

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### 3. 製剤

#### (1) 急性毒性

##### 1) 急性経口毒性

○ 資料 No. 7 4 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 7 4)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度 : 1.0% 乳剤

供試動物 : Sprague-Dawley 系 SPF ラット (Crj:CD (SD) IGS)、8 週齢、体重 雌 171~188g  
1 群雌 3 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 所定量の検体を注射用水で調製し、毒性等級法により投与 1 回目及び 2 回目とも 2000mg/kg を経口投与した。動物を投与前日の夕方より投与約 3 時間後まで絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7、14 日に体重を測定した。

結果 :

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000, 2000
LD50 (mg/kg)	>2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 4 時間から発現 投与後 1 日に消失
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例は認められなかったが、中毒症状としてよろめき歩行が観察された。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、順調な体重増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 75 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 75)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：1.0%水和剤[707B]ル

供試動物：Sprague-Dawley系 SPF ラット (Crj:CD (SD) IGS)、8 週齢、体重 雌 180~186g  
1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：所定量の検体を注射用水で調製し、毒性等級法により投与 1 回目及び 2 回目とも 2000mg/kg を経口投与した。動物を投与前日の夕方より投与約 3 時間後まで絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7、14 日に体重を測定した。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000, 2000
LD50 (mg/kg)	>2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例は認められなかった。臨床症状として投与 2 回目の 2 例に顔面部脱毛が観察されたが、一般状態や体重の良好な推移から検体投与に起因する変化ではないと判断された。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、順調な体重増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 急性経皮毒性

### ○ 資料 No. 76 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 76)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：1.0%乳剤

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット (Crj:CD (SD) IGS)、7 週齢、体重 雄 243~272g  
雌 178~193g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：パッドに所定量の検体を滴下し、剪毛した背部中央に 24 時間貼付した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について  
適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7、  
14 日に体重を測定した。

結 果：

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡は認められず、中毒症状も観察されなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、順調な体重増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 77 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 77)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：1.0%水和剤[7077P]

供試動物：Sprague-Dawley系 SPF ラット (Crj:CD (SD) IGS)、7 週齢、体重 雄 231~251g  
雌 175~194g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：パッドに所定量の検体を滴下し、剪毛した背部中央に 24 時間貼付した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について  
適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7、  
14 日に体重を測定した。

結果：

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡は認められず、中毒症状も観察されなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、順調な体重増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### 3) 急性吸入毒性

#### ○ 資料 No. 78 ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 78)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度 : 1.0% 乳剤

供試動物 : Fischer 系 (F344/DuCrI CrIj) SPF ラット、8 週齢、体重 雄 196~205g  
雌 118~122g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

暴露方法 : 検体そのまますアトマイザーを用いてミストを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。限界濃度である 5.0mg/L を超える濃度とした。

暴露空気を積算流量計付き吸引ポンプを用いて捕集し、高速液体クロマトグラフを用いて定量し、実測検体濃度を算出した。

暴露条件 :

名目濃度 (mg/L)	139.9
実測検体濃度 (mg/L)	5.9
粒子径分布 (%) <sup>1)</sup>	
7.07 ~ (μm)	29.4
3.85 ~ 7.07	23.7
2.15 ~ 3.85	21.1
1.17 ~ 2.15	13.8
0.61 ~ 1.17	9.1
0 ~ 0.61	2.9
空気力学的質量中位径 (μm)	4.0
チャンパー容積 (L)	18.3
チャンパー内通気量 (L/分)	20.0
暴露条件	ミスト 4時間 鼻部暴露

<sup>1)</sup> アダージェン式パソナルサンプラーにより 3 回測定した平均

観察・検査項目 : 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。暴露直前、暴露後 7 及び 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/L)	5.9
LC50 (mg/L) (95%信頼限界)	雌雄とも >5.9
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴露直後から発現 暴露後5日に消失
死亡例の認められなかつた最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 5.9

雌雄ともに死亡例は認められなかった。

中毒症状としては、雌雄に関係なく、外陰部及び顔面被毛の湿潤、異常呼吸音及び鼻吻部周囲の赤色付着物が観察された。

体重は、暴露後7日では暴露直前と比べ少数例に同一体重もしくは減少が認められたが、14日では雌雄とも全例に増加が認められた。

肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

○ 資料 No. 79 ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 79)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：1.0%乳剤

組成 レピメクチン原体； 1.0%

有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、11 週齢、

体重 2220~2433g、1 群雌 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.5mL を剪毛・剃毛した動物の背側部皮膚(約 6cm<sup>2</sup>)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水で洗い流した。

観察項目：暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

また、毎日臨床症状を観察し、暴露直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

観察期間中を通して、刺激性変化及び臨床症状は認められず、体重も全例で増加していた。

以上の結果から、レピメクチン 1.0%乳剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 80 ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 80)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：1.0%水和剤 [70777 ㍻]

組成 レピメクチン原体； 1.0%

水、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kb1: NZW)、11 週齢、

体重 2205~2260g、1 群雌 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.5mL を剪毛・剃毛した動物の背側部皮膚 (約 6cm<sup>2</sup>) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水で洗い流した。

観察項目：暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

また、毎日臨床症状を観察し、暴露直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

観察期間中を通して、刺激性変化及び臨床症状は認められず、体重も全例で増加していた。

以上の結果から、レピメクチン 1.0%水和剤 [70777 ㍻] はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 眼刺激性

### ○ 資料 No. 8 1 ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 8 1)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：1.0%乳剤

組成 レピメクチン原体； 1.0%

有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、11 週齢、

体重 2227~2608g、1 群雌 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.1mL を左眼に適用し、30 秒後に 3 匹を洗眼した。

他の 3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。また、毎日臨床症状を観察し、適用直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	適用後時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1.0	1.3	1.0	0
	結膜浮腫	4	2.3	1.3	0	0
	合計	13	3.3	2.6	1.0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1.0	1.0	0.7	0
	結膜浮腫	4	1.7	1.0	0	0
	合計	13	2.7	2.0	0	0

非洗眼群では評点 1 ないし 2 の結膜発赤、評点 2 ないし 3 の結膜浮腫が認められたが、72 時間後には消失した。一方、洗眼群では評点 1 の結膜発赤、評点 1 ないし 2 の結膜浮腫が認められたが、72 時間後には消失し、若干の洗眼効果が認められた。その他の刺激性変化として眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤する分泌物が認められた。また、臨床症状及び体重に変化は認められなかった。

以上の結果から、レピメクチン 1.0%乳剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 8 2 ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 8 2)

試験機関 (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]  
報告書作成年 2005 年

検体の純度：1.0%水和剤 [7077 剤]

組成 レピメクチン原体； 1.0%  
水、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、11 週齢、  
体重 2372~2513g、1 群雌 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.1mL を左眼に適用し、洗眼は行わなかった。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。また、毎日臨床症状を観察し、適用直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	適用後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
角膜混濁	4	0	0	0	0
虹彩	2	0	0	0	0
結膜発赤	3	0	0	0	0
結膜浮腫	4	0	0	0	0
合計	13	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

観察期間中を通して、刺激性変化及び臨床症状は認められず、体重も全例で増加していた。

以上の結果から、レピメクチン 1.0%水和剤 [7077 剤] はウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

○ 資料 No. 83 モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 83)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：1.0%乳剤

組成 レピメクチン原体； 1.0%

有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ハートレイ系 SPF モルモット (Crj:Hartley)、7 週齢、体重 361~457g、  
1 群雌 20 匹

観察期間：48 時間

試験操作：[Buehler 法]

用量設定の根拠；

感作：剪毛、剃毛した左肩甲部皮膚に、検体原液 0.2mL を滴下したリト布パッチ (2×2cm) を 6 時間閉塞貼付した。1 週間ごとに 3 回同様に行った。

陽性対照群として DNCB の 1% (w/v) イソール溶液を用いて同様に行った。

惹起：第 1 回感作 28 日後に剪毛、剃毛した左側腹部に、検体投与群及び検体対照群には検体原液、DNCB 投与群及び DNCB 対照群には DNCB の 0.1% (w/v) 7 セン溶液各 0.2mL を滴下したリト布パッチ (2×2cm) を 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の判定基準に従い採点した。また、毎日臨床症状を観察し、第 1 回感作投与前及び観察終了時に体重を測定した。

