

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2. 製剤を用いた試験成績

(1) フルオキサストロビン 40.3%水和剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. FT-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度： %水和剤

フルオキサストロビン %

水、界面活性剤等 %

供試動物：Wistar 系ラット、8 又は 9 週齢、体重：117～139 g、一群雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：上げ下げ法

投与方法：検体原液を 5000 mg/kg の用量で強制経口投与した。投与前に一夜絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
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 1 時間から発現 投与後 2 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状としては、軟便、あごの赤色汚染、肛門周囲領域の帯緑色分泌物、黄色汚染及び湿りが観察された。

体重は、試験期間中すべての動物で増加した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. FT-2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2003年

検体の純度： %水和剤

フルオキサストロビン %

水、界面活性剤等 %

供試動物：Wistar系ラット、9週齢、体重（雄）226～296g、（雌）158～186g、一群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体原液を5000mg/kgの用量で背部皮膚に24時間適用した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部分を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び消失時間	雌雄 投与日から発現 投与後3日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

中毒症状として、雌雄に関係なく鼻の赤色分泌物、鼻の暗赤色汚染、左眼周囲の暗赤色領域、両眼周囲の暗赤色汚染、両眼の赤色分泌物、右眼の赤色分泌物及び背部の赤色領域が観察された。

体重は、試験期間中すべての動物で増加した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. FT-3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2003年

検体の純度： %水和剤

フルオキサストロビン %

水、界面活性剤等 %

供試動物：Wistar系 SPF ラット、約2ヵ月齢、投与時体重：雄：190～210g、雌：160～180g
一群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：コリゾン噴霧器を用いてエアゾールを発生させ、4時間鼻部暴露した。2170 mg/m³はエアゾール発生可能な最高濃度であった。

ガラスフィルターを用いて暴露空気を捕集し、重量測定法により実測濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m ³)	14544
実測濃度 (mg/m ³)	2170
粒子径分布 (%) ¹⁾	
0.49 > (μm)	0.15
0.49～0.90	2.44
0.90～1.85	18.20
1.85～3.69	37.87
3.69～7.42	30.82
7.42～14.80	1.76
14.80～30.00	8.77
空気力学的質量中位径 (μm)	3.75
呼吸可能な粒子 (<3 μm) の割合 (%)	38.7
チャンバー容積 (L)	約3.8
チャンバー内通気量 (L/分)	15
暴露条件	エアゾール 4時間 鼻部暴露

¹⁾ カスケードインパクターにより2回測定した平均値

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	吸入、鼻部
暴露濃度 (mg/m ³)	雌雄 2170
LC ₅₀ (mg/m ³)	雌雄 >2170
死亡開始時間及び終了時間	雌雄 なし
症状発現及び消失時間	雌雄 暴露日に発現 暴露後2日に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雌雄 2170

中毒症状としては、暴露後雌雄に関係なく軽度で一過性の毛繕いされていない被毛、立毛、緩徐呼吸、努力性呼吸パターン、赤色鼻孔、運動性減少、無力性歩行、足を高く上げた歩行及び低体温が観察された。

肉眼的病理検査では、何ら特記すべき変化は認められなかった。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. FT-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度： %水和剤

フルオキサストロビン %

水、界面活性剤等 %

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣、一群雄 2 匹、雌 1 匹

観察期間：10 日間

投与方法：検体原液 0.5 mL を刈毛した動物の背部の皮膚 (6 cm²) に適用し、半閉塞貼布した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体はアセトンと水を用いてタオルで拭き取った。

観察項目：暴露終了後 1、24、48、72 時間及び 7 日、10 日後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、浮腫) の有無等を観察し、Draize の判定基準に従って採点し、U.S. EPA Health Effects Test Guidelines, OPPTS 870.2500 (1998) に従って刺激性を分類した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点※	適用後時間						P.I.I.*
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	10 日	
1	紅斑	4	1	1	1	1	0	0	1.0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
2	紅斑	4	1	2	2	1	0	0	1.5
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
3	紅斑	4	2	2	2	1	1	0	1.75
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
合計	紅斑	12	4	5	5	3	1	0	4.25
	浮腫	12	0	0	0	0	0	0	
平均	紅斑	4	1.3	1.7	1.7	1.0	0.3	0	1.43
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点

* 皮膚一次刺激性指数：検体除去 1、24、48 及び 72 時間後における紅斑及び浮腫の形成の合計評点を観察回数 (4 回) で除し、個体別に算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

検体適用後最初の 48 時間以内に 3 匹すべての動物に非常に軽度から明瞭な紅斑が認められたが、10 日後の試験終了時までには消失した。
一般状態に異常は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギ皮膚に対して軽度の刺激性を有すると判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. FT-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度： %水和剤

フルオキサストロピン %

水、界面活性剤等 %

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣、一群雄 2 匹、雌 1 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体原液 0.1 mL を右眼に適用し、左眼は無処置対照とした。

観察項目：適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の判定基準に従って採点した。刺激性の評価は Kay and Calandra の方法に従った。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

項 目			最高※ 評点	適用後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積**	4	4	4	4	4
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		眼脂	3	0	0	0	0
動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積**	4	4	4	4	4
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		眼脂	3	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積**	4	4	4	4	4
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		眼脂	3	0	0	0	0
各組織 の平均	角膜		80	0	0	0	0
	虹彩		10	0	0	0	0
	結膜		20	2.0	0	0	0
平均の合計*			110	2.0	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)

** 角膜混濁の程度が評点 0 に該当する部分の面積を示しており、報告書どおりの記載とした。

結膜炎が、適用後 1 時間に動物 2 例で認められたが、すべての眼刺激性は 24 時間までに消失した。

一般状態に異常は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して実質的な刺激性を有しないと判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.FT-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体の純度： %水和剤

フルオキサストロピン %

水、界面活性剤等 %

供試動物：Hartley 系白色雄モルモット、4 週齢、体重 281～481 g、

検体処理群；20 匹、対照群；10 匹

観察期間：感作開始後 29 日間（惹起処理終了後 48 時間）

試験操作：[Buehler Test 法]

用量設定根拠；

感作；背部及び脇腹を刈毛し、検体の 100%溶液 0.4 mL を直径 25 mm のパッチに塗布し、左側に 6 時間閉塞貼付した。感作処置を同一部位に週 1 回、3 週間、合計 3 回行った。

一方、陽性対照群は本試験とは別に実施し（2013 年 7 月 8 日～2013 年 8 月 8 日）、感作には 100% α -Hexylcinnamaldehyde (HCA) を用いて同様に処理した。

惹起；感作開始の 27 日後、刈毛した背部及び脇腹の右側に 100%検体 0.4 mL を 6 時間閉塞貼付した。

対照群には 100%検体で惹起処理のみを実施した。

陽性対照群は本試験とは別に実施し（2013 年 7 月 8 日～2013 年 8 月 8 日）、惹起には 100% HCA を用いて同様に処理した。

観察項目：体重を試験開始前及び惹起翌日に測定した。

皮膚反応は、惹起貼付除去 24 時間及び 48 時間後に適用部位の紅斑の有無を肉眼的に観察し、次の基準に従って採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

評点	判定基準
0	反応なし
0.5	非常に軽度の紅斑、通常融合していない*
1	軽度の紅斑、通常融合している
2	中等度の紅斑
3	浮腫を伴う又は伴わない重度の紅斑

* 非常に軽度の紅斑は陽性反応とはみなさない。

結果：惹起後の各観察時間における感作反応動物数、評点及び陽性率を下表に示す。

	群			供試動物数	感作反応動物数										平均評点		陽性率 ^{a)} (%)	
	検体	感作	惹起		24 時間後					48 時間後					時間		時間	
					皮膚反応評点					皮膚反応評点					時間		時間	
					0	0.5	1	2	3	0	0.5	1	2	3	24	48	24	48
検体	検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	対照	—	100% 検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
陽性	陽性	100% HCA	100% HCA	10	2	6	2	0	0	5	4	1	0	0	0.5	0.3	20	10
対照	対照	—	100% HCA	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0

^{a)} (評点 1 以上を示した感作反応動物数/供試動物数) ×100

検体処理群及び対照群共に、惹起貼付除去後のいずれの観察時にも全動物で皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、48 時間の観察時点でも皮膚反応が認められた。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(2) テトラコナゾール 12.0%・フルオキサストロビン 20.0%水和剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. FT-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体の純度：ALF-0614 フロアブル

テトラコナゾール	12.0%
フルオキサストロビン	20.0%
水、界面活性剤等	68.0%

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット、8～9 週齢、体重 180～194 g、一群雌各 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を蒸留水に希釈し、毒性等級法に従い経口投与した。投与約 18 時間前より投与 4 時間後まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	300 < LD ₅₀ ≤ 2000
死亡開始時間及び終了時間	投与 4 時間後から開始 投与 1 日後に終了
症状発現時間及び消失時間	投与 30 分後から発現 投与 1 日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

死亡例が 2000 mg/kg 投与群で認められた。中毒症状として、自発運動の減少、腹臥/横臥及び軟便が認められた。体重では減少あるいは増加抑制が投与 1 日に認められた。剖検において検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. FT-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

検体の純度: ALF-0614 フロアブル

テトラコナゾール	12.0%
フルオキサストロビン	20.0%
水、界面活性剤等	68.0%

供試動物: Sprague-Dawley 系 SPF ラット、8 週齢、体重 (雄) 274~285 g、(雌) 226~236 g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 刈毛した背部皮膚に検体を 24 時間塗布した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

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

死亡例は認められなかった。中毒症状は認められなかった。体重変化に検体投与の影響は認められなかった。剖検において検体投与の影響と思われる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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. FT-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体の組成：ALF-0614 フロアブル

テトラコナゾール	12.0%
フルオキサストロビン	20.0%
水、界面活性剤等	68.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、18 週齢、体重 3.01 又は 3.30 kg、一群雌 3 匹

観察期間：3 日間

投与方法：0.5 mL の検体を 2.5 cm × 2.5 cm のリント布に塗布し、刈毛した背部皮膚に適用した。暴露時間は 4 時間とし、残余検体は注射用水で清拭した。

観察項目：検体除去後 1、24、48、72 時間まで適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）を観察し、Draize 法に従い採点した。刺激性の強さは Draize 法を参考とした方法により分類した。また、一般状態を毎日観察し、適用日及び除去後 3 日に体重を測定した。

結果：観察した刺激反応の採点結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

動物番号	項目	最高 評点※	除去後時間			
			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
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
皮膚一次刺激性指数* (P.I.I.)		8	0			

※ 判定基準の最高評点

* 皮膚一次刺激性指数：検体除去 1、24、48 及び 72 時間後における紅斑及び浮腫の形成の合計評点を観察回数（4 回）で除し、個別別に算出。

いずれの観察時にも皮膚反応は認められなかった。検体除去後 72 時間までの評点より算出した皮膚一次刺激性指数 (P.I.I.) は 0 であり、「無刺激物」に分類された。
一般状態及び体重に異常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なしと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. FT-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体の組成：ALF-0614 フロアブル

テトラコナゾール	12.0%
フルオキサストロビン	20.0%
水、界面活性剤等	68.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、15 又は 16 週齢、体重 2.55～2.91 kg、一群雌 3 匹

観察期間：3 日間

投与方法：非洗眼群では、0.1 mL の検体をウサギの左眼瞼結膜嚢内に適用した。洗眼群では同様に適用し、適用 30 秒後に 100 mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激反応を観察し、Draize 法に従い採点した。刺激性の強さは Kay and Calandra の方法により分類した。また、一般状態を毎日観察し、適用日及び適用後 3 日に体重を測定した。

結果：観察した刺激反応の採点結果を次表に示す。

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	1	0	0	0	
			面積	4	1	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	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	1	0	0	0	
			面積	4	1	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	2	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	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
3匹の合計点			330	26	6	2	0		
平均合計点*			110	8.7	2.0	0.7	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	1.0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0		
		分泌物	3	0.7	0	0	0		
	平均合計点*			110	3.3	0	0	0	

*：判定基準の最高評点

*：Draize 法による点数（最高 110 点/匹）

非洗眼群では、適用後 1 時間に角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められたが、適用後 24 時間に角膜混濁、結膜浮腫及び分泌物が、適用後 72 時間に結膜発赤がそれぞれ消失した。その他の変化として、閉眼が適用後直後に認められた。平均合計点の最大値は 8.7 であり、軽度の刺激性ありと判定された。

洗眼群では、適用後 1 時間に結膜発赤及び分泌物が認められたが、適用後 24 時間に消失した。その他の変化は認められなかった。平均合計点の最大値は 3.3 であり、消失時期も早かったことから、刺激反応は洗眼により軽減されることが確認された。

