

I. 動物代謝試験

3. [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 (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 3)

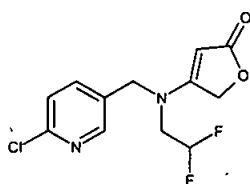
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

供試標識化合物 (¹⁴C 標識体、以下 FUR 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:

Wistar Hsd/Cpb: WU ラット、雄 8 週齢 (投与時) 及び 雌 9 週齢 (投与時)、

本試験の投与群: 雌雄各 9 匹

本試験の投与群の体重: 雄 196 ~ 208 g (投与時)、雌: 192 ~ 204 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: 予備試験は 5.71mg/kg 体重、本試験は雄 5.25mg/kg 体重及び雌 4.97mg/kg 体重) を動物に単回経口投与した。

予備試験:

血漿中最高濃度到達時点 (t_{max}) を測定するため、投与後 0.17 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、7 時間及び 24 時間に採血し、それぞれ血漿及び赤血球に分割した。

t_{max} は、1 時間と測定された。

本試験

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收容した。

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

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。

イー (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。

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。

雌雄とも総投与放射能 (TAR) の主要排泄経路は尿であった。個体数が 1 であるため個体変動がそのまま反映されているが、尿及び糞排泄放射能の累積最大値は、雄ではそれぞれ 80.59% TAR (投与後 168 時間) 及び 15.84% TAR (投与後 72 時間)、雌ではそれぞれ 92.89% TAR (投与後 72 時間) 及び 6.76% TAR (投与後 120 時間) であった。

投与後 48 時間の呼気への投与放射能の排泄は、雄及び雌でそれぞれ 2.02~3.25% TAR 及び 0.58~0.96% TAR であった。これら呼気中放射能から、投与された標識体の一部においてフランソン環が生体内変換され、最終的に放射性二酸化炭素へと変換されたと考えられた。

雌雄とも、投与後 48 時間の回収放射能が 90% TAR 以上となったことから、投与放射能の体外排泄は投与後 48 時間以内に完了した。

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				2.33	2.74	2.54	1.71	
		48				2.83	3.25	3.01	2.02	
	尿	1	4.30							
		4		13.29	4.49	6.27	3.44	3.56	6.76	19.80
		8			41.15	41.14	27.44	28.12	48.81	50.47
		24				45.15	73.40	69.05	74.38	77.72
		48					75.77	71.95	77.50	80.11
		72						72.26	77.87	80.39
		96							78.00	80.48
		120							78.09	80.52
		144								80.56
		168								80.59
	糞	24				41.20 *	13.54	13.41	10.80	12.76
		48					15.09	15.48	13.07	13.68
		72						15.84	13.30	13.76
		96							13.36	13.79
		120							13.39	13.80
		144								13.82
168								13.83		
総排泄量		4.30	13.29	41.15	86.35	93.69	91.35	94.50	96.44	

空欄 : 該当無し、* : 個体数が 1 であることによる異常値と考えられる。

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				0.50	0.63	0.66	0.82	
		48				0.58	0.71	0.77	0.96	
	尿	1	3.82							
		4		32.45	35.72	38.42	36.43	42.56	28.90	35.24
		8			60.08	54.58	53.23	48.11	35.08	54.17
		24				87.30	54.81	90.78	76.99	84.22
		48					57.56	92.71	80.60	86.19
		72						92.89	81.22	86.49
		96							81.60	86.66
		120							82.01	87.88
		144								87.98
		168								88.04
	糞	24				6.57	33.30 *	4.32	4.94	4.69
		48					34.84 *	5.18	6.46	5.60
		72						5.22	6.58	5.75
		96							6.73	5.79
		120							6.76	5.81
		144								5.83
		168								5.84
	総排泄量		3.82	32.45	60.08	93.87	92.98	98.82	89.54	94.84

空欄：該当無し。*：個体数が1であることによる異常値と考えられる。

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

硝子体（眼）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、硝子体（眼）の最大残留濃度は投与後 4 時間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、副腎（濃度比 1.92）が最も高く、次いで肝臓（同 1.76）、嗅球（同 1.49）、甲状腺（同 1.38）、ハーダー腺（同 1.38）、心筋（同 1.35）、唾液腺（同 1.34）及び膵臓（同 1.27）の順に高かった。

これらのことから、血液からのクリアランス及び代謝（肝臓）、排泄（腎臓）及び分泌（副腎及び膵臓）に関与する臓器・組織への分布が示唆された。

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。

投与後1時間の時点と比較して、濃度としては低いと同様の分布が第7日（投与168時間後）でも認められた。第7日の鼻粘膜に比較的高い放射能濃度（0.164 $\mu\text{g/g}$ 有効成分当量）が認められ、投与放射能の呼気排泄に関連していると考えられた。

単回投与後168時間（7日間）で血液及び各臓器・組織内の放射能濃度は顕著に減少した。

投与後168時間の濃度は、認められた最大濃度に対して血液で約0.4%、鼻粘膜及び腎周囲脂肪でそれぞれ約8.5%及び約3.2%、脊髄及び脳でそれぞれ約2.6%及び約2.4%へと減少し、これら以外の臓器及び組織では約0.3~0.6%へと減少した。

表3：雄の臓器/組織内分布（表中の数値は $\mu\text{g/g}$ 有効成分当量、 $n=1$ ）

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>3.896</u>	2.737	1.634	0.086	0.039	0.039	0.024	0.017	
肝臓	<u>6.860</u>	4.734	2.976	0.303	0.168	0.150	0.080	0.036	
腎臓	腎皮質	<u>5.743</u>	4.346	2.247	0.146	0.056	0.059	0.035	0.021
	腎髄質	<u>7.529</u>	6.423	3.037	0.205	0.071	0.075	0.042	0.027
褐色脂肪	<u>4.286</u>	2.554	1.665	0.145	0.110	0.085	0.059	0.030	
腎周囲脂肪	<u>0.552</u>	0.418	0.258	0.033	0.020	0.012	0.031	0.018	
骨格筋	<u>3.733</u>	2.896	1.426	0.073	0.026	0.029	0.018	0.014	
心筋	<u>5.274</u>	3.544	2.131	0.097	0.037	0.035	0.026	0.016	
肺	<u>2.794</u>	2.555	1.250	0.077	0.030	0.028	0.017	0.013	
脾臓	<u>3.754</u>	2.878	1.464	0.103	0.056	0.057	0.035	0.019	
膵臓	<u>4.960</u>	3.144	2.003	0.117	0.044	0.046	0.026	0.016	
骨髄	<u>3.320</u>	2.395	1.309	0.182	0.104	0.081	0.041	0.019	
精巣	<u>2.493</u>	2.066	1.229	0.080	0.044	0.042	0.030	0.021	
脳	<u>1.372</u>	1.055	0.715	0.081	0.066	0.060	0.052	0.033	
脊髄	<u>1.624</u>	1.253	0.788	0.108	0.080	0.079	0.067	0.042	
下垂体	<u>4.639</u>	2.890	1.766	0.123	0.077	0.073	0.040	0.026	
松果体	<u>3.763</u>	2.534	1.506	0.105	—	0.048	0.031	0.014	
副腎	<u>7.487</u>	4.793	2.914	0.358	0.143	0.131	0.072	0.039	
胸腺	<u>3.869</u>	2.635	1.587	0.140	0.106	0.097	0.045	0.022	
甲状腺	<u>5.391</u>	3.848	2.280	0.304	0.253	0.174	0.080	0.036	
唾液腺	<u>5.224</u>	3.691	2.237	0.138	0.063	0.059	0.037	0.020	
鼻粘膜	<u>1.943</u>	1.880	1.727	0.592	0.419	0.401	0.179	0.164	
硝子体（眼）	1.785	<u>1.875</u>	1.301	0.197	0.091	0.059	0.049	0.015	
ハーダー腺	<u>5.384</u>	4.421	—	0.443	0.367	0.313	0.090	0.050	
嗅球	<u>5.823</u>	4.097	2.875	0.547	0.434	0.371	0.128	0.052	

—：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 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	70.24	41.95	2.22	1.00	1.01	0.62	0.43
肝臓	100.00	69.01	43.39	4.42	2.44	2.18	1.17	0.53
腎臓	100.00	75.67	39.13	2.54	0.97	1.02	0.61	0.37
腎皮質	100.00	75.67	39.13	2.54	0.97	1.02	0.61	0.37
腎髄質	100.00	85.31	40.34	2.72	0.95	1.00	0.55	0.36
褐色脂肪	100.00	59.59	38.84	3.39	2.57	1.99	1.39	0.69
腎周囲脂肪	100.00	75.58	46.77	5.97	3.64	2.10	5.69	3.18
骨格筋	100.00	77.58	38.21	1.96	0.70	0.79	0.48	0.37
心筋	100.00	67.20	40.40	1.85	0.70	0.67	0.49	0.31
肺	100.00	91.46	44.75	2.76	1.06	1.01	0.62	0.45
脾臓	100.00	76.68	39.01	2.75	1.49	1.51	0.93	0.52
膵臓	100.00	63.40	40.38	2.37	0.88	0.92	0.52	0.32
骨髄	100.00	72.14	39.43	5.48	3.15	2.44	1.25	0.57
精巣	100.00	82.85	49.28	3.22	1.76	1.69	1.19	0.83
脳	100.00	76.89	52.14	5.88	4.82	4.39	3.81	2.43
脊髄	100.00	77.14	48.56	6.65	4.96	4.87	4.15	2.60
下垂体	100.00	62.30	38.07	2.65	1.66	1.57	0.86	0.57
松果体	100.00	67.35	40.03	2.79	N.C.	1.27	0.83	0.38
副腎	100.00	64.02	38.92	4.79	1.91	1.75	0.97	0.52
胸腺	100.00	68.12	41.02	3.62	2.73	2.52	1.17	0.58
甲状腺	100.00	71.38	42.29	5.64	4.69	3.23	1.49	0.66
唾液腺	100.00	70.65	42.82	2.64	1.20	1.13	0.70	0.37
鼻粘膜	100.00	96.73	88.88	30.49	21.55	20.65	9.23	8.46
硝子体 (眼)	95.21	100.00	69.36	10.48	4.83	3.13	2.59	0.82
ハーダー腺	100.00	82.12	N.C.	8.24	6.82	5.82	1.68	0.92
嗅球	100.00	70.35	49.38	9.40	7.45	6.38	2.20	0.89

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	3.896	1.00	1	0.017	1.00	
肝臓	6.860	1.76	1	0.036	2.19	
腎臓	腎皮質	5.743	1.47	1	0.021	1.26
	腎髄質	7.529	1.93	1	0.027	1.62
褐色脂肪	4.286	1.10	1	0.030	1.77	
腎周囲脂肪	0.552	0.14	1	0.018	1.05	
骨格筋	3.733	0.96	1	0.014	0.84	
心筋	5.274	1.35	1	0.016	0.98	
肺	2.794	0.72	1	0.013	0.76	
脾臓	3.754	0.96	1	0.019	1.17	
膵臓	4.960	1.27	1	0.016	0.95	
骨髄	3.320	0.85	1	0.019	1.14	
精巣	2.493	0.64	1	0.021	1.24	
脳	1.372	0.35	1	0.033	2.00	
脊髄	1.624	0.42	1	0.042	2.54	
下垂体	4.639	1.19	1	0.026	1.59	
松果体	3.763	0.97	1	0.014	0.86	
副腎	7.487	1.92	1	0.039	2.34	
胸腺	3.869	0.99	1	0.022	1.35	
甲状腺	5.391	1.38	1	0.036	2.13	
唾液腺	5.224	1.34	1	0.020	1.18	
鼻粘膜	1.943	0.50	1	0.164	9.87	
硝子体 (眼)	1.875	0.69	4	0.015	0.93	
ハーダー腺	5.384	1.38	1	0.050	2.99	
嗅球	5.823	1.49	1	0.052	3.13	

雌

嗅球を除く全臓器・組織において、最大残留濃度は投与 1 時間後に認められ、嗅球の最大残留濃度は投与 8 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、副腎（濃度比 1.87）が最も高く、次いで肝臓（同 1.83）、嗅球（同 1.78）、ハーダー腺（同 1.47）、甲状腺（同 1.42）、唾液腺（同 1.35）、心筋（同 1.32）及び膵臓（同 1.30）の順に高かった。

投与1時間後の時点と比較して、濃度としては低いと同様の分布が第7日（投与168時間後）でも認められた。第7日の鼻粘膜に比較的高い放射能濃度（0.117 μ g/g有効成分当量）が認められ、投与放射能の呼気排泄に関連していると考えられた。

