時的排泄量を表-2 に示した。

表-2 尿及び糞からの放射能の排泄（投与放射能に対する比率、%）

投与後 時間	雄（5 匹平均）				雌（5 匹平均）			
	尿	糞(注)	ケージ 洗浄液	合計	尿	糞(注)	ケージ 洗浄液	合計
0 - 24 時間	0.16	55.5	—	55.7	0.27	34.7	—	35.0
24 - 48	0.12	27.3	—	27.4	0.18	44.2	—	44.4
48 - 72	0.11	2.5	—	2.6	0.15	5.2	—	5.4
0-72 時間	0.38	85.4	0.019	85.7	0.60	84.2	0.098	84.9

(注)有機溶媒による抽出法と燃焼処理法による測定値の平均値

尿からの排泄は、雌雄とも投与量の 1% 以下であった。尿中の毎日の放射能排泄量はほぼ同量であった。

糞からの排泄は、雌雄とも大部分は投与 2 日後までに排泄され、投与 3 日後には約 85% が排泄された。主要な排泄経路は糞であった。

(2) 体内分布及び総回収率

臓器・組織中濃度及び総回収率を表-3に示した。

組織中濃度が最も高かったのは腎周囲から採取した脂肪であり、雄で192.0ppm、雌で202.5ppmであった。全体脂肪を雄15g、雌10gと仮定すると、全体脂肪中の残留量は、投与量の約3.9%に相当していた。次いで胃腸管壁の残留が多く、雄で76.5ppm、雌で88.8ppmであった。胃内容物を含めると胃腸管には投与量の1.24%が雄に、1.84%が雌に残留していた。カーカスには投与放射能の4.08%が雄に、4.44%が雌に残留していた。生殖腺及び骨髄における残留は、雄よりも雌に多く認められたが、これら以外の組織の残留に性差は認められなかった。

投与72時間後の放射能総回収率は雄で92.7%、雌で93.2%であった。

表-3 臓器・組織中の放射能の分布及び総回収率（投与72時間後）

臓器・組織	雄 (5匹平均)		雌 (5匹平均)	
	濃度 ppm	投与放射能 対比、%	濃度 ppm	投与放射能 対比、%
血液 (全血)	3.2	—	3.7	—
肝	24.3	0.36	24.8	0.31
脾	6.5	—	7.7	—
腎	14.1	—	13.8	—
脂肪 (腎周囲)	192.0	—	202.5	—
胃腸管壁	76.5	} 1.24	88.8	} 1.84
胃腸管内容物 (抽出分画)	21.9		43.8	
胃腸管内容物 (未抽出分画)	2.7		2.6	
生殖腺 (精巣、卵巣)	7.9	—	52.0	—
肺	12.3	—	13.6	—
心	9.9	—	11.5	—
筋肉	4.5	—	4.6	—
骨	1.0	—	2.1	—
骨髄	21.6	—	52.6	—
皮膚	18.1	1.28	24.6	1.71
脳	7.3	—	8.2	—
カーカス	12.6	4.08	13.7	4.44
組織合計		6.96		8.30
排泄物	—	85.7	—	84.9
放射能総回収率	—	92.7	—	93.2

[注] 全体脂肪中の残留量は他の臓器・組織と重複するので、投与放射能対比の欄には含めなかった。

(3) 放射能成分の同定及び代謝経路の推定

投与量の2%以上に相当する放射能を有する糞及び組織（脂肪、カーカス）中の放射性成分の同定を行った。0～72時間の糞中の放射能の94%（雄）、96%（雌）、脂肪中の放射能の81%（雄）、82%（雌）、カーカスの放射能の78%（雄）、91%（雌）は未変化のフルフェノクスロンであった。投与放射能に対する比率で見ると、78.7%（雄）、77.2%（雌）が未変化のまま、0～72時間の糞中に排泄された。全体脂肪中及びカーカス中の未変化物の投与放射能に対する比率はそれぞれ3.17%（雄）、3.20%（雌）及び3.18%（雄）、4.04%（雌）であった。他の代謝物の量は極めて少なく、同定できなかった。

この試験では、代謝経路は明らかにできなかった。

(4) 吸収率 [申請者による補足]

尿からの排泄量、肝、皮膚及びカーカス中の残留量の合計を吸収量と考えると、3日間の吸収率は雄6.10%、雌7.06%であった。

又、3日間の平均吸収速度は、雄7.0mg/kg/日、雌8.3mg/kg/日であった。

尚、本試験では胆汁排泄を測定していないので、上記吸収率の推定にあたっては胆汁排泄を考慮していない。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(2)ラットを用いた低用量 (3.5mg/kg) 1回投与における代謝試験

(資料 No. M-2)

試験機関:

()

報告書作成年: 1988年

供試標識化合物

を ^{14}C で標識したフルフェノクスロンを使用した。

検体の比放射能は 、放射化学的純度は であつた。

化学名: 1- [4-(2-chloro- α , α , α -trifluoro-p-tolyloxy)-
2-fluorophenyl] -3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

試験方法

供試動物: Fischer344系ラット

予備試験: 雌雄各2匹、投与時体重 雄 209~210g、雌 各147g

本試験: 投与群—雌雄各5匹、投与時体重 雄 221~238g、雌 138~146g

溶媒対照群—雌雄各1匹、投与時体重 雄 221g、雌 139g

投与方法: 一夜絶食させたラットに、 を用いて懸濁した ^{14}C -フルフェノクスロンを投与用量 3.5mg/2.5ml/kg で1回強制経口投与した。
溶媒対照群には、投与溶媒のみを与えた。

予備試験:

本試験:

本試験では呼気の採取は行わなかつ

た。投与7日後に全動物を屠殺した。

(1) 糞・尿

投与後7日間、24時間毎に採取した。

(2) ケージ洗浄液

投与7日後に、
採取した。
でケージを洗浄し、

(3) 体内分布

投与7日後に次の臓器及び組織を採取し、秤量した。
血液（全血）、肝、脾、腎、腎周囲の脂肪、胃腸管（内容物を含む、噴門括約筋から肛門まで）、生殖腺、肺、心、筋肉（右大腿筋）、骨（大腿骨）、骨髄、皮膚（尾、脚部を含む）、脳、カーカス。

(4) 放射能の測定

尿及びケージ洗浄液は直接LSCで、糞及び組織は均質化後、その一部をとり、
燃焼処理後（但し、皮膚及びカーカスは可溶化処理後）LSCで放射能を測定した。

(5) 尿、糞及び組織中の放射性成分の定性及び定量分析

尿、糞及び、投与量の2%以上に当る放射能を有する組織（肝、脂肪、胃腸管、
皮膚及びカーカス）は有機溶媒で抽出し、抽出可能放射能の量と残留放射能の
性質を調べた。上記の抽出液ないし残渣を用い、TLC、HPLC、カラムクロマトグ
ラフィー、酸加水分解等により代謝物を分離・同定した。
また、7日間の混合尿試料を した後、 と に分配した。
はTLC分析に供し、 は、 カラムで精製後、水溶液の
凍結乾燥物に
を作用させた。
7日間の混合糞試料を有機溶媒で抽出した。抽出液中の放射能は直接LSCで測定
し、抽出残渣中の結合放射能は 抽出を行ってから、LSCに供した。
さらにこの残渣を酸加水分解後、 で抽出し、抽出液の放射能を測定した。

試験結果

一般症状：全動物に生理的悪影響はみられなかった。

予備試験：投与 24 時間後までの呼気中の $^{14}\text{C}\text{O}_2$ 及び放射能をもつ揮発性物質の排出量は、あわせて投与放射能の 0.01% 以下であった（表-1）。同時期の糞への排泄量は、雌雄とも約 10%、尿へは雄 1.5%、雌 1.9% であった。

表-1 投与後 0-24 時間の呼気中の放射能の分布（投与放射能に対する比率、%）

	雄（2 匹平均）	雌（2 匹平均）
$^{14}\text{C}\text{O}_2$	<0.001	<0.001
揮発性物質	0.001 <0.001	<0.002

本 試 験：

(1) 吸収・排泄

尿・糞からの経時的排泄量を表-2 に示した。

表-2 尿及び糞からの放射能の排泄（投与放射能に対する比率、%）

投与後 日 数	雄（5 匹平均）				雌（5 匹平均）			
	尿	糞	ケージ 洗浄液	合計	尿	糞	ケージ 洗浄液	合計
1 日	1.19	9.18	—	10.37	1.58	8.65	—	10.23
2	0.85	4.00	—	4.85	0.88	3.63	—	4.51
3	0.63	2.41	—	3.04	0.56	1.86	—	2.42
4	0.57	2.42	—	2.98	0.54	2.04	—	2.58
5	0.51	1.81	—	2.32	0.50	1.71	—	2.21
6	0.50	1.85	—	2.34	0.55	1.24	—	1.79
7	0.51	2.21	—	2.72	0.52	1.97	—	2.49
1-7 日	4.75	23.86	0.15	28.77	5.13	21.09	0.08	26.30

尿からの排泄は 7 日間で、雄 4.75%、雌 5.13% であった。その約 30% が投与 1 日目に排泄された。

糞からは 7 日間で雄 23.86%、雌 21.09% が排泄された。その約 40% が投与 1 日目に排泄された。

(2) 体内分布及び総回収率

予備試験における全身 ARG の結果、死体全体に放射能が分布していた。

雌雄間に差はなかった。

臓器組織中濃度及び体内分布を表-3に示した。

表-3 臓器・組織中の放射能の分布及び総回収率（投与7日後）

臓器・組織	雄（5匹平均）		雌（5匹平均）	
	濃度 ppm	投与放射能 対比、%	濃度 ppm	投与放射能 対比、%
血液（全血）（*）	0.21	0.43	0.21	0.44
肝	1.38	1.80[1.1]	1.39	1.61[1.0]
脂肪（腎周囲のみ）	11.35	7.03[6.0]	11.01	7.87[7.2]
心	0.49	0.05	0.49	0.06
肺	0.56	0.08	0.64	0.11
筋肉（*）	0.26	3.69	0.26	3.59
腎	1.16	0.28	0.87	0.22
脳	0.38	0.08	0.38	0.13
脾	0.36	0.03	0.38	0.04
生殖腺（精巣、卵巣）	0.25	0.02	1.21	0.10
胃腸管（内容物を含む）	2.69	7.62[6.4]	2.32	6.99[5.8]
骨髄	2.20	—	3.29	—
骨	0.38	—	0.39	—
皮膚	1.65	12.23[12.1]	2.53	19.37[13.6]
カーカス	1.03	38.12[31.0]	0.85	29.50[24.7]
その他の組織（**）		0.60		0.79
組織合計（***）		67.68[56.6]		66.35[52.3]
排泄物	—	28.77[9.6]	—	26.30[9.6]
放射能総回収率	—	96.43[66.2]	—	92.65[61.9]

[] 内は未変化のフルフェノクスロンの値

（*） 血液（全血）及び筋肉中の放射能の投与放射能対比%は、それぞれ全血液量は体重あたり 64.1ml (Alman 及び Ditter、1974)、血液比重は 1054ml (Spector、1956)、全筋肉量は体重の 45.5% (Caster et al、1956) として仮定しての計算値である。

（**） 心、肺、脳、脾、生殖腺及び解剖時に採取した血液と筋肉中の放射能の合計。

（***） 肝、腎、胃腸管（内容物を含む）、皮膚、カーカス、脂肪（腎周囲のみ）および（**）印のその他の組織中の放射能の合計。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

脂肪中の残留濃度が雌雄とも約 11ppm と最も高かった。全体脂肪を体重の 7.08% と仮定すると (Caster et al, 1956)、全体脂肪中の残留量は投与放射能の 27.9% (雄)、26.8% (雌) であった。骨髄、腸、皮膚、肝、腎 (雄のみ) および卵巣からは中程度の濃度が検出された。

肝、脂肪、胃腸管、皮膚及びカーカス中の放射能の大部分が未変化のフルフェノクスロンであった。TLC 分析において、たくさんの微量放射性成分が認められたが、いずれも投与放射能の 1% 以下であり、同定はできなかった。

(3) 放射性成分の同定及び代謝経路の推定

投与量の 2% 以上に相当する放射能を有する尿、糞及び組織 (肝、脂肪、胃腸管、皮膚、カーカス) 中の放射性成分の同定を行った。

(3) -1 1-7 日の群別混合尿試料 (群タイムプール試料) 中の放射能分布 (投与放射能に対する比率、%) を以下に示した。

	雄	雌
層 : フルフェノクスロン	0.00 %	0.01 %
未同定、微量成分 (8 種)		
層	3.99	3.74
合計	4.75	5.17

未変化のフルフェノクスロン以外に、分解物 () が少量検出された。代謝物のプロフィールに性差はなかった。

有機溶媒抽出後の水層をカラム精製後、加水分解酵素を作用させたが、放射能はほとんど遊離されなかった。

(3) -2 1-7 日の個別別混合糞試料 (タイムプール試料) 中の放射能の約 15% (雄 15.8%、雌 14.2%) が有機溶媒で抽出された。これを TLC にかけてところ、未変化のフルフェノクスロンが雌雄とも、平均で投与放射能の 9.6% 検出された。他に 20 種以上の微量成分が認められたが (合計で雄 6.22%、雌 5.14%)、個々の成分はいずれも投与放射能の 1% 以下であった。代謝物のプロフィールに、性差も個体差もなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

- (3) -3 1-7日の群別混合糞試料（群タイムプール試料）を で抽出後、残渣を 抽出及び酸加水分解に供した。抽出での抽出率は低く、 でも、糞結合放射能の約23%しか遊離しなかった。

- (3) -4 経時変化を調べるため、第1、3、7日の群別混合糞試料（群プール試料）のTLC分析を行った。

主成分は未変化のフルフェノクスロンで、雄では、第1、3、7日にそれぞれ投与放射能の5.75、0.42、0.29%、雌では、それぞれ5.91、0.46、0.34%検出された。

