３．製剤

1. フルキサピロキサド26.5%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験　(資料F１)

試験機関：
(GLP対応)
報告書作成年：

製剤組成：　セルカディスフロアブル（　　　　　　）
フルキサピロキサド　26.5%

供試動物：　Crl:WI (Han) Wistar系ラット　1群　雌6匹
試験開始時週齢：10週齢
試験開始時体重：155-174 g

試験期間：　14日間

方法：　毒性等級法
予備試験群として、検体を希釈せず1.8 mL/kg (2000 mg/kg) を16時間絶食した動物に強制経口投与した。投与後、死亡が認められなかったため、同様の投与処理を本試験として動物3匹に実施した。

検査項目：　中毒症状を各就労日の毎日1回（投与日は、投与後6時間まで数回）観察した。
また、死亡および瀕死動物の確認を、各就労日の毎日1回観察した。
投与開始前、投与開始後1週間に1回および試験最終日に体重を測定した。
観察期間終了時の全生存動物を、二酸化炭素ガスにより屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与経路	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD_{50} (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現および消失時間	投与開始後1時間から投与開始後5時間まで
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

本試験では、死亡例は認められなかった。投与後の症状異常としては、一般状態の悪化、呼吸困難、立毛、歩行困難および色素涙が投与後1時間から5時間まで認められた。
体重推移および肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

2. フルキサピロキサド26.5%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験　（資料F2）

試験機関：

（GLP対応）

報告書作成年：

製剤組成：　セルカディスフロアブル（　　　　　　　　　）
フルキサピロキサド　26.5%

供試動物：　Crl:WI (Han) Wistar系ラット　1群　雌雄各5匹
試験開始時週齢：雄　8週齢　雌　12週齢
試験開始時体重：雄　229-233 g　雌　196-204 g

試験期間：　14日間

投与方法：　検体を希釈せず、4.5 mL/kg (5000 mg/kg) を刈毛した動物の背部 ($40cm^2$) に半閉塞帯を用いて、24時間適用した。適用後、温水で適用部を洗った。

検査項目：　中毒症状を各就労日の毎日1回（投与日は、投与後6時間まで数回）観察した。
検体除去後30-60分の間、適用部位の皮膚状態を観察し、以降は週に1回および試験終了日に実施した。
死亡および瀕死動物の確認を、各就労日の毎日1回観察した。
投与開始前、投与開始後1週間に1回および試験最終日に体重を測定した。
観察期間終了時の全生存動物を、二酸化炭素ガスにより屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与経路	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
LD_{50} (mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始時間および終了時間	雌雄：死亡なし
症状発現および消失時間	雌雄：異常なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000

本試験では、検体投与後に死亡例は認められず、また状態異常（一般状態および適用部位皮膚状態）も認められなかった。
体重推移および肉眼的病理検査でも、異常は認められなかった。

3. フルキサピロキサド26.5%水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験　　(資料F3)

試験機関：
(GLP対応)
報告書作成年：

製剤組成：　セルカディスフロアブル (　　　　)
フルキサピロキサド　26.5%

供試動物：　RccHan:Wistar系ラット　1群　雌雄各5匹
試験開始時週齢：雄　8週齢　雌　10週齢
暴露日体重：雄　251.6-262.9 g　雌　194.4-208.0 g
試験期間：　14日間
方法：　検体を撹拌した状態で、ポンプを用い2コンポーネント式噴霧器を用い、暴露システム内に液体エアロゾルを発生させた。これを動物の鼻部に4時間暴露させた。暴露濃度および粒子径分布の測定には、暴露中1時間に1回、暴露空気を採取し、解析した。暴露濃度は、HPLCを用いて分析し、有効成分濃度の測定から算出した。
試験条件：

設定濃度 (mg/L)	77.3
実測濃度 (mg/L) *	5.9
粒子径分布 粒子径 (μm) **	
<1.2	6.95
1.2-2.8	36.85
2.8-5.5	46.45
5.5-8.5	6.9
8.5-18.2	0.7
18.2-29.5	0.6
>29.5	1.5
空気力学的質量中位径 (μm) **	2.9
呼吸可能な粒子径 (<5.5μm) の割合 (%) **	90.25
チャンバー容積 (L)	55
チャンバー内通気量 (m^3/時間)	1.5
暴露条件	エアロゾル 4時間・鼻部暴

*：4回の平均値；**：2回の平均値

検査項目：　中毒症状を毎日1回 (暴露中は数回) 観察した。
死亡および瀕死動物の確認を、毎日観察した (就労日は2回、土日休日は1回)。
暴露前、暴露後1、3、7日および試験最終日に体重を測定した。
観察期間終了時の全生存動物を、二酸化炭素ガスにより屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与経路	吸入
実測投与量（mg/L）	雌雄：5.9
LC50（mg/kg）	雌雄：>5.9
死亡開始時間および終了時間	雌雄：死亡なし
症状発現および 消失時間	雌雄：投与後1時間から症状発現 雌雄：投与後2日で症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量（mg/kg）	雌雄：5.9

本試験では、死亡は認められなかった。異常症状として、呼吸異常、注意減少、0歩行異常および立毛などが、暴露1時間後から認められたが、これらは暴露後2日では回復していた。
体重推移および肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

4. フルキサピロキサド26.5%水和剤のウサギにおける皮膚刺激性試験　（資料F4）

試験機関：

（GLP対応）

報告書作成年：

製剤組成：　セルカディスフロアブル（　　　　　　　　　　）
フルキサピロキサド　26.5%

供試動物：　Crl:KBL ニュージーランド白色系ウサギ　1群　雌3匹
試験開始時週齢：雌　約9週齢
試験開始時体重：雌　2.2-2.5 kg

試験期間：　3日間（評価観察）

方法：　検体0.5mLをセルロース・スポンジ（2.5 x 2.5 cm）に塗布し、刈毛した動物の背側部に半閉塞帯を用い、4時間適用した。適用後、検体を除去し、Lutrol および Lutrol 水溶液（1：1）で洗浄した。除去直後および除去後、約1、24、48、72時間で適用部位の皮膚刺激性評価を行った。本試験での評価基準は表1のとおりである。また、本試験では、死亡の有無について毎日（就労日は2回、週末および休日は1回）観察した。

表1.　皮膚刺激性評価基準

紅斑および痂皮形成	評点
紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑（かろうじて識別できる）	1
はっきりした紅斑	2
中等度又は重度の紅斑	3
重度の紅斑（深紅色）又は痂皮形成（紅斑の採点不能）まで	4
浮腫	
浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫	1
軽度の浮腫（はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる）	2
中等度の浮腫（約1mmの膨隆）	3
高度の浮腫（1mm以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり）	4

結果：　本試験の成績概要を表2に示す。
本試験では、死亡例は認められなかった。
検体除去後に被験動物全例に非常に軽度の紅斑が認められ、これは最大24時間後まで認められた。

以上の結果より、本試験結果をOECD Harmonized Integrated Classification Systemに基づき判断すると、本検体は皮膚刺激性を有さないと考える。

表2.　皮膚刺激性試験の概要

動物番号	項目	最高評点	検体除去後時間（時間）					24-72時
			0	1	24	48	72	平均
動物番号01 ♀	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
動物番号02 ♀	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
動物番号03 ♀	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0	0.3
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1	1	0.3	0	0	0.1
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	3	1	0	0	0.3
	浮腫	12	0	0	0	0	0	0

5. フルキサピロキサド26.5%水和剤のウサギにおける眼刺激性試験　　(資料F5)

試験機関：

(GLP対応)

報告書作成年：

製剤組成：　セルカディスフロアブル（　　　　　　）
フルキサピロキサド　26.5%

供試動物：　Crl:KBLニュージーランド白色系ウサギ　1群　雌3匹
試験開始時週齢：約9週齢
試験開始時体重：2.2-2.3 kg

試験期間：　3日間（評価観察）

方法：　検体0.1 mLを動物の右眼結膜嚢に適用した。適用24時間後、処理した右眼を3-6mLの暖水で1-2分間洗眼した。
適用後、約1、24、48、72時間で眼刺激性評価を行った。本試験での評価基準は表1のとおりである。また、本試験では、死亡の有無について毎日（就労日は2回、週末休日は1回）観察した。

結果：　本試験の成績概要を表2に示す。
本試験では、角膜および虹彩に影響は認められなかった。一方、結膜では全被験動物に適用後1時間で発赤が認められた。また、結膜反応として、1匹に分泌物が適用後1時間でのみ認められた。これらの刺激性反応は、24時間で回復していた。
また本試験では、死亡例は認められていない。

以上の結果より、本試験結果をOECD Harmonized Integrated Classification Systemに基づき判断すると、本検体は眼刺激性を有さないと考える。

表1.　眼刺激性評価基準

角膜	
(A) 混濁（最も濃い部分で判定する）	
潰瘍又は混濁を認めない	0
散在性又は瀰漫性の混濁（通常の光沢を持った軽度の曇りとは異なる）、虹彩の細部は明瞭に透視可能	1
透明な部分は残っているが、虹彩の細部がやや不明瞭	2
真珠様光沢部位あり、虹彩の細部は不明で瞳孔の大きさがかろうじて見分けられる	3
角膜不透明、混濁部を通して虹彩は見分けられない	4
(B) 混濁面積	
＞0 ≦ 1/4	1
＞1/4 ＜ 1/2	2
＞1/2 ＜ 3/4	3
＞3/4	4
評点：A x B x 5 （最高評点80）	
(A) 虹彩	
正常	0
明瞭な深いひだ、充血、腫脹、中等度の角膜周囲の充血、これらのいずれか又は組合せ、虹彩はまだ光に反応する（遅く鈍い反応は陽性）	1
対光反応消失、出血、著しい組織崩壊（これらのいずれか又は全て）	2
評点：A x 5（最高評点10）	
結膜	
(A) 発赤	
血管正常	0
一部の血管が明らかに充血（網状充血）	1
瀰漫性の深紅色、個々の血管は容易には見分けられない	2
瀰漫性の牛肉様赤色	3
(B) 浮腫	
浮腫なし	0
正常を越える腫脹（瞬膜を含む）	1
眼瞼の部分外反を伴った明らかな腫脹	2
眼瞼の1/2未満の閉鎖を伴った腫脹	3
眼瞼の1/2以上の閉鎖を伴った腫脹	4
(C) 分泌物	
分泌物なし	0
正常とは異なる排出量（正常動物の内眼角に観察される少量は含まない）	1
眼瞼および眼瞼に隣接する被毛の湿潤を伴う分泌物	2
眼瞼および被毛並びに眼周囲の相当範囲の湿潤を伴う分泌物	3
評点：(A + B + C) x 2（最高評点20）	

表2.　眼刺激性試験の概要

動物番	項目		最高	適用後時間（時間） 1	24	48	72	24-72時平均
動物番 01 ♀	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0
動物番 02 ♀	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
動物番 03 ♀	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
Draize法評点		合計	330.0	8.0	0	0	0	0
		平均	110.0	2.7	0	0	0	0

6. フルキサピロキサド 26.5%水和剤のモルモットにおける皮膚感作性試験 （資料F6）

試験機関:

（GLP対応）

報告書作成年:

製剤組成: セルカディスフロアブル（ ）
フルキサピロキサド 26.5%

供試動物: Crl:HA Dunkin Hartley系モルモット 1群 雌10または20匹
試験開始時週齢：5-8週齢
試験開始時体重：284-340 g

試験期間: 2日間（評価観察）

方法: Buehler法

用量設定根拠；

感作；検体0.5 mL（無希釈）を試験パッチ（約2 x 2 cm）に塗布し、刈毛した動物の左側前部に6時間、閉塞貼付により適用した。本試験では、この操作を週に1回、合計3回実施。

惹起；検体0.5 mL（無希釈）を試験パッチ（約2 x 2 cm）に塗布し、刈毛した動物の右側（後部）に6時間、閉塞貼付により適用した。本試験では、脱イオン化水を対照物質として適用した（右側前部）。適用後24および48時間で、皮膚感作性の評価を表1に従い実施した。

表1. 皮膚感作性試験評価基準

皮膚反応の程度	評点
反応なし	0
散在性の軽度紅斑	1
中程度および瀰漫性の紅斑	2
重度の紅斑および浮腫	3

結果: 本試験の結果概要を表2に示す。
本試験では、1回目の惹起処置後、24および48時間の両時点で皮膚の異常反応が全く検出されなかった。そのため、2回目以降の惹起処置を中止した。
本試験では、陽性対照群を設定していない。ただし、当該研究所は皮膚感作性試験に関する経験および知識を充分に保有しているものである。

以上のように、本検体は1回目の惹起で、いかなる皮膚感作性をも示さなかった。そのため2回目以降の惹起を中止とした。したがって、本検体は皮膚感作性を有さないと判断する。

表 2.　　試験結果概要

試験群	動物数	部位	感作物質	惹起物質	観察時点における皮膚反応動物数 24時間後（評点）0	1	2	3	48時間後（評点）0	1	2	3	陽性率 (%)
対照群	10	後	脱ｲｵﾝ水	検体 100%	10	0	0	0	10	0	0	0	0
		前		脱ｲｵﾝ水	10	0	0	0	10	0	0	0	0
検体群	20	後	検体 100%	検体 100%	20	0	0	0	20	0	0	0	0
		前		脱ｲｵﾝ水	20	0	0	0	20	0	0	0	0

過去の陽性対照試験結果

試験日		処理群	HCA 24時間後	HCA 48時間後	HCA 合計	Vehicle 24時間後	Vehicle 48時間後	Vehicle 合計
1		対照群	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		HCA群	5/10	5/10	5/10	0/10	0/10	0/10
2		対照群	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		HCA群	5/10	5/10	5/10	0/10	0/10	0/10
3		対照群	0/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10
		HCA群	20/20	17/20	20/20	0/20	0/20	0/20

HCA：α-hexylcinnamic aldehyde

1：感作　100% HCA　　惹起　100% HCA

2：感作　100% HCA　　惹起　75% HCA/Acetone

3：感作　100% HCA　　惹起　75% HCA/Acetone

7. フルキサピロキサド18.3%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験　(資料F7)

試験機関：

(GLP対応)

報告書作成年：

製剤組成：　イントレックスフロアブル（　）
フルキサピロキサド　18.3% (200.0 g/L、実測値 207.3 g/L)

供試動物：　Crl:WI (Han) Wistar 系ラット　1群　雌6匹
試験開始時週齢：約10週齢
試験開始時体重：170-186 g

試験期間：　14日間観察

方法：　毒性等級法
検体を希釈せず2000 mg/kg を16時間以上絶食した動物に強制経口投与した。

検査項目：　一般症状を各就労日1回以上（投与日は数回）観察した。また、死亡および瀕死動物の確認を、各就労日1回以上観察した。
投与開始前、投与後1週間に1回、および最終観察日に体重を測定した。
観察期間終了時の全生存動物を二酸化炭素ガスにより屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与経路	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD_{50} (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現および消失時間	投与開始後0時間から投与開始後3時間まで
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

本試験では、死亡例は認められなかった。投与後の症状としては、呼吸困難とうずくまりが投与直後に、全身状態の悪化と立毛が投与直後から3時間まで認められた。
体重推移および肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

8. フルキサピロキサド18.3%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験　　(資料F8)

試験機関：
(GLP 対応)
報告書作成年：

製剤組成：　イントレックスフロアブル (　　　　　　　　　　　)
フルキサピロキサド　　18.3% (200.0 g/L、実測値 207.3 g/L)

供試動物：　Crl:WI (Han) Wistar 系ラット　1群　雌雄各5匹
試験開始時週齢：雄　約8週齢　雌　約12週齢
試験開始時体重：雄　227-239 g　雌　171-217 g

試験期間：　14日間観察

投与方法：　検体を希釈せず、4.70 mL/kg (5000 mg/kg) を、刈毛した動物の背部 (約 40cm²) に半閉塞帯を用いて、24時間適用した。適用後、温水で適用部を洗った。

検査項目：　一般症状を各就労日1回以上 (投与日は数回) 観察した。検体除去後30-60分の間、適用部位の皮膚状態を観察し、以降は週に1回および試験終了日に実施した。
死亡および瀕死動物の確認を、各就労日の毎日1回観察した。
投与開始前、投与開始後1週間に1回および試験最終日に体重を測定した。
観察期間終了時の全生存動物を、二酸化炭素ガスにより屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与経路	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
LD_{50} (mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始時間および終了時間	雌雄：死亡なし
症状発現および消失時間	雌雄：異常なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000

本試験では、検体投与後に死亡例は認められず、また一般状態および適用部位皮膚状態にも異常は認められなかった。
体重推移および肉眼的病理検査でも、異常は認められなかった。

9. フルキサピロキサド18.3%水和剤のウサギにおける皮膚刺激性試験 （資料F9）

試験機関：
（GLP対応）
報告書作成年：

製剤組成： イントレックスフロアブル（ ）
フルキサピロキサド 18.3%（200.0 g/L、実測値 207.3 g/L）

供試動物： Crl:KBL ニュージーランド白色系ウサギ 1群 雌3匹
試験開始時月齢：雌 約6-7ヵ月齢
試験開始時体重：雌 3.61-4.67 kg

試験期間： 3日間観察

方法： 無希釈の検体0.5mLを試験パッチ（2.5 x 2.5 cm）に塗布し、投与前約24時間に刈毛した動物の背側部に半閉塞帯を用い、4時間適用した。適用後、Lutrol*およびLutrol水溶液（1：1）で適用部位を洗浄した。除去直後および除去後、約1、24、48、72時間で適用部位の皮膚刺激性評価を行った。本試験での評価基準は表1のとおりである。また、本試験では、死亡の有無について毎日（就労日は1回以上）観察した（Draize法）。
*Lutrol®E 400 = Polyethylenglycol, BASF SE

表1. 皮膚刺激性評価基準

紅斑および痂皮形成	評点
紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑（かろうじて識別できる）	1
はっきりした紅斑	2
中等度又は重度の紅斑	3
重度の紅斑（深紅色）又は痂皮形成（紅斑の採点不能）まで	4
浮腫	
浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫	1
軽度の浮腫（はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる）	2
中等度の浮腫（約1mmの膨隆）	3
高度の浮腫（1mm以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり）	4

結果： 本試験の成績概要を表2に示す。
本試験では、死亡例は認められなかった。
検体除去後に被験動物全例に非常に軽度な紅斑が認められ、これは24時間後に消失した（評点1～2）。

以上の結果より、本検体は皮膚刺激性を有さないと考える。

表2.　皮膚刺激性試験の概要

動物番号	項目	最高評点	検体除去後（時間）					24-72時間平均
			0	1	24	48	72	
動物番号1 ♀	紅斑	4	1	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
動物番号2 ♀	紅斑	4	2	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
動物番号3 ♀	紅斑	4	2	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑	12	5	3	0	0	0	
	浮腫	12	0	0	0	0	0	
平均	紅斑	4	1.67	1	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	0	

10. フルキサピロキサド18.3%水和剤のウサギにおける眼刺激性試験 (資料F10)

試験機関：
(GLP対応)
報告書作成年：

製剤組成： イントレックスフロアブル（ ）
フルキサピロキサド 18.3% (200.0 g/L、実測値 207.3 g/L)

供試動物： Crl:KBL ニュージーランド白色系ウサギ 1群 雌3匹
試験開始時月齢：約3ヵ月齢
試験開始時体重：2.29-2.46 kg

試験期間： 4日間観察

方法： 無希釈の検体0.1 mLを動物の右眼結膜嚢に適用した。適用24時間後、処理した右眼を3-6mLの暖水で1-2分間洗眼した。左眼は非処置対照として用いた。
適用後、約1、24、48、72、96時間で眼刺激性評価を行った。本試験での評価基準は表1のとおりである（Draize法）。適用24および48時間後には、併せてフルオレセインを用いた検査を実施したが、異常が認められなかったため、以降は実施しなかった。また、本試験では、死亡の有無について毎日（就労日は1回以上）観察した。

結果： 本試験の成績概要を表2に示す。
本試験では、死亡例は認められなかった。また、角膜および虹彩に影響は認められなかった。一方、結膜では全被験動物に適用後1時間から発赤（評点1）が認められ、48時間後に消失した。また、結膜反応として、分泌物が適用後1時間で（評点1～2）のみ認められた。さらに限局領域における強膜血管の充血のような所見が全動物で適用後1時間に、そのうち1匹については48時間後に消失するまで継続して認められた。

