

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)-3

(毒性資料 No.31)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2008年

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。

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。

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。

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)-4

(毒性資料 No.32)

試験実施機関：

報告書作成年：2008年

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。

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)-5

(毒性資料 No.33)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2009年

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。

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)-6

(毒性資料 No.34)

試験実施機関：

報告書作成年：2008年

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。

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)-7

(毒性資料 No.40)

試験実施機関：
報告書作成年：2011年

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。

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)-8

(毒性資料 No.41)

試験実施機関：
報告書作成年：2012年

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。

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)-9

(毒性資料 No.42)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2012年

試験実施機関：

報告書作成年：2013年

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。

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。

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。

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。

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)-10

(毒性資料 No.43)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2012年

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。

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。

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)-11

(毒性資料 No.44)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2013年

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。

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)-12

(毒性資料 No.45)

試験実施機関：
報告書作成年：2013年

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。

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。

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。

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。

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) ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験

(毒性資料 No.35)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2010 年

検体純度： %

供試動物：Rj: WI(IOPS HAN)系 Wistar 雌ラット、1 群各 10 匹

投与開始時 約 7 週齢、体重 170~209g

投与方法：検体を 0(対照群)、200、600 および 1800ppm の濃度で飼料に混入し 28 日間におたり随時摂食させた。

陽性対照群にはシクロホスファミドを滅菌水に溶解して 3.5/mg/kg/day で 28 日間強制経口投与した。投与液量は 5mL/kg とした。

動物種、性、用量の選択根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；全動物について毎日 2 回(週末および休日は 1 回)、死亡および瀕死状態について確認し、一般状態については少なくとも毎日 1 回記録した。詳細な身体検査は少なくとも週 1 回実施した。

検体投与に起因した一般症状および死亡はいずれの群でも認められなかった。

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。

体重； 全動物の体重を、投与前、投与開始日、投与期間中週 1 回、および剖検前に測定した。

1800ppm 群における増体重は試験期間を通じて低く、投与期間全体の増体重は対照群に比し 12%低値を示した(統計学的有意差なし)。600 および 200ppm 群、並びにシクロホスファミド投与群では投与による体重への影響は認められなかった。

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎週測定した。

1800ppm 群において、投与 29 日の摂餌量が対照群に比して 12%減少し、統計学的有意差を伴った(Dunnett's test, $p<0.01$)。また、同群では投与 22 日にも摂餌量の減少傾向が認められた(統計学的有意差なし)。600 および 200ppm 群では投与による摂餌量への影響は認められなかった。

シクロホスファミド投与群では、投与 29 日の摂餌量が有意差を伴って対照群に比し 9%減少した(T-test, $p<0.05$)。

検体摂取量； 投与期間中におけるフルオピラム投与群の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 検体摂取量

用量 (ppm)	200	600	1800
検体摂取量 (mg/kg/day)	17.2	53.6	156

免疫毒性； 投与 26 日後に、羊赤血球(SRBC)のPBS溶液(5×10^8 細胞/mL)を 0.5mL/動物で全動物に静注し、免疫性を付与した。SRBC投与 4 日後 (検体投与 30 日後)に、全動物から血液を採取し、血清を得た。血清中のSRBC特異的IgMをELISA法により測定した。

各群における SRBC 特異的 IgM 濃度を下表に示す。

SRBC 特異的 IgM 濃度は、個体別の変動が対照群、検体処理群共に大きかったものの対照群の平均濃度は高く、試験動物の SRBC に対する感受性が確認された。

検体処理群では SRBC 特異的 IgM 濃度の意義のある変化は認められなかった。一方、シクロホスファミドは顕著に SRBC 特異的 IgM 濃度を低下させた(対照群に対して-89%)。

表 平均 SRBC 特異的 IgM 濃度 (u/mL)

対照群	検体 200 ppm	検体 600 ppm	検体 1800 ppm	シクロホスファミド [*] 3.5mg/kg/day
8706 (± 7820)	7191 (± 4510)	11918 (± 11218)	8097 (± 3737)	\downarrow 933 (± 399)

\downarrow : $p<0.05$ (Mann-Whitney U-test)

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。

剖検および臓器重量；投与 30 日後に、全動物について剖検を行った。脾臓および胸腺重量を測定し、対体重比を算出した。

各群の最終体重および臓器重量の対照群に対する割合を次表に示す。

検体 1800ppm 群において、脾臓重量(実重量および対体重比)が対照群に比べ減少したが、10 例中 3 例のみで脾臓の実重量および対体重比が低かったこと、統計学的有意差を伴わなかったこと、更に胸腺重量で同様の傾向が認められなかったことから、意義のある変化とは考えられなかった。検体 600 および 200ppm 群においても、検体投与による脾臓および胸腺重量に対する影響は認められなかった。

一方、シクロホスファミドは脾臓および胸腺重量を有意に低下させた。

表 臓器重量

試験群		検体 200 ppm	検体 600 ppm	検体 1800 ppm	シクロホスファミド* 3.5mg/kg/day
最終体重		98	100	97	97
脾臓	実重量	99	100	91	↓79
	対体重比	101	100	94	↓81
胸腺	実重量	105	104	102	↓76
	対体重比	106	104	105	↓78

↓ : p<0.05、↓ : p<0.01 (T-test)

表中の数値は対照群に対する割合(%)

脾臓および胸腺で認められた肉眼的変化を次表に示す。

検体投与群において、投与に関連した変化は認められなかった。

一方、シクロホスファミド投与群では、脾臓および胸腺の萎縮/小型化が多くの動物で認められた。

表 脾臓および胸腺における肉眼的変化

試験群		対照群	検体 200 ppm	検体 600 ppm	検体 1800 ppm	シクロホスファミド* 3.5mg/kg/day
検査動物数		10	10	10	10	10
脾臓	萎縮/小型化	0	0	1	2	5*
	赤色斑	0	1	0	0	0

* : p<0.05 (Fisher's exact test、申請者の計算による)

以上より、本試験において検体の免疫毒性は認められず、試験した免疫毒性検査項目に関する無毒性量は 1800 ppm (156 mg/kg/day)と判断された。

(申請者注)

本試験の一般毒性に関する無毒性量は 600 ppm (53.6 mg/kg/day)と判断される。

B. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

(1) ()のラットを用いた急性経口毒性試験
(毒性資料 No. M1)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2000年

検体：

検体純度： %

供試動物：SDラット、各段階1群雌雄各3匹、
投与開始時8～11週齢、体重雄207～232g、雌202～221g

観察期間：14日間

試験方法：試験はOECDガイドライン423に準拠した。

雌雄各1匹を用いて予備試験を実施した。検体を1%メチルセルローズに懸濁し4000mg/kgの用量を経口投与した。投与後3日目に2匹とも死亡が認められた。この予備試験の結果を基に本試験を行った。初めに雌雄各3匹に検体500mg/kgを経口投与した。この結果に基づき、さらに雌雄各3匹に2000mg/kgを経口投与した。

観察・検査項目：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。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雌雄 500、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000 <4000
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1日後から発現、投与2日後に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	—
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 2000

死亡例は認められなかった。

500mg/kg 群雌雄及び2000mg/kg 群雄では投与後1日目に立毛が認められた。

2000mg/kg 群雌では毒性症状は認められなかった。

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。

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) ()のラットを用いた飼料混入投与による
28日間反復経口投与毒性試験 (毒性資料 No. M2)

試験実施機関：
報告書作成年：2003年

検体：

検体純度： %

供試動物：Sprague-Dawley (CrI:CD(SD)IGS Br)系ラット、1群雌雄各5匹
投与開始時 約6~7週齢、体重；雄220~243g、雌161~198g

投与期間：28日間 (2001年6月14日~7月11日)

投与方法：検体を0 (対照群)、20、200、2000 および20000ppmの濃度で飼料に混入し28日間にわたり随時摂食させた。

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；全動物について毎日2回(週末および休日は1回)、死亡および瀕死状態について確認し、一般状態については少なくとも毎日1回記録した。

試験期間中に投与に関連した死亡および一般状態の変化は認められなかった。

体重；全動物の体重を投与前、投与後1日目および投与期間中週1回、さらに剖検前に測定した。

投与の影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定した。

20000ppm群雌の2~4週の摂餌量が対照群に対して軽度に減少した(9~15%減少)。(申請者注：体重に影響が認められず、この変化の毒性学的意義は低いと考えられる)

全投与群雄および2000ppm以下の雌に投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 検体摂取量

用量 (ppm)		20	200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.50	15.0	149	1574
	雌	1.63	15.9	162	1581

眼科学的検査；馴化期間中は全動物について、投与3週目終了時に対照群および高用量群の動物について眼科学的検査を実施した。

投与の影響は認められなかった。

血液検査；投与 22 または 23 日目に全生存動物について一夜絶食させた後、後眼窩静脈
 叢より採血し、以下の血液学的検査および血液生化学的検査を実施した。

血液学的検査；赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球
 容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、網状
 赤血球数(RET)、白血球総数(WBC)、白血球百分率、血小板数(PLT)、プロトロン
 ビン時間(PT)

投与に関連した変化は認められなかった。2000ppm 群雄で白血球数が軽度に減
 少したが用量との関連性がなく偶発的変化と考えられた。

表 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
WBC				↓ 72					

↓ : p<0.05 (Dunnett's test)

表中の数値は対照群に対する割合(%)

血液生化学的検査；外観、総ビリルビン(TBIL)、グルコース(GLUC)、尿素(UREA)、
 クレアチニン(CREA)、総蛋白(TPRO)、アルブミン(ALB)、総コレステロール
 (CHOL)、トリグリセリド(TRIG)、塩素(CL)、ナトリウム(NA)、カリウム(K)、
 カルシウム(CA)、無機リン(PHOS)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
 (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アルカリホスファターゼ
 (AP)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた変化を次表に示す。

20000ppm 群雄の無機リン濃度が対照群に対し軽度に低下した (12%減少)。(申
 請者注：他に関連した変化はなく、この軽度の変化の毒性学的意義は低いと考
 える。)他に統計学的有意な変化が散見されたが、用量との関連性がない、その
 変化の程度が軽微である等から、投与の影響ではないまたは毒性学的に意義の
 低い変化であると考えられた。

表 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
TBIL							↓ 74		
CREA		↓ 80							
TPRO		↓ 91			↓ 91				
ALB		↓ 93							
PHOS			↓ 91		↓ 88				

↓ : p<0.05、↓ : p<0.01 (Dunnett's test)

表中の数値は対照群に対する割合(%)

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

尿検査；最終屠殺前に全動物から前夜の尿を採取し、以下の項目を検査した。採尿の間は飼料と水は与えなかった。

外観、尿量、pH、屈折率、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、蛋白、ウロビリノーゲン、沈渣

投与の影響と考えられる変化は認められなかった。2000ppm 群雄でみられた尿量の低下は、用量との関連性がなく偶発的变化と判断された。

表 尿検査 (有意差の認められた項目)

性	雄				雌				
	用量(ppm)	20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
尿量			↓ 54						

↓ : p<0.05 (Dunnett's test)

表中の数値は対照群に対する割合(%)

臓器重量；投与 29 または 30 日目に全生存動物を屠殺し剖検した。動物は屠殺前一晩絶食させた。以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)及び子宮(子宮頸部を含む)

投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；すべての動物について剖検を行った。

投与に関連する異常は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および高用量群の全動物について、以下の臓器について病理組織学的検査を実施した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精嚢、精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、子宮、膈

投与に関連する異常は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は雌雄とも 20000ppm (雄 1574mg/kg/day、雌 1581mg/kg/day)と判断された。

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

(3) ()の細菌を用いた復帰変異原性試験
(毒性資料 No. M3)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2000年

検体：

検体純度： %

投与方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA98 及び TA100)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101(CM891))を用い、S-9mix の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。

検体を DMSO に溶解し、5～5000 μ g/プレートの範囲の7濃度で実施した。

試験は3連制とし、2回行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次頁の表に示した。

検体はサルモネラ菌及び大腸菌を用いて行った2回の試験とも S-9mix の有無にかかわらずいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照ではいずれも顕著な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下でサルモネラ菌及び大腸菌に対し、復帰変異誘発性は有さないものと判断された。

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

表 1 回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mix の有無	プレート当たりの復帰変異コロニー数					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)			105	11	197	21	11	
検体	5	-	114	13	187	27	11	
	15		113	13	198	26	10	
	50		95	13	200	27	11	
	150		98	16	184	22	11	
	500		97	13	197	25	11	
	1500		121	17	184	25	9	
	5000		107	15	200	23	7	
NF	1					400		
NaAz	0.5			558	197			
9AC	30						117	
AF-2	0.05				2134			
対照(DMSO)			+	107	15	192	26	13
検体	5			112	16	202	27	9
	15			105	13	203	23	11
	50	108		14	185	27	10	
	150	123		16	200	24	11	
	500	113		16	179	25	12	
	1500	111		14	192	26	12	
	5000	120		13	182	26	8	
AA	2				133			
	10				1866			
B[a]p	5			804		257	72	

表 2 回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mix の有無	プレート当たりの復帰変異コロニー数					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		-	111	14	204	24	9	
検体	50		111	8	197	24	8	
	150		98	12	201	21	12	
	500		113	14	213	23	11	
	1500		98	10	225	23	8	
	5000		105	14	183	22	8	
NF	1					166		
NaAz	0.5			502	168			
9AC	30						110	
AF-2	0.05				2295			
対照(DMSO)			+	98	15	196	28	12
検体	50			115	12	203	26	10
	150			94	16	218	23	13
	500			97	15	218	24	13
	1500	104		11	213	28	12	
	5000	94		13	198	23	7	
AA	2				140			
	10				1939			
B[a]p	5			630		250	85	

表中の数値は3反復の平均値

NF : 2-nitrofluorene

9AC : 9-aminoacridine

AA : 2-aminoanthracene

NaAz : アジ化ナトリウム

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

B[a]p : Benzo[a]pyrene

(4) () の培養ヒト末梢血リンパ球を用いた
in vitro 染色体異常試験 (毒性資料 No. M4)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2003 年

検体：

検体純度： %

投与方法： ヒトの末梢血から調製したリンパ球培養を用いて、代謝活性化 (+S9 mix) および非活性化 (-S9 mix) 条件下において染色体異常誘発性を検定した。実験 1 では培養細胞を S-9 の非存在下では 739.2、1444 および 2256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の検体に、S-9 の存在下では 378.5、924.1 および 2256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の検体に 3 時間暴露後、17 時間検体および S9 を含まない培地で培養後、染色体異常を評価した。

実験 2 では S-9 の非存在下では培養細胞を 320.9、377.5 および 723.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の検体に 20 時間暴露後、染色体異常を評価し、S-9 の存在下では 1001、1385 および 2256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の検体に 3 時間暴露後、17 時間検体および S9 を含まない培地で培養後、染色体異常を評価した。

検体は DMSO に溶解して用いた。

1 濃度あたり 100 個の分裂中期像について 2 連で評価した。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次頁の表に示した。

実験 1 および 2 とも S-9 の非存在下および存在下のいずれにおいても、染色体異常細胞の発生頻度に対する検体による影響は認められなかった。

一方、陽性対照ではいずれの条件においても染色体異常細胞数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において、染色体異常誘発性は有しないものと判断された。

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

表 実験 1 結果

処理	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S-9	処理時間	回収時間	分裂指数	染色体異常細胞数	
						ギャップ 含む	ギャップ 除く
溶媒対照	0	-	3	17	11.4	2	2
検体	739.2				9.5	0	0
	1444				8.5	3	1
	2256				7.5	2	1
NOQ	5				-	27	19***
溶媒対照	0	+	3	17	14.8	2	1
検体	378.5				12.4	1	1
	924.1				11.1	0	0
	2256				9.3	3	2
CPA	6.25				-	61	45***

