

3. 製剤毒性

(1) リライアブルフロアブルのラットを用いた急性経口毒性試験 (資料No. 製剤-1)

試験機関：

[GL
P]

報告書作成年：2003年

検体の純度：リライアブルフロアブル

組成	フルオピコリド原体	5.5 %
	プロパモカルブ塩酸塩	55.5 %
	水、界面活性剤等	39.0 %

試験動物：Wistarラット、雌雄各3匹、8～9週齢、体重 雄195～196g、雌162～164g

試験期間：14日間観察

試験方法：試験はOECDガイドライン423に準拠した。

検体2000mg/kgを雌雄各3匹に強制経口投与した。

観察項目：外観、行動および死亡の有無を毎日1回、14日間観察した。

体重を投与直前、投与8日目及び15日目に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀ 2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀ >2500*
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	投与後10分 3時間
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 2500

*：OECDガイドライン423による

死亡例は認められなかった。雄では一般状態の変化は認められなかった。

雌では投与後10分から3時間まで運動性の低下が認められた。

体重は期間中順調な増加を示した。

剖検では異常は認められなかった。

(2) リライアブルフロアブルのラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料No. 製剤-2)

試験機関:

[GLP]

報告書作成年: 2003年

検体の純度: リライアブルフロアブル

組成	フルオピコリド原体	5.5 %
	プロパモカルブ塩酸塩	55.5 %
	水、界面活性剤等	39.0 %

試験動物: Wistarラット、1群雌雄各5匹、9~12週齢、体重 雄227~239g、雌206~221g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体4000mg/kgを含むガーゼを雌雄各5匹の背部皮膚(4cm×4.5cm)に24時間貼付し、粘着テープで固定した。さらにラット用ジャケットを着て運動を拘束した。処理後24時間目に包帯を除去し皮膚を洗浄した。

観察項目: 処理部位の観察とともに中毒症状及び死亡を毎日2回、14日間観察した。

体重を処理前、投与後8日目及び15日目に測定した。

試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀ 4000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀ >4000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	5日 11日
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 4000

死亡及び一般症状の変化は認められなかった。雌1匹に5日目から11日目まで処理部位に部分的に痂皮形成および紅斑が認められた。

体重および体重増加量に影響は認められなかった

剖検では異常は認められなかった。

(3) リライアブルフロアブルのラットを用いた急性吸入毒性試験 (資料No. 製剤-3)

試験機関：
[GLP]
報告書作成年：2003年

検体の純度：リライアブルフロアブル

組成	フルオピコリド原体	5.5 %
	プロパモカルブ塩酸塩	55.5 %
	水、界面活性剤等	39.0 %

試験動物：Wistarラット、1群雌雄各5匹、8～10週齢、
体重 雄190～210g、雌172～177g

試験期間：14日間観察

試験方法：試験動物を鼻部暴露型チャンバーに固定し、4時間暴露した。

検体をダスト発生機を用いてダスト状のエアロゾルを発生させ、吸入用の混入空気を調製した。被験物質の空气中濃度はダスト発生機による最大発生可能濃度であった。

チャンバー内暴露条件は下表の通りである。

設定濃度 (mg/m ³)	14931
実際濃度 (mg/ m ³)	3195
粒子径分布；累積 (%)	
14.8 μm	93.49
7.42	91.57
3.69	63.1
1.85	25.94
0.90	8.10
0.49	2.03
0.25	0.23
0.12	0.07
空気力学的質量中位径	2.96 μm
呼吸可能な粒子 (<1 μm) の割合 (%)	12.1
(<3 μm)	50.8
(<5 μm)	71.5
チャンバー容積	約3.8□
チャンバー内通気量 (ℓ /分)	5.85
暴露条件	ダスト4時間、鼻部暴露

試験項目：暴露中は1時間毎に、暴露終了時、暴露終了後1時間目、その後1日1回中毒症状及び死亡を14日間観察した。

体重は暴露後3、7及び14日目に測定した。

試験終了時に全動物を屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/ m ³)	♂ ♀ 3195
LC ₅₀ 値 (mg/ m ³)	♂ ♀ >3195
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	なし
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/ m ³)	♂ ♀ 3195

中毒症状は認められず、死亡例も認められなかった。

体重増加量及び剖検において異常所見は認められなかった。

(4) リライアブルフロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 製剤-4)

試験機関

[GLP]

報告書作成年：2003年

検体の純度：リライアブルフロアブル

組成	フルオピコリド原体	5.5 %
	プロパモカルブ塩酸塩	55.5 %
	水、界面活性剤等	39.0 %

試験動物：New Zealand White系ウサギ雄3匹

9～18週齢、入荷時体重2.6kg

試験期間：3日間観察

試験方法：刈毛した腹側部の皮膚に0.5mlの検体を含むガーゼパッドを貼付し、包帯で固定した。4時間後包帯を除去し、残った検体を洗浄した。

試験項目：検体除去後1、24、48及び72時間目に処理部位の刺激性変化を観察した。

試験結果：刺激性変化の評価は下表の通りである。

(判定基準はOECDガイドラインによった。最高評点は紅斑・痂皮4、浮腫4)

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	3	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

3匹にグレード1の紅斑が処理後1時間から24時間目まで認められた。3匹とも48時間目には回復した。その他の変化は認められなかった。

以上の結果、リライアブルフロアブルはウサギの皮膚に対し非刺激性であった。

申請者注：報告書では非刺激性と記載されているが、上記結果から、本剤は軽微な刺激性を示すものと考えられる。

(5) リライアブルフロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 製剤-5)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：2002年

検体の純度：リライアブルフロアブル

組成	フルオピコリド原体	5.5 %
	プロパモカルブ塩酸塩	55.5 %
	水、界面活性剤等	39.0 %

試験動物：New Zealand White系ウサギ、雄3匹

処理開始日8～16週齢、体重2.9kg

試験期間：3日間観察

試験方法：刺激作用はないと予想されたため、最初から3匹の動物で試験を行った。

3匹のウサギの左下眼瞼結膜嚢に検体0.1mlを滴下した。1秒間軽く閉じた。

右眼を対照とした。

試験項目：処理後1時間、1日、2日及び3日に角膜、虹彩及び結膜に生じた刺激反応を観

察した。

試験結果：刺激性変化の評価は次ページに示した。

(判定基準はOECDガイドラインによった。最高評点は角膜4、虹彩2、結膜発赤3、結膜浮腫4)

3匹にグレード1または2の結膜浮腫が処理後1時間目から48時間目まで、グレード1の結膜発赤が処理後1時間目から24時間目まで認められた。

1匹にグレード1の角膜混濁が24時間目に認められた。

3匹とも処理後72時間までに回復した。

その他に1時間目の観察で2匹に目周囲の脱毛が認められた。

以上の結果、リライアブルフロアブルはウサギの眼粘膜に対し非刺激性であった。

申請者注：報告書では非刺激性と記載されているが、上記結果から、本剤は軽度の刺激性を有するものと考え

眼への刺激性観察結果

項 目				最高 評点*	適用後時間（時間）				
					1	24	48	72	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	1	0	0	
			面積	4	0	1	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	2	2	1	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	1	1	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	2	2	1	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	合計*				330	16	21	6	0
	平均				110	5.3	7.0	2	0

※ 判定基準の最高評点

* OECDガイドラインによる評価点（最高110点/匹）

(6) リライアブルフロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料No. 製剤-6)

試験機関:

[GLP]

報告書作成年: 2003年

検体の純度: リライアブルフロアブル

組成	フルオピコリド原体	5.5 %
	プロパモカルブ塩酸塩	55.5 %
	水、界面活性剤等	39.0 %

試験動物: Dunkin Hartley系モルモット、処理群雌雄各10匹、対照群雌雄各5匹

1~2ヶ月齢、平均体重 雄453g、雌432g

試験期間: 47日間(48時間観察)

試験方法: [Buehler法]

雌雄各2匹を用いて予備刺激試験を行った。

希釈しない100%の検体および精製水で50% (w/w) 濃度に希釈した検体を左側腹部に貼付処理し、閉塞包帯し6時間固定した。2、3日間隔で2回、計4回貼付した。各処理後24時間目に皮膚反応を評価した。数日後、同濃度の検体を同様に処理した。包帯除去後24および48時間目に皮膚反応を評価した。皮膚反応を認めなかったことから、本試験に用いる濃度は予備試験と同様に100%および50% (w/w) 濃度とした。

陽性対照は本試験と同時にには行っていないが、本試験機関では定期的に20%メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施している。

感作: 本試験では感作を9回行った。前方左側腹部に、1および3日目に希釈しない検体を、5、8、10、12、15、17、19日目に50%濃度の希釈液を用いて貼付処理し、6時間固定した。対照群には精製水を同様に処置した。処置後、皮膚反応を評価した。

惹起: 感作後20日目から28日目は休止期間とした。29日目に処理群には100%検体を右側腹部に、精製水を左側腹部に貼付処理し、6時間固定した。

包帯除去後24及び48時間目の皮膚反応を下記の評価基準(OECD/EECガイドライン)に従って評価した。不明な皮膚反応が認められたことから、14日間休止期間後2回目の惹起を行った。

2回目は50% (w/w) 濃度の検体を左側腹部に、精製水を右側腹部に1回目と同様に処理し、包帯除去後24及び48時間目の皮膚反応を評価した。

皮膚反応なし	0
散在性斑点状紅斑	1
中等度の融合性の紅斑	2
重度の紅斑	3

試験結果：感作の結果を下表に示す。

処理群では皮膚反応が各処理後24時間目の2、4、6、9、11、13、20日に評点1の紅斑が数匹に認められた。

また11日目(5回目処理後)までは全処理動物に皮膚の乾燥および痂皮が、6回目処理後では8匹に、8回目処理後は2匹に皮膚乾燥が認められた。

対照群では20日目(9回目処理後)に評点1の紅斑が1匹に、皮膚乾燥が2匹に認められた。

	動物数	2日		4日		6日		9日		11日		13日		16日		18日		20日			
		評点 0	評点 1	評点 0	評点 1	評点 0	評点 1	評点 0	評点 1	評点 0	評点 1	評点 0	評点 1	評点 0	評点 1	評点 0	評点 1	評点 0	評点 1		
処理群	20	16	4	18	2	19	1	17	3	16	4	19	1	20	0	20	0	17	3		
対照群	10	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	9	1

惹起後24及び48時間の結果を下表に示す。

	動物数	24時間					48時間					陽性率 (%)		
		評点				計	評点				計	24hr	48hr	
		0	1	2	3		0	1	2	3				
処理群	1回目(100%)	20	11	9	0	0	9/20	14	6	0	0	6/20	45	30
	2回目(50%)		0	0	0	0	0/20	0	0	0	0	0/20	0	0
対照群	1回目(100%)	10	4	6	0	0	6/10	7	3	0	0	3/10	60	30
	2回目(50%)		0	0	0	0	0/10	0	0	0	0	0/10	0	0

1回目の惹起後24時間目で9匹、48時間目では6匹に評点1の皮膚反応が認められた。また、48時間目に5匹に皮膚乾燥が認められた。

対照群では各6匹および3匹に評点1の皮膚反応が認められた。

2回目の惹起後では、処理群および対照群ともいずれの検査時期にも皮膚反応は認められなかった。

1回目の惹起後、認められた皮膚反応は検体の刺激性によるものであり、遅発性接触過敏症によるものではないと考えられた。

陽性対照に用いた20%メルカプトベンゾチアゾールの感作率を下表に示す。

	動物数	陽性動物数	感作率 (%)
処理群	10	5	50
対照群	5	0	0

陽性対照における感作率は50%で十分な感作反応を示した。

以上の結果、本製剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(7) ジャストフィットフロアブルのラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 製剤-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：ジャストフィットフロアブル

組成	フルオピコリド	33.0%
	ベンチアバリカルブイソプロピル	12.0%
	界面活性剤、水他	55.0%

供試動物：ラット SD系 (Cr1:CD) 雌、1群各3匹、試験開始時8週齢、体重 185.1~199.7g

観察期間：14日間観察

投与方法：[毒性等級法]

検体は用時調製とし、必要量を秤量後、注射用水を加えてボルテックスミキサーで攪拌し、懸濁させ所定濃度に調製した。

投与前日一夜（約16時間）絶食させたラットに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。投与用量は2000mg/kgのみとし、初回及び2回目投与群に同用量を投与した。投与容量は体重100g当たり1mLとした。

観察・検査項目：検体投与後30分までは連続して、その後は投与後 1, 2, 4及び6時間に、投与1日後からは毎日1回、注意深く14日間観察した。

体重は投与直前、投与後3、7日及び14日目に測定した。

観察終了時の生存動物はエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♀ 2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♀ >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後3日のみに軟便
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♀ 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♀ 2000

初回投与群においてはなんら異常を認めなかった。2回目投与群の1例のみに投与3日後に軟便がみられたが4日後には認めなかった。初回及び2回目投与のいずれも、死亡は全く認められず、体重も観察期間を通じて順調に推移した。

また、剖検においても異常は認められなかった。

(8) ジャストフィットフロアブルのラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 製剤-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：ジャストフィットフロアブル

組成	フルオピコリド	33.0%
	ベンチアバリカルブイソプロピル	12.0%
	界面活性剤、水他	55.0%

供試動物：ラット SD系 (Cr1:CD) 雌雄、1群雌雄各5匹、試験開始時8(雄)、9(雌)週齢、
体重 雄270.6~309.6g、雌218.5~234.9g

観察期間：14日間観察

投与方法：投与前日に動物の頸背部被毛を約5×6cmの広さで刈毛した。

検体は調製せずそのまま用いた。

刈毛した皮膚に投与区画(約4×5cm)を設け、被験物質を塗布し、ガーゼとビニールフィルムで覆い、Soft Cloth with Linerとサージカルテープで24時間固定した。投与用量は、雌雄とも2000mg/kgの1用量とし、対照群も設けた。塗布後24時間に被覆物を除き、投与部位の被験物質を微温湯で除去した。対照群は被験物質の塗布を除いて、同様に処置した。

観察・検査項目：検体投与後30分までは連続して、その後は投与後1, 2, 4及び6時間に、投与1日後からは毎日1回、注意深く14日間観察した。

体重は検体投与直前、投与後3、7日及び14日目に測定した。

観察終了時の生存動物はエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀ : 0, 2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀ : >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀ 2000

雌雄共に中毒症状、塗布部位の皮膚への刺激症状及び死亡は全く認められなかった。検体投与群の雌の1例で投与3日後に体重減少がみられたが、7日後には体重増加した。なお、平均体重の推移においては観察期間を通じて順調に推移した。

また、剖検においても異常は認められなかった。

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

(9) ジャストフィットフロアブルのラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No. 製剤-9)

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2) ③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

(10) ジャストフィットフロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 製剤-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：ジャストフィットフロアブル

組成	フルオピコリド	33.0%
	ベンチアバリカルブイソプロピル	12.0%
	界面活性剤、水他	55.0%

供試動物：ウサギ NZW (Yac:NZW)、17 週齢 雄、体重 2.65~2.71kg、1 群 3 匹、

観察期間：72時間観察

試験方法：投与前日に動物の背部を刈毛し、投与日に皮膚を正中線に沿って左右に分け、検体投与及び対照部位（約 $2.5 \times 2.5 \text{cm}^2$ ）とした。 $2.5 \times 2.5 \text{cm}^2$ のガーゼパッチに検体をそのまま0.5mL塗布し、投与部位に適用して、ガーゼで覆い、粘着性伸縮包帯を巻きつけ、紙テープで固定した。また、対照部位には同様にしてガーゼパッチのみを適用した。4時間後、被覆物を取り除き、微温湯で投与部位の被験物質を除去した。

観察項目：一般状態を毎日観察し、投与日及び観察終了時に体重測定を行った。

皮膚については検体除去後1、24、48及び72時間に紅斑及び痂皮の形成と浮腫についてDraizeの評価法に従って採点した。

刺激性の評価：皮膚の観察結果から、皮膚一次刺激性指数（Primary irritation index:P. I. I.）を求めて以下の基準で刺激性を評価した。

P. I. I. はまず、個体別に各観察時間の評点を合計し、観察回数（4回）で除して個体別の皮膚一次刺激性指数（Individual P. I. I.）を求めた後、さらに、供試した3匹の値を平均して求めた。

評価基準	P. I. I.
無刺激物	0
軽度刺激物	$0 < \text{P. I. I.} \leq 2$
中等度刺激物	$2 < \text{P. I. I.} \leq 5$
強度刺激物	$5 < \text{P. I. I.} \leq 8$

試験結果：観察した刺激性変化を次表に示す。

動物番号	項目	最高 評点	処理後時間（時間）			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

観察期間を通じて検体に起因する中毒症状は認められず、体重は順調な増加傾向を示した。

いずれの皮膚観察時においても3例全例に皮膚反応は認められなかった

以上の結果から、ジャストフィットフロアブルはウサギの皮膚に対し刺激性を示さず、

「無刺激物」と判断された。

(11) ジャストフィットフロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 製剤-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：ジャストフィットフロアブル

組成	フルオピコリド	33.0%
	ベンチアバリカルブイソプロピル	12.0%
	界面活性剤、水他	55.0%

供試動物：ウサギ NZW (Yac: NZW)、17週齢 雄、体重 2.43~2.76kg、1群3匹、

観察期間：72時間観察

試験方法：非洗眼群では、動物の右下眼瞼結膜嚢内に検体0.1mLをそのまま投与し、約1秒間両眼瞼を軽く合わせ保持した。左眼は無処置対照眼とした。

洗眼群では、非洗眼群と同様に検体0.1mLを右下眼瞼結膜嚢内に投与し、投与30秒後に20mLの注射用水で30秒間洗眼した。左眼は同様に洗眼操作のみを行い、洗眼対照眼とした。

観察項目：一般状態を毎日観察し、投与日及び観察終了時に体重測定を行った。

眼については投与後1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩及び結膜などの刺激性変化を観察し、Draizeの基準に従って評点し、Kay and Calandraの方法を参照して刺激性を評価した。

試験結果：非洗眼群及び洗眼群のいずれにおいても、一般状態に異常は認められず、体重に異常も認めなかった。

眼への刺激性観察結果を次頁の表に示した。

非洗眼群及び洗眼群のいずれにおいても眼への刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、ジャストフィットフロアブルはウサギの眼に対し「刺激性なし」と判断された。

眼への刺激性観察結果

項 目				最高 評点※	適用後時間 (時間)				
					1	24	48	72	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
合計*				330	0	0	0	0	
平均				110	0	0	0	0	
洗 眼 群	3匹 平均	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	合計*				330	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点 * Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

(12) ジャストフィットフロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 製剤-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：ジャストフィットフロアブル

組成	フルオピコリド	33.0%
	ベンチアバリカルブイソプロピル	12.0%
	界面活性剤、水他	55.0%

供試動物：モルモット ハートレー系 (Std:Hartley)、5週齢 雄、体重 312~382g

1群20匹 (感作群) 及び10匹 (非感作群)