一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して、軽度の刺激性を有すると判定された。

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. FT-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体の組成：ALF-0614 フロアブル

テトラコナゾール	12.0%
フルオキサストロビン	20.0%
水、界面活性剤等	68.0%

供試動物：Hartley 系雌性モルモット、6 週齢、体重 349～440 g、

検体処理群；20 匹、陰性対照群；10 匹

観察期間：感作開始後 30 日間（惹起処理終了後 48 時間）

試験操作：[Buehler Test 法]

用量設定根拠；

感作；検体の 100%溶液 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗布後、刈毛・剃毛した左側胴部に 6 時間閉塞貼布した。同様の処置を初回処置の 7 日及び 14 日後の計 3 回を行った。陰性対照群には注射用水を使用し、検体処置群と同様に処置を行った。

惹起；最終感作処置 14 日後に、検体の 100%溶液及び対照液*の各 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗布後、刈毛・剃毛した右側胴部に 6 時間閉塞貼布した。

* 試験実施時に検討中であった検体と補助成分が異なる製剤

観察項目：惹起処置検体除去 24 及び 48 時間後に紅斑及び浮腫を観察し、Magnusson & Kligman の基準に従い採点した。一般状態を毎日観察し、体重を感作処置開始日、最終感作処置日、惹起処置日及び観察終了日に測定した。

結果：惹起後の各観察時間における感作反応動物数、評点及び陽性率を下表に示す。

群			供 試 動 物 数	感作反応動物数										陽性 率
				24 時間					48 時間					
感作	惹起	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計			
		0		1	2		3	0	1	2		3		
検 体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0%
		100% 対照液*	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	
陰 性 対 照	注射 用水	100% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0%
		100% 対照液*	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	

* 試験実施時に検討中であった検体と補助成分が異なる製剤

検体処理群及び陰性対照群の全例に皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。
一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

なお、当該試験では陽性対照群を設定しなかったが、過去 6 ヶ月以内に試験機関で実施した感作性物質 DNCB (1-Chloro-2,4-dinitrobenzene) を用いた試験結果を下表に示す。

群	供 試 動 物 数	感作/惹起	感作反応動物数										陽性 率
			24 時間					48 時間					
			皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	
			0	1	2	3		0	1	2	3		
DNCB	10	1% / 0.25%	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100%
陰性 対照	5	0% / 0.25%	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0%

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

フルオキサストロピンの代謝分解試験は以下の 標識化合物を用いて行った。

名称	標識位置 (*)
フルオキサストロピン	
フルオキサストロピン	
フルオキサストロピン	

[標識位置の選定理由]

<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																																																																																				
MA-1 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>標識化合物： HECS725</p> <p>投与方法： ・吸収・排泄・組織分布試験； 雌雄各4匹 雌雄ラットに1mg/kg及び100mg/kg 体重の用量で単回経口投与 ・胆汁排泄；雌6匹 雄ラットに1mg/kg 体重の用量で単回経口投与 ・吸収・排泄・組織分布反復投与試験；雌雄各4匹 雌雄ラットに1mg/kg 体重の用量で非標識HECS725を14日間反復投与後、標識化合物を1回経口投与</p> <p>試料採取：呼吸は採取せず。 ・吸収・排泄及び組織分布試験； 投与4、8、24及び48時間後に尿を採取。投与24及び48時間後に糞を採取。血液は単回投与では、5、10、20、40、60、90分、2、3、4、6、8、24、32及び48時間後に採取し、反復投与は10分以降単回投与と同採取時点で採取。投与48時間後に臓器・組織及びカーカスを採取。 ・胆汁排泄試験；投与8及び24時間後に尿を採取。投与24時間後に糞を採取。投与4、8及び24時間後に胆汁を採取。投与24時間後に消化管、皮膚及びカーカスを採取。</p> <p>試験項目：薬物動態パラメーター (T_{max}、C_{max}、$T_{1/2}$、AUC等)の測定、排泄率及び吸収率の測定、組織分布及び尿、糞及び胆汁中の代謝物の検索</p>	<p>・薬物動態パラメーター (血漿)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">項目</th> <th colspan="4">単回経口投与</th> </tr> <tr> <th colspan="2">1 mg/kg</th> <th colspan="2">100 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$t_{1/2 \text{ 吸収}}$ (h)</td> <td>0.10</td> <td>0.01</td> <td>0.07</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2 \text{ 排泄(1)}}$ (h)</td> <td>0.88</td> <td>0.72</td> <td>2.32</td> <td>4.09</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2 \text{ 排泄(2)}}$ (h)</td> <td>10.50</td> <td>10.90</td> <td>6.98</td> <td>6.84</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (h)</td> <td>0.38</td> <td>1.42</td> <td>5.40</td> <td>8.03</td> </tr> <tr> <td>C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)</td> <td>0.21</td> <td>0.07</td> <td>2.91</td> <td>2.33</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf}</td> <td>1.52</td> <td>1.25</td> <td>54.10</td> <td>61.30</td> </tr> <tr> <td>CL (mL/min)</td> <td>11.00</td> <td>13.30</td> <td>30.80</td> <td>27.20</td> </tr> <tr> <td>MRT (h)</td> <td>14.20</td> <td>16.00</td> <td>13.50</td> <td>18.20</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">項目</th> <th colspan="2">反復経口投与</th> </tr> <tr> <th colspan="2">1 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$t_{1/2 \text{ 吸収}}$ (hr)</td> <td>0.10</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2 \text{ 排泄(1)}}$ (hr)</td> <td>1.06</td> <td>3.46</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2 \text{ 排泄(2)}}$ (hr)</td> <td>12.20</td> <td>12.30</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>0.95</td> <td>0.47</td> </tr> <tr> <td>C_{max} ($\mu\text{g/g}$)</td> <td>0.09</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf}</td> <td>1.38</td> <td>1.18</td> </tr> <tr> <td>CL (mL/min)</td> <td>12.10</td> <td>14.10</td> </tr> <tr> <td>MRT (h)</td> <td>16.80</td> <td>17.80</td> </tr> </tbody> </table> <p>AUC: 単位、$\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$、CL: 血漿からの薬物の総クリアランス、MRT: 平均滞留時間</p> <p>HECS725は速やかに排泄され、総クリアランスは全用量群で高かった。総放射能の平均滞留時間は全用量群で短く、約13から19時間の間で値が変動していることから排泄前の血漿中への再分布の過程が速やかであることが示された。</p> <p>血漿中濃度は、1mg/kg 投与群では投与後0.38~1.42時間後に、100mg/kg 投与群では投与後5.40~8.03時間後に最高濃度に達し、その後それぞれ1~11時間及び2~7時間の半減期で減少した。</p> <p>・吸収・排泄 投与後48時間までに91.1~106.6%ADの放射能が回収され、総排泄量は90.6~106%ADであった。 胆汁排泄試験から主要排泄経路は胆汁であり、投与後24時間までに87.4%ADが胆汁に、10.6%ADが糞に排泄され、尿には4.8%ADであった。</p> <p>その他の排泄試験では、70.4~91.1%が糞に、11.0~20.2%ADが尿に排泄された。投与群間で排泄挙動に顕著な差はなかった。</p> <p>・組織分布 全ての排泄試験群で、48時間後にラット体内の残留放射能は0.3~0.7%ADであった。投与48時間後の組織中放射能の用量補正濃度 (CN) は、肝臓 (0.023~0.066)、消化管 (0.008~0.019) 及び腎臓 (0.005~0.012) で検出されたが、その他の臓器は極めて低かった (CN<0.01)。</p> <p>・主要代謝物</p>	項目	単回経口投与				1 mg/kg		100 mg/kg		雄	雌	雄	雌	$t_{1/2 \text{ 吸収}}$ (h)	0.10	0.01	0.07	0.07	$t_{1/2 \text{ 排泄(1)}}$ (h)	0.88	0.72	2.32	4.09	$t_{1/2 \text{ 排泄(2)}}$ (h)	10.50	10.90	6.98	6.84	T_{max} (h)	0.38	1.42	5.40	8.03	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.21	0.07	2.91	2.33	AUC_{inf}	1.52	1.25	54.10	61.30	CL (mL/min)	11.00	13.30	30.80	27.20	MRT (h)	14.20	16.00	13.50	18.20	項目	反復経口投与		1 mg/kg		雄	雌	$t_{1/2 \text{ 吸収}}$ (hr)	0.10	0.05	$t_{1/2 \text{ 排泄(1)}}$ (hr)	1.06	3.46	$t_{1/2 \text{ 排泄(2)}}$ (hr)	12.20	12.30	T_{max} (hr)	0.95	0.47	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.09	0.07	AUC_{inf}	1.38	1.18	CL (mL/min)	12.10	14.10	MRT (h)	16.80	17.80	(2001)	338
項目	単回経口投与																																																																																									
	1 mg/kg		100 mg/kg																																																																																							
	雄	雌	雄	雌																																																																																						
$t_{1/2 \text{ 吸収}}$ (h)	0.10	0.01	0.07	0.07																																																																																						
$t_{1/2 \text{ 排泄(1)}}$ (h)	0.88	0.72	2.32	4.09																																																																																						
$t_{1/2 \text{ 排泄(2)}}$ (h)	10.50	10.90	6.98	6.84																																																																																						
T_{max} (h)	0.38	1.42	5.40	8.03																																																																																						
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.21	0.07	2.91	2.33																																																																																						
AUC_{inf}	1.52	1.25	54.10	61.30																																																																																						
CL (mL/min)	11.00	13.30	30.80	27.20																																																																																						
MRT (h)	14.20	16.00	13.50	18.20																																																																																						
項目	反復経口投与																																																																																									
	1 mg/kg																																																																																									
	雄	雌																																																																																								
$t_{1/2 \text{ 吸収}}$ (hr)	0.10	0.05																																																																																								
$t_{1/2 \text{ 排泄(1)}}$ (hr)	1.06	3.46																																																																																								
$t_{1/2 \text{ 排泄(2)}}$ (hr)	12.20	12.30																																																																																								
T_{max} (hr)	0.95	0.47																																																																																								
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.09	0.07																																																																																								
AUC_{inf}	1.38	1.18																																																																																								
CL (mL/min)	12.10	14.10																																																																																								
MRT (h)	16.80	17.80																																																																																								

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
				・推定代謝経路		
MA-2 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>標識化合物： HECS725</p> <p>投与方法： ・排泄・組織分布試験；雌雄各5匹 雌雄ラットに3 mg/kg 体重の用量で単回経口投与</p> <p>試料採取： 尿は投与後1、4、8、24及び48時間に、糞は24及び48時間に、ラット個体は、1、4、8、24及び48時間に採取。</p> <p>試験項目：尿及び糞への排泄量及び全身オートラジオグラフィによる組織分布</p>	<p>・吸収・排泄 尿経路の排泄は、雌雄共に投与後24時間までにほぼ終了し、また、投与後24～48時間の糞排泄は僅かであった。24時間後における累積排泄量は、尿では17～23%AD、糞では73～79%ADであった。</p> <p>・組織分布 雌雄ラットにおける放射能分布パターンは類似しており、投与後1時間に肝臓や膀胱に最高量の放射能が認められたことから、放射能が速やかに吸収、排泄されたことが示唆された。また投与後48時間の組織中放射能は極めて少量であり、放射能は保持されず、さらに排泄された。投与後1及び4時間の雌の生殖器官及び血液には、雄と比較して高濃度の放射性残留物が見られたが、以降は、差は減少した。その他はHECS725の動態挙動に性差は見られなかった。</p>	(2001)	353
MA-3 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>標識化合物： HECS725</p> <p>投与方法： ・吸収・排泄・組織分布試験；雄4匹 雄ラットに1 mg/kg 体重の用量で単回経口投与 ・胆汁排泄；雄6匹 雄ラットに1 mg/kg 体重の用量で単回経口投与</p> <p>試料採取：呼吸は採取せず。 ・吸収・排泄・組織分布試験；投与4、8、24及び48時間後に尿を採取。投与24及び48時間後に糞を採取。血液は、10、20、40、60分、1.5、2、3、4、6、8、24、32及び48時間後に採取。投与48時間後に臓器・組織を採取。 ・胆汁排泄試験；投与4、8、24及び30時間後に尿を採取。投与24及び30時間後に糞を採取。投与4、8、24及び30時間後に胆汁を採取。投与30時間後に消化管、皮膚及びカーカスを採取。</p> <p>試験項目：血漿中濃度推移の測定、排泄率及び吸収率の測定、組織分布及び尿、糞及び胆汁中の代謝物の検索</p>	<p>・吸収・排泄 放射能は速やかに吸収され、血漿中の放射能濃度は投与後10分には最高濃度の0.28 µg/gに達した。投与放射能は91.4～98.3%ADが回収された。試験終了時点までの総排泄量は89.6～91.9%ADであり、主な排泄経路は胆汁及び糞であった。胆汁排泄試験では30時間後までに77.3%ADが胆汁に、11.3%ADが糞に3.2%ADが尿に排泄された。各試験終了時に、臓器・組織、消化管及びカーカスに、吸収排泄試験では、約1.8%AD、胆汁排泄試験では、約6.4%ADが認められた。尚、吸収率は81.9%であった。</p> <p>・組織分布 投与48時間後の組織及び臓器中の残留放射能は約1.0%ADであり、カーカスは約0.5%ADであった。肝臓、腎臓及び消化管で高く、血漿及び赤血球も相対的に高かった。</p> <p>・主要代謝物</p> <p>・推定代謝経路</p>	(2002)	358