以上の結果より、本検体は弱い眼刺激性を有すると考える。

表 1.　　眼刺激性評価基準

角膜	
(A) 混濁（最も濃い部分で判定する）	
潰瘍又は混濁を認めない	0
散在性又は瀰漫性の混濁（通常の光沢を持った軽度の曇りとは異なる）、虹彩の細部は明瞭に透視可能	1
透明な部分は残っているが、虹彩の細部がやや不明瞭	2
真珠様光沢部位あり、虹彩の細部は不明で瞳孔の大きさがかろうじて見分けられる	3
角膜不透明、混濁部を通して虹彩は見分けられない	4
(B) 混濁面積	
＞ 0 ≦ 1/4	1
＞ 1/4 ＜ 1/2	2
＞ 1/2 ＜ 3/4	3
＞ 3/4	4
評点：A x B x 5 （最高評点 80）	
(A) 虹彩	
正常	0
明瞭な深いひだ、充血、腫脹、中等度の角膜周囲の充血、これらのいずれか又は組合せ、虹彩はまだ光に反応する（遅く鈍い反応は陽性）	1
対光反応消失、出血、著しい組織崩壊（これらのいずれか又は全て）	2
評点：A x 5（最高評点 10）	
結膜	
(A) 発赤	
血管正常	0
一部の血管が明らかに充血（網状充血）	1
瀰漫性の深紅色、個々の血管は容易には見分けられない	2
瀰漫性の牛肉様赤色	3
(B) 浮腫	
浮腫なし	0
正常を越える腫脹（瞬膜を含む）	1
眼瞼の部分外反を伴った明らかな腫脹	2
眼瞼の 1/2 未満の閉鎖を伴った腫脹	3
眼瞼の 1/2 以上の閉鎖を伴った腫脹	4
(C) 分泌物	
分泌物なし	0
正常とは異なる排出量（正常動物の内眼角に観察される少量は含まない）	1
眼瞼および眼瞼に隣接する被毛の湿潤を伴う分泌物	2
眼瞼および被毛並びに眼周囲の相当範囲の湿潤を伴う分泌物	3
評点：(A + B + C) x 2（最高評点 20）	

表2.　眼刺激性試験の概要

動物番号	項目		最高評点	適用後時間（時間）				
				1	24	48	72	96
1♀	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0
		混濁領域	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0	0
	その他			a				
2♀	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0
		混濁領域	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0
	その他			a	a			
3♀	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0
		混濁領域	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0
	その他			a				
評点		合計	330	14	6	0	0	0
		平均	110	4.67	2	0	0	0

a:限局領域における強膜血管の充血

11. フルキサピロキサド18.3%水和剤のモルモットにおける皮膚感作性試験　　(資料F11)

試験機関：
(GLP対応)
報告書作成年：

製剤組成：　イントレックスフロアブル（　　　　　　　　　　　　　）
フルキサピロキサド　18.3% (200.0 g/L、実測値 207.3 g/L)

供試動物：　Dunkin Hartley系モルモット　雌　試験群20匹　対照群10匹
試験開始時週齢：不明
試験開始時体重：雌　282-344 g
試験期間：　2日間観察
方法：　Buehler法
用量設定根拠；

感作；検体0.5 mL（無希釈）を多層性ガーゼパッチ（2.5 x 2.5 cm）に塗布し、刈毛した動物の左側前部に6時間、閉塞貼付により適用した。本試験では、この操作を週に1回、合計3回実施した。

惹起；検体0.5 mL（無希釈）を多層性ガーゼパッチ（2.5 x 2.5 cm）に塗布し、刈毛した動物の右側（前部）に6時間、閉塞貼付により適用した。本試験では、蒸留水を対照物質として適用した（右側後部）。適用後24および48時間で、皮膚感作性の評価を表1に従い実施した。

表1.　皮膚感作性試験評価基準

皮膚反応の程度	評点
反応なし	0
散在性の軽度紅斑	1
中程度および瀰漫性の紅斑	2
重度の紅斑および浮腫	3

結果：　本試験の結果概要を表2に示す。
本試験では、惹起処置後、24および48時間に1匹が散在性または斑状の紅斑を示した（陽性率：24時間後5%、48時間後5%）。
当該試験実施施設で行われた陽性対照（α-Hexylcinnamaldehyde）の感作陽性率は85%で、試験系の感受性および試験方法の妥当性が確認された。

以上の結果から、本検体は皮膚感作性を有さないと判断する。

表 2.　試験結果概要

試験群	感作	惹起	動物数	観察時点における皮膚反応動物数								陽性率 (%)	
				24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後
				評点									
				0	1	2	3	0	1	2	3		
陰性対照	蒸留水	検体 100%	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
検体	検体 100%	検体 100%	20	19	1	0	0	19	1	0	0	5	5

本試験の直近に実施した陽性対照物質の試験は次の表のとおりであり、試験系は担保されたと判断した。

実験期間		検体 [50% (v/v) α-Hexylcinnamaldehyde (純度 85%)]			媒体 [Polyethylene glycol]		
試験方法	群	24 時間	48 時間	合計	24 時間	48 時間	合計
Buehler 法 (OECD 406)	対照群	1/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10
	試験群	13/20	16/20	17*/20	0/20	0/20	0/20

*：1 匹は 24 時間後のみ、4 匹は 48 時間後のみに陽性反応が観察された。

12. ジフェノコナゾール・フルキサピロキサド水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

（資料F12）

試験機関：

（GLP対応）

報告書作成年：

製剤組成：　アクサーフロアブル（　　　　　　　　　　）
フルキサピロキサド　7.0%（75.0 g/L、実測値 77.2 g/L）
ジフェノコナゾール　4.7%（50.0 g/L、実測値 54.2 g/L）

供試動物：　Crl:WI (Han) Wistar系ラット　雌雄各6匹、
試験開始時週齢：雄約9週齢、雌約10週齢
試験開始時体重：雄　205-236 g　雌　175-181 g

試験期間：　14日間観察

方法：　毒性等級法
検体を希釈せず2000 mg/kgを16時間以上絶食した動物に単回強制経口投与した。

検査項目：　一般症状を各就労日1回以上（投与日は数回）観察した。また、死亡および瀕死動物の確認を、各就労日1回以上観察した。
投与直前、投与後1週間に1回、および最終観察日に体重を測定した。
観察期間終了時の全生存動物を二酸化炭素ガスにより屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

	雄	雌
投与経路	経口	
投与量（mg/kg）	2000	
LD_{50}（mg/kg）	>2000	
死亡開始時間および終了時間	死亡なし	
症状発現および消失時間	投与後1～5時間	
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	

本試験では、死亡例は認められなかった。1回目投与群（雌雄各3匹）では、雌雄の全ての動物において投与後3時間から5時間に、一般状態の悪化、呼吸困難と立毛が認められた。2回目投与群（雌雄各3匹）においては、雌では異常は認められなかったが、雄では全ての動物において、投与後1時間から5時間に一般状態の悪化と呼吸困難が認められ、加えて無関心と腹側臥が投与後1時間から2時間に、また立毛が投与後3時間から5時間まで認められた。
体重推移および肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

13. ジフェノコナゾール・フルキサピロキサド水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

（資料F１３）

試験機関：

（GLP対応）

報告書作成年：

製剤組成：　アクサーフロアブル（　　　　　　）
フルキサピロキサド　7.0%（75.0 g/L、実測値 77.2 g/L）
ジフェノコナゾール　4.7%（50.0 g/L、実測値 54.2 g/L）

供試動物：　Crl:WI (Han) Wistar系ラット　雌雄各5匹
試験開始時週齢：雄　約8週齢　雌　約12週齢
試験開始時体重：雄　228-244 g　雌　200-212 g

試験期間：　14日間観察

投与方法：　検体を希釈せず、4.65 mL/kg bw（5000 mg/kg bw）を、投与前約24時間に刈毛した動物の背部（約40cm^2、体表面の約10%）に半閉塞帯を用いて、24時間適用した。適用後、温水で適用部を洗った。

検査項目：　一般症状を各就労日1回以上（投与日は数回）観察した。検体除去後30-60分の間、適用部位の皮膚状態を観察し、以降は週に1回および最終観察日に実施した。死亡の確認を、各就労日1回以上観察した。
投与直前、投与後1週間に1回、および最終観察日に体重を測定した。
観察期間終了時の全生存動物を二酸化炭素ガスにより屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与経路	経皮
投与量（mg/kg）	雌雄：5000
LD_{50}（mg/kg）	雌雄：>5000
死亡開始時間および終了時間	雌雄：死亡なし
症状発現および消失時間	雌雄：異常なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量（mg/kg）	雌雄：5000
死亡例の認められなかった最高投与量（mg/kg）	雌雄：5000

本試験では、検体投与後に死亡例は認められず、また一般状態および適用部位皮膚状態にも異常は認められなかった。
体重推移では雌1/5例で体重の伸びが少ない個体が認められた。肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

14. ジフェノコナゾール・フルキサピロキサド水和剤のウサギにおける皮膚刺激性試験

（資料F１４）

試験機関：

（GLP対応）

報告書作成年：

製剤組成：　アクサーフロアブル（　　　　　　　　　　）
フルキサピロキサド　7.0%（75.0 g/L、実測値 77.2 g/L）
ジフェノコナゾール　4.7%（50.0 g/L、実測値 54.2 g/L）

供試動物：　Crl:KBL(NZL)ニュージーランド白色系ウサギ　1群　雌2匹　雄1匹
試験開始時月齢：雌雄　約8-10ヵ月齢
試験開始時体重：雌雄　4.14-4.80 kg

試験期間：　7日間観察

方法：　無希釈の検体0.5mLを試験パッチ（2.5 x 2.5 cm）に塗布し、投与前約24時間に刈毛した動物の背側部に半閉塞帯を用い、4時間適用した。適用後、Lutrol*およびLutrol水溶液（1：1）を用いて適用部位を洗浄した。検体除去直後、および除去後約1、24、48、72時間ならびに試験7日に適用部位の皮膚刺激性評価を行った。本試験での評価基準は表1のとおりである（Draize法）。また、本試験では、死亡の有無について各就労日1回以上観察した。
*Lutrol®E 400 = Polyethylenglycol, BASF SE

表1.　皮膚刺激性評価基準

紅斑および痂皮形成	評点
紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑（かろうじて識別できる）	1
はっきりした紅斑	2
中等度又は重度の紅斑	3
重度の紅斑（深紅色）又は痂皮形成（紅斑の採点不能）まで	4
浮腫	
浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫	1
軽度の浮腫（はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる）	2
中等度の浮腫（約1mmの膨隆）	3
高度の浮腫（1mm以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり）	4

結果：　本試験の成績概要を表2に示す。
本試験では、死亡例は認められなかった。
検体除去直後に全動物に紅斑(評点1)が認められ、これらの動物のうち1例では、72時間後まで継続し、7日後に消失した。皮膚反応は全ての動物において可逆的であった。
以上の結果より、本検体は皮膚刺激性を有さないと考える。

表2.　　皮膚刺激性試験の概要

動物番号	項目	最高評点	検体除去後(時間) 0	1	24	48	72	7d	24-72時間平均
動物番号 1 ♀	紅斑	4	1	1	1	1	1	0	1.0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0.0
動物番号 2 ♂	紅斑	4	1	1	0	0	0	-	0.0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	-	0.0
動物番号 3 ♀	紅斑	4	1	0	0	0	0	-	0.0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	-	0.0
合計	紅斑	12	3	2	1	1	1	0	
	浮腫	12	0	0	0	0	0	0	
平均	紅斑	4	1.0	0.7	0.3	0.3	0.3	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	

-:観察せず

15. ジフェノコナゾール・フルキサピロキサド水和剤のウサギにおける眼刺激性試験

（資料F１５）

試験機関：

（GLP対応）

報告書作成年：

製剤組成：　アクサーフロアブル（　　　　　　　　　　）
フルキサピロキサド　7.0% (75.0 g/L、実測値 77.2 g/L)
ジフェノコナゾール　4.7% (50.0 g/L、実測値 54.2 g/L)

供試動物：　Crl:KBL(NZL)ニュージーランド白色系ウサギ　1群　雌3匹
試験開始時月齢：約3ヵ月齢
試験開始時体重：2.63-2.74 kg

試験期間：　4日間観察

方法：　無希釈の検体0.1 mLを動物の右眼結膜嚢に適用した。適用24時間後、処理した右眼を水道水で1-2分間洗眼した。左眼は非処置対照として用いた。
適用後、約1、24、48、72および96時間に眼刺激性評価を行った。本試験での評価基準は表1のとおりである（Draize法）。適用24時間後には、併せてフルオレセインを用いた検査を実施したが、異常が認められなかったため、以降は実施しなかった。また、本試験では、死亡の有無について各就労日1回以上観察した。

結果：　本試験の成績概要を表2に示す。
本試験では、死亡例は認められなかった。
中等度の虹彩炎（評点1）が全ての動物において適用1時間後に認められ、うち2例では適用24時間後まで継続して認められた。
軽微あるいは明らかな結膜発赤（評点1あるいは2）が全ての動物において適用1時間後に認められた。うち1例では48時間後まで継続して認められた。軽微の結膜浮腫（評点1）が全ての動物において適用1時間後に認められ、1例では72時間後まで持続した。適用1時間後、軽微あるいは明らかな分泌物（評点1-2）が全ての動物において認められた。
さらに、投与検体の残存や、限局領域あるいは円形領域における強膜血管の充血の様な所見が観察期間中、認められた。
以上の通り、眼の反応は、全ての動物において可逆的で、適用後96時間以内に消失した。

以上の結果より、本検体は眼刺激性を有すると考える。

表1.　眼刺激性評価基準

角膜	
(A) 混濁（最も濃い部分で判定する）	
潰瘍又は混濁を認めない	0
散在性又は瀰漫性の混濁（通常の光沢を持った軽度の曇りとは異なる）、虹彩の細部は明瞭に透視可能	1
透明な部分は残っているが、虹彩の細部がやや不明瞭	2
真珠様光沢部位あり、虹彩の細部は不明で瞳孔の大きさがかろうじて見分けられる	3
角膜不透明、混濁部を通して虹彩は見分けられない	4
(B) 混濁面積	
＞0 ≦ 1/4	1
＞1/4 ＜ 1/2	2
＞1/2 ＜ 3/4	3
＞3/4	4
評点：A x B x 5 （最高評点80）	
(A) 虹彩	
正常	0
明瞭な深いひだ、充血、腫脹、中等度の角膜周囲の充血、これらのいずれか又は組合せ、虹彩はまだ光に反応する（遅く鈍い反応は陽性）	1
対光反応消失、出血、著しい組織崩壊（これらのいずれか又は全て）	2
評点：A x 5（最高評点10）	
結膜	
(A) 発赤	
血管正常	0
一部の血管が明らかに充血（網状充血）	1
瀰漫性の深紅色、個々の血管は容易には見分けられない	2
瀰漫性の牛肉様赤色	3
(B) 浮腫	
浮腫なし	0
正常を越える腫脹（瞬膜を含む）	1
眼瞼の部分外反を伴った明らかな腫脹	2
眼瞼の1/2未満の閉鎖を伴った腫脹	3
眼瞼の1/2以上の閉鎖を伴った腫脹	4
(C) 分泌物	
分泌物なし	0
正常とは異なる排出量（正常動物の内眼角に観察される少量は含まない）	1
眼瞼および眼瞼に隣接する被毛の湿潤を伴う分泌物	2
眼瞼および被毛並びに眼周囲の相当範囲の湿潤を伴う分泌物	3
評点：(A + B + C) x 2（最高評点20）	

表2.　眼刺激性試験の概要

動物番号	項目		最高評点	適用後時間（時間） 1	24	48	72	96
1♀	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0
		混濁領域	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0	0
	その他			ac	b	b	b	
2♀	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0
		混濁領域	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0
	その他			ac	b	b		
3♀	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0
		混濁領域	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0
		浮腫	4	1	1	1	1	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0
	その他			ac	b	b	b	
評点		合計	330	37	14	4	2	0
		平均	110	12.3	4.66	1.33	0.67	0

a: 円形領域における強膜血管の充血
b: 限局領域における強膜血管の充血
c: 投与検体の残存

16. ジフェノコナゾール・フルキサピロキサド水和剤のモルモットにおける皮膚感作性試験
（資料F１６）

試験機関：

（GLP 対応）

報告書作成年：

製剤組成：　アクサーフロアブル（　　）
フルキサピロキサド　7.0%（75.0 g/L、実測値 77.2 g/L）
ジフェノコナゾール　4.7%（50.0 g/L、実測値 54.2 g/L）

供試動物：　Dunkin Hartley 系モルモット　雌　試験群 20 匹　対照群 10 匹
試験開始時週齢：雌　4-8 週齢
試験開始時体重：雌　252-493 g

試験期間：　48 時間観察

方法：　Buehler 法

用量設定根拠；

感作；同様に無希釈(100%)の検体 0.5 mL を、動物の前部（肩甲骨付近）の左側または右側に 6 時間、閉塞貼付により適用した。本試験では、この操作を 3 回実施した（初回投与、初回投与後 7 日および 14 日）。陰性対照動物は、同様に蒸留水を投与した。

惹起；最終感作日から無処置期間を 13 日置いた後、同様に無希釈(100%)の検体 0.5 mL を多層性ガーゼパッチ（2.5 x 2.5 cm）に塗布し、刈毛した動物の左腹側部に 6 時間、閉塞貼付により適用した。右腹側部の無処置部位は陰性対照とした。約 24 および 48 時間後、皮膚感作性の評価を表 1 に従い実施した。評点 1 以上の皮膚反応を陽性と判定した。

表 1.　皮膚感作性試験評価基準

皮膚反応の程度	評点
反応なし	0
散在性の軽度紅斑	1
中等度および瀰漫性の紅斑	2
重度の紅斑および浮腫	3

結果：　本試験の結果概要を表 2 に示す。
検体投与群では、いずれの動物でも惹起後の観察において皮膚反応は認められなかった。また、陰性対照群でも異常は認められなかった。
死亡は認められず、一般状態にも異常はなかった。

以上の結果から、本検体は皮膚感作性を有さないと判断する。

表 2.　　試験結果概要

試験群	感作	惹起	動物数	観察時点における皮膚反応動物数								陽性率 (%)	
				24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後
				評点									
				0	1	2	3	0	1	2	3		
陰性対照	蒸留水	検体 100%	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
検体	検体 100%	検体 100%	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0

本試験の直近に実施した、α-Hexylcinnam-aldehyde を陽性対照物質とした試験の結果は次の表のとおりであり、試験系は担保されたと判断した。

実施日	群／動物数	感作時間	濃度	評点 0	評点 1	評点 2	評点 3	感作率 %
	対照 (5)	24h	50%	5	0	0	0	
		48h	50%	5	0	0	0	
		24h	25%	5	0	0	0	
		48h	25%	5	0	0	0	
	試験 (10)	24h	50%	0	5	5	0	100
		48h	50%	3	6	1	0	70
		24h	25%	0	7	3	0	100
		48h	25%	6	4	0	0	40
	対照 (5)	24h	50%	5	0	0	0	
		48h	50%	5	0	0	0	
		24h	25%	5	0	0	0	
		48h	25%	5	0	0	0	
	試験 (10)	24h	50%	2	2	6	0	80
		48h	50%	3	5	2	0	70
		24h	25%	4	5	1	0	60
		48h	25%	8	2	0	0	20
	対照 (10)	24h	50%	0	10	0	0	
		48h	50%	3	7	0	0	
		24h	25%	8	2	0	0	
		48h	25%	8	2	0	0	
	試験 (20)	24h	50%	0	8	11	1	60
		48h	50%	1	7	11	1	60
		24h	25%	11	9	0	0	0
		48h	25%	16	4	0	0	0

