

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)植物中代謝分解物 ()

1)急性毒性試験

ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 代-13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

検体純度:

供試動物: CRL: (WI)系ラット、10 週齢、

体重 227-255 g、1 群雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: OECD ガイドライン No. 423

投与方法: 検体をポリエチレングリコール 400 で調製し、10mL/kg の投与容量で経口投与した。

投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重測定は、投与日、投与 7 日および剖検前に行った。全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)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

体重および体重増加量に投与による影響は認められなかった。

剖検では全動物に検体に起因する所見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。

3)変異原性 ()

細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No. 代-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

検体の純度:

試験系: 細菌 (サルモネラ菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102))

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) の 5 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下、非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し、3~5000 μ g/プレートの範囲の 8 濃度で実施した。試験は各菌株あたり 3 プレートとし、2 回行った (初回; プレートインコーポレーション法、2 回目; プレインキュベーション法)。陽性対照としてアジ化ナトリウム (NaN_3)、4-ニトロ-o-フェニレン-ジアミン (4-NOPD)、メチルメタンスルホナート (MMS)、2-アミノアントラセン (2-AA) を用いた。

用量設定試験;

結果及び考察

表 1、2 に示したように、本試験 I では S-9 Mix の非存在下の TA100 および TA1535 において、本試験 II では S-9 Mix の非存在下の TA100 において復帰変異コロニー数の増加が認められた。これらのことから S-9 Mix の非存在下で TA100 と TA1535 について、両試験の再試験を実施した。その結果、本試験 I の再試験では閾値*は超えていないが両菌株においてわずかな増加、本試験 II の再試験でも両菌株に増加が認められたが、TA1535 では閾値*を超えていなかった。

一方、陽性対照として用いた代謝活性化の非存在下および存在下での NaN_3 、4-NOPD、MMS および 2-AA では、溶媒対照と比較して明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下において、復帰変異誘発作用が有ると判断された。

*: 閾値 TA100 は溶媒対照の 2 倍、TA1535 は溶媒対照の 3 倍。

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 1-1. 本試験 I (プレート インコーポレーション法) (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 μg/プレート	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	0	-	152	11	340	23	9	
無処理	0	-	196	16	344	24	6	
検体	3	-	160	12	295	24	10	
	10	-	191	14	320	24	10	
	33	-	167	14	329	24	9	
	100	-	169	17	330	27	11	
	333	-	163	14	262	23	11	
	1000	-	190	18	274	24	10	
	2500	-	290	34	302	34	8	
	5000	-	387P	42P	358P	43PM	10P	
対照 (DMSO)	0	+	162	21	421	42	14	
無処理	0	+	196	22	517	39	17	
検体	3	+	158	19	374	35	13	
	10	+	165	23	396	35	14	
	33	+	192	26	412	33	14	
	100	+	194	20	390	36	14	
	333	+	166	22	414	40	15	
	1000	+	174	20	364	33	21	
	2500	+	125PM	19P	159PM	20PM	11PM	
	5000	+	152PM	5PMR	94PM	20PMR	4PMR	
陽性 対照	NaN ₃	10	-	1940	1630			
	4-NOPD	10	-			396		
		50	-				75	
	MMS	3.0	-			2864		
	2-AA	2.5	+	2334	316		2334	274
		10.0	+			1902		

NaN₃: アジ化ナトリウム 4-NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレン-ジアミン

MMS: メチルメタンサルホナート 2-AA: 2-アミノアントラセン

P: 沈殿 M: マニュアルカウント R: 背景菌叢の減少

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 1-2. 再試験(プレート インコーポレーション法) (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 µg/プレート	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート		
			塩基対置換型		
			TA1535	TA100	
対照(DMSO)	0	—	17	163	
無処理	0	—	14	170	
検体	3	—	19	137	
	10	—	16	142	
	33	—	16	153	
	100	—	17	153	
	333	—	15	162	
	1000	—	16	171	
	2500	—	33	224	
	5000	—	39PM	263PM	
陽性対照	NaN ₃	10	—	1795	1764

NaN₃ : アジ化ナトリウム

P: 沈殿 M: マニュアルカウント

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 2-1. 本試験 II (プレインキュベーション法) (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 µg/プレート	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	0	-	114	12	307	25BM	9	
無処理	0	-	167	12	317	27BM	13	
検体	3	-	104	12	243	26BM	10	
	10	-	104	11	282	28BM	10	
	33	-	133	12	308	26BM	8	
	100	-	116	9	305	25BM	7	
	333	-	117	13	245	28BM	6	
	1000	-	140	13	271	37BM	10	
	2500	-	245PM	17PM	219PM	34PMB	6PM	
	5000	-	263PM	17PM	197PM	34PMB	5PM	
対照 (DMSO)	0	+	115	20	399	24BM	14	
無処理	0	+	173	19	436	31BM	20	
検体	3	+	118	17	388	23BM	18	
	10	+	133	17	406	23BM	20	
	33	+	136	23	501	24BM	16	
	100	+	119	16	435	23BM	16	
	333	+	108	16	274	24BM	15	
	1000	+	119	10	241	17BM	16	
	2500	+	83PM	8PM	159PM	13PMB	8PM	
	5000	+	79PMR	8PMR	115PMR	11PMBR	5PMR	
陽性 対照	NaN ₃	10	-	1491	1434			
	4-NOPD	10	-			471BM		
		50					84	
	MMS	3.0	-			1283		
	2-AA	2.5	+	1443	252		1191BM	125
		10.0				1599		

NaN₃: アジ化ナトリウム 4-NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレン-ジアミン

MMS: メチルメタンサルホナート 2-AA: 2-アミノアントラセン

P: 沈殿 M: マニュアルカウント R: 背景菌叢の減少 B: Extensive bacterial growth

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 2-2. 再試験(プレインキュベーション法) (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 μg/プレート	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート	
			塩基対置換型	
			TA1535	TA100
対照(DMSO)	0	—	18	147
無処理	0	—	16	163
検体	3	—	15	138
	10	—	16	154
	33	—	16	154
	100	—	22	153
	333	—	15	141
	1000	—	22	172
	2500	—	30PM	258PM
	5000	—	41PM	453PM
陽性対照	NaN ₃		1785	1781

NaN₃ : アジ化ナトリウム

P: 沈殿 M: マニュアルカウント

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。

ラットにおける小核試験およびコメット試験 () (資料 No. 代-15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

検体の純度 :

供試動物 : Wistar 系ラット (試験開始時: 約 9~10 週齢、体重 1 回目投与: 平均 293.0 g、
2 回目投与: 平均 293.4 g、3 回目投与: 平均 297.8 g)、1 群雄 7 匹。

試験方法 :

小核試験: 各動物の脛骨/大腿骨から骨髓を採取して、骨髓細胞の塗抹標本を作製した。標本を May-Grünwald/Giemsa を用いて染色後、光学顕微鏡を用いて評価した。各動物につき 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計測した。同時に細胞毒性を調べるため正染性赤血球数も計測し、赤血球 2000 個あたりの多染性赤血球として示した。

コメット試験:

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。

用量設定の根拠：

試験結果：

1) 一般症状

観察は1回目投与1、2-4、6 および24時間後、2回目投与1、2-4、6 および20時間後、3回目投与1、2 および4時間後に行った。2000 および1000 mg/kg 群の全動物に下痢あるいは粗毛が認められた。500 mg/kg 群および対照群においても、3回目投与後、全動物に下痢が認められた。なお、2000 mg/kg 群の1匹が2回目投与後に技術的なミスにより死亡した。

2) 小核試験

骨髓標本の観察結果を表に示した。

小核を有する多染性赤血球の発現頻度に関して、陰性対照群と検体投与群の間に生物学的に有意な差は認められなかった。また、多染性赤血球数は陰性対照群と比較して差は認められなかった。

陽性対照であるシクロホスファミドは、小核を有する多染性赤血球数を溶媒対照群と比較して増加させた。

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 小核試験

薬物	投与量 (mg/kg)	小核を有する多染性赤血球数/ 多染性赤血球2000個 (%)	小核を有する多染性 赤血球数 (範囲)	赤血球2000個あたり の多染性赤血球数
対照 (CMC)	0	0.164	2 - 5	703
検体 3回投与	500	0.100	0 - 5	786
	1000	0.200	0 - 7	749
	2000	0.183	2 - 6	882
陽性対照 (CPA)	20	0.607*	10 - 15	621

*: $p < 0.05$ Mann Whitney test

CPA: シクロホスファミド

3) コメット試験

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。

以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、また、DNA 損傷を誘発しないことから、遺伝毒性は陰性と判断された。

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. 製剤

1) 4%粒剤のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 製剤-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

検体純度: フルピラジフロン 4.0%

[組成] フルピラジフロン 4.0%
 鋳物質細粒等 96.0%

試験動物: SD 系ラット (雌 3 匹×2 群、週齢 8 週、体重 173.8~192.5 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: OECD ガイドライン No. 423

投与方法: 一晩絶食させた 1 群あたり 3 匹のラットに、被験物質を注射用水で希釈し、
 2000 mg/10mL/kg 体重を強制経口投与した。

用量設定根拠: 本被験物質の急性経口毒性は低いと考えられたため、2000 mg/kg 体重を開
 始用量とした。

試験項目: 死亡及び一般状態等について、投与 30 分後、その後投与 1, 2, 4, 6 時間後に各 1
 回観察した。その後 14 日間は 1 日 1 回観察した。体重は投与直前、投与 1, 3, 7, 14
 日後に測定した。試験終了時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2000
毒性徴候開始及び終了時間	投与 1 日後に粘液便
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌: 2000

死亡例はなかった。投与 1 日後に 4 例で粘液便が観察された。投与 2 日後以降、異常は観
 察されなかった。各動物の体重は順調な増加をしめた。剖検において、投与に関連した
 所見は見られなかった。

以上から、本検体をラットに急性経口投与した際の LD₅₀ は 2000 mg/kg を超える値であった。

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。

2) 4%粒剤のラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 製剤-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

検体純度: フルピラジフロン 4.0%

[組成]	フルピラジフロン	4.0%
	鉱物質細粒等	96.0%

試験動物: SD 系ラット/雌雄各 10 匹 (週齢; 雄 8 週間、雌 9 週間)

群構成: 被験物質処理群 (雌雄各 5 匹)、対照群 (雌雄各 5 匹)

体重: 雄 268.8~290.3 g/動物、雌 228.2~251.6 g/動物

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 被験物質をリント布に載せ、注射用水で湿らせた後、剪毛した背部に閉塞貼付した。

24 時間後にリント布を除去し微温湯で被験物質を除去した。

用量設定根拠: 2000 mg/kg 投与でも死亡および毒性を示さないと予想されたため。

試験項目: 死亡及び一般状態について、投与 30 分後、投与 1, 2, 4, 6 時間後に各 1 回観察した。

その後 14 日間、1 日 1 回観察した。

体重は投与直前、投与 3, 7, 14 日後に測定した。

試験終了時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。

結果:

投与方法	経皮
塗布量 (mg/kg)	雄雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例はなかった。すべての動物に一般状態の異常は見られなかった。体重変化では、被験物質による影響は見られなかった。剖検では、投与に関連した所見はなかった。

以上から、本被験物質をラットへ急性経皮投与した際の LD₅₀ は、2000 mg/kg を超える値であった。

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。

3) 4%粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 製剤-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

検体純度: フルピラジフロン 4.0%

[組成] フルピラジフロン 4.0%
鋳物質細粒等 96.0%

試験動物: ニュージーランド白色系ウサギ (雄 3 羽)、体重: 2.09~2.17 kg/動物、週齢 11 週

試験期間: 72 時間観察

試験方法: 粉碎した被験物質 0.5 g を剪毛したウサギの皮膚に乗せ、注射用水で湿潤した後、リント布で閉塞貼付した。貼付 4 時間後にリント布および被験物質を除去した。

試験項目: 投与日及び観察終了時に体重を測定した。皮膚反応について、被験物質除去後 1、24、48、72 時間後に Draize の方法に従い紅斑、痂皮および浮腫の程度を評価した。

結果:

動物番号	項目	最高値	被験物質除去後の経過時間毎の評点			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

試験期間を通じ、全動物に皮膚反応は見られなかったことから、被験物質はウサギの皮膚に対し刺激性が無いと考えられた。

一般状態及び体重変化では異常は見られなかった。

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。

4) 4%粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 製剤-4)

試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年：2012 年

検体純度：フルピラジフロン 4.0%

[組成]	フルピラジフロン	4.0%
	鉱物質細粒等	96.0%

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ（雄 3 羽×2 群）、週齢 11 週

体重：2.07～2.22 kg/動物

試験期間：72 時間観察

試験方法：被験物質を粉碎し 0.1 g を 3 匹のウサギの右眼に投与した。投与直後約 1 秒間被験物質がこぼれないように瞼を閉じさせた。左眼は無処理対照とした。洗眼群では、被験物質を右眼に投与した後、注射用水で 30 秒間洗眼をした。左眼は洗眼処理のみを行った。

試験項目：投与後 1, 24, 48, 72 時間後まで角膜、虹彩、結膜について観察した。各動物の一般状態は毎日観察した。また、投与日及び各動物の症状が消失した時点で体重を測定した。

結果：非洗眼群の評点は以下の通り。

項目		最高 評点	投与後経過時間ごとの評点				
			1 hr	24 hr	48 hr	72 hr	
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	1	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	1	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	1	0	0	0
合計		330	18	0	0	0	
平均 (MTS)		110	6.0	0.0	0.0	0.0	

全例に、投与1時間後から結膜の反応がみられたが、24時間後に全動物の症状が消失した。1時間後の平均評点 (MMTS) が6.0、24時間後の平均評点 (MTS) が0.0であることから、Kay&Calandraの判定でごく軽度刺激性であると考えられた一般状態および体重推移の点では異常は認められなかった。

なお、洗眼群の結果は次表のとおりであり、結膜への反応が1時間後に見られたものの、24時間後以降には見られなかったことから、明確な洗眼効果は見られなかった。

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。

項目			最高 評点	投与後経過時間における評価点 (カッコ内は最高点)			
				1 hr	24 hr	48 hr	72 hr
洗眼群 (3例の平均値)	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0(1)	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	1.0(1)	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	1.0(1)	0.0	0.0	0.0
合計			110	6.0	0.0	0.0	0.0

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

5) 4%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験（ビューラー法） （資料 No. 製剤-5）

試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年：2012 年

検体純度：フルピラジフロン 4.0%

[組成]	フルピラジフロン	4.0%
	鉱物質細粒等	96.0%

試験動物：ハートレー系モルモット（雄 30 匹）、体重：369～470 g/動物、週齢 5 週

被験物質群：20 匹、陰性対照群：10 匹、

試験方法：ビューラー法

試験期間：30 日間

用量設定：

感作暴露：30 匹のモルモットを用意し、20 匹を被験物質群、10 匹を陰性対照群とした。

剪毛したモルモットの肩部に被験物質 0.2 g を 2 cm 四方のパッチを用いて貼付した。
6 時間後に被験物質を除去した。同様の操作を 7 日後、14 日後にも行った。陰性対照群には注射用水を 0.2 mL 同様に処理した。

惹起暴露：被験物質群及び陰性対照群について、3 回目の感作暴露の 2 週間後に、モルモットの左右腹部を剪毛し、左腹部に被験物質 0.2 g を、右腹部に注射用水を貼付した。6 時間後にパッチ及び被験物質を除去し、除去後 24 時間後及び 48 時間後にそれぞれの皮膚の状態を観察した。

他観察事項：一般状態を毎日 1 回観察した。体重は、初回感作日、惹起暴露観察後に測定した。

試験結果：惹起暴露の試験結果は以下の通り。

両群それぞれの被験物質処理部位、注射用水処理部位いずれにも皮膚反応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。

試験群			供試動物数	皮膚反応	24時間				重症度	48時間				陽性率	
					処理物質		感作反応動物数			皮膚反応評点		感作反応動物数			皮膚反応評点
感作	惹起														
0	1	2			3	0	1	2		3					
被験物質群	被験物質 100%	被験物質 100%	20	紅斑 又は 浮腫	20				0.0	20				0.0	0%
		注射用水			20					20					
陰性対照群	注射用水	被験物質 100%	10		10				0.0	10				0.0	0%
		注射用水			10					10					

全動物について体重推移及び一般状態の異常はなかった。

同試験施設では、陽性対照物質による背景試験を定期的実施している。

直近の背景データを以下に示す。(2012年7月2日～8月1日)

対照物質：CDNB

溶媒：オリーブオイル

群			供試動物数	皮膚反応	24時間				重症度	48時間				陽性率	
					処理物質		感作反応動物数			皮膚反応評点		感作反応動物数			皮膚反応評点
感作	惹起														
0	1	2			3	0	1	2		3					
陽性物質群	1% CDNB	0.1% CDNB	10	紅斑 または 浮腫	1	9			2.9	1	9			2.9	10/10
		溶媒			10					0	10				
陰性対照群	溶媒	0.1% CDNB	10		10				0	10				0	0/10
		溶媒			10					0	10				