判定基準

肉眼的に変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作		供試動物数	感作反応動物数						陽性率					
				24 時間後			48 時間後			24 時間	48 時間				
				皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計						
0	1	2	3		0	1	2	3							
検体	100%検体	100%検体	20	20				0/20	20			0/20	0	0	
	パッチ	100%検体	10	10				0/10	10			0/10	-	-	
陽性 対照 (DNCB)	1%DNCB	0.1%DNCB	10		2	8		10/10	1	4	4	1	9/10	100	90
	溶媒	0.1%DNCB	5	5				0/5	5			0/5	-	-	

検体投与群、検体対照群ともに皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照の DNCB 投与群においては、全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。また、DNCB 投与群で背部皮膚に痂皮がみられたが、その他の群の臨床症状に変化は認められなかった。全ての動物で順調な体重増加がみられた。

以上の結果から、レピメクチン 1.0%乳剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 84 モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 84)

試験機関 (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]  
報告書作成年 2005 年

検体の純度：1.0%水和剤[70777]

組成 レピメクチン原体； 1.0%  
水、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ハートレイ系 SPF モルモット (Crj:Hartley)、7 週齢、体重 377~443g、  
1 群雌 20 匹

観察期間：48 時間

試験操作：[Buehler 法]

用量設定の根拠；

感作：剪毛、剃毛した左肩甲部皮膚に、検体原液 0.2mL を滴下したリト布パッチ (2×2cm) を 6 時間閉塞貼付した。1 週間ごとに 3 回同様に行った。

陽性対照群として DNCB の 1% (w/v) エタノール溶液を用いて同様に行った。

惹起：第 1 回感作 28 日後に剪毛、剃毛した左側腹部に、検体投与群及び検体対照群には検体原液、DNCB 投与群及び DNCB 対照群には DNCB の 0.1% (w/v) アセトン溶液各 0.2mL を滴下したリト布パッチ (2×2cm) を 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の判定基準に従い採点した。また、毎日臨床症状を観察し、第 1 回感作投与前及び観察終了時に体重を測定した。

判定基準

肉眼的に変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作		供試動物数	感作反応動物数						陽性率			
				24 時間後			48 時間後			24 時間	48 時間		
				皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計				
0	1	2	3	0	1		2	3					
検体	100%検体	100%検体	20	20			0/20	20			0/20	0	0
	パッチ	100%検体	10	10			0/10	10			0/10	-	-
陽性対照 (DNCB)	1%DNCB	0.1%DNCB	10	5		5	10/10	7		3	10/10	100	100
	溶媒	0.1%DNCB	5	5			0/5	5			0/5	-	-

検体投与群、検体対照群ともに皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照の DNCB 投与群においては、全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。また、DNCB 投与群で背部皮膚に痂皮がみられたが、その他の群の臨床症状に変化は認められなかった。全ての動物で順調な体重増加がみられた。

以上の結果から、レピメクチン 1.0%水和剤 [70777] の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### 4. 参考 (L. A3 及び L. A4)

##### (1) 急性経口毒性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 変異原性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

( -

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

( )



IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代謝 1 GLP	動物体内における代謝 [ ]L. A4	ラット	L. A4 (1, 10mg/kg) を単回経口投与し、血中濃度、吸収排泄、体内分布、胆汁排泄試験を行った。	投与された放射能の大半は糞中に排泄され、その多くは親化合物であった。脂肪中放射能濃度は高くなったが、時間の経過とともに減少した。代謝物として、  が確認された。胆汁排泄は僅かであった。	三共アグロ(株) 農業科学研究所 代謝 1 (2005年) 代謝 2, 3 (2006年)	319
代謝 2 GLP	動物体内における代謝 [ ]L. A4	ラット	L. A4 (1, 10mg/kg) を単回経口投与し、吸収排泄試験を行った。			
代謝 3 GLP	動物体内における代謝 [ ]L. A3	ラット	L. A3 (0.5, 5mg/kg) を単回経口投与し、血中濃度、吸収排泄、体内分布、胆汁排泄試験を行った。			
						347
						361
						364
						369
代謝 26 GLP	動物体内における代謝 [ ] L. A4	マウス	L. A4 (1, 30mg/kg) を単回経口投与し、吸収排泄、体内分布試験を行った。	投与された放射能の大半は糞中に排泄され、その多くは親化合物であった。脂肪中放射能濃度は高くなったが、ラットに比べ各組織への残留量は低かった。代謝物として、  が確認された。	三共アグロ(株) 農業科学研究所 (2007年)	374
代謝 27 GLP	動物体内における代謝 [ ] L. A3	マウス	L. A3 (1, 10mg/kg) を単回経口投与し、吸収排泄、体内分布試験を行った。			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代謝 9 GLP	植物体内における代謝 [ ]L. A4	茶	L. A4 (0.70 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) を茶葉に塗布した後、時系列的に分析した。また、未処理葉への放射能の移行性を調べた。	処理された L. A3, L. A4 は共に速やかに減少し、半減期は 1.0-3.0 日であった。主代謝物として  代謝分解されることが明らかになった。処理葉から未処理葉への放射能の移行は見られなかった。	三共アグロ(株)農業科学研究所(2005年)	388
代謝 10 GLP	植物体内における代謝 [ ]L. A4	茶	L. A4 (0.595 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) を茶葉に塗布した後、時系列的に分析した。また、未処理葉への放射能の移行を調べた。			
代謝 11 GLP	植物体内における代謝 [ ]L. A3	茶	L. A3 (0.315 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) を茶葉に塗布した後、時系列的に分析した。また、未処理葉への放射能の移行を調べた。			
代謝 12 GLP	植物体内における代謝 [ ]L. A4 [ ]L. A4	みかん	L. A4 (2.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) をみかんの葉及び果実に塗布し、分析した。また、未処理葉及び未処理果実への放射能の移行を調べた。	処理された L. A3, L. A4 は共に速やかに減少し、半減期は葉で 1.6-2.1 日、果実で 2.0-2.1 日であった。果肉への放射能の移行量は僅かであった。主代謝物として  代謝分解されることが明らかになった。処理部位から未処理葉及び未処理果実への放射能の移行は見られなかった。	三共アグロ(株)農業科学研究所 代謝 12 (2005年) 代謝 13 (2006年)	398
代謝 13 GLP	植物体内における代謝 [ ]L. A3	みかん	L. A3 (0.64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) をみかんの葉及び果実に塗布し、分析した。また、未処理葉及び未処理果実への放射能の移行を調べた。			
代謝 14 GLP	植物体内における代謝 [ ]L. A4 [ ]L. A4	大根	L. A4 (0.765 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) を大根葉に塗布し、分析した。また、根への放射能の移行を調べた。	処理された L. A3, L. A4 は共に速やかに減少し、半減期は 3.3-6.4 日であった。主代謝物として  代謝分解されることが明らかになった。処理葉から未処理葉への放射能の移行も、根部への放射能の移行も見られなかった。	三共アグロ(株)農業科学研究所 代謝 14 (2006年) 代謝 15 (2005年)	419
代謝 15 GLP	植物体内における代謝 [ ]L. A4 [ ]L. A3	大根	L. A4 (0.765 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )、L. A3 (0.27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) を大根葉に塗布し、分析した。また、根及び未処理葉への放射能の移行を調べた。			
代謝 16 GLP	植物体内における代謝 [ ]L. A4 [ ]L. A4 [ ]L. A3	はつか大根	L. A3 (0.34 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )、L. A4 (0.834-0.955 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) を土壌に処理した後、はつか大根を栽培し、土壌からの放射能の移行を調べた。	L. A3 及び L. A4 は、土壌代謝分解物を含め、土壌からはつか大根に移行しなかった。	三共アグロ(株)農業科学研究所(2005年)	432