観察期間：30日間

試験方法：Buehler法

投与量設定根拠：予め3匹のモルモットを使用して、注射用水を加えて懸濁させた各3.13、6.25、12.5、25及び50v/v%の濃度の検体調製液及び検体をそのまま(100%)、刈毛した皮膚に6時間貼付する予備試験を実施した結果、100%の検体においても、貼付終了48時間後までの観察で全く皮膚反応を認めなかった。このことから、感作及び惹起いずれの濃度とも、100%検体を適用した。

なお、非感作群には注射用水を感作用検体として用いた。

本試験では陽性対照群を設けていないが、試験機関においては定期的にCDNB (1-Chloro-2,4-dinitrobenzene) を用いて陽性対照試験を実施している。

感作：感作開始前日に肩部位の皮膚を電気バリカンと電気シェーバーで毛刈りした。直径2×2cm²のパッチに検体0.4mLを塗布して皮膚に貼付し、リント布絆創膏と手術用テープで固定した。貼付6時間後にパッチを除去し、微温湯で湿らせた脱脂綿で清拭した。対照群は検体を除いて、同様に処置した。以上の操作を、7日間隔で3回行った。

惹起：最終感作の13日後に左右腹側部を毛刈りし、翌日(最終感作14日後)に感作と同様の方法で検体0.2mLを左腹側に貼付し、6時間適用した。右腹側は注射用水0.2mLのみを同様に適用した。貼付6時間後にパッチを除去し、微温湯で湿らせた脱脂綿で清拭した。

観察項目：試験中は毎日1回動物の一般状態を観察した。体重は感作開始日(0日)及び観察終了日(30日後)に測定した。皮膚については、惹起貼付除去後24及び48時間に適用部位を観察し、Magnusson & Kligmanの基準に従い評点した。

評価：皮膚反応の評点結果から、観察時期ごとの群の平均評点を算出するとともに、評点1以上を陽性とする感作率(陽性率)を求め、Magnussonらの皮膚感作性の分類にしたがって感作性の程度を分類した。

試験結果：結果を下表に示した。

群		感作		動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
					除去後 24 時間					除去後 48 時間						
					評 点					評 点						
		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	24 h	48 h			
検体	感作群	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
			注射用水		20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非感作群	注射用水	100% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
			注射用水		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
# 陽性対照	感作群	1% CDNB*	0.1% CDNB*	10	0	0	3	7	10/10	0	0	3	7	10/10	100	100
			オリーブオイル		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	非感作群	オリーブオイル	0.1% CDNB*	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
			オリーブオイル		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

陽性対照データは試験施設で定期的実施した結果(2007年6月22日~7月22日に実施)

* CDNB(1-Chloro-2,4-dinitrobenzene)をオリーブオイルで調製

試験期間中いずれの動物にも一般状態の異常を認めず、検体による体重への影響も認められなかった。

全ての動物において、惹起後に皮膚反応は認められず、いずれの群においても平均評点、陽性率のいずれも0であった。

なお、試験施設で定期的実施した陽性対照試験では陽性対照物質(CDNB)に明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認されている。

以上の結果から、ジャストフィットフロアブルの皮膚感作性は陰性であると判断された。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<フルオピコリドの代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																	
F1	動物代謝 排泄	ラット	標識 フルオピコリド 10,100mg/kg 単回経口投与	<p>投与放射能は速やかに排泄された。168 時間後の分布割合を下表に示す。</p> <p>分布割合(投与量に対する%) ;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th></th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>洗液</th> <th>組織</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">10</td> <td>♂</td> <td>10.30</td> <td>82.58</td> <td>0.96</td> <td>1.25</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>13.09</td> <td>82.09</td> <td>2.03</td> <td>0.99</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">100</td> <td>♂</td> <td>5.39</td> <td>87.46</td> <td>1.02</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>6.58</td> <td>88.28</td> <td>1.76</td> <td>1.03</td> </tr> </tbody> </table> <p>168 時間後の組織内残留量は低く、1.25%以下であった。組織中濃度は両用量群の雌雄の肝臓及び腎臓、高用量群の雌の皮膚+被毛で他と比較して高い数値が認められた。</p>	mg/kg		尿	糞	洗液	組織	10	♂	10.30	82.58	0.96	1.25	♀	13.09	82.09	2.03	0.99	100	♂	5.39	87.46	1.02	0.75	♀	6.58	88.28	1.76	1.03	(2001年)	代-15					
mg/kg		尿	糞	洗液	組織																																		
10	♂	10.30	82.58	0.96	1.25																																		
	♀	13.09	82.09	2.03	0.99																																		
100	♂	5.39	87.46	1.02	0.75																																		
	♀	6.58	88.28	1.76	1.03																																		
F2	動物代謝 胆汁排泄	ラット	標識 フルオピコリド 10,100mg/kg 単回経口投与	<p>排泄は速やかで、48 時間後までに投与量の90%以上が排泄された。48 時間後の分布割合を下表に示す。</p> <p>分布割合(投与量に対する%) ;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th></th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>胆汁</th> <th>洗液</th> <th>組織*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">10</td> <td>♂</td> <td>4.55</td> <td>21.48</td> <td>70.02</td> <td>0.77</td> <td>1.90</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>6.71</td> <td>19.28</td> <td>73.88</td> <td>0.91</td> <td>1.38</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">100</td> <td>♂</td> <td>1.42</td> <td>59.34</td> <td>31.34</td> <td>0.18</td> <td>0.83</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>5.82</td> <td>55.72</td> <td>31.93</td> <td>2.00</td> <td>1.08</td> </tr> </tbody> </table> <p>*胃内容物と腸内容物を除く</p> <p>48 時間後の吸収率(投与量に対する%)は以下のとおり算出された。低用量群では投与放射能の大部分が吸収された。</p> <p>10mg/kg 群 ♂ 77.24%、♀ 82.88% 100mg/kg 群 ♂ 33.77%、♀ 40.83%</p>	mg/kg		尿	糞	胆汁	洗液	組織*	10	♂	4.55	21.48	70.02	0.77	1.90	♀	6.71	19.28	73.88	0.91	1.38	100	♂	1.42	59.34	31.34	0.18	0.83	♀	5.82	55.72	31.93	2.00	1.08	(2002年)	
mg/kg		尿	糞	胆汁	洗液	組織*																																	
10	♂	4.55	21.48	70.02	0.77	1.90																																	
	♀	6.71	19.28	73.88	0.91	1.38																																	
100	♂	1.42	59.34	31.34	0.18	0.83																																	
	♀	5.82	55.72	31.93	2.00	1.08																																	
F3	動物代謝 排泄	ラット	標識 フルオピコリド 10mg/kg 単回経口投与	<p>投与放射能は速やかに排泄された。168 時間後の分布割合を下表に示す。</p> <p>分布割合(投与量に対する%) ;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th></th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>洗液</th> <th>組織</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">10</td> <td>♂</td> <td>18.81</td> <td>72.37</td> <td>2.04</td> <td>0.66</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>21.37</td> <td>68.78</td> <td>5.27</td> <td>0.46</td> </tr> </tbody> </table> <p>168 時間後の組織内残留量は低く、0.66%以下であった。組織中濃度は雌雄の肝臓、腎臓及び血液、雄の腸+内容物で他と比較して高い数値が認められた。</p>	mg/kg		尿	糞	洗液	組織	10	♂	18.81	72.37	2.04	0.66	♀	21.37	68.78	5.27	0.46	(2001年)	代-19																
mg/kg		尿	糞	洗液	組織																																		
10	♂	18.81	72.37	2.04	0.66																																		
	♀	21.37	68.78	5.27	0.46																																		

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																																																																																								
F4	動物代謝 胆汁排泄	ラット	標識フルオピコリド 10mg/kg 単回経口投与	<p>排泄は速やかで、48 時間後までに投与量の90%以上が排泄された。48 時間後の分布割合を下表に示す。</p> <p>分布割合(投与量に対する%) ;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>胆汁</th> <th>洗液</th> <th>組織*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">10</td> <td>♂</td> <td>5.83</td> <td>40.27</td> <td>51.69</td> <td>0.70</td> <td>0.78</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>10.42</td> <td>39.16</td> <td>51.74</td> <td>1.50</td> <td>0.38</td> </tr> </tbody> </table> <p>*胃内容物と腸内容物を除く</p> <p>48 時間後の吸収率(投与量に対する%)は雄で59.00%、雌で64.05%であった。従って、投与放射能の大部分が吸収された。</p>	mg/kg	尿	糞	胆汁	洗液	組織*	10	♂	5.83	40.27	51.69	0.70	0.78	♀	10.42	39.16	51.74	1.50	0.38	(2003 年)	代・19 続き																																																																																																																					
mg/kg	尿	糞	胆汁	洗液	組織*																																																																																																																																									
10	♂	5.83	40.27	51.69	0.70	0.78																																																																																																																																								
	♀	10.42	39.16	51.74	1.50	0.38																																																																																																																																								
F5	動物代謝 血漿/血中動態	ラット	<p>標識フルオピコリド 10、100mg/kg 単回経口投与</p> <p>標識フルオピコリド 10、100mg/kg 単回経口投与</p>	<p>得られたパラメーター、C_{max}(μg 当量/g)、T_{max}(時間)、$t_{0.5}$(時間)、AUC(μg 時間/g)を下表に示す。</p> <p>血液 ;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">10mg/kg</th> <th colspan="2">100mg/kg</th> </tr> <tr> <th>♂</th> <th>♀</th> <th>♂</th> <th>♀</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>1.50</td> <td>1.19</td> <td>7.05</td> <td>6.22</td> </tr> <tr> <td>T_{max}</td> <td>7.5</td> <td>5.5</td> <td>12</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>$t_{0.5}$</td> <td>56.63</td> <td>120.67</td> <td>94.39</td> <td>124.71</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{(0-168h)}$</td> <td>48.04</td> <td>52.87</td> <td>276.83</td> <td>325.28</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{(0-inf)}$</td> <td>51.65</td> <td>73.54</td> <td>311.91</td> <td>466.91</td> </tr> </tbody> </table> <p>血液 ;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">10mg/kg</th> <th colspan="2">100mg/kg</th> </tr> <tr> <th>♂</th> <th>♀</th> <th>♂</th> <th>♀</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>1.49</td> <td>1.18</td> <td>6.34</td> <td>5.10</td> </tr> <tr> <td>T_{max}</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>$t_{0.5}$</td> <td>80.34</td> <td>140.32</td> <td>79.19</td> <td>123.84</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{(0-168h)}$</td> <td>40.59</td> <td>45.22</td> <td>217.19</td> <td>244.84</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{(0-inf)}$</td> <td>45.37</td> <td>67.72</td> <td>248.56</td> <td>338.64</td> </tr> </tbody> </table> <p>血漿 ;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">10mg/kg</th> <th colspan="2">100mg/kg</th> </tr> <tr> <th>♂</th> <th>♀</th> <th>♂</th> <th>♀</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>2.20</td> <td>1.61</td> <td>9.63</td> <td>7.03</td> </tr> <tr> <td>T_{max}</td> <td>8</td> <td>6.5</td> <td>12</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>$t_{0.5}$</td> <td>18.85</td> <td>19.72</td> <td>13.72</td> <td>9.52</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{(0-168h)}$</td> <td>54.24</td> <td>38.88</td> <td>288.24</td> <td>224.08</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{(0-inf)}$</td> <td>55.22</td> <td>40.28</td> <td>293.64</td> <td>224.68</td> </tr> </tbody> </table> <p>血漿 ;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">10mg/kg</th> <th colspan="2">100mg/kg</th> </tr> <tr> <th>♂</th> <th>♀</th> <th>♂</th> <th>♀</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>2.14</td> <td>1.59</td> <td>9.18</td> <td>6.67</td> </tr> <tr> <td>T_{max}</td> <td>7</td> <td>6.5</td> <td>8</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>$t_{0.5}$</td> <td>14.44</td> <td>12.67</td> <td>13.48</td> <td>9.39</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{(0-168h)}$</td> <td>48.39</td> <td>30.61</td> <td>229.20</td> <td>175.25</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{(0-inf)}$</td> <td>48.93</td> <td>30.96</td> <td>234.51</td> <td>180.41</td> </tr> </tbody> </table>		10mg/kg		100mg/kg		♂	♀	♂	♀	C_{max}	1.50	1.19	7.05	6.22	T_{max}	7.5	5.5	12	20	$t_{0.5}$	56.63	120.67	94.39	124.71	$AUC_{(0-168h)}$	48.04	52.87	276.83	325.28	$AUC_{(0-inf)}$	51.65	73.54	311.91	466.91		10mg/kg		100mg/kg		♂	♀	♂	♀	C_{max}	1.49	1.18	6.34	5.10	T_{max}	7	6	8	8	$t_{0.5}$	80.34	140.32	79.19	123.84	$AUC_{(0-168h)}$	40.59	45.22	217.19	244.84	$AUC_{(0-inf)}$	45.37	67.72	248.56	338.64		10mg/kg		100mg/kg		♂	♀	♂	♀	C_{max}	2.20	1.61	9.63	7.03	T_{max}	8	6.5	12	20	$t_{0.5}$	18.85	19.72	13.72	9.52	$AUC_{(0-168h)}$	54.24	38.88	288.24	224.08	$AUC_{(0-inf)}$	55.22	40.28	293.64	224.68		10mg/kg		100mg/kg		♂	♀	♂	♀	C_{max}	2.14	1.59	9.18	6.67	T_{max}	7	6.5	8	8	$t_{0.5}$	14.44	12.67	13.48	9.39	$AUC_{(0-168h)}$	48.39	30.61	229.20	175.25	$AUC_{(0-inf)}$	48.93	30.96	234.51	180.41	(2003 年)	代・23
	10mg/kg		100mg/kg																																																																																																																																											
	♂	♀	♂	♀																																																																																																																																										
C_{max}	1.50	1.19	7.05	6.22																																																																																																																																										
T_{max}	7.5	5.5	12	20																																																																																																																																										
$t_{0.5}$	56.63	120.67	94.39	124.71																																																																																																																																										
$AUC_{(0-168h)}$	48.04	52.87	276.83	325.28																																																																																																																																										
$AUC_{(0-inf)}$	51.65	73.54	311.91	466.91																																																																																																																																										
	10mg/kg		100mg/kg																																																																																																																																											
	♂	♀	♂	♀																																																																																																																																										
C_{max}	1.49	1.18	6.34	5.10																																																																																																																																										
T_{max}	7	6	8	8																																																																																																																																										
$t_{0.5}$	80.34	140.32	79.19	123.84																																																																																																																																										
$AUC_{(0-168h)}$	40.59	45.22	217.19	244.84																																																																																																																																										
$AUC_{(0-inf)}$	45.37	67.72	248.56	338.64																																																																																																																																										
	10mg/kg		100mg/kg																																																																																																																																											
	♂	♀	♂	♀																																																																																																																																										
C_{max}	2.20	1.61	9.63	7.03																																																																																																																																										
T_{max}	8	6.5	12	20																																																																																																																																										
$t_{0.5}$	18.85	19.72	13.72	9.52																																																																																																																																										
$AUC_{(0-168h)}$	54.24	38.88	288.24	224.08																																																																																																																																										
$AUC_{(0-inf)}$	55.22	40.28	293.64	224.68																																																																																																																																										
	10mg/kg		100mg/kg																																																																																																																																											
	♂	♀	♂	♀																																																																																																																																										
C_{max}	2.14	1.59	9.18	6.67																																																																																																																																										
T_{max}	7	6.5	8	8																																																																																																																																										
$t_{0.5}$	14.44	12.67	13.48	9.39																																																																																																																																										
$AUC_{(0-168h)}$	48.39	30.61	229.20	175.25																																																																																																																																										
$AUC_{(0-inf)}$	48.93	30.96	234.51	180.41																																																																																																																																										

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
F6	動物代謝 組織内分布 代謝(肝臓)	ラット	分布： 標識 フルオピコリド 10、100mg/kg 単回経口投与 代謝(肝臓)： 標識 フルオピコリド 100mg/kg 単回経口投与	フルオピコリドは投与後速やかに広範な組織に分布した。組織中濃度は腸+内容物、肝臓、腎臓及び副腎で比較的高く、分布率は腸+内容物、カーカス、皮膚+被毛及び肝臓で比較的高かったが、時間の経過に伴って低下した。	(2003年)	代・ 26
F7	動物代謝 組織内分布	ラット	標識 フルオピコリド 10mg/kg 単回経口投与	フルオピコリドは投与後速やかに広範な組織に分布した。組織中濃度は腸+内容物、肝臓、腎臓及び副腎で比較的高く、分布率は腸+内容物、カーカス、皮膚+被毛及び肝臓で比較的高かったが、時間の経過に伴って低下した。	(2003年)	代・ 35
F8	動物代謝 代謝	ラット	標識 フルオピコリド 10mg/kg 単回経口投与	多数の代謝物が尿及び糞に認められ、フルオピコリドは広範に代謝された。約40%の親化合物が糞にのみ排泄された。	(2004年)	代・ 40
F9	動物代謝 代謝	ラット	標識 フルオピコリド 100mg/kg 単回経口投与	多数の代謝物が尿及び糞に認められ、フルオピコリドは広範に代謝された。約80%の親化合物が糞にのみ排泄された。	(2004年)	代・ 46
F10	動物代謝 代謝	ラット	標識 フルオピコリド 10mg/kg 単回経口投与	多数の代謝物が尿及び糞に認められ、フルオピコリドは広範に代謝された。約11%の親化合物が糞にのみ排泄された。	(2004年)	代・ 52

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																	
F11	動物代謝 排泄代謝	ラット	<p>標識フルオピコリド 10mg/kg 14日間反復経口投与*</p>	<p>排泄は速やかで、大部分の放射能は投与終了48時間後までに排泄された。試験終了時(投与終了6日後)の分布割合を下表に示す。</p> <p>分布割合(総投与量に対する%) ;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th></th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>洗液</th> <th>組織</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">10</td> <td>♂</td> <td>14.68</td> <td>78.86</td> <td>1.66</td> <td>0.30</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>21.47</td> <td>72.48</td> <td>1.89</td> <td>0.46</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験終了時(投与終了6日後)の組織内残留量は低く、0.46%以下であった。組織中濃度は雌雄とも肝臓、腎臓及び血液で他と比較して高い数値が認められた。</p> <p>尿及び糞を分析した結果、多数の代謝物が尿及び糞に認められ、フルオピコリドは広範に代謝された。</p> <p>約37%の親化合物が糞にのみ排泄された。</p>	mg/kg		尿	糞	洗液	組織	10	♂	14.68	78.86	1.66	0.30	♀	21.47	72.48	1.89	0.46	(2004年)	代-58
mg/kg		尿	糞	洗液	組織																		
10	♂	14.68	78.86	1.66	0.30																		
	♀	21.47	72.48	1.89	0.46																		
* 標識供試化合物を1日1回、14日間にわたり経口投与																							