この試験結果から、本試験は妥当と考えられた。

以上から、本被験物質は、モルモットに対し皮膚感作性が無いと考えられた。

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№	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
代謝1	動物代謝試験 定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) [GLP]	ラット 雌雄	供試動物数： 雌雄各9匹 供試化合物： 標識体 (¹⁴ C 標識体) 投与量： 5mg/kg 体重 投与方法： 単回経口投与 屠殺： 投与後1時間、 4時間、8時間、 24時間、48時間、 72時間、120時間 及び168時間 (以上、雌雄各1匹)	<u>吸収及び排泄</u> 単回経口投与された放射能は速やかに消化管から吸収され、ラット体内に均一かつ速やかに分布した。 投与放射能の主排泄経路は尿であり、投与放射能 (TAR) の尿排泄放射能 (累積値) は雄では投与72時間後に80%TAR以上、雌では投与24時間後に85%TAR以上となった。投与放射能の尿及び糞を介した排泄は雌雄とも投与後24時間で90%TAR以上となった。投与後48時間にわたって測定した呼気排泄放射能は、雌雄とも無視しうる量 (0.1% TAR 未満) であった。 <u>QWBA</u> 雌雄とも、鼻粘膜を除く全臓器・組織で投与後1時間に最高臓器・組織内濃度が認められ、鼻粘膜の最高濃度は投与後4時間に認められた。 各臓器・組織において放射能濃度は急速に減少し、大部分の臓器・組織で投与後24時間に最高濃度の5%未満となり、投与後168時間には定量限界値未満となり、雌雄とも蓄積性は示唆されなかった。	(2011年)	30
代謝2	動物代謝試験 吸収・分布・代謝・排泄 (ADME) 及び薬物動力学パラメータ [GLP]	ラット 雌雄	供試動物数： 単回経口投与群： 雌雄各4匹 単回静脈内投与群 (単回 i.v. 群)： 雄4匹 供試化合物： 標識体 投与量： 低：2mg/kg 体重 高：200mg/kg 体重 投与方法(投与回数)： ・低投与量単回経口 ・高投与量単回経口 ・低投与量単回静脈内 屠殺：投与後72時間	<u>吸収及び排泄</u> 経口投与後の放射能の吸収は速やかに開始された。投与量、投与経路及び雌雄にかかわらず投与放射能の主排泄経路は腎排泄であり、75%TAR以上が尿から回収され、投与後48時間以内に尿排泄はほぼ終了した。 単回経口投与72時間後の尿排泄放射能 (累積値) 及び消化管を除く体内残存放射能の合計は、低投与量及び高投与量投与の雄でいずれも約76%TARと単回 i.v. 群と同程度であり、低投与量及び高投与量投与の雌ではそれぞれ86及び90%TARと高い吸収率であった。 <u>分布</u> 低投与量単回経口投与群の臓器・組織内濃度は0.0007~0.0175mg eq/kg の範囲にあり、高投与量単回経口投与群の臓器・組織内濃度は、0.0859~2.345 mg eq/kg の範囲にあった。 低投与量を単回静脈内投与した雄の臓器・組織内濃度は、同投与量を単回経口投与した雄の分布及び濃度と類似していた。	(2012年)	41

資料№	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
代謝2 続き	動物代謝試験 吸収・分布・代謝・排泄(ADME)及び薬物動力学パラメータ [GLP]	ラット 雌雄	<p>供試動物数: 単回経口投与群: 雌雄各4匹 単回静脈内投与群: 雄4匹</p> <p>供試化合物: 標識体</p> <p>投与量: 低: 2mg/kg 体重 高: 200mg/kg 体重</p> <p>投与方法(投与回数): ・低投与量単回経口 ・高投与量単回経口 ・低投与量単回静脈内</p> <p>屠殺: 投与後 72 時間</p>	<p>代謝</p> <p>主要代謝物として、未変化の親化合物【P】の他、 が認められ、これらの大部分は尿から回収された。 排泄物中の最多成分は親化合物【P】であり、投与方法、投与量及び性別にかかわらず、39.6%TAR (高投与量単回経口投与群の雄) ~77.7%TAR (低投与量単回経口投与群の雌) の範囲で回収された。 が から の生成量で は、 認められ、 認められた。</p> <p><u>血漿中濃度</u> 低投与量 (2mg/kg 体重) の単回経口投与により、雌雄とも投与1時間後に最高血漿中濃度 (Cmax、雄 1.713mg eq/kg 及び雌 1.854mg eq/kg) に到達し、雌雄とも4~8時間以内にCmaxの約50%まで、24時間以内にCmaxの約1~2%までにそれぞれ減少し、投与後72時間では定量限界値未満となった。 高投与量 (200mg/kg 体重) の単回経口投与により、雄及び雌ではそれぞれ投与2時間後及び4時間後にCmax (雄 96.86mg eq/kg、雌 99.99mg eq/kg) に到達し、雌雄とも8~24時間以内にCmaxの約50%まで、48時間以内にCmaxの約1~2%までにそれぞれ減少し、投与後72時間ではCmaxの約0.5%となった。</p> <p><u>薬物動力学パラメータ (投与量で相対化した血漿中濃度に基づく)</u> 単回経口投与又は単回静脈内投与した雄のAUC値は6.01mg/L*h (経口投与) 及び6.55mg/L*h (静脈内投与) であり、雌の経口投与後のAUCは7.96mg/L*hと雄の約1.2~1.3倍高い値であった。高投与量 (200mg/kg 体重) の単回経口投与において、AUC値は6.16mg/L*h (雄) 及び9.73mg/L*h (雌) となった。 低及び高投与量単回経口投与において、雌雄とも最高血漿中濃度の50%到達時間 ($t_{1/2abs}$) が最長で0.2時間と示されるとおり、吸収は速やかであった。また消失相の半減期 ($t_{1/2elim}$) も、高投与量単回経口投与の雌の8.1時間を除いて約3~4時間と速やかであった。</p>	(2012年)	41

資料№	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
代謝3	動物代謝試験 定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) [GLP]	ラット 雌雄	供試動物数： 雌雄各9匹 供試化合物： 標識体 (¹⁴ C 標識体) 投与量： 5mg/kg 体重 投与方法： 単回経口投与 屠殺： 投与後1時間、 4時間、8時間、 24時間、48時間、 72時間、120時間 及び168時間 (以上、雌雄各1匹)	<u>吸収及び排泄</u> 単回経口投与された放射能は速やかに消化管から吸収され、ラット体内に均一且つ速やかに分布した。 投与放射能の主排泄経路は尿であり、投与後168時間の投与放射能 (TAR) の尿排泄放射能 (累積値) は雄では80.59%TAR、雌では88.04%TARであった。 投与後48時間の呼気排泄放射能は雄及び雌でそれぞれ2.02~3.25%TAR 及び0.50~0.96%TARであり、 ¹⁴ Cが一炭素又は二炭素フラグメントに生体内変換され、最終的に放射性二酸化炭素へと変換された。 投与放射能の体外排泄は速やかであり、雌雄とも投与後48時間で体外排泄が完了した。 <u>QWBA</u> 雌雄とも、雄の硝子体及び雌の嗅球を除く全臓器・組織において投与後1時間で最高放射能濃度が認められた。投与168時間(7日)後の各臓器・組織濃度は、血液で最高濃度の約0.4%(雄)~約0.2%(雌)まで低下した。 単回投与168時間(7日)後の終了時点において、雌雄とも大部分の臓器及び組織における残留濃度は低かったが、雄の残留濃度は雌の約1.4~1.7倍であった。	(2011年)	56
代謝4	動物代謝試験 吸収・分布・代謝・排泄 (ADME) 及び薬物動力学パラメータ [GLP]	ラット 雌雄	供試動物数： 雌雄各4匹 供試化合物： 標識体 投与量： 2mg/kg 体重 投与方法(投与回数)： 単回経口投与 屠殺： 投与後168時間	<u>吸収及び排泄</u> 経口投与後の放射能の吸収は速やかに開始された。投与放射能の主排泄経路は腎排泄であり、投与後168時間の雄及び雌でそれぞれ78.96%TAR 及び91.37%TAR が尿から回収された。尿排泄は、投与後24時間以内に尿排泄はほぼ終了した。 単回経口投与72時間後の尿排泄放射能 (累積値) 及び消化管を除く体内残存放射能の合計 (吸収率) は、雄及び雌でそれぞれ79.44%及び91.54%であった。 <u>分布</u> 雌雄とも甲状腺に最も高い放射能濃度 (雄: 0.0336mg eq/kg、雌: 0.0131 mg eq/kg) が認められ、また血漿中放射能濃度が最も低かった (雄: 0.0025 mg eq/kg、雌: 0.0012 mg eq/kg)。他の臓器・組織における放射能濃度は類似しており、これらの臓器組織内濃度は雄で0.005~0.01 mg eq/kg、雌で0.002~0.005 mg eq/kg の範囲にあった。	(2011年)	67

資料№	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
代謝4 続き	動物代謝試験 吸収・分布・代謝・排泄(ADME)及び薬物動力学パラメータ [GLP]	ラット雌雄	供試動物数： 雌雄各4匹 供試化合物： 標識体 投与量： 2mg/kg 体重 投与方法(投与回数)： 単回経口投与 屠殺： 投与後168時間	代謝 主要代謝物として、未変化の親化合物【P】の他に が認められた。 排泄物(尿及び糞)中放射能において、未変化の親化合物【P】は雄及び雌でそれぞれ計54.69% TAR(尿：48.34% TAR、糞：6.34% TAR)及び計75.96% TAR(尿：70.02% TAR、糞：5.94% TAR)を占めていた。また は雄及び雌でそれぞれ の生成量で認められた。 血漿中濃度 雌雄とも投与1.5時間後に最高血漿中濃度(Cmax、雄1.457 mg eq/kg、雌：1.912 mg eq/kg)に到達し、投与後8時間以内にCmax値の50%程度まで減少し、24時間以内におよそ最大値の3~4%へと減少した。 薬物動態パラメータ 雌雄とも血漿中放射能の減少は二相性と示され、第1相及び第2相の半減期は雄でそれぞれ3.07時間及び53.1時間、雌でそれぞれ2.88時間及び53.6時間であった。	(2011年)	67
代謝5	動物代謝試験 投与後6時間の臓器・組織における代謝 [GLP]	ラット雌雄	供試動物数： 雌雄各4匹 供試化合物： 標識体 投与量： 3mg/kg 体重 投与方法(投与回数)： 単回経口投与 屠殺： 投与後6時間 投与後6時間での尿中及び臓器・組織(血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪)中代謝物プロファイルの検討。	臓器・組織内分布及び放射能排泄 尿排泄放射能(投与後6時間)は、雄及び雌でそれぞれ36.64% TAR及び42.82% TARであり、消化管及び分を除く放射能体内残存放射能は雄及び雌で40.32% TAR及び42.70% TARであった。雌雄とも最大量の放射能がカーカス(約24~27% TAR)に認められ、次いで皮膚、肝臓、筋肉(肢)、腎臓及び腎周囲脂肪の順に放射能が高かった。 尿中代謝物 親化合物【P】は、雄及び雌でそれぞれ22.1% TAR及び37.6% TARの量であった。 が雄及び雌でそれぞれ の生成量で認められ、その他に認められた代謝物は2% TAR未満であった。 臓器・組織の代謝物プロファイル 代謝物プロファイルを調査した血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪において、いずれも親化合物【P】が最も多く認められた主要放射性成分であった。	Bayer CropScience AG (ドイツ) (2011年)	79

資料№	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
代謝 6	動物代謝 試験 吸収・分布・ 代謝・排泄 (ADME) 及び 薬物動力学 パラメータ [GLP]	ラット 雄	供試動物数： 雄4匹 供試化合物： 標識体 (¹⁴ C 標識 体) 投与量： 2mg/kg 体重 投与方法(投与回数)： 単回経口投与 屠殺： 投与後 72 時間	<u>吸収及び排泄</u> 経口投与後の放射能の吸収は速やかに開始された。投与放射能の主排泄経路は腎排泄であり、投与後 72 時間で 82.24% TAR が尿から回収された。尿排泄は、投与後 24 時間以内にほぼ終了した。 単回経口投与 72 時間後の尿排泄放射能(累積値)及び消化管を除く体内残存放射能の合計(吸収率)は、85.43%であった。 <u>分 布</u> 各臓器・組織内放射能濃度は 0.025～0.158mg eq/kg の範囲にあり、ハーダー腺の濃度が最も低く、血漿の濃度が最も高かった。大部分の臓器・組織内濃度は約 0.05～0.1mg eq/kg の範囲にあった。 <u>代 謝</u> 糞及び尿を合計した主要代謝物として、未変化の親化合物【P】が 55.75% TAR (尿試料：51.96% TAR、糞試料：3.79% TAR) 及び の量 で認められた。また、標識位置特有の代謝物 が の生 成量で認められた。 <u>血漿中濃度</u> 投与 1 時間後に最高血漿中濃度 (Cmax、2.017 mg eq/kg) に到達した。血漿中放射能濃度は、投与後 8 時間以内に Cmax 値の 50% 程度まで減少し、48 時間以内におよそ最大値の 10% 程度へと減少した。屠殺時の投与 72 時間後の血漿中放射能濃度として最大値の約 8% (0.162 mg eq/kg) が認められた。 <u>薬物動態パラメータ</u> 吸収及び消失に関する半減期はそれぞれ 0.2 及び 50.4 時間と算出された。	(2011 年)	90

資料№	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
代謝 7	動物代謝 試験 投与後3時 点での臓 器・組織にお ける代謝 [GLP]	ラット 雌雄	供試動物数： 雌雄各4匹 供試化合物： 標識体 投与量： 3mg/kg 体重 投与方法(投与回数)： 単回経口投与 屠殺： 投与後1時間、 6時間及び 24時間 投与後1、6及び24 時間での尿中及び 臓器・組織(血漿、 肝臓、腎臓、筋肉、 脂肪)中代謝物プロ ファイルの検討。	<u>臓器組織内分布</u> 雄では、投与1時間後に糞を含む消化管に27.24%TAR、消化管以外の体内残存放射能として64.56%TARがそれぞれ認められ、投与24時間後の体内残存放射能は約7.5%TARまで減少した。 雌では投与1時間後に糞を含む消化管に13.94%TAR、糞を含む消化管以外の体内残存放射能として80.96%TARがそれぞれ認められ、投与24時間後の体内残存放射能は約5.3%TARまで減少した。 雌雄とも雌雄とも各臓器・組織における総残留放射能(TRR)は投与1時間後に最高値を示し、いずれの臓器・組織TRRも終了時(投与24時間後)までに顕著に減少した。 <u>尿中代謝物プロファイル</u> 親化合物【P】が最も多く認められた放射性成分であり、投与後24時間の雄及び雌でそれぞれ47.69%TAR及び76.48%TARが尿から回収された。また、尿中代謝物として が投与後24時間の雄及び雌でそれぞれ の量で認められた。 は投与後24時間の雄及び雌でそれぞれ の量で認められた。 <u>臓器・組織中代謝物プロファイル</u> 各臓器・組織とも、未変化の親化合物【P】の放射能濃度が経時的に低下し、対して代謝物の放射能濃度が増加した。 血漿において、親化合物【P】は投与1時間後の雄1.998 mg/kg (92.9%TRR)～雌2.671 mg/kg (97.9%TRR)から投与24時間後の雄0.031 mg/kg (6.4%TRR)～雌0.063 mg/kg (18.2%TRR)へと低下し、 は投与24時間後に雄0～雌 となった。 血漿以外の臓器・組織(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)においても、投与24時間後に親化合物【P】は雄及び雌でそれぞれ0.030～0.084 mg eq/kg (22.8～35.9%TRR)及び0.013～0.102 mg eq/kg (27.1～38.2%TRR)まで低下した。対して、同時点での の濃度は雄及び雌でそれぞれ であった。	(2011年)	101