Ⅸ. 動植物における代謝及び土壌等における動態

〈代謝及び環境動態試験一覧表〉

資料No.	試験の種類	供試動植物,土壌等	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-A1 (GLP)	動物 代謝 吸収 排泄 分布 A-及び P-標識 体	ラット 雌雄	血中濃度: 用量:5、50、500 mg/kg 単回経口投与 採血:投与168時間後まで	血漿中濃度:雄/雌で示す。 Cmax (μg Eq/g); 5 mg/kg:1.85/1.57、50 mg/kg:13.4/11.8、500 mg/kg:65.3/66.1 Tmax(時間); 5 mg/kg:1/1、50 mg/kg:8/8、500 mg/kg:24/24 T1/2(時間); 5 mg/kg:14.6/12.0、50 mg/kg:18.6/18.7、500 mg/kg:27.3/24.5 AUC (μg Eq 時間/g) ; 5 mg/kg:45.4/35.7、50 mg/kg:434.6/532.4、500 mg/kg:4215/5667		代 16
			吸収・排泄: 低用量 7.5mg/kg、 高用量 150 mg/kg 投与:単回または反復(非標識体14回+標識体単回) 経口 呼気採取:48時間後まで 尿/糞:採取168時間後まで 組織:168時間後採取	吸収・排泄: 呼気:<2%以下 尿/糞:≧99%が168時間までに、その大部分は72時間まで主に糞中排泄。 組織内残留:<1.5% 単回、反復投与、用量間に差なし。		
			組織内分布: 用量:吸収・排泄と同じ。 検査時期:MPC、1/2MPC、1/4MPC、1/8MPC	組織内分布:AUC-用量関連性はほぼ直線関係。用量が20倍の増加に対し、組織内残留濃度の比はより低い。雌で内部暴露が若干多い。残留の高い組織は消化管、肝臓、脂肪、膵臓、副腎、甲状腺。		
			胆汁排泄・吸収率: 用量:吸収・排泄と同じ。 採取:72時間後まで	胆汁排泄:雌雄および用量による差なし。吸収率は65~80%。		
代-A2 (GLP)	動物 代謝 生体内 代謝 A-及び P-標識 体	ラット 雌雄	分析試料: 1)上記の吸収・排泄試験、胆汁排泄試験で得た尿、糞、胆汁 2)新たに実施の試験 尿/糞:高用量で投与168時間後まで採取。 組織:P-標識体を用い、低及び高用量で最高血漿中濃度時に肝臓、腎臓、脂肪、血漿を採取。 同定:HPLC、LC-MS、LC-MS/MSで同定、定量。	親化合物は糞、肝臓、腎臓、脂肪及び血漿で検出。尿及び胆汁からは検出せず。代謝物の質的組成は雌雄、投与量、単回/反復投与に係らず質的に同等。 <u>尿中代謝物</u>:23代謝物を同定。すべて<10%TAR。多くは抱合体を生成。 <u>糞中代謝物</u>:7代謝物を同定。内4代謝物は約≧9%TAR。抱合体はほとんどなし。A/P-標識体間の差なし。 <u>胆汁中代謝物</u>:22代謝物を同定。内9代謝物(HPLCで分離しなかった代謝物を含め)は≧10%TAR。大部分の代謝物はグルクロン酸、グルタチオン誘導体との抱合体。 <u>組織内分布</u>:すべての代謝物はごく微量(≦1.0%TAR)。大部分の代謝物が尿、糞および胆汁中の代謝物と同じ。さらに、肝臓では高用量でごく微量の6代謝物を検出。 <u>主要代謝経路</u>:4つの主経路、1)　　　　の水酸化、2)　　　　のフッ素原子の消失(おそらく水酸基への置換)、3)　　　　のN-脱メチル化、4) 水酸基のグルクロン酸、グルタチオン誘導体あるいは硫酸との抱合を経て代謝。		代 28

資料 No.	試験の 種類	供試動植物, 土壌等	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-P1 (GLP)	植物 代謝 A-及び P-標識 体	トマト	処理方法：乳剤とし、植付け55,62, 69日に手動噴霧器で葉面散布 処理量：1回当たり99.9-118.5gai/ha 分析：最終処理3日後に果実および茎葉を採取し、代謝物を同定した。	**A-標識体**：茎葉部に親化合物が90.1%TRR、F008が %TRR、F075/F076が %TRR、F048が %TRR検出された。 果実に親化合物が94.4%TRR、F008が %TRR検出された。 **P-標識体**：茎葉部に親化合物が92.0%TRR、F008が %TRR、F075/F076が %TRR検出された。果実に親化合物が98.5%TRR検出された。		代 65
代-P2 (GLP)	植物 代謝 A-及び P-標識 体	大豆	処理方法：乳剤とし、自動噴霧器で3回(播種後143,150,164日)葉面散布 処理量：1回当たり60gai/10a 分析：1回目処理直後、21日後に植物体を採取し、また最終処理22日後、29日後に落葉を、34日後に落葉、莢、種皮、子実を採取し、代謝物を同定した。	**A-標識体(最終処理34日後)**：落葉に親化合物が88.6%TRR、F048が % TRR検出された。莢に親化合物が92.5%TRR、F048が %TRR検出された。種皮に親化合物が64.1%TRR、F048が %TRR検出された。子実に親化合物が21.2%TRR、F048が % TRR検出された。 **P-標識体(最終処理34日後)**：落葉に親化合物が86.4%TRR、F048が %TRR検出された。莢に親化合物が89.5%TRR検出された。種皮に親化合物が53.9%TRR、F048が %TRR、F002が %TRR検出された。 子実に親化合物が7.4%TRR、F002が %TRR、F048が %TRR検出された。		代 75
代-P3 (GLP)	植物 代謝 A-及び P-標識 体	小麦 (茎葉 処理)	処理方法：懸濁液とし、噴霧器で2回(播種後42,91日)茎葉散布 処理量：1回当たり125gai /ha 分析：1回目処理36日後および最終処理4日後に茎葉を、35/34日後に藁、籾殻、子実を採取し、代謝物を同定した。	**A-標識体(最終処理34日後)**：藁に親化合物が83.8%TRR検出されたが、その他の代謝物は %TRR未満であった。籾殻に親化合物が80.1%TRR検出されたが、その他の代謝物は %TRR以下であった。子実に親化合物が63.0%TRR検出された。その他の代謝物は %TRR以下であった。 **P-標識体(最終処理34日後)**：藁に親化合物が85.6%TRR検出されたが、その他の代謝物は %TRR以下であった。籾殻に親化合物が76.2%TRR検出されたが、その他の代謝物は %TRR以下であった。子実に親化合物が60.2%TRR検出された。その他の代謝物は %TRR以下であった。		代 99
代-P4 (GLP)	植物 代謝 A-及び P-標識 体	小麦 (種子 処理)	処理方法：懸濁液とし、種子に均一に処理 処理量：75gai/100kg種子(135gai/ha相当) 分析：処理93、112日後に茎葉部および成熟期に藁、籾殻、子実を採取し、代謝物を同定した。	**A-標識体(最終処理162/161日後)**：藁に親化合物が63.1%TRR、F008が %TRR検出されたが、その他の代謝物は %TRR以下であった。籾殻に親化合物が70.6%TRR、F008が % TRR検出されたが、その他の代謝物は %TRR以下であった。子実に親化合物が16.8%TRR検出された。その他の代謝物は %TRR以下であった。 **P-標識体(最終処理162/161日後)**：藁に親化合物が65.1%TRR検出されたが、その他の代謝物は %TRR以下であった。籾殻に親化合物が58.3%TRR、F008が %TRR検出されたが、その他の代謝物はndであった。子実に親化合物が7.1%TRR検出された。その他の代謝物は %TRR以下であった。		代 132

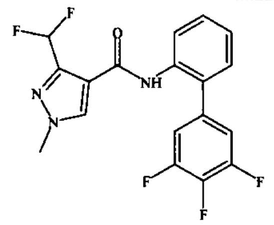
資料No.	試験の種類	供試動植物土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代-S1 (GLP)	好気的土壌中動態 A-及びP-標識体	砂壌土 (Bruch west)	処理量： 0.4mg ai/kg 乾土 (150g ai/ha 相当量) 温度：20℃ 非滅菌 期間：最大120日	物質収支：試験期間を通じて97.6%TAR以上であった。 親化合物のDT_{50}：A-およびP-標識体において各々71.9及び68.8日と算出された。 主代謝物：P-標識体においてM700F001(30日後に最大の %TAR、120日後に %TAR)およびM700F002(120日後に %TAR)が検出された。両標識体においてその他の代謝物は全て各々 %TAR以下であった。二酸化炭素の生成はゆるやかであり、120日後にA-およびP-標識体において各々12.7及び7.3%TARであった。非抽出性放射能は経時的に増加し、120日後に各々54.7および21.0%TARに到達した。その半分がフルボ酸およびフミン酸、残る半分がヒューミンであった。 P-標識体の土壌吸着性の変化：土壌吸着係数K_d^{ads}および有機炭素土壌吸着係数K_{OC}^{ads}は、試験開始時に各々6.850および311であり、120 DATに各々29.14および1325であった。		代 157
代-S2 (GLP)	好気的土壌中動態 T-標識体	砂壌土 (Bruch west)	処理量： 0.4mg ai/kg 乾土 (150g ai/ha 相当量) 温度：20℃ 非滅菌 期間：最大120日	物質収支：試験期間を通じて90.6%TAR以上であった。 親化合物は徐々に分解し、試験開始時にTARの98.1%、31日後に86.5%、120日後に54.0%であった。DT_{50}は144日と算出された。 親化合物以外に数種の未同定代謝物が検出されたが、それらは合計で1.3%TAR以下であった。二酸化炭素の生成はゆるやかであり、120日後に6.0%TARであった。非抽出性放射能は経時的に増加し、120日後に29.9%TARに到達した。その半分がフルボ酸およびフミン酸、残る半分がヒューミンであった。		代 169

資料No.	試験の種類	供試動植物、土壌等	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-S3 (GLP)	好気的土壌中分解速度 P-標識体	シルト質埴壌土 (Arahal) 壌土 (Kleve Keeken) シルト質壌土 (Nierswalde)	<u>分解速度</u> 処理量： 0.4mg ai/kg 乾土 (150g ai/ha 相当量) 温度：20℃、Nierswalde 土壌のみ 20℃及び 10℃ 非滅菌 期間：最大 120 日 <u>土壌吸着性</u> 処理量： 0.4mg ai/kg 乾土 (150g ai/ha 相当量) 温度：20℃ 非滅菌 期間：最大 120 日	物質収支：全土壌、全条件下において試験期間を通じて 91.6%TAR 以上であった。 親化合物は試験の経過に伴いかなり緩やかに減少し、120 DAT においても TAR の 71.7%～90.2%を占めた。DT_{50}は Arahal、Kleve Keeken、Nierswalde (20℃および 10 ℃) において各々 357、689、599 および 810 日と算出された。 親化合物以外に M700F001 および M700F002 が検出されたが、試験期間を通じて各々TAR の　%以下であった。また、その他未同定代謝物が数種検出されたが、これらは試験期間を通じて合計で TAR の 1.7%以下であった。二酸化炭素の生成は TAR の 0.8%以下と無視できる程度であった。非抽出性放射能は経時的に増加し、120DAT において TAR の 7.9%～25.9%であった。 土壌吸着性の変化(20℃)：3 種土壌において土壌吸着性は経時的に高くなった。試験開始時および 120 DAT における土壌吸着係数 K_d^{ads} および有機炭素土壌吸着係数 K_{OC}^{ads} は下記の通りであった。(先頭が K_d^{ads}) 試験開始時 Arahal：12.94、440 Kleeve Keeken：13.22、831 Nierswalde：21.62、1287 120 DAT Arahal：16.32、555 Kleeve Keeken：19.96、1255 Nierswalde：38.25、2277		代 174
代-S4 (GLP)	嫌気的土壌中動態 A-及び P-標識体	砂壌土 (Bruch west)	処理量： 0.4mg ai/kg 乾土 (150g ai/ha 相当量) 温度：20℃ 非滅菌 期間：最大 120 日 (開始 30 日好気的条件、その後嫌気的条件)	物質収支：試験期間を通じて 93.6% TAR 以上であった。 親化合物は徐々に分解し、A-標識体において試験開始時に TAR の 97.3%、30 日後に 76.8%、120 日後に 62.2%であった。P-標識体も同様の結果を示し、嫌気的条件下での DT_{50}は A-および P-標識体において各々301 及び 224 日と算出された。 主代謝物として P-標識体において M700F001 および M700F002 が検出された。M700F001 は経時的に増加し、120 日に TAR の　%を示した。 M700F002 は 30 日後に最大 TAR の　%に達した後除々に減少し、120 日に TAR の　%となった。両標識体においてその他の代謝物は全て各々TAR の　%以下であった。二酸化炭素の生成も両標識体ともに僅かであり、TAR の 2.3%以下であった。非抽出性放射能は経時的に増加し、A-および P-標識体において 120 日後に各々 TAR の 31.2 および 13.7%に到達した。その半分がフルボ酸およびフミン酸、残る半分がヒューミンであった。		代 182

資料No.	試験の種類	供試動植物,土壌等	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-W1 (GLP)	加水分解動態 P-標識体	pH4、5、7、9の緩衝液	試験濃度：1ppm 温度：50℃ 期間：最大5日	本試験条件下において親化合物は安定に存在し、試験期間を通じてTARの99.9%以上であった。全試料においていずれの分解物も検出されなかった。 フルキサピロキサドは加水分解を受けず水中で安定に存在する。		代191
代-W2 (GLP)	水中光分解動態 A-及びP-標識体	pH7の緩衝液	試験濃度： 1ppm 光源：キセノン光 <290nmをカット 測定波長：315-400nm 光強度：2.8-3.1 mW/m^2 温度：21-22℃ 期間：最大15日	試験期間を通じて親化合物は安定に存在し、A-およびP-標識体においてそれぞれ15日後にTARの100%、および98.4%であった。P-標識体において4種の未同定代謝物が検出されたが、生成量は最大でもTARの2.5%と微量であった。 pH7の緩衝液中においてフルキサピロキサドは光の有無に関わらず安定に存在する。		代193
代-W3 (GLP)	水中光分解動態 A-及びP-標識体	自然水	試験濃度：1ppm 光源：キセノン光 <290 nmをカット 測定波長：315-400 nm 光強度：2.8-3.0 mW/m^2 温度：21-23℃ 期間：最大15日	試験期間を通じて親化合物は安定に存在し、AおよびP-標識体においてそれぞれ15日後にTARの101%、および91.4%であった。代謝物としては、P-標識体においてM700F001およびM700F007が検出された。それらの生成量は試験経過とともに増加したが、15日後にそれぞれTARの %および %と微量であった。また、A-標識体においてはいずれの代謝物も検出されなかった。 自然水中においてフルキサピロキサドは光の有無に関わらず安定に存在する。		代196
代-S5 (GLP)	土壌吸脱着 A-標識体	砂壌土(California) シルト質埴壌土(La Gironda) 壌質砂土(Li10) 砂土(LUFA 2.1) 砂壌土(LUFA 2.3) シルト壌土(New Jersey) シルト壌土(Nierswalde) 砂壌土(帯広)	吸着試験 試験濃度：0.01、0.05、0.1、0.5、1.0μg/mL 土壌/水：1/1 温度：20℃ 時間：48時間 脱着試験 試験濃度：0.01、0.05、0.1、0.5、1.0μg/mL 土壌/水：1/1 温度：20℃ 時間：48時間	各試験土壌におけるフロインドリッヒ吸着係数K_F^{ads}およびフロインドリッヒ有機炭素吸着係数K_{FOC}^{ads}は下記上段、相当する脱着係数K_F^{des}およびK_{FOC}^{des}を下記下段の通りであった。（先頭の値がK_F^{ads}およびK_F^{des}） 砂壌土(California)：2.471、602.6 シルト質埴壌土(La Gironda)：12.27、319.5 壌質砂土(Li10)：6.833、776.5 砂土(LUFA 2.1)：4.256、818.4 砂壌土(LUFA 2.3)：5.742、526.8 シルト質壌土(New Jersey)：8.591、954.6 シルト質壌土(Nierswalde)：17.95、1101 砂壌土(帯広)：15.23、555.9 砂壌土(California)：5.398、1317 シルト質埴壌土(La Gironda)：36.99、963.2 壌質砂土(Li10)：29.65、3369 砂土(LUFA 2.1)：32.94、6334 砂壌土(LUFA 2.3)：18.05、1656 シルト質壌土(New Jersey)：14.67、1630 シルト質壌土(Nierswalde)：51.93、3186 砂壌土(帯広)：42.58、1554		代199
−	生物濃縮性	試験提出除外（LogPowが<3.5であるため）			−	−

(

＜代謝分解物一覧表＞

記号	由来	名称 (略称) Reg. No.	化学名	構造式
		親化合物	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-(3',4',5'-トリフルオロビフェニル-2-イル)ピラゾール-4-カルボキサミド	

1. 動物代謝に関する試験

1-1. ^{14}C-標識体のラットにおける代謝試験 (資料 代-A1)

試験機関：

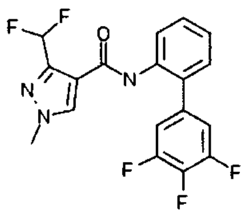
(GLP対応)

報告書作成年：

供試化合物

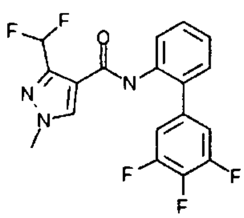
構造式；

-^{14}C標識体： を^{14}Cで標識した標識体（P-標識体と称する）



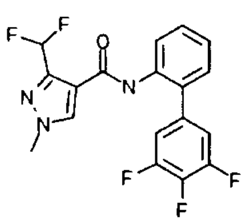
*C：^{14}C標識部位

-U-^{14}C-標識体： を^{14}Cで均一に標識した標識体（A-標識体と称する）



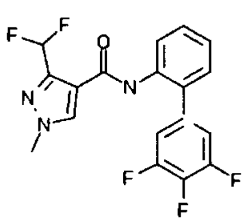
*C：^{14}C標識部位

-^{15}N-標識体： のNを^{15}Nで標識した標識体（AN-標識体と称する）



*N：^{15}N標識部位

-^{15}N-および -^{15}N-標識体：分子中のすべてのNを^{15}Nで標識した標識体（N-標識体と称する）



*N：^{15}N標識部位

化学名：3-(ジフルオロメチル) -1-メチル-*N*-(3',4',5'-トリフルオロビフェニル-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド(IUPAC)

略　称	P-標識体	A-標識体	AN-標識体	N-標識体
用いた実験	1-3	4-10	5、9-10	9
比放射能(MBq/mg)				
放射化学的純度(%)	99.8	98.2	該当なし＊	
化学的純度(%)	100.0	97.3	99.7	97.8

＊：^{15}Nは安定同位体のため

非標識体：化学的純度 99.2%

供試動物：ウィスター系Crl:WI (Han)ラット雌雄、1群雌雄各3～4匹、投与時約8週齢以上

試験方法：

投与液の調製：実験1～3および7～8：^{14}C-標識体のアセトン溶液を蒸発させた後、非標識体を添加混合し、約1% Cremophor[1] 含有 0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁して投与液とした。

実験4～6および9～10：実験5(吸収/排泄実験低用量)、実験9および10(胆汁排泄)については精製した代謝物の構造同定を容易にするために^{15}N-標識体を添加した。^{15}N-標識体と非標識体の1:1混合物を添加混合し、目的の放射比活性を得るために、各量の標識体に添加した。これは、標識体溶液を減圧乾燥させ非標識体および^{15}N-標識体の混合物の適量を添加することにより得た。実験4および6については、非標識体を標識体の各量と混合した。これは、標識体溶液を減圧乾燥させ非標識体の適量を添加することにより得た。その後、約1% Cremophor 含有 0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁して投与液とした。

投与方法：容量10mL/kgで、動物当たり約0.2～2 MBqを強制経口投与した。

投与量、実験項目、採取試料：投与量、実験項目、採取試料等について実験群別に表1に示す。

投与量設定根拠：ラットを用いた既存の試験結果を参考にして、農林水産省の毒性試験ガイドライン（12農産第8147号）に従い軽度の毒性を生じると推察される用量として高用量(150mg/kg)を、低用量として無毒性量(7.5mg/kg)を選定した。血中濃度実験には500､50および5mg/kgを設けた。

放射能の測定：組織、血球、血漿、脂肪、骨および筋肉は一部試料を、その他の組織については試料全量を通常の測定方法を用いて液体シンチレーションカウンターで放射能を計測した。