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
F12	植物代謝	ばれいしょ	<p>標識 フルオピコリド</p> <p>標識 フルオピコリド 茎葉処理(2回) 合計処理量: 1倍) 400g a.i./ha 10倍) 4kg a.i./ha</p>	<p>塊茎の総残留量は 1 倍処理区で 0.05～0.08ppm、10倍処理区で0.50～0.77ppmで、同時期の茎葉と比較して低い数値であった。</p> <p>69 日目の茎葉では、親化合物(約 90%)の他に、</p> <p>塊茎では、親化合物(51.1～70.2%)の他に、</p>	(2004 年)	代・66
F13	植物代謝	ぶどう	<p>標識 フルオピコリド</p> <p>標識 フルオピコリド 茎葉処理(3回) 合計処理量: 1倍) 400g a.i./ha 10倍) 4kg a.i./ha</p>	<p>果実の総残留量は 1 倍処理区で 1.04～1.27 ppm、10 倍処理区で 9.96～10.94ppm で、同時期の茎葉と比較して低い数値であった。</p> <p>果実での主な残留成分は親化合物(87.4～95.2%)で、</p>	(2004 年)	代・70
F14	植物代謝	レタス	<p>標識 フルオピコリド</p> <p>標識 フルオピコリド 茎葉処理(2回) 合計処理量: 400g a.i./ha</p> <p>標識 フルオピコリド 土壌処理(1回) 200g a.i./ha</p>	<p>茎葉処理での主な残留成分は親化合物(92.5～97.5%)で、</p> <p>土壌処理でも主な残留成分は親化合物(21 日目に 74.5%、35 日目に 71.7%)で、</p>	(2004 年)	代・73
F15	好氣的土壌中動態	砂質埴壤土 壤質砂土	<p>標識 フルオピコリド</p> <p>標識 フルオピコリド 20.5µg/土壌 50g 25℃ 369 日間</p>	<p>親化合物の半減期: 270～336 日</p> <p>試験終了時に親化合物は 40.4～53.5%残存した。</p>	(2003 年)	代・76

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁															
F16	嫌氣的土壤中動態	砂壤土	標識フルオビコリド 標識フルオビコリド 20.5µg/土壤 50g 20℃ 120 日間	親化合物の半減期：377～471 日 試験終了時に親化合物は 83.0～88.6% 残存した。	(2003 年)	代・82															
F17	水中動態加水分解	緩衝液 pH4 pH7 pH9	予備試験 標識フルオビコリド 約 1mg/L 50℃ 5 日間	半減期(本試験、25℃)： pH5；365 日、pH7；330 日 pH9；365 日 予備試験の結果、pH4 及び 7 では加水分解的に安定であった(分解率<10%)。pH9 での分解率は 11% であった。 本試験では、全ての pH で親化合物は 90% 以上残存した。	(2002 年)	代・86															
		緩衝液 pH5 pH7 pH9	本試験 標識フルオビコリド 約 1mg/L 25℃ 30 日間																		
F18	水中動態水中光分解	緩衝液 pH7	標識フルオビコリド 0.65mg/L 25℃ キセノンランプ (明/暗 12h/12h)	半減期：32.1 日(実験条件下) 231 日(太陽光換算(春季、東京)) 試験終了時(太陽光に換算して 111 日)に親化合物は 75.6% 残存した。	(2003 年)	代・89															
F19	水中動態水中光分解	緩衝液 pH7	標識フルオビコリド 0.66mg/L 25℃ キセノンランプ	試験期間中(太陽光に換算して 64 日)に分解は認められず、フルオビコリドは安定であった。	(2004 年)	代・92															
F20	水中動態水中光分解	自然水	標識フルオビコリド 0.69mg/L 25℃ キセノンランプ	試験期間中(太陽光に換算して 73 日)に分解は認められず、フルオビコリドは安定であった。	(2003 年)	代・94															
F21	土壤吸着性試験	4 種類の土壤	非標識フルオビコリド 0.015～1.5mg/L 土壤/水比：1/5 平衡化：48 時間 温度：25℃	吸着等温パラメーター： <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>土性</th> <th>SL</th> <th>S</th> <th>C*</th> <th>L*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>K_{adsF}</td> <td>14.5</td> <td>2.3</td> <td>10.4</td> <td>7.5</td> </tr> <tr> <td>K_{adsFoc}</td> <td>749</td> <td>241</td> <td>242</td> <td>237</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*火山灰土壤</p>	土性	SL	S	C*	L*	K_{adsF}	14.5	2.3	10.4	7.5	K_{adsFoc}	749	241	242	237	(2003 年)	代・96
土性	SL	S	C*	L*																	
K_{adsF}	14.5	2.3	10.4	7.5																	
K_{adsFoc}	749	241	242	237																	

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
F22	生物濃縮性	ブルーギル	標識 フルオピコリド 0.8、8.0µg/L 流水式 24 日間取込み 21 日間排泄	濃縮係数 BCFk (魚体全体) 102 (試験濃度 8.0µg/L) 121 (試験濃度 0.8µg/L)	(2003 年)	代・ 99

＜フルオピコリド代謝物の代謝分解試験一覧表＞

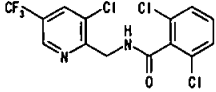
資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																		
F23	代謝物の動物代謝	ラット	標識 10mg/kg 単回経口投与	<p>144 時間後の分布割合(投与量に対する%)を下表に示す。尿中排泄の約 95%が投与 96 時間後までに排泄された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>洗液</th> <th>呼気</th> <th>組織</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>♂</td> <td>66.43</td> <td>13.52</td> <td>14.39</td> <td>0.00</td> <td>2.21</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>70.85</td> <td>12.03</td> <td>13.38</td> <td>0.00</td> <td>1.71</td> </tr> </tbody> </table> <p>吸収率は雄で投与量の 83.03%、雌で 85.94%と推定された。</p> <p>144 時間後の組織内残留量は低く、投与量の 2.21%以下であった。組織中濃度は雌雄とも腎臓及び肝臓で最も高かった。</p> <p>尿(0-72 時間)及び糞抽出物(0-24 時間)を分析した結果、親化合物は尿及び糞中の主要排泄成分の 1 つであった(尿中に 10.33-11.23%、糞中に 3.30-3.61%)。</p>		尿	糞	洗液	呼気	組織	♂	66.43	13.52	14.39	0.00	2.21	♀	70.85	12.03	13.38	0.00	1.71	(2003 年)	代・ 102
	尿	糞	洗液	呼気	組織																			
♂	66.43	13.52	14.39	0.00	2.21																			
♀	70.85	12.03	13.38	0.00	1.71																			
F24	代謝物の動物代謝	ラット	標識 150mg/kg 単回経口投与	<p>168 時間後の分布割合(投与量に対する%)を下表に示す。尿中排泄の 90%以上が投与 96 時間後までに排泄された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>洗液</th> <th>組織</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>♂</td> <td>69.28</td> <td>12.44</td> <td>9.33</td> <td>1.17</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>78.14</td> <td>12.63</td> <td>6.20</td> <td>1.21</td> </tr> </tbody> </table> <p>吸収率は雄で投与量の 79.78%、雌で 85.55%と推定された。</p> <p>168 時間後の組織内残留量は低く、投与量の 1.21%以下であった。組織中濃度は雌雄とも皮膚+被毛で最も高く、次いで腎臓及び肝臓で高かった。</p>		尿	糞	洗液	組織	♂	69.28	12.44	9.33	1.17	♀	78.14	12.63	6.20	1.21	(2003 年)	代・ 108			
	尿	糞	洗液	組織																				
♂	69.28	12.44	9.33	1.17																				
♀	78.14	12.63	6.20	1.21																				

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁															
F24 続き				尿(0-120 時間)及び糞抽出物(24-72 時間)を分析した結果、親化合物は尿及び糞中の主要排泄成分の1つであった(尿中に 7.65-17.85%、糞中に 5.35-6.75%)。																	
F25	代謝物の動物代謝	ラット	<p>標識</p> <p>10mg/kg 反復経口投与 (標識化合物を 1日1回14日 間連続して投 与)</p>	<p>最終投与 6 日後の分布割合(投与量に対する%)を下表に示す。尿及び糞中に排泄された放射能の多くは最終投与 4 日後(17 日後)までに排泄された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>洗液</th> <th>組織</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>♂</td> <td>53.42</td> <td>18.80</td> <td>23.25</td> <td>1.07</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>68.88</td> <td>16.24</td> <td>13.53</td> <td>0.59</td> </tr> </tbody> </table> <p>吸収率は雄で投与量の 77.74%、雌で 83.00%と推定された。</p> <p>最終投与 6 日後の組織内残留量は低く、投与量の 1.07%以下であった。組織中濃度は雌雄とも皮膚+被毛で最も高く、次いで腎臓及び肝臓で高かった。全体的に雄の濃度のほうが雌と比較して高い傾向が認められた。</p> <p>最終投与 1 日後の尿及び糞抽出物を分析した結果、親化合物は尿及び糞中の主要排泄成分の1つであった(尿中に 9.490-11.717%、糞中に 7.744-10.404%)。</p>		尿	糞	洗液	組織	♂	53.42	18.80	23.25	1.07	♀	68.88	16.24	13.53	0.59	(2003 年)	代-116
	尿	糞	洗液	組織																	
♂	53.42	18.80	23.25	1.07																	
♀	68.88	16.24	13.53	0.59																	

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁															
F26	代謝物の動物代謝	ラット	<p>標識</p> <p>10mg/kg 単回経口投与</p>	<p>120 時間後の分布割合(投与量に対する%)を下表に示す。排泄は速やかであり、尿及び糞中に排泄された放射能の多くは投与 24 時間後までに排泄された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>洗液</th> <th>組織</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>♂</td> <td>80.56</td> <td>7.59</td> <td>6.12</td> <td>0.23</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>76.41</td> <td>5.68</td> <td>10.36</td> <td>0.30</td> </tr> </tbody> </table> <p>吸収率は雄で投与量の 86.69%、雌で 86.77%と推定された。</p> <p>120 時間後の組織内残留量は投与量の 0.30%以下と低く、カーカス及び皮膚+被毛のみに放射能が検出された。</p> <p>尿(0-48 時間)及び糞抽出物(0-24 時間)を分析した結果、排泄放射能の大部分が親化合物に相当した(尿中に 73.94-78.85%、糞中に 5.19-7.01%)。</p>		尿	糞	洗液	組織	♂	80.56	7.59	6.12	0.23	♀	76.41	5.68	10.36	0.30	(2002 年)	代-122
	尿	糞	洗液	組織																	
♂	80.56	7.59	6.12	0.23																	
♀	76.41	5.68	10.36	0.30																	

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

<代謝分解物一覧>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
P	親化合物	フルオピコリド、 AE C638206	2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド	

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

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

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

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

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

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

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

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

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

1. フルオピコリドの動物代謝に関する試験

- (1) 標識フルオピコリドを用いた排泄試験 (資料F1) 及び胆汁排泄試験 (資料F2)
(単回経口投与)

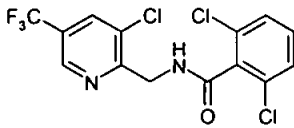
(資料F1) 試験機関：
報告書作成年：2001年 [GLP対応]
(資料F2) 試験機関：
報告書作成年：2002年 [GLP対応]

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド

構造式；



[排泄試験]

放射化学的純度；

比放射能；

[胆汁排泄試験]

放射化学的純度；

比放射能；

標識位置の設定理由：

供試動物：SD系ラット 1群雌雄各4匹、

投与時の体重 [排泄試験] 160.80~249.43g、[胆汁排泄試験] 245.96~338.60g

投与：投与液は、標識供試化合物を非標識化合物で希釈し、メチルセルロース水溶液 (0.75% w/w) に溶解して調製した。設定投与量は10mg/kg及び100mg/kg体重とし、各動物に投与液を1g/200g体重で強制単回経口投与した。

用量設定根拠：

資料番号	投与	検討項目	試料採取 (投与後経過時間)
F1	10mg/kg又は100mg/kg 単回経口投与	排泄 分布 (組織中濃度、 組織/血液濃度比)	尿；6、24、48、72、96、120、144、168 糞及びケージ洗液；24、48、72、96、120、144、168 組織；168
F2	10mg/kg又は100mg/kg 単回経口投与	排泄 吸収 (吸収率) 分布 (組織中濃度、 分布率)	尿及び胆汁；6、24、48 糞及びケージ洗液；24、48 組織；48

試料：

ケージ洗液；試験終了時のケージ洗浄にはアセトニトリルを用い、その他の採取間隔には蒸留水を用いた。
組織；以下の組織を採取した。

[排泄試験] 肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、脾臓、膵臓、脂肪 (腹部)、筋肉 (骨格筋)、眼、卵巣、精巣、腸+内容物、胃+内容物、骨 (大腿骨) +骨髄、副腎、子宮、甲状腺、ハーパー腺、皮膚+被毛、血液、血漿、カーカス

[胆汁排泄試験] 腸、腸内容物、胃、胃内容物、血液、血漿、カーカス

放射能測定：

各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

尿、胆汁、血漿及びケージ洗液；一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。

糞；必要に応じて水を添加してホモジナイズした後に、一部をセルロース粉末と燃焼して測定した。

組織；

〔排泄試験〕皮膚＋被毛、カーカス、〔胆汁排泄試験〕腸、胃、カーカス

2M 水酸化カリウム／アルコール溶液で可溶化（50℃、24 時間）した後に、一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。

その他の組織はホモジナイズ又は細断して燃焼するか、又は直接燃焼して測定した。

試験結果：

1) 吸収及び排泄

各試料における分布割合；

各試料における放射能の分布割合（試験終了時までの累積値）を表1に示す。回収率は93.54～102.26%の範囲にあった。組織内残留量は低く（0.75～2.03%）、投与した放射能はほぼ完全に排泄された。

排泄試験では、両用量群とも糞中排泄率が最も高かった（82.09～88.28%）。胆汁排泄試験での排泄率は、低用量群は胆汁（約70%）＞糞（約20%）＞尿（7%以下）で、高用量群は糞（約60%）＞胆汁（約30%）＞尿（6%以下）であった。これらの結果から、排泄試験で糞中に認められた放射能の一部は胆汁を經由して排泄されることが示唆された。

尿中排泄率について両試験を比較すると、排泄試験のほうが胆汁排泄試験よりも高く、腸肝循環による再吸収と尿への再排泄が示唆された。

表1、各試料における分布割合（投与量に対する%）

	10mg/kg群				100mg/kg群			
	排泄（168h）		胆汁排泄（48h）		排泄（168h）		胆汁排泄（48h）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	10.30	13.09	4.55	6.71	5.39	6.58	1.42	5.82
糞	82.58	82.09	21.48	19.28	87.46	88.28	59.34	55.72
胆汁	—	—	70.02	73.88	—	—	31.34	31.93
ケージ洗液	0.96	2.03	0.77	0.91	1.02	1.76	0.18	2.00
全組織	1.25	0.99	2.03 (1.90)*	1.48 (1.38)*	0.75	1.03	1.27 (0.83)*	1.57 (1.08)*
回収率	95.09	98.20	98.85	102.26	94.60	97.64	93.54	97.04

—：採取せず。 *（ ）は腸内容物及び胃内容物を除いた数値。

吸収率〔胆汁排泄試験〕；

吸収率は以下の式より表2のとおり算出された。低用量群では投与放射能の大部分が吸収された。

吸収率＝尿中排泄率＋胆汁中排泄率＋ケージ洗液＋組織内残留量（腸内容物及び胃内容物を除く）

表2、吸収率（投与量に対する%）

	10mg/kg群		100mg/kg群	
	雄	雌	雄	雌
吸収率	77.24	82.88	33.77	40.83

排泄の経時変化；

結果を表3に示す。フルオピコリドの排泄は比較的速やかで、試験終了時までに投与量の90%以上が排泄された。

表3、排泄の経時変化（投与量に対する%）

	時間	10mg/kg群				100mg/kg群			
		排泄試験		胆汁排泄試験		排泄試験		胆汁排泄試験	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-6	0.83	2.10	0.57	0.69	0.55	0.54	0.13	0.27
	0-24	4.85	9.35	3.62	5.75	2.94	3.62	0.94	3.40
	0-48	8.36	12.29	4.55	6.71	4.42	5.73	1.42	5.82
	0-72	9.45	12.72	—	—	4.95	6.24	—	—
	0-96	9.89	12.88	—	—	5.19	6.39	—	—
	0-120	10.09	12.97	—	—	5.29	6.48	—	—
	0-144	10.21	13.04	—	—	5.35	6.54	—	—
	0-168	10.30	13.09	—	—	5.39	6.58	—	—
糞	0-24	53.91	72.54	19.55	14.81	79.79	78.59	51.00	37.25
	0-48	76.76	81.31	21.48	19.28	85.79	87.29	59.34	55.72
	0-72	80.88	81.82	—	—	86.82	87.99	—	—
	0-96	82.02	81.95	—	—	87.22	88.20	—	—
	0-120	82.36	82.02	—	—	87.35	88.24	—	—
	0-144	82.50	82.06	—	—	87.43	88.26	—	—
	0-168	82.58	82.09	—	—	87.46	88.28	—	—
胆汁	0-6	—	—	21.64	20.12	—	—	7.49	5.20
	0-24	—	—	65.51	70.81	—	—	26.90	26.02
	0-48	—	—	70.02	73.88	—	—	31.34	31.93

—：採取せず。

2) 分布

組織中濃度〔排泄試験〕；

試験終了時（168時間後）の組織中濃度を表4に示す。いずれの組織でも残留量は低く、特定の組織に残留する傾向は認められなかったが、両用量群の雌雄の肝臓及び腎臓、高用量群の雌の皮膚+被毛に他と比較して高い数値が認められた。

表4、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）

組織	10mg/kg群		100mg/kg群		組織	10mg/kg群		100mg/kg群	
	雄	雌	雄	雌		雄	雌	雄	雌
副腎	0.140	0.156	0.465	0.711	肺	0.056	0.075	0.207	0.298
骨+骨髓	0.021	0.019	n.d.	n.d.	筋肉	0.092	0.076	0.192	0.383
脳	0.027	0.023	0.088	0.093	脾臓	0.078	0.071	0.180	0.420
カーカス	0.095	0.085	0.507	0.549	皮膚+被毛	0.095	0.080	0.512	1.555
血液	0.120	0.183	0.389	0.596	脾臓	0.043	0.066	0.069	0.185
血漿	0.019	0.015	0.024	0.059	甲状腺	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
眼	0.017	0.014	0.017	0.080	腸+内容物	0.075	0.036	0.184	0.139
脂肪	0.029	0.050	0.132	0.199	胃+内容物	0.016	0.031	0.067	0.200
ハーパー腺	0.151	0.117	0.490	0.687	精巣	0.025	—	0.058	—
心臓	0.149	0.129	0.403	0.704	卵巣	—	0.044	—	0.217
腎臓	0.314	0.253	0.876	1.375	子宮	—	0.016	—	0.073
肝臓	0.429	0.305	1.150	1.753					

n.d.：検出されず。 —：該当せず。

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

組織/血液濃度比 [排泄試験] ;

試験終了時 (168時間後) の結果を表5に示す。両用量群の雌雄の肝臓及び腎臓、高用量群の雌の皮膚+被毛に他と比較して高い数値が認められた (1.38~3.62)。その他の組織の数値は1.5以下であった。以上の結果から、組織中に蓄積しないことが示唆された。