単回投与後168時間（7日間）で血液及び各臓器・組織内の放射能濃度は顕著に減少した。

投与168時間後の濃度は、認められた最大濃度に対して血液で約0.2%、鼻粘膜で約7.0%へと減少し、これら以外の臓器及び組織では約0.1~0.7%へと減少した。

表6：雌の臓器/組織内分布（表中の数値は μ g/g有効成分当量、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>4.250</u>	2.587	1.341	0.061	0.009	0.007	0.006	0.006	
肝臓	<u>7.757</u>	4.648	2.705	0.143	0.024	0.018	0.011	0.009	
腎臓	腎皮質	<u>5.937</u>	3.373	2.027	0.094	0.015	0.010	0.008	0.008
	腎髄質	<u>7.971</u>	5.223	3.525	0.156	0.018	0.015	0.012	0.011
臓計	<u>6.954</u>	4.298	2.776	0.125	0.016	0.012	0.010	0.009	
褐色脂肪	<u>3.604</u>	2.221	0.938	0.089	0.018	0.019	0.010	0.008	
腎周囲脂肪	<u>0.654</u>	0.365	0.179	0.014	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
骨格筋	<u>4.498</u>	2.441	1.398	0.058	0.006	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
心筋	<u>5.606</u>	3.174	1.826	0.075	0.009	0.006	0.006	0.006	
肺	<u>3.714</u>	1.997	1.036	0.050	0.006	0.005	0.004	<LOQ	
脾臓	<u>4.238</u>	2.273	1.313	0.068	0.013	0.010	0.007	0.007	
膵臓	<u>5.546</u>	3.081	1.691	0.082	0.010	0.006	0.005	—	
骨髄	<u>3.187</u>	2.295	1.002	0.075	0.019	0.013	0.008	0.006	
卵巣	<u>4.143</u>	2.246	1.447	0.075	0.012	0.011	0.006	<LOQ	
子宮	<u>4.305</u>	2.670	1.414	0.068	0.018	0.013	0.010	0.008	
脳	<u>1.376</u>	0.811	0.462	0.023	0.007	0.007	0.006	0.009	
脊髄	<u>1.464</u>	0.941	0.495	0.029	0.009	0.009	0.008	0.011	
下垂体	<u>4.838</u>	2.950	1.516	0.076	0.012	—	—	—	
松果体	<u>3.176</u>	2.444	1.244	0.053	—	—	—	—	
副腎	<u>7.927</u>	4.739	2.498	0.172	0.057	0.036	0.021	0.026	
胸腺	<u>4.287</u>	2.577	1.319	0.072	0.021	0.019	0.010	0.007	
甲状腺	<u>6.024</u>	3.585	1.806	0.127	0.050	0.032	0.026	0.026	
唾液腺	<u>5.732</u>	3.450	1.833	0.085	0.013	0.010	0.007	0.006	
鼻粘膜	<u>1.689</u>	1.622	0.751	0.390	0.250	0.203	0.160	0.117	
硝子体（眼）	<u>1.831</u>	1.615	1.110	0.212	0.041	0.032	0.013	0.009	
ハーダー腺	<u>6.238</u>	3.491	2.034	0.120	0.021	0.011	0.014	—	
嗅球	—	—	<u>2.393</u>	0.194	0.068	0.064	0.021	0.017	

—：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	60.86	31.55	1.44	0.21	0.17	0.14	0.15	
肝臓	100.00	59.92	34.86	1.84	0.31	0.23	0.14	0.12	
腎臓	腎皮質	100.00	56.82	34.14	1.58	0.25	0.17	0.13	0.13
	腎髄質	100.00	65.53	44.22	1.96	0.22	0.18	0.15	0.14
臓計	100.00	61.81	39.92	1.80	0.23	0.18	0.14	0.13	
褐色脂肪	100.00	61.63	26.03	2.48	0.49	0.53	0.27	0.22	
腎周囲脂肪	100.00	55.77	27.42	2.07	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
骨格筋	100.00	54.27	31.07	1.29	0.12	N.C.	N.C.	N.C.	
心筋	100.00	56.61	32.56	1.34	0.15	0.11	0.11	0.11	
肺	100.00	53.76	27.90	1.34	0.16	0.12	0.12	N.C.	
脾臓	100.00	53.63	30.97	1.60	0.30	0.23	0.17	0.15	
膵臓	100.00	55.54	30.49	1.48	0.19	0.12	0.10	N.C.	
骨髄	100.00	72.00	31.45	2.36	0.59	0.41	0.26	0.20	
卵巣	100.00	54.20	34.91	1.81	0.29	0.26	0.14	N.C.	
子宮	100.00	62.03	32.85	1.59	0.43	0.31	0.24	0.19	
脳	100.00	58.95	33.59	1.69	0.48	0.51	0.42	0.67	
脊髄	100.00	64.29	33.79	2.00	0.62	0.62	0.52	0.74	
下垂体	100.00	60.97	31.34	1.57	0.25	N.C.	N.C.	N.C.	
松果体	100.00	76.96	39.17	1.66	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	
副腎	100.00	59.78	31.51	2.17	0.71	0.46	0.26	0.32	
胸腺	100.00	60.11	30.76	1.67	0.50	0.45	0.24	0.16	
甲状腺	100.00	59.52	29.99	2.12	0.83	0.53	0.43	0.43	
唾液腺	100.00	60.19	31.98	1.49	0.23	0.17	0.13	0.10	
鼻粘膜	100.00	96.03	44.44	23.08	14.81	12.03	9.48	6.95	
硝子体 (眼)	100.00	88.22	60.63	11.59	2.26	1.73	0.72	0.49	
ハーダー腺	100.00	55.96	32.61	1.93	0.34	0.18	0.22	N.C.	
嗅球	N.C.	N.C.	100.00	8.12	2.83	2.69	0.89	0.70	

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	4.250	1.00	1	0.006	1.00	
肝臓	7.757	1.83	1	0.009	1.46	
腎臓	腎皮質	5.937	1.40	1	0.008	1.18
	腎髄質	7.971	1.88	1	0.011	1.75
臓計	6.954	1.64	1	0.009	1.47	
褐色脂肪	3.604	0.85	1	0.008	1.26	
腎周囲脂肪	0.654	0.15	1	<LOQ	N.C.	
骨格筋	4.498	1.06	1	<LOQ	N.C.	
心筋	5.606	1.32	1	0.006	0.95	
肺	3.714	0.87	1	<LOQ	N.C.	
脾臓	4.238	1.00	1	0.007	1.02	
膵臓	5.546	1.30	1	—	N.C.	
骨髄	3.187	0.75	1	0.006	0.99	
卵巣	4.143	0.97	1	<LOQ	N.C.	
子宮	4.305	1.01	1	0.008	1.31	
脳	1.376	0.32	1	0.009	1.45	
脊髄	1.464	0.34	1	0.011	1.70	
下垂体	4.838	1.14	1	—	N.C.	
松果体	3.176	0.75	1	—	N.C.	
副腎	7.927	1.87	1	0.026	3.99	
胸腺	4.287	1.01	1	0.007	1.09	
甲状腺	6.024	1.42	1	0.026	4.04	
唾液腺	5.732	1.35	1	0.006	0.91	
鼻粘膜	1.689	0.40	1	0.117	18.36	
硝子体（眼）	1.831	0.43	1	0.009	1.41	
ハーダー腺	6.238	1.47	1	—	N.C.	
嗅球	2.393	1.78	8	0.017	2.63	

—：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。
- ・ 投与放射能の体外への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。主要排泄経路は雌雄とも尿であった。また、投与後 48 時間で呼気への放射性二酸化炭素の排泄が雄及び雌でそれぞれ 3.25% TAR 及び 0.96% TAR 認められ、一部のフランオン環分子が最終的に二酸化炭素へといたる生物学的変換を受けたと考えられた。
- ・ 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 1 時間後で最高放射能濃度が認められた。各臓器・組織濃度は二相性の減衰を示し、第二相の減衰は雄及び雌でそれぞれ投与 24 時間後及び 48 時間後に始まった。
- ・ また、緩やかな第二相の減衰は、タンパク質及び脂肪の生合成に用いられる内因性化合物の炭素プールに入る小さな炭素単位 (C1 又は C2 フラグメント) と関連していると考えられた。
- ・ 単回投与後 168 時間 (7 日) 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。

I. 動物代謝試験

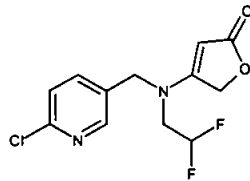
4. [¹⁴C]標識フルピラジフロンを用いたラット体内における代謝試験 (吸収・分布・代謝・排泄、ADME)

(資料 No.動物代謝 4)

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

供試動物及び投与群の構成：

Wistar Hsd/Cpb: WU ラット、投与時の週齢：雄 7 週齢 及び 雌 9~10 週齢、
投与時の体重：雄 202~212g 及び 雌 198~203g、雌雄平均：約 200g

単回経口投与群：雌雄各 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 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。

投与量及び投与量設定根拠：

毒性影響が認められない用量として 1 投与量 (2mg/kg 体重) を設定した。

投与、試料採取及び試験群構成：

本試験では、雌雄各 4 匹で構成される単回経口投与群群を設け、所定投与量 (2mg/kg
体重) を単回強制経口投与した。

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 168 時間にわたって次頁に示す表の時間間隔及び時点で採取した。

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 168 時間後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、心臓、脳、精巢（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

投与群、 投与回数及 び投与方法	投与量	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.)
単回 経口投与群	2 mg/kg 体重	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 	排泄物 尿： 0～4h, 4～8h, 8～12h (試験群 1) , 12～24h (試験群 1) , 8～24h (試験群 2) , 24～48h, 48～72h, 72～96h, 96～120h, 120～144h, 糞： 0～24h, 24～48h, 48～72h, 72～96h, 96～120h, 120～144h, 144～168h 血漿： 10m, 20m, 40m, 1h, 1.5h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 24h, 28h, 32h, 48h, 52h, 56h, 72h, 96h, 120h, 144h, 152h, 168h 臓器・組織：168h
		試験群 2	雌 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

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)
$t_{1/2elim1}$	消失相 (第 1 相) の半減期
$t_{1/2elim2}$	消失相 (第 2 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

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。

また単回投与後 24 時間以降の糞試料は代謝物検討に使用しなかった。

投与後 0~48 時間の尿試料及び投与後 0~24 時間の尿試料をプールし、代謝物検討に供した。

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。

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) により行った。

【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。

単回経口投与後 168 時間の物質収支（放射能回収率）は、投与放射能（TAR）に対して雄及び雌でそれぞれ 96.05%TAR 及び 101.90%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。

表 1：物質収支（表中の値は%TAR）

投与量及び投与方法	2 mg/kg 体重、単回経口投与	
	雄	雌
試験群	試験群 1	試験群 2
糞排泄放射能（累積値）		
24h	14.76	9.45
48h	16.40	10.29
72h	16.50	10.33
96h	16.54	10.35
120h	16.56	10.36
144h	16.57	10.37
168h	16.59	10.38
尿排泄放射能（累積値）		
4h	8.74	6.52
8h	33.86	18.32
12h	39.55	—
24h	75.04	87.31
48h	78.40	90.44
72h	78.75	90.89
96h	78.86	91.14
120h	78.91	91.24
144h	78.94	91.33
168h	78.96	91.37
総排泄放射能（168h）	95.56	101.70
体内放射能（除く消化管）	0.48	0.17
消化管内放射能	0.02	0.01
体内放射能（計）	0.49	0.18
物質収支	96.05	101.90
吸収率(*)	79.44	91.54

(*) 申請者が作成、投与後 168 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。

血漿中放射能濃度及び薬物動態パラメータ（表2及び表3）：

血漿中放射能濃度を表2に、血漿中放射能濃度に基づく薬物動態パラメータを表3に示す。

血漿中放射能濃度

投与量（2mg/kg 体重）の単回経口投与により、雌雄とも投与1.5時間後に最高血漿中濃度（Cmax）に到達した。

雄及び雌のCmax値（測定値）はそれぞれ1.4570mg 有効成分当量/kg（以下、mg eq/kg）及び1.9120mg eq/kgであり、雄は雌の約3/4の値であった。

雌雄の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、24時間以内におよそ最大値の3~4%へと減少した。投与後24時間以降において、血漿中放射能濃度の減少度は顕著に遅くなり、雄及び雌ではそれぞれ投与168時間後及び投与96時間後以降に定量限界値未満となった。

表2：血漿中放射能濃度

投与量及び投与方法		2 mg/kg 体重、単回経口投与			
		測定濃度 (mg eq/kg)		投与量で相対化（正規化）した 放射能濃度	
性別		雄	雌	雄	雌
試験群		試験群 1	試験群 2	試験群 1	試験群 2
投 与 後 経 過 時 間 hr	0.17	0.2883	0.4562	0.1471	0.2237
	0.33	0.7373	1.1720	0.3762	0.5748
	0.67	1.2720	1.7870	0.6487	0.8770
	1	1.4180	1.8570	0.7230	0.9114
	1.5	<u>1.4570</u>	<u>1.9120</u>	<u>0.7429</u>	<u>0.9384</u>
	2	1.4460	1.8610	0.7374	0.9135
	3	1.3570	1.7410	0.6924	0.8546
	4	1.2550	1.5880	0.6406	0.7795
	6	1.0220	1.2290	0.5217	0.6378
	8	0.8145	1.0140	0.4157	0.4982
	24	0.0621	0.0515	0.0317	0.0253
	28	0.0462	0.0326	0.0236	0.0160
	32	0.0375	0.0264	0.0191	0.0130
	48	0.0168	0.0091	0.0086	0.0045
	52	0.0162	0.0079	0.0083	0.0039
	56	0.0149	0.0076	0.0076	0.0037
	72	0.0113	0.0062	0.0058	0.0030
	96	0.0087	算出せず	0.0045	算出せず
120	0.0066	算出せず	0.0034	算出せず	
144	0.0048	算出せず	0.0025	算出せず	
152	0.0048	算出せず	0.0024	算出せず	
168	算出せず	算出せず	算出せず	算出せず	