[1]：ポリエトキシ化ヒマシ油

表1　実験群構成

実験No.(群)	実験項目(供試動物数/群)	投与回数	供試標識体	投与量(実投与量) mg/kg(雄/雌)	投与量(実投与量) MBq/ラット(雄/雌)	平均体重g 雄	平均体重g 雌	屠殺時期(投与後時間)	採取試料・時期
1	血中濃度(雌4匹、雄4匹)	単回	A	500 (496/529)	(0.88/ 0.76)	260.3	211.4	雌雄：168	採血部位：後眼窩静脈洞/瀉血 採取：投与1、2、4、8、24、48、72、96、120、144および168時間後
2				50 (52/53)	(0.86/ 0.68)	267.1	205.9		
3				5 (5.4/5.6)	(0.79/ 0.66)	259.3	206.2		
4 (群D)	吸収/排泄 組織内分布 (雌4匹、雄4匹)		A	150 (153/158)	(1.68/ 1.20)	294.2	204.5		尿：投与後6、12、24時間、以降24時間毎に168時間後まで採取。 糞：投与後24時間毎に168時間後まで採取。 呼気：実験群の最初の雄各2匹について、48時間後まで採取。 組織：***を参照
5 (群B)			A+N	7.5 (7.9/8.2)	(0.48/ 0.34)	311.5	212.1		
6* (群C)		反復	A	150 (150/155)	(2.18/ 1.53)	321.0	216.3		
7#	組織内分布(各ポイント雌3匹、雄3匹)	単回	A	150 (152, 154, 152, 158/ 155, 150, 149, 146)	(1.60, 1.46, 1.45, 1.49/ 1.45, 1.34, 1.45, 1.37)	235.2 ～ 262.0	222.2 ～ 241.5	雄：16、48、72、96 雌：16、56、80、104	屠殺時期：最高血漿中濃度時(MPC)、1/2MPC、1/4MPC、1/8MPC 組織：***を参照
8#				7.5 (7.7, 7.6, 7.8, 7.8/ 7.6, 8.1, 7.7, 7.9)	(1.47, 1.49, 1.57, 1.53/ 1.43, 1.41, 1.43, 1.48)	241.5 ～ 255.8	222.0 ～ 236.5	雄：1、8、28、48 雌：1、20、28、48	
9** (群S)	胆汁排泄(雌4匹、雄4匹)		A+N	150 (154/158)	(1.11/1.26)	283.9	223.2	雌雄：72	胆汁：3時間毎に可能な場合投与72時間後まで 尿/糞：24時間毎に72時間後まで 組織：胃/内容物、腸/内容物、残部体組織
10** (群R)				7.5 (7.7/8.3)	(1.03/1.01)	317.8	206.5		

*：吸収・排泄試験(実験6)：反復投与は非標識体を1日に1回14日間投与後、15日目に標識体を単回投与した。
**：胆汁(実験9～10)：総胆管カニューレ挿入ラットを用いた。各実験に雌雄とも各4匹を用いたが、胆汁流量不十分、動物の死亡等のために、実験10(R群)雄は3例、雌は4例、実験9(S群)は雄3例、雌は実験を2回行い、1回目実験(SF群)で1例、2回目実験(SFW群)で2例のデータについて報告した。
***：脳、心臓、脂肪組織、肝臓、肺、筋肉、胃/内容物、腸/内容物、脾臓、腎臓、膵臓、甲状腺、副腎、精巣、卵巣、子宮、皮膚、骨、骨髄、血球、血漿、残部体組織
#：投与量の( )内の実投与量は各屠殺時期別の動物に投与した量を示す。

結果：　血漿中濃度およびキネティックスパラメーター：500、50および5mg/kg単回経口投与後の血漿中濃度の推移を表2および血漿中^{14}C-濃度のキネティックスパラメーターを表3に示す。

表2 標識体単回経口投与後の血中濃度(μg Eq/g) の推移

試料	試料採取時期（投与後時間）	単回経口投与					
		500mg/kg		50mg/kg		5mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	1	13.26	7.85	8.09	5.97	1.85	1.57
	2	17.00	9.69	9.76	7.14	1.56	1.47
	4	18.68	11.61	11.06	8.75	1.44	1.36
	8	27.63	14.09	13.35	11.83	1.71	1.34
	24	65.31	66.08	5.56	9.92	0.58	0.44
	48	42.32	60.71	2.32	3.55	0.17	0.13
	72	19.27	29.92	1.17	1.68	0.08	0.05
	96	11.13	15.57	0.75	0.92	0.04	0.02
	120	7.27	9.20	0.49	0.54	0.02	0.01
	144	4.83	5.73	0.30	0.34	0.01	0.01
	168	3.80	3.88	0.20	0.23	0.01	0.01

表3 標識体単回経口投与後、血漿中 ^{14}C-濃度キネティックスパラメーター

パラメータ	単回経口投与					
	500mg/kg		50mg/kg		5mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax（ μg Eq/g)	65.31	66.08	13.35	11.83	1.85	1.57
Tmax （時間）	24	24	8	8	1	1
初期半減期（時間）	27.3	24.5	18.6	18.7	14.6	12.0
終末半減期（時間）	53.2	38.5	37.2	36.0	34.3	30.1
AUC（ μg Eq時間/g)	4215.2	5667.4	434.6	532.4	45.4	35.7

500mg/kg では投与24時間でCmaxに達し、雄および雌でそれぞれ65.3および66.1 μg Eq/gで、その後168時間後には3.8および3.9 μg Eq/gに減少した。初期半減期は雄27.3時間、雌24.5時間、終末半減期は雄53.2時間および雌38.5時間、AUCは雄4215.2 μg Eq時間/g、雌5667.49 μg Eq時間/gであった。

50mg/kg では投与後8時間でCmaxに達し、雄および雌でそれぞれ13.4および11.8 μg Eq/g で、その後 168 時間後には雌雄とも 0.2 μg Eq/g に減少した。初期半減期は雄18.6時間、雌18.7時間、終末半減期は雄37.2時間および雌36.0時間、AUCは雄434.6 μg Eq時間/g、雌532.4 μg Eq時間/gであった。

5mg/kg では投与後1時間でCmaxに達し、Cmaxは雄および雌でそれぞれ1.9 μg Eq/g、雌では1.6 μg Eq/gで、その後168時間後には雌雄とも0.01 μg Eq/gに減少した。初期半減期は雄14.6時間、雌12.0時間、終末半減期は雄34.3時間および雌30.1時間、

AUCは雄45.4 μg Eq時間/g、雌35.7 μg Eq時間/gであった。

以上のように血漿中放射能の動態に雌雄間の差は認められなかった。

放射能の血球/血漿中濃度比を表4に示す。

表4 標識体単回経口投与後の血球/血漿中濃度比

試料採取時期(投与後時間)	単回経口投与								
	500mg/kg			50mg/kg			5mg/kg		
	雄	雌	平均	雄	雌	平均	雄	雌	平均
1	2.275	2.639	2.457	0.424	0.494	0.459	0.330	0.376	0.353
2	0.880	1.470	1.175	0.378	0.437	0.408	0.321	0.415	0.368
4	0.712	0.999	0.856	0.265	0.381	0.323	0.278	0.404	0.341
8	0.531	0.734	0.633	0.261	0.375	0.318	0.281	0.336	0.309
24	0.289	0.338	0.314	0.345	0.287	0.316	0.293	0.273	0.283
48	0.289	0.248	0.269	0.336	0.287	0.312	0.353	0.385	0.369
72	0.406	0.294	0.350	0.385	0.315	0.350	0.500	0.400	0.450
96	0.531	0.455	0.493	0.427	0.467	0.447	0.750	1.000	0.875
120	0.657	0.612	0.635	0.388	0.685	0.537	1.000	2.000	1.500
144	0.915	0.736	0.826	0.700	1.000	0.850	2.000	1.000	1.500
168	0.995	0.776	0.886	0.950	1.043	0.997	2.000	1.000	1.500
平均	0.771	0.846	0.809	0.442	0.525	0.483	0.737	0.690	0.713

500mg/kgにおける血球/血漿中濃度比の平均は0.3～2.5の範囲にあり、投与後1時間で最大比率となり、その後、投与後24～72時間には約0.3となり、投与168時間後には0.9に増加した。

50mg/kgでは血球/血漿中濃度比の平均は0.3～1.0の範囲にあり、投与後1時間で0.5となり、その後、投与後8～48時間には約0.3に低下し、投与168時間後には0.9に増加した。

5mg/kgでは血球/血漿中濃度比の平均は0.3～1.5の範囲にあり、投与後1時間で約0.4となり、その後、投与後8～24時間には約0.3に低下し、投与168時間後には1.5に増加した。

試験の後段階における血球/血漿中濃度比の増加は少量の放射能が血球構成成分に結合していることを示唆している。

AUCは用量の増加が10倍(5から50mg/kg)であるのに対して、雄では約10倍、雌では約15倍、さらに用量を増加(50から500mg/kg)した時、雄で約10倍、雌で約11倍であった。これらの結果は、程度の差があるにしても内部暴露に性依存性があり、雌で内部暴露が多いことを示唆している。

吸収・排泄；単回および反復投与後の吸収・排泄について表5に示す。

表5　単回および反復投与後の吸収・排泄(投与放射能に対する%)

試料	採取時期(投与後時間)	単回経口投与				反復経口投与	
		150mg/kg		7.5mg/kg		150mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0～6	0.29	0.34	1.91	1.83	0.66	0.98
	6～12	0.56	0.43	1.97	4.31	0.52	1.34
	12～24	1.00	2.69	3.13	5.58	1.37	2.05
	24～48	1.12	3.72	2.06	3.38	2.01	2.38
	48～72	0.25	1.13	0.65	0.90	1.16	1.32
	(0～72)	(3.22)	(8.31)	(9.72)	(16.0)	(5.72)	(8.07)
	72～96	0.10	0.30	0.36	0.27	0.65	0.70
	96～120	0.06	0.21	0.22	0.23	0.26	0.30
	120～144	0.05	0.13	0.08	0.09	0.12	0.20
	144～168	0.04	0.07	0.08	0.13	0.08	0.13
	合計	3.47	9.01	10.45	16.70	6.82	9.39
糞	0～24	64.04	37.00	58.82	52.94	26.68	45.03
	24～48	16.13	35.90	23.99	30.10	34.15	25.16
	48～72	3.96	8.73	4.70	8.81	14.30	9.17
	(0～72)	(84.13)	(81.63)	(87.51)	(91.85)	(75.13)	(79.36)
	72～96	0.79	1.72	2.85	1.82	8.30	3.66
	96～120	0.26	1.26	0.88	0.39	2.14	0.96
	120～144	0.10	0.80	0.36	0.12	0.55	0.32
	144～168	0.05	0.10	0.19	0.13	0.27	0.14
	合計	85.33	85.51	91.79	94.30	86.38	84.43
ケージ洗液		0.83	0.78	0.88	1.09	0.65	1.03
排泄物合計*		89.63 (99.7)	95.30 (99.7)	103.12 (99.3)	112.09 (99.4)	93.85 (99.5)	94.85 (99.6)
組織		0.26	0.30	0.69	0.67	0.45	0.41
合計回収率		89.88	95.60	103.80	112.74	94.29	95.26

*：排泄物合計の（　）内の数値は総回収率に対する排泄物合計の割合%。

呼気排泄：単回経口投与した雄からの呼気中放射能の排泄は7.5および150mg/kgとも<2%と少なく、呼気は排泄経路ではないと考えられた。

尿/糞への排泄：150mg/kgの単回投与群では総回収率は89.88%(雄)および95.60%(雌)であった。投与168時間後までにケージ洗液を含め尿および糞に89.63%TAR(雄)および95.30%TAR(雌)が排泄され、尿中への排泄は3.47%TAR(雄)および9.01%TAR(雌)、糞への排泄は85.33%TAR(雄)および85.51%TAR(雌)で、排泄放射能の94%以上が投与後72時間までに排泄された。主要な排泄経路は糞であった。

7.5mg/kgの単回投与群では総回収率は103.80%(雄)および112.74%(雌)であった。投与168時間後までにケージ洗液を含め尿および糞に103.12%TAR(雄)および112.09%TAR(雌)が排泄され、尿中への排泄は10.45%TAR(雄)および16.70%TAR(雌)、糞への排泄は91.79%TAR(雄)および94.30%TAR(雌)で、排泄放射能の94%以上が投与後72時間までに排泄された。主要な排泄経路は糞であった。

150mg/kgの反復投与群では総回収率は94.29%(雄)および95.26%(雌)であった。投与168時間後までにケージ洗液を含め尿および糞に93.85%TAR(雄)および94.85%TAR(雌)が排泄され、尿中への排泄は6.82%TAR(雄)および9.39%TAR(雌)、糞への排泄は86.38%TAR(雄)および84.43%TAR(雌)で、排泄放射能の86%(雄)および92%(雌)が投与後72時間までに排泄された。主要な排泄経路は糞であった。

組織内分布：標識体単回および反復投与168時間後の組織内分布を表6に示す。

投与168時間後の組織内の総残留量はいずれの用量および単回あるいは反復投与に係らず回収率を100とした時、<1.5%で、ほとんど残留は認められなかった。肝臓、皮膚、腸および腸内容物、腎臓ならびに残部体組織における回収放射能は<0.5%で、その他の組織では≦0.01%であった。

表6　標識体単回および反復投与168時間後の組織内分布（%TRR）

試料	採取時期（投与後時間）	単回経口投与				反復経口投与	
		150mg/kg		7.5mg/kg		150mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
組織	血球	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	血漿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01
	肺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
	心臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	脾臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	腎臓	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02
	副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	精巣/卵巣	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	子宮	-	0.00	-	0.00	-	0.00
	筋肉	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	脂肪組織	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	骨髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	膵臓	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
	胃内容物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	胃	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
	腸内容物	0.02	0.04	0.08	0.04	0.11	0.06
	腸	0.00	0.01	0.02	0.02	0.04	0.03
	肝臓	0.08	0.08	0.11	0.04	0.12	0.10
	皮膚	0.02	0.02	0.07	0.05	0.03	0.03
	残部体組織	0.12	0.13	0.39	0.48	0.12	0.14
	合計*	0.25 (0.28)	0.30 (0.31)	0.68 (0.66)	0.67 (0.58)	0.44 (0.47)	0.41 (0.43)
合計回収率		89.88	95.60	103.80	112.74	94.29	95.26

*：組織合計の（　）内の数値は総回収率を100としたときの残留割合%。

組織内分布の経時的推移：最高血漿中濃度(MPC)、1/2 MPC、1/4 MPCおよび1/8 MPC時に相当する時点における組織内分布を検討した結果を表7（高用量150mg/kg）および8（低

用量7.5mg/kg）に示す。

高用量群（表7）において、MPC、1/2 MPC、1/4 MPCおよび1/8 MPCは雄では16、48、72および96時間、雌では16、56、80および104時間に相当した。血漿中の濃度はこれらの屠殺時点で、雄は14.52、8.90、1.06および1.78 μg Eq/gで最後の2時点の変動が大きく(1.06±0.99および1.78±1.75 μg Eq/g)予想通りの減衰を示さなかった。雌では23.40、9.27、3.93および1.46 μg Eq/gと漸減した。組織内濃度の高い組織は、消化管およびその内容物を除き、肝臓、脂肪、副腎および甲状腺で、濃度はMPCで雄/雌でそれぞれ38.13/72.27、33.42/70.80、18.44/53.06および17.02/52.68 μg Eq/gあった。濃度の低い組織は、雄では骨、骨髄および筋肉で、濃度は1.42～4.22 μg Eq/gの範囲、雌では骨、筋肉および血球で濃度は2.55～9.81μg Eq/gの範囲にあった。その後、雄では1/4MPCまでは漸減し、個体間の変動が大きく1/8MPCでは1/4MPC時の濃度より増加した臓器も見られ、雌では1/8MPCまで漸減した。1/8MPCで濃度が高い組織は、雄では肝臓、甲状腺および腎臓で2.79～7.07 μg Eq/g、低い組織は骨、脳、筋肉および精巣で0.16～0.33 μg Eq/gの範囲にあった。雌で濃度が高い組織は肝臓、腎臓、甲状腺および血球で1.53～6.17 μg Eq/g、低い組織は脳、骨、脂肪および筋肉で0.13～0.26 μg Eq/gの範囲にあった。

表7　高用量(150mg/kg)単回経口投与後の組織内分布（μg Eq/g）の推移

組織	投与後時間							
	雄				雌			
	16 MPC	48 1/2 MPC	72 1/4 MPC	96 1/8 MPC	16 MPC	56 1/2 MPC	80 1/4 MPC	104 1/8 MPC
血球	4.60	3.66	0.99	1.30	7.81	3.39	2.22	1.53
血漿	14.52	8.90	1.06	1.78	23.40	9.27	3.93	1.46
肺	8.74	3.12	0.66	0.85	21.86	4.16	1.75	0.79
心臓	9.32	2.75	0.60	0.81	23.51	2.95	1.42	0.68
脾臓	5.03	1.40	0.47	0.51	13.30	1.42	0.75	0.46
腎臓	12.60	7.06	2.88	3.06	24.62	5.36	3.26	2.26
副腎	18.44	2.92	1.05	1.05	53.06	3.19	1.52	0.90
精巣/卵巣	4.68	1.33	0.26	0.33	36.78	2.95	1.24	0.67
子宮					15.71	2.68	1.29	0.68
筋肉	4.22	0.85	0.25	0.27	9.81	0.82	0.41	0.19
脳	4.68	0.55	0.14	0.16	14.75	0.43	0.22	0.13
脂肪組織	33.42	1.48	0.29	0.43	70.80	1.69	0.50	0.26
骨	1.42	0.57	0.25	0.25	2.55	0.45	0.25	0.20
骨髄	4.13	1.34	0.78	0.67	16.82	1.54	1.16	1.12
甲状腺	17.02	5.97	1.98	2.79	52.68	6.70	3.81	2.50
膵臓	11.56	2.64	0.58	0.66	38.62	1.94	0.79	0.37
胃内容物	798.28	0.48	0.27	0.56	7731.15	4.39	42.29	0.68
胃	142.92	5.89	1.06	0.74	369.21	3.99	1.79	4.05
腸内容物	843.01	252.63	26.77	11.19	1055.76	613.79	168.81	14.59
腸	84.40	23.08	1.52	1.66	188.36	42.56	16.78	2.08
肝臓	38.13	18.34	7.94	7.07	72.27	21.68	11.51	6.17
皮膚	6.26	1.92	0.68	0.67	15.53	2.02	0.98	0.47
残部体組織	9.43	2.17	0.48	0.53	18.05	5.16	1.24	0.68

7.5mg/kg群(表8)においてMPC、1/2 MPC、1/4 MPCおよび1/8 MPCは雄で1、8、28および48時間、雌で1、20、28および48時間に相当した。血漿中の濃度はこれらの屠殺時点で、雄は2.28、2.00、0.52および0.12 µg Eq/gで、雌では2.15、0.75、0.62および0.22 µg Eq/gと漸減した。消化管およびその内容物を除き、組織内濃度の高い組織はMPCで肝臓、膵臓(雄)、副腎および甲状腺で、濃度はMPCで雄/雌でそれぞれ11.93/13.74、5.91(雄)、13.59/21.03および9.91/10.65µg Eq/gあった。濃度の低い組織は、雄では骨、血球および残部体組織で、濃度は0.83〜1.72 µg Eq/gの範囲、雌では骨、子宮および血球で濃度は0.85〜1.95 µg Eq/gの範囲にあった。1/8MPCで濃度が高い組織は、雄では肝臓および甲状腺で0.37〜0.57 µg Eq/g、低い組織は骨、脳、筋肉および精巣で0.01〜0.03 µg Eq/gの範囲にあった。雌で濃度が高い組織は脂肪、肝臓、甲状腺および副腎で0.48〜0.90 µg Eq/g、低い組織は骨、脳および筋肉で0.04〜0.07 µg Eq/gの範囲にあった。

表8　低用量（7.5mg/kg）単回経口投与後の組織内分布（μg Eq/g）の推移

組織	投与後時間							
	雄				雌			
	1 MPC	8 1/2 MPC	28 1/4 MPC	48 1/8 MPC	1 MPC	20 1/2 MPC	28 1/4 MPC	48 1/8 MPC
血球	1.02	0.74	0.21	0.10	1.29	0.34	0.28	0.12
血漿	2.28	2.00	0.52	0.12	2.15	0.75	0.62	0.22
肺	3.98	1.55	0.25	0.08	6.13	0.80	0.69	0.18
心臓	4.40	1.61	0.20	0.06	5.10	0.89	0.80	0.17
脾臓	2.39	0.90	0.13	0.05	3.10	0.44	0.40	0.11
腎臓	4.98	2.48	0.43	0.17	5.80	1.11	0.96	0.30
副腎	13.59	3.88	0.33	0.17	21.03	2.16	2.93	0.52
精巣/卵巣	1.94	0.78	0.10	0.03	6.61	1.57	1.65	0.44
子宮					1.95	0.68	0.49	0.16
筋肉	1.99	0.85	0.08	0.03	2.51	0.38	0.40	0.07
脳	2.96	0.77	0.03	0.01	4.45	0.40	0.37	0.06
脂肪組織	4.80	6.93	0.36	0.06	6.82	5.47	4.09	0.90
骨	0.83	0.24	0.05	0.03	0.85	0.10	0.09	0.04
骨髄	2.61	1.05	0.18	0.11	3.23	0.52	0.75	0.23
甲状腺	9.91	2.55	0.50	0.37	10.65	1.06	1.68	0.48
膵臓	5.91	2.50	0.19	0.08	9.30	1.17	1.20	0.28
胃内容物	119.07	55.68	0.35	0.04	263.66	27.04	1.59	0.06
胃	34.15	11.47	0.25	0.08	33.25	1.41	1.16	0.29
腸内容物	34.46	107.21	42.56	7.52	42.26	62.10	70.12	13.32
腸	9.51	12.09	3.32	1.02	12.23	6.19	6.23	2.04
肝臓	11.93	5.69	1.32	0.57	13.74	2.51	2.33	0.85
皮膚	2.41	1.01	0.13	0.05	4.09	0.70	0.60	0.11
残部体組織	1.72	0.97	0.22	0.06	3.79	1.15	1.53	0.13