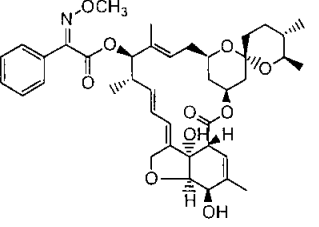
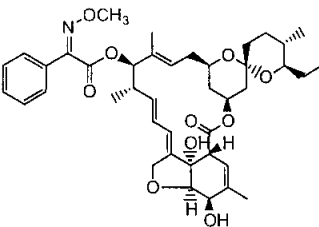
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代謝 17 GLP	土壌における代謝 [ ]L. A4	土壌	L. A4 (69.7ppb) を土壌に処理し、好氣的畑条件下で培養し、経時的に分析した。	半減期は 52.9-59.2 日であった。L. A3 及び L. A4 は代謝分解物を含め、土壌中で速やかに代謝分解を受け、にまで分解することが明らかになった。	三共アグロ(株)農業科学研究所(2004年)	437
代謝 18 GLP	土壌における代謝 [ ]L. A4	土壌	L. A4 (63.3ppb) を土壌に処理し、好氣的畑条件下で培養し、経時的に分析した。			
代謝 19 GLP	土壌における代謝 [ ]L. A3	土壌	L. A3 (56.6ppb) を土壌に処理し、好氣的畑条件下で培養し、経時的に分析した。			
代謝 20 GLP	水中運命加水分解 [ ]L. A4	緩衝液 pH 4.0 pH 7.0 pH 9.0	水溶解度の 1/2 以下の試験液 (L. A4; 23 ppb) を調製し、経時的に分析した。	全ての緩衝液中で加水分解性が見られた。分解速度は pH 4 > pH 9 > pH 7 の順であり、緩衝液中の半減期は 23.2-93.7 日であった。	三共アグロ(株)農業科学研究所(2005年)	447
代謝 21 GLP	水中運命加水分解 [ ]L. A4	緩衝液 pH 4.0 pH 7.0 pH 9.0	水溶解度の 1/2 以下の試験液 (L. A4; 23 ppb) を調製し、経時的に分析した。			
代謝 22 GLP	水中運命加水分解 [ ]L. A3	緩衝液 pH 4.0 pH 7.0 pH 9.0	水溶解度の 1/2 以下の試験液 (L. A3; 48 ppb) を調製し、経時的に分析した。			
代謝 23 GLP	水中運命光分解 [ ]L. A4	精製水 自然水 人工光源	水溶解度の 1/2 以下の試験液 (L. A4; 23 ppb) を調製し、人工光源で照射し、経時的に分析した。	光照射下速やかに分解し、太陽光換算半減期は、蒸留水で 3.5-5.0 時間、自然水で 3.5-5.1 時間であった。最終的には にまで分解することが明らかになった。	三共アグロ(株)農業科学研究所(2005年)	455
代謝 24 GLP	水中運命光分解 [ ]L. A4	精製水 自然水 人工光源	水溶解度の 1/2 以下の試験液 (L. A4; 22 ppb) を調製し、人工光源で照射し、経時的に分析した。			
代謝 25 GLP	水中運命光分解 [ ]L. A3	精製水 自然水 人工光源	水溶解度の 1/2 以下の試験液 (L. A3; 51 ppb) を調製し、人工光源で照射し、経時的に分析した。			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
環境 1 GLP	土壌吸着性 [ ]L. A4	畑地土壌 5種	-	K <sup>ads</sup> <sub>Foc</sub> の値は、L. A4 で 1423 ~ 19546、L. A3 で 313 ~ 10169 となり、共に高い土壌吸着性が認められた。	三共アグロ(株)農業科学研究所 環境 1 (2006 年) 環境 2 (2005 年)	463
環境 2 GLP	土壌吸着性 [ ]L. A3	畑地土壌 5種	-			
環境 3 GLP	加水分解性 L. A4	緩衝液 pH 1.2 pH 4.0 pH 7.0 pH 9.0	25.6 ppb の試験液を調製し、25℃あるいは 37℃に維持し、経時的に分析した。	全ての緩衝液中で L. A4 及び L. A3 の加水分解性が確認され、25℃より 37℃の方がより早い分解を示した。	三共(株)農業科学研究所 (2000 年)	467
環境 4 GLP	加水分解性 L. A3	緩衝液 pH 1.2 pH 4.0 pH 7.0 pH 9.0	48.2 ppb の試験液を調製し、25℃あるいは 37℃に維持し、経時的に分析した。	L. A4 の半減期：75.2-97.1 日 (25℃)、5.4-36.7 日 (37℃) L. A3 の半減期：56.8-71.6 日 (25℃)、6.2-23.5 日 (37℃)		
環境 5 GLP	水中光分解 L. A4	蒸留水 自然水 人工光源	25.0 ppb の試験液を調製し、人工光源で照射し、経時的に分析した。	L. A4 及び L. A3 共に、光照射下速やかに分解した。半減期は、蒸留水で 1 時間以内から 1 時間、自然水で 1 時間以内であった。	三共(株)農業科学研究所 (1999 年)	469
環境 6 GLP	水中光分解 L. A3	蒸留水 自然水 人工光源	50.3 ppb の試験液を調製し、人工光源で照射し、経時的に分析した。			
環境 7 GLP	生物濃縮性	コイ	0.05、0.2ppb の試験液を調製し、コイを 28 日間飼育後分析した。レピメクチンを含まない飼育水に移し、21 日間排泄を見た。	生物濃縮係数は 0.05ppb で 2767、0.2ppb で 2556 と算出された。排泄期間にレピメクチンは速やかに減少し、21 日後には最高濃度の約 5%まで減少した。	三共アグロ(株)農業科学研究所 (2005 年)	471

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
①	親化合物	レピメクチン A3 (L. A3, E-241)	(10 <i>E</i> , 14 <i>E</i> , 16 <i>E</i> , 22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5' <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 6' <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>R</i> , 13 <i>S</i> , 20 <i>R</i> , 21 <i>R</i> , 24 <i>S</i> )-21, 24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メキシミノ-2-フェニルアセトキシ]-5', 6', 11, 13, 22-ヘキサメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1 <sup>4,8</sup> . 0 <sup>20,24</sup> ] ヘキサコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スビロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン	
		レピメクチン A4 (L. A4, E-909)	(10 <i>E</i> , 14 <i>E</i> , 16 <i>E</i> , 22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5' <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 6' <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>R</i> , 13 <i>S</i> , 20 <i>R</i> , 21 <i>R</i> , 24 <i>S</i> )-6'-エチル-21, 24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メキシミノ-2-フェニルアセトキシ]-5', 11, 13, 22-テトラメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1 <sup>4,8</sup> . 0 <sup>20,24</sup> ] ヘキサコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スビロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### 供試標識化合物について

#### 略称、化学構造及び標識位置

供試標識化合物の略称、化学構造及び標識位置は、以下の通りである。

L. A4

(以下、[ ]L. A4)

L. A4

(以下、[ ]L. A4)

L. A3

(以下、[ ]L. A3)

### 化学名及びナンバーリングについて

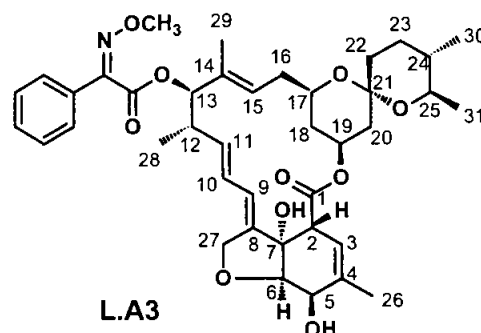
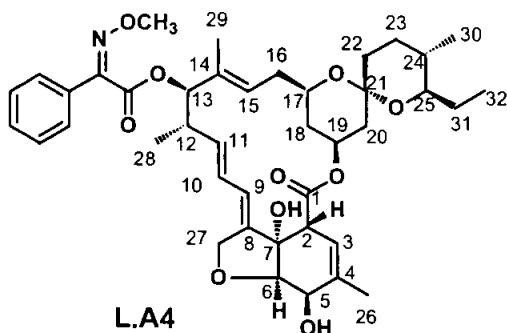
#### i) IUPAC による化学名

L.A4: (10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5'*S*, 6*R*, 6'*R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-6'-エチル-21, 24-ジヒドロキシ-12-[(2*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5', 11, 13, 22-テトラメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1<sup>4,8</sup>. 0<sup>20,24</sup>]ペンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

L.A3: (10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5'*S*, 6*R*, 6'*R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-21, 24-ジヒドロキシ-12-[(2*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5', 6', 11, 13, 22-ペンタメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1<sup>4,8</sup>. 0<sup>20,24</sup>]ペンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

#### ii) 略称及びナンバーリング

運命試験等における代謝物・分解物など関連化合物の略称は Chemical Abstract (CA) でのナンバーリングに準じて決めた。その理由として、レピメクチンと類似の骨格を有するミルベメクチンやアベルメクチン及びそれらの誘導体や代謝物が CA に基づいたナンバーリングによって命名され、学術論文等で数多く報告されていることによる。各ナンバーリングを以下に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

(1) 標識レピメクチンを用いたラット代謝試験 (単回経口投与)

(資料 No. 代謝 1、2、3)

試験機関 三共アグロ(株) 農業科学研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年 2006 年

供試標識化合物：

[ ] 標識 L. A4 (以下、[ ] L. A4)