*** : $p < 0.001$ (Fisher exact test)

NOQ : 4-ニトロキノリン1-オキシド

CPA : シクロホスファミド

表 実験 2 結果

処理	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S-9	処理時間	回収時間	分裂指数	染色体異常細胞数	
						ギャップ 含む	ギャップ 除く
溶媒対照	0	-	20	0	7.5	1	1
検体	320.9				7.6	0	0
	377.5				4.8	2	1
	723.2				4.0	2	1
NOQ	2.5				-	36	34***
溶媒対照	0	+	3	17	10.4	0	0
検体	1001				12.4	3	0
	1385				9.4	3	3
	2256				8.3	3	2
CPA	3.125				-	41	36***

*** : $p < 0.001$ (Fisher exact test)

NOQ : 4-ニトロキノリン1-オキシド

CPA : シクロホスファミド

(5) () のチャイニーズハムスターV79細胞を
用いた HPRT 前進突然変異試験 (毒性資料 No. M5)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2003年

検体：

検体純度： %

試験方法： 4×10^6 個のV79細胞を培養液中に接種して16~24時間培養した。接着後、DMSOに溶解した検体を16~5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1回目試験)または16~4000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2回目試験)の最終濃度で、交換した培養液に添加し、代謝活性化(+S9)および非活性化(-S9)条件でそれぞれ5時間暴露した。暴露終了後、単層の細胞をPBSで洗浄しトリプシン処理した…①。①から、シャーレ(培地5mL)3枚にそれぞれ200個の細胞を接種し、6~8日間培養後コロニー数を計数して、暴露直後の細胞毒性を判定した(暴露直後の細胞生存率)。また、フラスコ(培地20mL)に①から 1.5×10^6 個の細胞を接種し、細胞増殖と誘発変異株の発現のために6日間培養した(3日間培養後に別のフラスコに再接種して継代した)…②(発現期間)。変異株選抜のため、6-チオグアニン(6-TG)を10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含有し、ヒポキサンチン無含有の培地20mLを入れた8つのシャーレに②からそれぞれ 3×10^5 個の細胞を接種し、6~8日間培養しコロニー数を計数した(6-TG耐性コロニー数)。また、3つのシャーレ(培地5mL)に②の細胞200個をそれぞれ接種し、6~8日間培養後コロニー数を計数した(コロニー形成率測定用)。同様の条件で無処理対照および溶媒対照を設けた。

各暴露濃度毎に2つのフラスコを用いた。また、各条件において試験は2回実施した。

各時点の細胞数やコロニー数から以下のパラメータを計算した。

発現期間中の細胞増殖速度

$$= 3 \text{ 日間培養終了時細胞数} \times 6 \text{ 日間培養終了時細胞数}$$

コロニー形成能(CE)(%)

$$= (\text{発現期間終了後のシャーレ当たり平均コロニー数} / 200) \times 100$$

変異の頻度(細胞 10^6 当たりの6-TG耐性コロニー数)

$$= \text{総変異コロニー数} / (\text{評価したプレート数} \times 3 \times 10^5 \times \text{CE})$$

用量設定根拠；

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：結果を次表に示す。

代謝非活性化条件；4000 μ g/mL 以上の濃度では検体の沈殿が認められた。5000 μ g/mL における評価はできなかった。

突然変異実験の陰性対照におけるコロニー形成能は、62.8%および 89.3%であり、コロニー形成能は良好であった。

陰性対照および溶媒対照での変異体出現頻度はすべて正常な範囲内であった。陽性対照 EMS は突然変異コロニーの顕著な増加を示した。

検体処理による変異コロニー出現頻度の有意な上昇は認められなかった。

代謝活性化条件；5000 μ g/mL の濃度では検体の沈殿が認められた。

突然変異実験の陰性対照における絶対コロニー形成能は、59.7%および 70.7%であり、コロニー形成能は良好であった。

陰性対照および溶媒対照における変異体出現頻度はいずれも正常な範囲内であった。陽性対照の DMBA はいずれの試験においても突然変異コロニーの顕著な増加を示した。

検体処理による変異コロニー出現頻度の有意な上昇は認められなかった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で変異原性は認められなかった。

表 試験結果

	薬剤	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 mix	暴露直後の 細胞生存率 ^a	発現期間中の 細胞増殖速度 ^a	コロニー 形成能(%)	変異 コロニー数	変異の 頻度
1 回目 試験	陰性対照	0	-	77.9	144.3	89.3	1.5	0.9
	溶媒対照	0		100.0	100.0	109.5	1.5	0.7
	陽性対照 EMS	900		43.9	34.4	16.1	206.0	601.3*
	検体	16		137.2	217.3	87.7	2.0	1.1
		50		96.6	149.6	110.3	4.5	1.8
		160		139.8	139.3	69.7	1.0	0.6
		500		158.5	168.3	105.1	5.5	2.3*
		1600		165.0	92.9	86.9	3.0	1.7
	5000	R	R	R	R	R		
2 回目 試験	陰性対照	0	-	96.2	90.5	62.8	3.0	2.1
	溶媒対照	0		100.0	100.0	57.8	1.5	1.2
	陽性対照 EMS	900		14.8	41.9	44.3	325.0	329.2*
	検体	16		86.2	58.3	34.5	1.0	1.3
		50		79.3	36.3	30.2	1.0	1.4
		160		88.3	41.8	53.3	3.0	2.4
		500		61.4	35.4	34.6	1.5	1.8*
		1000		74.6	28.4	34.3	2.0	2.4
	2000	130.4	36.5	54.4	2.5	2.5		
	4000	122.5	26.7	49.1	1.0	1.0		
1 回目 試験	陰性対照	0	+	103.4	57.5	70.7	2.0	1.4
	溶媒対照	0		100.0	100.0	68.9	1.5	0.9
	陽性対照 DMBA	20		63.3	62.3	71.1	130.5	80.8*
	検体	16		83.5	104.0	48.7	1.5	1.3
		50		84.7	113.3	55.5	2.5	1.9
		160		99.1	53.1	58.2	2.5	1.8
		500		103.1	65.1	89.7	1.5	0.7
		1600		107.2	69.1	77.6	1.0	0.6
	5000	R	R	R	R	R		
2 回目 試験	陰性対照	0	+	115.6	89.3	59.7	1.0	0.7
	溶媒対照	0		100.0	100.0	13.1	1.0	3.4
	陽性対照 DMBA	20		47.6	39.1	51.9	88.5	71.0*
	検体	16		96.4	49.7	18.2	1.5	3.4
		50		112.3	67.1	19.0	1.0	2.3
		160		93.5	69.1	19.8	1.0	2.2
		500		90.3	37.4	23.1	1.5	2.7
		1000		95.1	47.7	37.0	1.0	1.2
	2000	129.7	32.9	38.5	1.5	1.7		
	4000	128.9	21.2	37.4	1.0	1.2		

表中の数字は2反復の平均

a : 対照群に対する割合(%)

EMS : メタンスルホン酸エチル

DMBA : ジメチルベンズアントラセン

R : 検体の沈殿のため測定できず

* : $p < 0.05$ (Dunnett Test、変異の頻度についてのみ実施。報告書では1回目試験と2回目試験を合わせて統計解析している。上表ではその解析結果を両試験の結果の欄に有意差を示す記号を付して記した。)

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。

C. 製剤を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) 41.7%フロアブルのラットを用いた急性経口毒性試験 (毒性資料 No. 製1)

試験実施機関：
[GLP]
報告書作成年：2010年

検体組成：フルオピラム 41.7% フロアブル

供試動物：Hsd Cpb: WU 系 Wistar ラット 各段階1群雌3匹
投与開始時約8~12週齢、体重 171~195g

観察期間：14日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を水道水に懸濁し、10mL/kgの投与容量で、単回強制経口投与した。動物は投与16~24時間前から投与2~4時間後まで絶食させた。

観察・検査項目：投与当日は数回、以降毎日1回以上一般症状を観察し、生死を確認した。投与直前および投与8、15日目に体重を測定した。全動物について剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	2000
LD ₅₀ (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2時間後から発現、投与6時間後に消失
毒性兆候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	—
死亡例が認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000

死亡例は認められなかった。

一般症状として、運動量の減少が認められた。

体重に投与の影響はみられなかった。

剖検で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。

(2) 41.7%フロアブルのラットを用いた急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 製2)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2010年

検体組成：フルオピラム 41.7% フロアブル

供試動物：Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系ラット 1群雌雄各5匹

投与開始時 雄8週齢、雌9週齢

投与開始時体重 雄282.2g~298.5g、雌212.0g~247.3g

観察期間：14日間

投与方法：検体をリント布に塗布して刈毛したラット背部の皮膚に貼付し、固定した。24時間後、リント布を除き、残った検体を微温湯で除去した。

観察・検査項目：投与当日は数回、以降は毎日1回一般症状を観察し、生死を確認した。投与直前および投与3、7および14日目に体重を測定した。全動物について剖検した。

結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	雌雄；2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄；>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	臨床症状および皮膚反応は認められなかった
毒性兆候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000

投与の影響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。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) 41.7%フロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(毒性資料 No. 製3)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2010年

検体組成：フルオピラム 41.7% フロアブル
・組成 フルオピラム原体；41.7%
水、界面活性剤等；58.3%

供試動物：NZW系(Yac:NZW(KBL))ウサギ 1群雄3匹
投与開始時 16週齢、体重 2.65 kg～2.80 kg

観察期間：72時間

投与方法：検体 0.5mL をリント布(2.5cm×2.5cm)に塗布して刈毛したウサギ背部の皮膚に適用し、投与部位全体をガーゼで覆い、粘着性伸縮包帯で固定し4時間貼付した。
暴露終了後、全ての被覆物を取り除き、皮膚に残った検体を微温湯で除去した。

観察項目：暴露終了1時間、24時間、48時間及び72時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draizeの評価基準に従って評価した。

結果：

動物	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	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0

紅斑・痂皮及び浮腫の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

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

(2) 41.7%フロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験

(毒性資料 No.製4)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2010年

検体組成：フルオピラム 41.7% フロアブル
・組成 フルオピラム原体；41.7%
水、界面活性剤等；58.3%

供試動物：NZW系(Yac:NZW(KBL))ウサギ 1群雄各3匹
投与開始時 16週齢、体重 2.52 kg～2.90 kg

観察期間：72時間

投与方法：非洗眼群では、右眼の下眼瞼を眼球から穏やかに引き離し、検体0.1mLを結膜嚢に適用した。約1秒間、上下の眼瞼を合わせ検体の流出を防いだ。左眼は対照として扱った。

洗眼群では、同様に検体を0.1mL右眼に処理し、処理30秒後に注射用水25mLで30秒間洗眼した。左眼は洗眼のみ行った。

観察項目：適用後1時間、24時間、48時間及び72時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draizeの評価基準に従って採点した。

結 果：

項 目				最高 評点	適用後時間				
					1時間	24時間	48時間	72時間	
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	1	0	0	0	
			浮 腫	4	1	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	1	0	0	0	
			浮 腫	4	1	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	1	0	0	0	
			浮 腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
合 計				330	12	0	0	0	
平 均				110	4	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				110	0	0	0	0	

非洗眼群では軽度の結膜発赤および浮腫が適用後1時間目に全動物で認められたが、何れも適用後24時間目には消失した。

洗眼群では、すべての観察時間において眼刺激性は認められず、洗眼効果が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において、検体はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性を有するものと判断された。

3. 皮膚感作性

(1) 41.7%フロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(毒性資料 No. 製5)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2010年

検体組成：フルオピラム 41.7% フロアブル
・組成 フルオピラム原体；41.7%
水、界面活性剤等；58.3%

供試動物：Slc:Hartley 雄モルモット 1群20匹(投与群)、10匹(対照群)
投与開始時5週齢、体重330～379g

観察期間：約4週間

試験方法：[Buehler法]

投与量設定根拠：

検体の3.13、6.25、12.5、25、50%及び100%注射用水懸濁液で皮膚一次刺激性を試験した結果、全試験濃度で紅斑および浮腫等の皮膚反応は認められなかった。従って、感作、惹起とも100%検体とした。

感作；肩部位を刈毛し、検体を原液のまま0.2mL、6時間閉塞貼付した。6時間後、適用部位を微温湯で清拭した。初回感作後7および14日に同様に処置した。

惹起；腹側部を刈毛し、最終感作後14日に検体を原液のまま0.2mL、6時間閉塞貼付した。6時間後、適用部位を微温湯で清拭した。

観察項目：惹起24及び48時間後に適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察し、以下の基準に従って評点した。

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

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： 各観察時間において感作反応が認められた動物数を下表に示す。

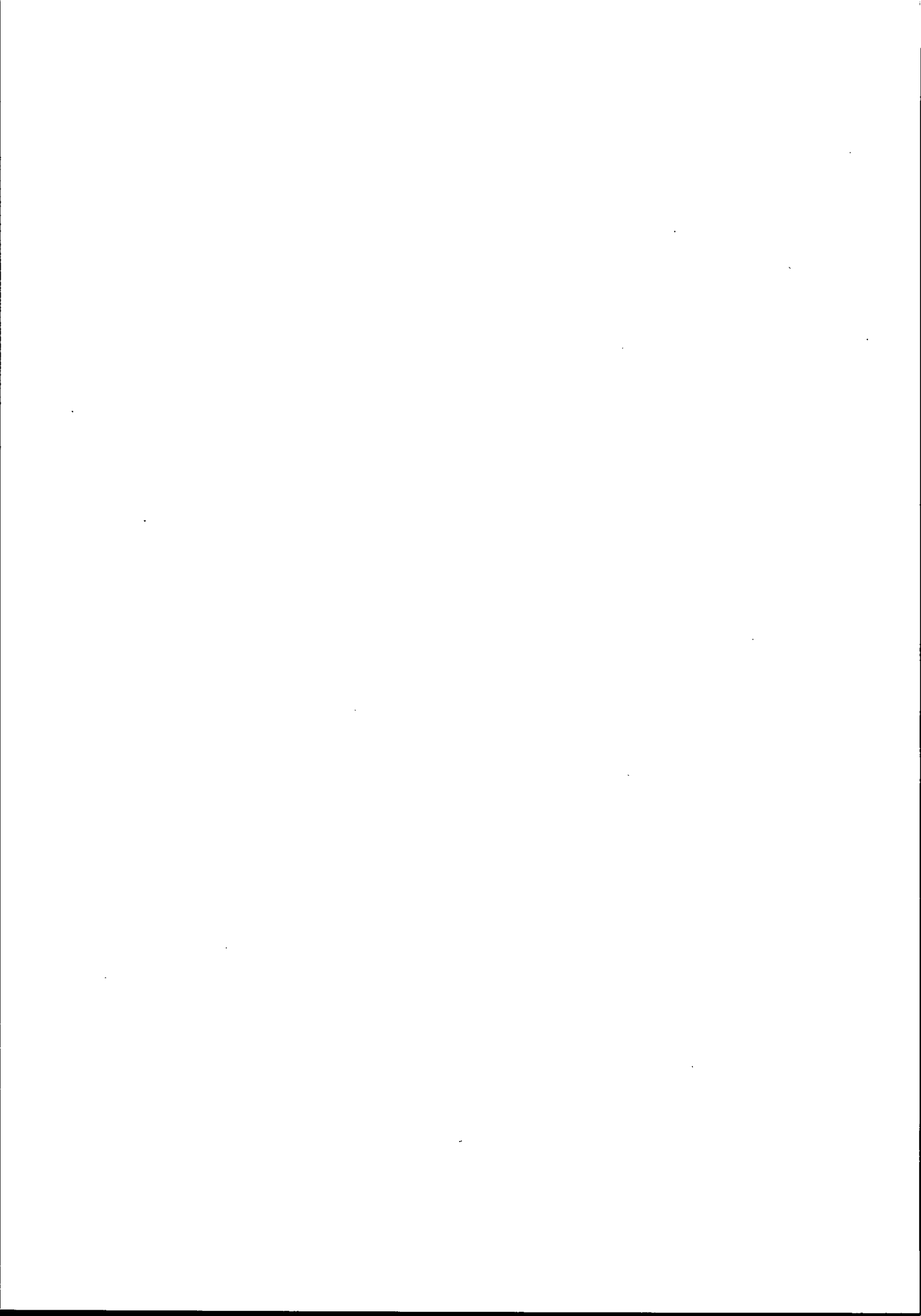
群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)	
				24 時間後				48 時間後				24 時間	48 時間
				皮膚反応評点									
感作	惹起		0	1	2	3	0	1	2	3			
検体	検体原液	検体原液	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
		注射用水	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
陰性対照	注射用水	検体原液	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		注射用水	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
陽性対照 ^{a)}	1.0% DNCB	1.0% DNCB	10	0	0	4	6	0	0	4	6	100	100
		オリーブオイル	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

a : 本試験施設で同時期に実施した陽性対照試験結果 (2009年8月21日~9月20日)
DNCB : 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