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	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
MA-4 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>標識化合物： HEC5725</p> <p>投与方法： ・排泄・組織分布試験；雌雄各8匹</p> <p>雌雄ラットに3mg/kg体重の用量で単回経口投与</p> <p>試料採取： 尿は投与後1、4、8、24、48、72、96、120、144及び168時間に、糞は24、48、72、96、120、144及び168時間に、ラット個体は、1、4、8、24、48、72、120及び168時間に採取。</p> <p>試験項目：尿及び糞への排泄量及び全身オートラジオグラフィによる組織分布</p>	<p>・吸収・排泄 放射能の排泄は、雌雄共に投与後48時間までにほぼ終了した。48時間後における累積排泄量は、尿では投与量の10～15%、糞では84～92%であった。</p> <p>・組織分布 雌雄ラットにおける放射能分布パターンは類似しており、投与後1時間に胃、小腸及び肝臓、腎臓に最高量の放射能が認められたことから、放射能の胆汁を介した排泄および腸肝循環が示唆された。また、投与後168時間の組織中放射能は極めて少量であり、放射能は保持されず、さらに排泄された。 HEC5725の動態挙動に性差は見られなかった。</p>	(2002)	368
MA-5 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>標識化合物： HEC5725</p> <p>投与方法： ・吸収・排泄・組織分布試験；雄4匹</p> <p>雄ラットに1mg/kg体重の用量で単回経口投与</p> <p>試料採取：呼吸は採取せず。 ・吸収・排泄・組織分布試験；投与4、8、24及び48時間後に尿を採取。投与24及び48時間後に糞を採取。血液は、10、20、40、60、90分、2、3、4、6、8、24、32及び48時間後に採取。投与48時間後に組織を採取。</p> <p>試験項目：血漿中濃度推移の測定、排泄率の測定、組織分布及び尿及び糞中の代謝物の検索</p>	<p>・吸収・排泄 投与後消化管からの吸収が速やかに始まり、血漿中濃度は8時間後に最高濃度(0.24µg/g)に達した。84.9%ADの放射能が回収された。48時間後までに71.7%ADが糞に12.0%ADが尿に排泄され、主要排泄経路は糞であった。48時間後の臓器・組織、消化管及びカーカスは1.2%ADであった。</p> <p>・組織分布 48時間後の組織中濃度は、肝臓(0.0543µg-eq/g)で最も高く、次いで血漿(0.0390µg-eq/g)及び消化管(0.0302µg-eq/g)であった。その他の試料は0.0161µg-eq/g以下であった。</p> <p>・主要代謝物</p> <p>・推定代謝経路</p>	(2001)	373
MA-6 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>標識化合物： HEC5725</p> <p>投与方法： ・排泄・組織分布試験；雌雄各8匹</p> <p>雌雄ラットに3mg/kg体重の用量で単回経口投与</p> <p>試料採取： 尿は投与後1、4、8、24、48、72、96、120、144及び168時間に、糞は24、48、72、96、120、144及び168時間に、ラット個体は、1、4、8、24、48、72、120及び168時間に採取。</p> <p>試験項目：尿及び糞への排泄量及び全身オートラジオグラフィによる組織分布</p>	<p>・吸収・排泄 放射能の排泄は、雌雄共に投与後48時間までにほぼ終了した。48時間後における累積排泄量は、尿では投与量の10～15%、糞では91～100%であった。</p> <p>・組織分布 雌雄ラットにおける放射能分布パターンは類似しており、投与後1時間に胃、小腸、次いで膀胱に最高量の放射能が認められたことから、消化管からの放射能の速やかな吸収が示唆された。また、投与後168時間の組織中放射能は極めて少量であり、放射能は保持されず、さらに排泄された。 HEC5725の動態挙動に性差は見られなかった。</p>	(2001)	381

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
	植物代謝			食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されるので、試験を除外する。		386
MS-1 (GLP)	好氣的土壤中動態	砂壤土	<p>標識化合物： HEC5725</p> <p>砂壤土に乾土重あたり約 0.265 mg/kg (圃場推奨最大使用量) で処理 (実測 26.49 µg ai/100 g 乾土重) し、揮発性物質捕集剤を付けて暗条件下 20±1°C でインキュベート。</p> <p>処理後、土壌は 0、1、3、7、14、30、62、98 及び 120 日後に、捕集剤は 1、3、7、14、30、62、98 及び 120 日後に採取。</p> <p>試験項目： 物質収支、放射能の分布、消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<p>・物質収支 97.0～99.5%AR</p> <p>・放射能の分布 抽出性放射能は 95.5%AR (0 日) から 21.1%AR (120 日後) に減少。未抽出性放射能は経時的に増加し、120 日後で 71.0%AR。120 日間の累積は、7.2%AR。</p> <p>・消失半減期 19.1 日</p> <p>・主要分解物</p> <p>・想定分解経路</p>	(2001)	387
MS-2 (GLP)	好氣的土壤中動態	壤質砂土 シルト シルト質 壤土	<p>標識化合物： HEC5725 及び HEC5725</p> <p>各土壌に乾土重あたり約 0.267 mg/kg (圃場推奨最大使用量) で処理 (実測 19.55～26.78 µg ai/100 g 乾土重) し、揮発性物質捕集剤を付けて暗条件下 20±1°C でインキュベート。</p> <p>HEC5725 処理後の全種土壌を 0、4、8、16、30、59、91、120 日後に採取、さらに壤質砂土では 182、270 及び 365 日後にも採取。</p> <p>HEC5725 処理後の壤質砂土及びシルト土壌を 0、7、30、91、120 日後に採取、さらに壤質砂土では 179、270 及び 365 日後に採取。</p> <p>試験項目： 物質収支、放射能の分布、消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<p>・物質収支 HEC5725 処理区：90.3～104.3%AR HEC5725 処理区：97.1～102.5%AR</p> <p>・放射能の分布 抽出性放射能は 97～99%AR から試験終了時では 19.7～46.0%AR (120 日後) 及び 66.5～74.5%AR (365 日後) に減少。未抽出性放射能及びは経時的に増加し、試験終了時でそれぞれ、23.5～58.0%AR 及び 3.1～37.7%AR であった。</p> <p>・消失半減期 壤質砂土：281～303 日 シルト：11.6～11.8 日 シルト質壤土：45.4 日</p> <p>・主要分解物</p> <p>・想定分解経路</p>	(2001)	393

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
MS-3 (GLP)	嫌氣的土壤中動態	シルト質壤土	<p>標識化合物： HECS725</p> <p>シルト質壤土に乾土重あたり約 0.533 mg/kg (圃場推奨最大使用量) で処理 (実測 55.7 µg ai/100 g 乾土重) し、好氣的条件下において揮発性物質捕集剤を付けて暗条件下で 31 日間インキュベート後、嫌氣的条件下において揮発性物質捕集用の機密性プラスチックバックを付けて暗条件下で 120 日間インキュベート。試験温度は 19.4～21.8°C に維持。</p> <p>土壌は処理 0、10、17、31 (好氣的条件) 及び 31、34、38、47、61、96、124 及び 151 (嫌氣的条件) 日後に、水相は嫌氣的条件下での土壌採取時に、捕集剤は処理 0 日以外の土壌採取時に、機密性プラスチックバックは処理 31 日 (嫌氣的条件 0 日) 以外の土壌採取時に採取。温度は 19.4～21.8°C に維持された。</p> <p>試験項目： 物質収支、放射能の分布、消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・物質収支 96.2～100.4%AR ・放射能の分布 好氣的条件；抽出性放射能は 99.7%AR (0 日) から 73.6%AR (31 日後) に減少。未抽出性放射能は経時的に増加し、31 日後で 23.1%AR。31 日間の累積 は、1.6%AR。 嫌氣的条件；抽出性放射能は 72.7%AR (31 日) から 68.5%AR (151 日) と若干の減少を示したもののほぼ一定に維持。未抽出性放射能も若干の増加を示したものの、151 日後で 26.1%AR とほぼ一定に維持。揮発性物質は未検出。 ・嫌氣的条件下消失半減期 195.4 日 ・主要分解物 ・想定分解経路 	(2014)	404
	好氣的湛水土壤中動態	土壌及び水		試験を除外する。		413
MS-4 (GLP)	土壌表面光分解	壤質砂土	<p>標識化合物： HECS725</p> <p>壤質砂土に乾土重あたり 1.3 µg ai/g (圃場推奨最大使用量) を処理 (実測 1.29 µg ai/g 乾土重) し、揮発性物質捕集剤を付けて平均 20°C でキセノンアークランプ光 (290 nm 未満の光を除去) を 15 日間照射 (光強度：1351 W/m²、波長範囲 300～3000 nm)。</p> <p>処理後、土壌は 0、1、3、6、10 及び 15 日後に、捕集剤は 1、3、6、10 及び 15 日後に採取。</p> <p>試験項目： 物質収支、放射能の分布、消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・物質収支 95.1～99.0%AR ・放射能の分布 抽出性放射能は 93.8%AR (0 日) から 84.1%AR (15 日後) に僅かに減少。未抽出性放射能は僅かに増加し、15 日後で 8.3%AR。 は 15 日後には累計 4.4%AR、有機性揮発物質は検出されなかった ・消失半減期 20.5 日 ・主要分解物 ・想定分解経路 	(2001)	414

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
MW-1 (GLP)	水中動態 (加水分解)	滅菌緩衝液 (pH 4、7 及び 9)	<p>標識化合物： HEC5725</p> <p>各緩衝液に濃度 0.25 mg/L となるように添加、暗条件下 50±1°C で 7 日間インキュベート。処理後、0、0.08、0.21、0.92、2、5、7 日後に試料採取。</p> <p>試験項目： 物質収支、消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<p>・物質収支 99~100%AR</p> <p>・消失半減期 pH 4、pH 7 及び pH 9： 何れの pH 及び採取時点においても HEC5725 は、97.1~99.4%であり、安定であった。 従って、半減期は全ての pH で 1 年以上と推定された。</p>	(1999)	420
MW-2 (GLP)	水中動態 (水中光分解)	滅菌緩衝液 (pH 7)	<p>標識化合物： HEC5725 HEC5725</p> <p>HEC5725 試験区： 533.2 µg/L、HEC5725 は 3.230 mg/L 試験濃度にて、25±1°C でキセノンアークランプ光 (290 nm 未満の光を除去) を 8 日間照射 (光強度：1758 W/m²、波長範囲 300~3000 nm)。処理後、0、1、2、3、4、7、8 日後に試験水及び揮発性物質捕集剤試料採取。</p> <p>試験項目： 物質収支、放射能の分布、消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<p>・物質収支 HEC5725 試験区：100.0~106.4%AR HEC5725 試験区：99.6~102.9%AR</p> <p>・放射能の分布 緩衝液中の放射能は 8 日後には 96.7~98.4%AR となった。 は 8 日後には累計 3.7~8.5%AR、有機性揮発物質は検出されなかった。</p> <p>・消失半減期 HEC5725 試験区：3.6 日 HEC5725 試験区：4.3 日 平均実測半減期：4.0 日 東京春 (4 月) の太陽光換算：40.4 日</p> <p>・分解物</p> <p>・想定分解経路</p>	(2000)	424
MW-3 (GLP)	水中動態 (水中光分解)	滅菌自然水 (pH 8.1)	<p>標識化合物： HEC5725 HEC5725</p> <p>HEC5725 は 1.07 mg/L、HEC5725 は 1.14 mg/L (0-72hr 試料) 及び 1.03 mg/L (96hr 試料) 試験濃度にて、25±2°C でキセノンアークランプ光 (290 nm 以下の光を除去) を 4 日間照射 (光強度：59.66 W/m²、波長範囲 300~400 nm)。処理後、0、4、8、24、48、72、96 時間後に試験水及び揮発性物質捕集剤試料採取。</p> <p>試験項目： 物質収支、放射能の分布、消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<p>・物質収支 HEC5725 試験区：93.4~104.1%AR HEC5725 試験区：90.0~102.5%AR</p> <p>・放射能の分布 自然水中の放射能は 96 時間後には 89.9~92.9%AR となった。 は 96 時間後には累計 0.7~1.1%AR、有機性揮発物質は一部試料にて最大で 0.2%AR 検出された。</p> <p>・消失半減期 (PE として) HEC5725 試験区：27.8 時間 HEC5725 試験区：24.2 時間 平均実測半減期：25.6 時間 東京春 (4 月) の太陽光換算：8.3 日</p> <p>・分解物</p> <p>・想定分解経路</p>	(2014)	431