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

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

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

平均滞留時間 (MRT) を除く薬物動態パラメータは、雌雄間で極めて類似していた。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。

表 4 : 薬物動態パラメーター

投与量及び投与方法	2 mg/kg 体重、単回経口投与	
	雄	雌
試験群	試験群 1	試験群 2
t _{max} (測定値, hr)	1.50	1.50
t _{max} (計算値, hr) *	1.60	1.34
C _{max} (測定値)	1.457	1.912
C _{max} (計算値) *	1.47	1.90
t _{1/2 abs} (hr) *	0.232	0.166
t _{1/2 elim 1} (hr) *	3.07	2.88
t _{1/2 elim 2} (hr) *	53.1	53.6
AUC _{0-∞} (mg/L*h) *	16.0	18.2
MRT _{tot} (hr) *	17.6	11.5

計算値 : TOPFIT モデルによる計算

* 雄 : 投与後 0~152 時間、雌 : 投与後 0~72 時間の値に基づいて算出

臓器・組織内濃度 (表 5) :

臓器・組織内濃度を表 5 に示す。

単回投与 168 時間後において、雌雄とも甲状腺に最も高い放射能濃度 (雄 : 0.0336 mg 有効成分当量/kg、以下 mg 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。

大部分の臓器・組織において、雄の放射能濃度が雌の値の約 2~3 倍の値を示し、雌と比して雄でより代謝されたものと考えられた。

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

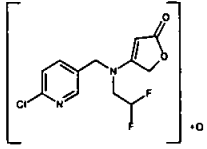
表 5：臓器・組織内放射能濃度（投与 168 時間後）

投与量/投与方法	2 mg/kg 体重 / 単回経口投与					
	mg eq/kg		%TAR		相対化濃度	
単位	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験群	試験群 1	試験群 2	試験群 1	試験群 2	試験群 1	試験群 2
赤血球	0.0083	0.0038	0.0047	0.0020	0.0064	0.0027
血漿	0.0025	0.0012	0.0014	0.0006	0.0018	0.0008
カーカス	0.0079	0.0031	0.0044	0.0016	0.2731	0.0885
心臓	0.0065	0.0029	0.0037	0.0015	0.0012	0.0006
脳	0.0072	0.0033	0.0040	0.0017	0.0030	0.0014
腎臓	0.0104	0.0045	0.0058	0.0024	0.0044	0.0017
肝臓	0.0128	0.0081	0.0071	0.0042	0.0303	0.0173
精巣	0.0059		0.0033		0.0043	
卵巣		0.0039		0.0020		0.0001
子宮		0.0035		0.0018		0.0005
副腎	0.0200	0.0114	0.0112	0.0059	0.0002	0.0002
ハーダー腺	0.0241	0.0091	0.0135	0.0047	0.0013	0.0005
甲状腺	0.0336	0.0131	0.0188	0.0069	0.0001	<0.0001
脾臓	0.0081	0.0032	0.0046	0.0017	0.0010	0.0004
肺臓	0.0075	0.0048	0.0042	0.0025	0.0023	0.0014
眼球	0.0053	0.0048	0.0030	0.0025	0.0003	0.0003
皮膚	0.0111	0.0047	0.0062	0.0024	0.1404	0.0513
大腿骨	0.0085	0.0049	0.0047	0.0026	0.0014	0.0008
腎周囲脂肪	0.0118	0.0058	0.0066	0.0030	0.0017	0.0011
筋肉（肢）	0.0069	0.0023	0.0038	0.0012	0.0030	0.0010

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。

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。

コード名	構造式	同定試料
親化合物【P】 BYI02960	 <chem>Clc1ccncc1CNCC(F)C2=CN(C(=O)O2)</chem> [] _{0.5}	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。

代謝物プロフィール (表 6)

尿及び糞中の代謝物プロフィールを表 6 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。

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 54.68%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。

また親化合物【P】に次ぐ主要代謝物として、

の生成量で認められた。

これら以外に同定された代謝物

の含量で

であった。

の生成量は尿及び糞

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。

表 7 : 代謝物プロファイル (表中の数値は% TAR)

投与量 / 投与方法		2 mg/kg 体重 / 単回経口投与	
性別		雄	雌
試験群		試験群 1	試験群 2
尿排泄放射能 (0-48h)		78.40	90.44
糞排泄放射能 (0-24h)		14.76	9.45
排泄放射能 (計)		93.16	99.89
同定放射能	親化合物【P】	54.68 (U : 48.34) (F : 6.34)	75.96 (U : 70.02) (F : 5.94)
	合計	84.70 (U : 70.83) (F : 13.86)	95.42 (U : 86.46) (F : 8.96)
	未同定放射能、計 (特徴付け放射能、計)	[8.00]	[4.08]
同定及び特徴付け放射能 (計)		92.70	99.51
抽出残渣放射能		0.45	0.37
分析での損失		0.01	<0.01
未分析放射能		2.39	1.86
合計		95.55	101.75

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。

代謝経路

得られた代謝物プロファイルから、FUR 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

I. 動物代謝試験

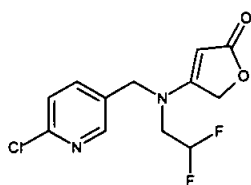
5. [¹⁴C]標識フルピラジフロンを用いたラット体内における代謝試験 (投与後 6 時間の臓器・組織における代謝)

(資料 No.動物代謝 5)

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

供試動物及び投与群の構成：

Wistar Hsd/Cpb: WU ラット、投与時の週齢：雄 7 週齢 及び 雌 9 週齢、

投与時の体重：雄 205~213 g 及び 雌 201~206 g

投与群の構成：一群雌雄各 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 標識体を 0.5%水性トラガカン
トに懸濁させて調製した。

投与量及び投与量設定根拠：

毒性影響が認められない用量として 1 投与量 (3mg/kg 体重) を設定した。

投与、試料採取及び試験群構成：

本試験では、雌雄各 4 匹で構成される単回経口投与群を設け、所定投与量 (3mg/kg
体重) を単回強制経口投与し、Markolon 代謝ケージに動物を収容した。

単回投与後 6 時間に雌雄各 4 匹を屠殺し、屠殺時までの尿及び糞試料及び臓器・組
織を採取した。

試験群の構成及び採取試料を次頁の表に示す。

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。

試験群の構成

投与量及び 投与方法	単経口投与 後屠殺時点	投与群	試験群	動物数 及び性別	採取試料
3mg/kg 体重 単回 経口投与	6 時間	投与 6 時間後 屠殺群	1	雄 4	尿及び糞試料：0～6hr 屠殺時点の採取臓器及び組織 *
			2	雌 4	

*：血液（血漿及び赤血球）、肝臓、腎臓、消化管、皮膚、筋肉（肢）、腎周囲脂肪、カーカス

糞試料と消化管を合わせて、消化管（糞を含む）試料とした。

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。

臓器・組織試料（尿、血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）の抽出、代謝物の定量及び同定：

血液試料を遠心分離により血漿及び赤血球に分離した。

尿及び血漿試料は、抽出を行わずに放射線検出器付高速液体クロマトグラフィー（ラジオ HPLC）に直接供した。

肝臓、腎臓及び筋肉試料には、アセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）で 3 回連続の磨砕抽出を行い、脂肪試料には、n-ヘプタン/アセトニトリル/水混合液（10/8/2, v/v/v）による 1 回の磨砕抽出次いでアセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）による 2 回の磨砕抽出を連続して行った。脂肪の各抽出物をろ過し、第 1 回目の抽出物は分液漏斗で n-ヘプタン相を除去した。

試料毎に抽出物を合わせて C18 SPE カートリッジで精製し、放射線検出器付高速液体クロマトグラフィー（ラジオ HPLC）に直接供した。

代謝物の定量は、放射線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 μm , 250 x 4.6 mm）で行った。

代謝物の同定は、ラジオ HPLC での参照物質とのコクロマトグラフィー及び質量分析により行った。

【試験結果】

物質収支、排泄及び臓器組織内濃度（表 1）：

単回投与後の尿排泄放射能、臓器組織内分布放射能（投与放射能（TAR）に対する%、以下%TAR）及び臓器組織内濃度（mg 有効成分当量/kg、以下 mg eq/kg）を表 1 に示す。

単回投与後 6 時間の物質収支は、雄及び雌でそれぞれ 100.60%TAR 及び 98.09%TAR と良好であった。

単回投与後 6 時間までの尿排泄放射能は、雄及び雌でそれぞれ 36.64%TAR 及び 42.82%TAR であり、他の試験で認められた尿排泄率と類似していた。

雄及び雌においてそれぞれ 40.32%TAR 及び 42.70%TAR の投与放射能が消化管及び糞を除く体内残存放射能として認められ、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。

高濃度の総残留放射能（TRR）が肝臓（雄：2.928 mg eq/kg、雌：2.937 mg eq/kg）及び腎臓（雄：2.732 mg eq/kg、雌：4.346 mg eq/kg）に認められ、他の検査臓器・組織内濃度は雌雄間で同等であった。

表 1：物質収支及び臓器・組織内放射能濃度（n=4 の平均値）

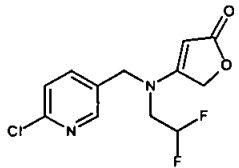
性別		雄		雌	
試験群 No.		1		2	
屠殺時点（投与後経過時間）(hr)		6		6	
単位		%TAR	mg eq/kg	%TAR	mg eq/kg
排泄物	尿	36.64		42.82	
臓器/ 組織	血漿	0.70	1.313	0.55	1.385
	カーカス	24.00		26.73	
	腎臓	0.73	2.732	1.04	4.346
	肝臓	3.56	2.928	3.61	2.937
	消化管（糞を含む）	23.63		12.57	
	皮膚	9.18	1.141	9.42	1.281
	腎周囲脂肪	0.06	0.558	0.09	0.651
	筋肉（肢）	2.09	1.382	1.26	1.489
物質収支		100.60		98.09	
体内残存放射能 （消化管及び糞を除く）		40.32		42.70	
体内残存放射能 （計、消化管及び糞を含む）		63.96		55.27	

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：

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。

表 2：同定代謝物

コード名	構造式	同定試料					
		尿	血漿	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
親化合物【P】 BYI02960		同定	同定	同定	同定	同定	同定

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。

代謝物プロファイル (表 3～表 8)

尿、血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪における代謝物プロファイルを表 3～表 8 に示す。

尿：代謝物プロファイル (表 3)

雌雄とも未変化の親化合物【P】が単回投与後 0～6 時間の尿試料で最も多く認められた主要放射性成分であり、雄及び雌でそれぞれ 22.1% TAR 及び 37.6% TAR であった。

親化合物【P】に次ぐ尿中代謝物として、
の生成量で認められた。その他に認められた代謝物の生成量は
であった。

表 3：尿の代謝物プロファイル (表中の値は%TAR、n=4 の平均値)

性別		雄	雌
試験群 No.		1	2
屠殺時点(投与後経過時間) (hr)		6	6
尿排泄放射能		36.6	42.8
親化合物【P】		22.1	37.6
代 謝 物			
同定放射能 (計)		32.5	42.0
未同定放射能 (特徴付け放射能) (計) 括弧[]は個別成分の最大値			
合計 (同定放射能及び特徴付け放射能) 括弧[]は同定率		36.6 [88.8%]	42.8 [98.1%]

—：認められず。

血漿：代謝物プロファイル (表 4)

単回投与 6 時間後の血漿中主要成分は、雌雄とも未変化の親化合物【P】であり、TRR に対して雄及び雌でそれぞれ 82.8%TRR (1.087 mg/kg) 及び 95.5%TRR (1.385 mg/kg) を占めていた。

代謝物として、雌雄から
が認められた。これら

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。

雌では、これら
その生成量は
のみであった。
が認められたが、

表 4：血漿の代謝物プロファイル (n=4 の平均値)

性別		雄		雌	
試験群 No.		1		2	
屠殺時点 (hr)		6		6	
血漿放射能	mg eq/kg	1.313		1.385	
	%TRR	100.0		100.0	
単位		%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg
親化合物【P】		82.8	1.087	95.5	1.385
代謝物					
	同定放射能 (計)	95.7	1.257	98.8	1.369
	未同定放射能 (特徴付け放射能) (計) 括弧[]は個別成分の最大値				
合計		100.0	1.313	100.0	1.385

—：認められず。

肝臓：代謝物プロファイル (表 5)

単回投与 6 時間後の肝臓中主要成分は、雌雄とも未変化の親化合物【P】であり、TRR に対して雄及び雌でそれぞれ 72.1%TRR (2.110 mg/kg) 及び 94.6%TRR (2.778 mg/kg) を占めていた。