検体処理群において、皮膚反応は認められなかった。

一方、同時期に実施した陽性対照試験では、DNCBの感作率は100%であった。

以上の結果から、検体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

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																														
代-1	動物代謝 吸収、分布、代謝、排泄	ラット	胆汁排泄/単回経口投与 5mg/kg、雄 (試験群1) 投与48時間後に屠殺 単回経口投与 5mg/kg、雄雌 (試験群2,3) 250mg/kg、雄雌 (試験群4,5) 投与168時間後に屠殺 反復経口投与 ^{a)} 5mg/kg、雄 (試験群6) 最終投与168時間後に屠殺 ^{a)} 14日間連続して非標識化合物を1日1回経口投与した後、標識化合物を1回経口投与 尿、胆汁、糞、血漿を経時的に採取。 屠殺後に赤血球、血漿、臓器及び組織 ^{b)} 、皮膚、カーカス、胃腸管を採取。 ^{b)} 試験群2-6の脾臓、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪、副腎、精巣、卵巣、子宮、骨格筋、大腿骨、心臓、肺、脳、甲状腺	<p><吸収率、試験群1> 吸収率は投与量の93.55%で、投与放射能はほぼ完全に吸収された。</p> <p><血漿中動態、試験群2-6> 血漿中薬物動態パラメータ/t_{max}(時間)、C_{max}($\mu\text{g/g}$)、$t_{1/2\text{ elim}}$(時間)、$AUC_{0-\infty}$($\mu\text{g/g}\times\text{時間}$)を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th colspan="2">5/単回</th> <th colspan="2">250/単回</th> <th>5/反復</th> </tr> <tr> <th>性</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t_{max}</td> <td>15.0</td> <td>11.2</td> <td>34.5</td> <td>41.9</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>1.54</td> <td>2.16</td> <td>60.9</td> <td>62.2</td> <td>1.54</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2\text{ elim}1}$</td> <td>3.9</td> <td>16.2</td> <td>4.8</td> <td>4.8</td> <td>4.6</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2\text{ elim}2}$</td> <td>30.9</td> <td>53.0</td> <td>23.6</td> <td>29.0</td> <td>36.8</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$</td> <td>107</td> <td>148</td> <td>5680</td> <td>7060</td> <td>80</td> </tr> </tbody> </table> <p><臓器及び組織への分布、試験群2-6> 試験終了時の放射能濃度は、いずれの試験群においても肝臓及び腎臓で最も高かった。</p> <p><代謝> 胆汁中には 試験群2-6の尿中には 糞中には</p> <p><排泄> 試験終了時まで胆汁排泄群では投与量の89.53%、他の試験群では90.59-99.30%が排泄された。試験終了時の放射能分布(投与量に対する%)を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th colspan="2">5/単回</th> <th colspan="2">250/単回</th> <th>5/反復</th> </tr> <tr> <th>性</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>7.29</td> <td>38.25</td> <td>45.27</td> <td>35.70</td> <td>35.53</td> </tr> <tr> <td>胆汁</td> <td>78.54</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>3.70</td> <td>53.06</td> <td>46.58</td> <td>63.60</td> <td>57.12</td> </tr> <tr> <td>体内</td> <td>10.88</td> <td>3.56</td> <td>5.91</td> <td>2.86</td> <td>3.72</td> </tr> </tbody> </table>	mg/kg	5/単回		250/単回		5/反復	性	雄	雌	雄	雌	雄	t_{max}	15.0	11.2	34.5	41.9	0.8	C_{max}	1.54	2.16	60.9	62.2	1.54	$t_{1/2\text{ elim}1}$	3.9	16.2	4.8	4.8	4.6	$t_{1/2\text{ elim}2}$	30.9	53.0	23.6	29.0	36.8	$AUC_{0-\infty}$	107	148	5680	7060	80	mg/kg	5/単回		250/単回		5/反復	性	雄	雌	雄	雌	雄	尿	7.29	38.25	45.27	35.70	35.53	胆汁	78.54	-	-	-	-	糞	3.70	53.06	46.58	63.60	57.12	体内	10.88	3.56	5.91	2.86	3.72	(2008年)	代-16
mg/kg	5/単回		250/単回		5/反復																																																																															
性	雄	雌	雄	雌	雄																																																																															
t_{max}	15.0	11.2	34.5	41.9	0.8																																																																															
C_{max}	1.54	2.16	60.9	62.2	1.54																																																																															
$t_{1/2\text{ elim}1}$	3.9	16.2	4.8	4.8	4.6																																																																															
$t_{1/2\text{ elim}2}$	30.9	53.0	23.6	29.0	36.8																																																																															
$AUC_{0-\infty}$	107	148	5680	7060	80																																																																															
mg/kg	5/単回		250/単回		5/反復																																																																															
性	雄	雌	雄	雌	雄																																																																															
尿	7.29	38.25	45.27	35.70	35.53																																																																															
胆汁	78.54	-	-	-	-																																																																															
糞	3.70	53.06	46.58	63.60	57.12																																																																															
体内	10.88	3.56	5.91	2.86	3.72																																																																															

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																													
代-2	動物代謝 吸収、分布、代謝、排泄	ラット	胆汁排泄/単回経口投与 5mg/kg、雄 (試験群2) 投与48時間後に屠殺 単回経口投与 5mg/kg、雄雌 (試験群1,3) 投与168時間後に屠殺 尿、胆汁、糞、血漿を経時的に採取。 屠殺後に赤血球、血漿、臓器及び組織 ^{a)} 、皮膚、カーカス、胃腸管を採取。 ^{a)} 試験群2-6の脾臓、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪、副腎、精巣、卵巣、子宮、骨格筋、大腿骨、心臓、肺、脳、甲状腺	<p><吸収率、試験群2> 吸収率は投与量の97.66%で、投与放射能はほぼ完全に吸収された。</p> <p><血漿中動態、試験群1,3> 血漿中薬物動態パラメータ/t_{max}(時間)、C_{max}($\mu\text{g/g}$)、$t_{1/2\text{ elim}}$(時間)、$AUC_{0-\infty}$($\mu\text{g/g}\times\text{時間}$)を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th colspan="2">5/単回</th> </tr> <tr> <th>性</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t_{max}</td> <td>0.7</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>1.79</td> <td>1.43</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2\text{ elim}1}$</td> <td>11.2</td> <td>9.8</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2\text{ elim}2}$</td> <td>55.9</td> <td>72.9</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$</td> <td>22</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table> <p><臓器及び組織への分布、試験群1,3> 試験終了時の放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで赤血球、腎臓が続いた。</p> <p><代謝> 胆汁中には 尿中の 糞中には</p> <p><排泄> 試験終了時まで胆汁排泄群では投与量の99.51%、他の試験群では98%以上が排泄された。試験終了時の放射能分布(投与量に対する%)を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th colspan="3">5/単回</th> </tr> <tr> <th>性</th> <th>雄</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>10.40</td> <td>45.44</td> <td>60.44</td> </tr> <tr> <td>胆汁</td> <td>86.81</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>2.30</td> <td>53.04</td> <td>39.49</td> </tr> <tr> <td>体内</td> <td>0.361</td> <td>0.501</td> <td>0.332</td> </tr> </tbody> </table>	mg/kg	5/単回		性	雄	雌	t_{max}	0.7	3.3	C_{max}	1.79	1.43	$t_{1/2\text{ elim}1}$	11.2	9.8	$t_{1/2\text{ elim}2}$	55.9	72.9	$AUC_{0-\infty}$	22	37	mg/kg	5/単回			性	雄	雄	雌	尿	10.40	45.44	60.44	胆汁	86.81	-	-	糞	2.30	53.04	39.49	体内	0.361	0.501	0.332	(2008年)	代-27
mg/kg	5/単回																																																		
性	雄	雌																																																	
t_{max}	0.7	3.3																																																	
C_{max}	1.79	1.43																																																	
$t_{1/2\text{ elim}1}$	11.2	9.8																																																	
$t_{1/2\text{ elim}2}$	55.9	72.9																																																	
$AUC_{0-\infty}$	22	37																																																	
mg/kg	5/単回																																																		
性	雄	雄	雌																																																
尿	10.40	45.44	60.44																																																
胆汁	86.81	-	-																																																
糞	2.30	53.04	39.49																																																
体内	0.361	0.501	0.332																																																

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代-3	動物代謝 定量的全身オートラジオグラフィ	ラット	単回経口投与 3mg/kg、雄雌 投与1、4、8、24、48、72、120、168時間後に屠殺 尿、糞、呼気を経時的に採取。	<臓器及び組織への分布> 投与放射能は体内に広く分布し、雌の鼻粘膜及び陰核腺では48時間後に、他の臓器及び組織では24時間後までに最高濃度に達し、その後、減少した。試験期間を通じて胃腸管、肝臓、腎臓、陰核腺、鼻粘膜で比較的高い放射能濃度が認められた。 <排泄> 168時間後までに投与量の約94%が排泄された。雌雄とも糞排泄の割合のほうが尿排泄よりも高かった。48時間後までの呼気への排泄はわずか(0.1%未満)であった。	(2008年)	代-37
代-4	動物代謝 定量的全身オートラジオグラフィ	ラット	単回経口投与 3mg/kg、雄 4.3mg/kg、雌 投与1、4、8、24、48、72、120、168時間後に屠殺 尿、糞、呼気を経時的に採取。	<臓器及び組織への分布> 投与放射能は体内に広く分布し、雌の腎臓及び腎周囲脂肪では4時間後に、他の臓器及び組織では1時間後に最高濃度に達し、その後、減少した。試験期間を通じて胃腸管、肝臓、腎臓、鼻粘膜で比較的高い放射能濃度が認められた。 <排泄> 168時間後までに投与量の約99%(雄)及び約95%(雌)が排泄された。雄では168時間後に屠殺した1動物を除いて糞排泄の割合のほうが尿排泄よりも高く、雌では尿排泄の割合のほうが高かった。48時間後までの呼気への排泄はわずか(1.1%未満)であった。	(2008年)	代-43
代-5	動物代謝 臓器及び組織における代謝	ラット	単回経口投与 5mg/kg、雄雌 投与1、4、24時間後に屠殺 尿、血漿、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪、皮膚、カーカス(血球を含む)、胃腸管(糞を含む)を採取。	<臓器及び組織への分布> 投与放射能は速やかに分布し、雌の腎周囲脂肪では4時間後に、他の臓器及び組織では1時間後に最高濃度を示した。放射能濃度は雌雄とも腎周囲脂肪で最も高く、次いで肝臓で高かった。体内の放射能は速やかに減少し、24時間後までに1時間後の濃度の約73-93%が消失した。 <代謝> 尿中には 血漿中には親化合物[P] 投与量の0.1%を超えて検出された。 肝臓中には親化合物[P] 1%を超えて検出された。	(2008年)	代-49

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代-5 続き				腎臓中には親化合物[P]、 0.1%を超えて検出された。 腎周囲脂肪中には親化合物[P] 0.1%を超えて検出された。 <排泄> 尿には投与24時間後までに投与量の28.69% (雄)及び43.06%(雌)が排泄された。		
代-6	植物代謝	ぶどう	500g/Lフロアブルを水で希釈し、合計500g a.i./ha相当で3回散布した(100+200+200g a.i./ha)。 2回処理後に葉を、3回処理18日後に果実を、その1日後に葉を採取した。	<総放射能残留量> TRRは果実で1.86mg/kg、2回処理直後の葉で28.55mg/kg、果実収穫後の葉で48.06mg/kgであった。 <代謝> 親化合物[P]は果実でTRRの97.6%(1.82 mg/kg)、2回処理直後の葉で98.2%(28.03 mg/kg)、果実収穫後の葉で91.8%(44.11 mg/kg)であった。 。果実には 。果実収穫後の葉には	(2006年)	代-57
代-7	植物代謝	ぶどう	500g/Lフロアブルを水で希釈し、合計500g a.i./ha相当で3回散布した(100+200+200g a.i./ha)。 2回処理後に葉を、3回処理18日後に果実を、その1日後に葉を採取した。	<総放射能残留量> TRRは果実で1.70mg/kg、2回処理直後の葉で64.18mg/kg、果実収穫後の葉で42.66mg/kgであった。 <代謝> 親化合物[P]は果実でTRRの95.8%(1.63 mg/kg)、2回処理直後の葉で95.7%(61.39 mg/kg)、果実収穫後の葉で91.3%(39.00 mg/kg)であった。 。果実には 。2回処理後の葉及び果実収穫後の葉には	(2006年)	代-60

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代-8	植物代謝	ばれいしよ	500g/Lフロアブルを水で希釈し、合計500g a.i./ha相当で3回散布した(167g a.i./ha×3回)。 3回処理51日後に塊茎及び葉を採取した。	<総放射能残留量> TRRは塊茎で0.008mg/kg、葉で47.64mg/kgであった。 <代謝> 親化合物[P]は塊茎でTRRの68.8%(0.006 mg/kg)、葉で98.0%(46.69 mg/kg)であった。	(2007年)	代-63
代-9	植物代謝	ばれいしよ	500g/Lフロアブルを水で希釈し、合計500g a.i./ha相当で3回散布した(167g a.i./ha×3回)。 3回処理51日後に塊茎及び葉を採取した。	<総放射能残留量> TRRは塊茎で0.012mg/kg、葉で21.67mg/kgであった。 <代謝> 親化合物[P]は塊茎でTRRの23.2%(0.003mg/kg)、葉で98.1%(21.26 mg/kg)であった。	(2007年)	代-66
代-10	植物代謝	いんげんまめ	500g/Lフロアブルを水で希釈し、合計500g a.i./ha相当で2回散布した(250g a.i./ha×2回)。 2回処理4日後に未成熟豆(莢全体)及び葉を、2回処理29日後に成熟豆(莢無し)、乾燥豆(莢無し)及び茎葉を採取した。	<総放射能残留量> TRRは未成熟豆で1.40mg/kg、葉で36.66mg/kg、成熟豆で0.07mg/kg、乾燥豆で0.12mg/kg、茎葉で16.55mg/kgであった。 <代謝> 親化合物[P]は未成熟豆でTRRの93.9%(1.31 mg/kg)、葉で93.8%(34.39mg/kg)、成熟豆で11.4%(0.008mg/kg)、乾燥豆で12.6%(0.015mg/kg)、茎葉で90.2%(14.94mg/kg)であった。 未成熟豆には 成熟豆及び乾燥豆における 葉及び茎葉には	(2006年)	代-69

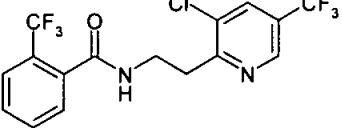
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代-11	植物代謝	いんげん まめ	500g/Lフロアブルを水で希釈し、合計500g a.i./ha相当で2回散布した(250g a.i./ha×2回)。 2回処理4日後に未成熟豆(莢全体)及び葉を、2回処理29日後に成熟豆(莢無し)、乾燥豆(莢無し)及び茎葉を採取した。	<総放射能残留量> TRRは未成熟豆で3.88mg/kg、葉で38.53mg/kg、成熟豆で0.17mg/kg、乾燥豆で0.31mg/kg、茎葉で19.02mg/kgであった。 <代謝> 親化合物[P]は未成熟豆でTRRの99.3%(3.86 mg/kg)、葉で92.3%(35.53 mg/kg)、成熟豆で4.8%(0.008 mg/kg)、乾燥豆で5.7%(0.018 mg/kg)、茎葉で87.1%(16.56mg/kg)であった。 未成熟豆には 成熟豆及び乾燥豆における 。葉及び茎葉には	(2008年)	代 -73
代-12	植物代謝	赤ピーマン (固形培地及び培養液で栽培)	500g/Lフロアブルを水で希釈し、5mg a.i./植物体で1回灌注処理した：通常処理区。 20mg a.i./植物体で1回灌注処理した：過剰処理区。 処理33日後に茎葉を、55-96日後に果実を、97日後に茎葉を採取した。	<総放射能残留量> TRRは通常処理区の果実で0.038 mg/kg、茎葉(果実収穫後)で3.540 mg/kgであった。 <代謝> 親化合物[P]は通常処理区の果実でTRRの48.9%(0.019 mg/kg)、茎葉で64.0%(2.266 mg/kg)であった。 通常処理区の果実には 。通常処理区の茎葉には	(2008年)	代 -77