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																																																		
MW-4 (GLP)	水中動態 (水/底質系における光分解)	壤土、壤質砂土及び水	<p>標識化合物： HEC5725</p> <p>底質/水=1.5 cm/4.5 cm の試験系において、1.0 mg/L 水相濃度にて、25±2℃でキセノンアークランプ光 (290 nm 以下の光を除去) を 12 日間照射 (光強度：1085 W/m²、波長範囲 290～3000 nm)。処理後、水相は 0、1、3、24、72、144、192 及び 288 時間後、底質は 288 時間後に採取。</p> <p>試験項目： 物質収支、放射能の分布、消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<p>・物質収支 94.1～99.0%AR</p> <p>・放射能の分布 水相の放射能は 288 時間後には 23.8～26.2%AR となった。 は 288 時間後に 0.3～1.5%AR 検出された。</p> <p>・消失半減期 119 時間 東京春 (4 月) の太陽光換算： 31.5 日</p> <p>・分解物</p> <p>・想定分解経路</p>	(2001)	442																																																		
S-1 (GLP)	土壌吸着性	砂壤土 (I) シルト質壤土 (II) 壤質砂土 (III) 壤質砂土 (IV)	<p>標識化合物： HEC5725</p> <p>吸着試験：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌 No.</th> <th>土壌/溶液比</th> <th>平衡時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>1:20</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>1:20</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>1:20</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>1:3.33</td> <td>48</td> </tr> </tbody> </table> <p>上記条件の土壌/溶液 (0.01M CaCl₂ 溶液) 比の試験系において、初期試験溶液濃度を 0.04、0.09、0.27 及び 0.49 mg/L とし、20 ±1℃ の遮光条件下で各平衡時間振とう。 脱着試験：吸着試験後の土壌試料に 0.01M CaCl₂ 溶液を添加、20 ±1℃ の遮光条件下で 24 時間振とう。 試験項目： 土壌吸着係数、土壌脱着係数</p>	土壌 No.	土壌/溶液比	平衡時間	I	1:20	24	II	1:20	24	III	1:20	24	IV	1:3.33	48	<p>・吸着試験結果</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌名</th> <th>Laacher Hof AXXa</th> <th>Höfchen am Hohenseh 4a</th> <th>Stanley</th> <th>Byromville</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>土壌 No.</td> <td>I</td> <td>II</td> <td>III</td> <td>IV</td> </tr> <tr> <td>OC% ¹⁾</td> <td>2.02</td> <td>2.14</td> <td>1.66</td> <td>0.79</td> </tr> <tr> <td>K_F^{ads 2)}</td> <td>12.70</td> <td>16.21</td> <td>26.26</td> <td>3.35</td> </tr> <tr> <td>K_F^{ads oc 3)}</td> <td>628.8</td> <td>757.6</td> <td>1582.1</td> <td>424.3</td> </tr> <tr> <td>K_F^{des 4)}</td> <td>20.33</td> <td>23.30</td> <td>23.91</td> <td>5.09</td> </tr> <tr> <td>K_F^{des oc 5)}</td> <td>1006.3</td> <td>1088.7</td> <td>1440.4</td> <td>644.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 土壌の有機炭素含有率 2) フロインドリッヒ土壌吸着係数 3) フロインドリッヒ有機炭素土壌吸着係数 4) フロインドリッヒ土壌脱着係数 5) フロインドリッヒ有機炭素土壌脱着係数</p> <p>McCall らによる土壌移動性分類に基づくと、壤質砂土の土壌中では中程度の移動性であり、砂壤土、シルト及びシルト質壤土の土壌中では低移動性と分類された。</p>	土壌名	Laacher Hof AXXa	Höfchen am Hohenseh 4a	Stanley	Byromville	土壌 No.	I	II	III	IV	OC% ¹⁾	2.02	2.14	1.66	0.79	K _F ^{ads 2)}	12.70	16.21	26.26	3.35	K _F ^{ads oc 3)}	628.8	757.6	1582.1	424.3	K _F ^{des 4)}	20.33	23.30	23.91	5.09	K _F ^{des oc 5)}	1006.3	1088.7	1440.4	644.6	(1998)	450
土壌 No.	土壌/溶液比	平衡時間																																																						
I	1:20	24																																																						
II	1:20	24																																																						
III	1:20	24																																																						
IV	1:3.33	48																																																						
土壌名	Laacher Hof AXXa	Höfchen am Hohenseh 4a	Stanley	Byromville																																																				
土壌 No.	I	II	III	IV																																																				
OC% ¹⁾	2.02	2.14	1.66	0.79																																																				
K _F ^{ads 2)}	12.70	16.21	26.26	3.35																																																				
K _F ^{ads oc 3)}	628.8	757.6	1582.1	424.3																																																				
K _F ^{des 4)}	20.33	23.30	23.91	5.09																																																				
K _F ^{des oc 5)}	1006.3	1088.7	1440.4	644.6																																																				
S-2 (GLP)	土壌吸着性	火山灰土壌	<p>非標識化合物： HEC5725</p> <p>処理方法： 土壌/溶液 (1/25) の試験系において、試験溶液濃度を 0.005、0.02、0.1 及び 0.5 µg/L とし、25℃の遮光条件下で 24 時間振とう。 試験項目： 土壌吸着係数</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌名</th> <th>茨城</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(OC% ¹⁾)</td> <td>(4.85)</td> </tr> <tr> <td>K_F^{ads 2)}</td> <td>26.3</td> </tr> <tr> <td>K_F^{ads oc 3)}</td> <td>542</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 土壌の有機炭素含有率 2) フロインドリッヒ土壌吸着係数 3) フロインドリッヒ有機炭素土壌吸着係数</p> <p>HEC5725 は火山灰土壌中で低い移動性を有すると考えられた。</p>	土壌名	茨城	(OC% ¹⁾)	(4.85)	K _F ^{ads 2)}	26.3	K _F ^{ads oc 3)}	542	(2013)	455																																										
土壌名	茨城																																																							
(OC% ¹⁾)	(4.85)																																																							
K _F ^{ads 2)}	26.3																																																							
K _F ^{ads oc 3)}	542																																																							
	生物濃縮性			試験を除外する。		458																																																		

<代謝分解物一覧表>

同定又は推定代謝物

記号	由来	名称 (略称*)	化学名 (IUPAC)	構造式
PE	親化合物	フルオキサスト ロビン HEC5725 HEC5725-E 異性体 E 異性体	(E)-{2-[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoropyrimidin-4-yloxy]phenyl}=(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)=methanone O-methyloxime	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称*)	化学名 (IUPAC)	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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称*)	化学名 (IUPAC)	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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称*)	化学名 (IUPAC)	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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称*)	化学名 (IUPAC)	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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称*)	化学名 (IUPAC)	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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称*)	化学名 (IUPAC)	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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称*)	化学名 (IUPAC)	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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

1. 動物代謝に関する試験

(1) 標識フルオキサストロピンのラットにおける代謝試験
トキシコキネティクス及び代謝 (資料 No. MA-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

供試標識化合物： HEC5725 (HEC5725)

構造式：

*：標識位置

化学名： (E) - {2- [6- (2-クロロフェノキシ) -5-フルオロピリミジン-4-イルオキシ] フェニル}
(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル) メタノン=O-メチルオキシム

比放射能： MBq/mg (μ Ci/mg)

放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

供試動物： Wistar Hsd Cpb:Wu 系 雌雄ラット、入荷時 7~12 週齢、投与時体重 約 200 g

試験方法：

投与方法； HEC5725 又は HEC5725 を 0.5%トラガカント溶液に懸濁し、投与液を調製した。投与用量は 1 mg/kg 又は 100 mg/kg とし、胆汁排泄試験の代謝物単離用試験を除き、単回又は反復強制経口投与した。胆汁排泄試験の代謝物単離用試験では十二指腸内に単回投与した。

投与後の動物は代謝ケージで個別飼育した。胆汁排泄試験ではラットに胆管カニューレーション手術を施し、牛胆汁を約 1 mL/時間の流量で十二指腸に注入した。

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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

試験構成；試験の概要を表1に示す。

呼吸は呼吸試験の結果から投与72時間までの累積排泄量が投与量の0.02% (0.02%AD)であったので、採取しなかった。

表1 試験の概要

用量 (mg/kg)	回数・ 経路	性別・ 動物数	検討 項目	試料採取時点
1	単回 経口	雄 4匹	吸収 排泄 分布 代謝	尿：4時間、8時間、24時間、48時間 糞：24時間、48時間 血液：5分、10分、20分、40分、60分、90分、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、24時間、32時間、48時間 臓器・組織及びカーカス：48時間（実験終了時点）
		雌 4匹		
100*	単回 経口	雄 4匹		
		雌 4匹		
1	反復** 経口	雄 4匹	吸収 排泄 分布 代謝	尿：4時間、8時間、24時間、48時間 糞：24時間、48時間 血液：10分、20分、40分、60分、90分、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、24時間、32時間、48時間 臓器・組織及びカーカス：48時間（実験終了時点）
		雌 4匹		
1	単回 経口	雄 6匹	胆汁 排泄 代謝	尿：8時間、24時間 糞：24時間 胆汁：4時間、8時間、24時間 消化管、皮膚及びカーカス：24時間（実験終了時点）

*：実際投与量は雄；49 mg/kg、雌；99 mg/kgであった（投与液中に結晶の沈澱が生じたため）。

**：非標識体1日1回14日間投与後、15日目に標識体を1回投与。

試料の採取及び放射能測定：

尿及び糞：各採取時点で尿及び糞試料を個体別に採取後、採尿用漏斗を脱塩水で洗浄し、洗液は尿試料と合わせ、尿試料とした。尿試料はLSC分析し、糞試料は凍結乾燥後、均質化し、燃焼/LSC測定した。

血液：各採取時点でマイクロヘマトクリット管を用いてラットの尾静脈から採血し、赤血球と血漿に分離した。赤血球は燃焼/LSCにて、血漿はLSCにて測定した。

臓器・組織：投与後48時間にラットを二酸化炭素で麻酔後、屠殺して以下の組織及び臓器を採取した。

赤血球、血漿、脾臓、消化管、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、子宮、骨格筋、骨（大腿骨）、心臓、肺、皮膚、腎周囲脂肪、副腎、甲状腺、脳、カーカス

また、胆汁排泄試験では、投与後24時間に同様に屠殺して、皮膚、消化管、カーカスを採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

小臓器・組織は組織可溶化剤により可溶化し、LSC 測定した。皮膚、消化管 (GIT)、
カーカス及びその他の臓器・組織は凍結乾燥後、均質化し、燃焼/LSC 測定した。

胆汁：各採取時点で胆汁試料を個体別に採取後、LSC にて測定した。

放射性化合物の分析：

プール試料の調製：

糞試料の抽出；

図 1 糞プール試料の抽出操作

放射性化合物の同定/特徴付け；

放射能濃度測定値の用量による補正濃度への換算（用量補正濃度、CN）；

放射能測定値（HEC5725 相当濃度）を次式により CN に補正し、雌雄間、用量間での濃度の比較をした。

$$CN = \frac{\text{放射能測定値/血漿又は組織重量 (g)}}{\text{投与放射能/体重 (g)}}$$

体重：血漿は投与時の、組織は採取時の体重を使用。

結果：

1) 吸収・排泄

①血中濃度推移

HEC5725 を投与後のラットにおける血漿中放射能濃度推移を表 2 に示す。

投与後消化管からの吸収が速やかに始まりほぼ定量的に吸収された。単回投与 1 mg/kg 群では、雌雄ラットでそれぞれ 1.5 時間及び 0.4 時間後に最高濃度が認められた。単回投与 100 mg/kg 群では雌雄とも 3～8 時間に最高濃度が認められた。反復投与群では雄で 0.5～1 時間後に最大となり、雌では 0.67 時間後に最大となった。用量補正濃度の結果から、雌の単回投与 1 mg/kg 群と反復投与群の血漿 CN の推移は、非常によく類似していた。また単回投与 100 mg/kg 群の CN は雌雄とも単回投与 1 mg/kg 群よりも低かった。また、雌雄間では何れの試験群でも雄の CN が高かった。