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。

資料 №	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝 8	植物代謝試験 [GLP]	稲 (玄米、 籾殻 及び 藁)	供試化合物： 標識体 ①粒剤処理試験 処理量及び処理方法： 稲苗の植付時に 434 g ai/ha の処理量で粒剤を植穴に 単回処理した。 試料採取： 粒剤処理 127 日後に玄米、 籾殻及び藁を採取した。 ②液剤の散布処理試験 処理量及び処理方法： 液剤を 178 g ai/ha (1 回目) 及び 236 g ai/ha (2 回目) の処理量で計 2 回の散布 処理を行った。 試料採取： 最終処理 29 日後にそれぞ れ玄米、籾殻及び藁を採 取した。	<u>粒剤処理試験</u> 玄米、籾殻及び藁の各 TRR はそれぞ れ 0.050 mg eq/kg、1.602 mg eq/kg 及び 3.280 mg eq/kg であった。本試験での 抽出により、玄米、籾殻及び藁からそ れぞれ 74.3%TRR (0.037mg eq/kg)、 79.6%TRR (1.275mg eq/kg) 及び 89.3% TRR (2.930mg eq/kg) が抽出された。 玄米 TRR に対して 10%以上認められ た主要放射性成分は、未変化の親化合 物【P】であり、69.6%TRR (0.035 mg eq/kg) を占めていた。 玄米では親化合物以外に が の生成量で認められた。 親化合物【P】は籾殻及び藁でも主要 放射性成分であり、籾殻及び藁 TRR のそれぞれ 77.7% TRR (1.244 mg eq/kg) 及び 59.9%TRR (1.964 mg eq/kg) を占めていた。 また籾殻及び藁では、 がそ れぞ れ 及 び の生成 量で認められ、 がそれぞれ 及び の生成量で認められた。 その他に が藁に 認められたが、これらの生成量は であった。 放射性成分の同定率は、玄米、籾殻及 び藁でそれぞれ 74.3%TRR、78.8% TRR 及び 79.4%TRR であった。 <u>液剤散布処理試験</u> 粒剤処理試験結果と同様に、未変化の 親化合物【P】が玄米、籾殻及び藁 TRR の主要放射性成分であり、各 TRR に 対してそれぞれ 75.2%TRR (0.467 mg eq/kg)、77.3%TRR (18.526 mg eq/kg) 及び 60.8%TRR (15.029 mg eq/kg) を 占めていた。	(2011 年)	115

資料 №	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
代 謝 9	植物代謝 試験 [GLP]	稲 (玄米、 籾殻 及び 藁)	<p>供試化合物： 標識体</p> <p>①粒剤処理試験</p> <p>処理量及び処理方法： 稲苗の植付時に 409 g ai/ha の処理量で粒剤を 植穴に単回処理した。</p> <p>試料採取： 粒剤処理 127 日後に玄 米、籾殻及び藁を採取 した。</p> <p>② 液剤の散布処理試験</p> <p>処理量及び処理方法： 液剤を 175 g ai/ha (1 回目) 及び 240 g ai/ha (2 回目) の処理量で 計 2 回の散布処理を行 った。</p> <p>試料採取： 液剤の最終処理 29 日 後にそれぞれ玄米、籾 殻及び藁を採取した。</p>	<p><u>粒剤処理試験</u></p> <p>玄米、籾殻及び藁の各 TRR はそれぞれ 0.140 mg eq/kg、1.404 mg eq/kg 及び 2.879 mg eq/kg であった。本試験での抽出によ り、玄米、籾殻及び藁からそれぞれ 68.7% TRR (0.096mg eq/kg)、75.6%TRR (1.062mg eq/kg) 及び 91.2%TRR (2.625mg eq/kg) が抽出された。</p> <p>玄米 TRR に対して 10%以上認められた主 要放射性成分は、未変化の親化合物【P】 及び であり、 それぞれ玄米 TRR の 23.1% (0.032 mg eq/kg) 及び を占 めていた。</p> <p>玄米では親化合物以外に が認められたが、その生成量 は と微量であ った。</p> <p>藁 TRR に対して 10%以上認められた主要 放射性成分は、親化合物【P】と であり、それぞれ 藁 TRR の 64.0%TRR (1.841 mg eq/kg) 及 び を占めて いた。</p> <p>この</p> <p>藁ではこれら以外に が認められたが、 これら個別成分の最大生成量は の であった。</p> <p>籾殻 TRR に対して 10%以上認められた主 要放射性成分は親化合物【P】であり、 72.3%TRR (1.016 mg eq/kg) を占めていた。 籾殻では親化合物以外に 10%TRR を上回 った放射性成分は認められなかった。</p> <p>放射性成分の同定率は、玄米、籾殻及び 藁でそれぞれ 50.1%TRR、74.3%TRR 及び 85.7%TRR であった。</p>	(2011 年)	126

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。

資料 №	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
代謝 9 続 き	植物代 謝試験 [GLP]	稲 (玄米、 籾殻 及び 藁)	供試化合物： 標識体 ①粒剤処理試験 処理量及び処理方法： 稲苗の植付時に 409 g ai/ha の処理量で粒剤を植穴に 単回処理した。 試料採取： 粒剤処理 127 日後に玄米、 籾殻及び藁を採取した。 ② 液剤の散布処理試験 処理量及び処理方法： 液剤を 175 g ai/ha (1 回目) 及び 240 g ai/ha (2 回目) の処理量で計 2 回の散布 処理を行った。 試料採取： 液剤の最終処理 29 日後に それぞれ玄米、籾殻及び 藁を採取した。	液剤散布処理試験 未変化の親化合物【P】が玄米、籾殻 及び藁 TRR の主要放射性成分であり、 各 TRR に対してそれぞれ 56.6%TRR (0.373 mg eq/kg)、74.6%TRR (17.972 mg eq/kg) 及び 56.5%TRR (11.247 mg eq/kg) を占めていた。	(2011 年)	126

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																											
動態 1	好氣的湛水土壤中動態試験 [GLP]	イタリア水田土壌 (砂壤土)	<p>供試化合物： ① 標識体 ② 標識体 ③ 標識体</p> <p>試験温度：25±2°C (暗条件下)</p> <p>処理濃度： 0.64 mg ai/kg 土壌</p> <p>培養期間：最長 178 日</p>	<p>供試した 3 標識体の試験系において、水層から土壌層への急速な移行が認められた。</p> <p>抽出可能な土壌層分布放射能は、第 0 日の 6.4%AR (標識体)、7.7%AR (標識体) 及び 8.9%AR (標識体) から増加して第 28 日又 (標識体:84.9%AR 及び 標識体:86.6%AR) は第 59 日 (標識体:86.7%AR) に最大値となった。</p> <p>その後は軽度に減少して試験終了時点 (第 178 日) に 80.5%AR (標識体)、76.7%AR (標識体) 及び 81.5%AR (標識体) となった。</p> <p>経時的な抽出残渣及び放射性二酸化炭素の増加が認められ、いずれも処理後第 178 日に最大値となった。</p> <p>しかしながら抽出残渣の最大生成量は 17.7%AR (及び 標識体)~18.4%AR (標識体) と 20%AR 未満であり、また放射性二酸化炭素の最大生成量は 0.2%AR (標識体) ~0.9%AR (標識体) と低かった。</p> <p>試験系において、各標識体とも水層中の親化合物濃度が急速に低下した。対して土壌層中の親化合物濃度が培養開始 14 日~28 日に最大値 83.7%AR~85.7%AR を示し、その後は軽微に低下した。</p> <p>各標識体とも、親化合物【P】以外の主要放射性分解物は認められなかった。</p> <p>好氣的湛水土壤中において、各標識体とも分解は緩慢であり、DFOP モデルで算出された DT50 及び DT90 値は次のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="774 1621 1220 1848"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">分解速度 (day)</th> </tr> <tr> <th>DT50</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">標識体</td> <td>水層</td> <td>0.4</td> <td>17.2</td> </tr> <tr> <td>水層+土壌層</td> <td>>1000</td> <td>>1000</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">標識体</td> <td>水層</td> <td>0.6</td> <td>17.6</td> </tr> <tr> <td>水層+土壌層</td> <td>>1000</td> <td>>1000</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">標識体</td> <td>水層</td> <td>1.0</td> <td>16.1</td> </tr> <tr> <td>水層+土壌層</td> <td>>1000</td> <td>>1000</td> </tr> </tbody> </table>			分解速度 (day)		DT50	DT90	標識体	水層	0.4	17.2	水層+土壌層	>1000	>1000	標識体	水層	0.6	17.6	水層+土壌層	>1000	>1000	標識体	水層	1.0	16.1	水層+土壌層	>1000	>1000	(2011 年)	138
		分解速度 (day)																															
		DT50	DT90																														
標識体	水層	0.4	17.2																														
	水層+土壌層	>1000	>1000																														
標識体	水層	0.6	17.6																														
	水層+土壌層	>1000	>1000																														
標識体	水層	1.0	16.1																														
	水層+土壌層	>1000	>1000																														

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																	
動態 2	好氣的土壤中 動態試験 [GLP]	ドイツ4 土壤 AX 土壤 (砂壤土) HF 土壤 (シルト質壤土) HN 土壤 (壤土) DD 土壤 (埴壤土)	供試化合物： 標識体 試験温度：20±1℃ (暗条件下) 処理濃度： 0.53 mg ai/kg 土壤 培養期間： 最長 120 日	<p>4 土壤とも、抽出可能な土壤中放射能の経時的な低下が認められた。</p> <p>土壤からの抽出放射能は培養開始第 0 日の「94.4%AR (DD 土壤)～99.1%AR (HF 土壤)」から培養終了時 (第 120 日) の「29.3%AR (HF 土壤)～53.4%AR (HN 土壤)」へと低下した。</p> <p>経時的な未抽出放射能及び放射性二酸化炭素の増加が認められ、培養終了時 (第 120 日) にいずれの土壤でも最大値が認められた。</p> <p>未抽出放射能は4 土壤とも 20%AR 未満であり、放射性二酸化炭素の最大値は 29.4% AR (HN 土壤)～58.6%AR (HF 土壤)であった。4 土壤において、土壤抽出物中に 10%AR 以上生成した分解物は認められず、認められた未同定分解物も 3%AR 未満であった。</p> <p>好氣的土壤において、親化合物【P】は DFOP モデルに基づく次の速度で分解された。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">土壤</th> <th colspan="2">分解速度 (day)</th> </tr> <tr> <th>DT50</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AX 土壤 (砂壤土)</td> <td>63.4</td> <td>443.3</td> </tr> <tr> <td>HF 土壤 (シルト質壤土)</td> <td>52.4</td> <td>209.3</td> </tr> <tr> <td>HN 土壤 (壤土)</td> <td>120.0</td> <td>489.7</td> </tr> <tr> <td>DD 土壤 (埴壤土)</td> <td>56.4</td> <td>265.1</td> </tr> </tbody> </table>	土壤	分解速度 (day)		DT50	DT90	AX 土壤 (砂壤土)	63.4	443.3	HF 土壤 (シルト質壤土)	52.4	209.3	HN 土壤 (壤土)	120.0	489.7	DD 土壤 (埴壤土)	56.4	265.1	(2011 年)	147
土壤	分解速度 (day)																						
	DT50	DT90																					
AX 土壤 (砂壤土)	63.4	443.3																					
HF 土壤 (シルト質壤土)	52.4	209.3																					
HN 土壤 (壤土)	120.0	489.7																					
DD 土壤 (埴壤土)	56.4	265.1																					
動態 3	好氣的土壤中 動態試験 [GLP]	ドイツ4 土壤 AX 土壤 (砂壤土) HF 土壤 (シルト質壤土) HN 土壤 (シルト質壤土) DD 土壤 (シルト質埴土)	供試化合物： 標識体 試験温度：20±1℃ (暗条件下) 処理濃度： 0.53 mg ai/kg 土壤 培養期間： 最長 120 日	<p>4 土壤とも、抽出可能な土壤中放射能が経時的な低下が認められた。</p> <p>土壤からの抽出放射能は培養開始第 0 日の「94.6%AR (DD 土壤)～97.3%AR (AX 土壤)」から培養終了時 (第 120 日) の「28.8%AR (DD 土壤)～48.0%AR (HN 土壤)」へと低下した。経時的な未抽出放射能及び放射性二酸化炭素の増加が認められた。未抽出放射能は第 85 日又は第 120 日に 20%AR を上回る最大値が認められ、放射性二酸化炭素は 4 土壤でいずれも第 120 日に最大値 18.0%AR (HN 土壤)～38.9%AR (HF 土壤) が認められた。</p> <p>4 土壤において、土壤抽出物中に 10%AR 以上生成した分解物は認められなかった。が 4 土壤で認められたが、その最大生成量は</p> <p>であった。</p>	(2011 年)	156																	

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																												
動態 3 続き	好氣的土壤中動態試験 [GLP]	ドイツ4土壤 AX 土壤 (砂壤土) HF 土壤 (シルト質壤土) HN 土壤 (シルト質壤土) DD 土壤 (シルト質埴土)	供試化合物： 標識体 試験温度：20±1℃ (暗条件下) 処理濃度： 0.53 mg ai/kg 土壤 培養期間： 最長 120 日	また、DD 土壤 (シルト質埴土) から、 が のみ認められた。 抽出残渣の特徴付けの結果、4 土壤とも未抽出放射能はヒューミン画分に最も多く分布していた。 好氣的土壤において、親化合物【P】は DFOP モデルに基づく次の速度で分解された。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">土壤</th> <th colspan="2">分解速度 (day)</th> </tr> <tr> <th>DT50</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AX 土壤 (砂壤土)</td> <td>62.2</td> <td>390.6</td> </tr> <tr> <td>HF 土壤 (シルト質壤土)</td> <td>33.2</td> <td>229.5</td> </tr> <tr> <td>HN 土壤 (シルト質壤土)</td> <td>98.3</td> <td>462.5</td> </tr> <tr> <td>DD 土壤 (シルト質埴土)</td> <td>49.3</td> <td>303.1</td> </tr> </tbody> </table>	土壤	分解速度 (day)		DT50	DT90	AX 土壤 (砂壤土)	62.2	390.6	HF 土壤 (シルト質壤土)	33.2	229.5	HN 土壤 (シルト質壤土)	98.3	462.5	DD 土壤 (シルト質埴土)	49.3	303.1	(2011 年)	156											
土壤	分解速度 (day)																																	
	DT50	DT90																																
AX 土壤 (砂壤土)	62.2	390.6																																
HF 土壤 (シルト質壤土)	33.2	229.5																																
HN 土壤 (シルト質壤土)	98.3	462.5																																
DD 土壤 (シルト質埴土)	49.3	303.1																																
動態 4	好氣的土壤中動態試験 [GLP]	ドイツ3土壤 DD 土壤 (埴壤土) AX 土壤 (壤質砂土) HF 土壤 (シルト質壤土)	供試化合物： 標識体 試験温度：20±1℃ (暗条件下) 処理濃度： 1.067 mg ai/kg 土壤 培養期間： 最長 117 日又は 118 日間	3 土壤とも、抽出可能な土壤中放射能が経時的な低下が認められた。土壤からの抽出放射能は培養開始第 0 日の「96.5%AR (DD 土壤) ~97.5%AR (HF 土壤)」から培養終了時 (第 120 日) の「35.3%AR (DD 土壤) ~57.6%AR (AX 土壤)」へと低下した。 未抽出放射能の増加が認められたが、いずれの土壤でもその最大値は 20%AR 未満であった。また、放射性二酸化炭素の増加が認められた。培養終了時 (第 117 又は 118 日) に最大値 25.9%AR (AX 土壤) ~42.3%AR (DD 土壤) となった。 3 土壤とも主要放射性分解物として が認められ、最大値 に到達し、試験終了時にはそれぞれ へと減少した。 好氣的土壤において、親化合物【P】及び はそれぞれ DFOP 及び SFO モデルに基づく次の速度で分解された。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">土壤 (親化合物【P】)</th> <th colspan="2">分解速度 (day)</th> </tr> <tr> <th>DT50</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DD 土壤 (埴壤土)</td> <td>33.9</td> <td>649.6</td> </tr> <tr> <td>AX 土壤 (壤質砂土)</td> <td>62.0</td> <td>538.1</td> </tr> <tr> <td>HN 土壤 (シルト質壤土)</td> <td>34.1</td> <td>329.8</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">土壤 ()</th> <th colspan="2">分解速度 (day)</th> </tr> <tr> <th>DT50</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DD 土壤 (埴壤土)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AX 土壤 (壤質砂土)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HN 土壤 (シルト質壤土)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	土壤 (親化合物【P】)	分解速度 (day)		DT50	DT90	DD 土壤 (埴壤土)	33.9	649.6	AX 土壤 (壤質砂土)	62.0	538.1	HN 土壤 (シルト質壤土)	34.1	329.8	土壤 ()	分解速度 (day)		DT50	DT90	DD 土壤 (埴壤土)			AX 土壤 (壤質砂土)			HN 土壤 (シルト質壤土)			(2011 年)	165
土壤 (親化合物【P】)	分解速度 (day)																																	
	DT50	DT90																																
DD 土壤 (埴壤土)	33.9	649.6																																
AX 土壤 (壤質砂土)	62.0	538.1																																
HN 土壤 (シルト質壤土)	34.1	329.8																																
土壤 ()	分解速度 (day)																																	
	DT50	DT90																																
DD 土壤 (埴壤土)																																		
AX 土壤 (壤質砂土)																																		
HN 土壤 (シルト質壤土)																																		