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代-13	植物代謝	赤ピーマン (固形培地及び培養液で栽培)	500g/Lフロアブルを水で希釈し、5mg a.i./植物体で1回灌注処理した：通常処理区。 20mg a.i./植物体で1回灌注処理した：過剰処理区。 処理33日後に茎葉を、55-96日後に果実を、97日後に茎葉を採取した。	<総放射能残留量> TRRは通常処理区の果実で0.060mg/kg、茎葉(果実収穫後)で2.344mg/kgであった。 <代謝> 親化合物[P]は通常処理区の果実でTRRの16.2%(0.010 mg/kg)、茎葉で70.1%(1.643 mg/kg)であった。 通常処理区の果実には 通常処理区の茎葉には	(2008年)	代-81
代-14	好氣的土壤中動態	4種類の土壌 沙質壤土 砂壤土 壤土 埴土	処理量：0.67mg a.i./kg 試験温度：20℃ 試験期間：121日間	<代謝分解> 試験終了時に親化合物[P]は処理放射能量の57.3-76.1%残存した。 未抽出放射能は時間の経過と共に増加し、試験終了時に10.1-13.8%であった。 <推定半減期> 親化合物[P] 165 - 339日	(2008年)	代-85
代-15	好氣的土壤中動態	4種類の土壌 沙質壤土 砂壤土 砂壤土 埴土	処理量：0.67mg a.i./kg 試験温度：20℃ 試験期間：128日間	<代謝分解> 試験終了時に親化合物[P]は処理放射能量の56.5-81.0%残存した。 未抽出放射能は時間の経過と共に増加し、試験終了時に8.6-15.1%であった。 <推定半減期> 親化合物[P] 162 - 464日	(2008年)	代-90

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代-16	好氣的土壤中動態	2種類の土壤 沙質壤土 砂壤土	処理量: 0.11mg a.i./kg 試験温度: 25℃ 試験期間: 365日間	<代謝分解> 親化合物[P]は処理放射エネルギーの59.9-71.2%残存した。 未抽出放射能は最高9.4-14.9%であった。土壤抽出物中には親化合物[P]の他に <推定半減期> 親化合物[P] 484-922日	(2008年)	代-95
代-17	嫌氣的土壤中動態	1種類の土壤 沙質壤土	処理量: 0.166mg a.i./kg 試験温度: 20℃ 試験期間: 148日間 処理後28日まで好気条件でインキュベートした後、処理後148日まで嫌気条件でインキュベートした。	<代謝分解> 試験終了時に親化合物[P]は処理放射エネルギーの86.1-88.8%残存した。 未抽出放射能は処理後0-58日に3.4-8.1%、86日に12.2-12.9%、120及び148日に4.2-4.9%であった(処理後120及び148日のみ過酷抽出後の数値)。水相及び土壤抽出物には親化合物[P]の他に	(2007年)	代-99
代-18	加水分解動態	滅菌緩衝液	pH: 4, 7, 9 試験濃度: 1mg/L 試験温度: 50℃ 試験期間: 5日間	<分解> いずれのpHにおいても親化合物[P]は処理放射エネルギーの94%以上残存した。pH4において。pH7及び9では	(2006年)	代-103
代-19	水中光分解動態	滅菌緩衝液	pH: 7 試験濃度: 1mg/L 試験温度: 25℃ 光源: キセノンランプ 光強度: 516W/m ² (標識) 521W/m ² (標識) (290-800nm) 試験期間: 13日間	<分解> 試験終了時に親化合物[P]は処理放射エネルギーの63.9-71.5%残存した。 <推定半減期> 標識: 21.0日 [109.6日*] 標識: 25.0日 [131.8日*] *太陽光換算(東京、春季)、申請者が算出	(2008年)	代-105
代-20	水中光分解動態	滅菌自然水	pH: 8.1 試験濃度: 1mg/L 試験温度: 25℃ 光源: キセノンランプ 光強度: 851W/m ² (300-800nm) 試験期間: 8日間	<分解> 試験終了時に親化合物[P]は処理放射エネルギーの83.6-84.4%残存した。 <推定半減期> 標識及び 標識: 21.2日 [182.5日*] *太陽光換算(東京、春季)、申請者が算出	(2007年)	代-109

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代-21	土壌吸着性	5種類の 非火山灰 土壌 砂壌土 沖積土 壤土 壤質砂土 埴壌土	試験濃度： 0.01-1.0mg/L 試験温度：20℃ 土壌水比：1/4 平衡化時間：48時間	<吸着係数> $K_F^{ads} = 2.941 - 6.825 \text{ mL/g}$ $K_F^{ads}_{oc} = 233.2 - 399.7 \text{ mL/g}$	(2005年)	代 -114
代-22	土壌吸着性	1種類の 火山灰 土壌 砂壌土	試験濃度： 0.01-1.0mg/L 試験温度：25℃ 土壌水比：1/10 平衡化時間：48時間	<吸着係数> $K_F^{ads} = 14.464 \text{ mL/g}$ $K_F^{ads}_{oc} = 336 \text{ mL/g}$	(2009年)	代 -117
代-23	生物濃縮性	ブルキル	6.0、60μg/L 流水式 28日間取り込み 14日間排泄	<濃縮係数> BCF _{ss} 18 (魚体全体)	(2008年)	代 -120

<代謝分解物一覧>

記号	由来	名称	化学名	構造式
P	親化合物	フルオピラム AE C656948	N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}- α,α,α -トリフルオロ- <i>o</i> -トルアミド*	

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	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	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	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	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	化学名	構造式

1 動物代謝試験

1) ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME、)

(資料No. 代-1)

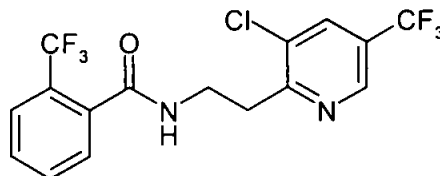
試験機関 :

報告書作成年 : 2008 年 [GLP 対応]

供試標識化合物

標識フルオピラム

構造式 :



* : 標識位置を示す()

化学名 ; N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}- α,α,α -トリフルオロ-L-トリプトファン

比放射能 ; 3.85MBq/mg (104.15mCi/g)

放射化学的純度 ;

標識位置の設定理由 :

【方法】

1. 供試動物

ウィスター系ラット

試験開始時の齢 : 雄 8-9週齢、雌 9-11週齢

平均体重 : 雄 194-211g、雌 197-200g (投与時または屠殺時)

表1に示すとおり各試験群につき雄4-5匹または雌4匹を供試した。試験群1(胆汁排泄、雄)では胆管にカニューレを挿入した動物を用いた。投与前に約7日間順化した。

表1 試験群

試験群	投与量 (mg/kg体重)	性/ 匹数	試験 期間 ^{a)}	採取試料/採取時点	
1	5	雄/5	48 時間	尿、胆汁、糞 : 経時 (表2)	
胆汁排泄 低用量単回経口				血液、胃腸管、皮膚、カーカス : 屠殺時	
2	5	雄/4	168 時間	尿、糞、血漿 : 経時 (表2)	
3		雌/4			
4		雄/4			
5		雌/4			
6	250	雄/4			血液、臓器・組織、胃腸管、皮膚、 カーカス : 屠殺時
6	5	雌/4			血液、臓器・組織、胃腸管、皮膚、 カーカス : 屠殺時

^{a)} 標識化合物を投与後から屠殺時までの経過時間。

^{b)} 14日間連続して非標識化合物を1日1回経口投与した後、標識化合物を1回経口投与。

2. 用量設定根拠及び投与

表1に示すとおり5mg/kg体重(低用量)または250mg/kg体重(高用量)の設定投与量で強制経口投与した。

低用量群の投与液は、標識化合物を0.5%トラガカント水溶液に懸濁して調製した。高用量群の投与液は、標識化合物と非標識化合物を混合して比放射能を0.077 MBq/mgとした後に、0.5%トラガカント水溶液に懸濁して調製した。

低用量単回経口投与の試験群1(胆汁排泄、雄)には各動物に投与液1mL(供試化合物約1mg)を投与し、試験群2(雄)及び3(雌)には各動物に投与液2mL(供試化合物約1mg)を投与した。高用量単回経口投与の試験群4(雄)及び5(雌)には各動物に投与液2mL(供試化合物約50mg)を投与した。低用量反復経口投与の試験群6(雄)には、非標識化合物または標識化合物をいずれも各動物に投与液2mL(供試化合物約1mg)で投与した(14日間連続して非標識化合物を1日1回経口投与し、15日目に標識化合物を1回経口投与)。

3. 試料採取

動物を個別に代謝ケージで飼育し、各動物から尿、胆汁(試験群1)、糞、血漿(試験群2-6)を複数時点に採取した(表2参照)。血漿は、尾静脈から血液を採取した後、血液を遠心分離して採取した。

また、試験群1は48時間後、他は168時間後に頸部血管を切断して屠殺し、血液、臓器・組織(試験群2-6)^{a)}、胃腸管、皮膚及びカーカスを採取した。血液を遠心分離して赤血球と血漿を分離した。

^{a)}脾臓、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪、副腎、精巣、卵巣、子宮、骨格筋、大腿骨、心臓、肺、脳、甲状腺。

表2 尿、胆汁、糞及び血漿の採取時期

試料	試験群	採取時点 (標識化合物の投与後時間)
尿	1	8, 24, 32, 48
	2-6	4, 8, 12*, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
胆汁	1	4, 8, 24, 32, 48
	2-6	24, 48
糞	1	24, 48
	2-6	24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
血漿	2-6	10分, 20分, 40分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 28, 32, 48, 52, 56, 72, 96, 120, 144, 152, 168

* 投与12時間後の尿試料は試験群2のみ採取した。

4. 試料調製及び分析

各試料の放射能を測定した。尿、胆汁及び糞抽出物(試験群 2-6 の 72 時間後までの試料)について、親化合物及び代謝物を同定及び定量した。血漿中濃度の推移を解析し、薬物動態パラメータを算出した。

(1) 糞の抽出

糞を、アセトニトリルで1回、アセトニトリル/水 (8/2, v/v)で1回、アセトニトリル/水/ぎ酸

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。

(80/18/2, v/v/v)で2回、アセトニトリル/水/アンモニア溶液 (2/1/1, v/v/v)で2回の順で抽出した。各抽出液を濃縮して合わせ、放射能の測定及び代謝物の分析に供した。

(2) 放射能の測定

尿、胆汁、糞抽出物及び血漿等の液体試料は液体シンチレーションカウンター(LSC)で直接放射能を測定した。小さな臓器(副腎、甲状腺、卵巣、子宮及び腎周囲脂肪等)は可溶化剤に溶解後、LSCで放射能を測定した。それ以外の固形試料はオキシダイザーで燃焼後、LSCで放射能を測定した。

(3) 代謝物の分析

標準物質とのコクロマトグラフィー(HPLC、TLC)により尿、胆汁及び糞抽出物中の親化合物及び代謝物を同定した。尿中の一部の代謝物及び胆汁中の主要な抱合体代謝物をHPLCで分離し、LC/MSにより同定した。胆汁から分離した抱合体代謝物は β -グルクロニダーゼ及びアリルスルファターゼと混合してインキュベートし、得られたアグリコンまたは分解物を分析して同定を確認した。

HPLCにより各化合物を定量した。

(4) 血漿中動態解析

ソフトウェアTOPFITを用いて、平均血漿中濃度(有効成分当量濃度)に対する血漿中濃度-時間曲線解析により以下のパラメータを計算した。3コンパートメントモデルにより計算した。

t_{max}	(時間)	最高濃度到達時間
C_{max}	($\mu\text{g/g}$)	最高濃度
$t_{1/2\text{ abs}}$	(時間)	吸収の半減期
$t_{1/2\text{ elim}}$	(時間)	消失の半減期 (最終半減期)
$AUC_{0-\infty}$	($\mu\text{g/g}\times\text{時間}$)	濃度-時間曲線下面積 (時間 0 から無限大まで外挿)
MRT_{tot}	(時間)	平均滞留時間 (時間 0 から無限大まで外挿)
MRT_{abs}	(時間)	吸収の平均滞留時間
MRT_{disp}	(時間)	体内動態の平均滞留時間

【結果】

1. 排泄及び放射能収支

試験終了時の排泄物及び動物体内における放射能分布を表3に、排泄放射能の推移を表4にそれぞれ示す。

試験群1(胆汁排泄、雄)の主要排泄経路は胆汁で、胆汁には投与量の78.54%が排泄された。さらに尿に7.29%、糞に3.70%が排泄され、総排泄量は89.53%であった。

試験群2-6では、尿及び糞に投与量の90.59-99.30%が排泄され、体内残留放射能の割合は2.38-5.91%であった。いずれの試験群においても糞排泄の割合のほうが尿排泄よりも高かったが、試験群3(低用量単回、雌)では試験終了時の割合がほぼ同様であった(尿に45.27%、糞に46.58%)。一方、他の試験群では尿に35.14-38.25%、糞に53.06-63.60%が排泄された。試験終了時の体内残留量から、168時間後までに投与放射能はほぼ排泄された。

表3 試験終了時の排泄物及び動物体内における放射能分布 (投与量に対する%)

試験群	1(胆汁排泄)	2	3	4	5	6
投与 (mg/kg体重)	5/単回	5/単回	5/単回	250/単回	250/単回	5/反復
性	雄	雄	雌	雄	雌	雄
屠殺 (時間)	48	168	168	168	168	168
尿	7.29	38.25	45.27	35.70	35.53	35.14
胆汁	78.54	—	—	—	—	—
糞	3.70	53.06	46.58	63.60	57.12	55.45
排泄物の合計	89.53	91.31	91.85	99.30	92.65	90.59
胃腸管を除く体内	7.72	3.32	5.50	2.54	3.39	2.20
胃腸管	3.17	0.24	0.42	0.32	0.32	0.18
体内の合計	10.88	3.56	5.91	2.86	3.72	2.38
合計	100.4	94.9	97.8	102.2	96.4	93.0

— : 採取せず。

表4 排泄放射能の推移 (累積排泄率、投与量に対する%)

試験群	1(胆汁排泄)	2	3	4	5	6	
投与(mg/kg体重)	5/単回	5/単回	5/単回	250/単回	250/単回	5/反復	
性	雄	雄	雌	雄	雌	雄	
尿							
投与後時間	4	—	1.02	1.43	0.40	0.13	0.98
	8	1.38	2.69	3.00	0.86	0.35	2.66
	12	—	5.15	—	—	—	—
	24	5.12	15.67	16.64	4.92	5.21	13.38
	32	5.89	—	—	—	—	—
	48	7.29	25.27	28.62	14.77	17.35	22.52
	72	—	30.53	34.89	23.75	24.76	27.98
	96	—	33.87	39.30	29.10	29.60	30.98
	120	—	35.87	41.89	32.54	32.32	32.58
	144	—	37.26	43.82	34.39	34.22	34.06
168	—	38.25	45.27	35.70	35.53	35.14	
胆汁							
投与後時間	4	31.54	—	—	—	—	
	8	48.91	—	—	—	—	
	24	61.03	—	—	—	—	
	32	67.80	—	—	—	—	
	48	78.54	—	—	—	—	
糞							
投与後時間	24	3.14	26.12	27.02	13.11	22.01	33.44
	48	3.70	46.36	41.20	48.37	49.44	48.78
	72	—	50.40	44.07	58.83	53.76	53.04
	96	—	51.52	45.15	61.66	55.42	54.36
	120	—	52.08	45.75	62.66	56.26	54.99
	144	—	52.51	46.12	63.14	56.70	55.21
	168	—	53.06	46.58	63.60	57.12	55.45
合計	89.53	91.31	91.85	99.30	92.65	90.59	