さらに、血漿中放射能が経時的に僅かに振動していることから、一部の放射能が腸肝循環していると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2-1 ラットにおける血漿中放射能の測定濃度 (µg-eq./g)

試験 投与量 (mg/kg)	吸収排泄					
	単回投与				反復投与	
	1		100		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後時間						
0.08 (5分)	0.0402	0.0128	0.1104	0.2817	0.0164	0.0172
0.17 (10分)	0.1509	0.0494	0.7173	0.6624	0.0442	0.0523
0.33 (20分)	0.2055	0.0640	1.3020	1.2160	0.0789	0.0636
0.67 (40分)	0.1816	0.0683	1.8070	1.4500	0.0954	0.0706
1 (60分)	0.1429	0.0713	1.8020	1.4130	0.0895	0.0669
1.5 (90分)	0.1058	0.0747	1.8580	1.5850	0.0857	0.0598
2	0.0955	0.0743	2.0480	1.4700	0.0851	0.0560
3	0.0714	0.0665	2.4280	1.6270	0.0784	0.0591
4	0.0684	0.0622	2.7260	1.8550	0.0694	0.0554
6	0.0635	0.0536	2.8970	2.4050	0.0565	0.0500
8	0.0561	0.0513	2.7410	2.6240	0.0514	0.0428
24	0.0120	0.0124	0.5565	0.9132	0.0127	0.0116
32	0.0097	0.0088	0.3753	0.5383	0.0091	0.0074
48	0.0052	0.0051	0.2320	0.3433	0.0070	0.0059

表中の数値は4匹の平均値。

表 2-2 ラットにおける血漿中放射能の用量補正濃度 (CN)

試験 投与量 (mg/kg)	吸収排泄					
	単回投与				反復投与	
	1		100		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後時間						
0.08 (5分)	0.0367	0.0120	0.0023	0.0028	0.0174	0.0174
0.17 (10分)	0.1376	0.0463	0.0146	0.0067	0.0469	0.0528
0.33 (20分)	0.1875	0.0600	0.0265	0.0122	0.0837	0.0643
0.67 (40分)	0.1656	0.0641	0.0367	0.0146	0.1013	0.0713
1 (60分)	0.1303	0.0669	0.0366	0.0142	0.0949	0.0675
1.5 (90分)	0.0964	0.0702	0.0378	0.0161	0.0908	0.0603
2	0.0871	0.0699	0.0417	0.0148	0.0901	0.0565
3	0.0651	0.0625	0.0494	0.0165	0.0829	0.0594
4	0.0624	0.0586	0.0556	0.0188	0.0734	0.0557
6	0.0578	0.0504	0.0593	0.0243	0.0596	0.0504
8	0.0511	0.0482	0.0561	0.0265	0.0542	0.0431
24	0.0109	0.0117	0.0114	0.0092	0.0134	0.0117
32	0.0088	0.0083	0.0077	0.0054	0.0096	0.0075
48	0.0047	0.0048	0.0047	0.0035	0.0073	0.0060

表中の数値は4匹の平均値。

②薬物動態パラメータ

血漿中放射能濃度から TOP FIT プログラムの 3-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータを表 3 に示す。

表3 薬物動態パラメータ

試験 投与量 (mg/kg)	吸収排泄					
	単回投与				反復投与	
	1		100		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
AUC ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)	1.52	1.25	54.10	61.30	1.38	1.18
$t_{1/2a}$ (h)	0.10	0.01	0.07	0.07	0.10	0.05
$t_{1/2e}$ (1) (h)	0.88	0.72	2.32	4.09	1.06	3.46
$t_{1/2e}$ (2) (h)	10.50	10.90	6.98	6.84	12.20	12.30
$t_{lag a}$ (h)	0.06	0.14	0.07	0.05	0.07	0.06
CL (mL/min)	11.00	13.30	30.80	27.20	12.10	14.10
t_{max} (h)	0.38	1.42	5.40	8.03	0.95	0.47
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.21	0.07	2.91	2.33	0.09	0.07
MRT (h)	14.20	16.00	13.50	18.20	16.80	17.80
MRT _{abs} (h)	0.66	1.16	4.28	9.92	1.57	0.99
MRT _{disp} (h)	13.50	14.80	9.25	8.30	15.2	16.80
VSS (L)	8.91	11.90	17.10	13.60	11.00	14.20
腎排泄 (% AD)	20.03	14.95	20.16	11.03	19.44	18.49

AUC: 0時間から無限領域を推測する血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、
 $t_{1/2a}$: 吸収半減期、 $t_{1/2e}$ (1) 及び $t_{1/2e}$ (2): 消失半減期 (第1相及び第2相)、 $t_{lag a}$: 吸収開始までの時間、
 CL: 血漿からの薬物の総クリアランス、CL_R: 薬物の腎クリアランス、
 t_{max} : 血漿中最高薬物濃度到達時間、 C_{max} : 血漿中最高薬物濃度、MRT: 平均滞留時間、
 MRT_{abs}: 吸収平均滞留時間、MRT_{disp}: 体内動態平均滞留時間、V_{ss}: 薬物の分布容積。

HEC5725 は速やかに排泄され、算出総クリアランスは全用量群で高かった。血液コンパートメントの総放射能の平均滞留時間 (MRT) は全用量群で短く、約 13 から 19 時間の間で値が変動していることから排泄前の血漿中への再分布の過程が速やかであることが示された。

③排泄

投与 48 時間後における放射能の物質収支を表 4 に、投与後 48 時間までの各採取時点における累積排泄量を表 5 に示す。

48 時間までに投与量の 91.1~106.6% (91.1~106.6% AD) の放射能が回収され、総排泄量は 90.59~106% AD であった。胆汁排泄試験の結果から主要排泄経路は胆汁であり、投与後 24 時間までに 87.4%AD が胆汁に、10.6% AD が糞に排泄され、尿には 4.8% AD であった。その他の排泄試験では、70.4~91.1% AD が糞に、11.0~20.2% AD が尿に排泄された。投与群間で排泄挙動に顕著な差はなかった。

全ての排泄試験群で、48 時間後にラット体内に残留していた放射能は 0.3~0.7% AD であった。

表 4 放射能の物質収支 (%AD)

試験	吸収排泄						胆汁排泄
	単回投与				反復投与		
投与量 (mg/kg)	1		100		1		1
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
尿	20.03	20.16	14.95	11.03	19.44	18.49	4.81
胆汁	-----	-----	-----	-----	-----	-----	87.39
糞	84.72	70.43	91.09	86.35	74.12	78.07	10.63
皮膚	0.0453	0.0378	< LOD	0.0856	0.0585	0.0480	0.0694
皮膚以外の組織合計	0.4776	0.2671	0.1898	0.1315	0.4436	0.2732	1.2690
消化管以外のカーカス	0.5002	0.3049	0.1898	0.2171	0.5021	0.3211	1.3390
消化管	0.2057	0.2307	0.1194	0.1442	0.2338	0.0908	2.4710
総体内残留	0.7059	0.5356	0.3092	0.3614	0.7359	0.4120	3.8100
総回収放射能	105.50	91.13	106.3	97.74	94.29	96.97	106.60

----- : 試料なし、表中の数値は4匹又は6匹の平均値

< LOD : 検出限界以下

表 5 投与後 48 時間までの累積排泄量 (%AD)

試験	吸収排泄						胆汁排泄
	単回投与				反復投与		
投与量 (mg/kg)	1		100		1		1
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
時間 (h)	尿						
4	4.15	6.15	1.20	0.75	4.64	3.36	-----
8	11.57	10.24	8.10	2.89	11.98	8.22	3.14
24	19.67	19.43	14.57	10.29	18.90	17.86	4.81
48	20.03	20.16	14.95	11.03	19.44	18.49	-----
	糞						
24	80.06	60.91	87.81	78.10	69.68	74.19	10.63
48	84.72	70.43	91.09	86.35	74.12	78.07	-----
	胆汁						
4	-----	-----	-----	-----	-----	-----	63.05
8	-----	-----	-----	-----	-----	-----	77.75
24	-----	-----	-----	-----	-----	-----	87.39
計	104.70	90.59	106.00	97.38	93.56	96.56	102.80

----- : 試料なし、表中の数値は4匹の平均値

2) 分布

投与後 48 時間におけるラットの各組織中放射能濃度を表 6 に示す。

表 6-1 投与後 48 時間における組織中放射能の濃度 (µg-eq /g)

試験 投与量 (mg/kg)	吸収排泄					
	単回投与				反復投与	
	1		100		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
組織						
赤血球	0.0058	0.0056	0.2098	0.9533	0.0057	0.0053
血漿	0.0051	0.0043	0.2344	0.2060	0.0049	0.0034
脾臓	0.0026	0.0021	0.0935	0.1608	0.0027	0.0025
消化管	0.0142	0.0206	0.4018	1.2510	0.0164	0.0077
肝臓	0.0665	0.0454	1.6130	2.2520	0.0563	0.0392
腎臓	0.0117	0.0093	0.4557	0.4902	0.0105	0.0088
精巣	0.0014		0.0536		0.0016	
卵巣		< LOD		< LOD		0.0064
子宮		< LOD		0.5444		0.0063
骨格筋	0.0013	< LOD	< LOD	< LOD	0.0014	< LOD
骨 (大腿骨)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
心臓	0.0025	0.0022	0.1271	0.1420	0.0027	0.0022
肺	0.0032	0.0033	0.1497	0.1972	0.0035	0.0039
皮膚	0.0022	0.0020	< LOD	0.3993	0.0026	0.0023
カーカス	0.0024	0.0014	< LOD	< LOD	0.0021	0.0021
腎周囲脂肪	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	0.0036	0.0062
副腎	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	0.0077
甲状腺	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
脳	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
消化管	0.0142	0.0206	0.4018	1.2510	0.0164	0.0077
消化管以外のカーカス	0.0016	0.0037	0.1054	0.2448	0.0052	0.0036
総体内残留	0.0037	0.0058	0.1476	0.3613	0.0066	0.0041

<LOD : 検出限界未満、数値は 4 匹の平均。

☐ : 該当なし

表 6-2 投与後 48 時間における組織中放射能の濃度 (CN)

試験 投与量 (mg/kg)	吸収排泄					
	単回投与				反復投与	
	1		100		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
組織						
赤血球	0.0058	0.0052	0.0044	0.0095	0.0064	0.0054
血漿	0.0051	0.0040	0.0049	0.0021	0.0055	0.0035
脾臓	0.0026	0.0019	0.0020	0.0016	0.0030	0.0026
消化管	0.0141	0.0192	0.0084	0.0125	0.0184	0.0078
肝臓	0.0661	0.0421	0.0339	0.0225	0.0628	0.0398
腎臓	0.0116	0.0086	0.0096	0.0049	0.0117	0.0090
精巣	0.0014		0.0011		0.0017	
卵巣		< LOD		< LOD		0.0065
子宮		< LOD		0.0054		0.0064
骨格筋	0.0013	< LOD	< LOD	< LOD	0.0015	< LOD
骨 (大腿骨)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
心臓	0.0025	0.0020	0.0027	0.0014	0.0030	0.0023
肺	0.0031	0.0031	0.0031	0.0020	0.0039	0.0040
皮膚	0.0022	0.0018	< LOD	0.0040	0.0029	0.0023
カーカス	0.0024	0.0013	< LOD	< LOD	0.0023	0.0021
腎周囲脂肪	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	0.0041	0.0063
副腎	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	0.0078
甲状腺	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
脳	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
消化管	0.0141	0.0192	0.0084	0.0125	0.0184	0.0078
消化管以外のカーカス	0.0058	0.0035	0.0022	0.0024	0.0058	0.0036
総体内残留	0.0071	0.0054	0.0031	0.0036	0.0074	0.0041

<LOD : 検出限界未満、数値は 4 匹の平均。

☐ : 該当なし

投与後 48 時間に体内に残存する用量補正濃度 CN は、肝臓 (0.023~0.066)、消化管 (0.008~0.019) 及び腎臓 (0.005~0.012) に検出された。その他の臓器は極めて低かった (CN<0.01)。

3) 代謝

尿、糞及び胆汁中で同定された親化合物及びその代謝物を表 7~9 に、環構造に基づいて分類した同定化合物を表 10 に示す。

表 7 同定/特徴付けされた尿中放射性化合物 (% AD)

試験		吸収排泄						胆汁 排泄
		単回投与				反復投与		
投与量 (mg/kg)		1		100		1		1
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
記号								
HEC5725 (親化合物)	PE							
総排泄放射能 (尿経由)		20.0	20.2	15.0	11.0	19.4	18.5	4.8

空欄は未検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 8 同定/特徴付けされた糞及び胆汁中放射性化合物 (AD%)