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。

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
動態 5	好氣的土壤中動態試験 [GLP]	ドイツ1土壤 HF土壤 (シルト質壤土)	供試化合物： 標識体 試験温度：20±1℃ (暗条件下) 処理濃度： 1.067 mg ai/kg 土壤 培養期間： 最長 117 日	抽出可能な土壤中放射能が経時的な低下が認められた。土壤からの抽出放射能は培養開始第0日の96.7%ARから培養終了時(第117日)の24.6%ARへと低下した。 未抽出放射能の増加が認められたが、その最大値は20%AR未満であった。また、放射性二酸化炭素の増加が認められ、培養終了時(第117日)に最大値57.4%ARとなった。 土壤分解物としてが認められたが、その最大生成量はであった。 親化合物【P】のDFOPモデルに基づくDT50値及びDT90値はそれぞれ33.0日及び221.3日と算出された。	(2011年)	173
—	嫌氣的土壤中動態試験	試験成績提出除外理由 根拠条文：12農産第8147号別表2(嫌氣的土壤中動態試験)及び13生産第3986号記4-(2)-㊦-ウ 理由：フルピラジフロンの適用作物は「稲(箱育苗)」のみであり、水田においてのみ使用されるため。			—	—

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						
動態 6	加水分解動態試験 [GLP]	滅菌緩衝液 (pH4, 7, 9)	供試化合物： 標識体 供試緩衝液 pH 4: 0.01M 酢酸緩衝液 pH 7: 0.02M トリス緩衝液 pH 9: 0.01M ホウ酸緩衝液 試験温度：50±5℃ (暗条件下) 培養期間：5 日間 試験濃度： 0.1 mg ai/L	いずれの緩衝液においてもフルピラジフロン【P】の分解は認められなかった。 フルピラジフロン【P】は加水分解に対して安定であると考えられた。	(2011 年)	179						
動態 7	水中光分解動態試験 (滅菌緩衝液) [GLP]	滅菌緩衝液 (pH 7)	供試化合物： 標識体 供試緩衝液 0.01M リン酸カリウム緩衝液 試験濃度：1mg/L 試験温度：25±1℃ 照射光源：キセノンランプ 光強度：680W/m ² (300~800nm) 照射期間：最長 35 時間	フルピラジフロンは供試緩衝液中で光分解を受けた。 実験条件下及び春期太陽光下の DT50 値は次のとおりであった。 <table border="1" data-bbox="863 982 1217 1063"> <thead> <tr> <th></th> <th>実験条件 (時間)</th> <th>春期太陽光下 (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DT50</td> <td>13.8</td> <td>3.7</td> </tr> </tbody> </table> 処理放射能に対して 10%AR 以上生成した主要分解物として、次の 2 成分が同定された。 ・BYI 02960-succinamide【M37】 ・BYI 02960-azabicyclosuccinamide【M36】		実験条件 (時間)	春期太陽光下 (日)	DT50	13.8	3.7	(2011 年)	182
	実験条件 (時間)	春期太陽光下 (日)										
DT50	13.8	3.7										
動態 8	水中光分解動態試験 (滅菌自然水) [GLP]	滅菌自然水 (湖水)	供試化合物： 標識体 供試自然水： 米国カンザス州 Heritage Park 湖水 試験濃度：1mg/L 試験温度：25±1℃ 照射光源：キセノンランプ 光強度：680W/m ² (300~800nm) 照射期間：最長 28 時間	フルピラジフロンは供試緩衝液中で光分解を受けた。 実験条件下及び春期太陽光下の DT50 値は次のとおりであった。 <table border="1" data-bbox="863 1517 1217 1598"> <thead> <tr> <th></th> <th>実験条件 (時間)</th> <th>春期太陽光下 (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DT50</td> <td>14.0</td> <td>3.8</td> </tr> </tbody> </table> 処理放射能に対して 10%AR 以上生成した主要分解物として、次の成分が同定された。		実験条件 (時間)	春期太陽光下 (日)	DT50	14.0	3.8	(2011 年)	187
	実験条件 (時間)	春期太陽光下 (日)										
DT50	14.0	3.8										

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。

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																																								
吸着 1	土 壤 吸着性/ 脱着性 [GLP]	ドイツ4土壌 ① AX 土壌 (砂壌土、 No5に類似) ② HF 土壌 (シルト質壤土、 No3に類似) ③ HN 土壌 (シルト質壤土、 No.4に類似) ④ DD 土壌 (シルト質壤土、 No.2に類似)	被験物質： 標識体 吸着性及び脱着性 吸着性 ・吸着平衡化時間：24 時間 ・土壌/水比：1/4 ・試験濃度 (高次試験)： 1.0, 0.3, 0.1, 0.03 及び 0.01mg/L ・試験温度：20±1°C 脱着性 ・吸着平衡化時間：24 時間 ・土壌/水比：1/4 ・試験濃度 (高次試験)： 1.0, 0.3, 0.1, 0.03 及び 0.01mg/L ・試験温度：20±1°C	フロイントリッヒ吸着/脱着等温線 パラメータ ・吸着性 <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌</th> <th>K_F^{ads}</th> <th>1/n</th> <th>$K_F^{des}_{cc}$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AX</td> <td>2.077</td> <td>0.8445</td> <td>98.9</td> </tr> <tr> <td>HF</td> <td>2.213</td> <td>0.8682</td> <td>92.2</td> </tr> <tr> <td>HN</td> <td>2.354</td> <td>0.8643</td> <td>107.0</td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>3.822</td> <td>0.8648</td> <td>74.9</td> </tr> </tbody> </table> ・脱着性 <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌</th> <th>K_F^{des}</th> <th>1/n</th> <th>$K_F^{ads}_{cc}$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AX</td> <td>4.115</td> <td>0.8786</td> <td>196.0</td> </tr> <tr> <td>HF</td> <td>4.431</td> <td>0.9086</td> <td>184.6</td> </tr> <tr> <td>HN</td> <td>5.208</td> <td>0.9099</td> <td>236.7</td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>7.056</td> <td>0.8923</td> <td>138.4</td> </tr> </tbody> </table>	土壌	K_F^{ads}	1/n	$K_F^{des}_{cc}$	AX	2.077	0.8445	98.9	HF	2.213	0.8682	92.2	HN	2.354	0.8643	107.0	DD	3.822	0.8648	74.9	土壌	K_F^{des}	1/n	$K_F^{ads}_{cc}$	AX	4.115	0.8786	196.0	HF	4.431	0.9086	184.6	HN	5.208	0.9099	236.7	DD	7.056	0.8923	138.4	(2011 年)	192
土壌	K_F^{ads}	1/n	$K_F^{des}_{cc}$																																											
AX	2.077	0.8445	98.9																																											
HF	2.213	0.8682	92.2																																											
HN	2.354	0.8643	107.0																																											
DD	3.822	0.8648	74.9																																											
土壌	K_F^{des}	1/n	$K_F^{ads}_{cc}$																																											
AX	4.115	0.8786	196.0																																											
HF	4.431	0.9086	184.6																																											
HN	5.208	0.9099	236.7																																											
DD	7.056	0.8923	138.4																																											
吸着 2	土 壤 吸着性 [GLP]	火山灰土壌 壤土 (黒ボク土、 No.2に類似)	非標識体 (純度： %) 吸着性 ・吸着平衡化時間：48 時間 ・土壌/水比：1/5 ・試験濃度 (高次試験)： 50, 20, 5.0, 2.0 及び 0.5mg/L ・試験温度：25±1°C	フロイントリッヒ吸着パラメータ <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌</th> <th>K_F^{ads}</th> <th>1/n</th> <th>$K_F^{ads}_{cc}$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>壤土</td> <td>7.24</td> <td>0.749</td> <td>149</td> </tr> </tbody> </table>	土壌	K_F^{ads}	1/n	$K_F^{ads}_{cc}$	壤土	7.24	0.749	149	(2013 年)	199																																
土壌	K_F^{ads}	1/n	$K_F^{ads}_{cc}$																																											
壤土	7.24	0.749	149																																											

資料 №	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														
参考 1	植物代謝試験 [GLP]	りんご (果実及び葉)	<p>供試化合物： 標識体</p> <p>有効成分含有量 17.5%又は 17.7% の処理液を、設定単回処理量 150g ai/ha でりんご樹に散布処理した。</p> <p>①単回散布処理 処理時期： りんご開花終期 (果実収穫の 98 日前) に上記の設定処理量で単回茎葉散布した。</p> <p>試料採取： 処理後第 98 日に果実と葉を採取した。</p> <p>② 2 回散布処理 処理時期： りんご開花終期 (果実収穫の 98 日前) 及び果実収穫 14 日前に上記の設定処理量で 2 回茎葉散布した。</p> <p>試料採取： 最終処理後第 14 日に果実と葉を採取した。果実はジクロロメタンによる表面洗浄を行った果実と非表面洗浄果実に分割した。</p>	<p>果実 単回散布処理の果実 TRR (0.079 mg eq/kg) に対して 10%以上認められた主要放射性成分は親化合物【P】のみであり、43.1%TRR (0.034 mg eq/kg) を占めていた。</p> <p>単回散布処理果実における親化合物以外の放射性成分として、</p> <p>の種類の代謝物が同定され、これら代謝物の個別生成量はであった。</p> <p>2 回散布処理の果実 TRR (表面洗浄果実：1.868 mg eq/kg、非表面洗浄果実：0.545 mg eq/kg) においても、主要放射性成分は親化合物【P】のみであり、表面洗浄果実で 88.4%TRR (1.652 mg eq/kg)、非洗浄果実で 85.6%TRR (0.467 mg eq/kg) を占めていた。またジクロロメタン洗浄果実では洗浄液中放射能の大部分が親化合物【P】で占められていた。</p> <p>2 回散布処理果実における親化合物以外の放射性成分として、を 除く単回散布処理果実と同一の代謝物が同定され、これら代謝物の最大生成量はであった。</p> <p>果実の放射性成分の同定率は、単回及び 2 回散布処理とも 78.9%TRR 以上であった。</p> <p>果実の未抽出放射能は、単回処理で 5.8%TRR (0.005 mg eq/kg)、2 回処理で 0.8%TRR (0.015 mg eq/kg、表面洗浄果実) 及び 1.3%TRR (0.007 mg eq/kg、非洗浄果実) であった。</p> <p>葉 単回処理の葉 TRR (56.715 mg eq/kg) 及び 2 回散布処理の葉 TRR (134.841 mg eq/kg) に対して 10%以上認められた主要放射性成分は、親化合物【P】、及び であり、生成量は以下のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">単回処理</th> <th colspan="2">2 回処理</th> </tr> <tr> <th>%TRR</th> <th>mg eq/kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P</td> <td>24.5</td> <td>13.882</td> <td>48.2</td> <td>64.981</td> </tr> </tbody> </table> <p>葉の放射性成分の同定率は、単回及び 2 回散布処理とも 74.8%TRR 以上であった。葉の未抽出放射能は、単回処理で 3.3%TRR (1.855 mg eq/kg)、2 回処理で 1.6%TRR (2.206 mg eq/kg) であった。</p>		単回処理		2 回処理		%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg	P	24.5	13.882	48.2	64.981	(2011 年)	203
	単回処理		2 回処理																	
	%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg																
P	24.5	13.882	48.2	64.981																

資料 №	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														
参 考 2	植物代謝 試験 [GLP]	りんご (果実 及び 葉)	<p>供試化合物： 標識体</p> <p>有効成分含有量 17.4%又は 17.3% の処理液を、設定 単回処理量 150g ai/ha でりんご樹に 散布処理した。</p> <p>①単回散布処理 処理時期： りんご開花終 期(果実収穫の 98 日前)に上 記の設定処理 量で単回茎葉 散布した。</p> <p>試料採取： 処理後第 98 日 に果実と葉を 採取した。</p> <p>② 2 回散布処理 処理時期： りんご開花終 期(果実収穫の 98 日前)及び 果実収穫 14 日 前に上記の設 定処理量で 2 回茎葉散布し た。</p> <p>試料採取： 最終処理後第 14 日に果実と 葉を採取した。 果実はジクロ ロメタンによ る表面洗浄を 行った果実と 非表面洗浄果 実に分割した。</p>	<p>果実 単回散布処理の果実 TRR (0.280 mg eq/kg) に対して 10%以上認められた主要放射性成分は であり、 を占めていた。</p> <p>単回処理果実におけるグ 以外の放射性成分として、未変化の親化合物【P】が 7.4%TRR (0.021 mg eq/kg) を占めていたほか、 が の生成量で認められた。</p> <p>2 回散布処理の果実 TRR (表面洗浄果実：1.133 mg eq/kg、非洗浄果実：1.286 mg eq/kg) における主要放 射成分は親化合物【P】と であった。 親化合物【P】は 71.4%TRR (0.809 mg eq/kg、表面 洗浄果実) 及び 73.6%TRR (0.946 mg eq/kg、非洗浄 果実) を占め、 及び を占めていた。また ジクロロメタンによる表面洗浄液中放射能の大部分 は、親化合物【P】で示されていた。</p> <p>2 回散布処理の果実では、その他に単回散布処理果 実で認められた代謝物に加えて が の生成 量で同定された。</p> <p>果実の放射性成分の同定率は、単回及び 2 回散布処 理とも 83.4%TRR 以上であった。 果実の未抽出放射能は、単回処理で 13.5%TRR (0.038 mg eq/kg)、2 回処理で 6.7%TRR (0.076 mg eq/kg、表 面洗浄果実) 及び 8.1%TRR (0.104 mg eq/kg、非洗浄 果実) であった。</p> <p>葉 単回処理の葉 TRR (38.957 mg eq/kg) 及び 2 回処理 の葉 TRR (102.919 mg eq/kg) に対して 10%以上認め られた主要放射性成分は、親化合物【P】及び であり、以下の 生成量であった。</p> <table border="1" data-bbox="687 1737 1225 1843"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">単回処理</th> <th colspan="2">2 回処理</th> </tr> <tr> <th>%TRR</th> <th>mg eq/kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P</td> <td>26.0</td> <td>10.138</td> <td>57.9</td> <td>59.547</td> </tr> </tbody> </table> <p>葉の放射性成分の同定率は、単回及び 2 回処理とも 79.9%TRR 以上であった。葉の未抽出放射能は、単 回処理で 5.7%TRR (2.232 mg eq/kg)、2 回処理で 3.5% TRR (3.639 mg eq/kg) であった。</p>		単回処理		2 回処理		%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg	P	26.0	10.138	57.9	59.547	(2011 年)	215
	単回処理		2 回処理																	
	%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg																
P	26.0	10.138	57.9	59.547																

資料 №	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
参考 3	植物代謝試験 [GLP]	トマト (果実及び花)	<p>供試化合物： 標識体</p> <p>有効成分含有量 17.58%の処理液を、設定単回処理量 50mL/株 (300g ai/ha) でトマトに灌注処理した。</p> <p>処理回数：2回 (第1回灌注処理は第5本葉展葉期、第2回灌注処理は第1回処理後14日)</p> <p>試料採取 果実：最終処理後 73～92日の通常収穫期 (果実成熟期) 花：最終処理後 3～36日</p>	<p>果実 果実 TRR (0.130 mg eq/kg) における主要放射性成分は、 及び未変化の親化合物【P】であり、それぞれ果実 TRR に対して 及び 24.2%TRR (0.031 mg eq/kg) を占めていた。 また、 が の生成量で認められた。 放射性成分の同定率は 86.3%TRR であり、未抽出放射能は 1.5%TRR (0.002 mg eq/kg) であった。</p> <p>花 主要放射性成分は親化合物【P】であり、花 TRR (1.254 mg eq/kg) に対して 66.2%TRR (0.829 mg eq/kg) を占めていた。 親化合物【P】以外に が認められ、これらの生成量はそれぞれ 以下であった。</p>	(2011年)	228
参考 4	植物代謝試験 [GLP]	トマト (果実及び花)	<p>供試化合物： 標識体</p> <p>有効成分含有量 17.58%の処理液を、設定単回処理量 50mL/株 (300g ai/ha) でトマトに灌注処理した。</p> <p>処理回数：2回 (第1回灌注処理は第5本葉展葉期、第2回灌注処理は第1回処理後14日)</p> <p>試料採取 果実：最終処理後 69～92日の通常収穫期 (果実成熟期) 花：最終処理後 6～36日</p>	<p>果実 果実 TRR (0.096 mg eq/kg) における主要放射性成分は、親化合物【P】、 であり、それぞれ果実 TRR に対して 35.9%TRR (0.034 mg eq/kg)、 を占めていた。また、 が の生成量で認められた。 放射性成分の同定率は 83.5%TRR であり、未抽出放射能は 15.2%TRR (0.015 mg eq/kg) であった。</p> <p>花 主要放射性成分は親化合物【P】であり、花 TRR (0.721 mg eq/kg) に対して 77.9%TRR (0.561 mg eq/kg) を占めていた。親化合物【P】以外に が認められ、 これらの生成量はそれぞれ 以下であった。</p>	(2011年)	234