— : 採取せず。

2. 吸収率

試験群1(胆汁排泄、雄)の試験終了時の尿、胆汁及び胃腸管を除く体内の放射能の合計から、

吸収率は回収放射能の93.15%(投与量の93.55%)であった(投与量に対する%は申請者が算出)。従って、投与放射能はほぼ完全に吸収された。

3. 血漿中動態

血漿中放射能濃度の推移を表5及び図1に、血漿中薬物動態パラメータを表6にそれぞれ示す。

いずれの試験群においても血漿中放射能濃度は投与後速やかに増加し、吸収は投与後直ちに開始された。低用量群の最高濃度到達時間(t_{max})は単回投与では雄で15.0時間、雌で11.2時間、反復投与では0.8時間であった。高用量群では低用量群より遅く、雄で34.5時間、雌で41.9時間であった。最高濃度(C_{max})は低用量群では1.54-2.16 $\mu\text{g/g}$ で、単回投与と反復投与と同様であった。高用量群では雄で60.9 $\mu\text{g/g}$ 、雌で62.2 $\mu\text{g/g}$ であった。

初期消失段階に対する半減期($t_{1/2\text{ elim }1}$)は3.9-16.2時間、最終消失段階に対する半減期($t_{1/2\text{ elim }2}$)は23.6-53.0時間であった。試験終了時の血漿中濃度は、低用量群では最高濃度の約5-8%、高用量群では最高濃度の約11%(雄)及び約32%(雌)まで減少した。

低用量群の曲線下面積(AUC)は単回投与では雄で107 $\mu\text{g/g}\times\text{時間}$ 、雌で148 $\mu\text{g/g}\times\text{時間}$ 、反復投与では80 $\mu\text{g/g}\times\text{時間}$ であった。高用量群のAUCは低用量単回投与と比較すると投与量に比例して増加し、雄で5680 $\mu\text{g/g}\times\text{時間}$ 、雌で7060 $\mu\text{g/g}\times\text{時間}$ であった。AUCは低用量群と高用量群のいずれにおいても雌のほうがわずかに高かった。

表5 血漿中放射能濃度の推移 ($\mu\text{g/g}$ 、有効成分当量濃度)

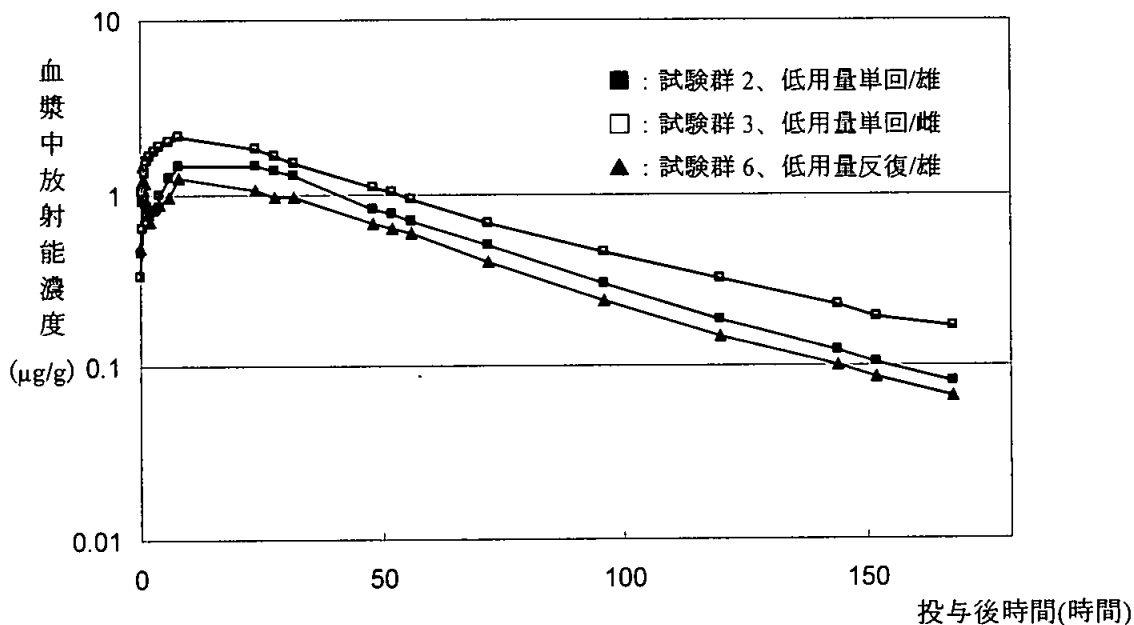
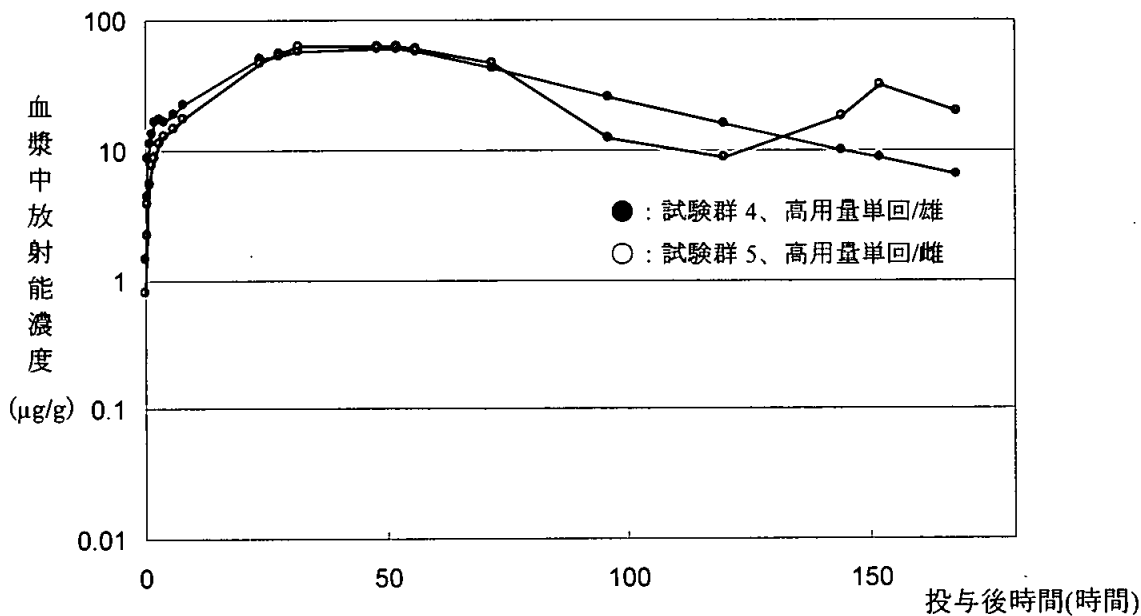
試験群	2	3	4	5	6	
投与(mg/kg体重)	5/単回	5/単回	250/単回	250/単回	5/反復	
性	雄	雌	雄	雌	雄	
投与後時間	0.16 (10分)	0.462	0.330	1.433	0.807	0.494
	0.33 (20分)	0.898	0.622	4.458	2.165	1.186
	0.66 (40分)	1.027	1.036	8.839	3.827	1.436
	1	0.959	1.321	11.394	5.413	1.156
	1.5	0.835	1.559	13.484	7.604	0.850
	2	0.731	1.641	16.377	8.815	0.686
	3	0.779	1.743	17.052	11.271	0.843
	4	0.975	1.869	16.500	12.798	0.884
	6	1.245	1.995	18.510	14.487	0.972
	8	1.445	2.114	22.705	17.492	1.248
	24	1.450	1.843	50.446	45.854	1.047
	28	1.359	1.653	52.341	55.812	0.972
	32	1.263	1.521	56.348	61.453	0.944
	48	0.821	1.106	59.938	63.089	0.672
	52	0.755	1.011	59.300	61.262	0.623
	56	0.694	0.932	57.506	59.175	0.594
	72	0.500	0.683	41.714	46.965	0.402
	96	0.299	0.459	25.913	12.495	0.242
120	0.184	0.317	16.032	8.700	0.149	
144	0.123	0.226	10.076	18.297	0.101	
152	0.103	0.192	8.750	31.125	0.085	
168	0.081	0.167	6.398	19.894	0.066	

太字は各試験群における最高濃度を示す。

表6 血漿中薬物動態パラメータ

試験群	2	3	4	5	6
投与 (mg/kg体重)	5/単回	5/単回	250/単回	250/単回	5/反復
性	雄	雌	雄	雌	雄
t_{max} (時間)	15.0	11.2	34.5	41.9	0.8
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	1.54	2.16	60.9	62.2	1.54
$t_{1/2\text{ abs}}$ (時間)	0.1	0.4	0.5	0.5	0.5
$t_{1/2\text{ elim 1}}$ (時間)	3.9	16.2	4.8	4.8	4.6
$t_{1/2\text{ elim 2}}$ (時間)	30.9	53.0	23.6	29.0	36.8
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/g}\times\text{時間}$)	107	148	5680	7060	80
MRT_{tot} (時間)	51.8	65.2	68.8	83.6	53.3
MRT_{abs} (時間)	11.7	8.6	34.8	41.8	0.3
MRT_{disp} (時間)	40.0	56.7	34.0	41.9	53.1

図1 血漿中放射能濃度の推移



4. 試験終了時の臓器及び組織への分布

試験終了時の臓器及び組織における放射能濃度(有効成分当量濃度)及び放射能分布(投与量に対する%)を表7及び8に示す。

投与放射能は体内に広く分布した。いずれの試験群においても168時間後の放射能濃度は肝臓(低用量群で0.580-1.221 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群で約15.810-20.620 $\mu\text{g/g}$)及び腎臓(低用量群で0.532-1.078 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群で15.520-15.720 $\mu\text{g/g}$)で最も高かった。低用量群のその他の臓器及び組織では、副腎(試験群3で0.919 $\mu\text{g/g}$)及び卵巣(試験群3で0.667 $\mu\text{g/g}$)以外は0.5 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。高用量群では、副腎(10.240-13.360 $\mu\text{g/g}$)、卵巣(11.210 $\mu\text{g/g}$)及び赤血球(10.130-10.190 $\mu\text{g/g}$)以外は10 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

168時間後の分布割合は肝臓(低用量群で0.5280-1.0310%、高用量群で0.3720-0.4288%)及び皮膚(低用量群で0.2978-0.7640%、高用量群で0.5453-0.6834%)で最も高く、次いで胃腸管(低用量群で0.1807-0.4152%、高用量群で0.3166-0.3216%)で高く、その他は投与量の0.2%未満であった。

表7 試験終了時の臓器及び組織における放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$ 、有効成分当量濃度)

試験群	1(胆汁排泄)	2	3	4	5	6
投与 (mg/kg体重)	5/単回	5/単回	5/単回	250/単回	250/単回	5/反復
性	雄	雄	雌	雄	雌	雄
屠殺 (時間)	48	168	168	168	168	168
赤血球	0.406	0.169	0.242	10.190	10.130	0.155
血漿	0.476	0.098	0.189	6.306	9.287	0.082
脾臓	n.a.	0.163	0.277	7.202	9.424	0.140
肝臓	n.a.	0.725	1.221	15.810	20.620	0.580
腎臓	n.a.	0.726	1.078	15.720	15.520	0.532
腎周囲脂肪	n.a.	0.010	0.096	2.661	3.653	0.034
副腎	n.a.	0.069	0.919	10.240	13.360	0.337
精巣	n.a.	0.138	n.a.	6.309	n.a.	0.103
卵巣	n.a.	n.a.	0.667	n.a.	11.210	n.a.
子宮	n.a.	n.a.	0.159	n.a.	7.389	n.a.
骨格筋	n.a.	0.130	0.253	5.439	7.780	0.068
大腿骨	n.a.	0.054	0.101	3.690	3.865	0.037
心臓	n.a.	0.188	0.328	6.725	9.025	0.098
肺	n.a.	0.135	0.238	6.966	9.110	0.104
脳	n.a.	0.110	0.217	6.132	8.308	0.083
甲状腺	n.a.	0.047	0.297	7.336	9.859	0.124
皮膚	0.308	0.092	0.171	5.087	6.997	0.058
カーカス	0.527	0.153	0.298	5.354	7.832	0.085
胃腸管	1.699	0.096	0.200	5.615	7.800	0.095

n.a. : 該当せず。

表8 試験終了時の臓器及び組織における放射能分布 (投与量に対する%)

試験群	1(胆汁排泄)	2	3	4	5	6
投与 (mg/kg体重)	5/単回	5/単回	5/単回	250/単回	250/単回	5/反復
性	雄	雄	雌	雄	雌	雄
屠殺 (時間)	48	168	168	168	168	168
赤血球 ^{a)}	0.0902	0.0456	0.0554	0.0566	0.0535	0.0448
血漿 ^{a)}	0.0732	0.0303	0.0434	0.0432	0.0491	0.0244
脾臓	n.a.	0.0097	0.0126	0.0075	0.0126	0.0066
肝臓	n.a.	0.7432	1.0310	0.3720	0.4288	0.5280
腎臓	n.a.	0.1262	0.1555	0.0575	0.0524	0.0919
腎周囲脂肪 ^{a)}	n.a.	0.0009	0.0071	0.0035	0.0045	0.0033
副腎	n.a.	0.0003	0.0060	0.0011	0.0022	0.0014
精巣	n.a.	0.0375	n.a.	0.0345	n.a.	0.0302
卵巣	n.a.	n.a.	0.0090	n.a.	0.0032	n.a.
子宮	n.a.	n.a.	0.0091	n.a.	0.0097	n.a.
骨格筋 ^{a)}	n.a.	0.0212	0.0445	0.0238	0.0362	0.0148
大腿骨 ^{a)}	n.a.	0.0036	0.0065	0.0053	0.0062	0.0028
心臓	n.a.	0.0161	0.0241	0.0109	0.0162	0.0077
肺	n.a.	0.0163	0.0281	0.0211	0.0268	0.0124
脳	n.a.	0.0189	0.0337	0.0197	0.0287	0.0138
甲状腺	n.a.	0.0001	0.0003	0.0003	0.0003	0.0002
皮膚	1.3400	0.4665	0.7640	0.5453	0.6834	0.2978
カーカス	6.2120	1.7850	3.2640	1.3410	1.9800	1.1230
胃腸管	3.1660	0.2365	0.4152	0.3166	0.3216	0.1807

n.a. : 該当せず。

^{a)} これらの試料の数値は採取した一部試料の放射能残留量であり、採取しなかった部分はカーカスに含まれる。

5. 代謝

尿、胆汁及び糞における代謝物分析結果を表9に示す。

同定割合は

であった。

親化合物[P]は糞にのみ検出され、低用量群では投与量の0.41-1.16%、高用量群では10.52-16.70%であった。

胆汁中には、

であった。

試験群2-6の尿中には

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

であった。

糞中には

であった。

雌雄の排泄物中に同定された代謝物は

ラットにおける
路を以下に示す。

標識フルオピラムの代謝経路は図2のとおり推定された。主な代謝経

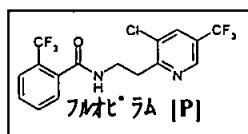
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表9 尿、胆汁及び糞における代謝物 (投与量に対する%)

試験群	1/ 胆汁排泄		2		3		4		5		6	
投与 (mg/kg 体重)/性	5/単回/雄		5/単回/雄		5/単回/雌		250/単回/雄		250/単回/雌		5/反復/雄	
試料	尿	胆汁	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
フホピラム [P]				0.80		1.16		10.52		16.70		0.41
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。

図2 ラットにおける 標識フルオピラムの推定代謝経路



2) ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME、)

(資料No. 代-2)