化学構造及び標識位置；

供試標識化合物：

[ ] 標識 L. A4 (以下、[ ] L. A4)

化学構造及び標識位置；

( L. A4[①]の化学名：(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5'*S*, 6*R*, 6'*R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-6'-エチル-21, 24-ジヒドロキシ-12-[(2*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5', 11, 13, 22-テトラメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1<sup>4,8</sup>. 0<sup>20,24</sup>]ペンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

供試標識化合物：

[ ] 標識 L. A3 (以下、[ ] L. A3)

化学構造及び標識位置；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

L. A3 [①] の化学名：(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*R*, 6' *R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-21, 24-ジヒドロキシ-12-[(2*Z*-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ)-5', 6', 11, 13, 22-ペンタメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1<sup>4,8</sup>. 0<sup>20,24</sup>]ペンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

各供試標識化合物の比放射能及び放射化学的純度は、下表の通りであった。

標識化合物	[ ]L. A4	[ ]L. A4	[ ]L. A3
比放射能			
放射化学的純度			

被験物質の同一性：薄層クロマトグラフィー (TLC) で確認した。

供試動物：Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、6-10 週令、投与時の体重；雄 100. 0~136. 5 g、雌 82. 0~135. 3 g

投与；[ ]L. A4、[ ]L. A4 及び[ ]L. A3 を 0. 5%CMC 溶液に懸濁して投与液を調製した。  
[ ]L. A4 及び[ ]L. A4 では、高用量として 10 mg/kg、低用量として 1 mg/kg を胃ゾンデを用いて強制経口投与した。L. A3 では、高用量として 5 mg/kg、低用量として 0. 5 mg/kg を胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

用量設定根拠；



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験構成：

標識化合物	検討項目	用量	回数・経路	動物数	試料採取時間（時間）
[ ] L. A4	血中濃度	低用量	単回経口	雌雄各 6 匹	血液及び血漿：0.5, 1, 2, 4, 6, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	血中濃度	高用量	単回経口	雌雄各 6 匹	血液及び血漿：1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	排泄予備	低用量	単回経口	雌雄各 2 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 呼気：24, 48
	排泄	低用量	単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	排泄	高用量	単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	胆汁排泄	低用量	単回経口	雌雄各 3 匹	3, 6, 24, 48
	胆汁排泄	高用量	単回経口	雌雄各 3 匹	3, 6, 24, 48
	体内分布	低用量	単回経口	雌雄各 3 匹 <sup>1)</sup>	雄：4, 26, 168 雌：2, 20, 168
体内分布	高用量	単回経口	雌雄各 3 匹 <sup>1)</sup>	雄：4, 26, 168 雌：2, 20, 168	
[ ] L. A4	排泄予備	低用量	単回経口	雌雄各 2 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 呼気：24, 48
	排泄	低用量	単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	排泄	高用量	単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	体内分布	低用量	単回経口	雌雄各 5 匹 <sup>1)</sup>	168
	体内分布	高用量	単回経口	雌雄各 5 匹 <sup>1)</sup>	168
[ ] L. A3	血中濃度	低用量	単回経口	雌雄各 6 匹	血液及び血漿：1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	血中濃度	高用量	単回経口	雌雄各 6 匹	血液及び血漿：1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	排泄予備	低用量	単回経口	雌雄各 2 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 呼気：24, 48
	排泄	低用量	単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	排泄	高用量	単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	胆汁排泄	低用量	単回経口	雌雄各 3 匹	3, 6, 24, 48
	胆汁排泄	高用量	単回経口	雌雄各 3 匹	3, 6, 24, 48
	体内分布	低用量	単回経口	雌雄各 3 匹 <sup>1)</sup>	雄：4, 28, 168 雌：4, 24, 168
体内分布	高用量	単回経口	雌雄各 3 匹 <sup>1)</sup>	雄：4, 28, 168 雌：4, 24, 168	

<sup>1)</sup> 168 時間後は排泄試験の供試動物（雌雄各 5 匹）を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

方法：

1) 吸収・排泄

a) 血中濃度

[ ]L. A4 を 1 mg/kg の投与量でラットに経口投与し、投与 0.5、1、2、4、6、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に尾静脈より採血し、各血液試料から血漿を分離した。[ ]L. A4 を 10 mg/kg、[ ]L. A3 を 0.5 及び 5 mg/kg の投与量でラットに経口投与し、投与 1、2、4、6、8、10、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に尾静脈より採血し、各血液試料から血漿を分離した。各試料を酸化燃焼後、液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定し、血液中及び血漿中放射能濃度を算出した。

b) 排泄

[ ]L. A4 及び [ ]L. A4 を 1 及び 10 mg/kg、[ ]L. A3 を 0.5 及び 5 mg/kg の投与量でラットに経口投与した。尿及び糞を 1 日ごとに 7 日間採取した。尿血の洗浄を投与 48 時間後及び 168 時間後に行いケージ洗浄液とした。糞は一部を溶解後、LSC で放射能を測定した。尿及びケージ洗浄液は LSC で、放射能を測定した。また投与 168 時間後にラットを屠殺し、2) 組織内分布 に記載した組織/器官を採取し、溶解もしくは酸化燃焼後 LSC で測定し、各試料中放射能濃度を算出した。予備試験の結果、投与 24 時間後までの呼気への排泄が投与量の 0.1%未満であったので、呼気の採取は行なわなかった。

c) 胆汁排泄

[ ]L. A4 を 1 及び 10 mg/kg、[ ]L. A3 を 0.5 及び 5 mg/kg の投与量で胆管カニューレを装着したラットに経口投与し、ラットをボールマンケージに固定した。胆汁、尿及び糞を投与 3、6、24、48 時間後に採取した。胆汁及び尿は LSC で放射能を測定した。糞は一部を溶解後、LSC で放射能を測定した。

d) 吸収率

血漿中放射能濃度半減期 ( $T_{1/2}$ 、投与 20-28 時間後) での体内残留割合と投与 24 時間後までの尿及び胆汁排泄割合を合算することで、吸収率を算出した。

$$\text{吸収率 (\%)} = T_{1/2} \text{ 時の体内残留割合 (\%)} + \text{投与 24 時間後までの尿中排泄割合 (\%)} \\ + \text{投与 24 時間後までの胆汁排泄割合 (\%)}$$

2) 組織内分布

[ ]L. A4 を 1 及び 10 mg/kg、[ ]L. A3 を 0.5 及び 5 mg/kg の投与量でラットに経口投与した。[ ]L. A4 投与雄では投与 4 及び 26 時間後、[ ]L. A4 投与雌では投与 2 及び 20 時間後に、[ ]L. A3 投与雄では投与 4 及び 28 時間後、[ ]L. A3 投与雌では投与 4 及び 24 時間後にラットをそれぞれ屠殺し、以下の組織/器官を採取し、放射能を測定した。

血液、血漿、皮下脂肪、筋肉、骨、腹腔内脂肪、精囊、卵巣、精巣、子宮、脾臓、副腎、腎臓、肝臓、肺、心臓、胸腺、甲状腺、脳、脳下垂体、胃、小腸、盲腸、大腸、胃内容物、小腸内容物、盲腸内容物及び大腸内容物

3) 代謝物の同定

次の試料を対象に代謝物の同定及び定量を行なった。各試料の放射能の測定は LSC で行い、代謝物の同定や定量には TLC を用いた。代謝物は、別途調製した対照化合物の Rf 値の比較により同定した。抽出残渣は酸化燃焼後、LSC で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- ・排泄試験で得られた尿（投与 24 時間後まで）及び糞（投与 96 時間後まで）
- ・体内分布試験で得られた血漿、肝臓及び腎臓（投与 2 もしくは 4 時間後）
- ・体内分布試験で得られた脂肪組織（投与 20、24、26、28 もしくは 168 時間後）
- ・胆汁排泄試験で得られた胆汁（投与 24 時間後まで）

結果：

1) 吸収排泄

a) 血中濃度

結果の概要を下表に示した。

[ ] L. A4、1 mg/kg 投与群

性別	試料	投与後経過時間（時間）											
		0.5	1	2	4	6	24	48	72	96	120	144	168
雄	血液	0.018	0.088	0.109	0.132	0.112	0.066	0.028	0.022	0.012	0.011	0.007	0.007
	血漿	0.039	0.163	0.198	0.246	0.187	0.096	0.049	0.034	0.021	0.019	0.014	0.012
雌	血液	0.040	0.070	0.096	0.072	0.077	0.032	0.017	0.007	0.009	0.005	0.005	0.001
	血漿	0.062	0.115	0.149	0.124	0.127	0.054	0.028	0.011	0.013	0.008	0.008	0.002