第1日目に多量（第3、7日目の約4倍）の放射能が排出された。又、第1日目試料中に占める未変化のフルフェノクスロンの割合は第3、7日目のその約2倍であった。これは、おそらく、検体が吸収されずにそのまま排泄されたためと思われる。各抽出画分の放射能分布に経時変化はなかった。TLCパターンにも質的な差はなかった。

- (3) -5 肝、全体脂肪、胃腸管、皮膚及びカーカスの群別混合試料中の未変化のフルフェノクスロンの投与放射能に対する比率（%）は、以下の通りであった。

	肝	全体脂肪	胃腸管	皮膚	カーカス
雄	1.1	24.0	6.4	12.1	31.0
雌	1.0	24.4	5.8	13.6	24.7

- (3) -6 推定代謝経路を代132頁に示した。

- (4) 吸収率 [申請者による補足]

尿からの排泄量、肝、腎、腎周囲脂肪、皮膚、その他の組織（前記 注**参照）及びカーカス中の残留量の合計を吸収量と考えると、7日間の吸収率は雄64.81%、雌64.49%であった。

又、7日間の平均吸収速度は、雄0.31mg/kg/日、雌0.30mg/kg/日であった。

尚、本試験では胆汁排泄を測定していないので、上記吸収率の推定にあたっては胆汁排泄を考慮していない。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(3) ラットにおける皮膚透過性及び代謝試験

(資料 No. M-3)

試験機関:

()

報告書作成年: 1988年

供試標識化合物

を ^{14}C で標識したフルフェノクスロンを使用した。

検体の比放射能は、 、放射化学的純度は であつた。

化学名: 1-[4-(2-chloro- α , α -trifluoro-p-tolyloxy)-
2-fluorophenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

試験方法

供試動物: Fischer344 系雌ラット。体重 138~157g

予備試験: 計 6 匹

本試験: 計 14 匹

予備試験:

本試験: 24時間前に剪毛した背部皮膚(約 10cm^2) に内径 17mm のリングを取付け、投与液約 0.02ml を経皮投与した。実投与量を投与残液により確認した。

試験群の構成は次の通りであつた。

群	動物数	投与液	実投与量	
A (高用量群)	4	[^{-14}C]フルフェノクスロン 50g ai/l WDC 液剤原液	651.3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	9.77mg/kg
B (低用量群)	5	[^{-14}C]フルフェノクスロン 50g ai/l WDC 液剤 100 倍水希釈液	9.70 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.149 mg/kg
C (対照群)	1 1	WDC 液剤の白試料原液 WDC 液剤の白試料の 100 倍水希釈液	0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0 mg/kg
D (回収効率確認群)	2	[^{-14}C]フルフェノクスロン 50g ai/l WDC 液剤 100 倍水希釈液	9.56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.144 mg/kg

注) B 群の 1 例 (No. 025) はリングをはずしたために、別の動物と交替した。しかし、この動物は別途飼育し、放射能の分析を行った。(この動物を含めて、本試験の供試動物は 14 匹である。)

(1) 糞・尿・ケージ洗浄液

投与 0-24 時間の尿、糞を採取し、分析に供した。投与 24 時間後のケージ洗浄液も分析した。

(2) 体内分布

A、B、C 群は投与 24 時間後、D 群は投与直後に屠殺し、投与部位及びそれ以外の皮膚、腎周辺の脂肪、カーカスを分析に供した。

(3) 放射能の測定及び親化合物の同定

投与部位の皮膚及び投与に用いたリングを で洗浄し、洗浄液を分析した。また、洗浄後の皮膚とリングは可溶化処理後分析した。

放射能の測定は、尿は直接、糞及び脂肪は燃焼処理後、その他の組織は可溶化処理後、LSCにより行った。親化合物の同定は TLCにより行った。

予備試験の結果

添加 液剤のカートリッジ紙への浸透程度から、最適投与液量は 0.02ml と判断した。

皮膚透過性に関する試験結果を表-1 に示した。

24 時間後の回収放射能の 97%以上が、投与部位の皮膚の 洗浄液に分布していた。皮膚よりの透過はほとんど認められなかった。

吸収された放射能で、糞に排出されたのは、回収放射能の 1%以下であった。又、全脂肪中及び全血液中残留推定量はいずれの群とも回収放射能の 1%ないし、それ以下であった。

以上の結果から、信頼できる検出限界を得られるような本試験の最小投与放射能を 1 μ Ci/0.02ml/匹とした。

表-1 ラットにおける皮膚透過性 (予備試験)

動物数	投与液	適用時間 (時間)	名目投与放射能 (μ Ci)	24 時間後の回収放射能の分布 (%)					
				投与部位の皮膚		排泄物		組織	
				洗浄液	残留物	尿	糞	脂肪	血液
1 (対照)	WDC 液剤白試料	24	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1	WDC 100 倍液	24	0.56	99.20	0.06	0.12	BLD	0.61	0.02
1 1	WDC 10 倍液 同	0 24	3.29 3.29	99.94 97.83	0.06 0.08	ND 0.10	ND 0.20	ND 1.03	ND <0.01
2	WDC 原液 同	24 24	42.1 42.1	ND ND	ND ND	0.06 0.03	0.03 0.89	0.26 0.70	<0.01 0.01

注) ND : 検査せず、BLD : 検出限界以下

本試験の結果

1. 毒性症状は全く認められなかった。投与開始直後、投与器具を取り除こうとする動きがみられたが、30分以内に正常に復した。
2. 排泄物、組織、カーカス中の放射能分布を表-2に示した。
0-24時間の排泄物（尿、糞及びケージ洗浄液）における検出量は非常に少なく、高用量群（A）、低用量群（B）とも投与放射能の0.5%以下であった。
代謝物の同定は行わなかった。
3. 投与放射能のほとんどは、投与部位に残留していた。高用量群で98.6%、低用量群で88.3%が投与部位に認められた。この大部分はアセトニトリル洗浄液に含まれていたことから、皮膚内部への透過又は組織との結合はほとんどないものと思われた。

D群より得られた平均回収効率は95%であった。

4. 投与部位以外の皮膚の残留量は、A、B群とも投与量の約1%であった。
排泄物と体内残留の合計回収量は、投与量の101%（A群）、93%（B群）であった。カーカスには、投与量の1.3%（A群）、3.1%（B群）が認められた。
脂肪中の残留は、A群で0.022%（0.120ppm）、B群で0.080%（0.009ppm）であった。

別報の「ラットにおける低用量（3.5mg/kg）経口投与代謝試験」（資料No.M-2）では脂肪中の残留量は11ppmであった。

本報における高用量経皮投与の投与量は9.77mg/kgに相当するが、経皮投与における脂肪中残留量は、経口投与のそれと比べて非常に低かった。

5. 投与部位の皮膚及び投与に用いたリングの 洗浄液をTLCで分析した結果、
残留物質の98.2%（A群）、97.3%（B群）が親化合物であった。
6. 皮膚透過率は、高用量群（A）で2.74%であった。低用量群（B）では、投与放射能の全てを回収できたとは思われなかったため、投与量と投与部位からの回収量との差を透過率と仮定した。B群の透過率は、最大で11.74%（D群の回収効率で補正した場合は、7.13%）と推定された。

即ち、WDC液剤原液より、WDC液剤の100倍希釈液の方が皮膚透過率が大きいと考えられた。一方、絶対量で見るとA群の透過量は45.9 μ gであるのに対し、B群では2.58 μ g（補正後では1.57 μ g）であった。24時間当り、単位面積当りでは、A群で20.2 μ g/cm²、B群で1.14 μ g/cm²（補正後0.69 μ g/cm²）が経皮吸収された。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

7. 投与後間もなくリングをはずした動物 (B 群の 1 例 No. 025) では、投与 24 時間後に投与量の 1.8% 及び 11.1% がそれぞれ尿及び糞から排泄された。このことは投与部位からの経口的摂取が起きたためと考えられた。

表-2 ラットにおける皮膚透過性 (投与放射能に対する比率、%)

		¹⁴ C-フルフェノクスロン 50g ai/l WDC 原液 投与群 (A 群)	左記 WDC 液の 100 倍 水希釈液投与群 (B 群)	左記 WDC 液の 100 倍 水希釈液投与群 (D 群 回収率対照群)	
動物数		4	5	2	
投与時間		24 時間	24 時間	0 時間	
排泄物 (0~24 時間)	尿	0.039	0.092		
	糞	0.231	0.213		
	ケージ洗浄液	0.018	0.103		
	小計	0.288	0.408		
皮膚	投与部位	洗浄液	98.05	87.21	94.25
		組織残留	0.501	1.05	0.785
		小計 (X)	98.57	88.26 《92.87》	95.04
	投与部位以外の皮膚	1.09	0.901		
腎周辺脂肪		0.022	0.080		
カーカス		1.34	3.06		
合計 (Y)		101.3	92.71 《97.32》		
皮膚透過率 (*)		2.74	11.74 《7.13》		
実投与量 (μg)		1478	22	22	
同 (mg/kg)		9.77	0.149	0.144	
同 (μg/cm ²)		651.3	9.70	9.56	
同 (μCi/匹)		70.98	1.06	1.04	
24 時間透過量 (μg)		45.9	2.58 《1.57》		
24 時間透過量 (μg/cm ²)		20.2	1.14 《0.69》		

《 》内の数値は回収効率で補正後の値

(*) A 群は (Y) - (X)、B 群は 100 - X

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(4) ラットを用いた低用量 (3.5mg/kg) 28 回連続投与における代謝試験

(資料 No. M-4 及び 5)

試験機関: ()

報告書作成年: 1988 年 [M-4]

1989 年 [M-5]

供試標識化合物

を ^{14}C で標識したフルフェノクスロンを使用した。

検体の比放射能

放射化学的純度

化学名: 1- [4-(2-chloro- α , α , α -trifluoro-p-tolyloxy)-
2-fluorophenyl] -3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

試験方法

供試動物: Fischer344 系雌ラット

1 群 雌 3 匹、投与開始時体重 142~155g

投与方法: 各ラットに、 を用いて懸濁した ^{14}C -フルフェノクスロンを投与用量 3.5mg/2.5ml/kg で 1 日 1 回、最高 28 回強制経口投与した。投与開始日を試験 1 日とした。

蓄積及び排泄試験:

試験 2、8、15、22 日目 (蓄積期) 及び試験 29、30、32、35、42、56、70、95、205 日目 (排泄期) に 3 匹ずつ屠殺し、次の臓器及び組織を採取し、燃焼処理後又は可溶化処理後、LSC で放射能を測定した。

血液 (全血)、肝、腎、腎周囲の脂肪、胃腸管 (内容物を含む、噴門まで)、卵巣、骨髄、皮膚 (尾、脚部を含む)、カーカス

28 回投与した別の 1 匹については、最終投与 24 時間後に屠殺し、全身 ARG に供した。

代謝物の同定: 試験 29、56、70、95 日目に採取した脂肪を で抽出後、

と に分配して抽出可能放射能の量と残留放射能の量を

LSC で測定した。又、 層を TLC 分析に供し、放射性成分を分離、定量した。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

試験結果

一般症状：全動物に生理的悪影響はみられなかった。

全身ARG：放射能はカーカス全体に分布していた。体内分布のパターンは低用量（3.5mg/kg）1回投与24時間後の全身ARG像（試料No. M-2）とほとんど差がなかった。胃腸管内に所々小さな黒色部分が認められ、検体の沈着が一部起きたことが示唆された。

蓄積及び排泄：諸臓器及び組織中における放射能の消長及び半減期を次の表に示した。

試験 日数	体重 (g)	フルフェノクスロン相当 $\mu\text{g}/\text{組織 g}$ (ppm)								
		血液	腎	肝	消化管	卵巣	骨髓	皮膚	カーカス	脂肪
2	152.00	0.31	1.82	2.95	3.25	2.95	9.03	4.08	1.14	12.74
8	157.33	0.82	4.18	5.87	10.90	7.35	8.63	9.55	5.23	47.91
15	164.00	1.54	6.53	9.41	16.34	11.54	23.10	14.47	7.40	79.13
22	167.67	2.08	7.92	12.46	14.24	13.81	31.83	16.75	11.77	102.50
29	169.33	2.68	11.18	15.68	18.10	20.17	32.55	17.50	15.48	143.59
30	171.33	3.03	10.28	14.88	9.52	22.94	21.73	16.35	14.13	140.88
32	168.00	2.92	9.47	14.31	7.27	23.26	25.37	14.87	12.78	131.69
35	179.00	2.84	9.15	12.89	8.33	15.65	20.94	14.58	13.10	114.37
42	176.00	2.96	7.41	10.64	5.29	11.29	26.56	10.28	9.72	94.58
56	185.00	2.26	5.59	7.88	5.09	8.11	15.62	9.64	7.09	65.13
70	178.00	1.76	4.96	6.57	3.53	8.04	15.70	6.17	4.42	46.41
95	176.70	0.90	3.03	4.08	2.23	3.21	7.30	3.11	2.34	25.09
205	179.70	0.07 ^a	0.42	1.19	0.15	0.59	0.74	0.41	0.20	1.82
半減期 (日)	—	32.3	38.2	47.6	29.0	33.8	34.0	32.7	28.2	28.0

a) 信頼できる測定値の限界 ($0.09 \mu\text{g}/\text{g}$) 以下である。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

どの組織においても投与期間中（28日間）は、投与回数の増加に従って残留濃度が高くなった。皮膚ではほぼ平衡状態に近くなったが、その他の組織では平衡状態には至らなかった。