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
参考 5	植物代謝試験 [GLP]	トマト (果実及び花)	<p>供試化合物： 標識体</p> <p>有効成分含有量 17.60% の処理液を、設定単回処理量 50mL/株 (300g ai/ha) でトマトに灌注処理した。</p> <p>処理回数：2回 (第1回灌注処理は第4～5本葉展葉期、第2回灌注処理は第1回処理後14日)</p> <p>試料採取 果実：最終処理後56日の通常収穫期(果実成熟期) 花：第1花の開花期</p>	<p>果実 果実 TRR (0.201 mg eq/kg) における主要放射性成分は、及び未変化の親化合物【P】であり、それぞれ果実 TRR に対して及び10.0%TRR (0.020 mg eq/kg) を占めていた。 また、 が の生成量で認められた。 放射性成分の同定率は99.5%TRR であり、未抽出放射能は0.5%TRR (0.001 mg eq/kg) であった。</p> <p>花 主要放射性成分は及び親化合物【P】であり、花 TRR (2.230 mg eq/kg) に対してそれぞれ及び33.0%TRR (0.736 mg eq/kg) を占めていた。</p>	(2011年)	240
参考 6	植物代謝試験 [GLP]	ばれいしょ (塊茎、葉及び根)	<p>供試化合物： 標識体</p> <p>① 種芋 (塊茎) 処理 標識体含有製剤 (FS 480 g/L) を設定処理量 10 g ai/dt (270 g ai/ha) で種芋 (塊茎) に塗布処理し、覆土した。</p> <p>処理後 97 日にばれいしょ塊茎、葉及び根、被検物質を処理した処理種芋 (塊茎) を採取した。</p> <p>② 植溝散布処理 標識体含有製剤 (SL 200g/L) を設定施用量 10.0mL (626 g ai/ha) で植溝の土壤に散布し、種芋 (塊茎) を植え付けて覆土した。</p> <p>処理後 97 日にばれいしょ塊茎、葉及び根、被検物質を処理した処理種芋 (塊茎) を採取した。</p>	<p>種芋 (塊茎) 処理の塊茎 TRR は 0.076 mg eq/kg であり、植溝散布処理の塊茎 TRR は 0.115 mg eq/kg であった。</p> <p>両処理とも、塊茎の主要放射性成分として未変化の親化合物【P】及びが認められた。 種芋 (塊茎) 処理及び植溝散布処理のばれいしょ塊茎 TRR において、親化合物【P】はそれぞれ40.2%TRR (0.031 mg eq/kg) 及び44.1%TRR (0.051 mg eq/kg) を占め、はそれぞれ及びを占めていた。</p> <p>微量代謝物として、 が認められたが、これらの生成量はであった。</p> <p>塊茎における放射性成分の同定率は、両処理試験とも90.4%TRR 以上であり、未抽出放射能は種芋 (塊茎) 処理試験及び植溝散布処理試験でそれぞれ6.6%TRR (0.005 mg eq/kg) 及び9.6%TRR (0.011 mg eq/kg) であった。</p>	(2011年)	246

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
参考 7	植物代謝試験 [GLP]	ばれいしょ (塊茎、葉及び根)	<p>供試化合物： 標識体</p> <p>① 種芋 (塊茎) 処理 標識体含有製剤 (FS 480 g/L) を設定処理量 10 g ai/dt (270 g ai/ha) で種芋 (塊茎) に塗布処理し、覆土した。</p> <p>処理後 97 日にばれいしょ塊茎、葉及び根、被検物質を処理した処理種芋 (塊茎) を採取した。</p> <p>② 植溝散布処理 非標識体含有製剤 (SL 200g/L) を設定施用量 10.0mL (626 g ai/ha) で植溝の土壤に散布し、種芋 (塊茎) を植え付けて覆土した。</p> <p>処理後 97 日にばれいしょ塊茎、葉及び根、被検物質を処理した処理種芋 (塊茎) を採取した。</p>	<p>種芋 (塊茎) 処理の塊茎 TRR は 0.078 mg eq/kg であり、植溝散布処理の塊茎 TRR は 0.171 mg eq/kg であった。</p> <p>両処理試験とも、ばれいしょ塊茎における主要放射性成分は未変化の親化合物【P】であり、種芋 (塊茎) 処理及び植溝散布処理では塊茎 TRR に対してそれぞれ 40.0%TRR (0.031 mg/kg) 及び 56.9% TRR (0.097 mg/kg) を占めていた。</p> <p>が認められたが、その生成量は で あった。</p> <p>塊茎における放射性成分の同定率は、両処理試験とも 50.8%TRR 以上であり、未抽出放射能は種芋 (塊茎) 処理試験及び植溝散布処理試験でそれぞれ 33.0%TRR (0.026 mg eq/kg) 及び 24.7%TRR (0.042 mg eq/kg) であった。</p>	(2011 年)	252

資料 №	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
参 考 8	植物代謝 試験 [GLP]	棉 (中間試料) (ジントラッ シュ) (リント) (種子)	<p>供試化合物： 標識体</p> <p>① 単回散布処理 標識体含有製剤 を希釈し、設定 処 理 量 200 g ai/haで第5～8本 葉展開期の棉に 散布処理をし た。</p> <p>処理後28日に成 熟前の植物体 (中間試料)を 採取し、処理後 169日の収穫期 にジントラッ シュ、リント及び 種子を採取し た。</p> <p>② 2回散布処理 標識体含有製剤 を希釈し、設定 処 理 量 200 g ai/haで第5～8本 葉展開期に1回、 収穫15日前に1 回の計2回の散 布処理を棉に行 った。</p> <p>最終処理後15日 の収穫期にジ ントラッシュ、リ ント及び種子を 採取した。</p>	<p><u>単回散布処理</u> 中間試料、ジントラッシュ、リント及び種子 の各 TRR は、それぞれ 14.153mg eq/kg、0.310mg eq/kg、0.007 mg eq/kg 及び 0.045mg eq/kg であ った。</p> <p><u>代謝物プロファイル</u> <u>中間試料</u>：主要放射性成分は未変化の親化合物 【P】、 であり、それぞ れ TRR に対して 36.9%TRR (5.221 mg eq/kg) 及 び を占めていた。</p> <p><u>ジントラッシュ及び種子</u>：ジントラッシュ中の 主要放射性成分は親化合物【P】、 であり、それぞ れ TRR に対して を占めていた。ジ ントラッシュで認められたこれら以外の放射成分 はいずれも であった。種子では、 が認められ、 を占めていた。</p> <p>単回散布処理のジントラッシュ及び種子の未抽 出放射能は、それぞれ 8.0%TRR (0.025 mg eq/kg) 及び 71.7%TRR (0.032 mg eq/kg) であった。</p> <p><u>2回散布処理</u> リント、ジントラッシュ及び種子の各 TRR は、 それぞれ 8.846mg eq/kg、2.344 mg eq/kg 及び 0.068mg eq/kg であった。</p> <p><u>代謝物プロファイル</u> <u>ジントラッシュ及びリント</u>： 主要放射性成分は未変化の親化合物【P】と であった。 ジントラッシュ及びリントにおいて、親化合物 【P】はそれぞれ 54.4%TRR (1.505 mg eq/kg) 及 び 70.3%TRR (3.512 mg eq/kg) を占め、 は を占めていた。</p> <p>未抽出放射能はそれぞれ 4.2%TRR (0.116 mg eq/kg) 及び 3.4%TRR (0.170 mg eq/kg) であった。</p>	(2011年)	258

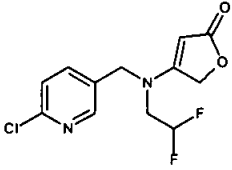
資料 №	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
参 考 9	植物代謝 試験 [GLP]	棉 (中間試料) (ジントラッ シュ) (リント) (種子)	<p>供試化合物： 標識体</p> <p>① 単回散布処理 標識体含有製剤 を希釈し、設定 処 理 量 200 g ai/ha で第5～8本 葉展開期の棉に 散布処理をし た。</p> <p>処理後28日に成 熟前の植物体 (中間試料)を 採取し、処理後 169日の収穫期 にジントラッ シュ、リント及び 種子を採取し た。</p> <p>② 2回散布処理 標識体含有製剤 を希釈し、設定 処 理 量 200 g ai/ha で第5～8本 葉展開期に1回、 収穫15日前に1 回の計2回の散 布処理を棉に行 った。</p> <p>最終処理後15日 の収穫期にジ ントラッシュ、リ ント及び種子を 採取した。</p>	<p><u>単回散布処理</u> 中間試料、ジントラッシュ、リント及び種子 の各 TRR は、それぞれ 12.391mg eq/kg、0.191mg eq/kg、0.009 mg eq/kg 及び 0.013mg eq/kg であっ た。</p> <p><u>代謝物プロファイル</u> 中間試料及びジントラッシュ： 主要放射性成分は、いずれも未変化の親化合 物【P】と であった。</p> <p>中間試料及びジントラッシュ TRR において、 親化合物【P】はそれぞれ 42.3%TRR (5.237 mg eq/kg) 及び 37.5%TRR (0.072 mg eq/kg) を占め、 はそれぞれ を占め ていた。</p> <p>単回散布処理の中間試料及びジントラッシュの 未抽出放射能は、それぞれ 9.7%TRR (1.195 mg eq/kg) 及び 19.7%TRR (0.038 mg eq/kg) であっ た。</p> <p><u>2回散布処理</u> リント、ジントラッシュ及び種子の各 TRR は、 それぞれ 2.767mg eq/kg、4.993mg eq/kg 及び 0.016 mg eq/kg であった。</p> <p><u>代謝物プロファイル</u> ジントラッシュ及びリント： 主要放射性成分は未変化の親化合物【P】と であった。リント及 びジントラッシュで親化合物【P】は 73.0%TRR (6.455 mg eq/kg) 及び 53.2%TRR (1.247 mg eq/kg) を占め、 は を占 めていた。これら以外の放射性成分で 以上生成した成分はなかった。また未抽出放射 能はそれぞれ 0.8%TRR (0.073 mg eq/kg) 及び 2.8%TRR (0.065 mg eq/kg) であった。</p> <p>種子： 親化合物【P】が 23.4%TRR (0.016 mg eq/kg) を占めた主要成分であり、その他に 10%TRR 以 上を占めた成分は認められなかった。未抽出放 射能は 33.9%TRR (0.023 mg eq/kg) であった。</p>	(2011年)	272

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。

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																																															
参考 10	植物代謝試験試料飼料における BY102960-DFA の分析 [GLP]	りんご (果実及び葉) 抽出物 ばれいしょ (塊茎) 抽出物 棉 (ジントラッシュ、種子) 抽出物 稻 (藁、初穀、玄米) 抽出物	各植物代謝試験で得られた抽出物について、そのジフルオロ酢酸の残留量を測定した。	ジフルオロ酢酸 (DFA) 残留量 <table border="1"> <thead> <tr> <th>作物/標識体</th> <th>部位</th> <th>処理方法</th> <th>DFA 残留量 (mg eq/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">りんご /</td> <td>果実</td> <td rowspan="2">単回散布</td> <td>0.23</td> </tr> <tr> <td>葉</td> <td>0.62</td> </tr> <tr> <td>果実</td> <td rowspan="2">2 回散布</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>葉</td> <td>0.45</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ばれいしょ /</td> <td rowspan="2">塊茎</td> <td>種芋処理</td> <td>0.13</td> </tr> <tr> <td>植溝散布処理</td> <td>0.18</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">棉</td> <td>ジントラッシュ</td> <td rowspan="2">単回散布</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>種子</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>ジントラッシュ</td> <td rowspan="2">2 回散布</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>種子</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">稻</td> <td>藁</td> <td rowspan="3">液剤処理</td> <td>0.39</td> </tr> <tr> <td>初穀</td> <td>0.46</td> </tr> <tr> <td>玄米</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>藁</td> <td rowspan="3">粒剤処理</td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td>初穀</td> <td>0.20</td> </tr> <tr> <td>玄米</td> <td>0.02</td> </tr> </tbody> </table>	作物/標識体	部位	処理方法	DFA 残留量 (mg eq/kg)	りんご /	果実	単回散布	0.23	葉	0.62	果実	2 回散布	0.04	葉	0.45	ばれいしょ /	塊茎	種芋処理	0.13	植溝散布処理	0.18	棉	ジントラッシュ	単回散布	0.04	種子	0.03	ジントラッシュ	2 回散布	0.02	種子	0.02	稻	藁	液剤処理	0.39	初穀	0.46	玄米	0.08	藁	粒剤処理	0.12	初穀	0.20	玄米	0.02	(2012 年)	283
作物/標識体	部位	処理方法	DFA 残留量 (mg eq/kg)																																																		
りんご /	果実	単回散布	0.23																																																		
	葉		0.62																																																		
	果実	2 回散布	0.04																																																		
	葉		0.45																																																		
ばれいしょ /	塊茎	種芋処理	0.13																																																		
		植溝散布処理	0.18																																																		
棉	ジントラッシュ	単回散布	0.04																																																		
	種子		0.03																																																		
	ジントラッシュ	2 回散布	0.02																																																		
	種子		0.02																																																		
稻	藁	液剤処理	0.39																																																		
	初穀		0.46																																																		
	玄米		0.08																																																		
	藁	粒剤処理	0.12																																																		
	初穀		0.20																																																		
	玄米		0.02																																																		

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
参 考 11	好氣的 培養後の 嫌氣的 土壤中 動態試験 [GLP]	ドイツ1土壤 HF土壤 (シルト質壤土)	供試化合物： ① 標識体 ② 標識体 ③ 標識体 試験温度：25±2℃ (暗条件下) 処理濃度： 1.067 mg ai/kg 土壤 培養期間： 好氣的条件下での 30 日間の培養後に嫌氣 的条件下で最長 123 日間にわたって培養。	好氣的条件相 30 日間の好氣的培養により未変化の親化 合物【P】は、次のとおり減衰した。 ・ 標識体：94.5%AR→53.7%AR、 ・ 標識体：95.1%AR→52.6%AR、 ・ 標識体：93.5%AR→54.7%AR 10%AR 以上認められた主要分解物とし て、 が 標識体 試験系のみで認められ、その最大生成量 は であった。 嫌氣的条件相 128 日間の嫌氣的条件相において、親化 合物【P】の軽微又は軽度の分解が以下の とおり認められた。 ・ 標識体：53.7%AR→47.8%AR ・ 標識体：51.9%AR→47.2%AR ・ 標識体：54.1%AR→47.7%AR 嫌氣的条件相において認められた未同定 放射性成分の個別生成量は、2.0%未満で あった。 ETH 標識体土壤における は、128 日間の嫌氣的条件相で の範囲にあった。 嫌氣的条件相において、親化合物【P】及 び は安定であると 考えられた。	(2011 年)	285

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (報告書での略称)	化学名	構造式
P	親化合物	フルピラジフロ (BYI 02960)	4-[(6-クロロ-3-ピリジルメチル)(2,2-ジ フルオロエチル)アミノ]フラン-2(5H)- オン 4-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl](2,2- difluoroethyl)amino]furan-2(5H)-one	

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 (報告書での略称)	化学名	構造式

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

記号	由来	名称 (報告書での略称)	化学名	構造式

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

記号	由来	名称 (報告書での略称)	化学名	構造式

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

記号	由来	名称 (報告書での略称)	化学名	構造式

I. 動物代謝試験

1. [¹⁴C]標識フルピラジフロンの用いたラット体内における代謝試験 (定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) 及び吸収・分布・排泄)

(資料 No.動物代謝 1)

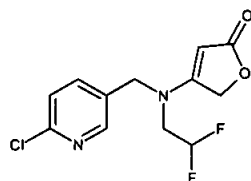
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

供試標識化合物 (¹⁴C 標識体、以下 標識体とする。) :

構造式:



比放射能: MBq/mg (μCi/mg)

放射化学的純度: %

*: 標識位置

化学名: 4-[[[(6-chloropyridin-3-yl)methyl](2,2-difluoroethyl)amino]furan-2(5H)-one

供試動物:

Wistar Hsd/Cpb: WU ラット、雄 6 週齢 (投与時) 及び 雌 9 週齢 (投与時)、

投与群: 雌雄各 9 匹 (雌雄各 1 匹には QWBA の対照として非標識体のみを投与)

投与群の体重: 雄 202~206 g (投与時)、雌: 187~210 g (投与時)

【試験方法】

投与溶液の調製及び投与:

標識体及び非標識体をアセトニトリルに溶解し、窒素流下で濃縮乾固した。これを 0.5% 水性トラガカントに懸濁させて投与溶液を調製し、設定投与量 5mg/kg 体重 (実投与量: 雄 4.89mg/kg 体重及び雌 5.27mg/kg 体重) を動物に単回経口投与した。

試料採取及び屠殺:

投与後、尿、糞及び呼気の分別収集が可能な代謝ケージに動物を収容した。

呼気を、代謝ケージ内の空気を高速換気し、ケージから排出された空気をエタノールアミン/エタノール混合液 (1/1, v/v) で捕集した。

動物 (雌雄各 1 匹) を所定の投与後経過時点で屠殺し、定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) に供した。また尿、糞及び呼気試料を所定の時点で採取した。本試験投与群の屠殺時点及び試料採取時点を下表に示す。