胆汁排泄および生物学的利用率（表 9）；

表 9　投与 72 時間後までの排泄パターンの比較

試料採取時期（投与後時間）		単回経口投与			
		高用量(150mg/kg)		低用量(7.5mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌
尿	0～24	0.89	1.21	0.91	7.42
	24～48	1.92	1.46	5.63	11.25
	48～72	0.28[a]	0.27	4.95	1.93
	計	3.08	2.94	11.49	20.60
糞	0～24	6.11	1.72	0.59	1.08
	24～48	12.37	11.72	2.05	1.10[c]
	48～72	0.35	4.16[a]	0.64[c]	2.83
	計	18.83	16.22	3.29	5.01
ケージ洗液		0.70	0.23	2.13	0.70
尿/糞排泄計		22.61	19.39	16.91	26.31
胆汁	0～3	1.80	1.25	11.77	2.62
	3～6	3.46	1.50	6.81	3.67
	6～9	3.88	1.95	4.50	2.60
	9～12	3.65	2.82	3.89	3.02
	12～15	4.28	3.88	2.78	4.29
	15～18	5.18	4.54	2.96	4.09
	18～21	5.05	4.84	3.45	4.41
	21～24	5.60	5.19	3.75	3.68
	24～27	5.54	5.26	2.99	3.16
	27～30	5.01	4.11	3.06[a]	3.08[c]
	30～33	4.12	5.25	2.42[a]	4.08[c]
	33～36	3.74	4.84	1.78[a]	3.54[c]
	36～39	2.67	4.55	1.35[a]	2.75[c]
	39～42	1.76	3.39	0.89[a]	1.81
	42～45	1.10	2.00	0.76[a]	1.44
	45～48	1.32[a]	1.26	0.43[a]	1.16
	48～51	0.71[a]	0.89	0.34[a]	1.03
	51～54	0.73[a]	1.45	(0.76)	1.91[c]
	54～57	0.23[b]	2.74[a]	(0.43)	2.05[c]
	57～60	0.31[b]	1.69[a]	(0.23)	2.32[c]
	60～63	−	0.95[a]	(0.25)	2.40[c]
	63～66	−	0.51[a]	(0.16)	1.76
	66～69	−	0.29[a]	(0.13)	1.66
	69～72	−	0.13[a]	(0.10)	0.39
	合計	58.86	63.19	53.93(55.97)	55.80
組織	胃内容物	4.64	3.34	5.73	4.90
	胃	0.83	0.13	0.57	0.18
	腸内容物	7.81	2.01	2.15	1.17
	腸	0.15	0.06	0.17	0.14
	胃腸管計	13.43	5.54	8.62	6.39
	残部体組織	2.21	0.95	3.88	2.99
	合計	15.64	6.49	12.50	9.38
合計回収率		97.11	89.06	80.34(82.40)	91.48
生物学的利用率		64.86	67.32	68.42	80.09

供試動物数：7.5mg/kg 群雌は 4 例、その他は 3 例。　－：胆汁が得られなかった。
[a]:2/3 例の平均値　[b]：1/3 例の値　[c]:3/4 例の平均値
( )内の数値は 1/3 例の値。報告書の平均値に記載がなく、高用量の記載と整合性を取るために申請者が記載した。

投与72時間後までの150mg/kg群における総回収率は97.11%(雄)および89.06%(雌)であった。胆汁経由の合計排泄率は58.86%TAR(雄)および63.19%TAR(雌)で、3時間ごとの胆汁排泄率は雄では投与48時間後まで、雌では投与60時間後まで(48～51時間の0.89%TARを除き)は1%TAR以上が排泄され、その後は漸減した。投与72時間後までの尿中の排泄率は3.08%TAR(雄)および2.94%TAR(雌)、糞中の排泄率は18.83%TAR(雄)および16.22%TAR(雌)であった。胃腸管中の残留放射能はその内容物を含め13.43%TAR(雄)および5.54%TAR(雌)であった。

投与72時間後までの7.5mg/kg群における総回収率は80.34%(雄)および91.48%(雌)であった。胆汁経由の合計排泄率は50.92%TAR(雄)および55.80%TAR(雌)で、3時間ごとの胆汁排泄率は雄では投与39時間後まで、雌では投与69時間後までは1%TAR以上が排泄され、その後は漸減した。投与72時間後までの尿中の排泄率は11.49%TAR(雄)および20.60%TAR(雌)、糞中の排泄率は3.29%TAR(雄)および5.01%TAR(雌)であった。胃腸管中の残留放射能はその内容物を含め8.62%TAR(雄)および6.39%TAR(雌)であった。

胆汁、尿、ケージ洗液および残部体組織中の放射能から算出した本検体の生物学的利用率は150mg/kg群で約65%TAR(雄)および67%TAR(雌)、7.5mg/kg群で約68%TAR(雄)および80%TAR(雌)であった。

まとめ

^{14}C-BAS 700 Fを経口投与し、血中濃度（単回5、50および500mg/kg）、吸収/排泄（単回7.5および150mg/kg、反復150mg/kg）、MPC(最高血漿中濃度)、1/2 MPC、1/4 MPCおよび1/8 MPCにおける組織内分布および胆汁排泄（単回7.5および150mg/kg）について検討した。

経口投与した^{14}C-BAS 700 Fは消化管から速やか（大部分は投与後72時間以内）に吸収され、低用量(7.5mg/kg)では糞中の排泄より尿中排泄が少なく、高用量(150mg/kg)ではさらに尿中排泄が少なくなった。

胆汁、尿、ケージ洗液および残部体組織中の放射能に基づく生物学的利用率は、150mg/kg群で約65%TAR(雄)および67%TAR(雌)、7.5mg/kg群で約68%TAR(雄)および80%TAR(雌)であった。

AUCは用量が10倍(5から50mg/kg)増加した場合、雄では約10倍、雌では約15倍、さらに用量を10倍増加(50から500mg/kg)した場合、雄で約10倍、雌で約11倍となり、程度の差があるにしても内部暴露に性依存性がなく、用量に相関していることを示唆している。

AUC-用量関連性はほぼ直線関係があったが、組織内分布実験では組織内の残留放射能と投与量との間に用量が20倍の増加(7.5mg/kgと150mg/kg)したのに対して、組織内濃度の比は20倍よりも低かった。

高用量の反復経口投与による代謝動態の顕著な変動は単回経口投与に比し認められなかった。

1-2. ^{14}C -標識検体のラットにおける生体内代謝試験 (資料 代-A2)

試験機関：

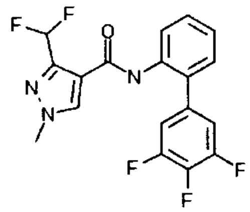
(GLP対応)

報告書作成年：

供試化合物

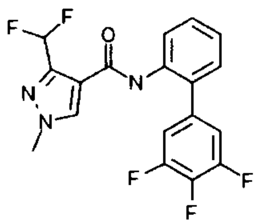
構造式；

-^{14}C標識体： を^{14}Cで標識した標識体 (P-標識体と称する)



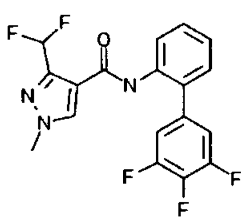
*C：^{14}C標識部位

-U-^{14}C-標識体： を^{14}Cで均一に標識した標識体 (A-標識体と称する)



*C：^{14}C標識部位

-N-および -N-標識体：分子中のすべてのNを^{15}Nで標識した標識体 (N-標識体と称する)



*N：^{15}N標識部位

化学名：3-(ジフルオロメチル) -1-メチル-*N*-(3',4',5'-トリフルオロビフェニル-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド(IUPAC)

略　称	P-標識体	A-標識体	N-標識体
比放射能(MBq/mg)			
放射化学的純度(%)	99.8	97.1	該当なし*
化学的純度(%)	99.0	92.7	97.8

*：^{15}Nは安定同位体のため

非標識体：化学的純度 99.7%

供試動物：ウィスター系Crl:WI (Han)[1]ラット雌雄、1群雌雄4匹、投与時約8週齢以上

試験方法：

投与；A-標識体は^{15}N-標識体あるいは非標識体と混合して、P-標識体は非標識体と混合して用いた。検体に0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液を加え、さらに1% Cremophor[2]を加え混合した後、定容し、最終投与液とした。低用量は7.5mg/kg、高用量は150mg/kgとし、強制経口投与した。

実験群/投与量：実験群および分析に使用した試料の由来を表1および2に示す。

表1の実験群の分析試料は動態試験（資料　代A1）から得た尿および糞（群B、C、D）および胆汁（群R、S）試料を使用し、尿、糞および胆汁中の代謝物のパターンの分析に用いた。

表1　実験群および分析に使用した試料の由来（代-A1の実験で得られた試料を使用）

実験群	B		D		C		R[1)]		S[2)]		
	（実験No.5）		（実験No.4）		（実験No.6）		（実験No.10）		（実験No.9）		
性別	雄 (BM)	雌 (BF)	雄 (DM)	雌 (DF)	雄 (CM)	雌 (CF)	雄 (RM)	雌 (RFW)	雄 (SM)	雌 (SF)	雌 (SFW)
設定投与量 (mg/kg)	低用量 7.5		高用量 150		高用量 150		低用量 7.5		高用量 150		
実投与量 (mg/kg)	7.9	8.2	152.8	157.5	149.6	155.1	7.7	8.3	153.8	163.3	155.3
投与放射能 (MBq/ﾗｯﾄ)	0.48	0.34	1.68	1.20	2.18	1.53	1.03	1.01	1.11	1.40	1.20
投与方法	単回経口		単回経口		反復経口		単回経口		単回経口		
標識体[3)]	A+N-標識体		A-標識体		A-標識体		A+N-標識体		A+N-標識体		
投与回数	1		1		14+1 (^{14}C)		1		1		
動物数[4)]	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/3	4/4	4/3	4/1	4/2
実験期間	7日		7日		21日		72時間		72時間		
採取分析用試料	尿/糞						胆汁				
試料採取時期	尿：投与6、12および24時間、以降24時間毎に168時間後まで採取 糞：投与24時間毎に168時間後まで採取						胆汁：3時間毎に可能な場合投与72時間後まで採取				

1)：検体投与に関連のない死亡が認められ、雌では再実験をしRFWとした。
2)：検体投与に関連のない死亡、胆汁の流量が不十分または胃腸管中の放射能が高いために、2実験を行い、SFおよびSFWとし、すべての動物の試料をプールしなかった。
3)：標識体は非標識体で希釈した。
4)：投与動物数/代謝実験に使用した動物数

表2の実験は代謝物の単離および同定用に多量の試料を得るために、A-あるいはP-標識体を投与（群DX）し、得た尿および糞試料から代謝物の単離および同定を行い、さらに代謝物のパターンの分析にも用いた。また肝臓、腎臓、血漿および脂肪中の代謝パター

1：報告書に明示されていないが、代A-1由来の試料を使用していることからCrl:WI (Han)を記載した。
2：ﾎﾟﾘｴﾄｷｼ化ﾋﾏｼ油

ンの分析にはP-標識体の7.5または150mg/kgを投与し、それぞれ血漿中の最高濃度と推定される投与1時間後または16時間後に屠殺して、試料を採取した。採血は尾側大静脈から行った。

表2　新たに実施した追加実験群で得た試料

実験群/性別	DX		DX		V		W	
	雄 (DXLAM)	雌 (DXLAF)	雄 (DXLPM)	雌 (DXLPF1)	雄 (VLPM)	雌 (VLPF)	雄 (WLPM)	雌 (WLPF)
設定投与量 (mg/kg)	高用量 150		高用量 150		低用量 7.5		高用量 150	
実投与量 (mg/kg)	148.7	150.5	151.3	150.7	8.0	7.7	148.3	152.5
比放射能 (dpm/μg)	57812		49965	49336	59759		45165	
投与方法	単回経口		単回経口		単回経口		単回経口	
標識体[1]	A+N -標識体		P -標識体		P-標識体		P-標識体	
投与回数	1		1		1		1	
動物数	4	4	10	9	4	4	4	4
実験期間	7日		7日		1時間		16時間	
採取分析用試料	尿/糞				肝臓、腎臓、血漿、脂肪			
試料採取時期	投与24、48、72、96および168時間後に採取				投与1および16時間後に採取			

1)：標識体は非標識体で希釈した。

分析方法；

総残留放射能(TRR)の測定；各試料は以下のようにして、液体試料(尿、血漿および胆汁)はシンチレーションカクテルを添加後、液体シンチレーションカウンター(LSC)で計測した。また、抽出操作時の液体試料は直接、固体試料および抽出残渣は燃焼法により発生した$^{14}CO_2$を捕集し、LSCで液体試料と同様にして放射能を計測した。

尿：性別および採取時期別にプールした。

糞：B、C、D群の糞は水で糞を均質化した。TRRはメタノール抽出液および抽出残渣の放射能から算出した。群DXの糞は性別および採取時期別にプールし、糞はドラフト中で少なくとも一晩乾燥し、ミルで均質化した後、燃焼法でTRRを計測した。

ケージ洗液：ケージ洗液中の放射能は<2%TARであったので、代謝物の分析はしなかった。

血液、腎臓、肝臓および脂肪（群VおよびW)：性別にプールし、血液は血漿と血球に分離した。肝臓および腎臓はブレンダーで均質化した後、燃焼法でTRRを計測した。

胆汁：性別、用量別に投与後0～12、12～24、24～36、36～48、48～60および60～

72 時間ごとにプールした。S 群(雌)の場合、再実験で得られた値(SFW)を用いた。

脂肪：溶解剤を加えてブレンダーで均質化し、少なくとも一晩静置後、LSC で放射能を計測した。

代謝物のパターン分析および単離・同定：各試料を以下のように直接または抽出後、HPLC 法で代謝物のプロフィールを分析した。各ピークの帰属は同定代謝物の保持時間の比較および LC-MS で分析した試料のパターンの比較で行った。また、一部の主要なピークについては、^{14}C-MS クロマトグラムの代謝物の分離に基づいて推定した。一部代謝物は HPLC で分離せず、一つのピークとして溶離した。したがって、分離定量はできなかった。

尿：全試験群の尿試料について、代謝物のパターンは直接 HPLC 法(LC01 および LC04)で分析した。代謝物の同定は群 DX 雄(P-標識体)の 0～24 時間尿、群 DX 雌(P-標識体)の 24～48 時間尿を用いて、直接 LC-MS および LC-MS/MS で分析した。

糞(群 B、C、D、DX)：MeOH で 3 回抽出し、抽出液はプールし、濃縮した。代謝物のパターンを得るために、群 B、C および D の濃縮液は (50 : 50)に溶解し、ラジオ-HPLC 法 (LC01 および LC05) に供した。群 DX についてはプール濃縮液を水で希釈した後、上記と同じ方法で分析した。代謝物の同定は群 DX 雌(P-標識体)の 24～48 時間試料を用いて LC-MS および LC-MS/MS 分析に供した。

代謝物の単離は抽出液を乾固近くまで濃縮後、 (1 : 3)に溶解し HPLC 法(LC06)で保持時間約 52.9～53.9 分の画分を分取した。この画分を少量に濃縮後 HPLC 法(LC05)に供し、画分 1(ピーク 48.1 分)および画分 2(ピーク 49.9 分)を分取し、NMR(同定に利用できる結果は得られなかった)および LC-MS 分析に供した。しかし、LC05 では代謝物を分離できなかったので、HPLC 法(LC07)に供し、2 成分(代謝物 F008 および F016)を分離できた。この成分比率からこれらの代謝物の濃度を算出した。

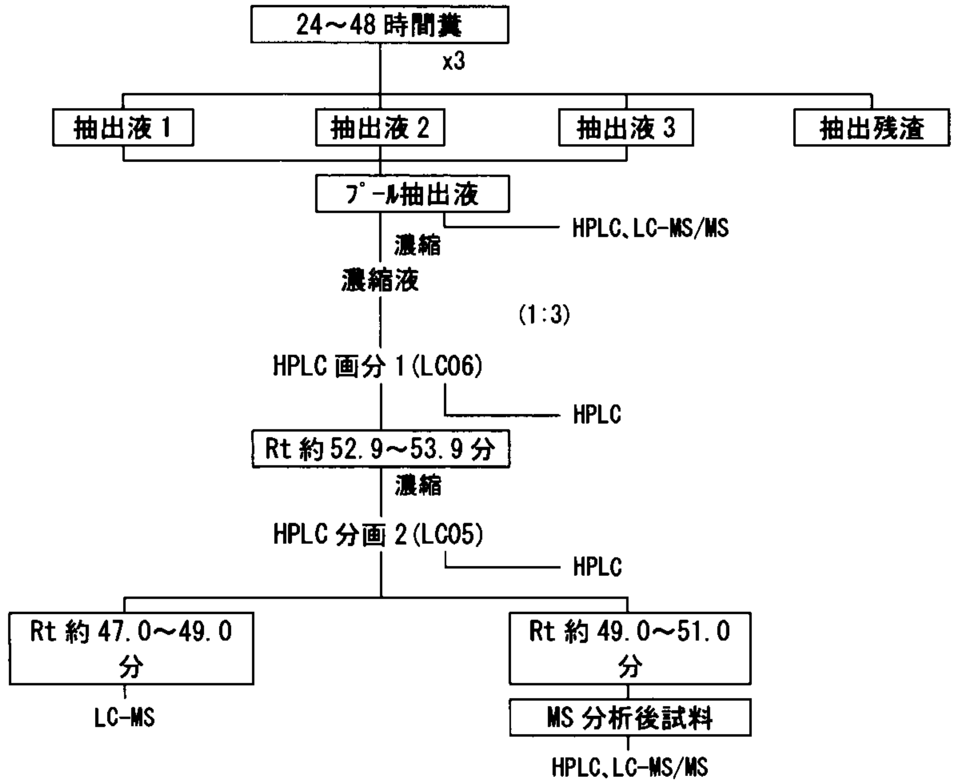
群 DX 雌(P-標識体)の 24～48 時間糞の代表的抽出法および同定方法をスキーム 1 に示す。

胆汁：群 R および S の試料について、代謝物のパターンは直接 HPLC 法(LC01 および LC04)で分析した。代謝物の同定は群 R 雄(A-標識体)の 24～36 時間試料を用いて、直接 LC-MS および LC-MS/MS で分析した。

肝臓、腎臓および脂肪(群 V および W)：雌雄の均質化肝臓試料を用いて、MeOH で 3 回抽出し、抽出液はプールし、濃縮した。代謝物のパターンを得るために、濃縮液は (50 : 50)に溶解し、ラジオ-HPLC 法 (LC01 および LC05) に供した。

代謝物の同定は、肝臓は群 W 雄(P-標識体)および腎臓は群 W 雌(P-標識体)の抽出液を濃縮後、 (50:50)に溶解し、LC-MS および LC-MS/MS 分析(LC05)に供した。脂肪は群 W 雌(P-標識体)の抽出液を水で希釈し、LC-MS および LC-MS/MS 分析(LC01)に供した。

スキーム1：群DX雌(P-標識体)の24～48時間糞の代表的抽出法および同定方法



血漿(群VおよびW)：代謝物のパターンを得るために、プール血漿を直接、ラジオ-HPLC(LC01)で分析した。さらに、血漿とアセトニトリルを混合し0℃でしばらく静置した後、遠心分離して上清を取り、ラジオ-HPLC(LC5)で分析した。代謝物の同定は群W雌(P-標識体)の血漿を用いて、直接LC-MSおよびLC-MS/MS(LC01)で分析した。

HPLC分析法：溶離液として、いずれの分析法とも下記の溶媒系を用いた。

A：水/アセトニトリル/ギ酸(950/50/1)

B：アセトニトリル/ギ酸(1000:1)

LC01法：代謝物のプロフィール、定量（尿、血漿および胆汁）および同定の確認(糞、肝臓、腎臓および脂肪)分析に用いた。

カラム：Luna Phenyl-Hexyl (Phenomenex)

前置カラム：カートリッジ(Phenyl-Hexyl)