脂肪中濃度が最も高く、試験 29 日目で 144ppm であった。以下、骨髄、卵巣、胃腸管、皮膚、肝、カーカス、腎、血液の順であった。この順序は、高用量（350mg/kg）あるいは低用量（3.5mg/kg）1 回投与試験で得られた結果と類似していた。

投与終了後は、時間の経過に伴い残留濃度は減少した。諸臓器・組織の半減期の平均は 34 日であった。最短は脂肪の 28 日、最長は肝の 48 日であった。

脂肪中の放射性成分の定量及び定性： 結果を以下に示す。

(回収放射能に対する比率、%)

脂肪採取日	層	層	残渣
29	0.2	97.3 (この内 フルフェノクスロンの占める割合、98.4%)	2.5
56	0.4	96.3 (この内 フルフェノクスロンの占める割合、97.2%)	3.3
70	0.7	95.7 (この内 フルフェノクスロンの占める割合、97.9%)	3.6
95	1.4	96.9 (この内 フルフェノクスロンの占める割合、97.7%)	1.7
平均	0.7	96.6 (この内 フルフェノクスロンの占める割合、97.8%)	2.8

回収放射能の 96~97%が 層に存在し、その内の 97~98% が未変化のフルフェノクスロンであった。TLC プレートに他の明瞭なスポットは認められなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(5) イヌを用いた低用量 (3.5mg/kg) 1 回投与における代謝試験

(資料 No. M-6)

試験機関:

()

報告書作成年: 1988 年

供試標識化合物

を ^{14}C で標識したフルフェノクスロンを使用した。

検体の比放射能は、
、放射化学的純度は であつた。

化学名: 1-[4-(2-chloro- α , α , α -trifluoro-p-tolyloxy)-
2-fluorophenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

試験方法

供試動物: ビーグル犬 (約 6 ヶ月齢)

雌雄各 2 匹、投与時体重 雄 12.0~13.7kg、雌 11.6~12.2kg

投与方法: 投与前 16 時間絶食させたイヌに、

を用いて懸濁

した ^{14}C -フルフェノクスロンを投与用量 3.5mg/2ml/kg で 1 回強制経口投与した。

絶食は投与 4 時間後まで続けた。

試験項目:

(1) 尿・糞

尿は、0-6 時間、6-24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後 (7 日後) まで、糞は 24 時間毎に 168 時間後まで採取した。投与後 30 分-1 時間の間に 3 匹 (雄 2 匹と雌 1 匹) が重度の下痢を呈したので、これらの下痢便を個別に採取した。

(2) ケージ洗浄液

24 時間毎に約 1L の水でケージを洗浄し、洗浄液を採取した。

(3) 体内分布

投与 7 日後に屠殺し、次の臓器及び組織を採取した。

血液 (全血)、肝、脾、腎、甲状腺、副腎、脳、肺、脾、卵巣/精巣、子宮、筋肉、脂肪 (腎周囲と皮下)、骨髓

(4) 血液

投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間目（7 日後）に血液試料（6ml）を採取した。

投与前、投与後 1、4、8、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間の試料は、全血（約 1ml）を用いてヘマトクリット値と放射能を測定した。

残りの試料は遠心分離して血球を除き、得られた血漿分画中の放射能を測定した。血球中放射能は計算で求めた。

(5) 放射能の測定

尿、ケージ洗浄液、血漿及び下痢便試料の遠心分離により得られた上清液は直接 LSC で、糞、全血及び組織は燃焼処理後 LSC で放射能を測定した。

(6) 尿、糞及び下痢便抽出液中の放射性成分の定性及び定量分析及び代謝物の同定

尿、糞及び下痢便試料の遠心分離により得られた上清及び残渣を有機溶媒で抽出し、抽出可能放射能の量と残留放射能の性質を調べた。

上記の上清を用い、TLC、リニア・アナライザーで代謝物を分離・同定した。

試験結果

(1) 吸収・排泄及び体内分布

尿・糞からの経時的排泄量及び放射能収支を表-1 に示した。

放射能の大部分は糞と下痢便に排泄された（合わせて、雄で 57.9%、雌で 64.0%）。糞中の放射能の大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。

尿への排泄は、雄の 1 匹を除き、わずかであった。雄 1 匹において投与後 6 時間までの尿に投与放射能の 13.2% が検出されたが、この尿試料は黒く変色しており、糞及び/または嘔吐物の混入が疑われた。

組織を含めた総回収率は、雌雄とも 85% であった。

諸臓器・組織中の放射能分布を表-2 に示した。

組織中の残留放射能の合計は投与の 17.5%（雄）、17.6%（雌）であった。皮下脂肪中の残留が最も多く、雄で 13.6%、雌で 13.2% であった。脳以外のほとんどの組織で、血漿の放射能濃度と同等もしくはそれ以上の濃度の残留が認められた。

(2) 血液中の消長

全血、血漿及び血球中の放射能濃度の消長を表-3 に示す。

血漿中濃度は雌雄とも投与 4 時間後に最高値を示した。（雄で 0.365 $\mu\text{g/ml}$ 、雌で 0.424 $\mu\text{g/ml}$ ）。その後ゆるやかに減少し、48 時間後（2 日後）には雄で 0.181 $\mu\text{g/ml}$ 、雌で 0.186 $\mu\text{g/ml}$ に低下したが、それ以後はほとんど低下しなかった。

主な薬物動力的パラメータは以下の通りであった。

		雄	雌	平均
最高血漿中濃度到達時間 (hrs)	Tmax	3.0	4.0	3.5
最高血漿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	Cmax	0.392	0.424	0.408
消失速度定数 (hr^{-1})	Ke	0.00128	0.00109	0.00118
消失半減期 (hrs)	T 1/2	702 (29.2 日)	639 (26.6 日)	670 (27.9 日)
血漿中濃度時間曲線下面積 ($\mu\text{g/ml/hrs}$)	AUC _{0→∞}	32.1	33.8	32.9
吸収速度定数 (hr^{-1})	Ka	0.83	0.68	0.76

(3) 尿・糞及び下痢便抽出液中の放射性成分の定性及び定量分析

排泄物抽出液中の放射性成分の構成を表-4 に示す。

尿及び下痢便抽出液中の放射能の 97%以上が未変化のフルフェノクスロンであった。0-24 時間の糞抽出液中の放射能のほとんど (雄 93%、雌 97%) が未変化のフルフェノクスロンであった。24-48 時間の糞抽出液中の放射能の % (雄)、% (雌) が、であった。

排泄物抽出液の残り放射能の大部分は、TLC の原点に存在した。

推定代謝経路を代 132 頁に示した。

(4) 吸収率 [申請者による補足]

尿からの排泄量及び諸組織中の残留量の合計を吸収量と考えると、7 日間の吸収率は、雄 26.06%、雌 20.46%であった。

表-3 に示した血液中の推移より、投与 24 時間以内に吸収されたと考えると、吸収速度は、雄 0.86mg/kg/日、雌 0.69mg/kg/日であった。

尚、本試験では胆汁排泄を測定していないので、上記吸収率の推定にあたっては胆汁排泄を考慮していない。

表-1 イヌにおける¹⁴C-フルフェノクスロンの放射能収支
(投与放射能に対する比率、% : 2匹平均)

		投 与 後 経 過 時 間								
	性	0-6	6-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	0-168
尿	雄	6.69	0.29	0.36	0.26	0.29	0.22	0.23	0.21	8.52
	雌	0.05	0.48	0.51	0.45	0.39	0.35	0.31	0.32	2.85
糞	雄	18.53		1.73	1.17	1.24	0.91	1.01	0.87	25.46
	雌	49.25		2.23	1.45	1.37	1.19	1.03	0.79	57.30
下痢便	雄	32.41	—	—	—	—	—	—	—	32.41
	雌	6.70 (投与1時間以内)		—	—	—	—	—	—	6.70
ケージ洗浄液	雄									1.23
	雌									0.76
排泄物合計	雄									67.62
	雌									67.61
組織合計	雄									17.54
	雌									17.62
総回収率	雄									85.15
	雌									85.21

表-2 臓器・組織中の放射能の分布（投与168時間後）

	雄（2匹平均）				雌（2匹平均）			
	投与放射能 対比 %/kg	投与放射能 対比 %	濃度 μg/g	組織/血漿 濃度比	投与放射能 対比 %/kg	投与放射能 対比 %	濃度 μg/g	組織/血漿 濃度比
副腎	1.99	< 0.01	0.847	5.1	1.94	< 0.01	0.777	4.1
脳	0.33	0.09	0.141	0.9	0.34	0.03	0.135	0.7
骨髄	3.31	0.15	1.43	8.4	2.69	0.12	1.08	5.6
脂肪(腎周囲)	7.07	0.14	3.03	18	6.97	0.21	2.80	15
脂肪(皮下)	7.50	13.57	3.20	20	7.86	13.17	3.16	17
腎	0.99	0.06	0.423	2.6	1.09	0.07	0.439	2.3
肝	1.65	0.55	0.702	4.3	2.13	0.68	0.854	4.4
肺	0.69	0.06	0.295	1.8	0.85	0.09	0.341	1.8
筋肉	0.43	2.16	0.183	1.1	0.50	2.32	0.199	1.0
生殖腺	0.37	0.01	0.157	1.0	0.72	< 0.01	0.290	1.5
膵	1.12	0.04	0.482	2.9	1.04	0.04	0.422	2.3
脾	0.62	0.02	0.265	1.6	0.76	0.02	0.306	1.6
甲状腺	0.79	< 0.01	0.340	2.1	1.15	< 0.01	0.465	2.3
子宮	—	—	—	—	0.58	< 0.01	0.237	1.2
全血	0.61	0.71	0.261	1.6	0.83	0.89	0.332	1.7
組織合計	—	17.54	—	—	—	17.62	—	—
血漿	0.39	0.26	0.167	—	0.48	0.29	0.191	—

表-3 イヌにおける¹⁴C-フルフェノクスロンの血中濃度の消長

	雄 (2 匹 平均)				雌 (2 匹 平均)			
	血漿 μg/ml	全血 μg/g	血球 μg/g	血球/血漿 濃度比	血漿 μg/ml	全血 μg/g	血球 μg/g	血球/血漿 濃度比
投与前	<0.009	<0.013	—	—	<0.009	<0.014	—	—
0.5時間後	0.110	—	—	—	0.106	—	—	—
1	0.223	0.006	—	—	0.192	0.061	—	—
1.5	0.315	—	—	—	0.268	—	—	—
2	0.365	—	—	—	0.349	—	—	—
4	0.389	0.246	0.082	0.21	0.424	0.282	0.129	0.32
6	0.336	—	—	—	0.394	—	—	—
8	0.283	0.215	0.135	0.48	0.335	0.250	0.154	0.46
12	0.221	—	—	—	0.253	—	—	—
24	0.212	0.222	0.235	1.1	0.228	0.254	0.284	1.3
48	0.181	0.229	0.317	1.8	0.186	0.267	0.396	2.1
72	0.185	0.242	0.332	1.9	0.189	0.293	0.430	2.2
96	0.175	0.254	0.375	2.2	0.190	0.316	0.488	2.6
120	0.177	0.265	0.392	2.3	0.176	0.320	0.507	2.9
144	0.176	0.274	0.398	2.3	0.176	0.316	0.503	2.9
168	0.167	0.261	0.410	2.5	0.191	0.332	0.535	2.8
推定半減期	29.2日	—	—	—	26.6日	—	—	—

$$\text{血球中濃度} = \frac{\text{全血中濃度} - \text{血漿中濃度} (1 - \text{PCV})}{\text{PCV} \div 100}$$

PCV = : 血球容積 (%)

表-4 排泄物中の放射性成分の構成 (TLC 展開溶媒: ジクロロメタン)

	糞 抽 出 液						下痢便抽出液		尿抽出液
	雄			雌			雄	雌	雄
	0-24 時間	24-48 時間	0-48 時間	0-24 時間	24-48 時間	0-48 時間			0-6 時間
排泄物中総放射能 (注-1)	18.53	1.73	20.26	49.25	2.23	51.48	32.41	6.7	6.69
抽出効率 (%)	96	82	95	98	80	98	100	97	98
Rf 値									
0.22 (フルフェノクスロン)	93.0 (16.5)	29.8 (0.4)	87.7 (16.9)	96.9 (46.8)	27.9 (0.5)	92.0 (46.4)	97.7 (31.7)	97.1 (6.3)	97.4 (6.4)

上 段: TLC プレート上での百分率

下段 () 内: 投与放射能対比、%

注 - 1 : 表-1 より引用 (投与放射能対比、%)

- : スポットなし

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(6) ラットを用いた低用量 (3.5mg/kg) 及び高用量 (350mg/kg) 1 回投与における代謝試験

(資料 No. M-6~2)

試験機関: ()

報告書作成年: 1992 年

供試標識化合物

¹⁴C で標識したフルフェノクスロンを使用した。

検体の比放射能は 、放射化学的純度は 以上であった。

化学名: 1-[4-(2-chloro- α , α , α -trifluoro-p-tolyloxy)-
2-fluorophenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

試験方法

供試動物: Fischer344 ラット (入手時: 雄 7~9 週齢、雌 9~11 週齢)

投与方法: ¹⁴C-フルフェノクスロンを 懸濁し、低用量

3.5mg/2.5ml/kg 又は高用量 350mg/2.5ml/kg を 1 回強制経口投与した。投与前の絶食はしなかった。

1. 吸収・排泄試験 (低、高用量とも雌雄各 3 匹。投与時体重 雄 159~170g、雌 161~167g)

(1) 尿・糞

尿は、0-6 時間、6-24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後 (7 日後) まで、糞は 24 時間毎に 168 時間後まで採取した。

(2) ケージ洗浄液

168 時間後に水でケージを洗浄し、洗浄液を採取した。

(3) 呼気

0-24 時間、24-48 時間の呼気を
を入れた 2 連結のトラップで捕集した。

(4) 体内残留

投与 168 時間後に屠殺し、胃腸管 (内容物を含む) とカーカスに分けた。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