表5、組織/血液濃度比

組織	10mg/kg群		100mg/kg群		組織	10mg/kg群		100mg/kg群	
	雄	雌	雄	雌		雄	雌	雄	雌
副腎	1.17	0.85	1.35	1.21	肺	0.47	0.41	0.52	0.50
骨+骨髓	0.17	0.11	—	—	筋肉	0.77	0.41	0.54	0.65
脳	0.23	0.12	0.24	0.21	膵臓	0.65	0.40	0.63	0.70
カーカス	0.79	0.47	1.46	0.93	皮膚+被毛	0.79	0.44	1.41	2.68
血液	1.00	1.00	1.00	1.00	脾臓	0.36	0.36	0.45	0.40
血漿	0.16	0.08	0.16	0.13	甲状腺	—	—	—	—
眼	0.14	0.08	0.22	0.13	腸+内容物	0.62	0.20	0.42	0.23
脂肪	0.24	0.27	0.63	0.33	胃+内容物	0.14	0.17	0.24	0.34
ハーダー腺	1.28	0.65	1.36	1.17	精巣	0.21	—	0.20	—
心臓	1.26	0.71	1.11	1.20	卵巣	—	0.24	—	0.37
腎臓	2.64	1.38	2.43	2.31	子宮	—	0.09	—	0.23
肝臓	3.62	1.68	3.21	2.97					

—: 未検出。 —: 該当せず。

組織中濃度及び分布率 [胆汁排泄試験] ;

試験終了時 (48時間後) の結果を表6に示す。いずれの組織でも低い数値であったが、組織中濃度は両用量群の血液及び高用量群の腸内容物に他と比較して高い数値が認められた。また、分布率は両用量群ともカーカス及び腸内容物に他と比較して高い数値が認められた。

表6、組織中濃度 (フルオピコリドµg当量/g) 及び分布率 (投与量に対する%)

組織	10mg/kg 群				100mg/kg 群			
	雄		雌		雄		雌	
	µg/g	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g	%
腸	0.110	0.042	0.094	0.040	1.400	0.048	1.448	0.061
胃	0.159	0.011	0.122	0.010	0.985	0.005	0.909	0.006
血液	0.228	0.055	0.390	0.062	1.361	0.017	2.572	0.025
血漿	0.101	0.008	0.082	0.003	0.664	0.003	0.679	0.002
腸内容物	0.044	0.129	0.071	0.100	2.635	0.440	1.875	0.487
胃内容物	0.003	0.001	n.d.	n.d.	0.083	0.003	0.127	0.007
カーカス	0.190	1.780	0.135	1.268	0.902	0.754	1.094	0.984

n.d.: 検出されず。

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

- (2) 標識フルオピコリドを用いた排泄試験 (資料F3) 及び胆汁排泄試験 (資料F4)
(単回経口投与)

(資料F3) 試験機関：
報告書作成年：2001年 [GLP対応]

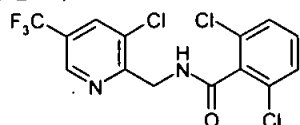
(資料F4) 試験機関：
報告書作成年：2003年 [GLP対応]

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド

構造式；



放射化学的純度；
比放射能；

標識位置の設定理由：

供試動物：SD系ラット 1群雌雄各4匹、

投与時の体重 [排泄試験] 168.61~187.43g、[胆汁排泄試験] 210.57~335.82g

投与：投与液は、標識供試化合物を非標識化合物で希釈し、メチルセルロース水溶液 (0.75% w/w) に溶解して調製した。設定投与量は10mg/kg体重とし、各動物に投与液を1g/200g体重で強制単回経口投与した。

用量設定根拠：

資料番号	投与	検討項目	試料採取 (投与後経過時間)
F3	10mg/kg 単回経口投与	排泄 分布 (組織中濃度、 組織/血液濃度比)	尿；6、24、48、72、96、120、144、168 糞及びケージ洗液；24、48、72、96、120、144、168 組織；168
F4	10mg/kg 単回経口投与	排泄 吸収 (吸収率) 分布 (組織中濃度、 分布率)	尿及び胆汁；6、24、48 糞及びケージ洗液；24、48 組織；48

試料：

ケージ洗液；試験終了時のケージ洗浄にはアセトニトリルを用い、その他の採取間隔には蒸留水を用いた。
組織；以下の組織を採取した。

[排泄試験] 肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、脾臓、膵臓、脂肪 (腹部)、筋肉 (骨格筋)、眼、卵巣、
精巣、腸+内容物、胃+内容物、骨 (大腿骨) +骨髓、副腎、子宮、甲状腺、ハ
ーダー腺、皮膚+被毛、血液、血漿、カーカス

[胆汁排泄試験] 腸、腸内容物、胃、胃内容物、血液、血漿、カーカス

放射能測定：

各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

尿、胆汁、血漿及びケージ洗液； 一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。

糞； 必要に応じて水を添加してホモジナイズした後に、一部をセルロース粉末と燃焼して測定した。

組織；

〔排泄試験〕皮膚＋被毛、カーカス、〔胆汁排泄試験〕腸、胃、カーカス

2M 水酸化カリウム／アルコール溶液で可溶化（50℃、24 時間）した後に、一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。

その他の組織はホモジナイズ又は細断して燃焼するか、又は直接燃焼して測定した。

試験結果：

1) 吸収及び排泄

各試料における分布割合；

各試料における放射能の分布割合（試験終了時までの累積値）を表1に示す。回収率は93.87～103.63%の範囲にあった。組織内残留量は低く（0.46～2.11%）、投与した放射能はほぼ完全に排泄された。

排泄試験では、糞中排泄率が最も高かった（雄72.37%、雌68.78%）。胆汁排泄試験での排泄率は、胆汁（約50%）> 糞（約40%）> 尿（11%以下）であった。これらの結果から、排泄試験で糞中に認められた放射能の一部は胆汁を経由して排泄されることが示唆された。

尿中排泄率について両試験を比較すると、排泄試験のほうが胆汁排泄試験よりも高く、腸肝循環による再吸収と尿への再排泄が示唆された。

表1、各試料における分布割合（投与量に対する%）

	排泄試験（168h）		胆汁排泄試験（48h）	
	雄	雌	雄	雌
尿	18.81	21.37	5.83	10.42
糞	72.37	68.78	40.27	39.16
胆汁	—	—	51.69	51.74
ケージ洗液	2.04	5.27	0.70	1.50
全組織	0.66	0.46	2.11 (0.78)*	0.80 (0.38)*
回収率	93.87	95.88	100.59	103.63

—：採取せず。 *（ ）は腸内容物及び胃内容物を除いた数値。

吸収率〔胆汁排泄試験〕；

以下の式から、吸収率は雄で59.00%、雌で64.05%と算出された。

吸収率＝尿中排泄率＋胆汁中排泄率＋ケージ洗液＋組織内残留量（腸内容物及び胃内容物を除く）

排泄の経時変化；

結果を表2に示す。フルオピコリドの排泄は比較的速やかで、試験終了時までには投与量の90%以上が排泄された。

表2、排泄の経時変化（投与量に対する%）

	時間	排泄試験		胆汁排泄試験	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6	5.76	3.32	2.11	1.88
	0-24	12.88	13.31	5.20	6.95
	0-48	16.22	19.51	5.83	10.42
	0-72	17.43	20.74	—	—
	0-96	18.15	21.13	—	—
	0-120	18.51	21.28	—	—
	0-144	18.70	21.33	—	—
	0-168	18.81	21.37	—	—
糞	0-24	50.15	55.98	28.19	29.06
	0-48	62.72	66.64	40.27	39.16
	0-72	67.12	68.10	—	—
	0-96	69.42	68.49	—	—
	0-120	71.65	68.67	—	—
	0-144	72.10	68.73	—	—
	0-168	72.37	68.78	—	—
胆汁	0-6	—	—	15.94	21.37
	0-24	—	—	47.08	48.91
	0-48	—	—	51.69	51.74

—：採取せず。

2) 分布

組織中濃度〔排泄試験〕；

試験終了時（168時間後）の組織中濃度を表3に示す。いずれの組織でも残留量は低く、特定の組織に残留する傾向は認められなかったが、雌雄の肝臓、腎臓及び血液、雄の腸+内容物に他と比較して高い数値が認められた。

表3、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）

組織	雄	雌	組織	雄	雌
副腎	0.057	0.063	肺	0.050	0.092
骨+骨髓	0.023	0.015	筋肉	0.009	0.011
脳	0.002	0.006	膵臓	0.014	0.026
カーカス	0.022	0.024	皮膚+被毛	0.041	0.048
血液	0.158	0.296	脾臓	0.048	0.107
血漿	0.040	0.027	甲状腺	n.d.	n.d.
眼	0.002	0.003	腸+内容物	0.230	0.027
脂肪	0.010	0.029	胃+内容物	0.009	0.012
ハーダー腺	0.018	0.024	精巣	0.010	—
心臓	0.043	0.057	卵巣	—	0.028
腎臓	0.115	0.115	子宮	—	0.016
肝臓	0.166	0.134			

n.d.：検出されず。 —：該当せず。

組織/血液濃度比 [排泄試験] ;

試験終了時 (168 時間後) の結果を表 4 に示す。雄の肝臓及び腸+内容物 (それぞれ 1.06 及び 1.25) を除いて 1 以下の数値であり、組織中に蓄積しないことが示唆された。

表 4、組織/血液濃度比

組織	雄	雌	組織	雄	雌
副腎	0.35	0.21	肺	0.32	0.30
骨+骨髄	0.18	0.04	筋肉	0.08	0.03
脳	0.01	0.03	脾臓	0.08	0.08
カーカス	0.14	0.08	皮膚+被毛	0.27	0.16
血液	1.00	1.00	脾臓	0.30	0.36
血漿	0.21	0.09	甲状腺	--	--
眼	0.01	0.02	腸+内容物	1.25	0.09
脂肪	0.07	0.10	胃+内容物	0.04	0.04
ハーダー腺	0.11	0.08	精巣	0.09	--
心臓	0.27	0.18	卵巣	--	0.09
腎臓	0.67	0.38	子宮	--	0.05
肝臓	1.06	0.46			

-- : 未検出。 -- : 該当せず。

組織中濃度及び分布率 [胆汁排泄試験] ;

試験終了時 (48時間後) の結果を表5に示す。いずれの組織でも低い数値であったが、組織中濃度は雄の腸内容物及び雌の血液に他と比較して高い数値が認められた。また、分布率は雌雄とも腸内容物に他と比較して高い数値が認められた。

表5、組織中濃度 (フルオピコリドµg当量/g) 及び分布率 (投与量に対する%)

組織	雄		雌	
	µg/g	%	µg/g	%
腸	0.457	0.15	0.094	0.03
胃	0.200	0.01	0.170	0.01
血液	0.217	0.04	0.338	0.03
血漿	0.107	0.00	0.078	0.00
腸内容物	0.820	1.31	0.213	0.43
胃内容物	0.033	0.02	n.d.	0.00
カーカス	0.069	0.58	0.041	0.31

n.d. : 検出されず。

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

(3) 標識フルオピコリド及び 標識フルオピコリドを用いた血漿/血中動態試験
(単回経口投与)

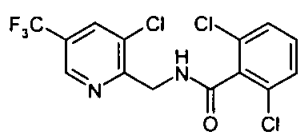
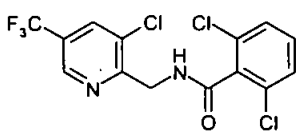
(資料F5)

試験機関:

報告書作成年: 2003年 [GLP対応]

供試化合物:

化学名; 2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド	標識フルオピコリド
構造式;	構造式;
	
放射化学的純度;	放射化学的純度;
比放射能;	比放射能;

標識位置の設定理由:

供試動物: SD系ラット 雌雄各4匹、投与時の体重 158.83~210.86g

投与: 投与液は、標識供試化合物を非標識化合物で希釈し、メチルセルロース水溶液 (0.75% w/w) に溶解して調製した。設定投与量は10mg/kg及び100mg/kg体重とし、各動物に投与液を1g/200g体重で強制単回経口投与した。

用量設定根拠:

投与	検討項目	試料採取 (投与後経過時間)
10mg/kg又は 100mg/kg 単回経口投与	吸収 (血中濃度の推移)	血液及び血漿*; 投与前 (0)、0.5、1、2、3、4、6、8、 24、48、72、96、120、144、168

*血液は尾の先端部から採取した。血液を遠心分離して血漿を採取した。

放射能測定:

血液は一部を燃焼してLSCで測定した。血漿は一部を液体シンチレーションカクテルに添加してLSCで測定した。

試験結果：

表1に血液中濃度の経時変化、表2に血漿中濃度の経時変化を示す。また、表3及び表4に血液及び血漿について得られたパラメーターを示す。

表1、血液中濃度の経時変化（フルオピコリド μg 当量/g）

投与後時間 (時間)	標識体				標識体			
	10mg/kg群		100mg/kg群		10mg/kg群		100mg/kg群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
0.5	0.306	0.311	1.588	1.622	0.236	0.324	1.152	1.112
1	0.632	0.547	1.540	1.402	0.358	0.457	1.305	1.887
2	0.776	0.734	2.621	2.288	0.485	0.620	1.697	1.927
3	0.914	0.719	3.246	2.938	0.609	0.753	2.350	2.490
4	1.166	0.964	4.473	3.828	0.743	0.948	3.001	3.233
6	1.391	1.129	5.779	4.675	1.417	1.139	4.887	3.840
8	1.490	1.148	6.731	5.179	1.442	1.117	6.342	5.098
24	0.694	0.713	5.224	9.516	0.579	0.486	3.575	3.923
48	0.225	0.245	0.993	1.882	0.152	0.200	1.022	1.095
72	0.129	0.193	0.682	1.160	0.098	0.182	0.630	0.894
96	0.077	0.170	0.454	0.950	0.063	0.143	0.425	0.745
120	0.073	0.148	0.363	0.849	0.060	0.138	0.362	0.662
144	0.052	0.126	0.281	0.731	0.049	0.110	0.290	0.576
168	0.044	0.115	0.260	0.636	0.040	0.108	0.269	0.522

表2、血漿中濃度の経時変化（フルオピコリド μg 当量/g）

投与後時間 (時間)	標識体				標識体			
	10mg/kg群		100mg/kg群		10mg/kg群		100mg/kg群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
0.5	0.416	0.402	1.214	1.654	0.380	0.349	1.793	1.685
1	0.782	0.730	1.672	2.761	0.591	0.687	1.762	1.968
2	0.916	0.877	3.227	2.991	0.709	0.850	2.416	2.424
3	1.520	0.866	4.304	3.423	0.828	0.971	2.737	3.117
4	1.635	1.250	5.505	4.666	1.182	1.325	4.414	4.233
6	1.908	1.451	7.598	5.796	2.058	1.443	6.994	5.732
8	2.199	1.527	9.224	6.743	2.066	1.483	9.182	6.668
24	0.821	0.719	6.816	10.363	0.681	0.416	4.569	4.254
48	0.218	0.082	1.091	1.154	0.123	0.048	0.882	0.374
72	0.088	0.032	0.369	0.248	0.047	0.022	0.323	n.d.
96	0.037	0.025	0.091	n.d.	0.021	0.005	0.064	n.d.
120	0.038	0.034	0.091	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
144	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
168	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d.：検出されず

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

表3、血液中薬物動態パラメーター

	標識体				標識体			
	10mg/kg群		100mg/kg群		10mg/kg群		100mg/kg群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最高濃度 C _{max} (µg 当量/g)	1.50	1.19	7.05	6.22*	1.49	1.18	6.34	5.10
最高濃度到達時間 T _{max} (時間)	7.5	5.5	12	20	7	6	8	8
半減期 t _{0.5} (時間)	56.63	120.67	94.39	124.71	80.34	140.32	79.19	123.84
濃度-時間曲線下面積 AUC _(0-168h) (µg・時間/g)	48.04	52.87	276.83	325.28*	40.59	45.22	217.19	244.84
濃度-時間曲線下面積 AUC _(0-inf) (µg・時間/g)	51.65	73.54	311.91	466.91*	45.37	67.72	248.56	338.64

* 3動物の平均

表4、血漿中薬物動態パラメーター

	標識体				標識体			
	10mg/kg群		100mg/kg群		10mg/kg群		100mg/kg群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最高濃度 C _{max} (µg 当量/g)	2.20	1.61	9.63	7.03*	2.14	1.59	9.18	6.67
最高濃度到達時間 T _{max} (時間)	8	6.5	12	20	7	6.5	8	8
半減期 t _{0.5} (時間)	18.85	19.72	13.72	9.52	14.44	12.67	13.48	9.39
濃度-時間曲線下面積 AUC _(0-168h) (µg・時間/g)	54.24	38.88	288.24	224.08*	48.39	30.61	229.20	175.25
濃度-時間曲線下面積 AUC _(0-inf) (µg・時間/g)	55.22	40.28	293.64	224.68*	48.93	30.96	234.51	180.41

* 3動物の平均

標識体高用量群では、雌1動物のC_{max}及びAUCに他の3動物と比較して有意な差が認められた。したがって、これらの数値は含めなかった。

血液中及び血漿中の最高濃度 (C_{max}) は雌雄で同程度であったが、雄のほうがわずかに高い傾向が認められた。また、雌の血液中半減期 (t_{0.5}) に雄より長い値が算出された。しかし、血液中濃度が C_{max} の 1/2 未満に減少した時点は雌雄で同様であった (表 1)。

血液と血漿の結果は同様であったが、血漿中の C_{max} が血液と比較してわずかに高い傾向が認められた。また、血漿中濃度の半減期は 24 時間以内であり、血液中濃度の半減期のほうが長い傾向が認められた。しかし、血液中濃度も血漿と同様に 24~48 時間以内に C_{max} の 1/2 未満に減少した (表 1)。

高用量群の最高濃度到達時間 (T_{max}) に、標識体のほうが長い傾向が認められた。低用量群の T_{max} は雌雄及び標識位置の違いによらず、8 時間以内であった。

高用量群の AUC 及び C_{max} に投与量に比例した増加は認められなかった。投与量の増加 (10 倍) と比較して、これらの数値は低用量群の数値の 4~6 倍であり、したがって、フルオピコリドは投与量に比例して吸収されなかった。高用量群では T_{max} が低用量群よりも長く、吸収も遅延した。

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

(4) 標識フルオピコリドを用いた組織内分布試験、肝臓における代謝試験（単回経口投与）

(資料F6)

試験機関：

報告書作成年：2003年〔GLP対応〕

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド

構造式；



放射化学的純度；

比放射能；

標識位置の設定理由：

供試動物：SD系ラット 1群雌雄各4匹、投与時の体重 163.94～259.06g

投与：投与液は、標識化合物を非標識化合物で希釈し、メチルセルロース水溶液（0.75% w/w）に溶解して調製した。設定投与量は10mg/kg及び100mg/kg体重とし、各動物に投与液を1g/200g体重で強制単回経口投与した。