投与量 (mg/kg)		単回投与				反復投与		胆汁排泄	
				100				1	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	
化合物	試料	糞							胆汁
	記号								
HEC5725 (親化合物)	PE	1.7	2.5	53.8	43.0	7.1	7.5	7.6	
総排泄放射能 (糞あるいは胆汁経由)		84.7	70.4	91.1	86.4	74.1	78.1	10.6	87.4

* 報告書には記載がなかったが、申請者が追記、空欄は未検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表9 同定/特徴付けされた放射性化合物まとめ（尿、糞、胆汁合計）（AD%）

投与量 (mg/kg)		単回投与				反復投与		胆汁 排泄
		1		100		1		1
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
記号								
HEC5725 (親化合物)	PE	1.7	2.5	53.8	43.0	7.1	7.5	7.6
総排泄放射能		104.8	90.6	106.0	97.4	93.6	96.6	102.8

* 報告書には記載がなかったが、申請者が追記
空欄は未検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 10 主な代謝反応に基づいて分類した同定化合物（尿、糞、胆汁合計）（AD%）

投与量 (mg/kg)	単回投与				反復投与		胆汁 排泄
	1		100		1		1
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

ラットにおける
図 2 に示す。

標識フルオキサストロビンの推定代謝経路を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(2) 標識フルオキサストロピンのラットにおける代謝試験
ー全身オートラジオグラフィーを用いた放射能組織分布 (資料 No. MA-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

供試標識化合物： HEC5725 (HEC5725)
構造式：

*：標識位置

化学名： (E) - {2- [6- (2-クロロフェノキシ) -5-フルオロピリミジン-4-イルオキシ] フェニル}
(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル) メタノン=O-メチルオキシム

比放射能： MBq/mg (μ Ci/mg)

放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

供試動物： Wistar Hsd Cpb:WU 系 雌雄ラット、入荷時 7~12 週齢、投与時体重 約 200 g

試験方法：

投与； HEC5725 を 0.5%トラガカント溶液に懸濁し、投与液を調製した。投与用量は 3 mg/kg とし、投与懸濁液 2 mL を各ラットに単回経口投与した。投与後の動物は、代謝ケージで個別飼育した。

用量設定根拠；

試験構成；本試験の概要を表 1 に示す。

表 1 試験の概要

用量 (mg/kg)	回数・ 経路	性別・ 動物数	検討 項目	試料採取時点
3	単回 経口	雌雄 各 5 匹	排泄	尿：1、4、8、24 及び 48 時間 糞：24 及び 48 時間
			組織分布	ラット個体：1、4、8、24 及び 48 時間

試料の採取及び放射能測定：

尿：投与後 8 時間以降に屠殺するラットでは、8 時間後以降～屠殺時点までの各採取時点で尿試料を個体別に採取した。投与後 1 及び 4 時間に屠殺するラットでは屠殺時点までの尿を採取した。各尿試料採取後、代謝ケージ内を脱塩水で洗浄し、洗液は尿試料と合わせ、尿試料とした。尿試料は LSC 分析した。

糞：各採取時点で個体別に採取した。糞試料は凍結乾燥後、均質化し、燃焼/LSC 測定した。

組織：各採取時点で二酸化炭素により麻酔後、屠殺し、各ラットを全身オートラジオグラフィーに供し、組織中の放射能の分布を確認した。また放射能を次式により定量した。

$$\text{TRR} [\mu\text{g 有効成分相当/g 湿重量}] = \frac{(\text{PSL-BKG}) / \text{mm}^2 * C_F * D_F * \text{Cor}_F}{\text{SA}}$$

TRR：	残留物の有効成分相当濃度 (μg-cq/g 湿組織、ppm)
PSL-BKG/mm ² ：	1 mm ² 当たりの光刺激発光、バックグラウンドで補正
C _F ：	キャリブレーション係数
D _F ：	組織及び臓器の凍結乾燥係数
SA _F ：	自己吸収係数 (組織透過率/血液透過率)
Cor _F ：	自己吸収の補正係数 (1/SA _F)
SA：	放射性有効成分の比放射能 [dpm/μg]

結果：

1) 施用液の放射化学的純度

施用液の放射化学的純度は 以上であった。

2) 排泄

尿及び糞の累積放射能排泄量を表 2 に示す。

放射能の腎排泄は、雌雄共に投与後 24 時間までにほぼ終了し、投与後 24～48 時間の糞排泄は僅かであった。24 時間後における累積排泄量は、尿では投与量の 17～23% (17～23% AD)、糞では 73～79% AD であった。

表 2 糞及び尿の累積排泄量

	雄 (動物番号)					雌 (動物番号)					
	(541)	(542)	(543)	(544)	(545)	(183)	(184)	(185)	(186)	(187)	
時間 [h]	投与量比 (% AD)										
尿	1	0.63	—	—	—	—	1.75	—	—	—	
	4		1.85	—	—	—		0.00	—	—	
	8			10.69	11.93	12.18			15.14	3.97	9.99
	24				20.04	18.27				22.67	17.25
	48					18.79					17.49
糞	24	*	*	*	78.75	73.20	*	*	*	75.45	77.36
	48					77.04					80.03
総排泄量	0.63	1.85	10.69	98.79	95.83	1.75	0.00	15.14	98.12	97.52	

* 採取せず [申請者追記: - 測定せず]

3) 組織分布

臓器及び組織における総放射能の定量結果を表 3 及び 4 に示す。

雌雄ラットにおける放射能分布パターンは非常によく類似しており、投与後 1 時間に肝臓や膀胱に最高量の放射能が認められたことから、放射能が速やかに吸収、排泄されたことが示唆された。また、雄では、胃壁及び胃粘膜にも高程度の放射能が認められ内壁はやや低濃度であったため、一部の放射能が血液から消化管の内腔に過剰に排泄されたと考えられた。その後の調査時点においても放射能は血液及び特に肝臓、腎臓等の排泄及び代謝の臓器に優先的に分布し、ホルモン調節に関連する腺器官又は組織(例: 副腎及び甲状腺、雌ラットの卵巣及び子宮又は雄ラットの精巣)では低く、脳及び脊髄では極めて低かった。投与後 48 時間の雌雄ラットの大部分の臓器及び組織中放射能は検出限界(又は定量限界)未満であり、肝臓(0.039~0.051 µg-eq/g)及び腎臓(0.013~0.019 µg-eq/g)中の放射能も極めて少量であったことから、残存放射能は保持されず、さらに排泄されたと結論された。

雄ラットの血液及び精巣と比較し、雌の投与後 1 及び 4 時間の血液及び生殖器官中に高濃度の放射性残留物が認められ、唯一の特異的性差であったが、以降の時点ではその差は減少した。その他には、雌雄間で HEC5725 の動態挙動に差は認められなかった。

表 3 雄における組織中放射能の濃度

時間 [h]	濃度 (µg-eq /g)				
	1	4	8	24	48
血液	0.075	0.070	0.043	0.013	0.006
肝臓	0.976	0.573	0.351	0.093	0.051
腎皮質	0.305	0.145	0.067	0.013	0.007
腎髄質	0.229	0.157	0.101	0.019	0.012
膀胱	1.500	6.628	0.547	0.050	0.004**
褐色脂肪	0.360	0.145	0.088	0.021	0.012**
腎周囲脂肪	0.152	0.060	0.034	0.008**	0.005*
筋肉	0.027	0.014	0.006	0.002*	0.001*
心臓	0.068	0.035	0.020	0.004	0.002*
肺	0.041	0.033	0.022	0.004	0.002**
脾臓	0.023	0.014	0.010	0.003**	0.002*
膵臓	0.051	0.024	0.015	0.003**	0.001*
骨	—	0.010*	0.005*	—	—
骨髄	0.027	0.023	0.012	0.004**	—
精巣	0.008	0.009	0.005	0.001**	0.001*
脳	0.008	0.003**	0.002*	0.001*	0.001*
脊髄	0.009	0.003**	0.002*	0.001*	0.001*
下垂体	0.036	0.020	0.018	0.009	—
松果腺	0.006	—	0.002*	0.001*	—
副腎	0.106	0.063	0.038	0.010	0.005**
胸腺	0.016	0.010	0.006	0.001*	0.001*
甲状腺	0.052	0.031	0.025	0.015	0.009
唾液腺	0.050	0.027	0.014	0.004**	0.002*
鼻粘膜	0.034	0.018	0.007	0.003**	0.003**
皮膚	0.048	0.037	0.024	0.006	0.003*
眼球	0.002*	0.002*	0.001*	0.000*	0.000*

— 測定せずあるいは切片中で臓器組織が認められず

* 検出限界以下

** 定量限界以下

表 4 雌における組織中放射能の濃度

時間 [h]	濃度 (μg-eq /g)				
	1	4	8	24	48
血液	0.120	0.055	0.033	0.015	0.005
肝臓	1.273	0.393	0.243	0.099	0.039
腎皮質	0.164	0.084	0.058	0.017	0.004
腎髄質	0.435	0.194	0.151	0.031	0.009
褐色脂肪	0.221	0.120	0.080	0.026	0.006*
腎周囲脂肪	0.106	0.041	0.022	0.006*	0.001*
膀胱	1.039	—	0.733	0.008	0.002**
筋肉	0.029	0.012	0.007	0.002*	0.000*
心臓	0.072	0.026	0.016	0.005	0.001*
肺	0.028	0.028	0.010	0.005	0.000*
脾臓	0.028	0.015	0.010	0.004	0.002*
膵臓	0.057	0.026	0.014	0.004**	0.001*
骨	0.016**	—	0.006*	0.001*	—
骨髄	0.038	0.015	0.013	0.004**	—
卵巣	0.054	0.029	0.012	0.005	0.002*
子宮	0.046	—	0.018	0.005	0.001*
脳	0.007	0.003**	0.002*	0.001*	0.000*
脊髄	0.007	0.003**	0.002*	0.001*	0.000*
下垂体	0.052	0.023	0.010	0.004	0.001*
松果腺	0.007	0.018	0.009	0.004	0.001*
副腎	0.120	0.060	0.040	0.012	0.004**
胸腺	0.023	0.009	0.006	0.002**	0.001*
甲状腺	0.031	0.031	0.026	0.022	0.004**
唾液腺	0.060	0.026	0.014	0.004**	0.001*
鼻粘膜	0.042	0.011	0.008	0.003**	0.001*
皮膚	0.055	0.034	0.020	0.005**	0.002*
眼球	0.004	0.004	0.002*	0.001*	0.000*

— 測定せずあるいは切片中で臓器組織が認められず

* 検出限界以下

** 定量限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(3) 標識フルオキサストロビンのラットにおける代謝試験
一トキシコキネティクス及び代謝 (資料 No. MA-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

供試標識化合物: HEC5725 (HEC5725)

構造式:

: 標識位置

化学名: (E) - {2- [6- (2-クロロフェノキシ) -5-フルオロピリミジン-4-イルオキシ] フェニル}
(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル) メタノン=O-メチルオキシム

比放射能: MBq/mg (μ Ci/mg)

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由:

供試動物: Wistar Hsd Cpb:Wu 系 雄ラット、入荷時 7~12 週齢、投与時体重 約 200 g
尚、ラットにおける 2 代謝試験 (資料 No. MA-1、2) で代謝プロファイルに雌雄差がなかつたので雄のみを用いた。

試験方法:

投与; HEC5725 を 0.5% トラガカント溶液に懸濁し、投与液を調製した。投与用量は 1 mg/kg とし、投与液 1 又は 2 mL を単回強制経口投与した。
投与後の動物は、代謝ケージで個別飼育した。

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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

試験構成；当該試験の概要を表 1 に示す。

呼気は呼気試験の結果から投与 48 時間までの累積排泄量が投与量の 0.24% (0.24%AD) であったので、採取しなかった。

表 1 試験の概要

標識体	試験名	用量	回数・経路	性別・動物数	検討項目	試料採取時点
HEC5725	吸収排泄	1 mg/kg	単回経口	雄 4 匹	吸収 排泄 分布 代謝	尿：4 時間、8 時間、24 時間、48 時間 糞：24 時間、48 時間 血液：10 分、20 分、40 分、60 分、1.5 時間、 2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、 24 時間、32 時間、48 時間 臓器・組織：48 時間（実験終了時点）
	胆汁排泄	1 mg/kg	単回経口	雄 6 匹	排泄 分布 代謝	尿：4 時間、8 時間、24 時間、30 時間 糞：24 時間、30 時間 胆汁：4 時間、8 時間、24 時間、30 時間 皮膚、消化管、カーカス：30 時間（実験終了時点）