表中の値は、親化合物換算濃度 (ppm)。

[ ] L. A4、10 mg/kg 投与群

性別	試料	投与後経過時間（時間）												
		1	2	4	6	8	10	24	48	72	96	120	144	168
雄	血液	0.392	0.882	1.216	1.084	1.060	0.950	0.603	0.322	0.242	0.181	0.122	0.110	0.089
	血漿	0.801	1.563	2.171	1.924	1.771	1.528	0.990	0.502	0.369	0.272	0.200	0.174	0.144
雌	血液	0.269	0.497	1.191	0.845	0.775	0.869	0.436	0.191	0.122	0.105	0.072	0.052	0.038
	血漿	0.509	0.849	1.994	1.358	1.273	1.428	0.673	0.307	0.193	0.173	0.114	0.080	0.056

表中の値は、親化合物換算濃度 (ppm)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ]L. A3、0.5 mg/kg 投与群

性別	試料	投与後経過時間 (時間)												
		1	2	4	6	8	10	24	48	72	96	120	144	168
雄	血液	0.026	0.042	0.069	0.057	0.050	0.047	0.029	0.018	0.014	0.012	0.009	0.008	0.008
	血漿	0.048	0.072	0.123	0.101	0.081	0.081	0.048	0.030	0.022	0.018	0.016	0.013	0.011
雌	血液	0.029	0.052	0.055	0.040	0.036	0.032	0.020	0.012	0.009	0.011	0.010	0.006	0.005
	血漿	0.048	0.093	0.095	0.072	0.060	0.049	0.032	0.019	0.014	0.014	0.012	0.009	0.005

表中の値は、親化合物換算濃度 (ppm)。

[ ]L. A3、5 mg/kg 投与群

性別	試料	投与後経過時間 (時間)												
		1	2	4	6	8	10	24	48	72	96	120	144	168
雄	血液	0.229	0.672	0.863	0.772	0.693	0.639	0.455	0.309	0.236	0.187	0.159	0.142	0.118
	血漿	0.398	1.183	1.406	1.310	1.215	1.078	0.788	0.514	0.363	0.280	0.252	0.224	0.206
雌	血液	0.275	0.660	0.767	0.655	0.570	0.512	0.327	0.239	0.186	0.147	0.109	0.087	0.072
	血漿	0.453	1.133	1.367	1.050	0.934	0.749	0.517	0.367	0.324	0.228	0.166	0.128	0.100

表中の値は、親化合物換算濃度 (ppm)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の血液濃度から次のパラメーターを算出した。

標識 化合物	投与量	性別	試料	Tmax (hr)	Cmax (ppm)	T <sub>1/2</sub> (hr) <sup>1)</sup>	AUC (ppm·hr)
[ ] L. A4	1 mg/kg	雄	血液	4	0.132	26.3	5.26
			血漿	4	0.246	24.7	9.18
		雌	血液	2	0.096	20.0	2.91
			血漿	2	0.149	19.1	4.76
	10 mg/kg	雄	血液	4	1.216	23.2	59.60
			血漿	4	2.171	21.4	105.26
		雌	血液	4	1.191	17.9	38.19
			血漿	4	1.994	17.6	60.51
[ ] L. A3	0.5 mg/kg	雄	血液	4	0.069	24.1	3.92
			血漿	4	0.123	23.3	6.38
		雌	血液	4	0.055	22.3	2.63
			血漿	4	0.095	21.1	3.62
	5 mg/kg	雄	血液	4	0.863	31.2	55.6
			血漿	4	1.406	31.0	90.1
		雌	血液	4	0.767	27.7	39.2
			血漿	4	1.367	25.9	60.9

<sup>1)</sup>半減期は、最高血中濃度時から投与48時間後のデータより算出した。

血液中及び血漿中放射能濃度の推移は同じ傾向を示し、血液中及び血漿中共に投与4時間までに最高濃度に到達した。血漿中Cmaxは、[ ]L. A4-1 mg/kg投与群では雄で0.246 ppm、雌で0.149 ppm、[ ]L. A4-10 mg/kg投与群では雄で2.171 ppm、雌で1.994 ppm、[ ]L. A3-0.5 mg/kg投与群では雄で0.123 ppm、雌で0.095 ppm、[ ]L. A3-5 mg/kg投与群では雄で1.406 ppm、雌で1.367 ppmであった。半減期は血液中と血漿中でほぼ同じ値を示した。血漿中半減期は、[ ]L. A4投与群では雄で21.4 - 24.7時間、雌で17.6 - 19.1時間、[ ]L. A3投与群では雄で23.3 - 31.0時間、雌で21.1 - 25.9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三井化学アグロ株式会社にある。

b) 排泄

結果の概要を下表に示した。

[ ] L A4 投与群

投与量	1 mg/kg						10 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>
0-24	0.74	47.10	N.A.	0.73	57.09	N.A.	0.75	45.95	N.A.	0.70	43.29	N.A.
24-48	0.11	18.33	0.10	0.10	18.51	0.11	0.12	11.83	0.20	0.14	24.58	0.07
48-72	0.05	6.82	N.A.	0.03	6.40	N.A.	0.05	6.57	N.A.	0.06	9.58	N.A.
72-96	0.04	5.19	N.A.	0.03	4.03	N.A.	0.04	3.84	N.A.	0.04	5.80	N.A.
96-120	0.02	3.31	N.A.	0.01	2.27	N.A.	0.03	3.42	N.A.	0.03	3.58	N.A.
120-144	0.02	2.55	N.A.	0.01	1.76	N.A.	0.02	2.61	N.A.	0.02	2.74	N.A.
144-168	0.01	2.06	0.02	0.01	1.23	0.02	0.01	2.15	0.03	0.01	2.20	0.01
小計	0.99	85.36	0.12	0.92	91.29	0.13	1.02	76.37	0.23	1.00	91.77	0.08
体内残量	11.45			4.06			17.84			7.96		
回収率	97.92			96.40			95.46			100.81		

表中の値は投与量に対する割合(%)。 N.A: 試料なし。

<sup>1)</sup> ケージ洗浄液。

[ ] L A4 投与群

投与量	1 mg/kg						10 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>
0-24	0.07	55.14	N.A.	0.03	61.49	N.A.	0.04	57.78	N.A.	0.03	54.61	N.A.
24-48	0.02	12.41	0.06	0.01	11.87	0.02	0.01	7.82	0.04	0.01	13.45	0.01
48-72	0.01	4.86	N.A.	0.01	4.30	N.A.	0.01	4.25	N.A.	0.01	5.48	N.A.
72-96	0.01	2.78	N.A.	<0.01	2.44	N.A.	0.01	3.38	N.A.	<0.01	3.66	N.A.
96-120	0.01	2.67	N.A.	<0.01	2.00	N.A.	0.02	2.44	N.A.	<0.01	2.81	N.A.
120-144	0.01	2.12	N.A.	<0.01	1.71	N.A.	0.01	2.13	N.A.	<0.01	2.52	N.A.
144-168	<0.01	1.95	0.01	<0.01	1.45	0.01	<0.01	2.50	0.02	<0.01	2.23	0.01
小計	0.13	81.93	0.07	0.05	85.26	0.03	0.10	80.30	0.06	0.05	84.76	0.02
体内残量	19.22			12.78			20.83			16.52		
回収率	101.35			98.12			101.29			101.35		

表中の値は投与量に対する割合(%)。 N.A: 試料なし。

<sup>1)</sup> ケージ洗浄液。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ]L A3 投与群

投与量	0.5 mg/kg						5 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>
0-24	1.19	35.07	N.A.	1.13	39.65	N.A.	1.18	18.68	N.A.	1.18	9.06	N.A.
24-48	0.14	12.98	0.03	0.15	19.94	0.04	0.18	12.58	0.03	0.22	14.85	0.05
48-72	0.07	8.25	N.A.	0.06	10.11	N.A.	0.09	8.18	N.A.	0.13	13.30	N.A.
72-96	0.05	6.65	N.A.	0.05	6.78	N.A.	0.07	7.39	N.A.	0.09	10.10	N.A.
96-120	0.04	4.96	N.A.	0.03	4.88	N.A.	0.05	6.40	N.A.	0.07	8.30	N.A.
120-144	0.03	4.60	N.A.	0.02	3.24	N.A.	0.04	4.88	N.A.	0.05	7.45	N.A.
144-168	0.03	3.70	0.02	0.02	2.56	0.01	0.03	5.06	0.02	0.04	5.50	0.03
小計	1.55	76.21	0.05	1.46	87.16	0.05	1.64	63.17	0.05	1.78	68.56	0.08
体内残量	20.84			9.92			29.85			25.22		
回収率	98.65			98.59			94.71			95.64		