2. 胆汁排泄試験（低用量投与のみ。雌雄各3匹、投与時体重 雄165~169g、雌163~165g）

(1) ハロタン麻酔下で in situ 胆管カニューレーションを行い、麻酔から覚醒後、低用量（3.5mg/kg）を経口投与した。

(2) 0-24時間及び24-48時間の尿、糞を採取し、48時間後にケージ洗浄液を採取した。胆汁については、3時間毎に48時間後まで採取した。

(3) 投与48時間後に屠殺し、胃腸管（内容物を含む）とカーカスに分けた。

3. 血中濃度測定試験（低、高用量とも雌雄各6匹。投与時体重 雄163~171g、雌161~171g）

投与前、投与後0.25、0.5、1、2、3、4、6、9、24時間目、それ以降は毎日ないし2~3日間隔で336時間後（14日後）まで血液を採取した。雌雄各3匹より採取した血液については全血中の放射能を、残りの各3匹については血漿中の放射能を測定した。

4. 体内分布試験（低、高用量とも雌雄各9匹。投与時体重 雄164~179g、雌162~169g）

血中濃度測定試験で最高血中濃度（ C_{max} ）到達時間、 C_{max} の1/2及び C_{term} に対応する時間がそれぞれ投与4、20、168時間後と考えられたので同時期に雌雄各3匹ずつを屠殺し、下記の組織を採取した。

血液（全液及び血漿）、肝、腎、心、肺、脳、眼、生殖腺、脾、膵、副腎、甲状腺、胸腺、胃腸管（内容物を含む）、子宮、筋肉（殿部）、骨（大腿骨）、骨髓、脂肪（皮下及び腎周辺）及びカーカス

5. 全身ARG（低用量投与のみ。雌雄各1匹。投与時体重 雄167g、雌163g）

低用量（3.5mg/kg）投与4時間後に屠殺し、全身ARGに供した。

6. 放射能の測定

糞は を加えてホモジナイズ後、遠心分離した。糞中放射能の90%以上が上清液に含まれていた。

尿、ケージ洗浄液、糞抽出液（遠心分離の上清液）、血漿、呼気捕集液などの液体試料は直接、糞抽出残渣、全血、胃腸管（内容物を含む）、肝及び脾は燃焼処理後、その他の組織やカーカスは可溶化処理後、LSCで放射能を測定した。

7. 放射能成分の定性・定量分析

低用量吸収・排泄試験より得られた0-24時間及び24-48時間尿試料、低/高用量、吸収・排泄試験より得られた0-24時間及び24-48時間糞抽出試料、並びに低用量体内分布試験より得られた脂肪抽出液試料を用い、TLC、リニア・アナライザーで代謝物を分離、同定・定量した。

試験結果

一般症状：全供試ラット 30 匹（雌雄各 15 匹）のうち、低用量投与血漿中濃度測定試験に供した雌 1 匹が投与 15 分後に死亡した（死因不明）。又、低用量投与呼吸・排泄試験に供した雄 1 匹は呼吸困難を呈したため、投与 24 時間後に屠殺した。この 2 匹の動物のデータは以下の結果に含めなかった。

数匹のラットが投与後まもなく嗜眠を示したが、他に生理的な悪影響は観察されなかった。

1. 吸収・排泄試験

低/高用量投与試験における尿・糞・呼気からの経時的排泄量及び放射能収支を表-1 に示した。

(1) 低用量 (3.5mg/kg) 投与試験

尿からの排泄（ケージ洗浄液を含む）は 7 日間で雄 30%、雌 24%であった。その約 40%が投与 1 日目に排泄された。

糞からは 7 日間で雄 19%、雌 12%が排泄された。その約 60%が投与 1 日目に、20%が投与 2 日目に排泄された。

0-24 及び 24-48 時間の呼気からの排泄は、いずれも信頼できる測定値の限界以下（投与放射能の 0.03%以下）であった。

胃腸管（内容物を含む）には雄 1%、雌 2%、カーカスには雄 46%、雌 59%残留していた。

尿からの排泄量（ケージ洗浄液を含む）及びカーカス中の残留量の合計を吸収量と考えると、7 日間の吸収率は雄 75%、雌 83%であった。

(2) 高用量 (350mg/kg) 投与試験

尿からの排泄（ケージ洗浄液を含む）は 7 日間で雄 0.7%、雌 0.5%であった。その約 55%が投与 1 日目に排泄された。

糞からは 7 日間で雄 93%、雌 102%が排泄された。その約 76%が投与 1 日目に、8%が投与 2 日目に排泄された。

0-24 及び 24-48 時間の呼気からの排泄は、いずれも信頼できる測定値の限界以下（投与放射能の 0.03%以下）であった。

胃腸管（内容物を含む）には雌雄とも 0.1%、カーカスには雄 0.5%、雌 1%残留していた。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

尿からの排泄量（ケージ洗浄液を含む）及びカーカス中の残留量の合計を吸収量と考えると、7日間の吸収率は雄 1.2%、雌 1.4%であった。

表-1 呼吸・尿及び糞からの放射能の排泄及び放射能収支
(投与放射能に対する比率：%)

	投与後時間	低用量投与 (3.5mg/kg)		高用量投与 (350mg/kg)	
		雄 (n=2)*	雌 (n=3)	雄 (n=3)	雌 (n=3)
呼 気	0- 24	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	24- 48	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
尿	0- 6	1.70	1.92	0.16	0.13
	6- 24	8.44	8.39	0.17	0.17
	24- 48	4.80	3.05	0.08	0.05
	48- 72	3.23	2.04	0.06	0.03
	72- 96	2.64	1.97	0.05	0.03
	96-120	2.06	1.69	0.04	0.03
	120-144	2.27	1.69	0.04	0.03
	144-168	2.04	1.58	0.04	0.02
	0-168	27.16	22.34	0.65	0.49
ケージ洗浄液	168	2.55	1.63	0.02	0.01
尿とケージ洗浄液の合計	0-168	29.71	23.97	0.67	0.50
糞	0- 24	13.05	6.03	77.71	68.64
	24- 48	2.03	3.46	13.02	22.24
	48- 72	0.87	0.64	2.01	10.00
	72- 96	0.70	0.50	0.11	0.58
	96-120	0.64	0.42	<0.10	0.10
	120-144	0.62	0.48	<0.10	<0.10
	144-168	0.60	0.39	<0.10	<0.10
	0-168	18.50	11.92	92.82	101.50
胃腸管(内容物を含む)	168	1.49	1.88	0.01	0.01
カーカス	168	45.53	58.72	0.54	0.87
総 合 計		95.22	96.49	94.04	102.87
0-168 時間の吸収率**		75.24	82.69	1.21	1.37

* 1匹は投与直後に呼吸困難となり、24時間後に屠殺した。

** 尿、ケージ洗浄液及びカーカスの合計

2. 胆汁排泄試験 (3.5mg/kg 投与)

尿・胆汁・糞からの経時的排泄量及び放射能収支を表-2に示した。

尿からの排泄（ケージ洗浄液を含む）は2日間で雄14%、雌9.5%であった。胆汁中には、2日間で雌雄とも5%が排泄された。

糞からは2日間で雄11%、雌4%が排泄された。

胃腸管（内容物を含む）には雄4%、雌3%、カーカスには雄61%、雌78%残留していた。

尿（ケージ洗浄液を含む）及び胆汁からの排泄量並びにカーカス中の残留量の合計を吸収量と考えると、2日間の吸収率は雄80%、雌92%であった。

表-2 尿・胆汁及び糞からの放射能の排泄及び放射能収支
(投与放射能に対する比率：%)

	投与後時間	雄 (n=3)	雌 (n=3)
尿	0- 24	7.01	5.88
	24- 48	6.91	3.57
	0- 48	13.92	9.45
ケージ洗浄液	48	0.51	0.19
尿とケージ洗浄液の合計	0- 48	14.43	9.64
胆汁	0- 24	2.20	3.01
	24- 48	2.45	1.50
	0- 48	4.65	4.51
糞	0- 24	3.68	0.75
	24- 48	7.36	3.28
	0- 48	11.03	4.03
胃腸管（内容物を含む）	48	3.59	3.45
カーカス	48	60.68	78.00
総 合 計		94.39	99.63
0-48 時間の吸収率*		79.76	92.15

* 尿、ケージ洗浄液、胆汁、カーカスの合計

3. 血中濃度測定試験

低、高用量投与試験における血漿中及び全血中の放射能濃度の推移を表-3に、主要な薬物動態学的パラメータを表-4に示した。

(1) 低用量 (3.5mg/kg) 投与試験

イ) 血漿中の放射能濃度

投与 6 時間後に最高値 (雄 0.27、雌 0.39 μg 薬物相当/ml) を示した。その後、2 相性の指数関数的減少を示し、第 1 相の半減期は約 6 時間、第 2 相のそれは 200~400 時間であった。投与 336 時間後 (14 日後) には、雄 0.02、雌 0.06 μg 薬物相当/ml に低下した。全般に雌の方が濃度が高かった。

吸収速度定数は、雄 1.0431、雌 1.0311/時間であり、吸収半減期は、雄 0.66、雌 0.40 時間であった。

ロ) 全血中の放射能濃度

雄は投与 3~4 時間後に、雌は投与 3 時間後に最高値 (雄 0.42、雌 0.60 μg 薬物相当/ml) を示した。その後、2 相性の指数関数的減少を示し、第 1 相の半減期は 5~8 時間、第 2 相のそれは 200~300 時間であった。投与 336 時間後 (14 日後) には、雄 0.04、雌 0.06 μg 薬物相当/ml に低下した。試験の後期には、雌の方が雄よりわずかに高かった。吸収速度定数は、雄 0.9953、雌 0.6128/時間であり、吸収半減期は、雄 0.70、雌 1.13 時間であった。

(2) 高用量 (350mg/kg) 投与試験

イ) 血漿中の放射能濃度

投与 4~6 時間後に最高値 (雄 0.77、雌 1.10 μg 薬物相当/ml) を示した。その後、濃度は減少し、投与後 6~48 時間の曲線部分から算出した半減期は約 13~22 時間であった。投与 48 時間後には、信頼できる測定限界以下 (0.27 μg 薬物相当/ml 以下) に低下した。

吸収速度定数は、雄 1.0330、雌 1.7349/時間であり、吸収半減期は、雄 0.67、雌 0.40 時間であった。

ロ) 全血中の放射能濃度

投与 3 時間後に最高値 (雄 0.75、雌 1.02 μg 薬物相当/ml) を示した。その後、濃度は減少し、投与後 3~48 時間の曲線部分から算出した半減期は約 37 時間 (雌) であった。雄については、指数関数的減少とみなしての解析はできなかった。投与 48 時間後には、濃度は雄 0.26、雌 0.21 μg 薬物相当/ml に、72 時間後には雄 0.33、雌 0.21 μg 薬物相当/ml とバックグランド値の 2 倍以下に低下したので、それ以降は試料を採取しなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

雌の吸収速度定数は、1.0605/時間、吸収半減期は0.05/時間であった。雄については指数関数的減少とみなすことができなかつたのでこれらの値を算出できなかった。

表-3 血中濃度の推移 (μg 薬物相当/ml)

投与後 時間	低用量 (3.5mg/kg)				高用量 (350mg/kg)			
	血漿		全血		血漿		全血	
	雄 (n=3)	雌 (n=2)*	雄 (n=3)	雌 (n=3)	雄 (n=3)	雌 (n=3)	雄 (n=3)	雌 (n=3)
0	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.27	<0.27	<0.21	<0.21
0.25	0.03	0.04	0.04	0.04	0.34	0.52	0.24	0.35
0.5	0.04	0.08	0.10	0.12	0.44	0.71	0.32	0.53
1	0.11	0.19	0.22	0.33	0.69	0.87	0.45	0.67
2	0.20	0.32	0.39	0.54	0.71	0.90	0.72	0.90
3	0.25	0.36	0.42	0.60	0.76	0.93	0.75	1.02
4	0.25	0.37	0.42	0.58	0.77	0.90	0.72	0.83
6	0.27	0.39	0.39	0.51	0.70	1.10	0.71	0.72
9	0.25	0.31	0.34	0.37	0.59	0.76	0.62	0.61
24	0.12	0.15	0.18	0.16	0.38	0.31	0.96**	0.33
48	0.08	0.09	0.12	0.11	<0.27	<0.27	0.26	0.21
72	0.07	0.08	0.11	0.11			0.33	<0.21
96	0.07	0.08	0.09	0.10				
120	0.05	0.08	0.08	0.08				
144	0.05	0.08	0.07	0.09				
168	0.05	0.08	0.06	0.09				
240	0.04	0.05	0.05	0.07				
336	0.02	0.06	0.04	0.06				

* 1匹は投与15分後に死亡した。(死因不明)

** 1匹が外れ値を示した ($2.46\mu\text{g}$ 薬物相当/ml)。このデータは薬物動態学的解析には用いなかった。

(3) 薬物動態学的パラメータの比較

血漿及び全血中放射能濃度の最高値 (C_{max}) は、低用量投与では $0.27-0.60\mu\text{g}$ 薬物相当/ml であり、高用量投与の最高値 ($0.8-1.1\mu\text{g}$ 薬物相当/ml) の方が高かつたが血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は低用量投与では $25-63$ 、高用量投与では $21-42\mu\text{g}$ 薬物相当/ml でありほとんど差がなかつた。これは、低/高用量投与の吸収絶対量に差がないことを示している。