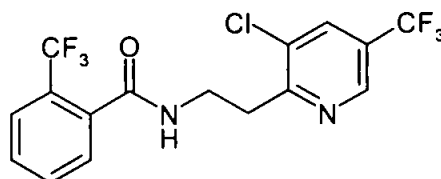
試験機関 :

報告書作成年 : 2008 年 [GLP 対応]

供試標識化合物

標識フルオピラム

構造式 :



* : 標識位置を示す()

化学名 : N-{2-[3-¹⁴C- CF_3 -5-(CF_3)-2-ピリジン]エチル}- α,α,α -トリフルオロ-L-トリプトファン*

比放射能 : 3.85MBq/mg (104.15mCi/g)

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 :

【方法】

1. 供試動物

ウィスター系ラット

試験開始時の齢 : 雄 8-9週齢、雌 9-11週齢

平均体重 : 雄 190-201g、雌 206g (投与時または屠殺時)

表1に示すとおり各試験群につき雄4-6匹または雌4匹を供試した。試験群2(胆汁排泄、雄)では胆管にカニューレを挿入した動物を用いた。投与前に約7日間順化した。

表1 試験群

試験群	投与量 (mg/kg体重)	性/ 匹数	試験 期間 ^{a)}	採取試料/採取時点
1 低用量単回経口	5	雄/4	168 時間	尿、糞、血漿 : 経時 (表2) 血液、臓器・組織、胃腸管、皮膚、 カーカス : 屠殺時
2 胆汁排泄 低用量単回経口	5	雄/6	48 時間	尿、胆汁、糞 : 経時 (表2) 血液、胃腸管、皮膚、カーカス : 屠殺時
3 低用量単回経口	5	雌/4	168 時間	尿、糞、血漿 : 経時 (表2) 血液、臓器・組織、胃腸管、皮膚、 カーカス : 屠殺時

^{a)} 供試化合物を投与後から屠殺時までの経過時間。

2. 用量設定根拠及び投与

5mg/kg体重(低用量)の設定投与量で単回強制経口投与した。

供試化合物を0.5%トラガカント水溶液に懸濁して投与液を調製し、試験群1(雄)及び3(雌)には各動物に投与液2mL(供試化合物約1mg)を投与し、試験群2(胆汁排泄、雄)には各動物に投与液1mL(供試化合物約1mg)を投与した。

3. 試料採取

動物を個別に代謝ケージで飼育し、各動物から尿、胆汁(試験群2)、糞、血漿(試験群1及び3)を複数時点に採取した(表2参照)。血漿は、尾静脈から血液を採取した後、血液を遠心分離して採取した。

また、試験群2は48時間後、他は168時間後に頸部血管を切断して屠殺し、血液、臓器・組織(試験群1及び3)^{a)}、胃腸管、皮膚及びカーカスを採取した。血液を遠心分離して赤血球と血漿を分離した。

^{a)}脾臓、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪、副腎、精巣、卵巣、子宮、骨格筋、大腿骨、心臓、肺、脳、甲状腺。

表2 尿、胆汁、糞及び血漿の採取時期

試料	試験群	採取時点 (投与後時間)
尿	1	4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	2	8, 24, 32, 48
	3	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
胆汁	2	4, 8, 24, 32, 48
糞	1、3	24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	2	24, 48
血漿	1、3	10分, 20分, 40分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 28, 32, 48, 52, 56, 72, 96, 120, 144, 152, 168

4. 試料調製及び分析

各試料の放射能を測定した。尿(試験群1及び3の72時間後までの試料、試験群2の24時間後までの試料)、胆汁及び糞抽出物(試験群1及び3の48時間後までの試料)について、親化合物及び代謝物を同定及び定量した。血漿中濃度の推移を解析し、薬物動態パラメータを算出した。

(1) 糞の抽出

糞を、アセトニトリルで1回、アセトニトリル/水 (8/2, v/v)で1回、アセトニトリル/水/ぎ酸 (80/18/2, v/v/v)で2回、アセトニトリル/水/アンモニア溶液 (2/1/1, v/v/v)で2回の順で抽出した。各抽出液を濃縮して合わせ、放射能の測定及び代謝物の分析に供した。

(2) 放射能の測定

尿、胆汁、糞抽出物及び血漿等の液体試料は液体シンチレーションカウンター(LSC)で直接放射能を測定した。小さな臓器(副腎、甲状腺、卵巣、子宮及び腎周囲脂肪等)は可溶化剤に溶解後、LSCで放射能を測定した。それ以外の固形試料はオキシダイザーで燃焼後、LSCで放射能を測定した。

(3) 代謝物の分析

標準物質とのHPLCクロマトグラフィーにより、尿、胆汁及び糞抽出物中の親化合物及び代謝物を同定した。尿中の代謝物をHPLCで分離し、LC/MS、LC-NMR及び/またはFT-MSにより同定した。

HPLCにより各化合物を定量した。

(4) 血漿中動態解析

ソフトウェアTOPFITを用いて、平均血漿中濃度(有効成分当量濃度)に対する血漿中濃度-時間曲線解析により以下のパラメータを計算した。3コンパートメントモデルにより計算した。

t_{max}	(時間)	最高濃度到達時間
C_{max}	($\mu\text{g/g}$)	最高濃度
$t_{1/2_{abs}}$	(時間)	吸収の半減期
$t_{1/2_{elim}}$	(時間)	消失の半減期 (最終半減期)
$AUC_{0-\infty}$	($\mu\text{g/g}\times\text{時間}$)	濃度-時間曲線下面積 (時間0から無限大まで外挿)
MRT_{tot}	(時間)	平均滞留時間 (時間0から無限大まで外挿)
MRT_{abs}	(時間)	吸収の平均滞留時間
MRT_{disp}	(時間)	体内動態の平均滞留時間

【結果】

1. 排泄及び放射能収支

試験終了時の排泄物及び動物体内における放射能分布を表3に、排泄放射能の推移を表4にそれぞれ示す。

試験群2(胆汁排泄、雄)の主要排泄経路は胆汁で、胆汁には投与量の86.81%が排泄された。さらに尿に10.40%、糞に2.30%が排泄され、総排泄量は99.51%であった。胆汁に排泄された放射能の大部分は24時間後までに排泄された。

試験群1及び3では、尿及び糞に投与量の98%以上が排泄され、体内残留放射能の割合は0.4%未満であった。雄では糞排泄の割合が尿排泄よりも高く(尿に45.44%、糞に53.04%)、雌では尿排泄のほうが高かった(尿に60.44%、糞に39.49%)。尿及び糞に排泄された放射能の大部分は72時間後までに排泄された。試験終了時の体内残留量は低く、投与放射能はほぼ完全に排泄された。

表3 試験終了時の排泄物及び動物体内における放射能分布 (投与量に対する%)

試験群	1	2(胆汁排泄)	3
投与 (mg/kg体重)	5/単回	5/単回	5/単回
性	雄	雄	雌
屠殺 (時間)	168	48	168
尿	45.44	10.40	60.44
胆汁	—	86.81	—
糞	53.04	2.30	39.49
排泄物の合計	98.48	99.51	99.93
胃腸管を除く体内	0.342	0.454	0.306
胃腸管	0.020	0.047	0.026
体内の合計	0.361	0.501	0.332
合計	98.84	100.0	100.3

— : 採取せず。

表4 排泄放射能の推移 (累積排泄率、投与量に対する%)

試験群	1	2(胆汁排泄)	3
投与 (mg/kg体重)	5/単回	5/単回	5/単回
性	雄	雄	雌
尿			
投与後時間	4	5.46	—
	8	12.16	6.47
	12	17.96	—
	24	35.44	10.15
	32	—	10.29
	48	43.77	10.40
	72	44.91	—
	96	45.22	—
	120	45.33	—
	144	45.39	—
168	45.44	—	
胆汁			
投与後時間	4	—	39.04
	8	—	73.21
	24	—	86.36
	32	—	86.68
	48	—	86.81
糞			
投与後時間	24	40.59	2.11
	48	50.96	2.30
	72	52.32	—
	96	52.73	—
	120	52.85	—
	144	52.95	—
	168	53.04	—
合計	98.48	99.51	99.94

— : 採取せず。

2. 吸収率

試験群2(胆汁排泄、雄)の試験終了時の尿、胆汁及び胃腸管を除く体内の放射能の合計から、吸収率は回収放射能の97.68%(投与量の97.66%)であった(投与量に対する%は申請者が算出)。従って、投与放射能はほぼ完全に吸収された。

3. 血漿中動態

血漿中放射能濃度の推移を表5及び図1に、血漿中薬物動態パラメータを表6にそれぞれ示す。雌雄のいずれにおいても血漿中放射能濃度は投与後速やかに増加し、吸収は投与後直ちに開始された。最高濃度到達時間(t_{max})は雄で0.7時間、雌で3.3時間であった。最高濃度(C_{max})は雄で1.79 μ g/g、雌で1.43 μ g/gであった。

雌雄の血漿曲線は試験開始時に非常に速い消失段階を示し、次いでそれよりもゆっくりとした最終消失段階を示した。初期消失段階に対する半減期($t_{1/2\ elim\ 1}$)は雄で11.2時間、雌で9.8時間、最終消失段階に対する半減期($t_{1/2\ elim\ 2}$)は雄で55.9時間、雌で72.9時間であった。雌雄の血漿中濃度は試験終了時には最高濃度の1%未満まで減少した。

曲線下面積(AUC)は雄で22 μ g/g \times 時間、雌で37 μ g/g \times 時間で、雌のほうがわずかに高かった。

表5 血漿中放射能濃度の推移 (µg/g、有効成分当量濃度)

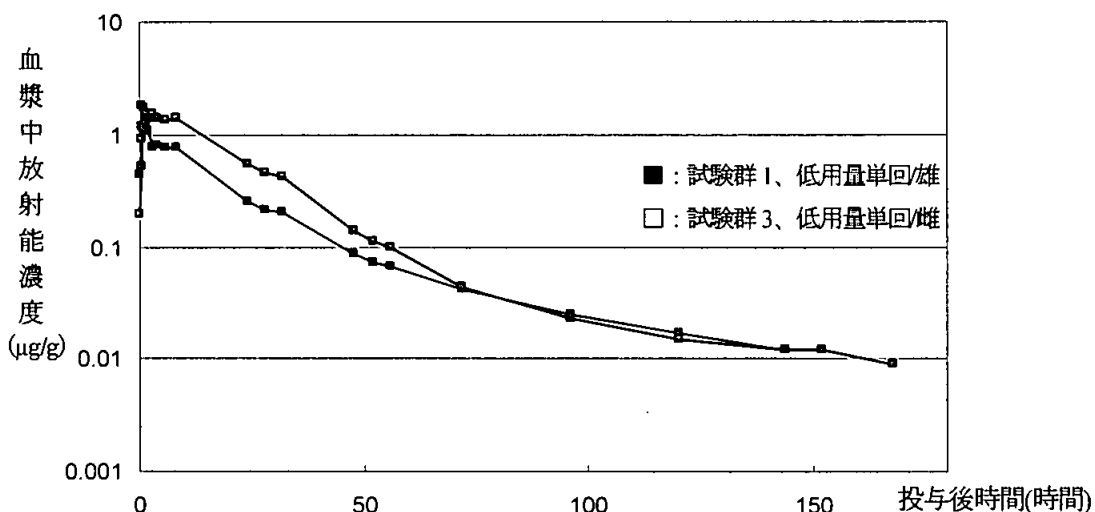
試験群		1	3
投与 (mg/kg体重)		5/単回	5/単回
性		雄	雌
投与後時間	0.16(10分)	0.441	0.193
	0.33(20分)	1.195	0.518
	0.66(40分)	1.781	0.894
	1	1.759	1.147
	1.5	1.446	1.277
	2	1.075	1.420
	3	0.772	1.499
	4	0.796	1.385
	6	0.775	1.332
	8	0.770	1.421
	24	0.255	0.538
	28	0.210	0.458
	32	0.206	0.413
	48	0.086	0.139
	52	0.072	0.111
	56	0.067	0.098
	72	0.042	0.043
	96	0.025	0.023
	120	0.017	0.015
	144	0.012	0.012
152	0.012	0.012	
168	0.009	0.009	

太字は各試験群における最高濃度を示す。

表6 血漿中薬物動態パラメータ

試験群		1	3
投与 (mg/kg体重)		5/単回	5/単回
性		雄	雌
t_{max}	(時間)	0.7	3.3
C_{max}	(µg/g)	1.79	1.43
$t_{1/2abs}$	(時間)	0.3	0.4
$t_{1/2elim1}$	(時間)	11.2	9.8
$t_{1/2elim2}$	(時間)	55.9	72.9
$AUC_{0-\infty}$	(µg/g×時間)	22	37
MRT_{ca}	(時間)	32.9	29.1
MRT_{abs}	(時間)	0.6	7.3
MRT_{disp}	(時間)	32.3	21.8

図1 血漿中放射能濃度の推移



4. 試験終了時の臓器及び組織への分布

試験終了時の臓器及び組織における放射能濃度(有効成分当量濃度)及び放射能分布(投与量に対する%)を表7及び8に示す。

投与放射能は体内に広く分布した。168時間後の放射能濃度は肝臓(雄で0.115µg/g、雌で0.113 µg/g)で最も高く、次いで赤血球 (0.100及び0.077µg/g)、腎臓(0.048及び0.049µg/g)が続いた。他の臓器及び組織における濃度は0.04µg/g未満であった。

168時間後の分布割合は肝臓(0.1184及び0.1035%)で最も高く、その他は投与量の0.1%未満であった。

表7 試験終了時の臓器及び組織における放射能濃度 (µg/g、有効成分当量濃度)

試験群	1	2(胆汁排泄)	3
投与 (mg/kg体重)	5/単回	5/単回	5/単回
性	雄	雄	雌
屠殺 (時間)	168	48	168
赤血球	0.100	0.029	0.077
血漿	0.008	0.026	0.007
脾臓	§	n.a.	0.021
肝臓	0.115	n.a.	0.113
腎臓	0.048	n.a.	0.049
腎周囲脂肪	0.010	n.a.	0.031
副腎	0.019	n.a.	0.021
精巣	0.008	n.a.	n.a.
卵巣	n.a.	n.a.	0.017
子宮	n.a.	n.a.	0.013
骨格筋	0.009	n.a.	0.007
大腿骨	0.008	n.a.	0.006
心臓	0.016	n.a.	0.012
肺	0.022	n.a.	0.019
脳	0.007	n.a.	0.004
甲状腺	0.022	n.a.	0.021
皮膚	0.010	0.015	0.009
カーカス	0.011	0.037	0.010
胃腸管	0.007	n.a.	0.012

n.a. : 該当せず。 § : 燃焼時のシステム故障により試料なし。

表8 試験終了時の臓器及び組織における放射能分布 (投与量に対する%)

試験群	1	2(胆汁排泄)	3
投与 (mg/kg体重)	5/単回	5/単回	5/単回
性	雄	雄	雌
屠殺 (時間)	168	48	168
赤血球 ^{a)}	0.0267	0.0067	0.0191
血漿 ^{a)}	0.0026	0.0044	0.0020
脾臓	§	n.a.	0.0011
肝臓	0.1184	n.a.	0.1035
腎臓	0.0083	n.a.	0.0075
腎周囲脂肪 ^{a)}	0.0004	n.a.	0.0031
副腎	0.0001	n.a.	0.0001
精巣	0.0020	n.a.	n.a.
卵巣	n.a.	n.a.	0.0003
子宮	n.a.	n.a.	0.0006
骨格筋 ^{a)}	0.0018	n.a.	0.0014
大腿骨 ^{a)}	0.0006	n.a.	0.0004
心臓	0.0012	n.a.	0.0009
肺	0.0027	n.a.	0.0026
脳	0.0010	n.a.	0.0007
甲状腺	<0.0001	n.a.	<0.0001
皮膚	0.0494	0.0609	0.0433
カーカス	0.1268	0.3834	0.1197
胃腸管	0.0195	n.a.	0.0258

n.a. : 該当せず。 § : 燃焼時のシステム故障により試料なし。

^{a)} これらの試料の数値は採取した一部試料の放射能残留量であり、採取しなかった部分はカーカスに含まれる。

5. 代謝

尿、胆汁及び糞における代謝物分析結果を表9に示す。

同定割合は

であった。

親化合物[P]は糞にのみ検出され、投与量の1.41-1.85%であった。

胆汁中には、

であった。

尿中の

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。

であった。

糞中には、

であった。

雌雄の排泄物中に同定された代謝物は

。

ラットにおける
路を以下に示す。

標識フルオピラムの代謝経路は図2のとおり推定された。主な代謝経

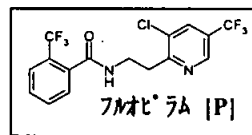
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表9 尿、胆汁及び糞における代謝物 (投与量に対する%)