親化合物【P】以外の代謝物として、雌雄とも

で認められた。

これら代謝物の生成量は、雄及び雌でそれぞれ

であり、

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：肝臓の代謝物プロファイル (n=4 の平均値)

性別		雄		雌		
試験群 No.		1		2		
屠殺時点 (hr)		6		6		
肝臓放射能	mg eq/kg	2.928		2.937		
	%TRR					100.0
単位		%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg	
親化合物【P】		72.1	2.110	94.6	2.778	
代 謝 物	-					
	同定放射能 (計)		88.0	2.577	99.0	2.908
	未同定放射能 (特徴付け放射能) (計) 括弧[]は個別成分の最大値		-			
	抽出残渣		4.9	0.144	0.9	0.027
	未分析放射能		0.2	0.007	0.1	0.002
合計		100.0	2.928	100.0	2.937	

- : 認められず。

腎臓：代謝物プロファイル (表 6)

単回投与 6 時間後の腎臓中主要成分は、雌雄とも未変化の親化合物【P】であり、TRR に対して雄及び雌でそれぞれ 72.1%TRR (1.969 mg/kg) 及び 92.6%TRR (4.025 mg/kg) を占めていた。

親化合物以外の代謝物として、
が認められた。

であった。

これらの代謝物に加えて、

の量で認められ、
の量で認められた。

表 6 : 腎臓の代謝物プロファイル (n=4 の平均値)

性別		雄		雌	
試験群 No.		1		2	
屠殺時点 (hr)		6		6	
腎臓放射能	mg eq/kg	2.732		4.346	
	%TRR	100.0		100.0	
単位		%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg
親化合物【P】		72.1	1.969	92.6	4.025
代謝物					
	同定放射能 (計)	90.7	2.479	98.2	4.269
	未同定放射能 (特徴付け放射能) (計) 括弧[]は個別成分の最大値				
	抽出残渣	2.2	0.059	0.3	0.014
	未分析放射能	0.1	0.002	0.1	0.003
合計		100.0	2.732	100.0	4.346

— : 認められず。

筋肉 : 代謝物プロファイル (表 7)

単回投与 6 時間後の筋肉中主要成分は、雌雄とも未変化の親化合物【P】であり、TRR に対して雄及び雌でそれぞれ 83.9%TRR (1.160 mg/kg) 及び 96.4%TRR (1.435 mg/kg) を占めていた。

親化合物以外の代謝物として、
が認められた。

の生成量は
であった。

であり、

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：筋肉の代謝物プロファイル (n=4 の平均値)

性別		雄		雌	
試験群 No.		1		2	
屠殺時点 (hr)		6		6	
筋肉放射能	mg eq/kg	1.382		1.489	
	%TRR	100.0		100.0	
単位		%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg
親化合物【P】		83.9	1.160	96.4	1.435
代謝物					
	同定放射能 (計)	97.4	1.346	99.9	1.487
	未同定放射能 (特徴付け放射能) (計) 括弧[]は個別成分の最大値				
	抽出残渣	0.7	0.010	0.1	0.002
未分析放射能		—	—	—	—
合計		100.0	1.382	100.0	1.489

—：認められず。

脂肪：代謝物プロファイル (表 8)

単回投与 6 時間後の筋肉中主要成分は、雌雄とも未変化の親化合物【P】であり、TRR に対して雄及び雌でそれぞれ 85.0%TRR (0.474 mg/kg) 及び 99.9%TRR (0.650 mg/kg) を占めていた。

親化合物以外の代謝物は

の生成量で認められた。

表 8 : 脂肪の代謝物プロファイル (n=4 の平均値)

性別		雄		雌		
試験群 No.		1		2		
屠殺時点 (hr)		6		6		
脂肪放射能	mg eq/kg	100.0		100.0		
	%TRR					0.558
単位		%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg	
親化合物【P】		85.0	0.474	99.9	0.650	
代謝物	同定放射能 (計)		96.2	0.537	99.9	0.650
	未同定放射能 (特徴付け放射能) (計)					
	括弧[]は個別成分の最大値					
	抽出残渣		2.8	0.016	0.1	<0.001
	未分析放射能		0.9	0.005	—	—
	合計		100.0	0.558	100.0	0.651

— : 認められず。

検査臓器・組織において、雌雄とも未変化の親化合物【P】が各放射能残留の大部分(約72% TRR以上)を占めた成分であり、また親化合物【P】は尿排泄放射能の主成分であった。各検査臓器・組織内での代謝物プロファイルは、雌雄間で定性的に類似していたが定量的に差が認められ、親化合物の分解は雌と比較して雄で有意に高かった。

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。

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。

以下にラットにおける推定代謝経路を示す。

ラットにおける推定代謝経路

I. 動物代謝試験

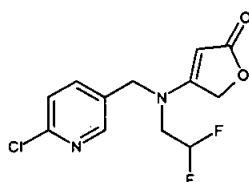
6. [^{14}C]標識フルピラジフロンをを用いた雄ラット体内における代謝試験 (吸収・分布・代謝・排泄、ADME)

(資料 No.動物代謝 6)

試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年：2011 年

供試標識化合物（ ^{14}C 標識体、以下 標識体とする。）：

構造式：



比放射能： MBq/mg ($\mu\text{Ci/mg}$)

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 週齢、投与時の体重：雄 197~201g
単回経口投与群：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 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。

投与量及び投与量設定根拠：

毒性影響が認められない用量として 1 投与量 (2mg/kg 体重) を設定した。

投与、試料採取及び試験群構成：

本試験では、雄 4 匹で構成される単回経口投与群を設け、所定投与量 (2mg/kg 体重)
を単回強制経口投与した。

標識体の投与後、呼気、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。

呼気、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 時間にわたって次の時間間隔及び時点で採取した。

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

試料	採取間隔/時点 (投与後経過時間)
呼吸	投与後 0~24 時間、24~48 時間、48~72 時間
尿	投与後 0~4 時間、4~8 時間、8~12 時間、12~24 時間、24~48 時間、48~72 時間
糞	投与後 0~24 時間、24~48 時間、48~72 時間
血漿	10 分、20 分、40 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、4 時間、8 時間、24 時間、32 時間、48 時間、72 時間

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、心臓、脳、精巢 (雄)、副腎、ハーパー腺、甲状腺、脾臓、肺臓、眼、皮膚、大腿骨、腎周囲脂肪、消化管、筋肉 (肢) 及びカーカス (残屠体)

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を TOPFIT ソフトウェアで算出した。

薬物動態パラメータ

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)
$t_{1/2\text{abs}}$	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)
$t_{1/2\text{elim}}$	消失相 (終末相) の半減期
$\text{AUC}_{(0-\infty)}$	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

単回投与後 48~72 時間の糞試料は代謝物検討に使用しなかった。
各採取間隔の尿及び糞試料のプールは行わずに代謝物検討に供した。

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。

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。

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 µm, 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 酢酸エチル/イソプロパノール/水/酢酸、65/24/11/1, v/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（¹H-NMR）により行った。

【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。

投与量（2mg/kg 体重）の単回経口投与後 72 時間の物質収支（放射能回収率）は、投与放射能（TAR）に対して 99.86%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 48 時間以内に尿排泄はほぼ終了した。また呼気中排泄放射能として 0.20% TAR が認められた。

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。

表 1：物質収支（表中の値は% TAR）

投与量及び投与方法	2 mg/kg 体重、単回経口投与
性別	雄
呼気排泄放射能（累積値）	
24h	0.14
48h	0.19
72h	0.20
糞排泄放射能（累積値）	
24h	11.08
48h	13.12
72h	13.51
尿排泄放射能（累積値）	
4h	14.95
8h	46.40
12h	60.48
24h	76.12
48h	80.60
72h	82.24
総排泄放射能（72h）	95.95
体内放射能（消化管を除く）	3.19
消化管内放射能	0.73
体内放射能（計）	3.92
物質収支	99.86
吸収率(*)	85.43

(*) 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。

血漿中放射能濃度及び薬物動態パラメータ（表 2 及び表 3）：

血漿中放射能濃度を表 2 に、血漿中放射能濃度に基づく薬物動態パラメータを表 3 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。

血漿中放射能濃度

投与量 (2mg/kg 体重) の単回経口投与により、投与 1 時間後に最高血漿中濃度 (Cmax、2.017 mg 有効成分当量/kg、以下 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 時間以内に最大値の 10% 程度へと減少した。屠殺時である投与 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。

表 2：血漿中放射能濃度

投与量及び投与方法		2 mg/kg 体重、単回経口投与	
—		測定濃度 (mg 有効成分当量/kg)	投与量で相対化 (正規化) した 放射能濃度
性別		雄	雄
投 与 後 経 過 時 間 hr	0.17	0.663	0.318
	0.33	1.391	0.667
	0.67	1.878	0.901
	1	2.017	0.967
	1.5	1.963	0.941
	2	1.911	0.916
	4	1.532	0.734
	8	0.995	0.477
	24	0.357	0.171
	32	0.358	0.172
	48	0.230	0.110
	72	0.162	0.078

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

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

AUC は 45.6 mg/L*h と算出され、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。平均滞留時間 (MRT) は 54.8 時間であった。

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 3：薬物動態パラメーター

投与量及び投与方法	2 mg/kg 体重、単回経口投与
性別	雄
t_{max} (測定値、hr)	1.00
t_{max} (計算値、hr) *	1.06
C_{max} (測定値)	2.02
C_{max} (計算値) *	2.03
$t_{1/2\ abs}$ (hr) *	0.2
$t_{1/2\ elim}$ (hr) *	50.4
$AUC_{0-\infty}$ (mg/L*h) *	45.6
MRT (hr) *	54.8

* 計算値：TOPFIT モデルによる計算、投与後 0～72 時間の値に基づいて算出

臓器・組織内濃度 (表 5)：

臓器・組織内濃度を表 5 に示す。

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。

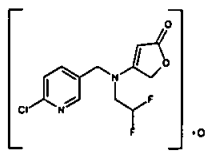
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 5 : 臓器・組織内放射能濃度 (投与後 72 時間)

投与量/投与方法	2 mg/kg 体重 / 単回経口投与		
	mg 有効成分当量/kg	%TAR	相対化濃度
単位	雄	雄	雄
性別	雄	雄	雄
赤血球	0.104	0.0667	0.053
血漿	0.158	0.1015	0.081
カーカス	0.064	1.6550	0.033
心臓	0.078	0.0160	0.040
脳	0.083	0.0338	0.042
腎臓	0.066	0.0260	0.034
肝臓	0.095	0.2435	0.049
消化管	0.129	0.7259	0.066
精巣	0.065	0.0416	0.034
副腎	0.073	0.0009	0.037
ハーダー腺	0.025	0.0015	0.013
甲状腺	0.088	0.0003	0.045
脾臓	0.075	0.0093	0.038
肺臓	0.088	0.0269	0.045
眼球	0.138	0.0074	0.071
皮膚	0.079	0.9091	0.040
大腿骨	0.052	0.0071	0.027
腎周囲脂肪	0.054	0.0101	0.028
筋肉 (肢)	0.055	0.0337	0.028

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】 BY102960		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 6)

尿及び糞中の代謝物プロファイルを表 6 に示す。

尿及び糞の合計で 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】が 55.75%TAR (尿試料：51.96%TAR、糞試料：3.79%TAR) 及び
が %TAR (尿試料： 、糞試料：) の量で認められた。また、
の が %TAR (尿試料： 、糞試料：) の生成量で認められた。

尿試料において、未変化の親化合物【P】及び の順に主要成分として認められた。また、尿排泄放射能から が %TAR 認められ、 は主として投与後 24~72 時間の尿から回収された。

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。

のみから認められ、その生成量は であ
 った。

糞排泄放射能において、 及び未変化の親化合物【P】の順に生成量
 が多く認められた。その他に が認
 められたがその生成量は であつた。

表7：代謝物プロファイル（表中の数値は%TAR）

投与量 / 投与方法		2 mg/kg 体重 / 単回経口投与
性別		雄
尿排泄放射能 (0-72h)		82.23
糞排泄放射能 (0-24h)		11.08
糞排泄放射能 (24-48h)		2.04
糞排泄放射能 (48-72h)		0.39
排泄放射能 (計)		95.74
同定放射能	親化合物【P】	55.75 (U : 51.96、F : 3.79)
	合計	92.50 (U : 80.19、F : 12.31)
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)		94.81
糞の抽出残渣放射能		0.49
未分析放射能 (計)		0.44 (*)
合計		95.74

U：尿試料、F：糞試料

*：糞排泄放射能 (0-24h) の 0.04%TAR、糞排泄放射能 (24-48h) の 0.01%TAR 及び糞排泄放射能 (48-72h) の 0.39%TAR 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。

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

I. 動物代謝試験

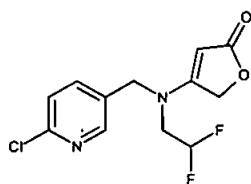
7. [¹⁴C]標識フルピラジフロンをを用いたラット体内における代謝試験 (3時点での臓器・組織における代謝)