表-4 薬物動態学的パラメータ

	低用量 (3.5mg/kg) 投与				高用量 (350mg/kg) 投与			
	血漿		全血		血漿		全血	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最高濃度 ($\mu\text{g/ml}$) C_{max}	0.27	0.39	0.42	0.60	0.77	1.10	0.75	1.02
最高濃度到達時間 (hrs) T_{max}	6	6	3	3	4	6	3	3
消失速度定数算出の対象期間 (hrs)	72-336	72-336	48-336	48-336	4-27	3-24	4-72	4-48
消失速度定数 (hr^{-1}) K_e	0.0045	0.0016	0.0039	0.0021	0.0342	0.0563	0.0131	0.0308
消失半減期 (hrs) 第1相	6.5	6.1	8.2	5.2	—	—	—	4.0
第2相	155	428	178	327	22**	13**	—	37***
血中濃度-時間曲線下面積* AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	25.4	62.5	38.6	62.3	24.1	21.3	42.1	26.1
吸収速度定数 (hr^{-1}) K_a	1.0431	1.0311	0.9953	0.6128	1.0330	1.7349	—	1.0605
吸収半減期 (hrs)	0.66	0.67	0.70	1.13	0.67	0.40	—	0.65

* 低、高用量とも血漿は0~48時間の、全血は0~72時間の面積である。

** 投与後6~48時間の部分の曲線より算出

*** 投与後3~48時間の部分の曲線より算出

4. 体内分布試験

低/高用量投与 4、20 及び 168 時間後の組織中の放射能分布及び濃度を表-5 から表-8 に示した。

(1) 低用量 (3.5mg/kg) 投与試験

投与 4 時間後には、副腎、胃腸管 (内容物を含む)、肝、卵巣、甲状腺及び骨髄で高い濃度が検出された (8-28 μg 薬物相当/g)。腎、肺、脾、脂肪中の濃度は中程度であった (4-7 μg 薬物相当/g)。その他の組織はすべて 4 μg 薬物相当/g 以下であった。

投与 20 時間後には、脂肪中濃度は 15-17 μg 薬物相当/g であり、4 時間後と比べ 3-4 倍に増加していたが、その他の全ての組織中の濃度は減少した。副腎、骨髄、卵巣、脾及び甲状腺の濃度は中程度であった (4-8 μg 薬物相当/g)。その他の組織は全て 2 μg 薬物相当/g、又はそれ以下であった。

投与 168 時間後には、諸組織中濃度は全体的に減少した。脂肪中濃度が最も高かった (9-11 μg 薬物相当/g)。副腎、骨髄、脾、甲状腺の濃度は中程度であった (2-3 μg 薬物相当/g)。その他の組織は 0.05-1 μg 薬物相当/g の範囲であった。

投与量対比でみると、投与 4 時間後にはカーカス (43-49%)、胃腸管 (内容物を含む、29-36%)、筋肉 (26-30%) に多く分布していた。カーカス中放射能は投与 20 時間後には 71-78% に増加したが、168 時間後には 39-47% に減少した。胃腸管中の放射能は投与 20 時間後には 4% に、168 時間後には 1-2% に減少した。筋肉中放射能は 20 時間後には 11-19% に、168 時間後には 5-6% に減少した。

投与 4、20、168 時間後の肝には、それぞれ 9-10%、3%、1%、皮下脂肪にはそれぞれ 7%、23%、15-17%、腎周囲脂肪にはそれぞれ 3%、9-10%、7% の放射能が分布していた。

その他の組織には各時期とも 2% 又はそれ以下しか認められなかった。

(2) 高用量 (350mg/kg) 投与試験

投与 4 時間後には、胃腸管 (内容物を含む) 中の濃度が突出して高かった (4000—5000 μg 薬物相当/g)。副腎、骨髄、腎、肝、卵巣及び脾の濃度は中程度であった (4—14 μg 薬物相当/g)。脂肪中濃度は低かった (2—3 μg 薬物相当/g)。その他の組織は全て 1—3 μg 薬物相当/g の範囲であった。

投与 20 時間後には、脂肪中濃度は 6—14 μg 薬物相当/g と、4 時間後と比べ 2—4 倍に増加したが、他の組織は全体的に減少した。胃腸管が最も高く (雄 271、雌 674 μg 薬物相当/g)、副腎、骨髄、脾の濃度は中程度であった (2—7 μg 薬物相当/g)。その他の組織の濃度は信頼できる測定値の限界以下又は 1—3 μg 薬物相当/g の範囲であった。

投与 168 時間後には、脂肪中濃度が最も高かった (9 μg 薬物相当/g)。胃腸管、肝、副腎 (雌のみ)、脾で 1—3 μg 薬物相当/g 検出されたが、その他の組織の濃度は信頼できる測定値の限界以下であった。

上記の通り、高用量投与後の組織中濃度は、低用量投与と比べ、投与量が 100 倍であるにも関わらず、それほど増加しなかった。これは低用量投与での 2 日間の吸収率が雌雄平均で 86% (胆汁排泄試験参照)、高用量投与では 7 日間で 1% というデータと一致している。

投与量対比でみると、投与 4 時間後には、胃腸管に大部分 (109—118%) の放射能が存在していたが、20 時間後には 12—19% に、168 時間後には 0.1% に減少した。

投与 4、20、168 時間後の筋肉にはそれぞれ 0.22—0.25%、0.12—0.14%、<0.11%、肝には 0.07—0.11%、0.03—0.04%、0.01—0.03%、皮下脂肪には 0.05—0.06%、0.12—0.27%、0.17—0.21%、腎周辺脂肪には 0.02%、0.05—0.12%、0.07—0.09% の放射能が分布していた。

その他の組織には全体的に 0.01% 又はそれ以下しか認められなかった。

表-5 低用量 (3.5mg/kg) 投与後の組織中の放射能分布

(投与放射能に対する比率：%)

投与後時間	4		20		168	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副 腎	0.05	0.09	0.02	0.03	0.01	0.01
骨*	0.13	0.32	0.07	0.12	0.02	0.05
骨 髄*	0.79	1.74	0.43	0.84	0.20	0.32
脳	0.61	0.75	0.36	0.38	0.10	0.10
カーカス	42.89	48.88	77.77	71.23	39.00	46.65
眼	0.02	0.03	0.01	0.01	<0.01	<0.01
胃腸管(内容物を含む)	35.80	28.96	4.20	3.86	1.69	1.27
心	0.31	0.34	0.13	0.12	0.04	0.04
腎	0.99	1.00	0.36	0.31	0.11	0.10
肝	9.56	8.52	3.14	2.52	1.08	0.89
肺	0.54	0.63	0.26	0.23	0.08	0.09
筋 肉*	26.43	29.72	18.75	10.75	4.86	6.24
卵 巢	—	0.06	—	0.03	—	0.01
脾	0.57	0.70	0.58	0.45	0.22	0.20
腎周囲脂肪*	3.07	2.56	10.41	8.86	7.15	7.03
血 漿*	0.76	0.99	0.24	0.26	0.22	0.24
脾	0.16	0.18	0.05	0.05	0.02	0.02
皮下脂肪*	6.60	6.77	23.44	22.55	16.88	14.80
精 巢	0.30	—	0.32	—	0.09	—
胸 腺	0.16	0.21	0.10	0.09	0.03	0.04
甲状腺	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
子 宮	—	0.08	—	0.04	—	0.01
全 血*	1.10	1.45	0.34	0.38	0.11	0.12
合 計**	91.95	90.44	87.30	79.36	42.47	49.45

* 対体重比重量が次の通りであるとして算出した。

骨髄 (0.35%)、筋肉 (45.5%)、腎周囲脂肪 (2.03%)、皮下脂肪 (5.07%)、血漿 (4%)、全血 (7%)

骨はこの様な値が報告されていないので、投与量対比%/gとして表記した。

** カーカスには相当量の骨、脂肪、筋肉、血漿及び全血が含まれているので、合計にはこれらの組織の値を含めなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

表-6 低用量 (3.5mg/kg) 投与後の組織中の放射能濃度 (μg 薬物相当/g)

投与後時間	4		20		168	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	18.96	28.28	7.70	7.93	2.93	2.67
骨	0.78	1.88	0.39	0.73	0.15	0.27
骨髓	7.75	17.27	4.14	8.40	1.66	2.94
脳	2.11	2.62	1.25	1.33	0.34	0.36
カーカス	1.99	2.24	3.57	3.31	1.55	1.97
眼	0.62	0.75	0.29	0.28	0.10	0.09
胃腸管(内容物を含む)	16.87	14.73	1.49	1.74	0.72	0.66
心	3.24	3.93	1.34	1.31	0.39	0.43
腎	4.87	5.22	1.68	1.63	0.52	0.55
肝	8.60	8.74	2.34	2.39	0.77	0.82
肺	4.37	5.18	1.93	1.82	0.65	0.71
筋肉	2.01	2.27	1.37	0.83	0.32	0.45
卵巣	—	8.91	—	5.18	—	0.93
膵	5.75	6.81	5.26	4.20	2.18	1.76
腎周囲脂肪	5.23	4.38	17.11	15.29	10.45	11.27
血漿	0.66	0.86	0.20	0.23	0.17	0.20
脾	2.24	2.71	0.77	0.80	0.28	0.28
皮下脂肪	4.50	4.65	15.41	15.56	9.87	9.47
精巣	0.92	—	1.02	—	0.24	—
胸腺	3.12	4.26	1.87	1.99	0.52	0.73
甲状腺	9.14	12.47	4.83	4.60	2.03	1.75
子宮	—	2.17	—	0.89	—	0.32
全血	0.54	0.72	0.16	0.19	0.05	0.05

表-7 高用量 (350mg/kg) 投与後の組織中の放射能分布

(投与放射能に対する比率：%)

投与後時間	4		20		168	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副 腎	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
骨*	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
骨 髄*	0.01	0.02	0.01	0.01	<0.01	<0.01
脳	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス	1.17	0.78	1.40	3.91	0.37	0.43
眼	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
胃腸管(内容物を含む)	118.4	109.4	11.72	19.07	0.12	0.05
心	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝	0.11	0.07	0.05	0.03	0.03	0.01
肺	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
筋 肉*	0.25	0.22	0.14	0.12	<0.11	<0.10
卵 巢	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01
脾	0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
腎周囲脂肪*	0.02	0.02	0.12	0.05	0.09	0.07
血 漿*	0.01	0.02	<0.01	<0.10	<0.01	<0.01
脾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
皮下脂肪*	0.06	0.05	0.27	0.12	0.21	0.17
精 巢	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
胸 腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
子 宮	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01
全 血*	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
合 計**	119.80	110.29	13.18	23.01	0.52	0.49

* 対体重比重量が次の通りであるとして算出した。

骨髄 (0.35%)、筋肉 (45.5%)、腎周囲脂肪 (2.03%)、皮下脂肪 (5.07%)、血漿 (4%)、全血 (7%)

骨はこの様な値が報告されていないので、投与量対比%/gとして表記した。

** カーカスには相当量の骨、脂肪、筋肉、血漿及び全血が含まれているので、合計にはこれらの組織の値を含めなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

表-8 高用量 (350mg/kg) 投与後の組織中の放射能濃度 (μg 薬物相当/g)

投与後時間	4		20		168	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	13.89	13.28	7.13	4.86	<4.50	3.10
骨	2.33	1.94	1.28	1.06	<0.89	<0.84
骨髓	7.46	12.50	3.99	6.78	<2.03	<5.47
脳	1.71	1.54	1.13	0.64	<0.56	<0.59
カーカス	4.07	2.72	4.78	13.91	1.09	<1.48
眼	<0.66	0.73	<0.68	<0.59	<0.76	<0.52
胃腸管(内容物を含む)	4141.4	4684.7	271.02	673.72	3.25	2.05
心	2.56	2.34	1.14	0.69	<0.59	<0.57
腎	4.67	3.86	1.77	1.10	<0.55	0.53
肝	7.54	6.17	2.55	2.02	1.29	1.02
肺	3.45	3.25	1.84	1.28	<0.61	0.64
筋肉	1.42	1.30	0.74	0.70	<0.54	<0.55
卵巣	—	4.02	—	2.12	—	<2.12
脾	3.86	3.98	3.83	2.49	1.66	2.42
腎周囲脂肪	3.48	2.00	14.32	6.16	9.30	9.35
血漿	0.91	1.08	0.27	0.22	<0.09	0.09
脾	1.93	1.68	1.11	<0.84	<0.73	<0.84
皮下脂肪	3.08	2.70	13.03	6.58	8.89	8.67
精巣	0.77	—	0.88	—	<0.55	—
胸腺	2.13	2.42	1.98	1.71	<0.59	0.67
甲状腺	<20.0*	<13.60	<18.32	<16.96	<11.07	<15.48
子宮	—	1.68	—	<0.81	—	<0.55
全血	0.62	0.77	<0.58	<0.58	<0.57	<0.58

*1匹が外れ値 (154.8 μg 薬物相当/g) を示したので、平均値の計算から除いた。

5. 全身 ARG (3.5mg/kg 投与)

投与4時間後に屠殺し、全身 ARG に供したところ、胃内容物、褐色脂肪組織、小腸内容物、包皮腺、陰核腺に高い放射能が認められた。腎、脂肪、涙腺、肝、筋等でも中程度の濃度が観察された。

6. 放射性成分の定性・定量分析

(1) 尿

低用量 (3.5mg/kg) 投与後のラット尿中の放射性成分の定性・定量分析結果を表-9 に示した。

主要成分は であった。0-24 時間の尿試料に、この代謝物が投与量の雄 、雌 認められた。24-48 時間では雄 、雌 であった。

も少量検出された。0-24 時間では、雄雌とも投与量の 、24-48 時間では雄 、雌 であった。

他に、 認められたが同定できなかった。

親化合物 [フルフェノクスロン] は検出されなかった。

表-9 低用量 (3.5mg/kg) 投与後のラット尿中の放射性成分の定性・定量分析結果
(投与放射能に対する比率：%)