用量設定根拠：

投与	検討項目	試料採取（投与後経過時間）
10mg/kg又は 100mg/kg 単回経口投与	分布 （組織中濃度、 分布率）	組織； 10mg/kg 雄； 8、24、36、72 雌； 8、30、48、120 100mg/kg 雄； 8、24、48、72 雌； 8、30、48、120
	代謝（肝臓）	分布試験で採取した100mg/kg群（雌雄）の8時間後の肝臓試料を供試した。

1) 分布

試料：

以下の組織を採取した。採取時期は血漿/血中動態試験（資料F5）における血液中最高濃度 C_{max} 、 $C_{max}/2$ 、 $C_{max}/4$ 及び $C_{max}/10$ に対応する時期に相当した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、脾臓、膵臓、脂肪（腹部）、筋肉（骨格筋）、血液、血漿、眼、卵巣、精巣、腸+内容物、胃+内容物、骨（大腿骨）+骨髓、副腎、子宮、甲状腺、ハーダー腺、皮膚+被毛、カーカス

放射能測定：

各組織中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。
 血漿は液体シンチレーションカクテルに直接添加して測定した。
 カーカス、腸+内容物、胃+内容物及び皮膚+被毛は、水酸化カリウム/アルコール溶液で可溶化した後に、液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。
 その他の組織はホモジナイズ又は細断して燃焼するか、又は直接燃焼して測定した。

試験結果：

表1~4及び図1~8に、組織中濃度及び分布率の経時変化を示す。
 投与放射能は速やかに広範な組織に分布し、時間の経過に伴って低下した。低用量群の雌の腸+内容物（120 時間後）の濃度が前の時点と比較してわずかに増加したが、有意な増加ではなかった。
 24 時間後（雄）及び 30 時間後（雌）の組織中濃度は、低用量群の雄で 8 時間後の濃度の 59.5%（ハーダー腺）以下、雌で 38.5%（肝臓）以下に低下し、高用量群の雄で 8 時間後の濃度の 71.1%（眼）以下、雌で 76.9%（血液）以下に低下した。また、高用量群の次の時点（48 時間後）では、雌雄とも 8 時間後の濃度の 40%以下に低下した。
 組織中濃度は、両用量群とも腸+内容物、肝臓、腎臓及び副腎に他と比較して高い数値が認められた。また、分布率は、両用量群とも腸+内容物、カーカス、皮膚+被毛及び肝臓に他と比較して高い数値が認められた。

表1、10mg/kg群、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）

	雄				雌			
	8h	24h	36h	72h	8h	30h	48h	120h
副腎	5.169	1.417	1.031	0.554	5.370	0.988	0.534	0.199
骨+骨髓	0.595	0.229	0.133	0.040	0.477	0.103	0.054	0.026
脳	0.503	0.277	0.174	0.069	0.317	0.086	0.053	0.030
カーカス	1.044	0.452	0.299	0.135	0.972	0.228	0.154	0.100
血液	2.263	0.743	0.424	0.183	1.655	0.482	0.302	0.214
血漿	3.466	0.896	0.428	0.087	2.329	0.290	0.094	0.022
眼	0.533	0.262	0.145	0.051	0.315	0.082	0.047	0.016
脂肪	3.730	0.339	0.168	0.058	10.855	0.347	0.194	0.041
ハーダー腺	1.534	0.912	0.663	0.399	1.438	0.433	0.373	0.181
心臓	1.539	0.629	0.436	0.249	1.266	0.374	0.251	0.172
腎臓	4.207	2.430	1.677	0.802	4.722	1.385	0.807	0.390
肝臓	5.931	2.926	2.385	0.992	4.883	1.880	1.067	0.499
肺	1.689	0.556	0.331	0.130	1.512	0.334	0.186	0.088
筋肉	0.771	0.382	0.263	0.135	0.542	0.208	0.145	0.093
脾臓	1.381	0.541	0.309	0.131	1.189	0.262	0.168	0.081
皮膚+被毛	1.298	0.471	0.410	0.126	1.871	0.448	0.280	0.133
脾臓	1.181	0.438	0.247	0.097	1.013	0.242	0.146	0.086
甲状腺	1.940	0.713	0.384	0.115	3.252	0.398	0.208	n.d.
胃+内容物	0.748	0.407	0.157	0.040	6.701	0.222	0.133	0.064
腸+内容物	53.709	10.723	4.951	0.721	69.311	12.009	1.835	2.932
精巣	1.132	0.371	0.214	0.071	-	-	-	-
卵巣	-	-	-	-	2.468	0.305	0.161	0.050
子宮	-	-	-	-	2.765	0.272	0.129	0.026

n.d. : 検出されず。 - : 該当せず。

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

表2、100mg/kg群、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）

	雄				雌			
	8h	24h	48h	72h	8h	30h	48h	120h
副腎	14.32	6.39	2.96	1.37	18.13	5.32	3.26	0.89
骨+骨髄	2.11	1.17	0.44	0.22	2.05	0.77	0.38	0.11
脳	2.50	1.59	0.62	0.34	2.72	0.69	0.48	0.12
カーカス	4.07	2.08	0.79	0.55	6.57	1.38	0.97	0.43
血液	6.45	3.65	1.39	0.82	5.14	3.95	2.04	1.10
血漿	9.68	4.37	1.20	0.53	6.80	4.00	0.85	0.12
眼	2.11	1.50	0.56	0.28	1.21	0.78	0.41	0.09
脂肪	22.03	2.21	0.58	0.24	59.41	2.72	1.21	0.25
ハーダー腺	7.17	3.04	1.68	1.15	11.08	2.81	1.83	0.87
心臓	4.91	2.78	1.25	0.81	4.90	2.23	1.40	0.61
腎臓	13.30	9.29	4.92	2.77	17.61	8.58	4.75	1.77
肝臓	17.69	10.35	6.13	3.48	18.24	10.09	5.99	2.06
肺	5.38	2.93	1.16	0.63	5.78	2.49	1.45	0.48
筋肉	3.21	1.76	0.78	0.47	3.75	1.34	0.82	0.33
膵臓	6.71	3.35	1.12	0.54	10.41	2.03	1.11	0.33
皮膚+被毛	9.06	2.63	1.11	0.75	10.17	2.46	1.64	0.76
脾臓	3.67	2.55	0.97	0.53	4.70	1.78	1.16	0.45
甲状腺	5.90	2.90	1.13	n.d.	6.61	2.36	1.19	n.d.
胃+内容物	14.02	1.77	1.05	0.59	94.95	2.62	2.09	0.22
腸+内容物	594.42	63.97	12.44	3.02	843.16	97.26	12.59	0.54
精巣	3.46	1.95	0.75	0.42	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	14.24	2.60	1.23	0.19
子宮	—	—	—	—	9.06	2.42	0.88	0.14

表3、10mg/kg群、分布率（投与量に対する%）

	雄				雌			
	8h	24h	36h	72h	8h	30h	48h	120h
副腎	0.0133	0.0034	0.0024	0.0013	0.0168	0.0033	0.0018	0.0007
骨+骨髄	0.0386	0.0194	0.0123	0.0039	0.0421	0.0096	0.0050	0.0030
脳	0.0401	0.0275	0.0174	0.0066	0.0321	0.0081	0.0053	0.0030
カーカス	5.5837	2.7155	1.7664	0.8641	5.4742	1.3905	0.9968	0.6799
血液	0.6582	0.1688	0.1477	0.0489	0.4535	0.1033	0.0864	0.0629
血漿	0.2998	0.0642	0.0573	0.0048	0.1382	0.0170	0.0086	0.0020
眼	0.0065	0.0030	0.0018	0.0007	0.0041	0.0011	0.0007	0.0002
脂肪	0.1217	0.0117	0.0066	0.0028	0.4786	0.0102	0.0078	0.0017
ハーダー腺	0.0211	0.0110	0.0077	0.0050	0.0145	0.0047	0.0051	0.0021
心臓	0.0844	0.0290	0.0196	0.0139	0.0509	0.0158	0.0105	0.0078
腎臓	0.3723	0.2223	0.1510	0.0778	0.4046	0.1110	0.0698	0.0352
肝臓	2.8976	1.8667	1.2198	0.5938	1.9530	0.9202	0.5785	0.2588
肺	0.1011	0.0334	0.0177	0.0092	0.0792	0.0201	0.0115	0.0058
筋肉	0.1788	0.0603	0.0384	0.0327	0.1010	0.0437	0.0491	0.0232
膵臓	0.0317	0.0159	0.0084	0.0036	0.0330	0.0065	0.0055	0.0029
皮膚+被毛	2.5233	0.9701	0.8681	0.2913	3.5721	0.8310	0.5394	0.2821
脾臓	0.0360	0.0121	0.0068	0.0031	0.0230	0.0065	0.0040	0.0025
甲状腺	0.0012	0.0004	0.0002	0.0001	0.0019	0.0002	0.0002	n.d.
胃+内容物	0.3258	0.1529	0.0840	0.0253	1.1393	0.0317	0.0420	0.0120
腸+内容物	49.3230	10.7250	5.1512	0.8815	55.5120	11.3940	1.8641	0.0843
精巣	0.1552	0.0476	0.0267	0.0095	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	0.0136	0.0020	0.0011	0.0003
子宮	—	—	—	—	0.0751	0.0056	0.0032	0.0006
合計*	62.8134	17.1602	9.6115	2.8799	69.6128	14.9361	4.2964	1.471

n.d. : 検出されず。 — : 該当せず。 *合計は申請者が算出。

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

表4、100mg/kg群、分布率（投与量に対する%）

	雄				雌			
	8h	24h	48h	72h	8h	30h	48h	120h
副腎	0.004	0.001	0.001	0.000*	0.005	0.002	0.001	0.000*
骨+骨髄	0.019	0.011	0.004	0.002	0.021	0.006	0.004	0.001
脳	0.017	0.013	0.005	0.003	0.026	0.006	0.004	0.001
カーカス	2.318	1.309	0.498	0.354	3.931	0.803	0.628	0.282
血液	0.161	0.062	0.038	0.014	0.126	0.091	0.028	0.027
血漿	0.090	0.024	0.016	0.004	0.062	0.031	0.005	0.001
眼	0.002	0.002	0.001	0.000*	0.001	0.001	0.001	0.000*
脂肪	0.086	0.008	0.003	0.002	0.417	0.017	0.008	0.001
ハーパー腺	0.009	0.004	0.002	0.001	0.013	0.003	0.002	0.001
心臓	0.020	0.010	0.005	0.004	0.020	0.009	0.006	0.002
腎臓	0.114	0.081	0.043	0.025	0.142	0.070	0.041	0.017
肝臓	0.795	0.610	0.358	0.203	0.740	0.473	0.302	0.105
肺	0.025	0.015	0.007	0.004	0.029	0.014	0.009	0.003
筋肉	0.075	0.029	0.014	0.010	0.112	0.051	0.021	0.008
脾臓	0.016	0.010	0.003	0.001	0.021	0.005	0.003	0.001
皮膚+被毛	1.916	0.557	0.258	0.177	1.885	0.461	0.301	0.154
脾臓	0.009	0.007	0.003	0.002	0.011	0.004	0.003	0.001
甲状腺	0.000*	0.000*	0.000*	n.d.	0.000*	0.000*	0.000*	n.d.
胃+内容物	0.481	0.067	0.040	0.027	2.376	0.030	0.029	0.007
腸+内容物	46.784	5.920	1.262	0.332	66.944	8.663	1.121	0.056
精巣	0.037	0.023	0.009	0.005	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	0.009	0.002	0.001	0.000*
子宮	—	—	—	—	0.020	0.009	0.003	0.000*
合計*	52.978	8.763	2.570	1.170	76.911	10.751	2.521	0.668

n.d. : 検出されず。 — : 該当せず。 *合計は申請者が算出。 * < 0.0005%

図1、10mg/kg群♂、組織中濃度（フルオピコリド µg 当量/g）

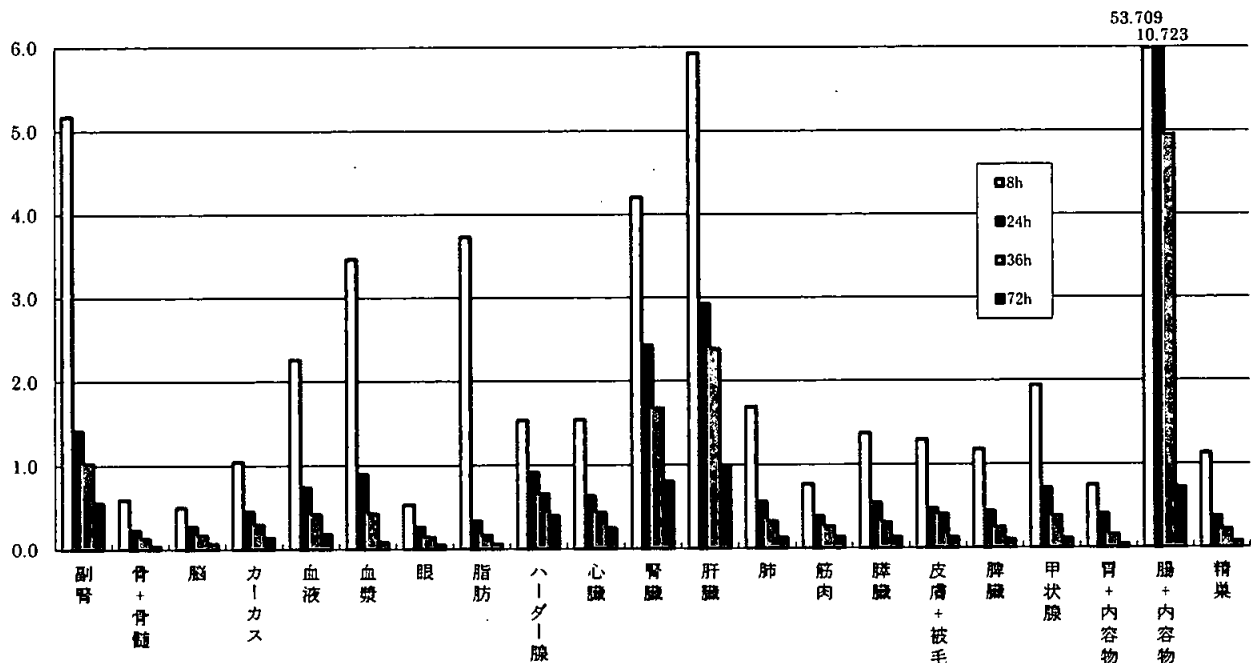


図2、10mg/kg群♀、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）

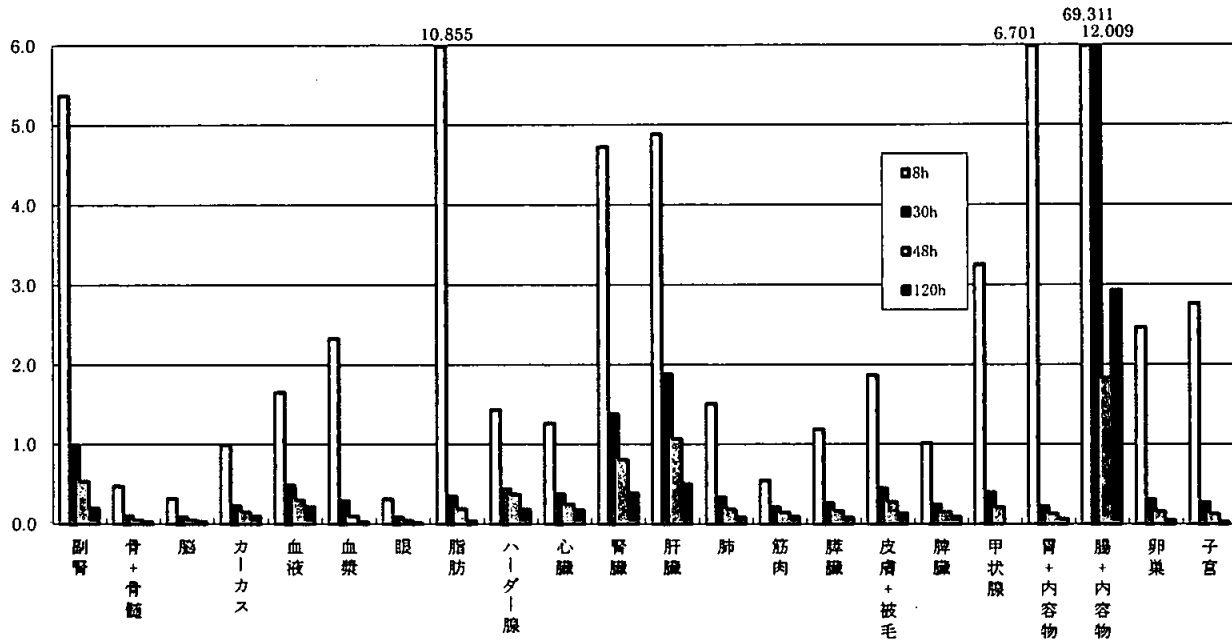
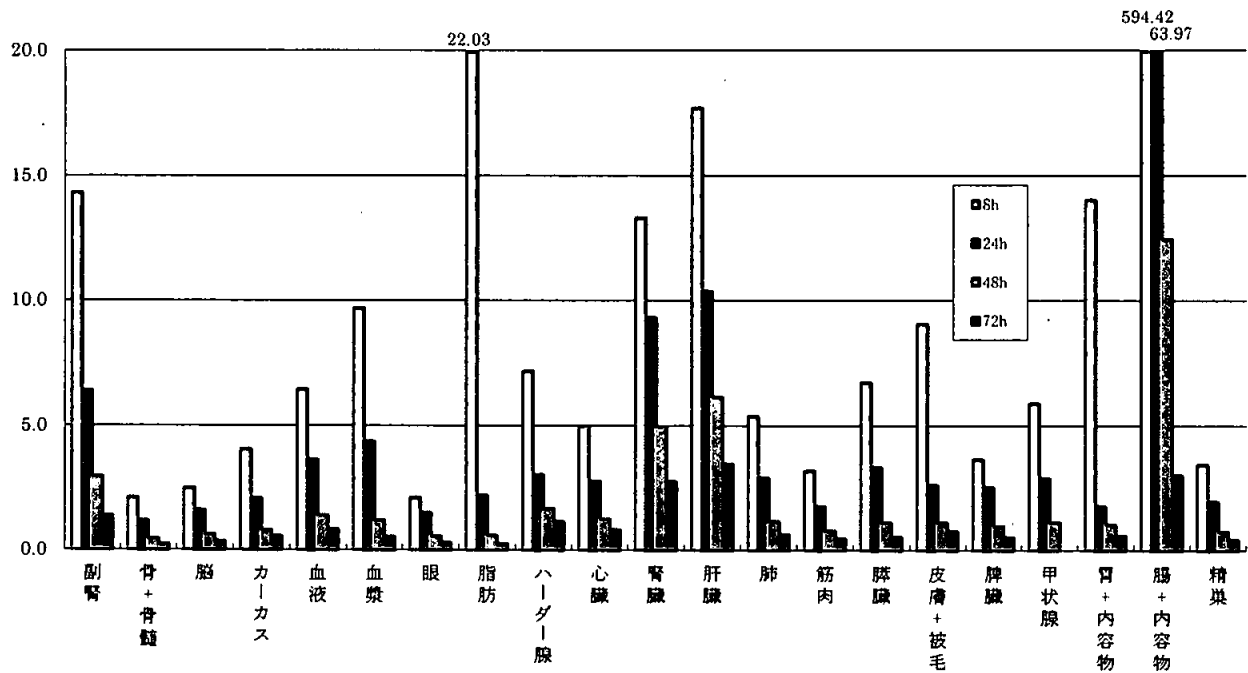