(資料 No.動物代謝 7)

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 (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 週齢 及び 雌 9 週齢、

投与時の体重：雄 193~209g 及び 雌 196~208g

投与群の構成：一群雌雄各 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 標識体を 0.5%水性トラガカン
トに懸濁させて調製した。

投与量及び投与量設定根拠：

毒性影響が認められない用量として 1 投与量 (3mg/kg 体重) を設定した。

投与、試料採取及び試験群構成：

本試験では、雌雄各 4 匹で構成される単回経口投与群を設け、所定投与量 (3mg/kg
体重) を単回強制経口投与し、Markolon 代謝ケージに動物を収容した。

単回投与後 1 時間、6 時間及び 24 時間に雌雄各 4 匹を屠殺し、屠殺時までの尿及び
糞試料及び臓器・組織を採取した。

試験群の構成及び採取試料を次頁の表に示す。

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。

試験群の構成

投与量及び投与方法	単経口投与後屠殺時点	投与群	試験群	動物数及び性別	採取試料
3mg/kg 体重 単回 経口投与	1 時間	投与 1 時間後 屠殺群	1	雄 4	尿試料：0～1hr 屠殺時点の採取臓器及び組織 *
			4	雌 4	
	6 時間	投与 6 時間後 屠殺群	2	雄 4	尿試料：0～6hr 屠殺時点の採取臓器及び組織 *
			5	雌 4	
	24 時間	投与 24 時間後 屠殺群	3	雄 4	尿試料：0～24hr 屠殺時点の採取臓器及び組織 *
			6	雌 4	

*：血液（血漿及び赤血球）、肝臓、腎臓、消化管、皮膚、筋肉（肢）、腎周囲脂肪、カーカス

屠殺時までには排泄された糞試料と消化管を合わせて、消化管（糞を含む）試料とした。

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。

臓器・組織試料（尿、血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）の抽出、代謝物の定量及び同定：血液試料を遠心分離により血漿及び赤血球に分離した。

尿及び血漿試料は、抽出を行わずに放射線検出器付高速液体クロマトグラフィー（ラジオ HPLC）に直接供した。

肝臓、腎臓及び筋肉試料には、アセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）で 3 回連続の磨砕抽出を行い、脂肪試料には、n-ヘキサン/アセトニトリル/水混合液（10/8/2, v/v/v）による 1 回の磨砕抽出次いでアセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）による 2 回の磨砕抽出を連続して行った。脂肪の各抽出物をろ過し、第 1 回目の抽出物は分液漏斗で n-ヘプタン相を除去した。

試料毎に抽出物を合わせて C18 SPE カートリッジで精製し、放射線検出器付高速液体クロマトグラフィー（ラジオ HPLC）に直接供した。

代謝物の定量は、放射線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 μm , 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：酢酸エチル/イソプロパノール/水/酢酸溶液、65/24/11/1, v/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、核磁気共鳴分析（ $^1\text{H-NMR}$ ）により行った。

【試験結果】

物質収支、排泄及び臓器組織内濃度（表 1 及び表 2）：

単回投与後の尿排泄放射能及び臓器組織内濃度（投与放射能（TAR）に対する%、%TAR）を表 1 に、単回投与後の臓器組織内濃度（mg 有効成分当量/kg、mg eq/kg）を表 2 に示す。

単回投与後 1、6 及び 24 時間の物質収支は、雄及び雌でそれぞれ 95.85～98.03%TAR 及び 100.30～103.70%TAR と良好であった。

単回投与後 24 時間までの尿排泄放射能は、雄及び雌でそれぞれ 71.80%TAR 及び 85.88%TAR であり、他の試験で認められた尿排泄率と類似していた。

雄では、投与 1 時間後に糞を含む消化管に 27.24%TAR、糞を含む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 時間後の雄の体内残存放射能は約 7.5%TAR まで減少した。これらの結果から、吸収放射能の速やかな体内分布とそれに続く尿排泄放射能の増加（投与後 1 時間 6.22%TAR、同 24 時間 71.80%TAR）に示される急速な体外排泄が示された。

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 時間後の雌の検査臓器・組織における放射能は約 5.3%TAR まで減少した。これらの結果から、雄と同様に吸収放射能の速やかな体内分布とそれに続く尿排泄放射能の増加（投与後 1 時間 8.76%TAR、同 24 時間 85.88%TAR）に示される急速な体外排泄が示された。

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。

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：物質収支（表中の値は%TAR、n=4 の平均値）

性別		雄			雌		
試験群 No.		1	2	3	4	5	6
屠殺時点（投与後経過時間）(hr)		1	6	24	1	6	24
排泄物	尿	6.22	36.53	71.80	8.76	39.70	85.88
	臓器/ 組織						
	血漿	1.09	0.62	0.21	1.27	0.61	0.13
	カーカス	38.32	24.47	4.25	51.19	29.57	3.08
	腎臓	1.30	0.73	0.08	1.17	0.63	0.06
	肝臓	6.80	3.44	0.60	7.30	3.62	0.39
	消化管（糞を含む）	27.24	21.18	16.61	13.94	14.26	9.44
	皮膚	14.64	9.19	2.13	17.54	10.48	1.45
	腎周囲脂肪	0.10	0.04	0.01	0.15	0.09	0.01
	筋肉（肢）	2.31	1.14	0.17	2.34	1.35	0.13
物質収支		98.03	97.33	95.85	103.70	100.30	100.60
体内残存放射能 （消化管及び糞を除く）		64.56	39.63	7.45	80.96	46.35	5.26
体内残存放射能 （消化管及び糞を含む）		91.80	60.80	24.06	94.91	60.61	14.70

表 2：臓器・組織内放射能濃度（mg eq/kg、n=4 の平均値）

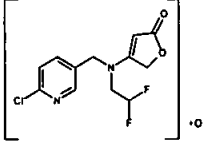
性別		雄				雌			
試験群 No.		1	2	3		4	5	6	
屠殺時点 （投与後経過時間） （hr）		1	6	24	対最大 濃度%	1	6	24	対最大 濃度%
臓器/ 組織	血漿	2.166	1.494	0.491	23	2.728	1.661	0.343	13
	腎臓	4.747	2.896	0.317	7	4.901	2.795	0.267	5
	肝臓	4.281	2.507	0.367	9	5.770	3.225	0.243	4
	皮膚	2.003	1.271	0.294	15	2.398	1.470	0.203	8
	腎周囲脂肪	0.911	0.493	0.108	12	1.079	0.655	0.047	4
	筋肉（肢）	2.336	1.352	0.208	9	2.902	1.682	0.167	6

対最大濃度%：投与後 24 時間の放射能濃度 ÷ 最大放射能濃度（投与後 1 時間） × 100

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：

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					
		尿	血漿	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
親化合物【P】 BYI02960		同定	同定	同定	同定	同定	同定

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。

代謝物プロファイル (表 3～表 8)

尿、血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪における代謝物プロファイルを表 3～表 8 に示す。

尿：代謝物プロファイル (表 3)

雌雄とも未変化の親化合物【P】が最も多く認められた主要放射性成分であり、投与後 24 時間の雄及び雌でそれぞれ 47.69% TAR 及び 76.48% TAR を占めていた。

親化合物に次ぐ主要代謝物として、

の生成量で認められた。

の代謝物

は、

の生成量で認められた。

その他に

が認められ、これら代謝物の生成量であった。

は雄及び雌でそれぞれ

表 3：尿の代謝物プロファイル (表中の値は%TAR、n=4 の平均値)

性別		雄			雌		
試験群 No.		1	2	3	4	5	6
屠殺時点(投与後経過時間) (hr)		1	6	24	1	6	24
尿排泄放射能		6.22	36.53	71.80	8.76	39.70	85.88
親化合物【P】		4.96	25.48	47.69	8.19	36.15	76.48
代謝物							
同定放射能 (計)		6.15	35.49	68.28	8.76	39.00	85.46
未同定放射能 (特徴付け放射能) (計) 括弧[]は個別成分の最大値							
合計 (同定放射能及び特徴付け放射能) 括弧[]は同定率		6.22 [98.8%]	36.53 [97.2%]	71.80 [95.1%]	8.76 [100.0%]	39.00 [98.2%]	85.46 [99.5%]

—：認められず。

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

血漿：代謝物プロファイル (表 4)

投与 1 時間後の血漿中主要成分は雌雄とも未変化の親化合物【P】であった。親化合物【P】の血漿中濃度は投与 1 時間後の雄及び雌でそれぞれ 1.998 mg eq/kg (92.2%TRR) 及び 2.671 mg eq/kg (97.9%TRR) であり、その後は経時的に減少して投与 24 時間後の雄及び雌ではそれぞれ 0.031 mg eq/kg (6.4%TRR) 及び 0.063 mg eq/kg (18.2%TRR) となった。

親化合物【P】以外に認められた代謝物として、

が認められ

た。

は、

の濃度で認められ、

となった。

は、投与後 時間に最高血漿中濃度

を示し、その後は経時的に減少して

となった。

と同様に のみで認められた

は投与後 時間に最高血漿中濃度

を示し、

となった。

表 4：血漿の代謝物プロファイル (n=4 の平均値)

性別		雄						雌					
試験群 No.		1	2	3	1	2	3	4	5	6	4	5	6
屠殺時点 (hr)		1	6	24	1	6	24	1	6	24	1	6	24
血漿 放射能	mg eq/kg	100.0			2.166			100.0			2.728		
	%TRR				100.0						100.0		
単位		%TRR			mg eq/kg			%TRR			mg eq/kg		
親化合物【P】		92.2	65.3	6.4	1.998	0.976	0.031	97.9	89.5	18.2	2.671	1.486	0.063
代 謝 物	同定放射能 (計)	100.0	97.2	100.0	2.166	1.452	0.491	100.0	100.0	100.0	2.728	1.661	0.343
	未同定放射能 (特徴 付け放射能) (計)												
	合計	100.0	100.0	100.0	2.166	1.452	0.491	100.0	100.0	100.0	2.728	1.661	0.343

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。

肝臓：代謝物プロファイル（表 5）

投与 1 時間後の主要放射性成分は未変化の親化合物【P】であり、その濃度は雄及び雌でそれぞれ 3.900 mg eq/kg（91.1%TRR）及び 5.5519 mg eq/kg（95.6%TRR）であった。

親化合物【P】は終了時（投与後 24 時間）に向けて経時的に減少し、投与後 24 時間では雄及び雌でそれぞれ 0.084 mg/kg（22.8%TRR）及び 0.084 mg/kg（34.6%TRR）となった。

親化合物【P】以外の肝臓中代謝物として、

が認められ、

が認められた。

は、投与 時間後の雄及び雌でそれぞれ
の濃度を示し、投与 24 時間後の雄及び雌ではそれぞれ
であった。

は、雌雄とも投与 時間後に最高濃度
を示し、その後は経時的に減少して投与 24 時間
後には雄及び雌でそれぞれ
となった。

と
の生成量は、
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 5 : 肝臓の代謝物プロファイル (n=4 の平均値)

性別		雄						雌					
試験群 No.		1	2	3	1	2	3	4	5	6	4	5	6
屠殺時点 (hr)		1	6	24	1	6	24	1	6	24	1	6	24
肝臓 放射能	mg eq/kg				4.281	2.507	0.367				5.770	3.225	0.243
	%TRR	100.0	100.0	100.0				100.0	100.0	100.0			
単位		%TRR			mg eq/kg			%TRR			mg eq/kg		
親化合物【P】		91.1	75.9	22.8	3.900	1.903	0.084	95.6	92.3	34.6	5.519	2.977	0.084
代謝物													
同定放射能 (計)		98.2	93.5	86.0	4.206	2.343	0.316	98.7	98.9	92.6	5.696	3.190	0.225
未同定放射能 (特徴付け放射能) (計)													
抽出残渣		0.5	2.6	11.9	0.023	0.065	0.044	0.2	0.5	4.7	0.012	0.015	0.011
未分析放射能		0.2	0.7	2.1	0.010	0.018	0.008	0.1	0.3	0.9	0.007	0.010	0.002
合計		100.0	100.0	100.0	4.281	2.507	0.367	100.0	100.0	100.0	5.770	3.225	0.243

腎臓：代謝物プロファイル (表 6)

投与 1 時間後の主要放射性成分は未変化の親化合物【P】であり、その濃度は雄及び雌でそれぞれ 4.268 mg eq/kg (89.7%TRR) 及び 4.695 mg eq/kg (95.8%TRR) であった。親化合物【P】は終了時 (投与後 24 時間) に向けて経時的に減少し、投与 24 時間後の雄及び雌でそれぞれ 0.082 mg eq/kg (25.9%TRR) 及び 0.102 mg eq/kg (38.2%TRR) となった。

親化合物【P】以外の腎臓中代謝物として、
が認められ、
が認められた。

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。

は、投与後 時間の雄及び雌でそれぞれ
の濃度を示し、投与 時間後の雄及び雌ではそ
れぞれ であつた。

は、雌雄とも投与 時間後に最高濃度
を示し、その後は経時的に減少して投与
時間後には雄及び雌でそれぞれ
となつた。

は投与 時間後に
の濃度で認められ、
投与後 時間には認められなかつた。

表 6 : 腎臓の代謝物プロファイル (n=4 の平均値)