流速(mL/分)：1.0

グラジエント：	時間	0	60	65	70	70.5	75
	%B	0	60	100	100	0	0

LC04法：代謝物のプロフィールの比較および同定の確認（尿および胆汁）分析に用

いた。

カラム：Luna PFP(2)(Phenomenex)
前置カラム：カートリッジ(PFP(2)
流速(mL/分)：1.0

グラジエント：時間	0	70	75	80	80.5	85
%B	5	50	100	100	5	5

LC05法：代謝物のプロフィール、定量(糞、肝臓、腎臓および脂肪)、同定の確認（血漿）分析に用いた。

カラム：Luna PFP(2)(Phenomenex)
前置カラム：カートリッジ(PFP(2)
流速(mL/分)：1.0

グラジエント：時間	0	45	48	58	59	65	66	73
%B	30	40	70	70	100	100	30	30

LC06法：代謝物の分画および代謝物の単離に用いた。

カラム：Luna Phenyl-Hexyl (Phenomenex)
前置カラム：カートリッジ(Phenyl-Hexyl)
流速(mL/分)：4.0

グラジエント：時間	0	60	65	70	70.5	75
%B	0	60	100	100	0	0

LC07法：代謝物F008およびF016の分離に用いた。

カラム：ODSAQ(YMC Pack)
前置カラム：カートリッジ(C18)
流速(mL/分)：1.0

グラジエント：時間	0	34.5	35	39	39.5	50	51	56	57	65
%B	35	35	20	20	50	50	100	100	35	35

結　果：

放射能の回収率・排泄率；単回および反復経口投与後、排泄の経時的推移を表3に示す。

回収率：群B、CおよびDでは投与放射能（TAR）の約90～113%で良好であったが、群DXでは約84～92%TARとやや低かった。

排泄率：群B､CおよびDの大部分の放射能は糞から排泄され(84～94%TAR)、尿中の排泄(3～17%TAR)は少なかった。この排泄パターンは群DXでも同様で、糞から77～82%TAR(A-標識体)および81～86%TAR(P-標識体)が排泄され、尿中の排泄は4～6%TAR(A-標識体)および4～9%TAR(P-標識体)と少なかった。

排泄に性差は認められなかった。

表3　単回および反復経口投与後、排泄の経時的推移(%TAR)

試料	採取時期（投与後時間）	群（投与方法、投与量　mg/kg、使用標識体）									
		単回経口		反復経口		単回経口					
		群B*　7.5		群C*　150		群D*　150		群DX　150		群DX　150	
		A-標識体		A-標識体		A-標識体		P-標識体		A-標識体	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0～6	1.91	1.83	0.66	0.98	0.29	0.34				
	6～12	1.97	4.31	0.52	1.34	0.56	0.43	2.64	4.36	2.27	2.23
	12～24	3.13	5.58	1.37	2.05	1.00	2.69				
	24～48	2.06	3.38	2.01	2.38	1.12	3.72	1.01	2.59	1.36	2.88
	48～72	0.65	0.90	1.16	1.32	0.25	1.13	0.20	0.61	0.39	0.96
	72～96	0.36	0.27	0.65	0.70	0.10	0.30	0.18	0.54	0.16	0.21
	96～120	0.22	0.23	0.26	0.30	0.06	0.21				
	120～144	0.08	0.09	0.12	0.20	0.05	0.13	0.16	0.50	0.09	0.19
	144～168	0.08	0.13	0.08	0.13	0.04	0.07				
	合計	10.45	16.70	6.82	9.39	3.47	9.01	4.20	8.59	4.27	6.47
糞	0～24	58.82	52.94	26.68	45.03	64.04	37.0	47.36	30.04	50.36	25.85
	24～48	23.99	30.10	34.15	25.16	16.13	35.90	29.58	37.19	23.58	34.86
	48～72	4.70	8.81	14.30	9.17	3.96	8.73	6.85	9.37	6.29	12.43
	72～96	2.85	1.82	8.30	3.66	0.79	1.72	1.68	2.94	1.48	2.56
	96～120	0.88	0.39	2.14	0.96	0.26	1.26				
	120～144	0.36	0.12	0.55	0.32	0.10	0.80	0.87	1.27	0.70	1.33
	144～168	0.19	0.13	0.27	0.14	0.05	0.10				
	合計	91.79	94.30	86.38	84.43	85.33	85.51	86.34	80.8	82.42	77.04
ケージ洗液		0.88	1.09	0.65	1.03	0.83	0.78	1.69	0.93	0.19	0.46
排泄物合計		103.12	112.09	93.85	94.85	89.63	95.30	92.23	90.32	86.88	83.97
カーカス		0.39	0.48	0.12	0.14	0.12	0.13				
合計回収率		103.51	112.57	93.97	94.99	89.75	95.43				

*：代-A1に基づく

胆汁排泄（表4）；低用量（群R 7.5mg/kg）では50.9%TAR（雄）および55.8%TAR（雌）、高用量（群S 150mg/kg）では58.9%TAR（雄）および63.2%TAR（雌）が胆汁から排泄された。

表4　胆汁排泄(%TAR)

試料	採取時期(投与後時間)	群(投与方法、投与量mg/kg、使用標識体)					
		単回経口		単回経口			
		群R　7.5		群S[1] 150			
		A+N-標識体		A+N-標識体			
		雄	雌	雄	雌(SF)	雌(SFW)	雌(平均)
胆汁	0-3	11.77	2.62	1.80	1.20	1.28	1.25
	3-6	6.81	3.67	3.46	1.22	1.64	1.50
	6-9	4.50	2.60	3.88	1.53	2.16	1.95
	9-12	3.89	3.02	3.65	2.02	3.22	2.82
	12-15	2.78	4.29	4.28	3.20	4.23	3.88
	15-18	2.96	4.09	5.18	4.58	4.53	4.54
	18-21	3.45	4.41	5.05	5.47	4.52	4.84
	21-24	3.75	3.68	5.60	5.53	5.03	5.19
	24-27	2.99	3.16	5.54	5.75	5.02	5.26
	27-30	3.06[a]	3.08[c]	5.01	0.65	5.85	4.11
	30-33	2.42[a]	4.08[c]	4.12	3.18	6.29	5.25
	33-36	1.78[a]	3.54[c]	3.74	1.95	6.28	4.84
	36-39	1.35[a]	2.75[c]	2.67	1.37	6.14	4.55
	39-42	0.89[a]	1.81	1.76	0.97	4.60	3.39
	42-45	0.76[a]	1.44	1.10	0.69	2.66	2.00
	45-48	0.43[a]	1.16	1.32[a]	0.43	1.68	1.26
	48-51	0.34[a]	1.03	0.71[a]	0.27	1.20	0.89
	51-54	0.76	1.91[c]	0.73[a]	0.08	2.14	1.45
	54-57	0.43	2.05[c]	0.23[b]	-	2.74[a]	2.74[a]
	57-60	0.23	2.32[c]	0.31[b]	-	1.69[a]	1.69[a]
	60-63	0.25	2.40[c]	-	-	0.95[a]	0.95[a]
	63-66	0.16	1.76	-	-	0.51[a]	0.51[a]
	66-69	0.13	1.66	-	-	0.29[a]	0.29[a]
	69-72	0.10	0.39	-	-	0.13[a]	0.13[a]
	合計	55.97	62.91	60.14	40.09	74.75	65.28

[1]:検体投与に関連のない死亡、または胃腸管中の放射能が高いために、2実験を行い、SF(1例)およびSFW(2例)とした。実験SFWのプール試料を用い、代謝物の定量および同定を行った。
供試動物数：7.5mg/kg群雌は4例、その他は3例。 -：胆汁が得られなかった。
[a]:2/3例の平均値 [b]：1/3例の値 [c]:3/4例の平均値
SF群は1例、SFW群は2例の平均値。

最高血漿中濃度時の組織内分布；P-標識体を用いた低用量(群V)および高用量(群W)を投与後の最高血漿中濃度時(それぞれ、投与1および16時間後)における肝臓、腎臓、脂肪および血漿中の組織内残留を表5に示す。

群V(7.5mg/kg)における組織内の投与量に対する残留放射能は肝臓(5.26～5.32%TAR)で最も多く、血漿(0.19～0.22%TAR)で最も少なく、腎臓では0.43～0.63%TAR、脂肪では0.46～2.78%TARであった。群W(150mg/kg)では投与量に対する残留割合は群Vよりも少なく、肝臓で1.30～1.63%TAR、腎臓で0.09～1.14%TAR、脂肪で0.39～1.78%TAR、血漿で0.04～0.16%TARであった。組織内残留は脂肪で雌の方が高かったが、その他の

組織では雌雄間に顕著な差は認められなかった。

表5　最高血中濃度時（投与1または16時間後）の組織内分布（%TARおよびμg-Eq/g）

試料	投与群/設定用量							
	単回経口				単回経口			
	群V　7.5mg/kg				群W　150mg/kg			
	P-標識体/投与1時間後採取				P-標識体/投与16時間後採取			
	雄		雌		雄		雌	
	%TRR	μg-Eq/g	%TRR	μg-Eq/g	%TRR	μg-Eq/g	%TRR	μg-Eq/g
肝臓	5.32	12.216	5.26	12.976	1.30	51.768	1.63	70.930
腎臓	0.43	5.299	0.63	7.150	0.09	19.567	0.14	30.017
脂肪	0.46	3.367	2.78	5.908	0.39	52.061	1.78	109.598
血漿	0.19	2.250	0.22	1.690	0.04	13.275	0.16	23.232

抽出性；糞および組織からの放射能の抽出性について、それぞれ表6および7に示す。

糞からの放射能の抽出性（表6）：群B、C、D（A-標識体）およびDX（A-およびP-標識体）から75～106%TRRの放射能が　　　　で抽出された（投与後96時間以降の試料では残留放射能は少量であり、考慮しなかった）。

組織からの放射能の抽出性（表7）：群VおよびWの肝臓から　　　　で81～100%TRR、腎臓から93～102%TRR、脂肪から100～108%TRRが抽出された。

抽出残渣の放射能は少なく、これ以上の分析は必要がなく、実施しなかった。抽出性に性差は認められなかった。

表6　群BおよびDの糞からの放射能の抽出性

試料	群 性別 標識体	採取時期 (処理後 時間)	TRR mg/kg %TAR %TRR	抽出 mg/kg %TAR %TRR	抽出残渣 mg/kg %TAR %TRR	回収率 mg/kg %TAR %TRR
糞	群B 雄 低用量 A-標識体	0～24	45.282 58.82 100.0	35.729 46.41 78.9	9.553 12.41 21.1	45.282 58.82 100.0
		24～48	22.748 23.99 100.0	18.733 19.76 82.4	4.014 4.23 17.6	22.748 23.99 100.0
		48～72	4.370 4.70 100.0	3.661 3.94 83.8	0.709 0.76 16.2	4.370 4.70 100.0
		72～96	2.881 2.85 100.0	2.401 2.38 83.3	0.480 0.47 16.7	2.881 2.85 100.0
		96～120	0.763 0.88 100.0	0.626 0.72 82.1	0.137 0.16 17.9	0.763 0.88 100.0
		120～144	0.322 0.36 100.0	0.239 0.27 74.1	0.083 0.09 25.9	0.322 0.36 100.0
	群B 雌 低用量 A-標識体	0～24	32.046 52.94 100.0	28.105 46.43 87.7	3.941 6.51 12.3	32.046 52.94 100.0
		24～48	24.796 30.10 100.0	22.001 26.71 88.7	2.795 3.39 11.3	24.796 30.10 100.0
		48～72	5.812 8.81 100.0	5.295 8.03 91.1	0.517 0.78 8.9	5.812 8.81 100.0
		72～96	1.090 1.82 100.0	1.001 1.67 91.9	0.088 0.15 8.1	1.090 1.82 100.0
		96～120	0.285 0.39 100.0	0.258 0.35 90.4	0.027 0.04 9.6	0.285 0.39 100.0
糞	群D 雄 高用量 A-標識体	0～24	898.670 64.04 100.0	829.977 59.14 92.4	68.693 4.90 7.6	898.670 64.04 100.0
		24～48	318.719 16.13 100.0	249.047 12.60 78.1	69.672 3.53 21.9	318.719 16.13 100.0
		48～72	61.012 3.96 100.0	51.597 3.35 84.6	9.415 0.61 15.4	61.012 3.96 100.0
		72～96	9.591 0.79 100.0	7.944 0.65 82.8	1.647 0.14 17.2	9.591 0.79 100.0
	群D 雌 高用量 A-標識体	0～24	471.367 37.00 100.0	442.854 34.76 94.0	28.513 2.24 6.0	471.367 37.00 100.0
		24～48	562.903 35.90 100.0	470.433 30.00 83.6	92.470 5.90 16.4	562.903 35.90 100.0
		48～72	105.970 8.73 100.0	87.401 7.20 82.5	18.570 1.53 17.5	105.970 8.73 100.0
		72～96	22.021 1.72 100.0	18.929 1.48 86.0	3.093 0.24 14.0	22.021 1.72 100.0
		96～120	13.318 1.26 100.0	10.823 1.02 81.3	2.494 0.24 18.7	13.318 1.26 100.0
		120～144	9.844 0.80 100.0	9.070 0.74 92.1	0.774 0.06 7.9	9.844 0.80 100.0

表6(続き)　群Cの糞からの放射能の抽出性

試料	群 性別 標識体	採取時期 (処理後 時間)	TRR mg/kg %TAR %TRR	抽出 mg/kg %TAR %TRR	抽出残渣 mg/kg %TAR %TRR	回収率 mg/kg %TAR %TRR
糞	群C雄 反復高用量 A-標識体	0～24	549.539 26.68 100.0	520.821 25.29 94.8	28.719 1.39 5.2	549.540 26.68 100.0
		24～48	655.434 34.15 100.0	536.628 27.96 81.9	118.807 6.19 18.1	655.434 34.15 100.0
		48～72	255.448 14.30 100.0	198.758 11.13 77.8	56.690 3.17 22.2	255.448 14.30 100.0
		72～96	149.841 8.30 100.0	121.143 6.71 80.8	28.699 1.59 19.2	149.841 8.30 100.0
		96～120	39.434 2.14 100.0	32.143 1.74 81.5	7.291 0.40 18.5	39.434 2.14 100.0
	群C雌 反復高用量 A-標識体	0～24	634.639 45.03 100.0	564.113 40.03 88.9	70.527 5.00 11.1	634.639 45.03 100.0
		24～48	334.860 25.16 100.0	261.107 19.62 78.0	73.753 5.54 22.0	334.860 25.16 100.0
		48～72	109.419 9.17 100.0	84.589 7.09 77.3	24.830 2.08 22.7	109.419 9.17 100.0
		72～96	54.275 3.66 100.0	45.065 3.04 83.0	9.210 0.62 17.0	54.275 3.66 100.0
		96～120	12.798 0.96 100.0	10.634 0.80 83.1	2.164 0.16 16.9	12.798 0.96 100.0

表 6(続き)　群 DX の糞からの放射能の抽出性

試料	群 性別 標識体	採取時期 (処理後 時間)	TRR mg/kg %TAR %TRR	抽出 mg/kg %TAR %TRR	抽出残渣 mg/kg %TAR %TRR	回収率 mg/kg %TAR %TRR
糞	群 DX 雄 高用量 A-標識体	0～24	2861.240 50.36 100.0	2539.430 44.70 88.8	408.081 7.18 14.3	2947.511 51.88 103.0
		24～48	1371.560 23.58 100.0	1096.750 18.86 80.0	255.120 4.39 18.6	1351.870 23.24 **98.6**
		48～72	346.606 6.29 100.0	286.482 5.20 82.7	81.741 1.48 23.6	368.223 6.68 **106.2**
		72～96	91.951 1.48 100.0	77.512 1.25 84.3	21.322 0.34 23.2	98.834 1.59 107.5
		96～168	14.294 0.70 100	9.844 0.48 68.9	4.108 0.2 28.7	13.952 0.69 **97.6**
	群 DX 雌 高用量 P-標識体	0～24	1968.400 25.85 100.0	1930.000 25.34 98.0	157.185 2.06 8.0	2087.185 27.41 **106.0**
		24～48	1981.800 34.86 100.0	1589.280 27.96 80.2	324.793 5.71 16.4	1914.073 33.67 **96.6**
		48～72	720.949 12.43 100.0	578.781 9.98 80.3	174.823 3.01 24.2	753.604 13.00 **104.5**
		72～96	150.200 2.56 100.0	133.272 2.27 88.7	25.101 0.43 16.7	158.373 2.70 **105.4**
		96～168	27.592 1.33 100.0	22.992 1.11 83.3	5.824 0.28 21.1	28.816 1.39 **104.4**
糞	群 DX 雄 高用量 P-標識体	0～24	3089.210 47.36 100.0	2320.670 35.58 75.1	451.426 6.92 14.6	2772.096 42.50 89.7
		24～48	1777.900 29.58 100.0	1400.220 23.29 78.8	372.521 6.20 21.0	1772.741 29.49 **99.7**
		48～72	414.197 6.85 100.0	343.370 5.68 82.9	66.695 1.10 16.1	410.065 6.78 99.0
		72～96	105.619 1.68 100.0	93.349 1.49 88.4	18.288 0.29 17.3	111.637 1.78 **105.7**
		96～168	17.992 0.87 100.0	13.366 0.65 74.3	4.972 0.24 27.6	18.338 **0.89** **101.9**
	群 DX 雌 高用量 P-標識体	0～24	3470.250 30.04 100.0	3681.180 31.86 106.1	401.557 3.48 11.6	4082.737 35.34 117.6
		24～48	3152.860 37.19 100.0	2479.010 29.24 78.6	765.474 9.03 24.3	3244.484 38.27 **102.9**
		48～72	947.884 9.37 100.0	839.131 8.29 88.5	186.300 1.84 19.7	1025.431 10.13 108.2
		72～96	289.572 2.94 100.0	252.015 2.56 87.0	68.088 0.69 23.5	320.103 3.25 110.5
		96～168	52.093 1.27 100.0	47.005 1.14 90.2	13.374 0.32 25.7	60.379 1.47 115.9

表7　群VおよびWの組織からの放射能の抽出性

群 性別 標識体	採取時期 (処理後 時間)	TRR mg/kg %TAR %TRR	抽出 mg/kg %TAR %TRR	抽出残渣 mg/kg %TAR %TRR	回収率 mg/kg %TAR %TRR
群V雄 低用量 P-標識体	肝臓	12.216 5.32 100.0	11.783 5.13 96.5	0.361 0.16 3.0	12.144 5.29 99.4
	腎臓	5.299 0.43 100.0	5.263 0.43 99.3	0.059 0.00 1.1	5.322 0.43 100.4
	脂肪	3.367 0.46 100.0	3.445 0.47 102.3	0.048 0.01 1.4	3.493 0.48 103.8
群V雌 低用量 P-標識体	肝臓	12.976 5.26 100.0	12.935 5.25 99.7	0.194 0.08 1.5	13.129 5.32 101.2
	腎臓	7.150 0.63 100.0	7.314 0.64 102.3	0.078 0.01 1.1	7.393 0.65 103.4
	脂肪	5.908 2.78 100.0	6.390 3.01 108.2	0.023 0.01 0.4	6.413 3.02 108.6
群W雄 高用量 P-標識体	肝臓	51.768 1.30 100.0	42.245 1.06 81.6	8.763 0.22 16.9	51.008 1.28 98.5
	腎臓	19.567 0.09 100.0	18.173 0.08 92.9	1.517 0.01 7.8	19.690 0.09 100.6
	脂肪	52.061 0.39 100.0	52.001 0.39 99.9	0.379 0.00 0.7	52.380 0.39 100.6
群W雌 高用量 P-標識体	肝臓	70.930 1.63 100.0	64.141 1.47 90.4	6.547 0.15 9.2	70.688 1.62 99.7
	腎臓	30.017 0.14 100.0	29.207 0.14 97.3	1.141 0.01 3.8	30.348 0.14 101.1
	脂肪	109.598 1.78 100.0	111.465 1.81 101.7	0.512 0.01 0.5	111.977 1.81 102.2

代謝物の同定：尿および糞中の代謝物の経時的推移を尿は表8～17、糞は表18～31に示す。

尿中代謝物：群別および性別のすべての尿中の代謝物のパターンは質的に同等であった。したがって、HPLCクロマトグラムにおける各ピークの同定は同定代謝物の保持時間の比較およびLC-MSで分析した試料のパターンの比較で行った。

尿中の一部代謝物（例えば、F005およびF024、F026およびF027）はラジオ-HPLCで分離せず、一つのピークとして溶離した。したがって、分離定量はできなかった。また、一部の主要なピークについては、^{14}C-MSクロマトグラムの代謝物の分離に基づいて推定した。