図3、100mg/kg群♂、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）



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

図4、100mg/kg群♀、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）

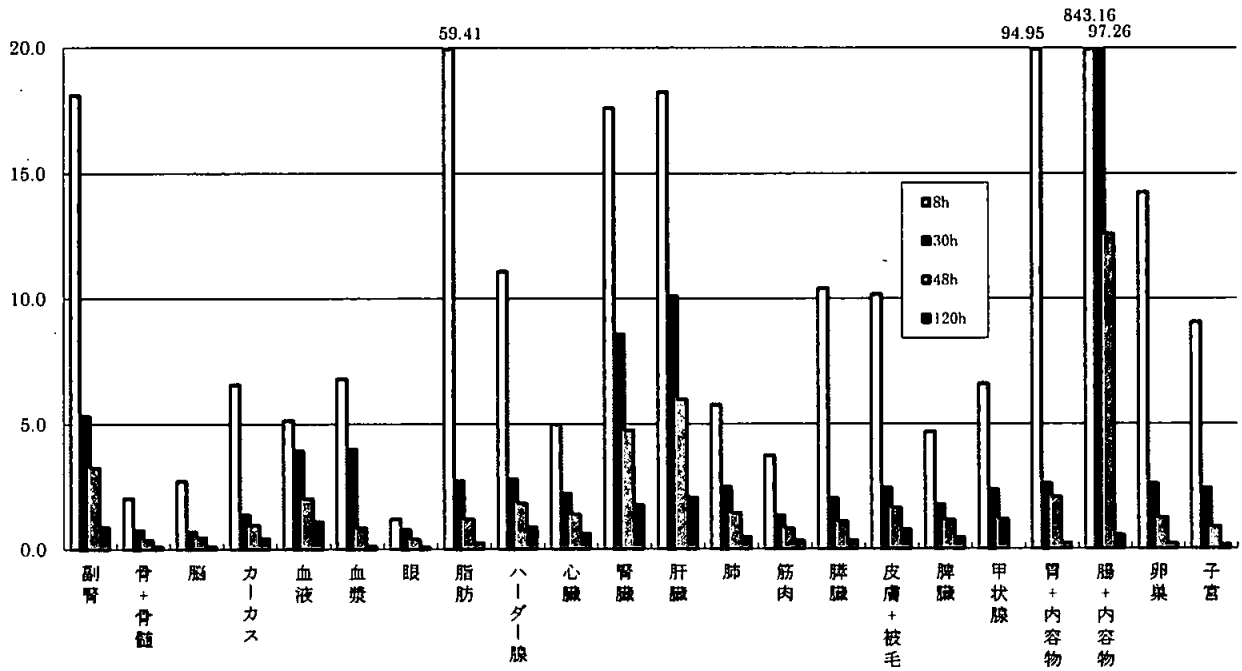
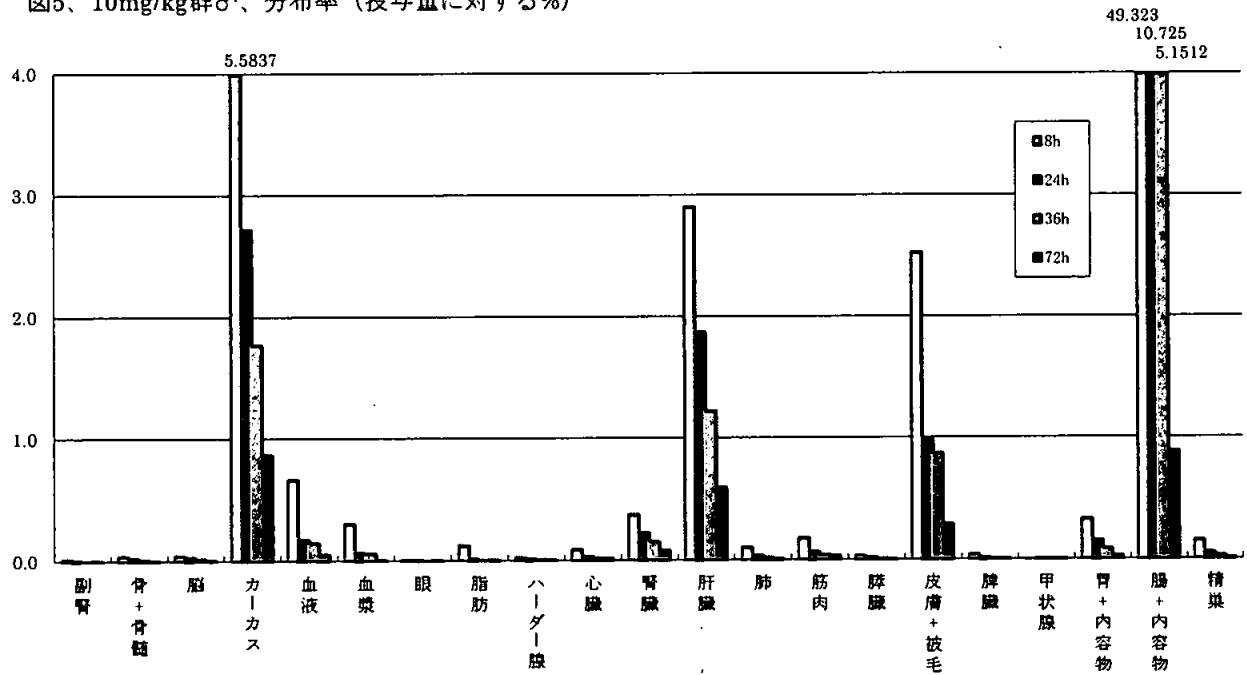


図5、10mg/kg群♂、分布率（投与量に対する%）



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

図6、10mg/kg群♀、分布率（投与量に対する%）

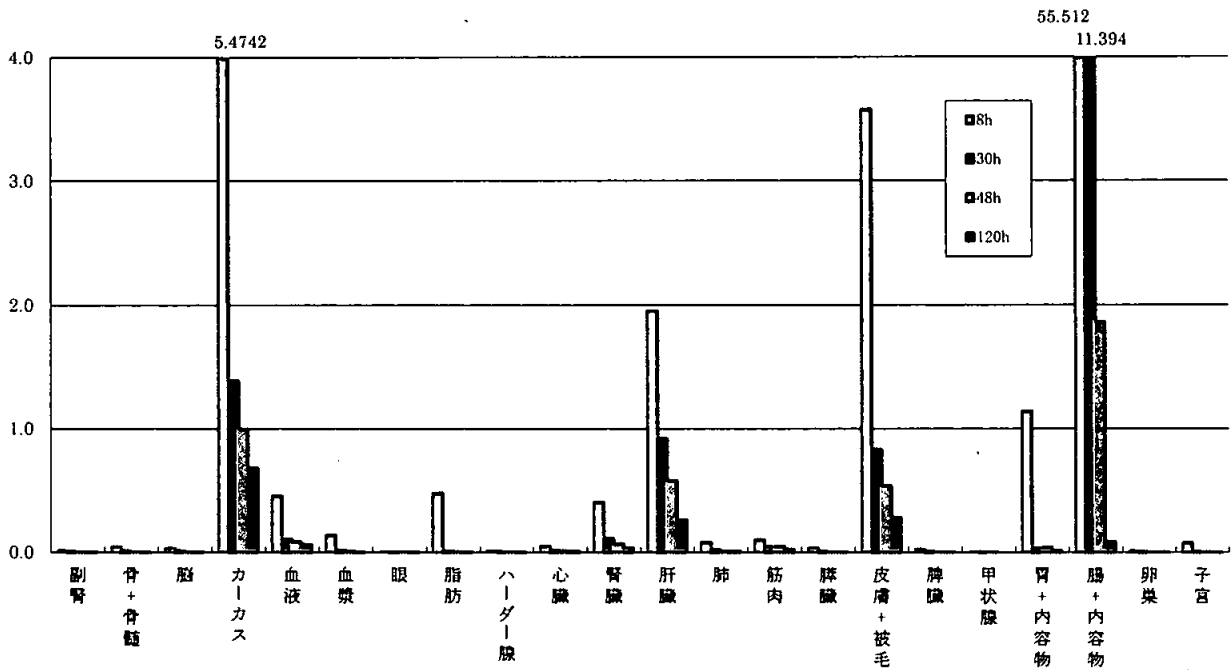


図7、100mg/kg群♂、分布率（投与量に対する%）

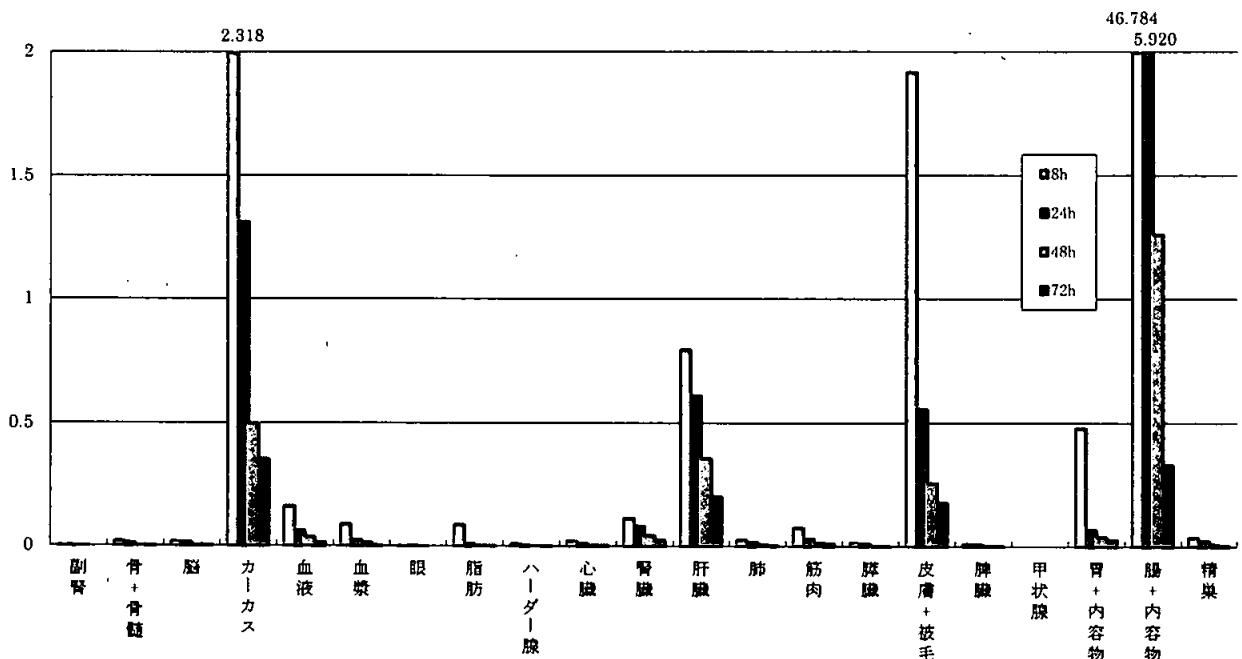
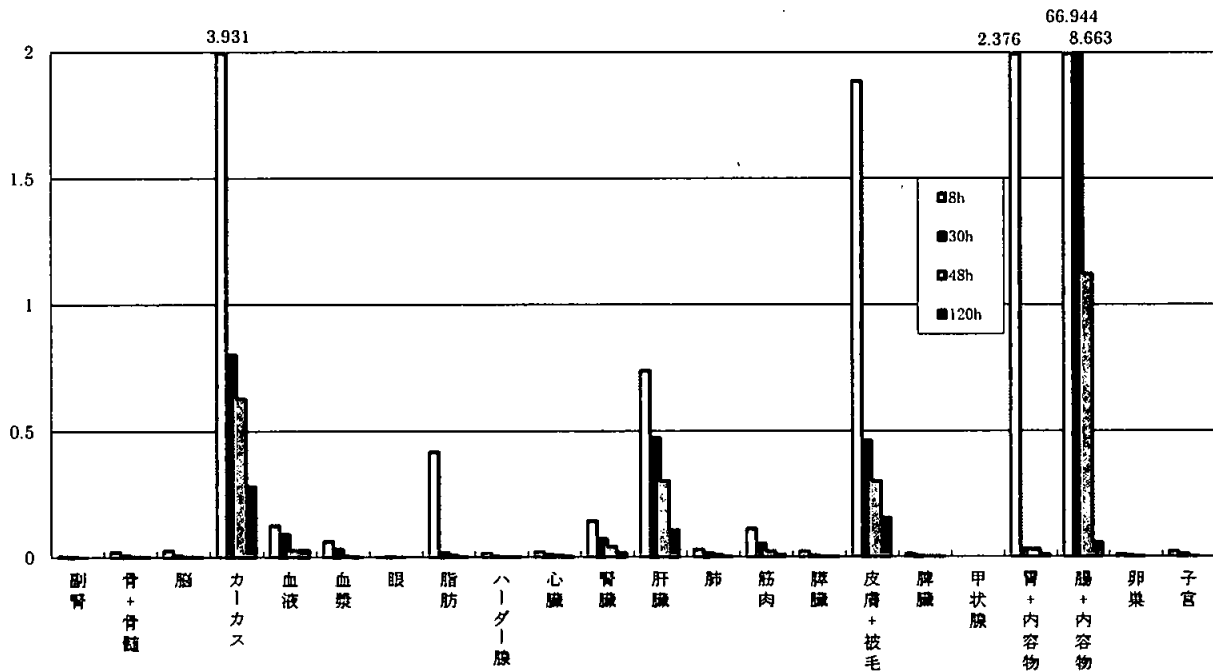


図8、100mg/kg群♀、分布率（投与量に対する％）



2) 肝臓における代謝

試料：

分布試験で採取した高用量群（雌雄）の8時間後の肝臓試料を供試した。

試料調製：

肝臓ホモジネート試料をメタノール次いでメタノール/水（1：1 v/v）で抽出した。これらの抽出液をあわせてヘキサンで分配し、メタノール層とヘキサン層に分離した。メタノール層を濃縮し、代謝物の定量及び同定用の試料とした。

分析方法：

ラジオHPLC分析により代謝物を定量した。HPLC分析及びLC-MS/MS分析（正イオン及び負イオンモードエレクトロスプレー法）により標準品と比較して代謝物を同定し、また、代謝物の構造を推定した。

試験結果：

回収率；

試料調製における放射能回収率を表5に示す。

表5、回収率（％）

	メタノール層	ヘキサン層	未抽出固形物	回収率
雄	66.95	6.21	24.48	97.64
雌	73.65	9.65	13.09	96.39

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

代謝物の定量及び同定；

表 6 に HPLC 分析の結果を示す。

表6、代謝物の分析結果、肝臓抽出試料

画分 番号	代謝物		投与量に対する%		肝臓中の総放射能 に対する%*	
	記号	名称 (略称)	雄	雌	雄	雌
	P	フルオピコリド、AE C638206	0.04	0.20	5.03	27.03

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

(5) 標識フルオピコリドを用いた組織内分布試験 (単回経口投与)

(資料F7)

試験機関:

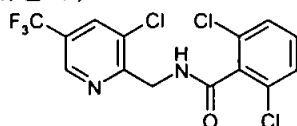
報告書作成年: 2003年 [GLP対応]

供試化合物:

化学名: 2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド

構造式:



放射化学的純度:

比放射能:

標識位置の設定理由:

供試動物: SD系ラット、雌雄各4匹、投与時の体重 176.74~229.25g

投与: 投与液は、標識供試化合物を非標識化合物で希釈し、メチルセルロース水溶液 (0.75% w/w) に溶解して調製した。設定投与量は10mg/kg体重とし、各動物に投与液を1g/200g体重で強制単回経口投与した。

用量設定根拠:

投与	検討項目	試料採取 (投与後経過時間)
10mg/kg 単回経口投与	分布 (組織中濃度、 分布率)	組織; 雄 7、24、36、48 雌 6、24、36、120

試料:

以下の組織を採取した。採取時期は血漿/血中動態試験 (資料F5) における血液中最高濃度 C_{max} 、 $C_{max}/2$ 、 $C_{max}/4$ 及び $C_{max}/10$ に対応する時期に相当した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、脾臓、膵臓、脂肪(腹部)、筋肉 (骨格筋)、血液、血漿、眼、卵巣、精巣、腸+内容物、胃+内容物、骨(大腿骨)+骨髓、副腎、子宮、甲状腺、ハーダー腺、皮膚+被毛、カーカス

放射能測定:

各組織中の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。

血漿は液体シンチレーションカクテルに直接添加して測定した。

副腎、眼、卵巣、ハーダー腺、甲状腺、子宮、膵臓、血液、脂肪、カーカス、腸管+内容物、胃+内容物、筋肉及び皮膚+被毛は、所定の溶媒に可溶化した後、液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。

その他の組織はホモジナイズ又は細断し、燃焼して測定した。

試験結果：

表1～2及び図1～4に、組織中濃度及び分布率の経時変化を示す。

投与放射能は速やかに広範な組織に分布し、時間の経過に伴って低下した。雌雄のカーカス（36時間後）の濃度が前の時点と比較してわずかに増加したが、有意な増加ではなかった。

24時間後の組織中濃度は、雄で7時間後の濃度の43.2%（皮膚+被毛）以下、雌で6時間後の濃度の65.7%（血液）以下まで低下した。

組織中濃度は腸+内容物、肝臓、腎臓及び副腎に他と比較して高い数値が認められた。また、分布率は腸+内容物、カーカス、皮膚+被毛及び肝臓に他と比較して高い数値が認められた。