性別		雄						雌					
試験群 No.		1	2	3	1	2	3	4	5	6	4	5	6
屠殺時点 (hr)		1	6	24	1	6	24	1	6	24	1	6	24
腎臓 放射能	mg eq/kg	/			4.747	2.896	0.317	/			4.901	2.795	0.267
	%TRR				100.0	100.0	100.0				100.0	100.0	100.0
単位		%TRR			mg eq/kg			%TRR			mg eq/kg		
親化合物【P】		89.7	72.8	25.9	4.268	2.108	0.082	95.8	90.5	38.2	4.695	2.530	0.102
代謝物													
同定放射能 (計)		99.6	95.7	95.6	4.735	2.772	0.303	99.7	99.4	96.3	4.888	2.778	0.257
未同定放射能 (特徴付け放射能) (計)													
抽出残渣		0.2	0.8	4.4	0.007	0.022	0.014	0.1	0.3	3.7	0.005	0.008	0.010
未分析放射能		0.3	0.5	—	0.005	0.014	—	0.1	0.3	—	0.007	0.009	—
合計		100.0	100.0	100.0	4.747	2.896	0.317	100.0	100.0	100.0	4.901	2.795	0.267

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。

筋肉：代謝物プロファイル（表 7）

投与 1 時間後の主要放射性成分は未変化の親化合物【P】であり、雄及び雌でそれぞれ 2.201 mg eq/kg（94.2%TRR）及び 2.827 mg eq/kg（97.4%TRR）の濃度で認められた。親化合物【P】は終了時（投与後 24 時間）に向けて経時的に減少し、投与 24 時間後では雄及び雌でそれぞれ 0.075 mg eq/kg（35.9%TRR）及び 0.055 mg eq/kg（32.9%TRR）となった。

親化合物【P】以外の代謝物として、

が認められた。

は、投与 時間後の雄及び雌でそれぞれ
の濃度で認められ、投与 時間後の雄及び雌ではそれ
ぞれ となった。

は、雌雄とも投与 時間後に最高濃度
を示し、その後は経時的に減少して投与
時間後には となった。

は、投与 時間後の雄及び雌でそれぞれ
の濃度で認められ、投与
時間後では雌雄とも認められなかった。

表 7 : 筋肉の代謝物プロファイル (n=4 の平均値)

性別		雄						雌											
試験群 No.		1	2	3	1	2	3	4	5	6	4	5	6						
屠殺時点 (hr)		1	6	24	1	6	24	1	6	24	1	6	24						
筋肉放射能	mg eq/kg	2.336			1.352			0.208			2.902			1.682			0.167		
	%TRR																		
単位		%TRR			mg eq/kg			%TRR			mg eq/kg								
親化合物【P】		94.2	81.2	35.9	2.201	1.097	0.075	97.4	93.2	32.9	2.827	1.568	0.055						
代謝物	同定放射能 (計)	99.8	99.5	95.4	2.332	1.346	0.198	100.0	99.8	99.3	2.901	1.678	0.166						
	未同定放射能 (特徴付け放射能) (計)																		
	抽出残渣	<0.1	0.2	1.0	0.001	0.002	0.002	<0.1	0.1	0.7	0.001	0.001	0.001						
	未分析放射能	0.1	0.3	3.6	0.003	0.004	0.007	—	0.2	—	—	0.003	—						
	合計	100.0	100.0	100.0	2.336	1.352	0.208	100.0	100.0	100.0	2.902	1.682	0.167						

脂肪 : 代謝物プロファイル (表 8)

投与 1 時間後の主要放射性成分は未変化の親化合物【P】であり、その濃度は雄 : 0.911 mg eq/kg 及び雌 : 1.079 mg eq/kg (雌雄とも 100.0%TRR) であった。親化合物【P】は終了時 (投与 24 時間後) に向けて経時的に減少し、投与 24 時間後では雄及び雌でそれぞれ 0.030 mg eq/kg (28.0%TRR) 及び 0.013 mg eq/kg (27.1%TRR) となった。

親化合物【P】以外の代謝物として
が認められた。

は、
及び雌でそれぞれ
を示し、投与 時間後の雄及び雌ではそれぞれ
となった。
、投与 時間後に雄
の濃度

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

は、投与 時間後の 濃度が認められたのみであった。

表 8：脂肪の代謝物プロファイル (n=4 の平均値)

性別		雄						雌					
試験群 No.		1	2	3	1	2	3	4	5	6	4	5	6
屠殺時点 (hr)		1	6	24	1	6	24	1	6	24	1	6	24
脂肪放射能	mg eq/kg	100.0			0.911	0.493	0.108	100.0			1.079	0.655	0.047
	%TRR				100.0	100.0	100.0				100.0	100.0	100.0
単位		%TRR			mg eq/kg			%TRR			mg eq/kg		
親化合物【P】		100.0	78.9	28.0	0.911	0.389	0.030	100.0	95.2	27.1	1.079	0.624	0.013
代謝物	同定放射能 (計)	100.0	92.8	96.8	0.911	0.458	0.104	100.0	99.9	95.5	1.079	0.654	0.045
	未同定放射能 (特徴付け放射能) (計)												
	抽出残渣	<0.1	0.1	0.6	<0.001	<0.001	0.001	<0.1	0.1	0.6	<0.001	<0.001	<0.001
	未分析放射能	—	—	2.6	—	—	0.003	—	—	3.9	—	—	0.002
	合計	100.0	100.0	100.0	0.911	0.493	0.108	100.0	100.0	100.0	1.079	0.655	0.047

検査臓器・組織（血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）の代謝物プロファイルは、雌雄間で定性的に類似していたが、生成量に差が認められた。
親化合物【P】の代謝は雌と比較して雄で顕著に高く、親化合物【P】の各時点における臓器組織内濃度は雄が雌を下回った。

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。

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。

以下にラットにおける推定代謝経路を示す。

ラットにおける推定代謝経路

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

II. 植物代謝試験

1. 稲におけるフルピラジフロンの代謝（粒剤の処理及び液剤の散布処理）

（資料No. 植物代謝1）

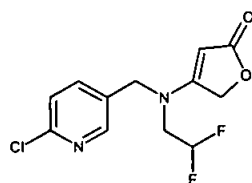
試験機関：

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2011 年

供試標識化合物（ 標識体、以下 標識体とする。）：

構造式：



比放射能： MBq (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

【試験方法】

作物及び栽培方法：

供試作物：稲 (*Oryza sativa* L., 品種：日本晴)

栽培方法：砂壤土を充填した表面積 0.5m²の栽培容器に稲苗を栽植密度 110 本/m²で植付け、
湛水状態とした。栽培は光及び温度を自然環境に類似させた試験施設の温室で行った。

薬剤の調製：

所定量の PYM 標識体をアセトニトリルに溶解し、粒剤調製用及び液剤（散布処理剤）調製用の保存原液をそれぞれ調製した。

粒剤を濃縮した保存原液を担体と混和後に乾燥して調製し、散布処理用の液剤は、所定量の保存原液を濃縮乾燥後に液剤白試料と混合して調製し、更に水で希釈して散布液を調製した。

薬剤の処理及び試料採取（試験区の構成）：

本試験は、① 稲苗への粒剤処理（育苗箱処理）試験区と② 液剤の2回にわたる稲苗及び稲植物体への茎葉散布処理試験区で構成されている。

稲苗への粒剤処理：

2009年6月3日の稲苗の植え付け時に粒剤を434g有効成分（以下、ai）/ha相当量で均一に栽培容器の植え付け穴に処理した。植え付け後に栽培容器を湛水した。

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。

稲苗及び稲植物体への茎葉散布処理

植え付け1日後の2009年6月4日に稲苗に第1回目の茎葉散布処理を行い、稲が成熟した2009年9月9日に第2回目の茎葉散布処理を行った。想定最大処理量200g ai/haに基づく実際処理量は、第1回目処理及び第2回目処理でそれぞれ178 g ai/ha及び236 g ai/haであった。

試料の採取

粒剤処理区では最終処理127日後及び茎葉散布処理区では最終処理(第2回目処理)29日後にあたる2009年10月8日に、各試験区から土壌表面より上の植物体を切断し、分析試料(玄米、籾殻及び藁)を収穫した。藁試料を更に1cm長の切片に裁断し、空の穂と混合した。

採取した各試料を乾燥後にそれぞれポリトンホモジナイザーを用いて液体窒素中で均質化し、燃焼分析による総放射能残留(TRR)の測定及び抽出処理に供した。

下表に試験区の構成(処理方法、処理量、処理時期、収穫日及び採取試料)を示す。

	試験区	
	粒剤	液剤
処理製剤	粒剤	液剤
処理方法	植え付け穴への粒剤(1回)処理	稲苗及び稲植物体への計2回散布処理
処理量	434 g ai/ha	第1回目処理: 178 g ai/ha 第2回目処理: 236 g ai/ha
処理時期	植え付け時(植え付け日、2009年6月3日) (生育ステージ BBCH13~15)	第1回目処理: 生育ステージ BBCH13~15 (植え付け1日後、2009年6月4日) 第2回目処理: 生育ステージ BBCH87~89 (2009年9月9日)
採取日	最終処理127日後(2009年10月8日) (生育ステージ BBCH89~92)	最終処理29日後(2009年10月8日) (生育ステージ BBCH89~92)
採取部位	玄米、籾殻及び藁	玄米、籾殻及び藁

試料の抽出処理及び分析

通常抽出処理(各試料)

各試料のホモジネートをアセトニトリル/水混合液(8/2, v/v)で一夜浸漬し、Ultraturrax 高速ブレンダーによる5分間の同混合液での室温抽出を計3回行った。

各抽出後に遠心分離で抽出液と固形物に分離し、抽出物中の放射能を液体シンチレーション計測(LSC)で測定し、籾殻の固形物を乾燥後に燃焼させて放射能を測定した。玄米及び藁の通常抽出後の固形物には、後述するとおり更にマイクロ波抽出処理を行った。

通常抽出物を合量し、適宜 SPE C18-E カートリッジで精製した。

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。

マイクロ波抽出処理（通常抽出後の玄米及び蕁固形物）

通常抽出後の玄米及び蕁固形物の第2段階の抽出処理として、① アセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）次いで② アセトニトリル/水混合液（1/1, v/v）を用いた計2回のマイクロ波抽出処理（15分間、120℃）を実施した。吸引濾過により抽出物と固体物を分離し、抽出物を合量して適宜 SPE C18-E カートリッジで精製し、固形物を乾燥後に燃焼させて放射能を測定した。

放射能測定

各試料中の放射能測定は、LSCで行った。

液体試料（各抽出物）はLSCで放射能を直接測定し、固体試料（固体物）はオキシダイザー内での燃焼により放出された放射性二酸化炭素をアルカリ性シンチレーションカクテルに捕集した。

放射性成分の定量、同定及び特徴付け

各抽出物（合量した通常抽出物及びマイクロ波処理抽出物）中の放射性成分の定量は、以下のUV及び放射線検出器付き逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC、カラム：Purospher® Star RP-18 5 µm, 250 x 4.6 mm, プレカラム：Purospher® RP-18, 5 µm, 4 x 4 mm）で行った。

放射性成分（親化合物及び代謝物）の同定は、HPLC分画及び精製後の質量分析（ESI）及び参照物質とのコクロマトグラフィーで行われた。

更に、茎葉散布処理後の玄米試料で澱粉成分に取り込まれた放射能について、次の特徴付けを行った。

マイクロ波抽出後の玄米固形物について、更に塩化ナトリウム（NaCl）/水混合液（1/99, v/v）を用いた1回のマイクロ波抽出処理を行い、この抽出物にジアスターゼ処理（pH5, 26℃, 20時間）を行い、次いでセライトを添加した後に上澄み液と沈殿物に分離した。上澄み液を塩化ナトリウム存在下のアセトニトリル（pH7）で2回及びアセトニトリル（pH3）で1回の分配処理を行い、水層及び有機層分布放射能に特徴付けた。

【試験結果】

総残留放射能及び放射能分布（表 1）：

表 1 に、各採取部位における総放射能残留（TRR）及び放射能分布を示す。

総放射能残留（TRR）

粒剤処理試験区の各採取部位で認められた TRR は低く、茎葉散布処理試験区の各部位の 1/8～1/15 の程度であった。

粒剤処理試験区の玄米の TRR は 0.050 mg eq/kg（親化合物当量濃度）であり、同試験区の藁及び籾殻の TRR はそれぞれ 3.280 mg eq/kg 及び 1.602 mg eq/kg であった。対照的に、液剤の茎葉散布処理試験区の玄米では 0.620 mg eq/kg の TRR が認められ、同試験区の藁及び籾殻ではそれぞれ 24.731 mg eq/kg 及び 23.957 mg eq/kg の TRR が認められた。

放射能分布

粒剤処理試験区及び液剤茎葉散布処理試験区から、通常抽出処理により各部位 TRR に対して 62.8%TRR～90.3%TRR の放射能が回収され、マイクロ波抽出処理により各部位から 5.6%TRR～11.5%TRR が更に回収された。