すべての群の尿から親化合物のBAS700Fは検出されなかった。

親化合物は　　　　　　の水酸化、脱フッ素化、　　　　　　のN脱メチル化を受け代

謝され、次いで、これら水酸化体がグルクロン酸抱合、アリル-SH_3-抱合、硫酸抱合体を生成した。また、 分子の N-脱メチル化体のアリル水酸化体も生成した。さらに、 と の間のアミド結合が加水分解により開裂した。

群 B(低用量；A-標識体) 雄(表 8)：投与 0～120 時間に排泄された尿中の主要な代謝物は F014 で %TAR を占めていた。次いで、F004(%TAR)、F015(%TAR)、F005/F024(%TAR)、F009/F028(%TAR)であった。さらに、微量の F011、F016、F020 および F023(%TAR)が同定された。

表 8 群 B(A-標識体)単回低用量 (7.5mg/kg) 投与雄における尿中の放射能の組成の推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間							
	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	0-120
F004								
F005/F024								
F009/F028								
F011								
F014								
F015								
F016								
F020								
F023								
F025								
F026/F027								
同定物質合計	1.88	1.80	2.62	1.61	0.48	0.27	0.17	8.83
その他のﾋﾟｰｸ*	0.03	0.17	0.51	0.45	0.17	0.09	0.05	1.47
同定/特徴付け合計	1.91	1.97	3.13	2.06	0.65	0.36	0.22	10.30

*：各ﾋﾟｰｸは≦0.44%TAR の合計　　nd：検出せず

群 B(低用量；A-標識体) 雌(表 9)：主要な代謝物は F014 で %TAR を占め、次いで、F009 で %TAR を占めていた。その他の代謝物は微量であった(F004 および F061： %TAR、F015： %TAR)、F020： %TAR、F011： %TAR および F016： %TAR)。

表9　群B(A-標識体)単回低用量（7.5mg/kg）投与雄における尿中の放射能の組成の推移（%TAR）

代謝物の帰属	投与後時間							
	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	0-120
F004								
F009								
F011								
F014								
F015								
F016								
F020								
F061								
同定物質合計	1.65	3.85	4.66	3.03	0.79	0.23	0.21	14.42
その他のﾋﾟｰｸ*	0.18	0.46	0.92	0.35	0.11	0.04	0.02	2.08
同定/特徴付け合計	1.83	4.31	5.58	3.38	0.90	0.27	0.23	16.50

*：各ﾋﾟｰｸは≦0.34%TARの合計　　nd：検出せず

群D(高用量；A-標識体)雄(表10)：投与0～96時間に排泄された尿中における代謝物の組成は群B(低用量)雄の場合と質的に同様であった。主要な代謝物はF005/F024(　%TAR)で、次いで、F009/F028(　%TAR)、F014(　%TAR)、F015(　%TAR)およびF004(　%TAR)であった。さらに、ごく微量(各　%TAR)のF011、F016、F020およびF023も同定された。

表10　群D(A-標識体)単回高用量（150mg/kg）投与雄における尿中の放射能の組成の推移（%TAR）

代謝物の帰属	投与後時間						
	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	0-96
F004							
F005/F024							
F009/F028							
F011							
F014							
F015							
F016							
F020							
F023							
F025							
F026/F027							
同定物質合計	0.20	0.50	0.80	0.82	0.18	0.07	2.57
その他のﾋﾟｰｸ*	0.09	0.06	0.20	0.30	0.07	0.03	0.75
同定/特徴付け合計	0.29	0.56	1.00	1.12	0.25	0.10	3.32

*：各ﾋﾟｰｸは≦0.08%TARの合計　　nd：検出せず

群 D(高用量；A-標識体)雌(表 11)：雌も雄と同様に群 B(低用量)雌の場合と代謝物の組成は質的に同様であった。

主要な代謝物は F009 で %TAR を占め、次いで、F014(%TAR)、F061(%TAR)であった。その他の代謝物は微量であった(F004、F011、F015、F016 および F020： %TAR)。

表 11　群 D(A-標識体)単回高用量 (150mg/kg) 投与雌における尿中の放射能の組成の推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間							
	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	0-120
F004								
F009								
F011								
F014								
F015								
F016								
F020								
F061								
同定物質合計	0.12	0.38	2.41	3.33	0.91	0.22	0.16	7.52
その他のピーク*	0.22	0.05	0.28	0.39	0.22	0.08	0.05	1.30
同定/特徴付け合計	0.34	0.43	2.69	3.72	1.13	0.30	0.21	8.82

*：各ピークは≦0.14%TAR の合計　　nd：検出せず

群 C(反復高用量；A-標識体)雄(表 12)：投与 0～120 時間に排泄された尿中における代謝物の組成は群 B(低用量)の雄の場合と質的に同様であった。主要な代謝物は F015 (%TAR)で、次いで、F014(%TAR)、F005/F024(%TAR)であった。さらに、微量の F004、F009/F028、F020、F011 および F016(それぞれ および %TAR)も同定された。

表 12　群 C(A-標識体)反復高用量 (150mg/kg) 投与雄における尿中の放射能の組成の推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間							
	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	0-120
F004								
F005/F024								
F009/F028								
F011								
F014								
F015								
F016								
F020								
同定物質合計	0.62	0.45	1.10	1.68	0.93	0.45	0.20	5.44
その他のピーク*	0.04	0.07	0.27	0.33	0.23	0.20	0.06	1.19
同定/特徴付け合計	0.66	0.52	1.37	2.01	1.16	0.65	0.26	6.63

*：各ピークは≦0.14%TARの合計　　nd：検出せず

群 C(反復高用量;A-標識体)雌(表 13)：雌も雄と同様に群 B(低用量) および D(高用量)の雌の場合と代謝物の組成は質的に同様であった。主要な代謝物は F009 で　%TAR を占め、次いで、F061(　%TAR)であった。さらに微量代謝物として F014、F004、F015 および F016(　　%TAR)、ごく微量代謝物として F011 および F020(　　%TAR)が同定された。

表 13　群 C(A-標識体) 反復高用量 (150mg/kg) 投与雌における尿中の放射能の組成の推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間							
	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	0-120
F004								
F009								
F011								
F014								
F015								
F016								
F020								
F061								
同定物質合計	0.78	1.10	1.69	1.95	1.11	0.59	0.24	7.48
その他のピーク*	0.20	0.24	0.36	0.43	0.21	0.11	0.06	1.59
同定/特徴付け合計	0.98	1.34	2.05	2.38	1.32	0.70	0.30	9.07

*：各ピークは≦0.15%TARの合計　　nd：検出せず

群 DX(高用量；A-標識体)雄(表 14)：投与 0～168 時間に排泄された尿中における代謝物の組成は前述の各群の代謝物の組成と質的に同様であった。主要な代謝物は F014(　%TAR)で、次いで、F015(　%TAR)であった。さらに、微量の F004、F005/F024、 F009/F028、F016、F020、F023 および F011(それぞれ　　　お よび　　%TAR)も同定された。

表 14　群 DX(A-標識体)単回高用量 (150 mg/kg) 投与雄における尿中の放射能の組成の推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-168	0-168
F004						
F005/F024						
F009/F028						
F011						
F014						
F015						
F016						
F020						
F023						
同定物質合計	2.05	1.12	0.30	0.13	0.07	3.67
その他のﾋﾟｰｸ*	0.22	0.24	0.09	0.04	0.02	0.60
同定/特徴付け合計	2.27	1.36	0.39	0.16	0.09	4.27

*：各ﾋﾟｰｸは≦0.13%TAR の合計　　nd：検出せず

群 DX(高用量；A-標識体)雌(表 15)：投与 0～168 時間に排泄された尿中における代謝物の組成は前述の各群の代謝物の組成と質的に同様であった。雄と同様に主要な代謝物は F014(　%TAR)で、次いで、F009 (　%TAR) であり、その他に F015(　%TAR)、F004(　%TAR)、F061(　%TAR)、F020 および F011(各　%TAR)も同定された。

表 15　群 DX(A-標識体) 単回高用量 (150mg/kg) 投与雌における尿中の放射能の組成の推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-168	0-168
F004						
F009						
F011						
F014						
F015						
F020						
F061						
同定物質合計	1.86	2.44	0.80	0.17	0.16	5.43
その他のﾋﾟｰｸ*	0.37	0.44	0.16	0.04	0.03	1.04
同定/特徴付け合計	2.23	2.88	0.96	0.21	0.19	6.47

*：各ﾋﾟｰｸは≦0.21%TAR の合計　　nd：検出せず

群 DX(高用量;P-標識体)雄(表 16):投与 0～168 時間に排泄された尿中における代謝物の組成は群 DX A-標識体の代謝物の組成と類似していたが、標識体特異的なごく微量(%TAR)の代謝物が 2 個(F001 および F002)同定された。主要な代謝物は F014(%TAR)で、次いで、F004 および F015(各 %TAR)、F009/F028(%TAR)であった。その他の代謝物(F005/F024、F011、F016、F020、F023、F025 および F026/F027)は %TAR であった。

表 16 群 DX(P-標識体)単回高用量(150mg/kg)雄における尿中放射能の組成推移(%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-168	0-168
F001						
F002						
F004						
F005/F024						
F009/F028						
F011						
F014						
F015						
F016						
F020						
F023						
F025						
F026/F027						
同定物質合計	2.44	0.96	0.19	0.17	0.14	3.89
その他のピーク*	0.21	0.05	0.02	0.02	0.02	0.31
同定/特徴付け合計	2.64	1.01	0.20	0.18	0.16	4.20

*:各ピークは≦0.05%TAR の合計　　nd:検出せず

群 DX(高用量;P-標識体)雌(表 17):投与 0～168 時間に排泄された尿中における主要な代謝物は F014(%TAR)で、次いで、F015(%TAR)、F004 および F009(各 %TAR)であった。その他の代謝物(F001、F002、F011、F016、F020 および F061)は %TAR であった。

表17　群DX(P-標識体)単回高用量（150mg/kg）雌における尿中放射能の組成推移（%TAR）

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-168	0-168
F001						
F002						
F004						
F009						
F011						
F014						
F015						
F016						
F020						
F061						
同定物質合計	3.97	2.46	0.57	0.50	0.47	7.97
その他のピーク*	0.39	0.13	0.04	0.03	0.03	0.63
同定/特徴付け合計	4.36	2.59	0.61	0.54	0.50	8.59

*：各ピークは≦0.05%TARの合計　　nd：検出せず

<u>糞中代謝物</u>：群別および性別のすべての糞中の代謝物のパターンは質的に同等であった。したがって、HPLCクロマトグラム(LC01およびLC05）における各ピークの同定は同定代謝物の保持時間の比較およびLC-MSで分析した試料のパターンの比較で行った。群DX(P-標識体)の抽出液はLC-MSおよびLC-MS/MSで直接分析した。

群B(低用量；A-標識体）雄(表18)：投与0～144時間に排泄された糞中の主要な代謝物はF009で　%TARを占めていた。次いで、F006(　%TAR)、F016(　%TAR)、F005(　%TAR)であった。さらに、微量のF010、F024およびF008(　　および　%TAR)が同定された。未変化の親化合物(BAS700F)は2.5%TARと微量であった。

表18　群B(A-標識体)単回低用量（7.5mg/kg）雄における糞中放射能の組成推移（%TAR）

代謝物の帰属	投与後時間						
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	0-144
F005							
F006							
F008							
F009							
F010							
F016							
F024							
BAS700F	2.21	0.30	nd	nd	nd	nd	2.51
同定物質合計	42.20	18.67	3.75	1.99	0.72	0.27	67.60
その他のピーク*	4.22	1.08	0.19	0.39	nd	nd	5.87
同定/特徴付け合計	46.41	19.76	3.94	2.38	0.72	0.27	73.47

*：各ピークは≦1.09%TARの合計　　nd：検出せず

群B(低用量；A-標識体) 雌(表19)：投与0～120時間に排泄された糞中の主要な代謝物はF009で雄より多く　%TARを占めていた。次いで、F005（　%TAR)であった。F006は雄に比し少量で(　%TAR)、さらに微量のF016(　%TAR)、F024(　%TAR)、F010(　%TAR)およびF008(　%TAR)が同定された。未変化の親化合物(BAS700F)は3.3%TARと微量であった。

表19　群B(A-標識体)単回低用量(7.5mg/kg)雌における糞中放射能の組成推移(%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-120	0-120
F005						
F006						
F008						
F009						
F010						
F016						
F024						
BAS700F	3.32	nd	nd	nd	nd	3.32
同定物質合計	43.73	25.37	7.83	1.67	0.35	78.95
その他のピーク*	2.70	1.33	0.20	nd	nd	4.23
同定/特徴付け合計	46.43	26.71	8.03	1.67	0.35	83.19

*：各ピークは≦0.61%TARの合計　　nd：検出せず

群D(低用量；A-標識体) 雄および雌(表20～21)：糞中の主要な成分は雄(投与0～96時間)および雌(投与0～144時間)とも親化合物(BAS700F)でそれぞれ43.8および33.6%TARを占めていた。次いで、雌雄ともF009で、投与後96時間までの排泄量は雌(　%TAR)が雄(　%TAR)より多かった。次いで、F005、F006、F016、F024およびF010が多く、雄および雌でそれぞれ　および　、　および　、　および　、　および　、　および　%TARを占めていた。F008は雌でのみごく微量(　%TAR)検出された。

表20　群D(A-標識体)単回高用量(150mg/kg)雄における糞中放射能の組成推移(%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間				
	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96
F005					
F006					
F008					
F009					
F010					
F016					
F024					
BAS700F	42.72	1.09	nd	nd	43.81
同定物質合計	56.85	11.54	3.14	0.65	72.19
その他のピーク*	2.29	1.07	0.21	nd	3.56
同定/特徴付け合計	59.14	12.60	3.35	0.65	75.75

*：各ピークは≦0.65%TARの合計　　nd：検出せず

表21　群D(A-標識体)単回高用量(150mg/kg)雌における糞中放射能の組成推移(%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間						
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	0-144
F005							
F006							
F008							
F009							
F010							
F016							
F024							
BAS700F	25.04	7.45	0.14	nd	0.27	0.68	33.58
同定物質合計	33.29	28.00	6.83	1.48	1.02	0.74	71.36
その他のピーク*	1.47	2.00	0.37	nd	nd	nd	3.84
同定/特徴付け合計	34.76	30.00	7.20	1.48	1.02	0.74	75.20

*：各ピークは≦0.44%TARの合計　　nd：検出せず

群C(反復高用量；A-標識体)雄および雌(表22～23)：投与0～120時間に排泄された糞中の主要な成分は雄および雌とも親化合物(BAS700F)で30.5および30.7%TARを占めていた。次いで、F016(雄および雌；　および　%TAR)、F009(　および　%TAR)、F006(　および　%TAR)、F024(　および　%TAR)、F005(　および　%TAR)およびF010(　および　%TAR)であった。さらに、ごく微量のF008(　%TAR)も検出された。

表22　群C(A-標識体) 反復高用量 (150mg/kg) 雄における糞中放射能の組成推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-120	0-120
F005						
F006						
F008						
F009						
F010						
F016						
F024						
BAS700F	19.04	10.79	0.55	0.12	nd	30.50
同定物質合計	24.39	26.26	8.90	5.24	1.57	66.36
その他のﾋﾟｰｸ*	0.89	1.70	2.23	1.47	0.17	6.46
同定/特徴付け合計	25.29	27.96	11.13	6.71	1.74	72.83

*：各ﾋﾟｰｸは≦0.50%TARの合計　　nd：検出せず

表23　群C(A-標識体) 反復高用量 (150mg/kg) 雌における糞中放射能の組成推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-120	0-120
F005						
F006						
F008						
F009						
F010						
F016						
F024						
BAS700F	26.51	4.06	0.13	nd	nd	30.70
同定物質合計	40.03	17.12	5.83	2.72	0.72	66.42
その他のﾋﾟｰｸ*	nd	2.50	1.26	0.31	0.08	4.15
同定/特徴付け合計	40.03	19.62	7.09	3.04	0.80	70.57

*：各ﾋﾟｰｸは≦0.63%TARの合計　　nd：検出せず

群DX(高用量；A-標識体) 雄および雌(表24～25)：投与0～168時間に排泄された糞中の主要な成分は雄および雌とも群DおよびCと同様に、親化合物(BAS700F)で30.2および23.4%TARを占めていた。次いで、F009(雄および雌；　　および　　%TAR)であった。さらに、F006(　　および　　%TAR)、F016(　　および　　%TAR)、F005(　　および　　%TAR)、F010(　　および　　%TAR)、F024(　　および　　%TAR)およびF008(　　および　　%TAR)も検出された。

表24　群DX(A-標識体) 単回高用量（150mg/kg）雄における糞中放射能の組成推移(%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-168	0-168
F005						
F006						
F008						
F009						
F010						
F016						
F024						
BAS700F	28.12	1.90	0.16	0.06	nd	30.24
同定物質合計	43.25	17.57	4.85	1.21	0.38	67.26
その他のピーク*	1.45	1.29	0.35	0.04	0.10	3.22
同定/特徴付け合計	44.70	18.86	5.20	1.25	0.48	70.48

*：各ピークは≦1.11%TARの合計　　nd：検出せず

表25　群DX(A-標識体) 単回高用量（150mg/kg）雌における糞中放射能の組成推移(%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-168	0-168
F005						
F006						
F008						
F009						
F010						
F016						
F024						
BAS700F	18.76	4.38	0.27	nd	nd	23.41
同定物質合計	24.23	26.24	9.58	2.19	1.04	63.28
その他のピーク*	1.11	1.71	0.40	0.09	0.07	3.38
同定/特徴付け合計	25.34	27.96	9.98	2.27	1.11	66.67

*：各ピークは≦0.72%TARの合計　　nd：検出せず

群DX(高用量；P-標識体) 雄および雌(表26～27)：投与0～96時間に排泄された糞中の主要な成分は雄および雌とも群D、CおよびDX(A-標識体)と同様で、親化合物(BAS700F)が18.6および26.3%TARを占めていた。次いで、F009(雄および雌：　　および　　%TAR)であった。さらに、F006(　　および　　%TAR)、F016(　　および　　%TAR)、F005(　　および　　%TAR)、F010(　　および　　%TAR)、F024(　　および　　%TAR)およびF008(　　および　　%TAR)も検出された。

表26　群DX(P-標識体)単回高用量（150mg/kg）雄における糞中放射能の組成推移(%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間				
	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96
F005					
F006					
F008					
F009					
F010					
F016					
F024					
BAS700F	17.15	1.43	nd	nd	18.58
同定物質合計	35.05	22.29	5.40	1.49	64.23
その他のﾋﾟｰｸ*	0.53	1.00	0.28	nd	1.81
同定/特徴付け合計	35.58	23.29	5.68	1.49	66.04

*：各ﾋﾟｰｸは≦0.44%TARの合計　　nd：検出せず

表27　群DX(P-標識体)単回高用量（150mg/kg）雌における糞中放射能の組成推移(%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-24	24-48	48-72	72-96	96-168	0-168
F005						
F006						
F008						
F009						
F010						
F016						
F024						
BAS700F	23.48	2.69	0.09	nd	nd	26.27
同定物質合計	31.86	28.42	8.01	2.41	1.09	71.79
その他のﾋﾟｰｸ*	nd	0.82	0.29	0.15	0.05	1.31
同定/特徴付け合計	31.86	29.24	8.29	2.56	1.14	73.10

*：各ﾋﾟｰｸは≦0.29%TARの合計　　nd：検出せず

胆汁中代謝物：群別および性別のすべての胆汁中の代謝物のパターンは質的に同等であった。したがって、HPLCクロマトグラム(LC01およびLC04）における各ピークの同定は同定代謝物の保持時間の比較およびLC-MSで分析した試料のパターンの比較で行った。群R(A-標識体)の抽出液はLC-MSおよびLC-MS/MSで直接分析した。

胆汁中の一部代謝物はラジオ-HPLCで分離せず､ひとつのピークとして溶離した。したがって、分離定量はできなかった。ごく微量の2代謝物(F114およびF119)はLC-MSで同定されたが、定量HPLCクロマトグラムでピークを帰属させることができなかった。

すべての群の胆汁から親化合物のBAS700Fは検出されなかった。

親化合物は　　　　　　　の水酸化、脱フッ素化、　　　　　　　　のN脱メチル化を受け代謝され、次いで、これら水酸化体がグルクロン酸抱合、システイン、システニルグリシン抱合体を生成した。また、　　　　　　　　　のN-脱メチル化およびCHF_2基の一つを水酸化し、さらに、酵素的加水分解によりカルボン酸体を生成した。