試料の採取及び放射能測定：

尿及び糞：各採取時点で尿及び糞試料を個別別に採取後、採尿用漏斗を脱塩水で洗浄し、洗液は尿試料と合わせ、尿試料とした。尿試料は LSC 分析し、糞試料は凍結乾燥後、均質化し、燃焼/LSC 測定した。

血液：各採取時点でマイクロヘマトクリット管を用いてラットの尾静脈から採血し、赤血球と血漿に分離した。血漿は燃焼/LSC 測定した。

臓器・組織：投与後 48 時間にラットを二酸化炭素で麻酔後、屠殺して以下の組織及び臓器を採取した。

赤血球、血漿、脾臓、消化管、肝臓、腎臓、精巣、骨格筋、骨（大腿骨）、心臓、肺、皮膚、腎周囲脂肪、副腎、甲状腺、脳、カーカス

また、胆汁排泄試験では、投与後 30 時間に同様に屠殺して、皮膚、消化管、カーカスを採取した。

小臓器・組織は組織可溶化剤により可溶化し、LSC 測定した。皮膚、消化管 (GIT)、カーカス及びその他の臓器・組織は凍結乾燥後、均質化し、燃焼/LSC 測定した。

胆汁：各採取時点で胆汁試料を個別別に採取後、LSC にて測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

放射性化合物の分析：

プール試料の調製；

糞試料の抽出；

放射性化合物の同定/特徴付け；

放射能濃度測定値の用量による補正濃度への換算（用量補正濃度、CN）；

放射能測定値（HEC5725 相当濃度）を次式により CN に補正し、雌雄間、用量間での濃度の比較をした。

$$CN = \frac{\text{放射能測定値/血漿又は組織重量 (g)}}{\text{投与放射能/体重 (g)}}$$

体重：血漿は投与時の、組織は採取時の体重を使用。

結果：

1) 吸収・排泄

①血中濃度推移

1 mg/kg 投与したラットの血漿中放射能濃度推移を表 2 に示す。投与後直ちに放射能が血漿中で検出され、10 分後には最高濃度の 0.28 µg-eq./g に達した。排泄相において、CN に顕著な振動挙動がみられたことから腸肝循環が示唆された。

表 2 ラットにおける血漿中放射能の当量濃度

投与後時間	濃度 (µg-eq./g)	CN
0.17 (10分)	0.2759	0.3946
0.33 (20分)	0.2548	0.3625
0.67 (40分)	0.0975	0.1406
1	0.1027	0.1471
1.5	0.1861	0.2666
2	0.1214	0.1745
3	0.1223	0.1768
4	0.1002	0.1435
6	0.1111	0.1604
8	0.1491	0.2162
24	0.0745	0.1075
32	0.0919	0.1337
48	0.0937	0.1364

表中数値は 4 匹の平均値。

②排泄

投与後における放射能の物質収支を表 3 に、投与後の各採取時点における累積排泄量を表 4 に示す。

投与量の 91.4～98.3%の放射能 (91.4～98.3% AD) が回収された。試験終了時点までの総排泄量は 89.6～91.9% AD であり、主な排泄経路は胆汁及び糞であった。胆汁排泄試験では 30 時間後までに 77.3%AD が胆汁に、11.3% AD が糞に 3.2% AD が尿に排泄された。各試験終了時に、臓器・組織、消化管及びカーカスに吸収排泄試験では、約 1.8% AD、胆汁排泄試験では、約 6.4% AD が認められた。

表 3 投与後における放射能の物質収支

試験	吸収排泄	胆汁排泄
試験終了時点	48 時間	30 時間
	投与量比 (% AD)	
尿	13.21	3.21
胆汁	—	77.34
糞	76.42	11.34
皮膚	0.27	0.21
皮膚以外の組織合計	1.07	1.11
消化管以外のカーカス	1.34	1.32
消化管	0.42	5.06
総体内残留	1.77	6.39
総回収放射能	91.39	98.26

数値は 4 匹又は 6 匹の平均値、—：試料なし。

表 4 投与後の累積排泄量

時間 (hr)	吸収排泄			胆汁排泄			
	投与量比 (% AD)						
	尿	糞	計	胆汁	尿	糞	計
4	1.86	—	1.86*	55.92	1.04	—	56.96*
8	4.45	—	4.45*	69.40	2.16	—	71.56*
24	11.54	70.59	82.13*	76.78	3.14	11.14	91.06*
30	—	—	—	77.34	3.21	11.34	91.88
48	13.21	76.42	89.63	—	—	—	—

—：試料なし、表中の数値は平均値。*：申請者計算。

2) 分布

1 mg/kg 投与したラットの 48 時間後における各組織中の放射能濃度を表 5 に示す。

投与後 48 時間に組織及び臓器の残留放射能は約 1.0% AD であり、カーカスは約 0.5% AD であった。採取した臓器及び組織の用量補正濃度 (CN) は、肝臓、腎臓及び消化管で高く (CN：各 0.0952、0.0309、0.0380、放射能濃度：各 0.0639、0.0208、0.0254 µg-eq/g)、血漿及び赤血球も相対的に高かった (CN：各 0.0583、0.0244、放射能濃度：各 0.0394、0.0165 µg-eq/g)。その他の全ての組織及び臓器にはほぼ均一に分布しており、各 CN ≤ 0.02 であった。

表 5 投与後 48 時間における組織中放射能の濃度

組織	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	用量補正濃度 (CN)	投与量比 (% AD)
赤血球	0.0165	0.0244	0.0399+
血漿	0.0394	0.0583	0.0721+
脾臓	0.0056	0.0083	0.0021
消化管	0.0254	0.0380	0.4206
肝臓	0.0639	0.0952	0.4357
腎臓	0.0208	0.0309	0.0234
精巣	0.0069	0.0103	0.0141
骨格筋	0.0035	0.0053	0.0040+
骨 (大腿骨)	0.0056	0.0084	0.0023+
心臓	0.0086	0.0127	0.0041
肺	0.0121	0.0180	0.0092
皮膚	0.0087	0.0128	0.2745
腎周囲脂肪	0.0055	0.0082	0.0020+
副腎	< LOD	< LOD	< LOD
甲状腺	< LOD	< LOD	< LOD
脳	0.0019	0.0028	0.0019
カーカス	0.0059	0.0088	0.4611
消化管	0.0254	0.0380	0.4206
消化管以外のカーカス	0.0101	0.0151	1.3440
総体内残留	0.0118	0.0177	1.7650

<LOD : 検出限界未満、表中の数値は平均値。

+ : 一部試料のみの測定値

3) 代謝

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

得られた代謝プロファイルは他のラットにおける代謝試験（資料 No. MA-1、5）と類似していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 7 同定/特徴付けされた放射性化合物の環構造グループ要約表

	投与量比 (%AD)	
	吸収排泄試験	胆汁排泄試験
総排泄量	89.7	91.8
HEC5725 (親化合物) [PE]	3.2	8.3

ラットにおける
に示す。

フルオキサストロビンの推定代謝経路を図 1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

図 1 標識フルオキサストロビンのラットにおける推定代謝経路

申請者注 1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(4) 標識フルオキサストロピンのラットにおける代謝試験
ー全身オートラジオグラフィーを用いた放射能組織分布 (資料 No. MA-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

供試標識化合物： HEC5725 (HEC5725)

構造式：

： 標識位置

化学名： (E) - {2- [6- (2-クロロフェノキシ) -5-フルオロピリミジン-4-イルオキシ] フェニル}
(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル) メタノン=O-メチルオキシム

比放射能： MBq/mg (μ Ci/mg)

放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

供試動物： Wistar Hsd Cpb:WU 系 雌雄ラット、入荷時 7~12 週齢、投与時体重 約 200 g

試験方法：

投与； HEC5725 を 0.5%トラガカント溶液に懸濁し、投与液を調製した。投与用量は 3 mg/kg とし、投与懸濁液 2 mL を各ラットに単回経口投与した。投与後の動物は、代謝ケージで個別飼育した。

用量設定根拠；

試験構成；本試験の概要を表 1 に示す。

表 1 試験の概要

標識体	用量 (mg/kg)	回数・ 経路	性別・ 動物数	検討 項目	試料採取時点
HEC5725	3	単回 経口	雌雄 各 8 匹	排泄	尿：1、4、8、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 糞：24、48、72、96、120、144 及び 168 時間
				組織 分布	ラット個体：1、4、8、24、48、72、120 及び 168 時間

試料の採取及び放射能測定：

尿：投与後 8 時間以降に屠殺するラットでは、8 時間後以降～屠殺時点までの各採取時点で尿試料を個体別に採取した。投与後 1 及び 4 時間に屠殺するラットでは屠殺時点までの尿を採取した。各尿試料採取後、採尿用漏斗を脱塩水で洗浄し、洗液は尿試料と合わせ、尿試料とした。尿試料は LSC 分析した。

糞：各採取時点で個体別に採取した。糞試料は凍結乾燥後、均質化し、燃焼/LSC 測定した。

組織：各採取時点で二酸化炭素により麻酔後、屠殺し、各ラットを全身オートラジオグラフィーに供し、組織中の放射能の分布を確認した。また放射能を次式により定量した。

$$\text{TRR} [\mu\text{g 有効成分相当/g 湿重量}] = \frac{(\text{PSL-BKG}) / \text{mm}^2 * C_F * D_F * \text{Corr}_F}{\text{SA}}$$

TRR：	残留物の有効成分相当濃度 (μg-cq/g 湿組織、ppm)
PSL-BKG/mm ² ：	1 mm ² 当たりの光刺激発光、バックグラウンドで補正
C _F ：	キャリブレーション係数
D _F ：	組織及び臓器の凍結乾燥係数
SAF：	自己吸収係数 (組織透過率/血液透過率)
Corr _F ：	自己吸収の補正係数 (1/SAF)
SA：	放射性有効成分の比放射能 [dpm/μg]

結果：

1) 施用液の放射化学的純度

施用液の放射化学的純度は 以上であった。

2) 排泄

尿及び糞の累積放射能排泄量を表 2 に示す。

放射能の排泄は、雌雄共に投与後 48 時間までにほぼ終了した。48 時間後における累積排泄量は、尿では投与量の 10～15% (10～15% AD)、糞では 84～92% AD であった。

表 2 糞及び尿の累積排泄量

	雄									雌							
	動物番号									動物番号							
	時間 [h]	189	190	191	192	193	194	195	196	198	199	200	201	202	203	204	205
	投与量比 (%AD)																
尿	1	0.00	*	*	*	*	*	*	*	0.28	*	*	*	*	*	*	
	4		1.94	*	*	*	*	*	*		0.78	*	*	*	*	*	
	8			6.38	6.21	4.12	5.28	6.03	5.70			4.65	6.15	4.20	4.77	1.51	5.84
	24				12.59	9.76	12.04	12.27	13.37				11.28	10.28	9.28	10.98	10.64
	48					10.45	13.09	13.08	14.77					11.34	10.04	11.78	11.66
	72						13.50	13.27	15.22						10.18	12.04	11.97
	96							13.32	15.41							12.21	12.16
	120							13.35	15.49							12.30	12.27
	144								15.55								12.36
	168								15.58								12.42
糞	24	*	*	*	82.18	82.74	82.13	88.82	82.93	*	*	*	80.33	81.95	84.35	86.70	72.67
	48					85.11	84.33	91.78	85.71					87.94	87.25	91.56	86.25
	72						84.59	92.02	85.99						87.44	91.85	86.78
	96							92.12	86.17							91.98	86.89
	120							92.19	86.26							92.05	86.95
	144								86.33								87.00
	168								86.37								87.04
総排泄量	0.00	1.94	6.38	94.77	95.56	98.09	105.54	101.95	0.28	0.78	4.65	91.61	99.28	97.62	104.35	99.46	

* 採取せず

3) 組織分布

臓器及び組織における総放射能の定量結果を表 3 及び 4 に示す。

雌雄ラットにおける放射能分布パターンは非常によく類似しており、投与後 1 時間に胃や小腸及び肝臓、腎臓に高用量の放射能が認められたことから、放射能の胆汁を介した排泄及び腸肝循環が示唆された。その後の調査時点においても放射能は血液及び特に肝臓、腎臓等の排泄及び代謝の臓器に優先的に分布し、ホルモン調節に関連する腺器官又は組織（例：副腎及び甲状腺、雌ラットの卵巣及び子宮又は雄ラットの精巣）では低く、脳及び脊髄では極めて低かった。投与後 4 時間では、高程度の黒色化が胃粘膜で認められ、内腔では低い濃度であったことから、放射能の一部が血液から消化管の内腔に胆汁分泌されたと考えられた。投与後 48～168 時間の雌雄ラットの大部分の臓器及び組織中放射能は検出限界（又は定量限界）未満であり、投与後 168 時間後では放射能は顕著に減少し、肝臓（0.022～0.028 µg/g）及び腎臓（0.016～0.022 µg/g）中の放射能も極めて少量であったことから、残存放射能は保持されず、さらに排泄されたと結論された。