液剤茎葉散布後の玄米では、マイクロ波抽出後の玄米固形物に塩化ナトリウム（NaCl）/水混合液（1/99, v/v）でマイクロ波抽出を行った結果、更に 3.3%TRR の澱粉成分に取り込まれた放射能が回収され、ジアスターゼ処理により水層及び有機層にそれぞれ 1.8%TRR 及び 1.2%TRR が分布していた。

抽出残渣（非抽出性放射能）は、粒剤処理試験区の籾殻及び藁を除いていずれも 10%TRR 未満又は 0.05 mg eq/kg 未満であった。粒剤処理試験区の籾殻は人畜の可食部ではなく、また同試験区の藁の非抽出性放射能は 10%TRR を軽微に上回ったのみであったため、これら 2 採取部位の非抽出性放射能の化学的特徴付けは行われなかった。

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。

表 1：試験区の TRR 及び放射能分布 (% : TRR に対する %, mg/kg : 親化合物当量濃度)

試験区	粒剤処理試験						茎葉散布処理試験					
	玄米		籾殻		藁		玄米		籾殻		藁	
採取部位	%	mg/kg	%	mg/kg	%	mg/kg	%	mg/kg	%	mg/kg	%	mg/kg
TRR	100.0	0.050	100.0	1.602	100.0	3.280	100.0	0.620	100.0	23.957	100.0	24.731
通常抽出放射能	62.8	0.032	79.6	1.275	81.6	2.677	88.4	0.548	90.3	21.625	84.0	20.764
分析抽出物	62.8	0.032	79.6	1.275	80.7	2.648	88.4	0.548	89.8	21.514	83.7	20.708
損失分 (#)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	0.030	0.0	0.0	0.5	0.111	0.2	0.056
マイクロ波抽出物	11.5	0.006	/	/	7.7	0.252	5.6	0.035	/	/	9.7	2.393
分析抽出物	11.5	0.006	/	/	7.2	0.237	4.9	0.031	/	/	9.6	2.374
損失分 (#)	0.0	0.0	/	/	0.5	0.016	0.7	0.004	/	/	0.1	0.020
澱粉分布放射能(*)	/	/	/	/	/	/	3.3	0.021	/	/	/	/
水層分布放射能	/	/	/	/	/	/	1.8	0.011	/	/	/	/
有機層分布放射能	/	/	/	/	/	/	1.2	0.008	/	/	/	/
損失分 (#)	/	/	/	/	/	/	0.3	0.003	/	/	/	/
抽出放射能 (計)	74.3	0.037	79.6	1.275	89.3	2.930	97.3	0.604	90.3	21.625	93.6	23.157
非抽出放射能	25.7	0.013	20.4	0.327	10.7	0.350	2.7	0.017	9.7	2.332	6.4	1.573
放射能収支 (合計)	100.0	0.050	100.0	1.602	100.0	3.280	100.0	0.620	100.0	23.957	100.0	24.731

(#) : 精製・濃縮過程での損失放射能。(*) : 塩化ナトリウム (NaCl) /水混合液 (1/99, v/v) によるマイクロ波抽出物。

代謝物の同定 (表 2) :

表 2 に示すとおり、代謝物として未変化の親化合物【P】の他、HPLC での溶出の早い順に

が同定された。

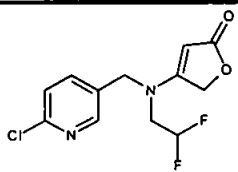
なお、

はその存在が確認されたのみであった。

また、

は含量値として表す。

表 2 : 同定された代謝物

ピーク ID	代謝物コード (認められた採取部位)	構造式
	親化合物 (粒剤処理試験及び茎葉散布処理試験 : 全採取部位)	

ピーク ID : HPLC で溶出の早い順番。

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 (続き) : 同定された代謝物

ピーク ID	代謝物コード (認められた採取部位)	構造式

代謝物の生成量及び分布 (表 3~表 4) :

粒剤処理試験区及び液剤茎葉散布処理試験区から得た稲試料 (玄米、籾殻及び藁) における代謝物プロファイルをそれぞれ表 3 (粒剤処理試験) 及び表 4 (茎葉散布処理試験) 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。

粒剤処理試験 (表 3)

玄 米 :

主要放射性成分は未変化の親化合物【P】であり、玄米 TRR に対して 69.6% (0.035 mg eq/kg) を占めていた。親化合物【P】以外の代謝物として

認められ、玄米中で認められた放射性成分は
であった。

粳 穀 :

玄米と同様に主要放射性成分は未変化の親化合物【P】であり、粳穀 TRR に対して 77.7% (1.244 mg eq/kg) を占めていた。

親化合物【P】以外の同定放射性成分は であり、

の生成量で認められた。

藁 :

玄米及び粳穀と共通して、未変化の親化合物【P】が最も多く認められた主要放射性成分であり、藁 TRR に対して 59.9%TRR (1.964 mg eq/kg) を占めていた。その他に 10% TRR 以上認められた代謝物として、

が認められた。

が認められ、また
が認められた。

これら以外に
れたが、個別未同定成分の生成量は

が認めら
であった。

茎葉散布処理試験 (表 4)

玄 米 :

主要放射性成分は未変化の親化合物【P】であり、玄米 TRR に対して 75.2%TRR (0.467 mg eq/kg) を占めていた。

親化合物【P】以外の代謝物として、

が認められ、

認められた。また、

が認められた。

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。

なお、計 種類の未同定放射性成分 が認められたが、
個別未同定成分の生成量は であった。

籾 殻 :

玄米と同様に、主要放射性成分は未変化の親化合物【P】であり、籾殻 TRR に対して
77.3% (18.526 mg eq/kg) を占めていた。

代謝物として、

が認められ、

認め

られた。

なお、計 種類の未同定放射性成分 が認められたが、
個別未同定成分の生成量は であった。

藁 :

玄米及び籾殻と共通して、未変化の親化合物【P】が最も多く認められた主要放射性成
分であり、藁 TRR に対して 60.8% (15.029 mg eq/kg) を占めていた。

その他に であった代謝物として、

が認められ、また

認められた。

なお、計 種類の未同定放射性成分 が認められたが、
その個別未同定成分の生成量は 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 3 : 粒剤処理試験の代謝物プロファイル (% : TRR に対する%、mg/kg : 親化合物当量濃度)

処理方法		粒剤処理					
植物部位		玄米		籾殻		藁	
TRR (mg/kg)		0.050		1.602		3.280	
ピークID	報告名 (BYI02960-)	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
	親化合物【P】	69.6	0.035	77.7	1.244	59.9	1.964
同定放射能(計)		74.3	0.037	78.8	1.263	79.4	2.603
特徴付け放射能(計)		—	—	0.8	0.012	8.6	0.281
分析された抽出放射能(%)		74.3	0.037	79.6	1.275	87.9	2.884
分析での損失放射能(%)		非該当	非該当	非該当	非該当	1.4	0.046
総抽出放射能(%)		74.3	0.037	79.6	1.275	89.3	2.930
非抽出放射能(%)		25.7	0.013	20.4	0.327	10.7	0.350
物質収支(%)		100.0	0.050	100.0	1.602	100.0	3.280

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 : 茎葉散布処理の代謝物プロファイル (% : TRR に対する%、mg/kg : 親化合物当量濃度)

処理方法		茎葉散布処理					
植物部位		玄米		籾殻		藁	
TRR (mg/kg)		0.620		23.957		24.731	
ピーク ID	報告名 (BY102960-)	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
	親化合物【P】	75.2	0.467	77.3	18.526	60.8	15.029
同定放射能(計)		88.9	0.552	85.7	20.524	82.7	20.46
特徴付け放射能(計)		7.4 *	0.045	4.1	0.990	10.6	2.622
分析された抽出放射能(%)		96.4	0.597	89.8	21.514	93.3	23.082
分析での損失放射能(%)		0.9	0.007	0.5	0.111	0.3	0.075
総抽出放射能(%)		97.3	0.604	90.3	21.625	93.6	23.157
非抽出放射能(%)		2.7	0.017	9.7	2.332	6.4	1.573
物質収支(%)		100.0	0.620	100.0	23.957	100.0	24.731

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。

代謝経路：

フルピラジフロンの稲における代謝経路は、次のとおり考えられた。

以上の結果、稲に粒剤処理又は茎葉散布処理されたフルピラジフロンは
代謝された。

処理方法及び稲植物部位（玄米、籾殻及び藁）に係わらず、未変化のフルピラジフロンの【P】
が主要放射性成分であった。なお、粒剤処理試験の藁では
を占めていた。

稲における想定代謝経路図を以下に示す。

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。

II. 植物代謝試験

2. 稲におけるフルピラジフロンの代謝（粒剤の処理及び液剤の散布処理）

（資料No. 植物代謝2）

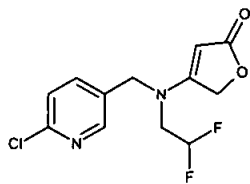
試験機関：

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2011 年

供試標識化合物（ 標識体、以下 標識体とする。）：

構造式：



比放射能： MBq (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

【試験方法】

作物及び栽培方法：

供試作物：稲 (*Oryza sativa* L., 品種：日本晴)

栽培方法：砂壤土を充填した表面積 0.5m²の栽培容器に稲苗を栽植密度 110 本/m²で植付け、
湛水状態とした。栽培は光及び温度を自然環境に類似させた試験施設の温室で行った。

薬剤の調製：

所定量の FUR 標識体をアセトニトリルに溶解し、粒剤調製用及び液剤（散布処理剤）調製用の保存原液をそれぞれ調製した。

粒剤を濃縮した保存原液を担体と混和後に乾燥して調製し、散布処理用の液剤は、所定量の保存原液を濃縮乾燥後に液剤白試料と混合して調製し、更に水で希釈して散布液を調製した。

薬剤の処理及び試料採取（試験区の構成）：

本試験は、① 稲苗への粒剤処理（育苗箱処理）試験区と② 液剤の 2 回にわたる稲苗及び稲植物体への茎葉散布処理試験区で構成されている。

稲苗への粒剤処理：

2009 年 6 月 3 日の稲苗の植え付け時に粒剤を 409g 有効成分（以下、ai）/ha 相当量で均一に栽培容器の植え付け穴に処理した。植え付け後に栽培容器を湛水した。

稲苗及び稲植物体への茎葉散布処理

植え付け 1 日後の 2009 年 6 月 4 日に稲苗に第 1 回目の茎葉散布処理を行い、稲が成熟し

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。

た 2009 年 9 月 9 日に第 2 回目の茎葉散布処理を行った。想定最大処理量 200g ai/ha に基づく実際処理量は、第 1 回目処理及び第 2 回目処理でそれぞれ 175 g ai/ha 及び 240 g ai/ha であった。

試料の採取

粒剤処理区では最終処理 127 日後及び茎葉散布処理区では最終処理（第 2 回目処理）29 日後にあたる 2009 年 10 月 8 日に、各試験区から土壌表面より上の植物体を切断し、分析試料（玄米、籾殻及び藁）を収穫した。藁試料を更に 1cm 長の切片に裁断し、空の穂と混合した。

採取した各試料を乾燥後にそれぞれポリトンホモジナイザーを用いて液体窒素中で均質化し、燃焼分析による総放射能残留（TRR）の測定及び抽出処理に供した。

下表に試験区の構成（処理方法、処理量、処理時期、収穫日及び採取試料）を示す。

	試験区	
処理製剤	粒剤	液剤
処理方法	植え付け穴への粒剤（1 回）処理	稲苗及び稲植物体への計 2 回散布処理
処理量	409 g ai/ha	第 1 回目処理：175 g ai/ha 第 2 回目処理：240 g ai/ha
処理時期	植え付け時（植え付け日、2009 年 6 月 3 日） （生育ステージ BBCH13～15）	第 1 回目処理：生育ステージ BBCH13～15 （植え付け 1 日後、2009 年 6 月 4 日） 第 2 回目処理：生育ステージ BBCH87～89 （2009 年 9 月 9 日）
収穫日	最終処理 127 日後（2009 年 10 月 8 日） （生育ステージ BBCH89～92）	最終処理 29 日後（2009 年 10 月 8 日） （生育ステージ BBCH89～92）
採取部位	玄米、籾殻及び藁	玄米、籾殻及び藁

試料の抽出処理及び分析

通常抽出処理（各試料）

各試料のホモジネートをアセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）で一夜浸漬し、Ultraturrax 高速ブレンダーによる 5 分間の同混合液での室温抽出を計 3 回行った。

各抽出後に遠心分離で抽出液と固形物に分離し、抽出物中の放射能を液体シンチレーション計測（LSC）で測定し、籾殻の固形物を乾燥後に燃焼させて放射能を測定した。玄米及び藁の通常抽出後の固形物には、後述するとおり更にマイクロ波抽出処理を行った。