	雄		雌	
	0-24 時間	24-48 時間	0-24 時間	24-48 時間

* 展開溶媒

(2) 糞抽出液

低用量 (3.5mg/kg)、高用量 (350mg/kg) 投与後のラット糞抽出液中の放射性成分の定性・定量分析結果を表-10に示した。

いずれの場合も単一の放射性成分が検出され、親化合物 [フルフェノクスロン] と同定された。低用量投与では、0-24 時間の糞抽出液試料にフルフェノクスロンが投与量の雄 12%、雌 6%、24-48 時間試料に、雄 2%、雌 3%認められた。

高用量投与では、0-24 時間試料に雄 78%、雌 68%、24-48 時間試料に、雄 13%、雌 22%認められた。

表-10 低用量 (3.5mg/kg) 又は高用量 (350mg/kg) 投与後のラット糞抽出液中の放射性成分の定性・定量分析結果

(投与放射能に対する比率：%)

	雄		雌	
	0-24 時間	24-48 時間	0-24 時間	24-48 時間
低用量投与 フルフェノクスロン	12	2	6	3
高用量投与 フルフェノクスロン	78	13	68	22

(3) 脂肪抽出液

低用量 (3.5mg/kg) 投与 20 時間後に採取した皮下脂肪の抽出液試料から単一の放射性成分が検出され、親化合物 [フルフェノクスロン] と同定された。同試料中のフルフェノクスロンの濃度は 15-16 μg 薬物相当/g であった。

7. 代謝経路の推定

推定代謝経路を代 132 頁に示した。

- ¹⁴C-フルフェノクスロンを用いた低用量 (3.5mg/kg) 投与試験 (資料 No. M-2) と、
- ¹⁴C-フルフェノクスロンを用いたこの試験の結果より、次の代謝経路が推定された。

フルフェノクスロンの

生成する。 は更に代謝されて を生じ、

更に代謝されて未同定の一連の代謝物を生じる。又、フルフェノクスロンの

を生じ、

後者から

を生成する経路も考えられる。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(7) ラットを用いた低用量 (3.5mg/kg) 1 回投与における胆汁排泄試験

(資料 No. M-6~3)

試験機関: ()

報告書作成年: 1992 年

供試標識化合物

を ^{14}C で標識したフルフェノクスロンを使用した。

検体の比放射能は、
、放射化学的純度は であつた。

化学名: 1- [4-(2-chloro- α , α , α -trifluoro-p-tolyloxy)-
2-fluorophenyl] -3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

試験方法

供試動物: Fischer 344 ラット雌雄各 3 匹 (入手時; 雄 7~9 週齢、雌 9~11 週齢)

投与時体重; 雄 160~164g、雌 160~164g

投与方法: ^{14}C -フルフェノクスロンを を用いて懸濁し、
低用量 3.5mg/2.5ml/kg を胃管により経口投与した。投与前最低 16 時間は絶
食した。

胆汁等の採取: 投与前に 麻酔下で、胆管カニューレーションを行い、麻酔から覚醒後、
上記の通り投与した。投与後より屠殺までの間、
を 0.9ml/時間の割合で胃管経由で注入した。

0-24 時間及び 24-48 時間の胆汁及び尿、糞を採取し、48 時間後にケージ洗
浄液を採取した。

投与 48 時間後に屠殺し、胃腸管 (内容物を含む) とカーカスに分けた。

放射能の測定

尿及び胆汁は直接、LSC で放射能を測定した。

糞及び胃腸管は、蒸留水を加えてホモジナイズし、燃焼処理後、LSC に供した。

カーカスは、可溶化処理後 LSC に供した。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

胆汁中の放射能成分の定性及び定量

雌雄別に、0-24 時間及び 24-48 時間試料を混合した。生の胆汁又は、分解後の胆汁について HPLC-コクロマト法により、代謝物を分離、定量した。分解前の生の胆汁については TLC-コクロマト法による確認も行った。

酸加水分解は、胆汁に最終濃度が 1 モルとなるよう塩酸を加え、時間、 $^{\circ}\text{C}$ に加熱した。

結果

(1) 胆汁・尿・糞からの経時的排泄量を表-1 に示した。

胆汁からの排泄は 2 日間で雄 19.7%、雌 6.6%であった。尿（ケージ洗浄液を含む）からは雄 2.6%、雌 1.6%、糞からは雄 4.0%、雌 30.2%が排泄された。

胃腸管（内容物を含む）には雄 5.0%、雌 4.4%、カーカスには雄 59.1%、雌 47.3%残留していた。

尿（ケージ洗浄液を含む）及び胆汁からの排泄量並びにカーカス中の残留量の合計を吸収量と考えると、2 日間の吸収率は雄 81.4%、雌 55.5%であった。

表-1 (投与放射能に対する比率：%)

	投与後 時 間	雄 (n=3)	雌 (n=3)
胆 汁	0-24	11.9	3.91
	24-48	7.79	2.74
	0-48	19.7	6.65
尿	0-24	1.22	0.60
	24-48	1.30	0.93
	0-48	2.52	1.53
ケージ洗浄液	48	0.07	0.05
尿とケージ洗浄液の合計	0-48	2.59	1.58
糞	0-24	0.54	11.4
	24-48	3.40	18.8
	0-48	3.95	30.2
胃腸管 (内容物を含む)	48	4.98	4.44
カーカス	48	59.1	47.3
総 合 計		90.3	90.2
0-48 時間の吸収率*		81.4	55.5

* 尿、ケージ洗浄液、胆汁、カーカスの合計

(2) 胆汁中の放射能成分の定性及び定量分析結果を表-2 に示した。

の胆汁試料中放射能の雄 (投与量対比では)、雌 同) が であった。

HPLCにおいて、親化合物が雄 16.3% (同 3.2%)、雌 20.9% (同 1.4%) 認められた。 が雄 (同)、雌 0.6% (同) 認められたが、TLC-コクロマトでは、標品と一致する成分は認められなかった。

は、 はやや減少し、胆汁中放射能の雄 (同)、雌 (同) であった。

親化合物は雄 (同)、雌 (同) 認められた。 より減少したようにみえるが、対照試験では、 をしても、親化合物は安定であった。

は、雄 (同)、雌 (同) 認められた。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

にはみられなかった物質が雄 (同)、雌 (同) 認められ、更に、上記以外の未同定の代謝物の量も、 よりも増加した。このことは されたことを示している。

表-2

	HPLC Rt (分)	雄			
		試料中、%	%、dose	試料中、%	%、dose
親化合物 その他	15	16.3	3.2	13.4	2.6
		雌			
親化合物 その他	15	20.9	1.4	18.2	1.2

a : にもみ認められた未同定のピーク。雌雄とも同じ代謝物と推定される。

b : TLC では と確認できなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(8) マウス雌雄、ラット雄、イヌ雄の肝細胞画分における in vitro 代謝試験

(資料 No. M-6~4)

試験機関:

報告書作成年: 1993年

供試標識化合物

を ^{14}C で標識したフルフェノクスロンを使用した。

検体の比放射能は、
、放射化学的純度は
であった。

化学名: 1-[4-(2-chloro- α , α , α -trifluoro-p-tolyloxy)-
2-fluorophenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

試験方法

試験系: 酵素誘導処理をしていない ICR 系マウス雌雄、Fischer344 系ラット雄、及びビーグル犬雄の肝臓より定法により調製した S9 画分及びそれらより調製した 105,000 ミクロゾーム画分。

対照区には、
煮沸し、酵素活性を失活させた上記の各画分を用いた。

上記各画分の薬物代謝酵素系の活性を、別の物質で確認したところ、ほぼ全量が代謝されており、この試験条件の有効性が確認された。

インキュベーション:

S9 画分又はミクロゾーム画分に NADPH 生成系を加え、 37°C 、好気条件下で 1 分間振とう後、
溶液とした ^{14}C -フルフェノクスロン (終濃度 0.733ppm) を添加して反応を開始させ、
 $^{\circ}\text{C}$ 、好気条件下で 分間、振とうしてインキュベートした。

各試験系について、4 点の反応液を用意した。

抽出操作: 各試験系の 3 点については、終濃度が 5% となるように

を加えて反応を停止させ、遠心分離により沈殿と上清液に分離した。沈殿物に

を加えてホモジナイズし、遠心分離を 3 回繰り返し、抽出液を得た。

最後に残った沈殿物を粗蛋白画分とした。

他の 1 点については、凍結乾燥後、超音波浴中で抽出した。

放射能の測定：

粗蛋白画分は、可溶化後、LSC に供した。

抽出液その他の液体試料は、直接 LSC に供した。

代謝物の同定及び定量：

抽出液及び抽出液を、HPLC に供した。

HPLC カラムからの溶出液は、UV 検出器と HPLC 用放射能フロー検出器 (RAD) に順次通して、非放射性成分と放射性成分を検出した。

又、HPLC 溶出液を、親化合物及び想定代謝物 () が溶出される画分を主体に 8 つの画分に分画し、LSC に供して、代謝物を同定/定量した。

親化合物、の HPLC 保持時間はそれぞれ 14.0 分、11.9 分、及び 8.3 分であった。

結果及び考察

(1) 粗蛋白画分への取り込み

処理放射能対比、%

動物種/性	抽出液 (*)		粗蛋白画分			
			煮沸 S9	非煮沸 S9	煮沸マイクローム	非煮沸マイクローム
マウス 雄	<1.08	94~99	0.16	0.15	0.14	0.10
マウス 雌	<1.09	96~99	0.18	0.15	0.12	0.18
ラット 雄	<1.07	92~98	0.15	0.11	0.14	0.13
イヌ 雄	<1.09	96~99	0.26	0.25	0.11	0.12

(*) 抽出液については各試験系における測定値の幅を示した。

処理放射能の 92~100% が抽出液中に存在し、粗蛋白画分に取り込まれた放射能は各試験系とも 0.1~0.3% にすぎなかった。動物種差、性差はなかった。

この結果は、この試験条件では、¹⁴C-フルフェノクスロンが蛋白質など生体内高分子物質との共有結合性を有する活性代謝中間体に有意のレベルでは代謝されないことを示している。

(2) 抽出液中の放射性成分のプロファイル

(2) -1 抽出液及び 抽出液の HPLC/RAD 分析

抽出液の分析では、各動物のマイクロゾーム画分及び雌マウスの S9 画分の非煮沸区と大部分の煮沸区で、親化合物の他に保持時間 8.4 分付近に微量の ¹⁴C-ピークが検出された。その他の S9 画分では、親化合物以外に明確なピークは認められなかった。

抽出液の分析では、雄ラットの S9 画分を除く全ての試験系で、親化合物の他に保持時間 8.4 分付近に微量ではあるが明確なピークが検出された。

の HPLC 保持時間は 8.3 分であり、保持時間 8.4 分付近のピークは 体と仮同定された。

(2) -2 抽出液の放射性成分の HPLC/LSC 分析

処理放射能対比、%

動物種/性	S9 画分 (非煮沸)		マイクロゾーム画分 (非煮沸)	
	親化合物	合計*	親化合物	合計*
マウス 雄	84.63	93.61	89.12	97.88
マウス 雌	90.81	96.04	90.08	98.59
ラット 雄	84.93	92.00	88.41	97.77
イヌ 雄	90.40	96.48	87.97	99.08

動物種/性	S9 画分 (煮沸)		マイクロゾーム画分 (煮沸)	
	親化合物	合計*	親化合物	合計*
マウス 雄	85.12	93.59	92.20	98.82
マウス 雌	90.14	97.53	88.11	97.46
ラット 雄	88.28	92.85	91.37	97.84
イヌ 雄	91.09	97.57	84.43	98.42

* : 8 つの HPLC 溶出液画分の合計

各試験系とも、主要な放射性成分は親化合物であり、 がそれぞれ

検出された。代謝物種及び量に動物種差、性差はなかった。

煮沸区と非煮沸区とから、ほぼ同程度の が検出されたが、これは、煮沸画分では蛋白質が変性して白濁化したものの、煮沸が不完全で、酵素が完全には失活していなかったからかもしれない。

(3) 考察

は、in vivo代謝試験においても、ラットの尿、胆汁あるいはイヌの糞から微量検出されている。今回実施した in vitro 試験でも が検出された。

毒性発現に結びつく可能性の最も高い既知の代謝反応は であり
は蛋白質など生体内高分子物質の

に更に代謝され、メトヘモグロビン血症、細胞壊死、遺伝子障害、発癌等の毒性を引き起こす原因となる場合もあることが知られている。

今回の試験で、粗蛋白質画分に有意のレベルの ^{14}C の取り込みは認められなかったことは、今回の試験条件下でフルフェノクスロンがいずれの試験系においても極めて代謝されにくかったため、 を受けない、及び/または、

ことを必ずしも意味するものではない。

ラット、マウス及びヒトで認められる は、

の反応系から、 を基質として排除することによって解毒の機能を果たし得る。同酵素はイヌでは欠如しており、 がフルフェノクスロンのメトヘモグロビン血症などの毒性発現の主原因となっているならば、イヌで最も感受性高く認められたメトヘモグロビン血症は、必ずしもヒトに結びつくことにはならないかもしれない。

後に実施した再試験（資料 M-6~5、M-6~6）により、本試験で得られた代謝物は非酵素的分解物であり、実験手法によるアーティファクトであったことが確認された。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(9) ラット、マウス及びイヌの *in vitro* 代謝試験

(資料 No. M-6~5, M-6~6)

試験機関:

報告書作成年: 2005年

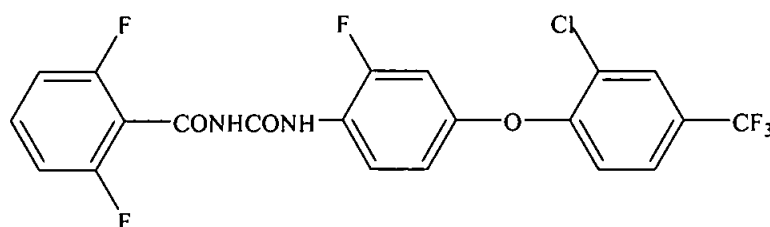
供試標識化合物

化学名: 1-[4-(2-chloro- α, α, α -trifluoro-p-tolyloxy)-2-fluorophenyl]
-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