表1、10mg/kg群、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）

	雄				雌			
	7h	24h	36h	48h	6h	24h	36h	120h
副腎	5.400	0.667	0.451	0.217	5.821	1.001	0.604	0.067
骨+骨髓	0.418	0.094	0.057	0.028	0.427	0.111	0.055	0.013
脳	0.211	0.053	0.033	0.021	0.216	0.048	0.032	0.005
カーカス	0.717	0.099	0.134	0.066	0.517	0.109	0.176	0.040
血液	1.091	0.437	0.331	0.211	0.945	0.621	0.412	0.314
血漿	1.625	0.465	0.313	0.109	1.353	0.444	0.185	0.012
眼	0.178	0.065	0.036	0.020	0.194	0.063	0.039	0.000
脂肪	5.843	0.272	0.153	0.087	12.097	0.578	0.300	0.059
ハーダー腺	1.205	0.164	0.117	0.057	1.365	0.232	0.135	0.026
心臓	0.924	0.233	0.164	0.075	1.042	0.300	0.178	0.062
腎臓	2.812	0.792	0.733	0.329	4.184	1.083	0.779	0.164
肝臓	4.601	1.983	1.652	0.719	4.378	2.071	1.475	0.196
肺	1.286	0.266	0.192	0.094	1.176	0.376	0.289	0.075
筋肉	0.439	0.143	0.060	0.037	0.494	0.142	0.070	0.024
脾臓	2.316	0.189	0.109	0.091	2.880	0.340	0.158	0.031
皮膚+被毛	0.535	0.231	0.163	0.144	1.536	0.344	0.247	0.197
脾臓	0.686	0.179	0.129	0.071	0.821	0.237	0.200	0.088
甲状腺	1.432	0.253	0.229	0.095	1.228	0.376	0.232	n.d.
胃+内容物	5.944	0.095	0.075	0.024	0.614	0.174	0.084	0.034
腸+内容物	41.521	4.932	2.912	1.126	58.616	7.983	3.780	0.056
精巣	0.465	0.113	0.068	0.030	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	2.882	0.333	0.179	0.028
子宮	—	—	—	—	1.713	0.465	0.169	0.019

n.d.：検出されず。 —：該当せず。

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

表2、10mg/kg群、分布率（投与量に対する%）

	雄				雌			
	7h	24h	36h	48h	6h	24h	36h	120h
副腎	0.0113	0.0014	0.0009	0.0004	0.0193	0.0032	0.0019	0.0002
骨+骨髓	0.0351	0.0079	0.0044	0.0025	0.0368	0.0099	0.0047	0.0012
脳	0.0179	0.0046	0.0029	0.0017	0.0204	0.0042	0.0031	0.0005
カーカス	5.0754	0.5796	0.7858	0.4067	3.0533	0.6745	1.0108	0.2519
血液	0.1982	0.0957	0.0969	0.0530	0.2397	0.1244	0.1135	0.0945
血漿	0.0669	0.0247	0.0276	0.0079	0.0724	0.0204	0.0162	0.0008
眼	0.0018	0.0007	0.0004	0.0002	0.0024	0.0007	0.0004	n.d.
脂肪	0.2955	0.0095	0.0057	0.0040	0.5606	0.0296	0.0123	0.0024
ハーダー腺	0.0149	0.0020	0.0015	0.0006	0.0152	0.0027	0.0019	0.0003
心臓	0.0346	0.0103	0.0075	0.0034	0.0497	0.0121	0.0068	0.0028
腎臓	0.2391	0.0745	0.0673	0.0327	0.3836	0.0996	0.0650	0.0146
肝臓	2.0915	1.1810	0.8773	0.4318	1.9032	1.1420	0.7029	0.1042
肺	0.0634	0.0162	0.0117	0.0052	0.0688	0.0252	0.0192	0.0046
筋肉	0.0899	0.0345	0.0129	0.0107	0.1182	0.0440	0.0195	0.0075
脾臓	0.0562	0.0053	0.0027	0.0025	0.0570	0.0109	0.0038	0.0009
皮膚+被毛	1.9199	0.4804	0.3511	0.3199	2.8612	0.6466	0.4815	0.3871
脾臓	0.0160	0.0048	0.0032	0.0019	0.0255	0.0062	0.0054	0.0025
甲状腺	0.0009	0.0001	0.0001	n.d.	0.0008	0.0003	0.0001	n.d.
胃+内容物	0.6791	0.0381	0.0203	0.0110	0.1981	0.0497	0.0236	0.0080
腸+内容物	38.1265	5.0858	2.9465	1.1958	49.2213	7.9705	3.7409	0.0532
精巣	0.0466	0.0139	0.0079	0.0036	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	0.0182	0.0024	0.0011	0.0002
子宮	—	—	—	—	0.0590	0.0142	0.0032	0.0005
合計*	49.0808	7.6709	5.2347	2.4957	58.9847	10.8932	6.2376	0.9379

n.d. : 検出されず。 — : 該当せず。 *合計は申請者が算出。

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

図1、10mg/kg群♂、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）

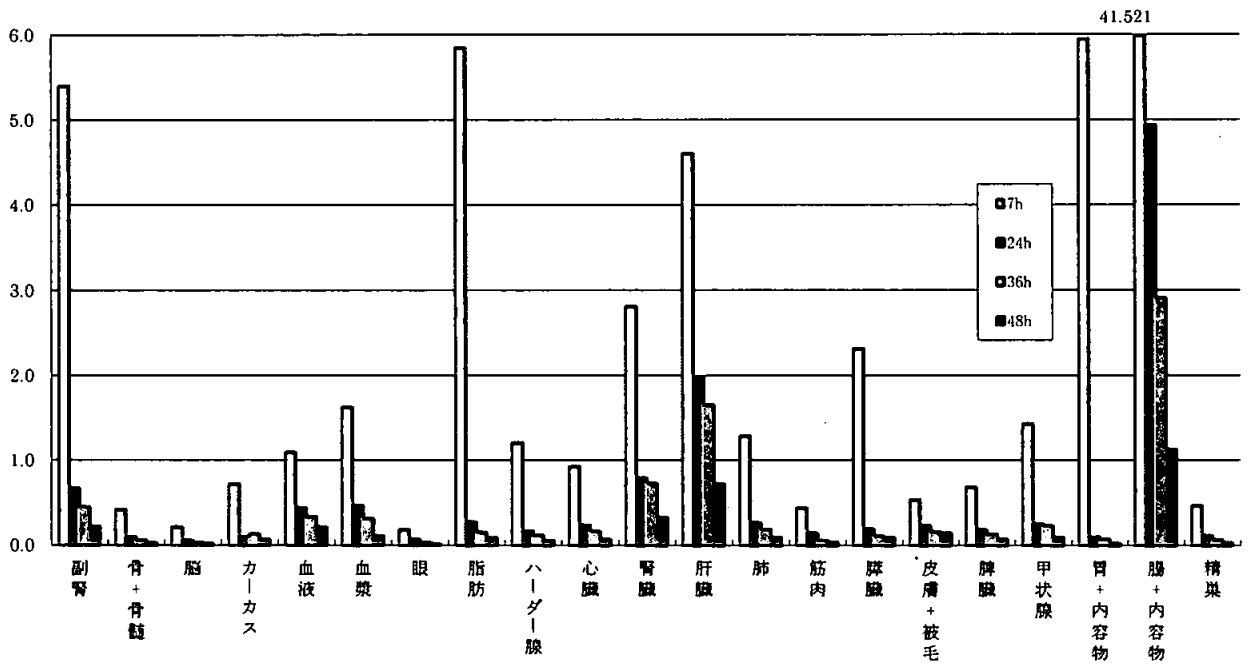


図2、10mg/kg群♀、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）

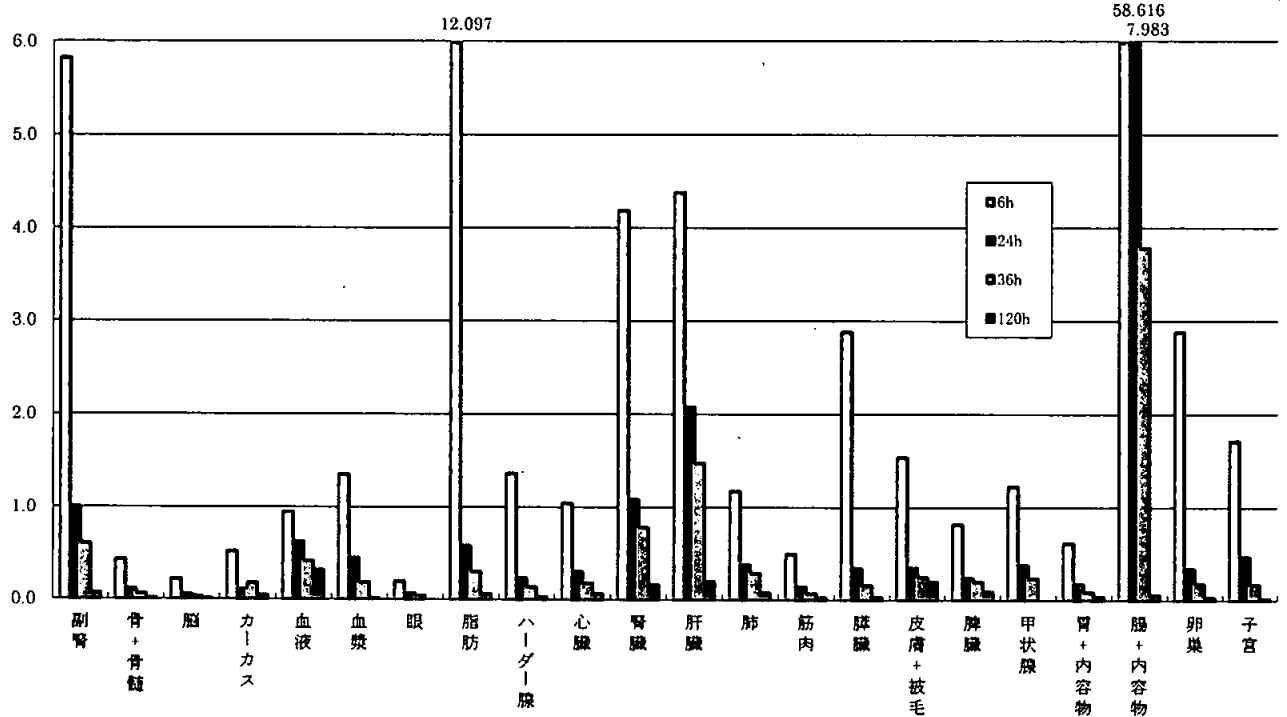


図3、10mg/kg群♂、分布率（投与量に対する%）

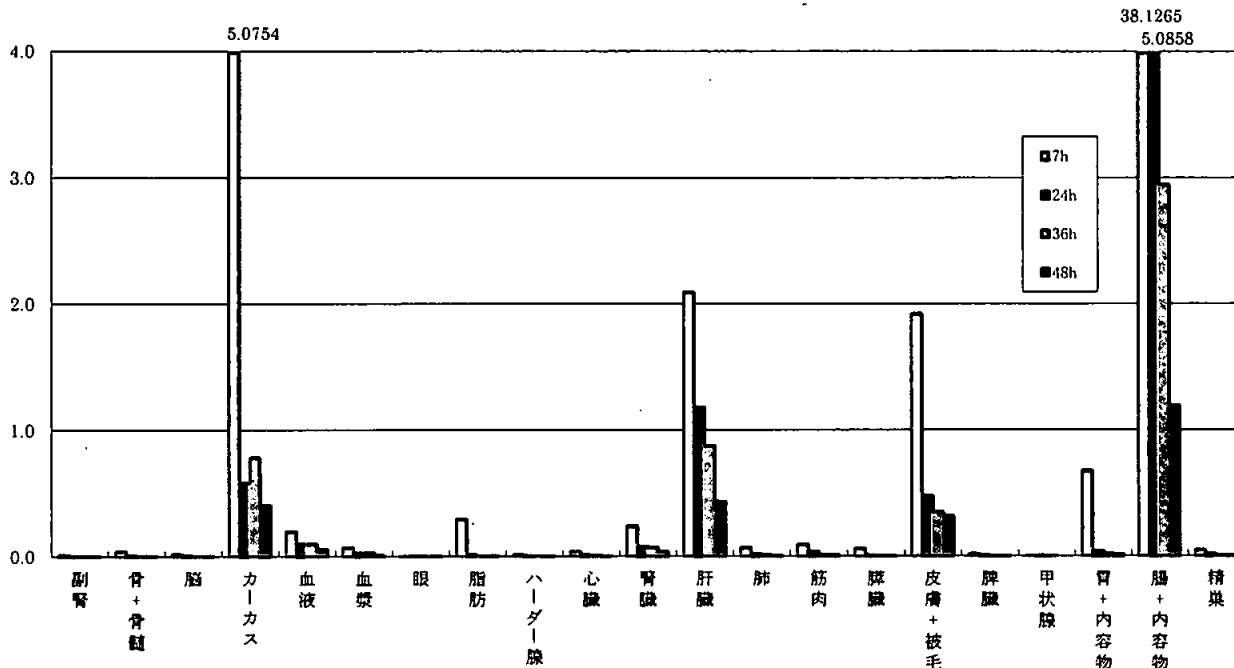
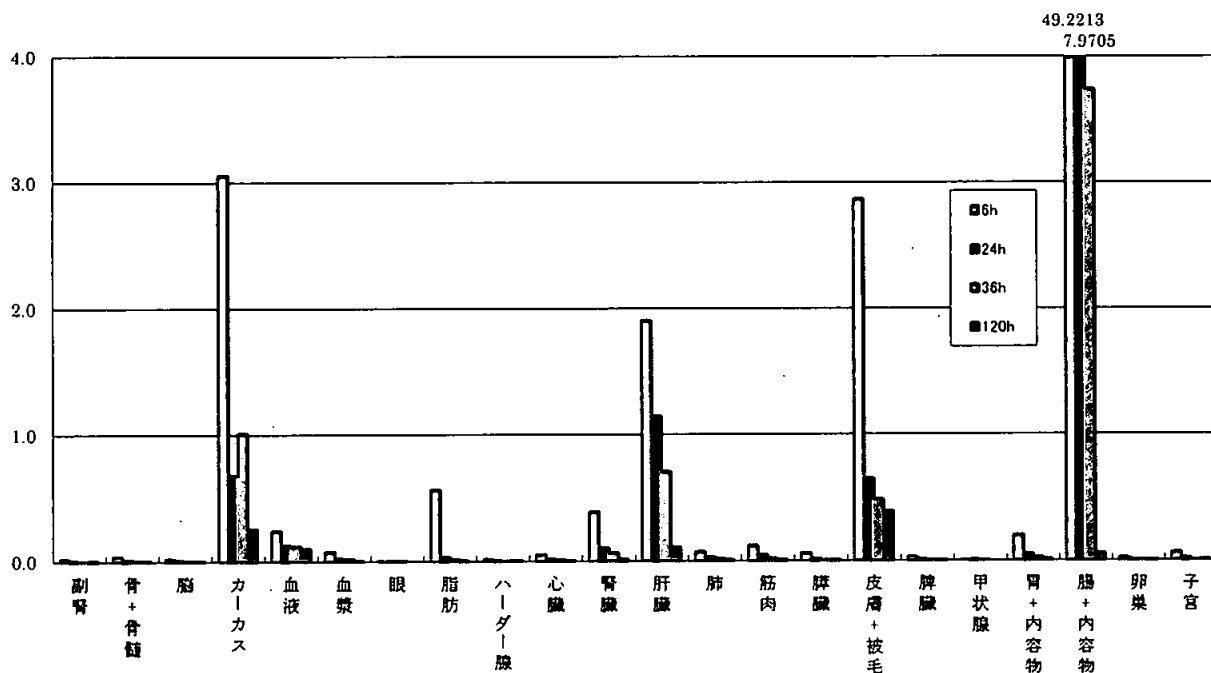


図4、10mg/kg群♀、分布率（投与量に対する%）



(6) 標識フルオピコリドを用いた代謝試験 (低用量単回経口投与)

(資料F8)

試験機関:

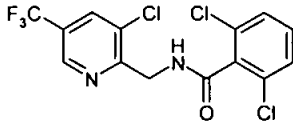
報告書作成年: 2004年 [GLP対応]

供試化合物:

化学名: 2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド

構造式:



放射化学的純度:

比放射能:

標識位置の設定理由:

供試動物: SD系ラット 1群雌雄各4匹、投与時の体重 160.80~249.43g

投与: 投与液は、標識供試化合物を非標識化合物で希釈し、メチルセルロース水溶液 (0.75% w/w) に溶解して調製した。設定投与量は10mg/kg体重とし、各動物に投与液を1g/200g体重で強制単回経口投与した。

用量設定根拠:

試料:

排泄試験 (資料F1) で以下の時期に採取した尿試料及び糞試料を供試した。

投与	検討項目	供試試料 (投与後経過時間)
10mg/kg 単回経口投与	代謝	尿; 6, 24, 48, 72 糞; 雄 24, 48, 72 雌 24, 48

試料調製:

各試料を採取時期及び性別ごとにあわせて以下の操作を行い、代謝物の定量及び同定用の試料を調製した。

尿; 濃縮した後、メタノールを添加して混合し、遠心分離した。上澄みを採取し、供試試料とした。

糞; 以下の溶媒で順次抽出した後、各抽出液を遠心分離し、上澄みをあわせて供試試料とした。

抽出溶媒 アセトニトリル、アセトニトリル/水 (70:30v/v)、クロロホルム、アセトニトリル/水 (80:20, pH11)、アセトニトリル/水 (60:40, pH4)

分析方法:

逆相HPLC分析により試料中の代謝物を分離及び定量した。

標準品が利用可能な代謝物について、逆相HPLC分析及びLC/MS分析により、標準品と比較して代謝物を同定した。その他の代謝物はLC/MS分析により構造を推定した。

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

結果：

HPLCによる分離；

表1に各試料中の放射性画分をHPLCにより分離した結果を示す。

また、画分中の成分の構造が同定又は推定された場合にはその代謝物記号を記載した。

尿に認められた主な画分は、

糞に認められた主な画分は、雌雄とも FMET/44（平均 40.3%）、

代謝物の定量及び同定；

表2に構造が得られた成分の割合%（投与量に対する%）を示す。

最も多く認められた成分は親化合物で、糞にのみ検出された（♂39.60%、♀40.91%）。

表 1、HPLC による分離及び画分の割合%（投与量に対する%）

尿				糞			
画分番号 UMET/-	投与量に対する%		代謝物記号	画分番号 FMET/-	投与量に対する%		代謝物記号
	雄(72h)	雌(72h)			雄(72h)	雌(48h)	

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

表1 (続き)、HPLCによる分離及び画分の割合% (投与量に対する%)

尿				糞			
画分番号 UMET/-	投与量に対する%		代謝物記号	画分番号 FMET/-	投与量に対する%		代謝物記号
	雄 (72h)	雌 (72h)			雄 (72h)	雌 (48h)	
				44	39.60	40.91	P
				合計			
合計							

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

表 2、代謝物の割合% (投与量に対する%)

記号	名称	尿		糞	
		雄 (72h)	雌 (72h)	雄 (72h)	雌 (48h)
P	フルオビコリド、AEC638206			39.60	40.91
合計					

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

表3に同定/特性化された代謝物の割合（投与量に対する%、排泄量に対する%）を雌雄の各試料について示す。尿と糞を合計すると、同定/特性化された代謝物は

表3、代謝物の同定/特性化率

	尿		糞	
	雄 (72h)	雌 (72h)	雄 (72h)	雌 (48h)
排泄試験での排泄量（投与量に対する%）①	9.45	12.72	80.88	81.31
同定/特性化された代謝物 （投与量に対する%）② （排泄量に対する%）*				

*②÷①×100として申請者が算出

推定代謝経路；

図1に推定代謝経路を示す。多くの代謝物が認められ、フルオピコリドはラットにおいて広範に代謝された。

主な代謝経路は以下のとおりであった。

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

図1 推定代謝経路
標識フルオピコリド（低用量単回経口投与）

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

(7) 標識フルオピコリドを用いた代謝試験 (高用量単回経口投与)

(資料F9)

試験機関:

報告書作成年: 2004年 [GLP対応]

供試化合物:

化学名; 2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド

構造式;



放射化学的純度;

比放射能;

標識位置の設定理由:

供試動物: SD系ラット 1群雌雄各4匹、投与時の体重 160.80~249.43g

投与: 投与液は、標識化合物を非標識化合物で希釈し、メチルセルロース水溶液 (0.75% w/w) に溶解して調製した。設定投与量は100mg/kg体重とし、各動物に投与液を1g/200g体重で強制単回経口投与した。

用量設定根拠:

試料:

排泄試験 (資料F1) で以下の時期に採取した尿試料及び糞試料を供試した。

投与	検討項目	供試試料 (投与後経過時間)
100mg/kg 単回経口投与	代謝	尿; 6, 24, 48 糞; 24, 48

試料調製:

各試料を採取時期及び性別ごとにあわせて以下の操作を行い、代謝物の定量及び同定用の試料を調製した。

尿; 濃縮した後、メタノールを添加して混合し、遠心分離した。上澄みを採取し、供試試料とした。

糞; 以下の溶媒で順次抽出した後、各抽出液を遠心分離し、上澄みをあわせて供試試料とした。

抽出溶媒 アセトニトリル、アセトニトリル/水 (70:30v/v)、クロロホルム、アセトニトリル/水 (80:20、pH11)、アセトニトリル/水 (60:40、pH4)

分析方法:

逆相HPLC分析により試料中の代謝物を分離及び定量した。

標準品が利用可能な代謝物について、逆相HPLC分析及びLC/MS分析により、標準品と比較して代謝物を同定した。その他の代謝物はLC/MS分析により構造を推定した。

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

結果：

HPLCによる分離；

表1に各試料中の放射性画分をHPLCにより分離した結果を示す。

また、画分中の成分の構造が同定又は推定された場合にはその代謝物記号を記載した。

糞に認められた主な画分は、雌雄とも FMET/11（平均 80.8%）、

代謝物の定量及び同定；

表2に構造が得られた成分の割合%（投与量に対する%）を示す。

最も多く認められた成分は親化合物で、糞にのみ検出された（♂79.97%、♀81.56%）。

表1、HPLCによる分離及び画分の割合%（投与量に対する%）

尿 (48h)				糞 (48h)			
画分番号 UMET/-	投与量に対する%		記号	画分番号 FMET/-	投与量に対する%		記号
	雄	雌			雄	雌	

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

表1 (続き)、HPLCによる分離及び画分の割合% (投与量に対する%)

尿 (48h)				糞 (48h)			
画分番号 UMET/-	投与量に対する%		記号	画分番号 FMET/-	投与量に対する%		記号
	雄	雌			雄	雌	
				11	79.97	81.56	P
合計				合計			

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

表 2、代謝物の割合% (投与量に対する%)

記号	名称 (略称)	尿 (48h)		糞 (48h)	
		雄	雌	雄	雌
P	フルオピコリド、AE C638206			79.97	81.56
合計					

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

表3に同定/特性化された代謝物の割合（投与量に対する％、排泄量に対する％）を雌雄の各試料について示す。尿と糞を合計すると、同定/特性化された代謝物は

表3、代謝物の同定/特性化率

	尿 (48h)		糞 (48h)	
	雄	雌	雄	雌
排泄試験での排泄量 (投与量に対する%) ①	4.42	5.73	85.79	87.29
同定/特性化された代謝物 (投与量に対する%) ② (排泄量に対する%)*				

*②÷①×100として申請者が算出

推定代謝経路；

図1に推定代謝経路を示す。多くの代謝物が認められ、フルオピコリドはラットにおいて広範に代謝された。

主な代謝経路は以下のとおりであった。

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

図1 推定代謝経路
標識フルオピコリド（高用量単回経口投与）

(8) 標識フルオピコリドを用いた代謝試験 (低用量単回経口投与)

(資料F10)

試験機関:

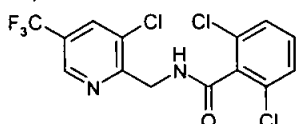
報告書作成年: 2004年 [GLP対応]

供試化合物:

化学名; 2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド

構造式;



放射化学的純度;

比放射能;

標識位置の設定理由:

供試動物: SD系ラット 1群雌雄各4匹、投与時の体重 168.61~187.43g

投与: 投与液は、標識供試化合物を非標識化合物で希釈し、メチルセルロース水溶液 (0.75% w/w) に溶解して調製した。設定投与量は10mg/kg体重とし、各動物に投与液を1g/200g体重で強制単回経口投与した。

用量設定根拠:

試料:

排泄試験 (資料F3) で以下の時期に採取した尿試料及び糞試料を供試した。

投与	検討項目	供試試料 (投与後経過時間)
10mg/kg 単回経口投与	代謝	尿; 6, 24, 48, 72 糞; 雄 24, 48, 72 雌 24, 48

試料調製:

各試料を採取時期及び性別ごとにあわせて以下の操作を行い、代謝物の定量及び同定用の試料を調製した。尿; 遠心分離した後に上澄みを採取し、残渣をアセトニトリルで抽出した。上澄みと抽出液をあわせて供試試料とした。

糞;

①ホモジネート試料を遠心分離して上澄み (水層) と残渣に分離し、残渣を以下の溶媒で順次抽出した。各抽出液を遠心分離して上澄みを採取し、あわせて濃縮した。

抽出溶媒 アセトニトリル、アセトニトリル/水 (70/30, v/v)、クロロホルム、アセトニトリル/水 (80:20 v/v, pH11)、アセトン/水 (60:40 v/v, pH11)、アセトニトリル/水 (60/40 v/v, pH4)、アセトン/水 (60/40 v/v, pH11)、酢酸エチル/ヘキサン/テトラヒドロフラン/トルエン混合液 (25:25:25:25容積比)、メタノール

濃縮すると3層 (上層、中層及び下層) に分離したため、以下の操作により2種類の抽出試料 (ACN1

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

及びACN2試料)を得た。

上層：ヘキサンで抽出し、ヘキサン層は濃縮後にアセトニトリルで抽出した。得られたアセトニトリル層をACN2とする。

中層：採取してACN1とする。

下層：アセトニトリル/ヘキサンで抽出し、各層を分離した。アセトニトリル層をACN2とする。

②抽出後の残渣をさらに酸性メタノール/水で抽出し、酸性抽出試料を得た。

糞では上記操作で得たACN1及びACN2試料、並びに酸性抽出試料を供試試料とした。

分析方法：

逆相HPLC分析により試料中の代謝物を分離及び定量した。

標準品が利用可能な代謝物について、逆相HPLC分析及びLC/MS分析により、標準品と比較して代謝物を同定した。その他の代謝物はLC/MS分析により構造を推定した。

結果：

1) 尿試料及び糞試料 (ACN1及びACN2試料)

HPLCによる分離；

表1に尿試料及び糞試料 (ACN1及びACN2試料) 中の放射性画分をHPLCにより分離した結果を示す。

また、画分中の成分の構造が同定又は推

定された場合にはその代謝物記号を記載した。

代謝物の定量及び同定；

表2に構造が得られた成分の割合% (投与量に対する%) を示す。親化合物 (P) の他に

最も多く認められた成分は親化合物で、糞にのみ検出された (♂8.36%、♀13.65%)。

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

表 1、HPLC による分離及び画分の割合% (投与量に対する%)

尿				糞 (ACN1 及び ACN2 試料)			
画分番号 UMET/-	投与量に対する%		代謝物記号	画分番号 MET.F/-	投与量に対する%		代謝物記号
	雄 (72h)	雌 (72h)			雄 (72h)	雌 (48h) *	
				21	8.36	13.65	P
合計				合計			

* クロマトグラムの解釈が困難であったため、雌の ACN1 試料 (24~48 時間) の結果は含めなかった。

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

表2、代謝物の割合% (投与量に対する%)

記号	名称	尿		糞 (ACN1 及び ACN2 試料)	
		雄 (72h)	雌 (72h)	雄 (72h)	雌 (48h)**
P	フルオピコリド、AE C638206			8.36	13.65
合計					

** 雌の ACN1 試料 (24~48 時間) の結果は除く。

2) 糞試料 (酸性抽出試料)

糞の酸性抽出試料の分析結果を示す。

表3、HPLCによる分離及び画分の割合% (投与量に対する%)

糞 (酸性抽出試料)			
画分番号 MET.AEF/-	投与量に対する%		代謝物記号
	雄 (48h) *	雌 (48h)	
合計			

* 雄の 48~72 時間試料は HPLC 分析
しなかった。

表4に同定/特性化された代謝物の割合 (投与量に対する%、排泄量に対する%) を雌雄の各試料について示す。尿と糞を合計すると、同定/特性化された代謝物は

表4、代謝物の同定/特性化率

	尿		糞	
	雄 (72h)	雌 (72h)	雄 (72h)	雌 (48h)
排泄試験での排泄量 (投与量に対する%) ①	17.43	20.74	67.12	66.64
同定/特性化された代謝物 (投与量に対する%) ② (排泄量に対する%)**				

** ②÷①×100として申請者が算出

推定代謝経路；

図1に推定代謝経路を示す。多くの代謝物が認められ、フルオピコリドはラットにおいて広範に代謝された。主な代謝経路は以下のとおりであった。

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

図1 推定代謝経路
標識フルオピコリド（低用量単回経口投与）

(9) 標識フルオピコリドを用いた低用量反復経口投与試験

(資料F11)

試験機関：

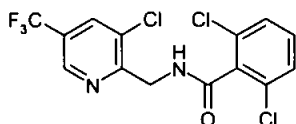
報告書作成年：2004年〔GLP対応〕

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド

構造式；



放射化学的純度；

比放射能；

標識位置の設定理由：

供試動物：SD系ラット 1群雌雄各5匹、投与開始時の体重 156.28~207.29g

投与：投与液は、標識供試化合物を非標識化合物で希釈し、メチルセルロース水溶液（0.75% w/w）に溶解して調製した。設定投与量は10mg/kg体重/日とし、各動物に投与液を1g/200g体重で14日間反復経口投与した。

用量設定根拠：

投与	検討項目	試料採取（試験開始後経過時間）
10mg/kg 反復経口投与*	排泄	尿；6、24、その後は24時間ごとに20日（480時間）後まで 糞及びケージ洗液；24時間ごとに20日（480時間）後まで
	分布（組織中濃度、 分布率）	組織；20日（480時間）後
	代謝	排泄試験で以下の時期に採取した試料を供試した。 尿；6時間後、1、2、3、5、8、12、14日（336時間）後 糞；1、2、3、5、8、12、14日（336時間）後

* 標識供試化合物を1日に1回、14日間にわたり経口投与した。

1) 排泄、分布

試料：

ケージ洗液；20日後（投与終了6日後）のケージ洗浄にはアセトニトリルを用い、その他の採取間隔には蒸留水を用いた。

組織；以下の組織を採取した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、脾臓、膵臓、脂肪（腹部）、筋肉（骨格筋）、血液、血漿、眼、卵巣、精巣、腸＋内容物、胃＋内容物、骨（大腿骨）＋骨髓、副腎、子宮、甲状腺、ハーダー腺、皮膚＋被毛、カーカス

放射能測定： 各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

尿、ケージ洗液； 一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。

糞； 水を添加してホモジナイズした後に、一部をセルロース粉末と燃焼して測定した。

組織；皮膚+被毛及びカーカスは、2M 水酸化カリウム/アルコール溶液で可溶化（50℃、24 時間）した後に、一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。

その他の組織はホモジナイズ又は細断して燃焼するか、又は直接燃焼して測定した。

試験結果：

各試料への分布割合；

各試料への放射能の分布割合（20日後までの累積値）を表1に示す。投与放射能の多くが糞に排泄された。組織内残留量は低く（♂0.30%、♀0.46%）、投与した放射能はほぼ完全に排泄された。

表1、各試料への分布割合（総投与量に対する%）

	雄	雌
尿	14.68	21.47
糞	78.86	72.48
ケージ洗液	1.66	1.89
全組織	0.30	0.46
回収率	95.51	96.30

排泄の経時変化；

排泄は速やかで、大部分の放射能は投与終了48時間後まで（384時間後まで）に排泄された。

表2、排泄の経時変化（総投与量に対する%）

時間（試験開始後 経過時間）	雄			雌		
	尿	糞	ケージ洗液	尿	糞	ケージ洗液
0-24 () は0.6の数値	0.321 (0.083)	2.861	0.047	0.788 (0.132)	3.419	0.104
24-48	0.774	5.096	0.058	1.349	4.555	0.098
48-72	0.854	5.184	0.091	1.495	4.848	0.085
72-96	0.999	5.567	0.097	1.597	4.785	0.186
96-120	0.994	5.093	0.119	1.579	4.857	0.130
120-144	1.130	6.041	0.113	1.526	5.449	0.152
144-168	1.154	6.054	0.112	1.651	5.936	0.148
168-192	1.282	5.687	0.106	1.626	5.388	0.128
192-216	1.049	6.176	0.142	1.702	5.778	0.129
216-240	1.043	6.344	0.138	1.360	5.755	0.156
240-264	1.016	5.723	0.131	1.418	5.259	0.141
264-288	1.030	5.599	0.124	1.471	4.922	0.128
288-312	1.111	5.750	0.137	1.529	5.011	0.128
312-336	1.130	5.721	0.132	1.617	5.209	0.104
336-360	0.463	1.419	0.063	0.492	1.105	0.041
360-384	0.171	0.300	0.026	0.120	0.110	0.014
384-408	0.072	0.146	0.011	0.056	0.043	0.009
408-432	0.048	0.056	0.006	0.040	0.020	0.005
432-456	0.027	0.029	0.004	0.030	0.016	0.004
456-480	0.016	0.019	0.006	0.023	0.015	0.004
合計	14.684	78.863	1.662	21.469	72.479	1.892

組織中濃度及び分布率；

20日後の組織中濃度及び分布率を表3に示す。組織中濃度は、雄では他の組織と比較して肝臓で最も高く、次いで腎臓、血液で高い数値が認められた。雌では血液で最も高く、次いで肝臓、腎臓で高かった。分布率は雌雄ともカーカスで最も高く、次いで皮膚+被毛、肝臓で高かった。組織内残留量は低く、雄で0.30%、雌で0.46%であった。

表3、組織中濃度（フルオピコリド μg 当量/g）及び分布率（総投与量に対する%）

組織	組織中濃度 (μg 当量/g)		分布率 (%)		組織	組織中濃度 (μg 当量/g)		分布率 (%)	
	雄	雌	雄	雌		雄	雌	雄	雌
副腎	0.585	0.968	0.00010	0.00024	肺	0.331	0.622	0.00114	0.00277
骨+骨髓	0.103	0.157	0.00063	0.00101	筋肉	0.245	0.556	0.00472	0.00907
脳	0.093	0.154	0.00049	0.00105	膵臓	0.233	0.367	0.00046	0.00085
カーカス	0.260	0.507	0.12700	0.23599	皮膚+被毛	0.182	0.222	0.07017	0.07784
血液	0.921	1.796	0.01789	0.03380	脾臓	0.461	1.014	0.00069	0.00182
血漿	0.066	0.102	0.00035	0.00050	甲状腺	0.624	0.626	0.00003	0.00002
眼	0.056	0.087	0.00004	0.00008	腸+内容物	0.181	0.189	0.01183	0.01317
脂肪	0.101	0.246	0.00043	0.00111	胃+内容物	0.042	0.153	0.00105	0.00161
ハーダー腺	0.506	0.799	0.00045	0.00064	精巣	0.098	—	0.00155	—
心臓	0.561	0.892	0.00167	0.00288	卵巣	—	0.291	—	0.00013
腎臓	1.107	1.760	0.00670	0.01144	子宮	—	0.129	—	0.00024
肝臓	1.365	1.776	0.05149	0.06324					

—：該当せず。

2) 代謝

試料：

排泄試験において試験開始6時間後、1、2、3、5、8、12、14日（336時間）後に採取した尿試料、1、2、3、5、8、12、14日（336時間）後に採取した糞試料を供試した。

試料調製：

各試料を採取時期及び性別ごとにあわせて以下の操作を行い、代謝物の定量及び同定用の試料を調製した。

尿；濃縮して遠心分離した後に上澄みを採取し、残渣をアセトニトリルで抽出した。14日目試料は、残渣をさらにメタノールで抽出した。上澄みと抽出液をあわせて供試試料とした。

糞；ホモジネート試料中の水を固相抽出して残渣と分離し、残渣を各種溶媒（アセトニトリル/水（70:30v/v）、アセトニトリル/水（80:20）、アセトニトリル/水（80:20、pH11）、アセトニトリル、ジクロロメタン、トルエン等）を用いて抽出した。各抽出液を遠心分離して上澄みを採取し、あわせて供試試料とした。

分析方法：

逆相HPLC分析により試料中の代謝物を分離及び定量した。定量は総投与量に対する割合%に基づき、供試試料の間隔は同様の代謝物プロフィールとして行った。LC/MS分析により代謝物の構造を同定及び推定した。

結果：

HPLCによる分離；

表4に供試試料をHPLC分析した結果を示す。

また、画分中の成分の構造が同定又は推定された場合にはその代謝物記号を記載した。

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

尿では、

糞では、雌雄ともFMET/39（平均16.8%）が最も多く認められた。

代謝物の定量及び同定；

表5に構造が得られた成分の割合%（投与量に対する%、投与開始14日後まで）の結果を示す。

最も多く認められた成分は親化合物で、糞にのみ検出された（♂33.62%、♀39.45%）。

表 4、HPLC による分離及び画分の割合%（投与量に対する%）

尿*				糞*			
画分番号 UMET/-	投与量に対する%		代謝物記号	画分番号 FMET/-	投与量に対する%		代謝物記号
	雄	雌			雄	雌	

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

表 4 (続き)、HPLC による分離及び画分の割合% (投与量に対する%)

尿*				糞*			
画分番号 UMET/-	投与量に対する%		代謝物記号	画分番号 FMET/-	投与量に対する%		代謝物記号
	雄	雌			雄	雌	
				39	15.298	18.231	P
合計				合計			

*供試試料の分析結果
尿；試験開始 6 時間、1、2、3、5、8、12、
14 日後
糞；試験開始 1、2、3、5、8、12、14 日後

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

表 5、代謝物の割合% (投与量に対する%)

記号	名称	尿 (14 日後)		糞 (14 日後)	
		雄	雌	雄	雌
P	フルオピコリド、AEC638206			33.62	39.45
合計					

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

表 6 に同定/特性化された代謝物の割合（投与量に対する%、排泄量に対する%）を雌雄の各試料について示す。尿と糞を合計すると、同定/特性化された代謝物は

表 6、代謝物の同定/特性化率

	尿（14日後）		糞（14日後）	
	雄	雌	雄	雌
排泄試験での排泄量（投与量に対する%）①	13.887	20.708	76.895	71.170
同定/特性化された代謝物 （投与量に対する%）② （排泄量に対する%）*				

*②÷①×100として申請者が算出

推定代謝経路；

図1に推定代謝経路を示す。多くの代謝物が認められ、フルオピコリドはラットにおいて広範に代謝された。

主な代謝経路は以下のとおりであった。

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

図1 推定代謝経路
標識フルオピコリド（低用量反復経口投与）