通常抽出物を合量し、適宜 SPE C18-E カートリッジで精製した。

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。

マイクロ波抽出処理（通常抽出後の玄米及び糞固形物）

通常抽出後の玄米及び糞固形物の第2段階の抽出処理として、① アセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）次いで② アセトニトリル/水混合液（1/1, v/v）を用いた計2回のマイクロ波抽出処理（15分間、120℃）を実施した。吸引濾過により抽出物と固体物を分離し、抽出物を合量して適宜 SPE C18-E カートリッジで精製し、固形物を乾燥後に燃焼させて放射能を測定した。

放射能測定

各試料中の放射能測定は、LSCで行った。

液体試料（各抽出物）はLSCで放射能を直接測定し、固体試料（固体物）はオキシダイザー内での燃焼により放出された放射性二酸化炭素をアルカリ性シンチレーションカクテルに捕集した。

放射性成分の定量、同定及び特徴付け

各抽出物（合量した通常抽出物及びマイクロ波処理抽出物）中の放射性成分の定量は、以下のUV及び放射線検出器付き逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC、カラム：Purospher® Star RP-18 5 μm, 250 x 4.6 mm, プレカラム：Purospher® RP-18, 5 μm, 4 x 4 mm）で行った。

放射性成分（親化合物及び代謝物）の同定は、HPLC分画及び精製後の質量分析（ESI）及び参照物質とのクロマトグラフィーで行われた。

更に、粒剤処理後又は茎葉散布処理後の玄米試料で澱粉成分に取り込まれた放射能について、次の特徴付けを行った。

マイクロ波抽出後の玄米固形物について、更に塩化ナトリウム（NaCl）/水混合液（1/99, v/v）を用いた1回のマイクロ波抽出処理を行った。粒剤処理試料の抽出物にジクロロメタンとセライトを添加した後に遠心分離し、得られた上澄み液を水層と有機層に分離した後に特徴付けた。茎葉散布処理試料の抽出物にジアスターゼ処理（pH5, 26℃, 20時間）を行い、次いでセライト処理を行った。上澄み液を塩化ナトリウム存在下のアセトニトリル（pH7）で2回及びアセトニトリル（pH3）で1回の分配処理を行い、水層及び有機層分布放射能に特徴付けた。

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。

【試験結果】

総残留放射能及び放射能分布（表1）：

表1に、稲各試料における総放射能残留（TRR）及び放射能分布を示す。

総放射能残留（TRR）

茎葉散布処理試験区の玄米、籾殻及び藁 TRR は、粒剤処理試験区の各 TRR と比較して5～17倍高かった。

粒剤処理試験区の玄米、籾殻及び藁 TRR はそれぞれ 0.140 mg eq/kg（親化合物当量濃度）、1.404 mg eq/kg 及び 2.879 mg eq/kg であり、茎葉散布処理試験区の玄米、籾殻及び藁 TRR はそれぞれ 0.659 mg eq/kg、24.098 mg eq/kg 及び 19.891 mg eq/kg であった。

放射能分布

粒剤処理試験区の玄米では通常抽出により 20.5%TRR（0.029 mg eq/kg）が抽出され、更にマイクロ波抽出により 6.5%TRR（0.009 mg eq/kg）が抽出された。

玄米中の澱粉に分布した放射能を特徴付けるために、通常及びマイクロ波抽出後の玄米に行った塩化ナトリウム/水混合液（1/99, v/v）によるマイクロ波抽出が行われた。その結果、41.8%TRR（0.058 mg eq/kg）が抽出され、その水層及び有機層分布放射能はそれぞれ 28.6%TRR（0.040 mg eq/kg）及び 0.8%TRR（0.001 mg eq/kg）であった。

また粒剤処理試験区の籾殻及び藁では通常抽出によりそれぞれ 75.6%TRR（1.062 mg eq/kg）及び 79.7%TRR（2.294 mg eq/kg）が抽出され、藁ではマイクロ波抽出により更に 11.5%TRR（0.331 mg eq/kg）が抽出された。

茎葉散布処理区の玄米では、通常抽出及びマイクロ波抽出によりそれぞれ 65.8%TRR（0.433 mg eq/kg）及び 5.6%TRR（0.037 mg eq/kg）が抽出された。更に玄米の澱粉分布放射能として 15.8%TRR（0.104 mg eq/kg）が抽出され、その水層及び有機層分布放射能はそれぞれ 13.7%TRR（0.090 mg eq/kg）及び 0.9%TRR（0.006 mg eq/kg）であった。

茎葉散布処理区の籾殻及び藁では、通常抽出により 90.9%TRR（21.917 mg eq/kg）及び 83.7%TRR（16.643 mg eq/kg）が抽出され、藁ではマイクロ波抽出により更に 9.9%TRR（1.977 mg eq/kg）が抽出された。

粒剤処理試験区及び茎葉散布処理試験区を通じて、10%TRR 以上及び 0.05 mg eq/kg 以上の抽出残渣（非抽出性放射能）が認められた採取部位は、粒剤処理試験区の籾殻（24.4%TRR、0.342 mg eq/kg）及び茎葉散布処理試験区の玄米（12.8%TRR、0.085 mg eq/kg）であった。粒剤処理試験区の籾殻は人畜の可食部ではなく、また、茎葉散布処理試験区の玄米抽出残渣は計3種類の抽出処理後に 10%TRR 及び 0.05 mg eq/kg をわずかに上回ったのみであることから、これら2採取部位の非抽出性放射能の化学的特徴付けは行われなかった。

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。

表 1：試験区の TRR 及び放射能分布（%：TRR に対する%、mg/kg：親化合物当量濃度）

試験区	粒剤処理						液剤処理					
	玄米		籾殻		藁		玄米		籾殻		藁	
収穫試料	%	mg/kg	%	mg/kg	%	mg/kg	%	mg/kg	%	mg/kg	%	mg/kg
TRR	100.0	0.140	100.0	1.404	100.0	2.879	100.0	0.659	100.0	24.098	100.0	19.891
通常抽出放射能	20.5	0.029	75.6	1.062	79.7	2.294	65.8	0.433	90.9	21.917	83.7	16.643
分析抽出物	19.2	0.027	75.6	1.062	79.0	2.275	65.8	0.433	90.4	21.790	83.3	16.561
損失分 (#)	1.2	0.002	0.0	0.0	0.7	0.020	0.0	0.0	0.5	0.127	0.4	0.081
マイクロ波抽出物	6.5	0.009	/	/	11.5	0.331	5.6	0.037	/	/	9.9	1.977
分析抽出物	5.6	0.008	/	/	10.9	0.313	5.2	0.034	/	/	9.9	1.964
損失分 (#)	0.8	0.001	/	/	0.6	0.017	0.3	0.002	/	/	0.1	0.013
澱粉分布放射能(*)	41.8	0.058	/	/	/	/	15.8	0.104	/	/	/	/
水層分布放射能	28.6	0.040	/	/	/	/	13.7	0.090	/	/	/	/
有機層分布放射能	0.8	0.001	/	/	/	/	0.9	0.006	/	/	/	/
損失分 (#)	12.3	0.017	/	/	/	/	1.2	0.008	/	/	/	/
抽出放射能 (計)	68.7	0.096	75.6	1.062	91.2	2.625	87.2	0.574	90.9	21.917	93.6	18.620
非抽出放射能	31.3	0.044	24.4	0.342	8.8	0.254	12.8	0.085	9.1	2.182	6.4	1.271
放射能収支 (合計)	100.0	0.140	100.0	1.404	100.0	2.879	100.0	0.659	100.0	24.098	100.0	19.891

(#)：精製・濃縮過程での損失放射能。(*)：塩化ナトリウム (NaCl) /水混合液 (1/99, v/v) によるマイクロ波抽出物。

代謝物の同定 (表 2)：

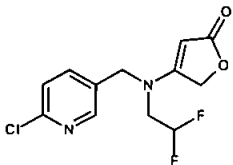
表 2 に示すとおり、代謝物として未変化の親化合物【P】の他、HPLC での溶出の早い順に

が同定された。

なお、

として表す。

表 2：同定された代謝物

ピーク ID	代謝物コード (認められた収穫試料)	構造式
	親化合物【P】 (粒剤処理試験及び茎葉散布処理試験：全採取部位)	

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 (続き) : 同定された代謝物

ピーク ID	代謝物コード (認められた収穫試料)	構造式

代謝物の生成量及び分布 (表 3~表 4) :

粒剤処理試験区及び液剤茎葉散布処理試験区から得た稲試料 (玄米、籾殻及び藁) における代謝物プロファイルをそれぞれ表 3 (粒剤処理試験) 及び表 4 (茎葉散布処理試験) に示す。

粒剤処理試験 (表 3)

玄 米 :

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、その生成量は玄米 TRR に対してそれぞれ 23.1% (0.032 mg eq/kg) 及び
であった。これら以外に 種類の未同定放射性成分が認められたが、
その 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。

籾 殻：

主要放射性成分は未変化の親化合物【P】のみであり、籾殻 TRR に対して 72.3% (1.016 mg eq/kg) を占めていた。

親化合物【P】以外に同定された 種類の放射性成分は であり、

の生成量で認められた。また、 種類の未同定代謝物が認められたが、その生成量は であった。

藁：

最も多く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、藁 TRR に対して 64.0% (1.841 mg eq/kg) を占めていた。その他の主要放射性成分として、

認められた。

また、藁 TRR に対して 10%未満であった代謝物として、

の生成量でそれぞれ認められた。

なお、合量で の 種類の未同定放射性成分が認められたが、個々の未同定放射性成分の生成量は であった。

茎葉散布処理試験 (表 4)

玄 米：

主要放射性成分は未変化の親化合物【P】のみであり、玄米 TRR に対して 56.6% (0.373 mg eq/kg) を占めていた。

その他に同定された放射性成分は玄米 TRR に対して 10% であり、

の生成量でそれぞれ認められた。

なお、 種類の未同定放射性成分が合量で 認められたが、個々の未同定放射性成分の最大生成量は であった。

籾 殻：

主要放射性成分は未変化の親化合物【P】のみであり、籾殻 TRR に対して 74.6% (17.972 mg eq/kg) を占めていた。

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

親化合物【P】以外に同定された 種類の放射性成分は であり、

の生成量で認められた。

なお、 種類の未同定放射性成分が合量で 認められたが、
個々の未同定放射性成分の最大生成量は であった。

薬 :

最も多く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、薬 TRR に対し
て 56.5% (11.247mg eq/kg) を占めていた。その他の

認められた。

また、薬 TRR に対して 10% であった代謝物として、

の生成量でそれぞれ認められた。

なお、合量で の 種類の未同定放射性成分が認められたが、
個々の未同定放射性成分の生成量は 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3：粒剤処理試験の代謝物プロファイル（%：TRR に対する%、mg/kg：親化合物当量濃度）

処理方法		粒剤処理					
植物部位		玄米		籾殻		藁	
TRR (mg/kg)		0.140		1.404		2.879	
ピーク ID	報告名(BYI02960-)	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
	親化合物【P】	23.1	0.032	72.3	1.016	64.0	1.841
同定放射能（計）		50.1	0.070	74.3	1.043	85.7	2.466
特徴付け放射能（計）		4.2 *	0.006	1.3	0.019	4.2	0.122
分析された抽出放射能（%）		54.3	0.076	75.6	1.062	89.9	2.588
分析での損失放射能（%）		14.4	0.020	0.0	0.0	1.3	0.037
総抽出放射能（%）		68.7	0.096	75.6	1.062	91.2	2.625
非抽出放射能（%）		31.3	0.044	24.4	0.342	8.8	0.254
物質収支（%）		100.0	0.140	100.0	1.404	100.0	2.879

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：茎葉散布処理の代謝物プロフィール (% : TRR に対する%、mg/kg : 親化合物当量濃度)

処理方法		茎葉散布処理					
植物部位		玄米		粳穀		藁	
TRR		0.659		24.098		19.891	
ピーク ID	報告名 (BY102960-)	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
	親化合物【P】	56.6	0.373	74.6	17.972	56.5	11.247
同定放射能(計)		68.4	0.450	85.5	20.605	83.6	16.630
特徴付け放射能 (計)		17.2 *	0.113	4.9	1.185	9.5	1.896
分析された抽出放射能 (%)		85.6	0.564	90.4	21.790	93.1	18.526
分析での損失放射能 (%)		1.6	0.010	0.5	0.127	0.5	0.094
総抽出放射能 (%)		87.2	0.574	90.9	21.917	93.6	18.62
非抽出放射能 (%)		12.8	0.085	9.1	2.182	6.4	1.271
物質収支 (%)		100.0	0.659	100.0	24.098	100.0	19.891

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。

代謝経路：

フルピラジフロンの稲における代謝経路は、次のとおり考えられた。

以上の結果、稲に粒剤処理又は茎葉散布処理されたフルピラジフロンは
で代謝された。

処理方法及び稲植物部位（玄米、籾殻及び藁）に係わらず、未変化のフルピラジフロン【P】
が主要放射性成分として認められた。また、粒剤処理試験区の玄米では主要放射性成分として
が認められ、処理方法にかかわらず藁では共溶出代謝物
が認められた。

稲における想定代謝経路図を次頁に示す。

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。

稲における想定代謝経路