表中の値は投与量に対する割合(%)。 N.A.: 試料なし。

<sup>1)</sup> ケージ洗浄液。

総回収率はいずれも 90%以上であった。標識位置、投与量及び雌雄に関わらず、いずれの投与群とも投与された放射能の大部分は糞中に排泄された。投与 168 時間後までの糞中排泄割合は、[ ]L A4 投与群では投与量の 76.37 - 91.77%、[ ]L A4 投与群では 80.30 - 85.26%及び [ ]L A3 投与群では 63.17 - 87.16%であった。投与 168 時間後までの尿中排泄は、[ ]L A4 投与群では投与量の 1.02%以下、[ ]L A4 投与群では 0.13%以下及び [ ]L A3 投与群では 1.78%以下と微量であった。投与 168 時間後において、投与量の 4.06 - 29.85%の放射能が体内に残存した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

c) 胆汁排泄

[ ]L. A4 投与群

投与量	1 mg/kg						10 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
投与後時間 (時間)	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-3	0.34	0.16	0.03	0.10	0.04	<0.01	0.06	0.03	0.01	0.13	0.05	N. A.
3-6	1.18	0.42	0.01	0.40	0.01	N. A.	0.29	0.09	N. A.	0.46	0.16	<0.01
6-24	2.05	0.49	<0.01	0.63	0.32	N. A.	0.56	0.45	2.45	0.36	0.19	N. A.
24-48	0.91	1.28	9.51	0.10	0.05	N. A.	0.30	0.45	3.92	0.06	0.04	N. A.
小計	4.48	2.35	9.55	1.23	0.42	<0.01	1.21	1.02	6.38	1.01	0.44	<0.01
合計	16.38			1.65			8.61			1.45		

表中の値は投与量に対する割合 (%)。 N. A. : 試料なし。

[ ]L. A3 投与群

投与量	0.5 mg/kg						5 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
投与後時間 (時間)	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-3	0.16	0.22	0.01	0.21	0.09	0.12	0.01	0.02	<0.01	0.02	0.01	<0.01
3-6	0.53	0.45	<0.01	0.47	0.18	N. A.	0.02	0.05	N. A.	0.06	0.06	<0.01
6-24	0.71	0.80	4.79	0.62	0.31	0.02	0.24	0.18	0.31	0.14	0.33	<0.01
24-48	0.51	0.62	5.49	0.24	0.24	4.30	0.14	0.22	0.23	0.06	0.22	0.65
小計	1.91	2.09	10.29	1.54	0.82	4.44	0.41	0.47	0.54	0.28	0.62	0.65
合計	14.29			6.80			1.42			1.55		

表中の値は投与量に対する割合 (%)。 N. A. : 試料なし。

胆汁への排泄は両投与群、雌雄共に少なく、投与 48 時間後まで胆汁に排泄された放射能は、[ ]L. A4 投与群で投与量の 1.01-4.48%及び[ ]L. A3 投与群で 0.28-1.91%であった。胆汁排泄試験では胆管カニニューレを装着したラットをボールマニケージに固定したため、摂餌量及び糞の排泄量自体少なく、結果として糞中の放射能排泄が少なくなった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 組織内分布

結果の概要を下表に示した。

[ ] L A4、1 mg/kg 投与群

性別 投与経過 時間 (時間)	雄			雌		
	4	26	168	2	20	168
血液	0.160	0.045	0.008	0.087	0.037	0.002
血漿	0.264	0.080	0.011	0.152	0.063	0.003
皮下脂肪	0.832	1.790	1.188	0.185	2.063	0.493
筋肉	0.470	0.176	0.024	0.108	0.186	0.009
骨	0.443	0.249	0.032	0.147	0.216	0.017
腹腔内脂肪	1.172	2.419	1.204	0.251	2.780	0.488
精囊	0.223 (0.01)	0.201 (0.01)	0.023 ( $<0.01$ )	N. A.	N. A.	N. A.
卵巢	N. A.	N. A.	N. A.	0.195 (0.01)	0.450 (0.02)	0.079 ( $<0.01$ )
精巣	0.043 (0.05)	0.059 (0.07)	0.010 (0.02)	N. A.	N. A.	N. A.
子宮	N. A.	N. A.	N. A.	0.068 (0.01)	0.177 (0.04)	0.039 (0.01)
脾臓	0.920 (0.25)	0.281 (0.07)	0.033 (0.01)	0.518 (0.15)	0.273 (0.08)	0.013 ( $<0.01$ )
副腎	3.106 (0.09)	1.125 (0.03)	0.166 ( $<0.01$ )	1.440 (0.06)	1.157 (0.04)	0.061 ( $<0.01$ )
腎臓	1.152 (1.02)	0.381 (0.34)	0.047 (0.05)	0.526 (0.44)	0.359 (0.30)	0.019 (0.02)
肝臓	1.747 (6.67)	0.495 (1.91)	0.064 (0.35)	1.574 (5.02)	0.418 (1.33)	0.023 (0.10)
肺	0.902 (0.51)	0.250 (0.14)	0.034 (0.02)	0.484 (0.30)	0.228 (0.14)	0.010 (0.01)
心臓	1.057 (0.42)	0.281 (0.11)	0.034 (0.02)	0.529 (0.22)	0.276 (0.11)	0.012 (0.01)
胸腺	0.365 (0.09)	0.250 (0.06)	0.032 (0.01)	0.104 (0.03)	0.235 (0.06)	0.010 ( $<0.01$ )
甲状腺	0.990 (0.01)	0.563 ( $<0.01$ )	0.058 ( $<0.01$ )	0.518 ( $<0.01$ )	0.401 ( $<0.01$ )	0.014 ( $<0.01$ )
脳	0.013 (0.02)	0.005 (0.01)	0.001 ( $<0.01$ )	0.005 (0.01)	0.005 (0.01)	$<0.001$ ( $<0.01$ )
脳下垂体	1.244 ( $<0.01$ )	0.180 ( $<0.01$ )	$<0.175$ ( $<0.01$ )	0.365 ( $<0.01$ )	0.193 ( $<0.01$ )	$<0.035$ ( $<0.01$ )
胃	1.471 (0.87)	0.357 (0.23)	0.035 (0.03)	1.710 (1.13)	0.302 (0.17)	0.011 (0.01)
小腸	1.498 (3.08)	0.326 (0.59)	0.068 (0.19)	1.523 (3.40)	0.483 (0.95)	0.054 (0.13)
盲腸	1.081 (0.50)	0.351 (0.16)	0.053 (0.04)	0.176 (0.10)	0.686 (0.24)	0.016 (0.01)
大腸	0.883 (0.47)	0.317 (0.17)	0.042 (0.03)	0.122 (0.08)	0.760 (0.37)	0.039 (0.03)
胃内容物	0.143 (0.65)	0.730 (1.25)	0.020 (0.03)	28.633 (2.81)	0.471 (1.93)	0.007 (0.01)
小腸内容物	4.345 (8.61)	0.815 (1.95)	0.060 (0.14)	57.952 (51.26)	0.746 (1.46)	0.054 (0.13)
盲腸内容物	13.075 (28.78)	1.550 (4.98)	0.139 (0.51)	0.778 (1.82)	9.123 (17.76)	0.110 (0.31)
大腸内容物	17.596 (7.10)	2.348 (2.57)	0.212 (0.29)	0.026 (0.01)	10.564 (5.51)	0.152 (0.17)

表中の値は親化合物換算濃度 (ppm)。 括弧内の値は投与量に対する割合 (%)。 N. A. : 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A4, 10 mg/kg 投与群