試験群	1		2/ 胆汁排泄		3	
投与 (mg/kg 体重)/性	5/単回 /雄		5/単回 /雄		5/単回 /雌	
試料	尿	糞	尿	胆汁	尿	糞
フルビラム [P]		1.41				1.85
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。

図2 ラットにおける 標識フルオピラムの推定代謝経路



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

3) ラットにおける分布 (定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA、))

(資料No. 代-3)

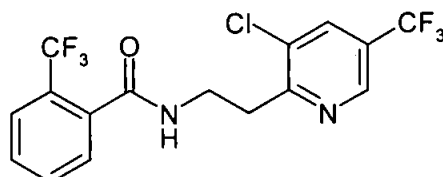
試験機関 :

報告書作成年 : 2008 年 [GLP 対応]

供試標識化合物

標識フルオピラム

構造式 :



* : 標識位置を示す()

化学名 ; N-(2-[3-(4-(トリフルオロメチル)-5-クロロピリジン)-2-エチル]-α,α,α-トリフルオロベンズアミド)

比放射能 ; 3.85MBq/mg (104.05mCi/g)

放射化学的純度 ;

標識位置の設定理由 :

【方法】

1. 供試動物

ウィスター系ラット

試験開始時の齢 : 雄 約8週齢、雌 約12-13週齢

投与時の平均体重 : 雄 190g、雌 199g

雄8匹(動物番号129-136)及び雌8匹(動物番号271-278)を供試した。投与前に8日間順化した。

2. 用量設定根拠及び投与

3mg/kg体重の設定投与量で単回強制経口投与した。

供試化合物を0.5%トラガカント水溶液に懸濁して投与液を調製し、各動物に投与液2mL(供試化合物約0.6mg)を投与した。

3. 試料採取

動物を個別に代謝ケージで飼育し、各動物から尿、糞及び呼気を複数時点に採取した(表1参照)。呼気はエタノールアミン/エタノール(1/1)を含む洗ビンに通して、¹⁴CO₂及び揮発性物質を捕集した。定量的全身オートラジオグラフィーのため、投与1、4、8、24、48、72、120及び168時間後に雌雄各1匹を屠殺した。

表1 尿、糞及び呼気の採取時期

動物番号		試験 期間 ^{a)}	採取試料/採取時点 (投与後時間)		
雄	雌		尿	糞	呼気
129	271	1h	1	—	—
130	272	4h	4	—	—
131	273	8h	4,8	—	—
132	274	24h	4,8,24	24	—
133	275	48h	4,8,24,48	24,48	24,48
134	276	72h	4,8,24,48,72	24,48,72	24,48
135	277	120h	4,8,24,48,72,96,120	24,48,72,96,120	24,48
136	278	168h	4,8,24,48,72,96,120,144,168	24,48,72,96,120,144,168	24,48

— : 採取せず。 ^{a)} 供試化合物を投与後から屠殺時までの経過時間、h=時間。

4. 分析

各試料の放射能を測定した。定量的全身オートラジオグラフィーにより臓器及び組織中の放射能濃度を定量した。

(1) 放射能の測定

尿及び呼気捕集液等の液体試料は液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。糞は燃焼後、LSCにより放射能を測定した。

(2) 定量的全身オートラジオグラフィー

屠殺後の動物を約-70℃で凍結し、カルボキシメチルセルロース(7~8%)に包埋後、50µm厚の切片を作成し、24時間凍結乾燥した。切片をイメージングプレートに露光した後、Fuji BAS 5000 Image Analyzerでスキャンした。¹⁴C-添加標準血液を用いて作成した切片を同様に露光・スキャンし、得られた検量線を用いて試料切片について定量した。

【結果】

1. 排泄

排泄放射能の推移を表2(雄)及び3(雌)に示す。

尿、糞及び呼気には、合計すると投与量の約94%が排泄された。雌雄のいずれにおいても糞排泄の割合(雄で最高64.63%、雌で最高53.20%)のほうが尿排泄(雄で最高31.68%、雌で最高40.51%)よりも高かった。糞に排泄された放射能の多くは72時間後までに排泄されたが、尿排泄は明らかなプラトーレベルには達しなかった。48時間後までの呼気への排泄は0.1%未満であった。

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

表2 雄の排泄放射能の推移 (累積排泄率、投与量に対する%)

試料/ 採取時期	動物番号及び屠殺時間 ^{a)}							
	129 (1h)	130 (4h)	131 (8h)	132 (24h)	133 (48h)	134 (72h)	135 (120h)	136 (168h)
呼気	24h				0.046	0.049	0.049	0.044
	48h				0.064	0.070	0.069	0.065
尿	1h	0.45						
	4h		1.35	1.71	0.38	2.07	1.47	1.49
	8h			3.62	5.08	4.07	2.41	3.12
	24h				16.19	14.84	15.76	12.39
	48h					23.16	23.98	19.17
	72h						28.39	23.34
	96h							29.66
	120h							31.68
	144h							
	168h							
糞	24h				43.06	42.22	49.40	49.88
	48h					52.70	62.38	57.40
	72h						64.63	60.93
	96h							61.41
	120h							62.02
	144h							
	168h							
	合計	0.45	1.35	3.62	59.25	75.92	93.09	93.76

空欄：採取せず。 h：時間。 ^{a)} 動物番号を上段、屠殺時間を下段()内に示す。

表3 雌の排泄放射能の推移 (累積排泄率、投与量に対する%)

試料/ 採取時期	動物番号及び屠殺時間 ^{a)}							
	271 (1h)	272 (4h)	273 (8h)	274 (24h)	275 (48h)	276 (72h)	277 (120h)	278 (168h)
呼気	24h				0.059	0.053	0.059	0.068
	48h				0.080	0.068	0.081	0.087
尿	1h	0.21						
	4h		0.64	0.62	0.44	1.83	0.65	0.36
	8h			3.89	3.25	3.25	3.85	2.54
	24h				13.29	17.46	19.47	19.27
	48h					27.69	29.66	28.53
	72h						35.59	33.50
	96h							37.82
	120h							40.21
	144h							
	168h							
糞	24h				19.68	29.09	28.36	36.69
	48h					39.40	42.27	49.50
	72h						44.13	51.59
	96h							46.67
	120h							47.22
	144h							
	168h							
	合計	0.21	0.64	3.89	32.97	67.17	79.78	87.51

空欄：採取せず。 h：時間。 ^{a)} 動物番号を上段、屠殺時間を下段()内に示す。

2. 臓器及び組織への分布

臓器及び組織における放射能濃度の推移を表4(雄)及び5(雌)に示す。

投与放射能は体内に広く分布し、雌の鼻粘膜及び陰核腺では48時間後に、その他の臓器及び組織では24時間後までに最高濃度に達し、その後、時間の経過に伴って減少した。

t_{max} 時での組織/血液濃度比(CEQ_{max}血液比)は、雄では肝臓(4.63)で最も高く、次いで鼻粘膜(3.50)、腎臓(3.27)、褐色脂肪(2.71)、副腎(2.45)が続いた。雌では陰核腺(80.17)、鼻粘膜(5.02)、褐色脂肪(4.87)、肝臓(3.61)、眼窩腺(3.56)、腎周囲脂肪(3.44)、副腎(3.36)、ハーダー腺(2.98)、卵巣(2.69)、腎臓(2.61)の順に高かった。

168時間後の濃度比(CEQ_{168h}血液比)は、雄では鼻粘膜(24.26)で最も高く、次いで腎臓(6.27)、肝臓(3.92)、ハーダー腺(3.85)及び副腎(3.39)が続いた。雌では陰核腺(218.96)、鼻粘膜(31.59)、肝臓(6.24)、腎臓(4.76)、耳下腺(3.80)、ハーダー腺(3.59)、副腎(3.23)の順に高かった。

胃腸管については、検量線の直線範囲外であったため定量しなかったが、高い放射能濃度が認められ、供試化合物が完全に吸収されていない可能性及び腸肝循環の可能性が示唆された。肝臓及び腎臓においても、その代謝及び排泄機能のため、試験期間を通じて比較的高い放射能濃度が認められた。その他には陰核腺及び鼻粘膜に他と比較して高い放射能濃度が認められた。

表4 雄の臓器及び組織における放射能濃度の推移 (µg/g、有効成分当量濃度)

臓器・組織	投与後時間 (時間)								CEQ _{max}	CEQ _{168h}
	1	4	8	24	48	72	120	168	血液比 ^{a)}	血液比 ^{a)}
血液	0.837	0.404	0.695	0.628	0.333	0.247	0.116	0.063	1.00	1.00
肝臓	3.873	2.433	2.797	1.617	1.196	0.985	0.523	0.246	4.63	3.92
腎皮質	1.561	2.037	3.740	2.949	3.366	1.931	0.863	0.546	4.47	8.69
腎髄質	1.338	1.049	1.726	1.706	1.089	0.889	0.477	0.243	2.06	3.86
腎臓合計	1.450	1.543	2.733	2.328	2.228	1.410	0.670	0.394	3.27	6.27
褐色脂肪	2.263	0.523	0.697	0.461	0.250	0.166	0.115	0.073	2.71	1.16
腎周囲脂肪	1.914	0.596	0.408	0.157	0.086	0.088	0.042	0.028	2.29	0.44
骨格筋	0.497	0.283	0.440	0.506	0.277	0.202	0.115	0.070	0.60	1.12
心筋	0.985	0.445	0.754	0.660	0.388	0.308	0.175	0.125	1.18	1.99
肺	0.408	0.351	0.298	0.314	0.242	0.211	0.091	0.043	0.49	0.69
脾臓	0.614	0.410	0.664	0.684	0.394	0.269	0.143	0.059	0.82	0.93
膵臓	0.972	0.420	0.658	0.645	0.354	0.254	0.150	0.077	1.16	1.22
骨髄	0.484	0.281	0.440	0.470	0.220	0.146	0.063	0.028	0.58	0.45
精巣	0.560	0.356	0.644	0.610	0.365	0.244	0.127	0.059	0.77	0.94
脳	0.558	0.294	0.493	0.523	0.290	0.184	0.092	0.047	0.67	0.75
脊髄	0.680	0.337	0.563	0.573	0.332	0.221	0.114	0.059	0.81	0.94
下垂体	0.716	0.333	0.577	0.596	0.328	0.220	0.108	0.064	0.86	1.02
松果体	0.703	0.293	1.420	0.443	0.244	0.170	0.084	—	1.70	n.c.
副腎	2.051	1.009	1.419	1.489	0.903	0.877	0.446	0.213	2.45	3.39
胸腺	0.510	0.265	0.465	0.469	0.236	0.157	0.066	0.030	0.61	0.48
甲状腺	0.929	0.549	0.865	0.871	0.501	0.309	0.155	0.084	1.11	1.33
唾液腺	1.032	0.489	0.771	0.759	0.439	0.311	0.146	0.087	1.23	1.38
鼻粘膜	1.323	1.355	2.194	2.927	2.249	2.053	2.072	1.524	3.50	24.26
皮膚	0.649	0.336	0.532	0.534	0.266	0.181	0.088	0.037	0.78	0.60
硝子体	0.240	0.258	0.408	0.613	0.317	0.224	0.100	0.038	0.31	0.60
ハーダー腺	1.882	1.017	0.814	2.118	1.187	0.782	0.418	0.242	2.25	3.85
眼窩腺	1.926	0.600	0.795	0.684	—	0.352	0.192	0.133	2.30	2.12

太字斜体は最高濃度 (CEQ_{max}) を示す。

— : ラジオルミノグラフで識別されない。 n.c. : 計算せず。

^{a)} CEQ_{max}血液比 = 各部位のCEQ_{max} / 血液のCEQ_{max} (CEQ_{max} : 最高濃度)

CEQ_{168h}血液比 = 各部位のCEQ_{168h} / 血液のCEQ_{168h} (CEQ_{168h} : 168時間後の濃度)

表5 雌の臓器及び組織における放射能濃度の推移 (µg/g、有効成分当量濃度)

臓器・組織	投与後時間 (時間)								CEQ _{max}	CEQ _{168h}
	1	4	8	24	48	72	120	168	血液比 ^{a)}	血液比 ^{a)}
血液	0.649	0.708	0.666	0.841	0.523	0.296	0.143	0.074	1.00	1.00
肝臓	2.796	2.844	3.033	2.732	2.092	1.319	0.839	0.462	3.61	6.24
腎皮質	1.106	1.621	1.705	2.090	1.804	1.175	0.750	0.315	2.48	4.25
腎髄質	1.053	1.387	2.064	2.298	1.753	1.484	0.723	0.390	2.73	5.27
腎臓合計	1.080	1.504	1.885	2.194	1.779	1.330	0.737	0.353	2.61	4.76
褐色脂肪	4.101	2.218	1.473	0.775	0.524	0.317	0.148	0.071	4.87	0.96
腎周囲脂肪	2.464	2.896	1.405	0.520	0.125	0.065	0.037	0.017	3.44	0.23
骨格筋	0.511	0.457	0.480	0.542	0.436	0.275	0.176	0.099	0.64	1.34
心筋	1.051	0.939	0.862	0.872	0.599	0.415	0.239	0.149	1.25	2.01
肺	0.727	0.754	0.664	0.334	0.304	0.163	0.084	0.047	0.90	0.63
脾臓	0.610	0.713	0.743	0.927	0.679	0.403	0.212	0.080	1.10	1.08
膵臓	1.004	0.966	0.843	0.850	0.606	0.354	0.171	0.085	1.19	1.15
骨髄	1.200	0.748	0.503	0.583	0.379	0.192	0.089	0.038	1.43	0.51
卵巣	1.113	1.406	2.123	2.265	1.607	1.015	0.465	0.209	2.69	2.82
子宮	0.596	0.653	0.663	0.789	0.499	0.292	0.127	0.047	0.94	0.64
脳	0.660	0.603	0.599	0.592	0.430	0.278	0.124	0.052	0.78	0.70
脊髄	0.827	0.715	0.644	0.734	0.504	0.318	0.153	0.067	0.98	0.91
下垂体	0.787	0.849	0.661	0.773	0.484	0.320	0.159	0.069	1.01	0.93
松果体	0.980	0.791	0.677	—	—	—	—	—	1.16	n.c.
副腎	2.828	2.325	2.558	2.008	1.618	0.993	0.478	0.239	3.36	3.23
胸腺	0.515	0.528	0.542	0.590	0.376	0.226	0.096	0.036	0.70	0.49
甲状腺	1.104	1.071	1.023	1.061	0.757	0.473	0.215	0.102	1.31	1.38
唾液腺	1.069	1.026	0.954	0.970	0.691	0.470	0.240	0.116	1.27	1.57
鼻粘膜	1.442	2.330	2.855	3.410	4.226	3.587	2.256	2.338	5.02	31.59
皮膚	0.700	0.796	0.613	0.618	0.393	0.256	0.109	0.038	0.95	0.51
硝子体	0.217	0.281	0.447	0.652	0.466	0.262	0.127	0.045	0.78	0.61
ハーダー腺	2.508	1.601	1.621	2.116	0.946	1.078	0.314	0.265	2.98	3.59
眼窩腺	2.993	1.882	1.365	1.051	0.778	0.504	0.309	0.159	3.56	2.15
耳下腺	0.985	1.227	1.789	2.018	1.782	1.068	0.491	0.281	2.40	3.80
陰核腺	5.020	13.832	22.657	47.156	67.447	35.328	14.843	16.203	80.17	218.96