及び ^{14}C で標識したフルフェノクスロンを用いた。

1) ^{14}C 標識体 (以下 ^{14}C -標識体とする)

バッチ番号: 759-1011



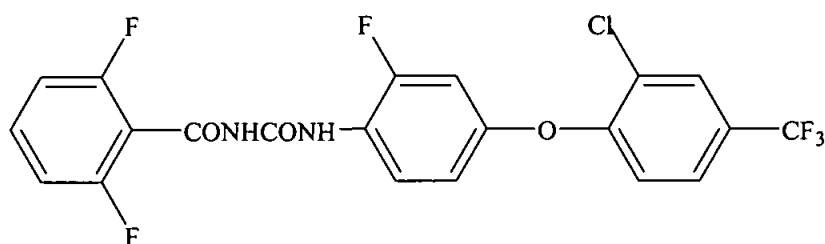
*: ^{14}C 標識位置

放射化学的純度;

比放射能;

2) ^{14}C 標識体 (以下 ^{14}C -標識体とする)

バッチ番号: CF012392



*: ^{14}C 標識位置

放射化学的純度;

比放射能;

試験方法

試験系:

酵素誘導処理をしていない B6C3F1 系マウス雄、Fischer344 系ラット雄の肝臓から S9 画分及びミクロソームを定法により調製した。イヌの S9 画分及びミクロソームは In Vitro Technologies, Baltimore, Maryland, US から入手した。

対照区として熱不活化した S9 画分及びミクロソームを調製した。

特徴づけ：

肝ミクロソーム中の総タンパク量、チトクローム P-450 の総含有量及び EROD 活性の測定を行った。

被験物質の調製：

各標識体は 〇〇〇〇〇 に溶解して 100000dpm/25 μ L の原液を調製した。

インキュベーション：

S9 画分のインキュベーション溶液は、S9 画分 250 μ L (肝臓 62.5 μ g に相当) / リン酸緩衝液 (0.1MKH₂PO₄/K₂HPO₄, pH7.4) 1mL となるように調製し、ミクロソームはリン酸緩衝液 1mL 中にミクロソームタンパクを 0.5mg を含有するように調製した。これらのインキュベーション溶液に、ミクロソーム系では被験物質原液及び NADPH 生成系を加え、S9 系では 〇〇〇〇〇 または 〇〇〇〇〇 及びコファクターとして 〇〇〇〇〇 を加え、37°C、好気条件下で 2 時間振とうしてインキュベートした。-標識体のインキュベーション溶液は 0.45 μ M、-標識体は 0.87 μ M で、ともに溶液 1mL あたり標識化合物 100000dpm の放射能に相当した。最終 DMSO の濃度は 2.5%であった。陰性対照として、熱不活化させた S9 画分及びミクロソームを用いて同様にインキュベーションした。陽性対照としてテストステロン (200 μ M) を用いて系の有効性を確認した。

抽出操作： 2 時間後にインキュベーション溶液に同容量のアセトンを添加してタンパクを沈殿させ、遠心分離により沈殿と上清に分けた。

放射能の測定：

上清の一部を液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定した。

代謝物の同定及び定量：

上清の一部を直接ラジオ-HPLC 分析にかけ、代謝物のプロファイル調べた。

結果及び考察

(1) 肝ミクロソームの特徴付け

各動物の肝ミクロソームのタンパク含有、酵素の量及び活性は以下のとおりであった。

	タンパク (mg/mL)	チトクローム P-450 (nmol/mg タンパク)	EROD 活性 (pmo/min/mg)
ラット	15.4	0.71	40.6
マウス	14.0	0.63	31.3
イヌ	25.0*	0.63	89.3

*：供給業者による分析値

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(2) 放射能の回収率 (%)

試験系		マイクロソーム		S9 画分			
補酵素		NADPH		NADPH		NADPH & AcetylCoA	
		活性化	不活化	活性化	不活化	活性化	不活化
-標識体	ラット	92.1	83.1	96.1	86.8	93.3	92.7
	マウス	95.5	92.0	88.9	90.2	91.6	101.6
	イヌ	89.5	91.4	79.7	132.1 ^a	89.8	81.0
-標識体	ラット	93.1	93.3	91.6	88.1	88.0	85.0
	マウス	102.7	93.5	91.3	107.8	93.6	107.2
	イヌ	93.1	89.7	99.4	87.3	82.8	76.8
平均回収率 [#]		93.894.3	90.5	91.2	98.7 (92.0)	89.990.0	90.7

[#] : 申請者による計算 ()内は^aの高値を除いて計算した。

沈殿物の放射活性を確認していないが、フルフェノクスロンには親油性があることより沈殿物中の脂質に放射活性がいくらか残留しているものと考えられる。各試験系での平均回収率はほぼ90%以上であり、フルフェノクスロンの親油性を鑑みると概ね妥当であったと考えられた。

(3) ラジオ-HPLCによる代謝物のプロファイル

ラット、マウス及びイヌの全ての肝マイクロソーム及びS9画分を被験物質と37°Cで2時間インキュベーションした上清をHPLC分析した結果、全種に-標識体及び-標識体ともに単一のピークのみが認められ、この保持時間はフルフェノクスロン（非放射標準品）の保持時間と一致した。代表的なクロマトグラムを以下に示す。

a) ラット：マイクロソーム（-標識体）

b) ラット：マイクロソーム（-標識体、熱不活化）

(4) 陽性対照物質

陽性対照物質としてテストステロンをラット、マウス及びイヌの全ての肝ミクロソーム及び S9 画分と同条件下でインキュベーションし、遠心分離で得た上清を HPLC 分析した結果、複数の代謝物を生じた。一方、熱非活性化系ではテストステロンはほとんど代謝されなかった。代表的なクロマトグラフを以下に示す。

a) ラット：ミクロソーム(テストステロン)

b) ラット：ミクロソーム(テストステロン、熱不活化)

テストステロンが活性化系で代謝され、熱不活化で代謝されなかったことは、全動物種の *in vitro* 系に活性があり、また不活化が十分であることを示しており、本試験での処理及びインキュベーションが適切であったことが確認された。

以上の結果より、フルフェノクスロンは安定で本試験条件下では代謝されなかった。

一方、先に実施したラット、マウス及びイヌの肝細胞分画における *in vitro* 代謝試験（残留農薬研究所 1993 年、資料 M-6~4）における同様の実験では、の代謝物ピークを活性化及び煮沸による不活化インキュベーション溶液から少量ながら同程度検出された。しかしながら、今回の試験ではいずれも親化合物のみで代謝物は検出されなかった。この違いを検証するため、フルフェノクスロンの 3 H-標識体とラットのミクロソームを用いて先行試験での条件及び今回の条件で比較試験を実施した。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

両試験での違いは以下の点であった。

	インキュベーションの 反応停止	抽 出
先行試験 (M-6~4)		
今回試験 (M-6~5)		

この検討の結果、今回の試験条件（ で反応停止及び抽出）の場合は、活性化系及び不活化系ともに親化合物であるフルフェノクスロンの単一ピークがみられ、フルフェノクスロンは代謝されなかった。一方、 を反応停止に用いた先行試験の条件を用いた場合は、活性化系及び不活化系ともに親化合物と1つの少量代謝物ピークを同程度みられた。

以下のクロマトグラムに示す。

- ① 今回試験条件（ で反応停止及び抽出）

活性化系

熱不活化系

- ② 先行試験条件（ で反応停止及び で抽出）
活性化系

熱不活化系

今回の試験における S9 及びミクロソームの活性化及び不活化は陽性対照物質により適切であったことが確認されている。よって、 を用いた系では酵素以外による分解が起こった可能性が考えられる。これはおそらく酸加水分解によるものであり、実験手順の人為的産物であると考えられた。

以上、先行の試験でみられた代謝物は酵素の失活の失敗ではなく、非酵素的な分解物であることが明らかになった。今回の試験においてフルフェノクスロンは非常に安定で *in vitro* の一般的な試験条件では分解されず、ラット、マウス及びイヌにおいて種差は認められなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

フルフェノクスロンのイヌにおける混餌飼料投与による体内動態試験

(資料 追 M-14)

試験実施機関： () 組織残留濃度分析を除く
() 組織残留濃度分析のみ
(GLP 対応)

報告書作成年：1989年

試験の目的： 本試験はビーグル犬の慢性毒性試験での条件下でのフルフェノクスロンの蓄積性および排泄率を血中およびその他の主要臓器について調べるために実施した。

検体の純度：

供試験動物： ビーグル犬 雌 8 匹 (対照；1 匹、投与群；7 匹)

試験開始時；4-7 歳、体重；15.2~21.4kg

試験方法： 検体を飼料中に 500ppm となるよう混入し、1 日当り 400g を投与群の雌 7 匹に 19 週間与えた。対照群の雌 1 匹には基礎飼料のみを 400g 与えた。投与終了後は投与群の 4 匹に基礎飼料を与え、4 または 8 週間回復試験を行った。検体含有飼料はイヌの 1 年間毒性試験 (T-17) と同様に調製した。試験設計を表 1 に示す。

表 1.

群	動物数	投与期間	回復期間
対照群 (0ppm)	1	19 週間	
投与群 (500ppm)	1	3	19 週間
	2	2	19 週間
	3	2	19 週間

用量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態： 全動物の投与による反応の徴候を営業日は毎日確認した。

検体投与に関連する毒性影響は投与期間中および回復期間中ともに認められなかった。

体 重： 体重を毎週測定した。

全ての動物に体重の減少が認められた。

対照群では 3.5kg 減少し、19 週間投与群は 0.6~0.9kg の減少、回復群でも 1.4~2.9kg 減少し、検体投与によるものではないと判断した。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

飼料摂取量： 1日当り飼料 400g を与え、摂取量を毎日測定した。

飼料摂取量に検体投与に関連した差は認められなかった。

検体摂取量： 飼料摂取量および飼料中の検体濃度から各動物の検体摂取量を計算した。

各動物の検体摂取量は表 2 のとおりであった。

表 2. 検体摂取量

群	対照	投与群 (19 週間投与 ; 500ppm)						
		回復期間なし			4 週間回復		8 週間回復	
動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8
平均検体摂取量 (mg/匹/日)	0	182	149	126	196	188	187	191

血中および脂肪中の検体濃度測定： 試験期間中以下に示す定期的な時点で動物から血液および脂肪を採取し、HPLC を用いてフルフェノクスロンの組織中残留量を測定した。

血中採取： 全動物の頸静脈より全血 (約 5mL) をヘパリン処理した試験管に採取した。

-1 日 (開始前)、開始後 2、3、4、7 日、その後は 56 日まで毎週、
77、98、119、133 日、その後は隔週毎に 189 日まで。

脂肪採取： 皮下脂肪 (約 3g) を採取した。

-1 日 (開始前)、開始後 14、28、42、56、77、98、119、133、134 (再検)、
その後は隔週毎に 189 日まで。

抽出方法は抄録代 71 頁にスキームで示した。

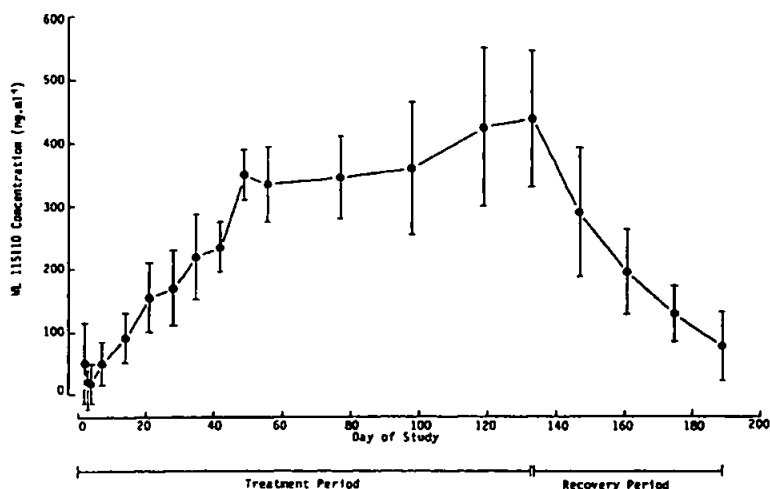
血中フルフェノクスロン濃度および推移を表 3 および図 1 に示した。

投与期間中は投与終了時の 133 日目まで放物線状に上昇し、その後回復期間 (189 日まで) では指数的減衰を示した。準ログ回帰分析による回復期間の全血での半減期は 33 日で 95% 信頼限界は 25-41 日であった。

表 3. 血中濃度推移 (ng/mL)

用量 ppm		試 験 日															
		投 与 期 間															
		-1	2	3	4	7	14	21	28	35	42	49	56	77	98	119	133
	動物数	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
500	平均																
	S. D.																
用量 ppm		試 験 日															
		回 復 期 間															
		147	161	175	189												
	動物数	4	4	2	2												
500	平均																
	S. D.																