性別 投与経過 時間 (時間)	雄			雌		
	4	26	168	2	20	168
血液	1.323	0.557	0.077	0.719	0.573	0.034
血漿	2.373	0.982	0.132	1.258	1.002	0.063
皮下脂肪	6.470	24.417	12.631	1.589	23.061	7.477
筋肉	3.398	2.145	0.255	0.774	2.614	0.116
骨	3.470	2.783	0.410	1.276	2.830	0.225
腹腔内脂肪	7.353	30.438	12.314	2.108	36.255	8.052
精囊	2.044 (0.01)	1.653 (0.01)	0.455 (0.01)	N. A.	N. A.	N. A.
卵巢	N. A.	N. A.	N. A.	1.744 (0.01)	3.724 (0.02)	0.934 (0.01)
精巢	0.271 (0.03)	0.600 (0.09)	0.112 (0.02)	N. A.	N. A.	N. A.
子宮	N. A.	N. A.	N. A.	0.493 (0.02)	1.538 (0.02)	0.473 (0.01)
脾臓	7.321 (0.20)	3.361 (0.09)	0.489 (0.02)	3.970 (0.12)	3.648 (0.11)	0.203 (0.01)
副腎	26.114 (0.07)	14.548 (0.04)	1.899 ( $<0.01$ )	11.104 (0.05)	14.127 (0.05)	0.934 ( $<0.01$ )
腎臓	9.164 (0.82)	4.660 (0.52)	0.611 (0.06)	4.287 (0.39)	4.971 (0.48)	0.290 (0.03)
肝臓	17.059 (6.76)	7.101 (3.12)	0.735 (0.44)	13.869 (4.57)	6.484 (3.15)	0.351 (0.19)
肺	6.624 (0.46)	3.430 (0.22)	0.360 (0.02)	4.237 (0.31)	3.406 (0.24)	0.153 (0.01)
心臓	8.818 (0.36)	3.968 (0.16)	0.399 (0.02)	4.435 (0.18)	4.283 (0.19)	0.197 (0.01)
胸腺	2.764 (0.06)	2.551 (0.05)	0.435 (0.01)	0.826 (0.03)	2.931 (0.08)	0.160 ( $<0.01$ )
甲状腺	9.528 (0.01)	12.280 (0.01)	0.827 ( $<0.01$ )	6.233 ( $<0.01$ )	10.895 (0.01)	0.821 ( $<0.01$ )
脳	0.097 (0.01)	0.066 (0.01)	0.008 ( $<0.01$ )	0.037 (0.01)	0.074 (0.01)	0.004 ( $<0.01$ )
脳下垂体	6.527 ( $<0.01$ )	3.441 ( $<0.01$ )	$<0.582$ ( $<0.01$ )	3.949 ( $<0.01$ )	4.242 ( $<0.01$ )	$<0.873$ ( $<0.01$ )
胃	9.053 (0.46)	4.032 (0.23)	0.467 (0.03)	9.245 (0.64)	3.705 (0.22)	0.210 (0.02)
小腸	8.448 (1.31)	4.723 (0.60)	0.813 (0.16)	10.357 (1.71)	5.287 (0.81)	0.283 (0.05)
盲腸	15.103 (0.54)	2.933 (0.13)	0.535 (0.03)	1.361 (0.06)	3.592 (0.17)	0.424 (0.02)
大腸	6.038 (0.29)	3.885 (0.22)	0.495 (0.04)	0.896 (0.05)	3.945 (0.28)	0.266 (0.02)
胃内容物	15.621 (3.65)	11.521 (1.77)	0.247 (0.07)	1907.265 (12.76)	16.611 (8.67)	0.274 (0.04)
小腸内容物	56.519 (10.96)	13.254 (3.57)	0.834 (0.29)	378.319 (46.28)	11.659 (3.63)	0.710 (0.23)
盲腸内容物	135.450 (24.04)	20.382 (6.66)	1.470 (0.63)	8.954 (1.76)	19.352 (8.27)	1.268 (0.52)
大腸内容物	161.874 (7.95)	31.185 (2.89)	2.114 (0.28)	0.816 ( $<0.01$ )	22.567 (2.36)	2.261 (0.25)

表中の値は親化合物換算濃度 (ppm)。 括弧内の値は投与量に対する割合 (%)。 N. A. : 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A4 投与群 (投与 168 時間後)

投与量	1 mg/kg		10 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
血液	0.010	0.004	0.091	0.059
血漿	0.016	0.006	0.142	0.094
皮下脂肪	1.441	0.697	13.928	9.555
筋肉	0.034	0.017	0.396	0.214
骨	0.036	0.025	0.362	0.372
腹腔内脂肪	1.402	0.724	14.139	9.620
精囊	0.087 (0.01)	N. A.	0.497 (0.01)	N. A.
卵巢	N. A.	0.071 ( $<0.01$ )	N. A.	1.454 (0.01)
精巢	0.015 (0.02)	N. A.	0.166 (0.02)	N. A.
子宮	N. A.	0.037 ( $<0.01$ )	N. A.	0.470 (0.01)
脾臓	0.055 (0.02)	0.024 (0.01)	0.560 (0.02)	0.374 (0.01)
副腎	0.185 ( $<0.01$ )	0.109 ( $<0.01$ )	2.128 ( $<0.01$ )	1.727 (0.01)
腎臓	0.070 (0.06)	0.035 (0.03)	0.770 (0.08)	0.491 (0.05)
肝臓	0.095 (0.52)	0.034 (0.15)	1.001 (0.55)	0.545 (0.28)
肺	0.049 (0.03)	0.020 (0.01)	0.481 (0.03)	0.288 (0.02)
心臓	0.052 (0.02)	0.021 (0.01)	0.510 (0.02)	0.309 (0.01)
胸腺	0.046 (0.01)	0.024 ( $<0.01$ )	0.397 (0.01)	0.307 (0.01)
甲状腺	0.099 ( $<0.01$ )	0.051 ( $<0.01$ )	1.253 ( $<0.01$ )	0.736 ( $<0.01$ )
脳	0.001 ( $<0.01$ )	$<0.001$ ( $<0.01$ )	0.009 ( $<0.01$ )	0.006 ( $<0.01$ )
脳下垂体	0.062 ( $<0.01$ )	$<0.088$ ( $<0.01$ )	0.761 ( $<0.01$ )	0.133 ( $<0.01$ )
胃	0.049 (0.03)	0.040 (0.02)	0.731 (0.04)	0.471 (0.03)
小腸	0.065 (0.13)	0.062 (0.10)	0.601 (0.11)	0.399 (0.08)
盲腸	0.048 (0.02)	0.039 (0.01)	0.501 (0.02)	0.822 (0.04)
大腸	0.086 (0.06)	0.042 (0.03)	0.561 (0.04)	0.361 (0.02)
胃内容物	0.019 (0.04)	0.003 ( $<0.01$ )	0.144 (0.02)	0.368 (0.03)
小腸内容物	0.095 (0.27)	0.053 (0.18)	1.178 (0.34)	1.490 (0.45)
盲腸内容物	0.146 (0.46)	0.087 (0.27)	2.325 (0.71)	1.485 (0.45)
大腸内容物	0.260 (0.33)	0.147 (0.31)	2.914 (0.39)	2.159 (0.28)