太字斜体は最高濃度 (CEQ_{max}) を示す。

— : ラジオルミノグラフで識別されない。 n.c. : 計算せず。

^{a)} CEQ_{max}血液比 = 各部位のCEQ_{max} / 血液のCEQ_{max} (CEQ_{max} : 最高濃度)

CEQ_{168h}血液比 = 各部位のCEQ_{168h} / 血液のCEQ_{168h} (CEQ_{168h} : 168時間後の濃度)

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

4) ラットにおける分布 (定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA、))

(資料No. 代-4)

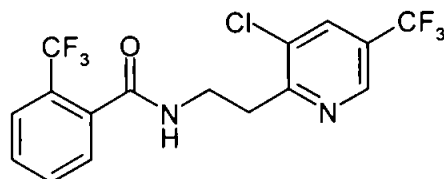
試験機関:

報告書作成年: 2008年 [GLP 対応]

供試標識化合物

標識フルオピラム

構造式:



* : 標識位置を示す()

化学名: N-{2-[3-¹⁴C-¹⁴C-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}- α,α,α -トリフルオロ-*o*-トルアミド

比放射能: 5.48MBq/mg (148.11mCi/g)または 3.85MBq/mg (104.05mCi/g)

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

【方法】

1. 供試動物

ウィスター系ラット

試験開始時の齢: 雄 約8週齢、雌 約12-13週齢

投与時の平均体重: 雄 198g、雌 197g

雄8匹(動物番号942-949)及び雌8匹(動物番号226-233)を供試した。投与前に8日間順化した。

2. 用量設定根拠及び投与

3mg/kg体重(雄)または4.3mg/kg体重(雌)の設定投与量で単回強制経口投与した。

供試化合物を0.5%トラガカント水溶液に懸濁して投与液を調製し、各動物に投与液2mL(供試化合物約0.6mg(雄)または0.86mg(雌))を投与した。

3. 試料採取

動物を個別に代謝ケージで飼育し、各動物から尿、糞及び呼気を複数時点に採取した(表1参照)。呼気はエタノールアミン/エタノール(1/1)を含む洗ビンに通して、¹⁴CO₂及び揮発性物質を捕集した。定量的全身オートラジオグラフィーのため、投与1、4、8、24、48、72、120及び168時間

後に雌雄各1匹を屠殺した。

表1 尿、糞及び呼気の採取時期

動物番号		試験 期間 ^{a)}	採取試料/採取時点 (投与後時間)		
雄	雌		尿	糞	呼気
942	226	1h	1	—	—
943	227	4h	4	—	—
944	228	8h	4,8	—	—
945	229	24h	4,8,24	24	—
946	230	48h	4,8,24,48	24,48	24,48
947	231	72h	4,8,24,48,72	24,48,72	24,48
948	232	120h	4,8,24,48,72,96,120	24,48,72,96,120	24,48
949	233	168h	4,8,24,48,72,96,120,144,168	24,48,72,96,120,144,168	24,48

— : 採取せず。 ^{a)} 供試化合物を投与後から屠殺時までの経過時間、h=時間。

4. 分析

各試料の放射能を測定した。定量的全身オートラジオグラフィーにより臓器及び組織中の放射能濃度を定量した。

(1) 放射能の測定

尿及び呼気捕集液等の液体試料は液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。糞は燃焼後、LSCにより放射能を測定した。

(2) 定量的全身オートラジオグラフィー

屠殺後の動物を約-70℃で凍結し、カルボキシメチルセルロース(7~8%)に包埋後、50µm厚の切片を作成し、24時間凍結乾燥した。切片をイメージングプレートに露光した後、Fuji BAS 5000 Image Analyzerでスキャンした。¹⁴C-添加標準血液を用いて作成した切片を同様に露光・スキャンし、得られた検量線を用いて試料切片について定量した。

【結果】

1. 排泄

排泄放射能の推移を表2(雄)及び3(雌)に示す。

尿、糞及び呼気には、合計すると投与量の約99%(雄)及び約95%(雌)が排泄された。雄では168時間後に屠殺した1動物を除き、糞排泄の割合のほうが尿排泄よりも高かった。雌では尿排泄の割合のほうが高かった(尿に最高54.17%、糞に最高43.27%)。尿及び糞に排泄された放射能の大部分は72時間後までに排泄された。48時間後までの呼気への排泄は1.1%未満であった。

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

表2 雄の排泄放射能の推移（累積排泄率、投与量に対する%）

試料/ 採取時期	動物番号及び屠殺時間 ^{a)}								
	942 (1h)	943 (4h)	944 (8h)	945 (24h)	946 (48h)	947 (72h)	948 (120h)	949 (168h)	
呼気	24h				0.046	0.063	0.061	0.061	
	48h				0.693	0.864	0.889	0.783	
尿	1h	1.84							
	4h		4.61	4.02	2.69	0.72	9.12	1.87	
	8h			12.33	14.84	14.28	17.03	12.88	
	24h				36.97	33.54	37.45	34.41	
	48h					41.52	42.89	41.78	
	72h						43.70	42.91	
	96h							43.15	
	120h							43.28	
	144h								51.01
	168h								51.05
糞	24h				40.51	39.80	43.18	41.11	
	48h					50.72	50.64	52.00	
	72h						51.65	53.64	
	96h							54.06	
	120h							54.19	
	144h								47.58
	168h								47.65
合計	1.84	4.61	12.33	77.48	92.93	96.21	98.36	99.48	

空欄：採取せず。 h：時間。 ^{a)} 動物番号を上段、屠殺時間を下段()内に示す。

表3 雌の排泄放射能の推移（累積排泄率、投与量に対する%）

試料/ 採取時期	動物番号及び屠殺時間 ^{a)}								
	226 (1h)	227 (4h)	228 (8h)	229 (24h)	230 (48h)	231 (72h)	232 (120h)	233 (168h)	
呼気	24h				0.963	0.642	0.755	0.603	
	48h				1.076	0.763	0.855	0.681	
尿	1h	0.91							
	4h		1.71	2.14	2.84	2.56	7.10	1.87	
	8h			12.15	12.15	12.09	13.96	10.05	
	24h				39.58	37.85	38.09	33.29	
	48h					50.58	51.10	44.77	
	72h						54.17	46.80	
	96h							47.20	
	120h							47.35	
	144h								50.36
	168h								50.42
糞	24h				29.50	29.41	23.84	25.44	
	48h					40.55	37.29	39.62	
	72h						40.55	42.24	
	96h							42.63	
	120h							42.81	
	144h								43.23
	168h								43.27
合計	0.91	1.71	12.15	69.08	92.20	95.49	91.02	94.37	

空欄：採取せず。 h：時間。 ^{a)} 動物番号を上段、屠殺時間を下段()内に示す。

2. 臓器及び組織への分布

臓器及び組織における放射能濃度の推移を表4(雄)及び5(雌)に示す。

投与放射能は体内に広く分布し、雌の腎臓及び腎周囲脂肪では4時間後に、その他の臓器及び組織では1時間後に最高濃度に達し、その後、時間の経過に伴って減少した。

t_{max} 時での組織/血液濃度比(CEQ_{max}血液比)は、雄では肝臓で最も高く(6.61)、次いで腎周囲脂肪(4.44)、褐色脂肪(4.02)、眼窩腺(3.11)、副腎(2.85)、腎臓(1.97)が続いた。雌では褐色脂肪(7.30)、腎周囲脂肪(6.03)、肝臓(4.59)、眼窩腺(4.47)、副腎(4.06)、陰核腺(3.97)、ハーダー腺(3.82)、鼻粘膜(3.77)、腎臓(2.45)の順に高かった。

168時間後の濃度比(CEQ_{168h}血液比)は、雄では肝臓(1.52)で最も高く、次いで鼻粘膜(0.94)、腎臓(0.73)が続いた。雌では鼻粘膜(4.53)、肝臓(1.71)、ハーダー腺(1.25)、耳下腺(1.22)、腎臓(0.81)の順に高かった。

胃腸管については、検量線の直線範囲外であったため定量しなかったが、高い放射能濃度が認められ、供試化合物が完全に吸収されていない可能性及び腸肝循環の可能性が示唆された。肝臓及び腎臓においても、その代謝及び排泄機能のため、試験期間を通じて比較的高い放射能濃度が認められた。その他には鼻粘膜に試験期間を通じて比較的高い放射能濃度が認められた。

表4 雄の臓器及び組織における放射能濃度の推移 (µg/g、有効成分当量濃度)

臓器・組織	投与後時間 (時間)								CEQ _{max} 血液比 ^{a)}	CEQ _{168h} 血液比 ^{a)}
	1	4	8	24	48	72	120	168		
血液	0.504	0.241	0.231	0.124	0.052	0.049	0.048	0.046	1.00	1.00
肝臓	3.330	2.152	1.512	0.680	0.257	0.176	0.149	0.070	6.61	1.52
腎皮質	0.972	0.481	0.348	0.175	0.078	0.050	0.040	0.034	1.93	0.73
腎髄質	1.010	0.588	0.352	0.173	0.069	0.051	0.043	0.033	2.01	0.73
腎臓合計	0.991	0.534	0.350	0.174	0.074	0.051	0.041	0.033	1.97	0.73
褐色脂肪	2.022	0.526	0.322	0.090	0.028	0.018	0.015	0.010	4.02	0.22
腎周囲脂肪	2.236	1.144	0.401	0.071	0.022	0.012	0.006	<LOQ	4.44	n.c.
骨格筋	0.364	0.136	0.099	0.029	0.009	0.007	0.006	0.006	0.72	0.14
心筋	0.681	0.255	0.190	0.071	0.020	0.019	0.016	0.010	1.35	0.22
肺	0.425	0.225	0.168	0.088	0.027	0.015	0.025	0.024	0.84	0.51
脾臓	0.372	0.154	0.123	0.050	0.022	0.020	0.017	0.015	0.74	0.32
膵臓	0.673	0.261	0.205	0.061	0.024	0.014	0.010	0.009	1.34	0.19
骨髄	0.343	0.160	0.138	0.057	0.026	0.019	0.012	0.007	0.68	0.16
精巣	0.364	0.140	0.095	0.033	0.009	0.007	0.006	0.004	0.72	0.08
脳	0.395	0.122	0.086	0.019	0.005	0.004	<LOQ	<LOQ	0.78	n.c.
脊髄	0.481	0.150	0.100	0.025	0.007	0.006	0.005	<LOQ	0.96	n.c.
下垂体	0.506	0.259	0.124	0.051	0.018	0.014	0.013	0.007	1.00	0.16
松果体	0.345	0.210	0.143	0.056	0.018	0.016	0.009	0.008	0.69	n.c.
副腎	1.436	0.471	0.352	0.119	0.037	0.027	0.027	0.020	2.85	0.44
胸腺	0.345	0.140	0.102	0.040	0.017	0.015	0.011	0.007	0.69	0.14
甲状腺	0.738	0.252	0.183	0.076	0.028	0.021	0.017	0.013	1.47	0.28
唾液腺	0.717	0.293	0.202	0.066	0.020	0.014	0.011	0.007	1.42	0.16
鼻粘膜	0.710	0.503	0.454	0.271	0.198	0.085	0.072	0.043	1.41	0.94
皮膚	0.567	0.216	0.144	0.055	0.021	0.015	0.012	—	1.13	n.c.
硝子体	0.150	0.076	0.052	0.019	0.007	<LOQ	<LOQ	<LOD	0.30	n.c.
ハーダー腺	0.708	0.573	0.342	0.134	0.027	0.020	0.013	—	1.41	n.c.
眼窩腺	1.568	0.581	0.415	0.147	0.036	0.026	0.016	—	3.11	n.c.

太字斜体は最高濃度 (CEQ_{max}) を示す。

— : ラジオルミノグラフで識別されない。 n.c. : 計算せず。

a) CEQ_{max}血液比 = 各部位のCEQ_{max} / 血液のCEQ_{max} (CEQ_{max} : 最高濃度)

CEQ_{168h}血液比 = 各部位のCEQ_{168h} / 血液のCEQ_{168h} (CEQ_{168h} : 168時間後の濃度)

表5 雌の臓器及び組織における放射能濃度の推移 (µg/g、有効成分当量濃度)

臓器・組織	投与後時間 (時間)								CEQ _{max}	CEQ _{168h}
	1	4	8	24	48	72	120	168	血液比 ^{a)}	血液比 ^{a)}
血液	1.027	0.731	0.685	0.235	0.082	0.070	0.044	0.042	1.00	1.00
肝臓	4.709	3.922	3.468	1.049	0.345	0.232	0.106	0.072	4.59	1.71
腎皮質	1.659	1.614	1.500	0.386	0.100	0.082	0.042	0.031	1.62	0.74
腎髄質	2.087	3.422	2.169	0.425	0.106	0.095	0.044	0.038	3.33	0.89
腎臓合計	1.873	2.518	1.834	0.406	0.103	0.089	0.043	0.034	2.45	0.81
褐色脂肪	7.492	4.904	3.048	0.490	0.069	0.051	0.019	—	7.30	n.c.
腎周囲脂肪	4.880	6.193	4.619	0.587	0.060	0.045	0.019	0.010	6.03	0.23
骨格筋	0.722	0.488	0.474	0.115	0.018	0.013	0.006	0.005	0.70	0.12
心筋	1.677	1.263	1.056	0.270	0.044	0.035	0.015	0.012	1.63	0.28
肺	0.808	0.714	0.723	0.154	0.055	0.040	0.025	0.018	0.79	0.42
脾臓	0.866	0.664	0.605	0.162	0.044	0.032	0.018	0.015	0.84	0.35
膵臓	1.447	1.238	1.013	0.231	0.039	0.028	0.013	0.009	1.41	0.22
骨髄	1.214	0.623	0.598	0.167	0.047	0.027	—	—	1.18	n.c.
卵巣	1.541	1.307	1.203	0.240	0.054	0.027	0.015	0.012	1.50	0.28
子宮	0.857	0.767	0.572	0.205	0.048	0.026	0.020	0.009	0.83	0.22
脳	1.054	0.759	0.537	0.070	0.013	0.007	<LOQ	<LOQ	1.03	n.c.
脊髄	1.351	0.957	0.614	0.084	0.014	0.008	<LOQ	—	1.32	n.c.
下垂体	1.153	0.797	0.750	0.167	0.034	0.027	0.011	0.011	1.12	0.27
松果体	1.334	1.103	0.938	0.216	0.037	0.031	0.014	0.011	1.30	0.26
副腎	4.171	3.418	2.508	0.546	0.085	0.063	0.028	0.019	4.06	0.46
胸腺	0.794	0.625	0.547	0.140	0.039	0.026	0.014	0.010	0.77	0.23
甲状腺	1.652	1.221	1.182	0.284	0.059	0.044	0.020	0.013	1.61	0.32
唾液腺	1.675	1.348	1.067	0.241	0.045	0.031	0.013	0.009	1.63	0.22
鼻粘膜	3.870	2.661	2.212	1.248	0.354	0.398	0.246	0.191	3.77	4.53
皮膚	1.092	0.921	0.561	0.194	0.046	0.028	—	—	1.06	n.c.
硝子体	0.244	0.230	0.194	0.058	0.014	0.009	<LOD	<LOQ	0.24	n.c.
ハーダー腺	3.917	2.758	2.308	0.486	0.153	0.163	0.077	0.053	3.82	1.25
眼窩腺	4.591	3.356	2.269	0.448	0.108	0.067	—	—	4.47	n.c.
耳下腺	2.174	1.000	1.365	0.290	0.168	0.139	0.090	0.051	2.12	1.22
陰核腺	4.077	5.274	3.831	0.525	0.080	0.052	—	—	3.97	n.c.

太字斜体は最高濃度 (CEQ_{max}) を示す。

— : ラジオルミノグラフで識別されない。 n.c. : 計算せず。

^{a)} CEQ_{max}血液比 = 各部位のCEQ_{max} / 血液のCEQ_{max} (CEQ_{max} : 最高濃度)

CEQ_{168h}血液比 = 各部位のCEQ_{168h} / 血液のCEQ_{168h} (CEQ_{168h} : 168時間後の濃度)