図 1. 血中濃度推移



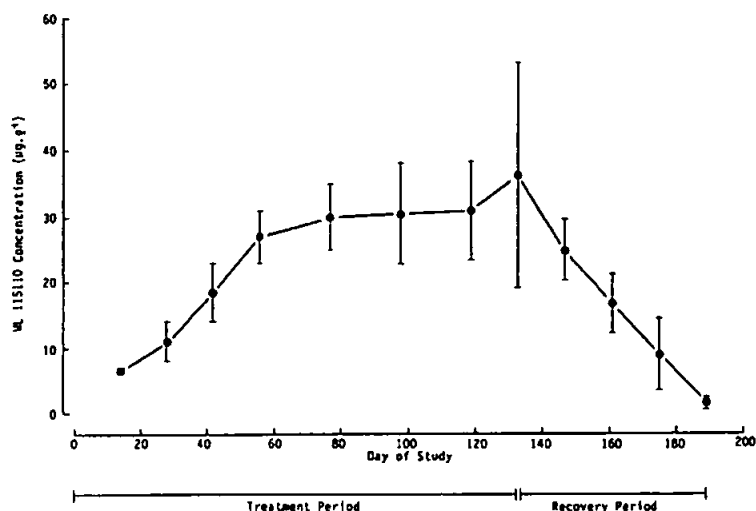
脂肪中フルフェノクスロン濃度および推移を表 4 および図 2 に示した。投与期間中は放物線状に上昇し、回復期間では直線的に減衰した。直線回帰分析での半減期は 28 日で 95%信頼限界は 12-46 日であった。

表 4. 脂肪中濃度推移 (μg/g)

用量 ppm		試 験 日												
		投 与 期 間								回 復 期 間				
		-1	14	28	42	56	77	98	119	134 ^b	147	161	175	189
	動物数	6 ^a	7	7	7	7	7	7	7	7	4	4	2	2
500	平均													
	S. D.													

- a: 動物番号 3 に検出限界 (1 μg/g) に近い微量のフルフェノクスロンが検出()されたためその動物を除外した。
 b: 134 日の 1 例は高値()のため半減期の計算からは除外した。

図 2. 脂肪中濃度推移



剖検および臓器採取： 設計した期間終了時に動物を による麻酔下で放血屠殺した。全動物の外表および内臓の肉眼的病理検査を実施し、以下の臓器を摘出して-20°C下で凍結し、試験委託者で分析した。

血液(屠殺前)*、脂肪(皮下)*、脂肪(腎周囲)、肝臓*、腎臓*、脾臓、性腺、消化管(内容物を除く)、肺、心臓、筋肉*、骨髄*、脳、皮膚(腹部)

*：フルフェノクスロン濃度分析を実施した臓器

剖検において検体投与に関連した所見はみられなかった。

組織中のフルフェノクスロン残留濃度： 試験委託者において剖検時に採取した各組織中のフルフェノクスロン残留量を測定した。抽出は抄録代 71 頁のスキームに従い、HPLC および UV で定量した。

結果を以下の表 5 および 6 に示す。

HPLC および UV 分析ではフルフェノクスロン親化合物の単一ピークのみが認められ、代謝物はみられなかった。

表 5. 組織中濃度 (mg/kg)

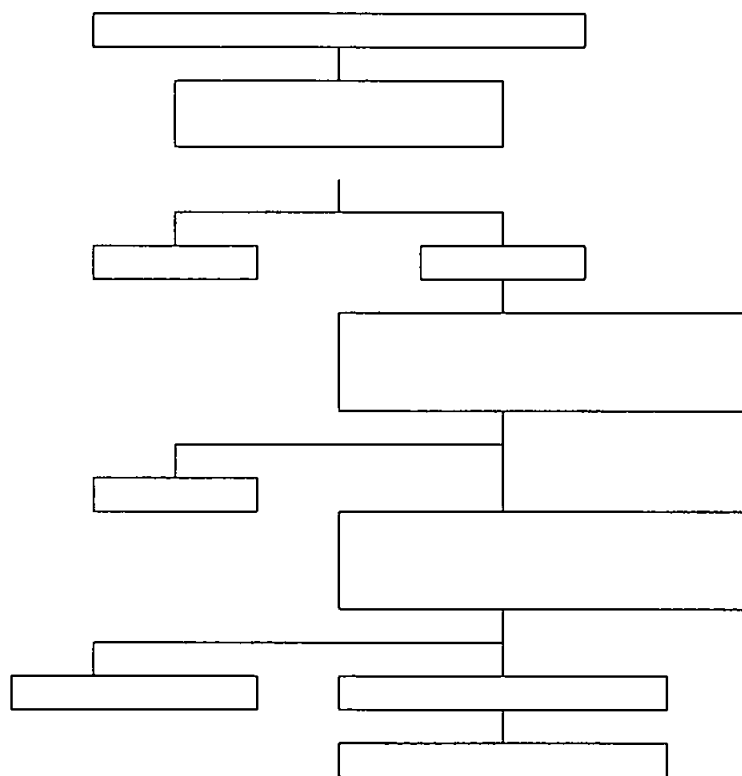
群	採取日	投与群				回復群			
		133 日 (投与期間終了時)				161 日 (4w 回復)		189 日 (8w 回復)	
動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	
脂肪	0.03	43.2	19.3	40.0	13.6	19.7	3.9	6.8	
血液	0.03	0.39	0.25	0.33	0.15	0.31	0.09	0.14	
筋肉	<0.03	7.81	4.21	3.26	1.12	6.14	0.76	1.30	
腎臓	<0.03	2.30	1.09	0.61	1.10	1.39	0.20	0.46	
肝臓	<0.03	4.43	1.88	4.48	1.19	1.33	0.41	0.53	
骨髄	0.04	22.74	13.20	47.08	12.17	11.16	3.56	5.12	

表 6. 半減期

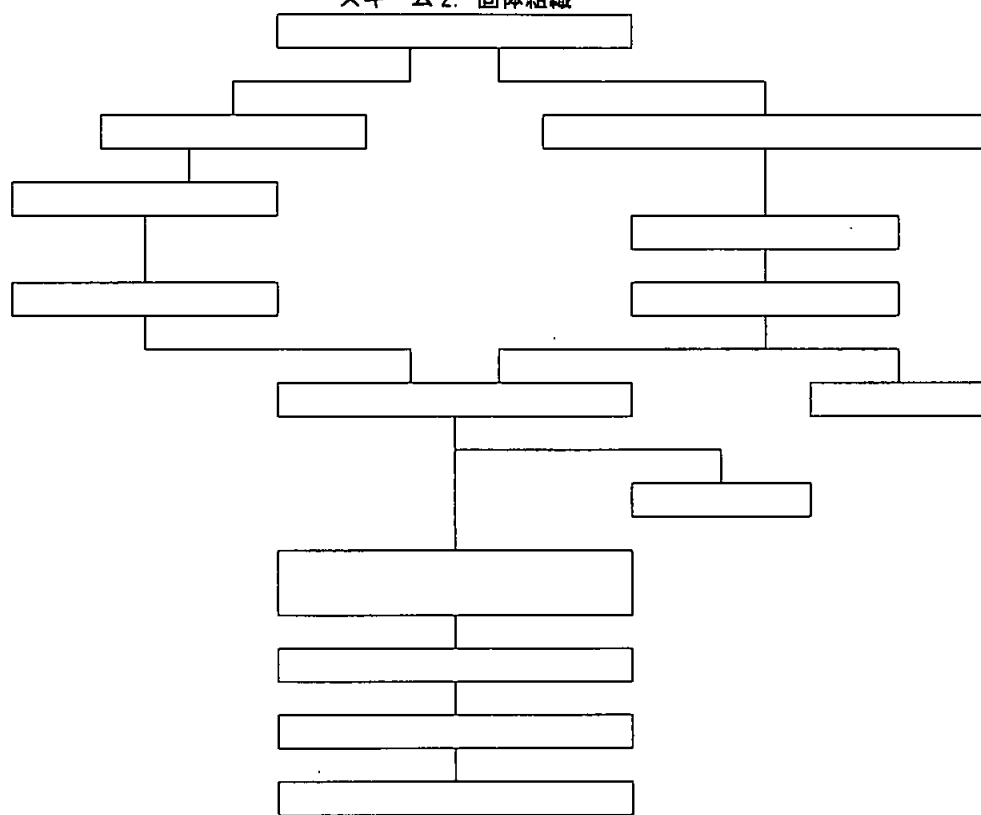
臓器・組織	半減期 (日)	
	平均	95% 信頼限界
脂肪	22	15-42
血液	38	22-130
筋肉	25	13-777
腎臓	31	14-163
肝臓	20	14-32
骨髄	23	14-54

以上の結果より、19 週間の継続投与で脂肪中にフルフェノクスロンが蓄積し、血中濃度も上昇した。血中、脂肪中、骨髄、肝臓および腎臓への分布はラットと同様であった。回復期間での組織からの排泄の平均半減期は 20-38 日であった。

スキーム1. 血液



スキーム2. 固体組織



2. 植物における代謝

(1) ^{14}C 、 ^{15}N -フルフェノクスロンを用いたはくさい及びトマトにおける代謝試験

(資料 No. M-7-はくさい)

(資料 No. M-8-トマト)

試験機関： ()

報告書作成年：1987年

供試標識化合物

を ^{14}C で標識したフルフェノクスロンと、 を ^{15}N で標識したフルフェノクスロンをほぼ同量ずつ混合して検体、 [^{14}C 、 ^{15}N] -フルフェノクスロンとした。検体の比放射能は、 ^{15}N の割合は約 45%であった。放射化学的純度は以上であった。

化学名：1-[4-(2-chloro- α , α , α -trifluoro-p-tolyloxy)-2-fluorophenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

試験方法

検体を製剤して 50g ai/l 乳剤とし、蒸留水で 100 倍に希釈して、0.5mg ai/ml の散布液を調製した。移植 19 日後のはくさい及び移植 70 日後のトマトにスプレー・ガンを用いて、100g(はくさい)、125g(トマト)ai/ha の割合で茎葉全面処理した。

栽培は屋外圃場に設置した growbag (ポットの代用となるプラスチック袋) で行った。処理直後及び 28 日後に試料を採取し、分析に供した。

はくさいの葉面又はトマト果実表面を溶媒 の混液 () で洗浄した。洗浄後試料をホモジナイズし、同じ溶媒を用いて抽出し、洗浄液、抽出液及び抽出残渣の 3 分画を得た。これらの試料を放射能の分析に用いた。

放射能の測定は LSC により行った。代謝物の分析は、TLC によった。洗浄液及び抽出液を に転溶し、これを TLC に展開し、リニア・アナライザーにより、親化合物を定量した。又、親化合物の同定は MS により確認した。

結 果

はくさい及びトマトより回収した放射能の分布を表-1及び表-2に示した。

- (1) はくさいでは、処理28日後の放射能総回収量は、処理直後のその72%であった。残留濃度は28日間に6.3ppmから0.35ppmに減少した。

放射能抽出効率処理直後で97%以上、28日後では95%であった。これは、植物体成分との結合がほとんどないことを示している。植物体での分布は経時的に変化した。処理直後は84%が表面に残留していたが、28日後には、表面19%、組織抽出液76%となった。この原因は植物が大きくなり過ぎたことにより抽出操作が困難であったこと及び生長に伴う葉面の形状変化が表面洗浄効率の低下をもたらしたことにあるかもしれない。リニア・アナライザーによる分析の結果、28日後の表面洗浄液中放射能の99%以上は親化合物であった。同じく、組織抽出液中放射能の96%以上(注-1)は親化合物であり、代謝物の残留は認められなかった。

- (2) トマト果実では、処理当日の残留濃度は0.38ppmであった。28日後には0.19ppmに減少した。果実での分布をみると、試料採取時期と関係なく残留放射能の94~98%は果実表面に存在していた。果実の抽出液中の残留は、いずれの時期とも1%以下であった。

放射能抽出効率は、数字の上では、処理直後の99%から、28日後には94~96%に低下した。即ち、抽出残渣中の放射能は、処理直後には1%であったが、28日後には約5%に増加した。

この原因はフルフェノクスロン抽出効率自体の低下か、あるいは植物体への吸収、代謝により、抽出不能の代謝物が生成したことに起因するかもしれない。

リニア・アナライザーによる分析の結果、28日後の表面洗浄液の98%以上(注-2)は親化合物であった。果実の抽出液、抽出残渣はともに放射能の含有量が少なく、これ以上の追究は不可能であった。

(注-1) [組織抽出液から への分配率、98%以上] × [TLCプレート上の98%以上]

(注-2) [表面洗浄液から への分配率、99%以上] × [TLCプレート上の99%以上]

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

表-1 [¹⁴C、¹⁵N] フルフェノクスロン処理 はくさいにおける放射能分布

経過日数	0			28		
作物番号 (生体重量)	6 (136g)	7 (100g)	平均分画別 分布割合	2 (1417g)	4 (1652g)	平均分画別 分布割合
茎葉部表面	# μ g 653.1	# μ g 566.9	% 84.0	# μ g 113.7 [親:>99%]	# μ g 84.0	% 18.9
組織抽出液	78.1	113.1	13.2	362.6 [親:>96%]	433.4	75.9
組織抽出残渣	19.3	21.0	2.8	29.8	24.3	5.2
合計	750.5	701.0	100%	506.1	541.7	100%
平均	726 μ g			524 μ g		
作物生体重量 1gあたりの 残留量(ppm)	5.51	7.01		0.36	0.33	
	平均 6.3			平均 0.35		

#フルフェノクスロン換算値、 μ g

表-2 [¹⁴C、¹⁵N] フルフェノクスロン処理 トマトにおける放射能分布

経過日数	0		28			
作物番号 (生体重量)	4 (2076g)		2 (3217g)		6 (3359g)	
果実表面	# μ g 772.2	% 98.0	# μ g 514.2	% 95.4	# μ g 621.6 [親:>98%]	% 93.8
組織抽出液	7.1	0.9	2.7	0.5	2.7	0.4
組織抽出残渣	8.5	1.1	22.2	4.1	38.7	5.8
合計	792.8	100.0	539.1	100.0	663.0	100.0
平均	-		601.1 μ g			
作物生体重量 1g あたりの残留量 (ppm)	0.38		0.17		0.20	
			0.18			

#フルフェノクスロン換算値、 μ g