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

標識体投与群の屠殺時点及び試料採取時点

屠殺時点 (投与後 経過時間)	屠 殺 動物数 (匹数)	採取試料			
		QWBA 用切片	尿 (#)	糞 (#)	呼気 (#)
1 時間	雌雄各 1	作成	1hr	採取せず	採取せず
4 時間	雌雄各 1	作成	4hr	採取せず	採取せず
8 時間	雌雄各 1	作成	4, 8hr	採取せず	採取せず
24 時間	雌雄各 1	作成	4, 8, 24hr	24hr	採取せず
48 時間	雌雄各 1	作成	4, 8, 24, 48hr	24, 48hr	24, 48hr
72 時間	雌雄各 1	作成	4, 8, 24, 48, 72hr	24, 48, 72hr	24, 48hr
120 時間	雌雄各 1	作成	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120hr	24, 48, 72, 96, 120hr	24, 48hr
168 時間	雌雄各 1	作成	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 168hr	24, 48, 72, 96, 120, 144, 168hr	24, 48hr

(#) : 数値は投与後経過時間 (hr) を示す。

定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) :

屠殺した動物を約-70℃で凍結させた。カルボキシメチルセルロースのスラリーに動物体を埋め込み、各動物からクリオミクロトームで厚さ 50µm の関連臓器及び組織を含む(頭蓋から尾までの)切片を作成した。

画像化プレートを 48~120 時間にわたって切片に曝露させ、Fuji BAS 画像化分析器で画像プレートを読みとった。

定量的全身オートラジオグラフィーにおける定量 (ラジオルミノグラフィー) は、ソフトウェアを用いて行った。

試料 (尿、糞及び呼気) の放射能測定 :

液体シンチレーションカウンター (LSC) で試料中の放射能を測定した。

【試験結果】

放射能排泄（表 1）：

単回経口投与後の放射能排泄を表 1（雄）及び表 2（雌）に示す。

雌雄とも投与放射能（TAR）の主排泄経路は尿であった。

尿排泄放射能（累積値）は、雄で単回投与後 72 時間以降に 80.0%TAR 以上、雌で単回投与後 24 時間以降に 85.0%TAR 以上となった。

投与放射能の尿及び糞を介した体外排泄は、雌雄とも投与後 24～48 時間で終了し、同時点の体外排泄放射能は雄で 90.0%TAR 以上、雌で 95.0%TAR 以上であった。

投与後 48 時間の呼気排泄放射能は雌雄とも 0.1%TAR 未満であり、無視しうる量であった。

表 1：単回経口投与後の放射能排泄（雄）

（数値は各時点での累積値、投与放射能に対する％、n=1 の値）

屠殺時点(投与後経過時間, hr)		1	4	8	24	48	72	120	168	
試料及び採取時点	呼気	24				0.06	0.06	0.07	0.06	
		48				0.07	0.08	0.09	0.09	
		累積値					0.07	0.08	0.09	0.09
	尿	1	2.38							
		4		22.39	12.55	14.62	2.71	2.16	2.03	11.86
		8			42.07	45.19	23.14	30.59	44.03	29.61
		24				78.07	68.52	79.11	76.13	75.12
		48					72.34	84.54	79.85	79.67
		72						85.12	80.35	80.05
		96							80.53	80.19
		120							80.70	80.29
		144								80.38
		168								80.50
		累積値	2.38	22.39	42.07	78.07	72.34	85.12	80.70	80.50
	糞	24				14.93	23.63	17.37	20.26	17.49
		48					26.75	20.34	22.49	21.59
		72						20.54	22.74	21.92
		96							22.82	21.98
		120							22.85	22.04
		144								22.05
		168								22.12
		累積値				14.93	26.75	20.54	22.85	22.12
	総排泄量（累積値の合計）		2.38	22.39	42.07	92.99	99.17	105.74	103.64	102.71

空欄：該当無し。

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：単回経口投与後の放射能排泄（雌）

（数値は各時点での累積値、投与放射能に対する％、n=1 の値）

屠殺時点(投与後経過時間, hr)		1	4	8	24	48	72	120	168	
試料及び採取時点	呼気	24				0.02	0.02	0.02	0.02	
		48				0.03	0.03	0.02	0.03	
		累積値					0.03	0.03	0.02	0.03
	尿	1	7.19							
		4		9.79	9.69	12.35	11.53	3.55	25.51	4.35
		8			32.74	33.40	27.68	49.84	26.53	4.41
		24				86.47	84.60	86.82	90.42	78.34
		48					89.90	88.76	92.95	88.13
		72						88.94	93.16	89.93
		96							93.23	91.15
		120							93.28	91.61
		144								91.95
		168								92.46
		累積値	7.19	9.79	32.74	86.47	89.90	88.94	93.28	92.46
	糞	24				10.62	8.61	8.75	6.70	4.54
		48					10.58	9.75	7.82	6.98
		72						9.78	7.89	7.36
		96							7.92	7.47
		120							7.93	7.49
		144								7.52
		168								7.53
		累積値				10.62	10.58	9.78	7.93	7.53
	総排泄量（累積値の合計）		7.19	9.79	32.74	97.09	100.50	98.76	101.23	100.03

空欄：該当無し。

臓器及び組織内分布（表 3～表 6）：

定量的全身オートラジオグラフィ（QWBA）における臓器及び組織内分布を、表 3～表 5（雄）並びに表 6～表 8（雌）にそれぞれ示す。

雌雄とも、単回経口投与後の消化管から直ちに吸収され、ラット体内に均一且つ速やかに分布した。

雄

鼻粘膜を除く全臓器・組織において、最大残留濃度は投与 1 時間後に認められ、鼻粘膜の最大残留濃度は投与 4 時間後の時点で認められた。

各臓器・組織内最大濃度到達時点における臓器・組織内濃度と血液中濃度の濃度比（臓器組織内最大濃度÷血中濃度）は、腎髄質（濃度比 2.02）、肝臓（濃度比 1.78）及び副腎（同 1.77）の順に高かった。また、心筋、甲状腺、ハーダー腺、唾液腺及び膵臓の濃度比が 1.3～1.4 の範囲の値で認められた。これらの臓器・組織に対して、

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。

濃度比は脊髄（濃度比 0.42）、脳（同 0.38）及び腎周囲脂肪（同 0.14）で低かった。

投与後 1～48 時間にかけて各臓器・組織における残留濃度は急速に減少し、投与 48 時間後の鼻粘膜以外の全臓器・組織では最大残留濃度に対して 5%未満の濃度となった。

投与 7 日（168 時間）後の終了時点では大部分の臓器で定量限界値未満（<LOQ）となり、定量限界値以上の極低い残留濃度が血液（0.009 mg 有効成分当量/kg、以下 mg eq/kg）、肝臓（0.005 mg eq/kg）、腎臓（0.005 mg eq/kg）、肺（0.005 mg eq/kg）及び鼻粘膜（0.037 mg eq/kg）に認められた。

表 3：雄の臓器／組織内分布（表中の数値は mg eq/kg、n=1）

臓器・組織	屠殺時点（投与後経過時間, hr）								
	1	4	8	24	48	72	120	168	
血液	<u>3.171</u>	2.376	1.692	0.122	0.026	0.020	0.013	0.009	
肝臓	<u>5.645</u>	4.326	3.332	0.246	0.027	0.014	0.008	0.005	
腎臓	腎皮質	<u>4.441</u>	3.267	2.565	0.146	0.016	0.007	0.005	<LOQ
	腎髄質	<u>6.398</u>	4.538	3.680	0.248	0.021	0.013	0.008	0.006
褐色脂肪	<u>3.288</u>	2.479	2.023	0.098	0.007	—	—	—	
腎周囲脂肪	<u>0.446</u>	0.351	0.219	0.013	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
骨格筋	<u>3.246</u>	2.283	1.608	0.096	0.005	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
心筋	<u>4.426</u>	3.155	2.250	0.142	0.007	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
肺	<u>2.450</u>	2.168	1.373	0.082	0.015	0.013	0.005	0.005	
脾臓	<u>2.873</u>	2.093	1.557	0.096	0.010	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
膵臓	<u>4.089</u>	2.882	2.170	0.129	0.005	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
骨髓	<u>2.770</u>	1.825	1.391	0.083	—	—	—	—	
精巣	<u>2.251</u>	2.198	1.446	0.092	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
脳	<u>1.214</u>	0.852	0.619	0.036	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
脊髄	<u>1.334</u>	1.004	0.777	0.042	<LOQ	—	—	—	
下垂体	<u>3.539</u>	2.435	1.889	0.105	—	—	—	—	
松果体	<u>3.033</u>	1.488	1.680	0.089	0.005	<LOQ	—	—	
副腎	<u>5.626</u>	4.429	3.338	0.213	0.017	0.007	<LOQ	<LOQ	
胸腺	<u>3.173</u>	2.328	1.646	0.096	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
甲状腺	<u>4.252</u>	3.284	2.219	0.143	0.012	<LOQ	—	—	
唾液腺	<u>4.123</u>	3.097	2.195	0.131	0.008	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
鼻粘膜	1.409	<u>1.477</u>	1.210	0.250	0.120	0.077	0.043	0.037	
硝子体（眼）	<u>1.575</u>	1.370	1.459	0.273	0.073	0.036	0.011	<LOQ	
ハーダー腺	<u>4.469</u>	3.083	2.415	0.151	0.014	—	—	—	

—：放射能による黒化を認めず。

下線部：各臓器/組織における最大濃度

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。

表 4 : 雄の臓器/組織内分布

(表中の数値は各臓器/組織の最大濃度に対する百分率、n=1)

臓器・組織	屠殺時点 (投与後経過時間, hr)								
	1	4	8	24	48	72	120	168	
血液	100.00	74.92	53.36	3.86	0.81	0.62	0.40	0.28	
肝臓	100.00	76.63	59.02	4.35	0.48	0.26	0.14	0.09	
腎臓	腎皮質	100.00	73.56	57.76	3.28	0.36	0.17	0.11	N.C.
	腎髄質	100.00	70.93	57.51	3.88	0.34	0.20	0.12	0.10
褐色脂肪	100.00	75.39	61.53	2.98	0.21	N.C.	N.C.	N.C.	
腎周囲脂肪	100.00	78.79	49.16	2.97	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
骨格筋	100.00	70.33	49.54	2.95	0.14	N.C.	N.C.	N.C.	
心筋	100.00	71.30	50.83	3.20	0.16	N.C.	N.C.	N.C.	
肺	100.00	88.49	56.02	3.33	0.60	0.53	0.21	0.19	
脾臓	100.00	72.87	54.19	3.35	0.36	N.C.	N.C.	N.C.	
膵臓	100.00	70.47	53.07	3.14	0.13	N.C.	N.C.	N.C.	
骨髄	100.00	65.87	50.22	3.00	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
精巣	100.00	97.67	65.13	4.11	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
脳	100.00	70.14	50.96	2.98	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
脊髄	100.00	75.25	58.26	3.18	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
下垂体	100.00	68.81	53.38	2.98	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
松果体	100.00	49.05	55.38	2.94	0.17	N.C.	N.C.	N.C.	
副腎	100.00	78.72	59.32	3.79	0.31	0.13	N.C.	N.C.	
胸腺	100.00	73.37	51.87	3.01	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
甲状腺	100.00	77.23	52.20	3.37	0.27	N.C.	N.C.	N.C.	
唾液腺	100.00	75.12	53.23	3.17	0.18	N.C.	N.C.	N.C.	
鼻粘膜	95.34	100.00	81.93	16.92	8.10	5.19	2.92	2.50	
硝子体 (眼)	100.00	86.95	92.62	17.36	4.64	2.29	0.67	N.C.	
ハーダー腺	100.00	68.99	54.03	3.38	0.31	N.C.	N.C.	N.C.	

N.C. : 算出不可

表 5：雄の臓器／組織内分布（トキシコキネティックパラメーター）

臓器・組織	最大臓器・組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$ 有効成分当量)	臓器/血液 濃度比	t_{\max} (hr)	投与後 168 時間の 臓器・組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$ 有効成分当量)	投与後 168 時間の 臓器/血液濃度比
血液	3.171	1.00	1	0.009	1.00
肝臓	5.645	1.78	1	0.005	0.56
腎臓	腎皮質	4.441	1.40	<LOQ	N.C.
	腎髄質	6.398	2.02	0.006	0.69
褐色脂肪	3.288	1.04	1	—	N.C.
腎周囲脂肪	0.446	0.14	1	<LOQ	N.C.
骨格筋	3.246	1.02	1	<LOQ	N.C.
心筋	4.426	1.40	1	<LOQ	N.C.
肺	2.450	0.77	1	0.005	0.51
脾臓	2.873	0.91	1	<LOQ	N.C.
膵臓	4.089	1.29	1	<LOQ	N.C.
骨髄	2.770	0.87	1	—	N.C.
精巣	2.251	0.71	1	<LOQ	N.C.
脳	1.214	0.38	1	<LOQ	N.C.
脊髄	1.334	0.42	1	—	N.C.
下垂体	3.539	1.12	1	—	N.C.
松果体	3.033	0.96	1	—	N.C.
副腎	5.626	1.77	1	<LOQ	N.C.
胸腺	3.173	1.00	1	<LOQ	N.C.
甲状腺	4.252	1.34	1	—	N.C.
唾液腺	4.123	1.30	1	<LOQ	N.C.
鼻粘膜	1.477	0.62	4	0.037	4.10
硝子体（眼）	1.575	0.50	1	<LOQ	N.C.
ハーダー腺	4.469	1.41	1	—	N.C.

—：放射能による黒化を認めず。

N.C.：算出不可

雌

腎周囲脂肪及び鼻粘膜を除く全臓器・組織において、最大残留濃度が投与 1 時間後に認められ、腎周囲脂肪及び鼻粘膜の最大残留濃度は投与 4 時間後に認められた。

各臓器・組織内最大濃度到達時点における臓器・組織内最大濃度と血液中濃度の濃度比（臓器組織内最大濃度÷血中濃度）は、大部分の臓器・組織において 0.8～1.2 の範囲にあった。最も高い濃度比が肝臓（濃度比 1.79）に認められ、次いで副腎（同 1.75）及び腎臓（1.65）の順に高かった。また、心筋、甲状腺、ハーダー腺、唾液腺

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

及び脾臓の濃度比が 1.2~1.3 の範囲の値で認められた。これらの臓器・組織に対して、濃度比は脊髄（濃度比 0.32）、脳（同 0.31）及び腎周囲脂肪（同 0.16）で低かった。

投与後 1~48 時間にかけて各臓器・組織における残留濃度は急速に減少し、投与 48 時間後の全臓器・組織では最大残留濃度に対して 5%未満の濃度となった。

投与 7 日（168 時間）後の終了時点では大部分の臓器で定量限界値未満（<LOQ）となり、定量限界値以上の低い残留濃度が血液（0.007 mg eq./kg）、硝子体（眼）（0.008 mg eq./kg）、腎臓（0.006 mg eq./kg）、肺（0.005 mg eq./kg）及び鼻粘膜（0.037 mg eq./kg）に認められた。

表 6：雌の臓器／組織内分布（表中の数値は mg eq/kg、n=1）

臓器・組織	屠殺時点（投与後経過時間, hr）								
	1	4	8	24	48	72	120	168	
血液	<u>4.155</u>	3.211	2.005	0.090	0.016	0.012	0.010	0.007	
肝臓	<u>7.451</u>	5.878	3.778	0.171	0.016	0.008	0.006	<LOQ	
腎臓	腎皮質	5.460	4.414	2.834	0.124	0.009	0.005	0.005	<LOQ
	腎髄質	<u>8.212</u>	7.083	4.877	0.222	0.013	0.009	0.007	0.008
臓計	<u>6.836</u>	5.748	3.856	0.173	0.011	0.007	0.006	0.006	
褐色脂肪	<u>3.229</u>	3.174	1.811	0.095	<LOQ	—	—	—	
腎周囲脂肪	0.413	<u>0.502</u>	0.315	0.019	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
骨格筋	<u>3.746</u>	3.140	1.926	0.075	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
心筋	<u>5.198</u>	4.474	2.701	0.105	0.006	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
肺	<u>3.230</u>	1.142	1.311	0.054	0.008	0.007	0.005	0.005	
脾臓	<u>3.742</u>	2.975	1.932	0.077	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
膵臓	<u>5.245</u>	3.961	2.626	0.100	<LOQ	—	<LOQ	<LOQ	
骨髄	<u>2.843</u>	2.344	1.476	0.062	—	—	—	—	
卵巣	<u>3.688</u>	3.101	1.915	0.077	0.006	<LOQ	<LOQ	—	
子宮	<u>3.950</u>	3.262	2.052	0.081	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
脳	<u>1.279</u>	1.052	0.626	0.026	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
脊髄	<u>1.348</u>	1.074	0.692	0.029	<LOQ	—	—	—	
下垂体	<u>4.306</u>	3.793	2.293	0.082	—	—	—	—	
松果体	<u>3.427</u>	2.797	1.914	0.075	—	—	—	—	
副腎	<u>7.289</u>	5.669	4.029	0.201	0.017	0.008	<LOQ	<LOQ	
胸腺	<u>4.090</u>	3.180	1.971	0.075	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
甲状腺	<u>5.548</u>	4.284	2.809	0.102	0.006	—	—	—	
唾液腺	<u>5.411</u>	4.177	2.642	0.102	0.006	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
鼻粘膜	1.585	<u>2.381</u>	1.720	0.164	0.102	0.068	0.047	0.037	
硝子体（眼）	<u>2.303</u>	2.065	1.376	0.248	0.062	0.024	0.009	0.008	
ハーダー腺	<u>5.008</u>	4.048	2.483	0.107	0.019	<LOQ	—	—	