以上のことから、HEC5725の動態挙動は、雌雄間で差は認められなかった。

表3 雄における組織中放射能濃度

時間 [h]	濃度 (µg-eq/g)							
	1	4	8	24	48	72	120	168
血液	0.061	0.133	0.171	0.073	0.025	0.017	0.005**	0.004**
肝臓	0.553	0.581	0.492	0.139	0.080	0.061	0.037	0.022
腎皮質	0.087	0.110	0.128	0.036	0.015	0.016	0.007	0.007
腎髄質	0.122	0.229	0.235	0.054	0.031	0.025	0.013	0.009
褐色脂肪	0.223	0.177	0.149	0.090	0.033	0.021	0.008*	0.008*
腎周囲脂肪	0.140	0.077	0.055	0.022	0.010**	0.009**	0.005*	0.004*
膀胱	—	1.340	0.565	—	—	0.019	—	—
筋肉	0.019	0.019	0.019	0.006	0.003**	0.002**	0.001*	0.001*
心臓	0.074	0.052	0.041	0.024	0.007	0.004	0.001*	0.001*
肺	0.029	0.037	0.033	0.013	0.008	0.003	0.001*	0.001*
脾臓	0.013	0.020	0.025	0.010	0.005	0.004	0.002*	0.002*
膵臓	0.036	0.029	0.031	0.009	0.010	0.003**	0.001*	0.001*
骨	0.019	—	—	—	0.001*	—	—	—
骨髄	0.017	0.028	0.035	0.017	0.006	0.005	0.002*	—
精巣	0.005	0.012	0.016	0.014	0.003	0.002**	0.000*	0.000*
脳	0.007	0.004	0.005	0.002**	0.001*	0.001*	0.000*	0.001*
脊髄	0.011	0.005	0.006	0.003**	0.001*	0.001*	0.000*	0.001*
下垂体	0.021	0.039	0.041	0.020	—	0.004	—	—
松果腺	0.018	0.034	0.031	0.013	0.004	0.003**	—	—
副腎	0.067	0.103	0.106	0.045	0.020	0.015	0.004*	0.004**
胸腺	0.009	0.016	0.019	0.008	0.004	0.003**	0.001*	0.001*
甲状腺	0.022	0.047	0.056	0.025	0.010	0.008	0.003*	0.002**
唾液腺	0.036	0.051	0.052	0.019	0.009	0.005	0.002*	0.002*
鼻粘膜	0.008	0.023	0.017	0.008	0.003**	0.004**	0.001*	0.002*
皮膚	0.022	0.048	0.061	0.030	0.013	0.008	0.002*	0.002*
眼球	0.001*	0.002**	0.003**	0.001*	0.001*	0.001*	0.000*	0.000*

— 測定せずあるいは切片中で臓器組織が認められず

* 検出限界以下

** 定量限界以下

表 4 雌における組織中放射能濃度

時間 [h]	濃度 (μg-eq /g)							
	1	4	8	24	48	72	120	168
血液	0.033	0.086	0.084	0.045	0.019	0.011	0.009	0.011
肝臓	0.195	0.395	0.359	0.148	0.082	0.053	0.033	0.028
腎皮質	0.053	0.067	0.062	0.032	0.019	0.011	0.010	0.009
腎髄質	0.086	0.191	0.176	0.049	0.031	0.024	0.018	0.013
褐色脂肪	0.231	0.107	0.138	0.057	0.026	0.022	0.010**	0.013**
腎周囲脂肪	0.145	0.027	0.028	0.012**	0.006*	0.009**	0.003*	0.003*
膀胱	0.102	—	—	0.025	—	—	0.004	—
筋肉	0.025	0.010	0.011	0.003**	0.002*	0.002*	0.001*	0.001*
心臓	0.062	0.029	0.028	0.011	0.005	0.003**	0.002**	0.003**
肺	0.013	0.032	0.020	0.014	0.005	0.002**	0.002**	0.004
脾臓	0.012	0.016	0.016	0.010	0.007	0.004	0.004	0.004
膵臓	0.040	0.024	0.023	0.007	0.003**	0.002**	0.002*	0.002**
骨	0.003*	0.008*	—	—	—	0.002*	0.000*	—
骨髄	0.012	0.015	0.019	0.015	0.005	0.004**	0.002*	—
卵巣	0.012	0.024	0.044	0.018	0.008	0.006	0.004	0.004
子宮	0.015	0.045	0.034	0.018	0.008	0.006	0.003**	0.004
脳	0.007	0.003**	0.003**	0.001*	0.001*	0.001*	0.001*	0.001*
脊髄	0.010	0.003**	0.003**	0.002*	0.001*	0.001*	0.000*	0.001*
下垂体	0.014	0.024	0.024	0.011	0.006	0.004	0.003**	0.002**
松果腺	—	—	0.021	0.008	0.002**	—	—	0.002**
副腎	0.051	0.073	0.066	0.032	0.018	0.011	0.008	0.008
胸腺	0.007	0.013	0.012	0.007	0.004	0.003**	0.001*	0.001*
甲状腺	0.024	0.033	0.031	0.019	0.010	0.005	0.005	0.005
唾液腺	0.031	0.029	0.031	0.012	0.006	0.004**	0.003**	0.003**
鼻粘膜	+))	0.013	0.010	0.004**	0.003**	0.003**	0.000*	0.003**
皮膚	0.018	0.024	0.030	0.013	0.007	0.004**	0.003**	0.004**
眼球	0.001*	0.004	0.002**	0.001*	0.001*	0.001*	0.001*	0.000*

— 測定せずあるいは切片中で臓器組織が認められず、+) 投与液が混入したため値を用いず

* 検出限界以下

** 定量限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(5) 標識フルオキサストロピンのラットにおける代謝試験
ートキシコキネティクス及び代謝 (資料 No. MA-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

供試標識化合物: HEC5725 (HEC5725)

構造式:

: 標識位置

化学名: (E) - {2- [6- (2-クロロフェノキシ) -5-フルオロピリミジン-4-イルオキシ] フェニル}
(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル) メタノン=O-メチルオキシム

比放射能: MBq/mg (μ Ci/mg)

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由:

供試動物: Wistar Hsd Cpb:WU 系 雄ラット、入荷時 7~8 週齢、投与時体重 約 200 g
尚、ラットにおける 2 代謝試験 (資料 No. MA-1、2) で代謝プロファイルに雌雄差がな
かったので雄のみを用いた。

試験方法:

投与; HEC5725 を 0.5%トラガカント溶液に懸濁し、投与液を調製した。投与用量は 1 mg/kg
とし、10 mL/kg の容量で単回強制経口投与した。
投与後の動物は代謝ケージで個別飼育した。

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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

試験構成；当該試験の概要を表 1 に示す。

尚、呼気は呼気試験の結果から投与 48 時間までの累積排泄量が投与量の 0.13% (0.13% AD) であったので、採取しなかった。

表 1 試験の概要

用量 (mg/kg)	回数・ 経路	性別・ 動物数	検討 項目	試料採取時点
1	単回 経口	雄 4 匹	吸収 排泄 分布 代謝	尿：4 時間、8 時間、24 時間、48 時間 糞：24 時間、48 時間 血液：10 分、20 分、40 分、60 分、90 分、2 時間、3 時間、 4 時間、6 時間、8 時間、24 時間、32 時間、48 時間 組織：48 時間（実験終了時点）

試料の採取及び放射能測定：

尿及び糞：各採取時点で尿及び糞試料を個体別に採取後、採尿用漏斗を脱塩水で洗浄し、洗液は尿試料と合わせ、尿試料とした。尿試料は LSC 分析し、糞試料は凍結乾燥後、均質化し、燃焼/LSC 測定した。

血液：各採取時点でマイクロヘマトクリット管を用いてラットの尾静脈から採血し、赤血球と血漿に分離した。血漿は燃焼/LSC 測定した。

臓器・組織：投与後 48 時間にラットを二酸化炭素で麻酔後、屠殺して以下の組織及び臓器を採取した。

赤血球、血漿、脾臓、消化管、肝臓、腎臓、精巣、骨格筋、骨（大腿骨）、心臓、肺、皮膚、腎周囲脂肪、副腎、甲状腺、脳、カーカス

小臓器・組織は組織可溶化剤により可溶化し、LSC 測定した。皮膚、消化管 (GIT)、カーカス及びその他の臓器・組織は凍結乾燥後、均質化し、燃焼/LSC 測定した。

放射性化合物の分析：

プール試料の調製；

糞試料の抽出；

放射性化合物の同定/特徴付け；

結果：

1) 吸収・排泄

①血中濃度推移

1 mg/kg 投与したラットの血漿中放射能濃度推移を表 2 に示す。投与後消化管からの吸収が速やかに始まり、血漿中濃度は緩やかに増加した。8 時間後に血漿中の最高濃度 (0.24 µg-eq /g) に到達した。

表 2 ラットにおける血漿中放射能の当量濃度

投与後時間 [h]	濃度 (µg-eq /g)
0.17	0.0595
0.33	0.0988
0.67	0.1150
1	0.1253
1.5	0.1301
2	0.1372
3	0.1485
4	0.1707
6	0.2069
8	0.2378
24	0.1183
32	0.0876
48	0.0455

数値は 4 匹の平均。

②排泄

投与 48 時間後における放射能の物質収支を表 3 に、投与後 48 時間までの各採取時点における累積排泄量を表 4 に示す。

投与量の 84.9% (84.9% AD) の放射能が回収された。48 時間までの総排泄量は約 84% AD であり、主な排泄経路は糞であった。48 時間後までに 71.7% AD が糞に 12.0% AD が尿に排泄された。48 時間後の臓器・組織、消化管及びカーカスに約 1.2% AD 認められた。

表 3 投与 48 時間後における放射能の物質収支

	投与量比 (% AD)
尿	11.97
糞	71.67
皮膚	0.1712
皮膚以外の組織合計	0.6475
消化管以外のカーカス	0.8187
消化管	0.3914
総体内残留	1.2100
総回収放射能	84.85

数値は 4 匹の平均。

表 4 投与後 48 時間までの累積排泄量

時間 [h]	投与量比 (% AD)		
	尿	糞	計
4	1.63	-	1.63*
8	4.88	-	4.88*
24	10.70	65.97	76.67*
48	11.97	71.67	83.64

- : 試料なし、数値は 4 匹の平均。

* : 申請者計算。

2) 分布

1 mg/kg 投与したラットの 48 時間後における各組織中の放射能濃度を表 5 に示す。

表 5 投与後 48 時間における組織中放射能の濃度

組織	濃度 (µg-eq /g)	投与量比 (%AD)
赤血球	0.0136	0.0178
血漿	0.0390	0.0506
脾臓	0.0043	0.0010
消化管	0.0302	0.3914
肝臓	0.0543	0.2347
腎臓	0.0161	0.0119
精巣	0.0066	0.0082
骨格筋	0.0042	0.0023
骨 (大腿骨)	0.0049	0.0013
心臓	0.0075	0.0027
肺	0.0121	0.0064
皮膚	0.0079	0.1712
腎周囲脂肪	<LOD	<LOD
副腎	<LOD	<LOD
甲状腺	<LOD	<LOD
脳	0.0014	0.0010
カーカス	0.0059	0.3096
消化管以外のカーカス	0.0094	0.8187
消化管	0.0302	0.3914
総体内残留	0.0120	1.2100

<LOD : 検出限界未満、数値は 4 匹の平均。

投与後 48 時間に体内に残存する放射能は 1.2% AD であった。採取した臓器及び組織のうち、肝臓の濃度 (0.0543 µg-eq /g) が最も高く、次いで血漿 (0.0390 µg-eq /g) 及び消化管 (0.0302 µg-eq /g) であった。その他の試料は 0.0161 µg-eq /g 以下であった。

3) 代謝

尿及び糞中で同定された親化合物 [PE] 及びその代謝物を表 6 にまとめ、環構造に基づいて分類した同定化合物を表 7 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 6 同定/特徴付けされた放射性化合物

		投与量比(%AD)		
		尿	糞	総計
合計				
化合物	記号			
HEC5725	PE		0.98	0.98
HPLCにより特徴付けられた化合物		5.07	18.54	23.61

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 7 主な代謝反応に基づいて分類した同定化合物

化合物	投与量比 (% AD)
HEC5725 (親化合物) [PE]	0.98

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

ラットにおけるフルオキサストロビンの推定代謝経路を図1に示す。

図1 標識フルオキサストロビンのラットにおける推定代謝経路
申請者注1