群R(低用量；A-標識体) 雄(表28)：投与0～72時間に排泄された胆汁中の主要な代謝物はF004で　　%TARを占めていた。次いで、F009/F125(　　%TAR)、F005/F024(　　%TAR)、F014/F122(　　%TAR)であった。さらに、F006、F015/F123、F032、F042、F113、F115/F116、F117、F118、F120/F121およびF124が　　　　　%TARの範囲で検出された。

表28　群R(A-標識体) 単回低用量 (7.5mg/kg) 雄における胆汁中放射能の組成推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間						
	0-12	12-24	24-36	36-48	48-60	60-72	0-72
F004							
F005/F024							
F006							
F009/F125							
F014/F122							
F015/F123							
F032							
F042							
F113							
F115/F116							
F117							
F118							
F120/F121							
F124							
同定物質合計	25.99	12.46	9.82	3.18	1.56	0.60	53.60
その他のピーク*	0.98	0.48	0.43	0.24	0.20	0.04	2.36
同定/特徴付け合計	26.97	12.94	10.25	3.42	1.76	0.64	55.97

*：各ピークは≦0.46%TARの合計　　nd：検出せず

群R(低用量；A-標識体) 雌(表29)：投与0～72時間に排泄された胆汁中の代謝物は雄と同じであったが、個々の代謝物は雄に比し増減が認められた。多い代謝物はF014/F122(　　%TAR)、F009/F125(　　%TAR)、F004(　　%TAR)、F005/F024(　　%TAR)であった。さらに、F006、F015/F123、FF032、F042、F113、F115/F116、F117、F118、F120/F121およびF124が　　　　　%TARの範囲で検出された。

表 29　群 R(A-標識体) 単回低用量 (7.5mg/kg) 雌における胆汁中放射能の組成推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間						
	0-12	12-24	24-36	36-48	48-60	60-72	0-72
F004							
F005/F024							
F006							
F009/F125							
F014/F122							
F015/F123							
F032							
F042							
F113							
F115/F116							
F117							
F118							
F120/F121							
F124							
同定物質合計	11.50	16.16	13.02	6.78	6.74	5.58	59.79
その他のﾋﾟｰｸ*	0.41	0.30	0.84	0.38	0.57	0.63	3.12
同定/特徴付け合計	11.91	16.46	13.86	7.16	7.31	6.21	62.91

*：各ﾋﾟｰｸは≦0.25%TAR の合計　　nd：検出せず

群 S(高用量；A-標識体) (表 30～31)：投与 0～60(雄)または 0～72(雌)時間に排泄された胆汁中の代謝物は群 R(低用量)で同定された代謝物と同じであった。主要な代謝物はF004 で、雄および雌で　　および　　%TAR を占めていた。次いで、F014/F122 (　　および　　%TAR)、F015/F123 (　　および　　%TAR)、F009/F125(　　および　　%TAR)であった。さらに、F005/F024、F006、F032、F042、F113、F115/F116、F117、F118、F120/F121 および F124 (雌のみ) が　　　%TAR の範囲で検出された。

表 30　群 S(A-標識体) 単回高用量 (150mg/kg) 雄における胆汁中放射能の組成推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間					
	0-12	12-24	24-36	36-48	48-60	0-60
F004						
F005/F024						
F006						
F009/F125						
F014/F122						
F015/F123						
F032						
F042						
F113						
F115/F116						
F117						
F118						
F120/F121						
同定物質合計	12.40	19.34	17.48	6.39	1.79	57.40
その他のピーク*	0.39	0.77	0.93	0.46	0.19	2.73
同定/特徴付け合計	12.79	20.11	18.41	6.85	1.98	60.14

*：各ピークは≦0.33%TAR の合計　　nd：検出せず

表 31　群 S(A-標識体) 単回高用量 (150mg/kg) 雌における胆汁中放射能の組成推移 (%TAR)

代謝物の帰属	投与後時間						
	0-12	12-24	24-36	36-48	48-60	60-72	0-72
F004							
F005/F024							
F006							
F009/F125							
F014/F122							
F015/F123							
F032							
F042							
F113							
F115/F116							
F117							
F118							
F120/F121							
F124							
同定物質合計	7.13	17.05	22.43	13.55	7.28	1.69	69.13
その他のピーク*	1.17	1.25	1.01	1.53	0.49	0.19	5.62
同定/特徴付け合計	8.30	18.30	23.44	15.08	7.77	1.88	74.75

*：各ピークは≦0.45%TAR の合計　　nd：検出せず

<u>組織内の代謝物</u>：雌雄の最高血漿中濃度時における群 V(低用量、投与 1 時間後屠殺；P-標識体)および群 W(高用量、投与 16 時間後屠殺；P-標識体)の各組織内の代謝物を

HPLC(LC01 および LC05)で分析した結果を表 32 に示す。

組織内の親化合物の残留はすべての組織で<4%TAR と微量であった。すべての代謝物はごく微量(≦1.0%TAR)で、大部分の代謝物が尿、糞および胆汁中の代謝物と同じであったが、さらに肝臓では高用量群(群 W)でごく微量の 6 代謝物が検出された。雌雄間で顕著な差は認められなかったが、脂肪では雄より雌の残留が多かった。各代謝物の残留量の差は屠殺時期と関連しているものと考えられる。

肝臓：低用量(群 V)で抽出性放射能の多くは未変化の親化合物で、雄および雌でそれぞれ 3.0 および 3.7%TAR を占めていた。主要な代謝物は F008 で雌雄とも %TAR を占め、さらに、ごく微量(各 %TAR)の代謝物(F005、F006、F009 および F024)が検出された。高用量(群 W)では未変化の親化合物は 0.16～0.36%TAR で、主要な代謝物はほとんど同程度であった (F006; %TAR、F005 ; %TAR、F008; %TAR、F009; %TAR)。さらに、ごく微量(各 %TAR)の代謝物(一つのピークとして F010/F103/F104、雄のみ F016、F025 および F026/F102 を検出)が検出された。ごく微量の 6 代謝物[F102 および F104(異性体)、F103、F105、F106 および F108(異性体)]は高用量群でのみ検出された。

腎臓：肝臓と同様に、低用量(群 V)の抽出性放射能の多くは未変化の親化合物で、雄および雌でそれぞれ 0.3 および 0.5%TAR を占めていた。微量代謝物として雌雄から F008(%TAR)、F005 および F006(各 %TAR)が、雌から F009(%TAR)が同定された。

高用量(群 W)では未変化の親化合物は雄および雌でそれぞれ 0.03 および 0.05%TAR が検出され、主要な代謝物 F008(雄 %TAR、雌 %TAR)であった。その他の代謝物 (雌雄で F005、F006、F009、F010 および F050、雌で F063) はいずれもごく微量(各 %TAR)であった。

脂肪：低用量(群 V)で抽出性放射能の多くは未変化の親化合物で、雄および雌でそれぞれ 0.4 および 2.7%TAR を占めていた。唯一の代謝物として F008 がごく微量(%TAR)検出された。高用量(群 W)でも低用量(群 V)と同様で未変化の親化合物が雄および雌でそれぞれ 0.4 および 1.6%TAR を占め、唯一の代謝物として F008 がごく微量(%TAR)検出された。

血漿：低用量(群 V)で、雄の主要な成分は F006 で抽出性放射能の半分以上(%TAR)を占めていた。次いで、未変化の親化合物(0.04%TAR)が多かった。各 %TAR のごく微量の代謝物(F004/F012、F005、F008、F009/F013/F107 および F010)が検出された。雌では未変化の親化合物が最も多く、抽出性放射能の半分以上(0.13%TAR)を占めていた。次いで、F006(%TAR)が多かった。その他の代謝物は各≦0.02%TAR とごく微量であったが、雄では F010 が検出され、雌では F015 が検出された。

高用量(群 W)では主要な成分は F006 で、雄および雌でそれぞれ および %TAR が検出され、未変化の親化合物はごく微量で≦0.005 および 0.01%TAR であった。そ

の他の代謝物(F004/F012、F005、F008、F009/F013/F107)はいずれもごく微量(
%TAR)であった。

表32 群V(P-標識体)単回低用量(7.5mg/kg)および群W(P-標識体)単回高用量(150mg/kg)投与後、雌雄の最高血漿中濃度時における各組織内放射能の組成(%TAR)

群/代謝物の帰属		雄				雌			
		肝臓	腎臓	脂肪	血漿	肝臓	腎臓	脂肪	血漿
群V P-標識体 低用量 (7.5mg/kg) (1時間後屠殺)	F004/F012								
	F005								
	E006								
	F008								
	F009								
	F009/F013/F107								
	F010								
	F015								
	F024								
	BAS700F	3.03	0.29	0.41	0.04	3.66	0.50	2.72	0.13
	同定合計	4.89	0.43	0.47	0.19	5.25	0.64	3.01	0.22
	その他のピーク*	0.24	nd	nd	0.00	nd	nd	nd	nd
	同定/特徴付け合計	5.13	0.43	0.47	0.19	5.25	0.64	3.01	0.22
群W P-標識体 高用量 (150mg/kg) (16時間後屠殺)	F004/F012								
	F005								
	E006								
	F008								
	F009								
	F009/F013/F107								
	F010/F103/F104								
	F010								
	F011								
	F014								
	F015								
	F016								
	F024								
	F025								
	F026/F102								
	F050								
	F063								
	BAS700F	0.16	0.03	0.35	0.00	0.36	0.05	1.55	0.01
	同定合計	0.97	0.08	0.39	0.04	1.42	0.14	1.81	0.16
	その他のピーク*	0.09	0.00	nd	0.00	0.06	nd	nd	0.00
	同定/特徴付け合計	1.06	0.08	0.39	0.04	1.47	0.14	1.81	0.16

*:各ピークは、肝臓は≦0.22%TAR、腎臓および血漿は≦0.005%TARの合計　nd:検出せず

代謝経路：代謝物に雌雄間の差は認められなかった。反復投与による代謝の亢進は認められず、単回投与との間に代謝物の差は認められなかった。

本剤は主に以下の 4 つの主要経路で代謝され、これらの反応が組み合わさって多数の代謝物を生成する。

1) の水酸化
2) のフッ素原子の消失(おそらく水酸基への置換)
3) のN-脱メチル化
4) 水酸基のグルクロン酸、グルタチオン誘導体あるいは硫酸との抱合

これらの主要経路以外に、微量経路として以下の経路がある。

1) の N-脱メチル化および水酸化、次いで、グルクロン酸抱合(:雌ラットの尿で生成)
2) と の間のアミド結合の加水分解による開裂、次いで、N-脱メチル化(および :群DX P-標識体投与雌雄の尿で生成)
3) N-脱メチル化および CHF_2-基の酸化、次いで加水分解(:胆汁からのみ検出)

微量経路の 2)を除いて、その他の経路は標識体、性別および単回あるいは反復投与に係らず類似している。

まとめ

代謝物の同定用試料は動態試験（資料 代-A1）から得た試料を使用した。尿および糞中の代謝物のパターンの分析には群B:単回低用量7.5mg/kg、群C:反復高用量150mg/kg、群D:単回高用量150mg/kgから得た試料を使用し、胆汁中代謝物のパターンの分析には群R:単回低用量7.5mg/kgおよび群S:単回高用量150mg/kgから得た試料を使用し、同定には群S(A-標識体150mg/kg雄)から採取した15～18時間の胆汁を用いた。さらに、A-およびP-標識体150mg/kg単回投与動物から得た尿および糞試料（群DX）を使用して代謝物の単離および同定を行い、さらに代謝物のパターンの分析にも用いた。また、臓器/組織中の代謝パターンの分析にはP-標識体の7.5(群V)または150(群W)mg/kgを単回投与し、最高血中濃度時(群V:投与1時間後、群W:投与16時間後)に屠殺して、採取した組織を用いた。

投与した放射能は速やかに吸収され、多くは投与72時間以内に排泄された。

全ての試料中の放射能はその大部分が で抽出された。雌雄間の抽出性に顕著な差は認められなかった。

未変化の親化合物は糞、肝臓、腎臓、脂肪および血漿で検出されたが、尿および胆汁からは検出されなかった。

尿から23の代謝物が同定され、代謝がフェーズIおよびII反応によって広範囲に及んでいた。尿中の代謝物の組成に性差は認められず、投与量、単回あるいは反復投与に係らず質的に同等であった。数個の微量代謝物が雄でのみ、また1代謝物(F061)が雌でのみ検出された。群DX(P-標識体)投与雌雄から標識体特異的代謝物(F001およびF002)が検出された。すべての群を通して、同定された代謝物の合計は　　　　%TAR、同定および特徴づけされた代謝物の合計は3.3～16.5%TARであった。尿中代謝物のまとめを次表に示す。

投与量(mg/kg体重)	群	性別	分析試料/時間	標識体	%TAR	
					親化合物	代謝物
単回経口7.5	B	雄	尿 0-120	A	-	
		雌			-	
単回経口150	D	雄	尿 0-96	A	-	
		雌			-	
反復経口150	C	雄	尿 0-120	A	-	
		雌			-	
単回経口150	DX	雄	尿 0-168	A	-	
		雌			-	
	DX	雄		P	-	
		雌			-	

-：検出されず

糞から未変化の親化合物の他に、7代謝物が同定され、2代謝物(F008およびF009の異性体であるF010)以外は尿中の代謝物と同じであった。尿中で抱合体が多数検出されたのに対して、糞中の代謝物では抱合体はほとんど検出されなかった。代謝物の質的組成に性差は認められず、投与量、単回あるいは反復投与に係らず差は認められなかった。またA-およびP-標識体間の差も認められなかった。量的には代謝物の組成は投与量と雌

雄間で変動があり、高用量群[群DおよびDX(両標識体)、群C(反復投与)]では未変化の親化合物が雌雄とも主要な成分であったが、低用量群(群 B)では親化合物は微量成分であった。数種代謝物はすべての群で雄より雌が多い(例えば、F009)あるいは少ない(例えば、F006)場合もあった。

すべての群を通して、同定された代謝物の合計は 63～79%TAR、同定および特徴づけされた代謝物の合計は 67～83%TAR であった。糞中代謝物のまとめを次表に示す。

投与量 (mg/kg 体重)	群	性別	分析試料／時間	標識体	%TAR 親化合物	%TAR 代謝物(太字は約 9%TAR 以上を占める代謝物)
単回経口 7.5	B	雄	糞 0-120	A	2.51	
		雌			3.32	
単回経口 150	D	雄	糞 0-96	A	43.81	
		雌			33.58	
反復経口 150	C	雄	糞 0-120	A	30.50	
		雌			30.70	
単回経口 150	DX	雄	糞 0-168	A	30.24	
		雌			23.41	
	DX	雄		P	18.58	
		雌			26.27	

胆汁の代謝物の質的組成は投与量および雌雄に係らず類似していた。胆汁から 22 代謝物が同定された。大部分の代謝物はグルクロン酸あるいはグルタチオン誘導体との抱合体であった。量的には代謝物によって投与量および雌雄間で主要代謝物（約　%TAR 以上を占める代謝物）に差が認められた。例えば、F004 は投与量および雌雄に係らず共通の主要代謝物であったが、F009/F125 は低用量(雌雄)、F014/F122 は高用量(雌雄)、F005/F025 は低用量雄、F015/F123 は高用量雌で多かった。

すべての群を通して、同定された代謝物の合計は 53.6～69.1%TAR、同定および特徴づけされた代謝物の合計は 56.0～74.8%TAR であった。胆汁中代謝物のまとめを次表に示す。

投与量 (mg/kg体重)	群	性別	分析試料／時間	標識体	%TAR	
					親化合物	代謝物(太字は約9%TAR以上を占める代謝物)
単回経口 7.5	R	雄	胆汁 0-72	A	-	
		雌			-	
単回経口 150	S	雄	胆汁 0-60	A	-	
		雌	胆汁 0-72		-	

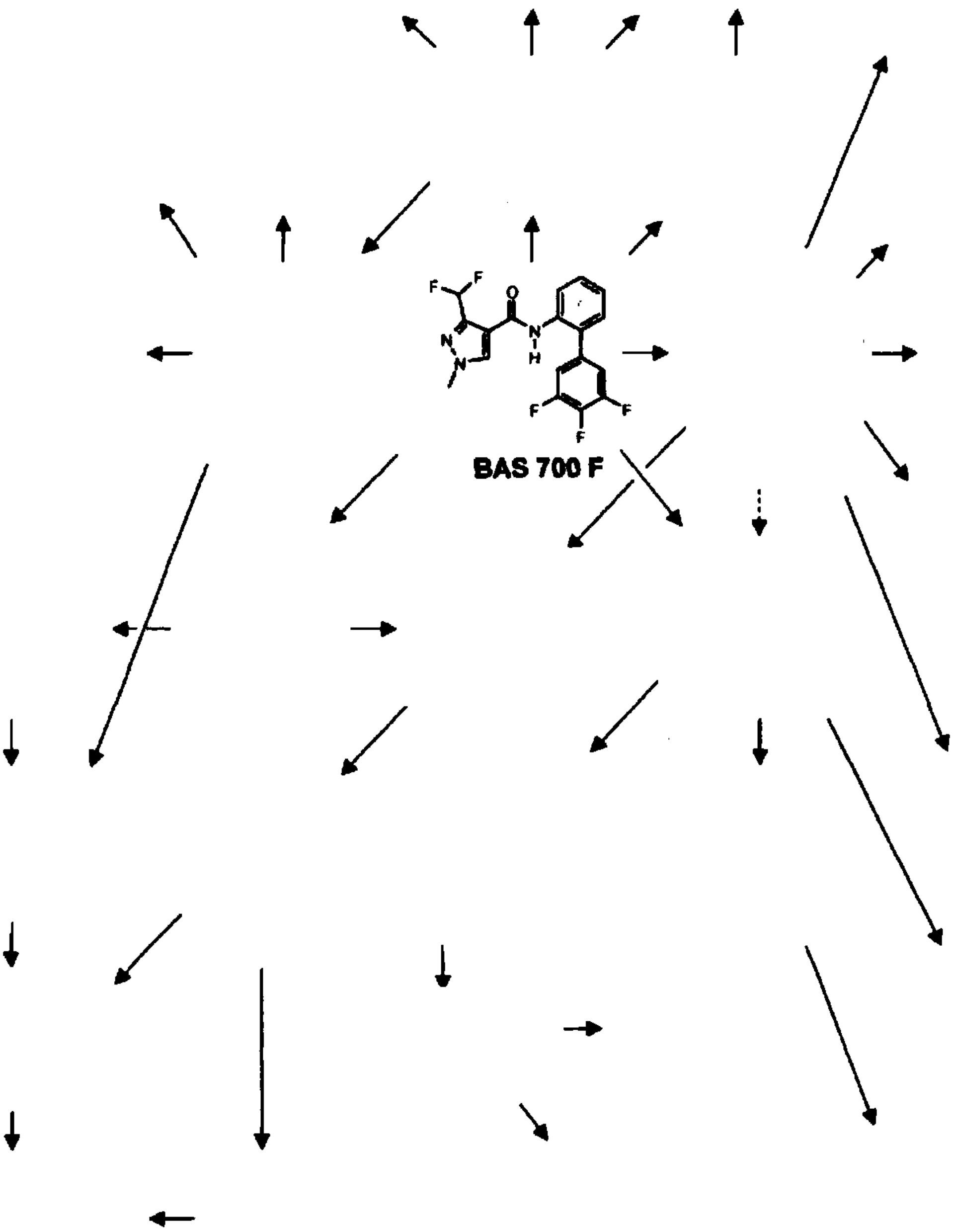
-：検出されず

組織内残留：組織内の親化合物の残留はすべての組織で<4%TARと微量であった。すべての代謝物はごく微量（　　%TAR）で、大部分の代謝物が尿、糞および胆汁中の代謝物と同じであったが、さらに肝臓では高用量群（群W）でごく微量の6代謝物が検出された。雌雄間で顕著な差は認められなかったが、脂肪では雄より雌の残留が多かった。

組織内残留のまとめを次表に示す。

投与量(mg/kg体重)	群	性別	分析試料	標識体	%TAR 親化合物	代謝物
単回経口7.5	V	雄	肝臓	P	3.03	
		雌			3.66	
		雄	腎臓		0.29	
		雌			0.50	
		雄	脂肪		0.41	
		雌			2.72	
		雄	血漿		0.04	
		雌			0.13	
単回経口150	W	雄	肝臓	P	0.16	
		雌			0.36	
		雄	腎臓		0.03	
		雌			0.05	
		雄	脂肪		0.35	
		雌			1.55	
		雄	血漿		0.00	
		雌			0.01	

ラットにおける想定代謝経路を以下に示す。



注:CysGlyc＝システイングリシン　Cys＝システイン　GlcA＝グルクロン酸