—：放射能による黒化が認められず。

下線部：各臓器/組織における最大濃度。

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。

表 7 : 雌の臓器/組織内分布

(表中の数値は各臓器/組織の最大濃度に対する百分率、n=1)

臓器・組織	屠殺時点 (投与後経過時間, hr)								
	1	4	8	24	48	72	120	168	
血液	100.00	77.27	48.25	2.17	0.38	0.28	0.24	0.16	
肝臓	100.00	78.89	50.71	2.29	0.22	0.11	0.08	N.C.	
腎臓	腎皮質	100.00	80.85	51.91	2.28	0.16	0.09	0.08	N.C.
	腎髄質	100.00	86.25	59.39	2.70	0.16	0.11	0.08	0.09
臓計	100.00	84.09	56.40	2.53	0.16	0.10	0.08	N.C.	
褐色脂肪	100.00	98.30	56.10	2.95	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
腎周囲脂肪	82.27	100.00	62.67	3.69	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
骨格筋	100.00	83.83	51.42	2.02	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
心筋	100.00	86.08	51.97	2.01	0.12	N.C.	N.C.	N.C.	
肺	100.00	35.37	40.59	1.66	0.25	0.23	0.17	0.14	
脾臓	100.00	79.48	51.62	2.04	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
膵臓	100.00	75.51	50.07	1.90	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
骨髄	100.00	82.45	51.94	2.20	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
卵巣	100.00	84.09	51.92	2.09	0.16	N.C.	N.C.	N.C.	
子宮	100.00	82.60	51.96	2.06	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
脳	100.00	82.20	48.92	2.05	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
脊髄	100.00	79.65	51.33	2.17	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
下垂体	100.00	88.10	53.26	1.90	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
松果体	100.00	81.61	55.86	2.20	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
副腎	100.00	77.77	55.27	2.75	0.24	N.C.	N.C.	N.C.	
胸腺	100.00	77.75	48.19	1.83	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
甲状腺	100.00	77.72	50.63	1.83	0.11	N.C.	N.C.	N.C.	
唾液腺	100.00	77.19	48.82	1.89	0.11	N.C.	N.C.	N.C.	
鼻粘膜	66.60	100.00	72.24	6.90	4.27	2.87	1.99	1.55	
硝子体 (眼)	100.00	89.69	59.73	10.79	2.71	1.05	0.37	0.33	
ハーダー腺	100.00	80.84	49.57	2.13	0.37	N.C.	N.C.	N.C.	

N.C. : 算出不可

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 8：雌の臓器／組織内分布（トキシコキネティックパラメーター）

臓器・組織	最大臓器・組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$ 有効成分当量)	臓器/血液 濃度比	t_{\max} (hr)	投与後 168 時間の 臓器・組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$ 有効成分当量)	投与後 168 時間の 臓器/血液濃度比
血液	4.155	1.00	1	0.007	1.00
肝臓	7.451	1.79	1	<LOQ	N.C.
腎臓	腎皮質	5.460	1	<LOQ	N.C.
	腎髄質	8.212	1	0.008	1.14
	計	6.836	1.65	—	N.C.
褐色脂肪	3.229	0.78	1	—	N.C.
腎周囲脂肪	0.502	0.16	4	<LOQ	N.C.
骨格筋	3.746	0.90	1	<LOQ	N.C.
心筋	5.198	1.25	1	<LOQ	N.C.
肺	3.230	0.78	1	0.005	0.68
脾臓	3.742	0.90	1	<LOQ	N.C.
膵臓	5.245	1.26	1	<LOQ	N.C.
骨髄	2.843	0.68	1	—	N.C.
卵巣	3.688	0.89	1	—	N.C.
子宮	3.950	0.95	1	<LOQ	N.C.
脳	1.279	0.31	1	<LOQ	N.C.
脊髄	1.348	0.32	1	—	N.C.
下垂体	4.306	1.04	1	—	N.C.
松果体	3.427	0.82	1	—	N.C.
副腎	7.289	1.75	1	<LOQ	N.C.
胸腺	4.090	0.98	1	<LOQ	N.C.
甲状腺	5.548	1.34	1	—	N.C.
唾液腺	5.411	1.30	1	<LOQ	N.C.
鼻粘膜	2.381	0.74	4	0.037	5.53
硝子体（眼）	2.303	0.55	1	0.008	1.14
ハーダー腺	5.008	1.21	1	—	N.C.

—：放射能による黒化が認められず。

N.C.：算出不可

本試験の結果を以下に要約する。

- ・ 単回経口投与されたフルピラジフロン【P】は速やかに消化管から吸収され、ラット体内に均一且つ速やかに分布した。
- ・ 雌雄とも投与放射能の体外排泄は速やかであり、雌雄とも主として投与放射能は尿を介して排泄された。尿排泄速度は雄と比して雌で軽度に速かった。投与放射能の体外排泄は雌雄とも投与後 24 時間で終了し、同時点の体外排泄放射能は雄で 90.0%TAR 以上、雌で 95.0%TAR 以上であった。
- ・ 雌雄とも、(雄の鼻粘膜、雌の腎周囲脂肪及び鼻粘膜を除く) 全臓器・組織で投与 1 時間後に最高臓器・組織内濃度が認められ、雄の鼻粘膜並びに雌の腎周囲脂肪及び鼻粘膜の最高濃度は投与 4 時間後に認められた。各臓器・組織において放射能濃度は急速に減少し、大部分の臓器・組織で投与 24~48 時間後に最高濃度の 5%未満となり、投与 168 時間後には定量限界値未満となった。雌雄とも蓄積性は示唆されなかった。

I. 動物代謝試験

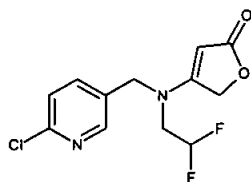
2. [¹⁴C] 標識フルピラジフロンを用いたラット体内における代謝試験 (吸収・分布・代謝・排泄、ADME)

(資料 No. 動物代謝 2)

試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年：2012 年

供試標識化合物 (¹⁴C 標識体、以下 標識体とする。)：

構造式：



比放射能： MBq/mg (μ Ci/mg)
放射化学的純度： %

*：標識位置

化学名：4-[[[6-chloropyridin-3-yl)methyl](2,2-difluoroethyl)amino]furan-2(5H)-one

供試動物及び投与群の構成：

Wistar Hsd/Cpb: WU ラット、投与時の週齢：雄 7~8 週齢 及び 雌 9~10 週齢、
投与時の体重：雄 195~242g 及び 雌 192~212g、雌雄平均：約 200g

低投与量 (2mg/kg 体重) 単回経口投与群：雌雄各 4 匹

高投与量 (200mg/kg 体重) 単回経口投与群：雌雄各 4 匹

低投与量 (2mg/kg 体重) 単回静脈内投与群：雄 4 匹

【試験方法】

投与溶液の調製：

各投与溶液は、窒素流下で乾固させた所定量の PYM 標識体及び非標識体の混合物を
0.5%水性トラガカントに懸濁させて調製した。

投与量設定根拠：

毒性影響が認められない用量として低投与量 (2mg/kg 体重) を設定し、高投与量は
その 100 倍である 200mg/kg 体重に設定した。

投与、試料採取及び試験群構成：

本試験では、雌雄各 4 匹で構成される低投与量 (2mg/kg 体重) 単回経口投与群及び
高投与量 (100mg/kg 体重) 単回経口投与群を設け、それぞれの投与量を単回強制経
口投与した。

また、これらの投与群に加え、雄 4 匹で構成される低投与量 (2mg/kg 体重) 単回静
脈内投与群を設けた。

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。

標識体の投与後、排泄物（尿及び糞）の分別収集が可能な Markolon 代謝ケージに動物を収容した。

排泄物（尿及び糞）試料及び血漿試料（尾静脈穿刺で得た血液を遠心分離）を標識体投与後 72 時間にわたって採取した。

標識体投与後 72 時間にペントバルビタール Na で動物を麻酔し、頸部血管から放血させて屠殺した。屠殺時の血液試料を赤血球と血漿に分離し、また次の臓器・組織を採取した。

採取臓器・組織

血液（赤血球及び血漿に分離）、肝臓、腎臓、消化管（糞を含む）、心臓、脳、精巣（雄）、卵巣及び子宮（雌）、副腎、ハーダー腺、甲状腺、脾臓、肺臓、眼、皮膚、大腿骨、腎周囲脂肪、筋肉（肢）及びカーカス（残屠体）

以下の表に試験群の構成及び検討項目を示す。

・投与群の構成及び検討項目

試験群、 投与回数及び 投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試験群	匹数	試験群共通	
				検討項目	採取試料及び試料採取時間(間隔) (単回投与後時間、h=hour, m=min.)
低投与量単回 経口投与群	2	試験群 1	雄 4	<ul style="list-style-type: none"> ・吸収 ・体内分布 ・代謝 ・排泄 ・薬物動力学パラメーター 	排泄物 尿： 試験群 1；0～4h, 4～8h, 8～12h, 12～24h, 24～48h, 48～72h 試験群 1 以外；0～4h, 4～8h, 8～24h, 24～48h, 48～72h 糞（全群共通）：0～24h, 24～48h, 48～72h 血漿（全群共通）：10m, 20m, 40m, 1h, 1.5h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 24h, 28h, 32h, 48h, 52h, 56h, 72h 臓器・組織：72h
		試験群 2	雌 4		
高投与量単回 投与群	200	試験群 3	雄 4		
		試験群 4	雌 4		
低投与量単回 静脈内投与群	2	試験群 5	雄 4		

試料の放射能測定：

液体試料は液体シンチレーションカクテルと混合し、また固体試料は燃焼後に生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレータに捕集し、それぞれの放射能測定は液体シンチレーションカウンター（LSC）にて行った。

薬物動学的パラメーターの算出：

各採取時点での血漿中放射能濃度に基づき、次の薬物動学的パラメーターを TOPFIT ソフトウェアで算出した。

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。

薬物動態パラメーター

略号	定義
t_{max}	最高血漿中放射能濃度到達時間 (測定値及び TOPFIT による計算値)
C_{max}	投与時に血漿で認められる最高血漿中濃度 (測定値及び TOPFIT による計算値)
$t_{1/2abs}$	最高血漿中濃度の 50% 到達時間 (報告書では吸収に関する半減期、half-life of absorption と記載)
$t_{1/2elim}$	消失相 (終末相) の半減期
$AUC_{(0-\infty)}$	時間 0 から無限大に外挿した血漿中放射能濃度-時間曲線下面積
MRT _{tot}	時間 0 から無限大に外挿した平均滞留時間: 薬物の体内滞在時間

尿及び糞中代謝物の定量、同定及び特徴付け:

尿及び糞試料のプール

全投与群 (全試験群) の単回投与後 48 時間以降の尿試料は代謝物検討に使用しなかった。

また高投与量単回経口投与群の雌 (試験群 4) を除く単回投与後 24 時間以降の糞試料、そして高投与量単回経口投与群の雌 (試験群 4) の単回投与後 48 時間の糞試料は代謝物検討に使用しなかった。

代謝物検討に用いる試料として、次の排泄物試料 (尿及び糞試料) をプールした。

試験群、 投与回数及び 投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試験群	匹数	プール試料 (排泄物試料)	
				尿	糞
低投与量単回 経口投与群	2	試験群 1	雄 4	投与後 0~4h, 4~8h, 8~12h, 12~24h, 24~48h	投与後 0~24h
		試験群 2	雌 4	投与後 0~48h	投与後 0~24h
高投与量単回 投与群	200	試験群 3	雄 4	投与後 0~48h	投与後 0~24h
		試験群 4	雌 4	投与後 0~48h	投与後 0~48h
低投与量単回 静脈内投与群	2	試験群 5	雄 4	投与後 0~48h	投与後 0~24h

尿及び糞試料の抽出、代謝物の定量、同定及び特徴付け

尿試料は抽出を行わずに分析に直接供した。

糞試料はアセトニトリル/水混合物で抽出し、抽出物を C18 カートリッジの SPE による精製後に分析に供した。

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。

代謝物の定量は、放射能検出器付高速液体クロマトグラフィー（ラジオ HPLC、カラム：Purospher Star RP 18e, 5 μ m, 250 x 4.6 mm）で行った。

代謝物の同定は、一次元の薄層クロマトグラフィー（順相、silica 60 F254、展開溶媒ジクロロメタン/メタノール/25%アンモニウム水溶液、85/13/2, v/v/v）及びラジオ HPLC での参照物質とのコクロマトグラフィー、質量分析 (ESI モード)、核磁気共鳴分析 (1 H-NMR 及び 2D-NMR) により行った。

また抱合化された尿中代謝物にリンゴマイマイ (*Helix pomatia*) 由来の β -グルクロニダーゼ/アシルスルファターゼ混合物による酵素加水分解処理 (37°C、4 時間) を行い、アグリコンの同定を行った。

【試験結果】

物質収支及び吸収・排泄（表 1）：

単回投与後の物質収支を表 1 に示す。

単回経口又は単回静脈内投与後 72 時間の物質収支（放射能回収率）は、低投与量（2mg/kg 体重）及び高投与量（200mg/kg 体重）を単回経口投与した雌雄で投与放射能（TAR）に対して約 97～103%TAR であり、低投与量を単回静脈内投与した雄で約 91%TAR であった。

後述する血漿中放射能濃度から示されるとおり、経口投与放射能の吸収は速やかに開始された。投与量、投与経路及び雌雄にかかわらず投与放射能の主排泄経路は腎排泄であり、75%TAR 以上が尿から回収され、尿排泄は投与後 48 時間以内にほぼ終了した。

単回経口投与 72 時間後の尿排泄放射能（累積値）及び消化管を除く体内残存放射能の合計は、低投与量及び高投与量投与の雄でいずれも約 76%TAR であり、単回静脈内投与群と同程度であった。低投与量及び高投与量投与の雌ではそれぞれ 86 及び 90%TAR と高い吸収率であった。

表 1：物質収支（表中の値は%TAR）

投与群	低投与量単回経口投与群		高投与量単回経口投与群		単回静脈内投与群
投与量	2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重
性別	雄	雌	雄	雌	雄
試験群	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5
糞排泄放射能（累積値）					
24h	20.55	6.86	20.22	4.90	13.31
48h	22.82	7.38	25.84	9.64	14.41
72h	23.09	7.49	26.14	10.32	14.64
尿排泄放射能（累積値）					
4h	17.25	5.34	14.89	9.50	26.12
8h	40.99	33.80	31.33	28.56	44.02
12h	51.67	非該当	非該当	非該当	非該当
24h	72.61	86.95	68.26	72.15	73.80
48h	75.15	89.77	75.56	84.15	75.75
72h	75.45	90.07	76.26	85.95	76.24
総排泄放射能（72h）	98.55	97.56	102.40	96.26	90.88
体内放射能（除く消化管）	0.119	0.064	0.128	0.241	0.141
消化管内放射能	0.069	0.010	0.086	0.064	0.086
体内放射能（計）	0.188	0.074	0.214	0.306	0.227
物質収支	98.73	97.63	102.60	96.57	91.11
吸収率(*)	算出せず	90.134	76.388	86.191	

(*) 申請者が作成、投与後 72 時間の尿排泄放射能（累積値）と消化管を除く体内放射能の合計。

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。

血漿中放射能濃度及び薬物動態パラメーター（表2～表4）：

血漿中放射能濃度を表2に、投与量で相対化（正規化）した血漿中放射能濃度を表3に示す。また、投与量で相対化した血漿中放射能濃度に基づく薬物動態パラメーターを表4に示す。

血漿中放射能濃度（表2及び表3）

低投与量（2mg/kg 体重）の単回静脈内投与により、静脈内投与 0.67 時間後から 1 時間後にかけて投与量で相対化した血漿中濃度が 1.01～1.04 になった。

低投与量（2mg/kg 体重）の単回経口投与により、雌雄とも投与 1 時間後に最高血漿中濃度（Cmax）に到達し、単回静脈内投与 1 時間後の値（表3、雄、1.01）と比較して雄及び雌でそれぞれ約 88%及び約 94%となり、等配分濃度に到達したと考えられた。

血漿中濃度は雌雄とも 4～8 時間以内に Cmax の約 50%まで、24 時間以内に Cmax の約 1～2%までにそれぞれ減少し、投与 72 時間後では定量限界値未満となった。

高投与量（200mg/kg 体重）の単回経口投与により、雄及び雌の最高血漿中濃度はそれぞれ投与 2 時間後及び 4 時間後に認められた。

低投与量単回経口投与群と比較して、高投与量単回経口投与群の血漿中濃度の減少は遅延し、雌雄とも 8～24 時間以内に Cmax の約 50%まで、48 時間以内に Cmax の約 1～2%までにそれぞれ減少し、投与後 72 時間では Cmax の約 0.5%となった。

表2：血漿中放射能濃度（表中の数値は mg eq/kg）

投与群	低投与量単回経口投与群		高投与量単回経口投与群		単回静脈内投与群	
	2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	
試験群	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	
投与後経過時間 hr	0.17	0.4465	0.5287	32.5100	30.9100	1.6070
	0.33	1.0380	1.2010	66.3400	57.2100	1.6970
	0.67	1.5690	1.7240	88.9400	74.9300	1.7670
	1	1.7130	1.8540	94.3200	84.4500	1.7060
	1.5	1.6740	1.7920	96.0300	87.7900	1.5570
	2	1.5500	1.7630	96.8600	92.7700	1.3850
	3	1.3410	1.6100	95.6200	98.3200	1.1180
	4	1.1990	1.4500	93.3100	99.9900	0.8976
	6	0.7990	1.1350	80.6500	91.7700	0.6250
	8	0.5281	0.8420	69.2600	81.9800	0.4357
	24	0.0200	0.0354	6.4460	22.4000	0.0193
	28	0.0134	0.0228	3.3800	14.8300	0.0157
	32	0.0100	0.0157	2.1660	10.1800	0.0103
	48	算出せず	0.0052	0.6626	1.4800	0.0062
	52	算出せず	算出せず	0.6165	1.2700	0.0053
56	算出せず	算出せず	0.5762	0.9593	0.0038	
72	算出せず	算出せず	0.3602	0.5697	0.0044	

表 3：血漿中放射能濃度（投与量で相対化（正規化）した放射能濃度）

投与群	低投与量単回経口投与群		高投与量単回経口投与群		単回静脈内投与群	
投与量	2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	
試験群	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	
投 与 後 経 過 時 間 hr	0.17	0.2275	0.2675	0.1671	0.1780	0.9462
	0.33	0.5312	0.6056	0.3403	0.3298	0.9984
	0.67	0.8037	0.8692	0.4562	0.4329	1.0400
	1	0.8778	0.9373	0.4838	0.4877	1.0140
	1.5	0.8580	0.9077	0.4928	0.5066	0.9162
	2	0.7942	0.8913	0.4969	0.5355	0.8152
	3	0.6872	0.8139	0.4907	0.5678	0.6584
	4	0.6164	0.7325	0.4786	0.5780	0.5288
	6	0.4095	0.5732	0.4137	0.5313	0.3685
	8	0.2708	0.4254	0.3557	0.4750	0.2562
	24	0.0103	0.0179	0.0332	0.1286	0.0114
	28	0.0069	0.0115	0.0174	0.0851	0.0093
	32	0.0051	0.0079	0.0112	0.0584	0.0061
	48	算出せず	0.0026	0.0034	0.0085	0.0037
	52	算出せず	算出せず	0.0032	0.0073	0.0031
	56	算出せず	算出せず	0.0030	0.0055	0.0023
72	算出せず	算出せず	0.0018	0.0033	0.0026	

$$\text{相対化放射能濃度} = (\text{RA_W}_{\text{TP}} \times \text{F}_{\text{PD}} \times \text{bw}) \div \text{A}_0$$

RA_W_{TP}：試料中の放射能濃度

F_{PD}：凍結乾燥ファクター (F_{PD}=1)

bw：体重

A₀：動物当たりの総投与放射能濃度

薬物動態パラメーター（表 4：投与量で相対化した血漿中放射能濃度に基づく薬物動態パラメーター）

低投与量（2mg/kg 体重）を単回経口投与又は単回静脈内投与した雌雄において、各薬物動態パラメーターは同等であったが、AUC 値に差が認められた。

単回経口投与又は単回静脈内投与した雄の AUC 値は 6.01mg/L*h（経口投与）及び 6.55mg/L*h（静脈内投与）であり、雌の経口投与後の AUC は 7.96mg/L*h と雄の約 1.2～1.3 倍高い値であった。

高投与量（200mg/kg 体重）の単回経口投与において、AUC 値は 6.16mg/L*h（雄）及び 9.73mg/L*h（雌）となった。

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。

低及び高投与量単回経口投与において、雌雄とも最高血漿中濃度の50%到達時間($t_{1/2abs}$)が最長で0.2時間と示されるとおり、吸収は速やかであった。また消失相の半減期($t_{1/2elim}$)も、高投与量単回経口投与の雌の8.1時間を除いて約3~4時間と速やかであった。

また雄の低投与量(2mg/kg体重)を単回経口投与及び単回静脈内投与したAUCがそれぞれ6.10mg/L*h及び6.55mg/L*hであったことから、バイオアベイラビリティ(F)は $F=6.10 \div 6.55=0.93$ と算出された。

表4：薬物動態パラメーター

投与群	低投与量単回経口投与群		高投与量単回経口投与群		単回静脈内投与群
	2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重
性別	雄	雌	雄	雌	雄
試験群	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5
投与量(実測)	1.95	1.98	194.25	172.82	1.70
t_{max} (測定値, hr)	1.0	1.0	2.0	4.0	0.67
t_{max} (計算値, hr)*	1.13	1.15	2.23	3.35	0.38
C_{max} (測定値)	0.878	0.937	0.497	0.578	1.040
C_{max} (計算値)*	0.880	0.929	0.500	0.582	1.040
$t_{1/2abs}$ (hr)*	0.21	0.17	0.13	0.17	0.06
$t_{1/2elim}$ (hr)*	3.9	3.0	3.6	8.1	3.8
AUC _{0-∞} (mg/L*h)*	6.10	7.96	6.16	9.73	6.55
AUC _{0-∞} (mg/L*h) [†]	11.90	15.75	1201	1681	11.16
MRT _{tot} (hr)*	6.07	6.69	8.70	13.10	5.71

計算値：TOPFITモデルによる計算値

* 投与後32時間までの投与量で相対化した血漿中濃度により算出。

+ 投与量32時間までの血漿中濃度により算出。

臓器・組織内濃度(表5及び表6)：

臓器・組織内濃度を表5(mg有効成分当量/kg、以下mg eq/kg)及び表6(投与量で相対化(正規化)した濃度)に示す。

低投与量(2mg/kg体重)単回経口投与群の臓器・組織内濃度は0.0007~0.0175mg eq/kgの範囲にあった。雄の赤血球及び消化管と雌の眼球に比較的高い臓器・組織内濃度(0.0175mg eq/kg以下)が認められたが、大部分の臓器・組織内濃度は約0.001~0.007mg eq/kgと低かった。

低投与量を単回静脈内投与した雄の臓器・組織内濃度は、同投与量を単回経口投与した雄の分布及び濃度と類似していた。

高投与量(200mg/kg体重)単回経口投与群の臓器・組織内濃度は、0.0859~2.345 mg eq/kgの範囲にあった。高い臓器・組織内濃度が雌雄の赤血球(雄:2.3450mg eq/kg、雌:1.5770mg eq/kg)及び消化管(雄:1.7290mg eq/kg、雌:1.1450mg eq/kg)、雌の眼球(1.3430mg eq/kg)に認められ、大部分の臓器・組織において雄の濃度が雌を上回った。

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 5：臓器・組織内放射能濃度（投与 72 時間後）

投与群		低投与量単回経口投与群		高投与量単回経口投与群		単回静脈内投与群
投与量		2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重
性別		雄	雌	雄	雌	雄
試験群		試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5
赤血球	mg/kg	0.0175	0.0067	2.3450	1.5770	0.0158
	%TAR	0.0137	0.0041	0.0147	0.0098	0.0135
血漿	mg/kg	0.0020	0.0013	0.2989	0.2963	0.0025
	%TAR	0.0015	0.0007	0.0021	0.0020	0.0020
カーカス	mg/kg	0.0021	0.0011	0.1794	0.2377	0.0020
	%TAR	0.0579	0.0317	0.0504	0.0753	0.0657
心臓	mg/kg	0.0024	算出せず	0.2643	0.3328	0.0023
	%TAR	0.0005		0.0005	0.0008	0.0005
脳	mg/kg	0.0008	算出せず	0.0859	0.0922	0.0008
	%TAR	0.0004		0.0003	0.0004	0.0004
腎臓	mg/kg	0.0064	0.0033	0.7975	0.6691	0.0067
	%TAR	0.0027	0.0012	0.0035	0.0029	0.0032
肝臓	mg/kg	0.0068	0.0034	0.8741	0.7720	0.0063
	%TAR	0.0170	0.0077	0.0218	0.0208	0.0173
消化管	mg/kg	0.0141	0.0019	1.7290	1.1450	0.0167
	%TAR	0.0693	0.0102	0.0857	0.0645	0.0862
精巣	mg/kg	0.0008	非該当	0.1020	非該当	0.0011
	%TAR	0.0005		0.0007		0.0008
卵巣	mg/kg	非該当	算出せず	非該当	0.2880	非該当
	%TAR				0.0001	
子宮	mg/kg	非該当	0.0016	非該当	0.4599	非該当
	%TAR		0.0002		0.0007	
副腎	mg/kg	0.0048	0.0032	0.4436	0.5606	0.0045
	%TAR	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0000
ハーダー腺	mg/kg	0.0050	0.0022	0.4101	0.7218	0.0034
	%TAR	0.0002	0.0001	0.0002	0.0005	0.0002
甲状腺	mg/kg	算出せず	算出せず	算出せず	算出せず	算出せず
	%TAR					
脾臓	mg/kg	0.0030	0.0017	0.3586	0.3398	0.0032
	%TAR	0.0004	0.0002	0.0005	0.0005	0.0004
肺臓	mg/kg	0.0060	0.0035	0.6648	0.5663	0.0054
	%TAR	0.0018	0.0011	0.0023	0.0025	0.0019
眼球	mg/kg	0.0064	0.0133	0.5996	1.3430	0.0066
	%TAR	0.0004	0.0007	0.0003	0.0010	0.0004
皮膚	mg/kg	0.0018	0.0014	0.2354	0.9710	0.0024
	%TAR	0.0212	0.0156	0.0296	0.1218	0.0332
大腿骨	mg/kg	算出せず	0.0023	0.1771	0.2794	0.0024
	%TAR	算出せず	0.0003	0.0003	0.0005	0.0004

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

表 5 : 臓器・組織内放射能濃度 (投与 72 時間後、続き)

投与群		低投与量単回経口投与群		高投与量単回経口投与群		単回静脈内投与群
投与量		2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重
性別		雄	雌	雄	雌	雄
試験群		試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5
腎周囲脂肪	mg/kg	0.0018	算出せず	算出せず	0.1245	0.0030
	%TAR	0.0003			0.0003	0.0006
筋肉 (肢)	mg/kg	0.0008	0.0007	0.1206	0.2098	0.0012
	%TAR	0.0003	0.0003	0.0006	0.0011	0.0006

mg/kg : mg eq/kg、%TAR : 対投与放射能%

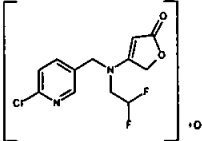
表 6 : 臓器・組織内放射能濃度 (投与 72 時間後、投与量で相対化 (正規化) した濃度)

投与群		低投与量単回経口投与群		高投与量単回経口投与群		単回静脈内投与群
投与量		2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重
性別		雄	雌	雄	雌	雄
試験群		試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5
赤血球		0.0092	0.0035	0.0126	0.0092	0.0095
血漿		0.0010	0.0007	0.0016	0.0017	0.0015
カーカス		0.0011	0.0006	0.0010	0.0014	0.0012
心臓		0.0013	算出せず	0.0014	0.0019	0.0014
脳		0.0004	算出せず	0.0005	0.0005	0.0005
腎臓		0.0034	0.0017	0.0043	0.0039	0.0040
肝臓		0.0036	0.0017	0.0047	0.0045	0.0038
消化管		0.0075	0.0010	0.0092	0.0066	0.0101
精巣		0.0004	非該当	0.0005	非該当	0.0006
卵巣		非該当	算出せず	非該当	0.0017	非該当
子宮		非該当	0.0008	非該当	0.0027	非該当
副腎		0.0025	0.0017	0.0024	0.0033	0.0027
ハーパー腺		0.0026	0.0011	0.0022	0.0042	0.0020
甲状腺		算出せず	算出せず	算出せず	算出せず	算出せず
脾臓		0.0016	0.0009	0.0019	0.0020	0.0019
肺臓		0.0031	0.0018	0.0036	0.0033	0.0033
眼球		0.0034	0.0069	0.0032	0.0079	0.0040
皮膚		0.0010	0.0007	0.0013	0.0056	0.0014
大腿骨		算出せず	0.0012	0.0009	0.0016	0.0015
腎周囲脂肪		0.0009	算出せず	算出せず	0.0007	0.0018
筋肉 (肢)		0.0004	0.0004	0.0006	0.0012	0.0008

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

代謝物の同定：

尿及び糞中代謝物として、未変化の親化合物【P】を含め次の代謝物が同定された。

コード名	構造式	同定試料
親化合物【P】 BYI02960		尿及び糞

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

(続き)

コード名	構造式	同定試料

代謝物プロファイル (表 7)

尿及び糞中の代謝物プロファイルを表 7 に示す。

10%TAR 以上認められた主要代謝物として、未変化の親化合物【P】の他に
が認められた。

未変化の親化合物【P】は、投与方法、投与量及び性別にかかわらず、39.6%TAR (高投与量単回経口投与群の雄) ~77.7%TAR (低投与量単回経口投与群の雌) の範囲であった最も多く認められた放射性成分であり、その大部分は尿から回収された。

尿における親化合物【P】の量は、雄で 36.1%TAR (高投与量単回経口投与群) から 43.9% (低投与量静脈内投与群) であり、対して雌では 61.1%TAR (高投与量単回経口投与群) 及び 73.8%TAR (低投与量単回経口投与群) と雄と比して高かった。

糞における親化合物【P】の量は、投与量、投与方法及び性別にかかわらず 3.3%TAR ~ 4.4%TAR のみであった。

親化合物【P】に次ぐ代謝物として、
が
の生成量で認められた。

は
の生成量で回収され、また低投与量及び高投与量単回
経口投与群の雄ではそれぞれ
の生成量で糞から回収された。

は、
認められた。

これら以外に同定された代謝物の成分は、いずれも
であった。

また多数の放射性成分が HPLC で特徴付けられたが、個別成分の最大生成量は
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7：代謝物プロファイル（表中の数値は%TAR）

投与群	低投与量単回経口投与群		高投与量単回経口投与群		単回静脈内投与群	
投与量	2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	
試験群	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	
尿排泄放射能 (0-48h、①)	75.2	89.8	75.6	84.2	75.8	
糞排泄放射能 (0-24h、②)	20.5	6.9	20.2	9.6	13.3	
排泄放射能 (①及び②の合計)	95.7	96.6	95.8	93.8	89.1	
同定放射能	親化合物【P】	40.9 (U : 37.6) (F : 3.3)	77.7 (U : 73.8) (F : 3.9)	39.6 (U : 36.1) (F : 3.5)	65.5 (U : 61.1) (F : 4.4)	47.3 (U : 43.9) (F : 3.4)
	合計	86.9 (U : 71.4) (F : 15.5)	93.7 (U : 87.7) (F : 6.0)	86.9 (U : 70.7) (F : 16.2)	89.2 (U : 81.0) (F : 8.2)	82.5 (U : 71.7) (F : 10.8)
	未同定放射能、計 (特徴付け放射能、計)					
同定及び特徴付け放射能 (計)	92.7	95.9	93.7	92.7	87.2	
抽出残渣放射能	3.0	0.8	2.1	1.1	1.8	
分析での損失	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
未分析放射能	2.9	0.9	6.6	2.5	1.8	
合計	98.6	97.6	102.4	96.3	90.9	

U : 尿試料、F : 糞試料

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 7 (続き) : 代謝物プロファイル (表中の数値は% TAR)

投与群	低投与量単回経口投与群		高投与量単回経口投与群		単回静脈内投与群
投与量	2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重
性別	雄	雌	雄	雌	雄
試験群	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5
未同定放射能、計 (特徴付け放射能、計)					
尿中の未同定放射能、計 (特徴付け放射能、計)					
糞中の未同定放射能、計 (特徴付け放射能、計)					

代謝経路

得られた代謝物プロファイルから、標識体の主要代謝経路は次のとおりと考えられた。

次頁にラットにおける推定代謝経路を示す。

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

ラットにおける推定代謝経路