表中の値は親化合物換算濃度 (ppm)。括弧内の値は投与量に対する割合 (%)。

N. A. : 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3, 0.5 mg/kg 投与群

性別 投与経過 時間 (時間)	雄			雌		
	4	28	168	4	24	168
血液	0.360	0.120	0.008	0.316	0.090	0.004
血漿	0.627	0.209	0.013	0.534	0.124	0.006
皮下脂肪	0.387	1.651	0.678	0.542	0.990	0.390
筋肉	0.191	0.108	0.027	0.302	0.084	0.014
骨	0.852	0.429	0.028	1.399	0.437	0.019
腹腔内脂肪	0.486	1.694	0.823	0.854	1.374	0.407
精囊	0.137 (0.02)	0.109 (0.01)	0.027 ( $<0.01$ )	N. A.	N. A.	N. A.
卵巢	N. A.	N. A.	N. A.	0.371 (0.05)	0.175 (0.02)	0.038 ( $<0.01$ )
精巢	0.018 (0.05)	0.035 (0.10)	0.008 (0.03)	N. A.	N. A.	N. A.
子宮	N. A.	N. A.	N. A.	0.169 (0.07)	0.089 (0.03)	0.018 (0.01)
脾臓	0.371 (0.20)	0.164 (0.09)	0.067 (0.05)	0.506 (0.27)	0.127 (0.07)	0.022 (0.01)
副腎	1.243 (0.06)	0.570 (0.02)	0.131 (0.01)	1.647 (0.13)	0.447 (0.03)	0.070 ( $<0.01$ )
腎臓	0.501 (0.83)	0.215 (0.37)	0.057 (0.12)	0.672 (1.20)	0.172 (0.31)	0.031 (0.06)
肝臓	0.961 (7.01)	0.296 (2.91)	0.076 (0.90)	0.991 (7.35)	0.225 (2.16)	0.041 (0.40)
肺	0.397 (0.48)	0.148 (0.18)	0.038 (0.05)	0.455 (0.59)	0.113 (0.15)	0.019 (0.03)
心臓	0.479 (0.35)	0.188 (0.14)	0.044 (0.04)	0.576 (0.46)	0.136 (0.11)	0.024 (0.02)
胸腺	0.149 (0.06)	0.122 (0.04)	0.030 (0.01)	0.255 (0.10)	0.098 (0.04)	0.015 (0.01)
甲状腺	0.860 (0.01)	0.418 ( $<0.01$ )	0.078 ( $<0.01$ )	1.019 (0.01)	0.236 ( $<0.01$ )	0.039 ( $<0.01$ )
脳	0.037 (0.02)	0.020 (0.01)	0.001 ( $<0.01$ )	0.048 (0.03)	0.018 (0.01)	$<0.001$ ( $<0.01$ )
脳下垂体	0.324 ( $<0.01$ )	0.245 ( $<0.01$ )	0.042 ( $<0.01$ )	0.424 (0.01)	0.108 ( $<0.01$ )	0.023 ( $<0.01$ )
胃	0.511 (0.08)	0.200 (0.23)	0.040 (0.05)	0.747 (0.88)	0.152 (0.18)	0.023 (0.03)
小腸	1.451 (0.24)	0.185 (0.58)	0.042 (0.17)	0.786 (2.74)	0.177 (0.71)	0.029 (0.11)
盲腸	0.404 (0.06)	0.187 (0.16)	0.056 (0.05)	0.470 (0.33)	0.141 (0.12)	0.029 (0.03)
大腸	0.276 (0.04)	0.156 (0.18)	0.053 (0.07)	0.510 (0.59)	0.149 (0.19)	0.027 (0.04)
胃内容物	6.894 (8.66)	0.889 (0.59)	0.015 (0.10)	0.530 (0.68)	0.825 (0.80)	0.026 (0.04)
小腸内容物	5.242 (0.85)	0.255 (1.36)	0.058 (0.38)	2.151 (9.85)	0.278 (1.38)	0.063 (0.34)
盲腸内容物	4.083 (0.71)	0.735 (4.90)	0.153 (1.07)	5.572 (19.85)	0.941 (6.42)	0.124 (0.88)
大腸内容物	2.963 (0.47)	1.358 (3.36)	0.261 (0.71)	4.435 (3.32)	2.581 (7.66)	0.185 (0.43)

表中の値は親化合物換算濃度 (ppm)。 括弧内の値は投与量に対する割合 (%)。 N. A. : 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3、5 mg/kg 投与群

性別 投与経過 時間 (時間)	雄			雌		
	4	28	168	4	24	168
血液	0.887	0.303	0.095	0.728	0.302	0.072
血漿	1.524	0.464	0.155	1.154	0.492	0.118
皮下脂肪	6.560	18.691	9.575	6.881	17.567	9.258
筋肉	3.042	1.280	0.322	3.418	1.358	0.310
骨	2.882	1.115	0.408	3.249	1.572	0.461
腹腔内脂肪	7.657	21.359	10.623	7.740	22.593	10.300
精囊	2.232 (0.03)	0.852 (0.01)	0.491 (0.01)	N. A.	N. A.	N. A.
卵巢	N. A.	N. A.	N. A.	4.473 (0.05)	3.215 (0.03)	0.947 (0.01)
精巢	0.291 (0.08)	0.362 (0.11)	0.105 (0.03)	N. A.	N. A.	N. A.
子宮	N. A.	N. A.	N. A.	1.898 (0.08)	1.258 (0.04)	0.419 (0.02)
脾臓	5.199 (0.28)	1.891 (0.10)	0.529 (0.04)	5.203 (0.30)	2.093 (0.12)	0.481 (0.03)
副腎	17.660 (0.08)	6.833 (0.03)	1.850 (0.01)	18.258 (0.13)	8.383 (0.06)	1.774 (0.01)
腎臓	7.435 (1.15)	2.514 (0.42)	0.701 (0.14)	7.075 (1.27)	2.845 (0.50)	0.626 (0.12)
肝臓	11.749 (8.48)	3.788 (3.38)	0.987 (1.11)	12.234 (9.10)	4.143 (3.57)	0.919 (0.88)
肺	5.429 (0.60)	1.757 (0.20)	0.471 (0.06)	5.361 (0.68)	1.956 (0.25)	0.408 (0.05)
心臓	6.798 (0.50)	2.100 (0.16)	0.562 (0.05)	7.093 (0.53)	2.501 (0.19)	0.517 (0.04)
胸腺	2.623 (0.10)	1.425 (0.05)	0.390 (0.02)	2.823 (0.12)	1.683 (0.06)	0.333 (0.01)
甲状腺	11.770 (0.01)	3.160 ( $<0.01$ )	1.144 ( $<0.01$ )	9.515 (0.01)	4.297 (0.01)	1.152 ( $<0.01$ )
脳	0.112 (0.03)	0.047 (0.01)	0.013 ( $<0.01$ )	0.120 (0.03)	0.051 (0.02)	0.011 ( $<0.01$ )
脳下垂体	5.188 ( $<0.01$ )	1.701 ( $<0.01$ )	0.573 ( $<0.01$ )	5.570 (0.01)	2.124 ( $<0.01$ )	0.498 ( $<0.01$ )
胃	5.193 (0.53)	2.375 (0.25)	0.601 (0.07)	5.252 (0.66)	2.258 (0.26)	0.584 (0.08)
小腸	5.473 (1.61)	1.883 (0.60)	0.758 (0.28)	6.237 (2.24)	3.167 (1.12)	0.536 (0.16)
盲腸	4.562 (0.31)	2.740 (0.22)	0.648 (0.06)	5.168 (0.40)	2.050 (0.21)	0.460 (0.04)
大腸	3.957 (0.41)	1.632 (0.18)	0.684 (0.08)	3.709 (0.46)	2.045 (0.27)	0.663 (0.10)
胃内容物	0.701 (0.51)	0.842 (0.34)	0.529 (0.30)	0.264 (0.20)	3.534 (2.18)	1.762 (0.38)
小腸内容物	20.429 (8.34)	3.800 (1.77)	0.902 (0.56)	15.242 (7.19)	5.571 (2.83)	1.372 (0.80)
盲腸内容物	39.606 (13.88)	7.207 (4.93)	1.933 (1.31)	39.901 (14.86)	11.525 (9.73)	2.546 (1.85)
大腸内容物	50.248 (5.91)	9.843 (2.33)	3.404 (0.58)	33.990 (5.06)	22.020 (6.81)	3.801 (0.84)

表中の値は親化合物換算濃度 (ppm)。 括弧内の値は投与量に対する割合 (%)。 N. A. : 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

標識位置、投与量及び雌雄に関わらず、いずれの投与群とも皮下脂肪及び腹腔内脂肪中放射能濃度が高くなったが、その後、時間の経過とともに減少した。脂肪組織以外では、副腎、肝臓及び消化管で放射能濃度が高かったが、速やかに減少した。

### 3) 代謝

結果の概要を下表に示した。

[尿中代謝物]：投与後 24 時間以内に排泄された尿中代謝物

[ ]L. A4 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				尿中放射能に対する割合 (%)			
	1mg/kg		10mg/kg		1mg/kg		10mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
酢酸エチル相								
L. A4 [①] <sup>2)</sup>	0.03	0.01	0.01	0.01	4.42	1.49	1.39	1.64
水相								
合計								

<sup>2)</sup> 糞由来の L. A4 [①] が混入したと考えられる。

[ ]L. A4 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				尿中放射能に対する割合 (%)			
	1 mg/kg		10 mg/kg		1 mg/kg		10 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
酢酸エチル相								
水相								
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三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				尿中放射能に対する割合 (%)			
	0.5 mg/kg		5 mg/kg		0.5 mg/kg		5 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
酢酸エチル相								
水相								
合計								

[糞中代謝物] : 投与後 96 時間以内に排泄された糞中代謝物

[ ] L. A4, 1 mg/kg 投与群

性別	雄					雌				
	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96
投与後経過時間 (時間)										
抽出液										
L. A4 [①]	39.93	14.18	5.08	3.60	62.79	48.44	14.39	4.77	2.97	70.57
抽出残渣										
合計										

表中の値は投与量に対する割合 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A4, 10 mg/kg 投与群

性別	雄					雌				
	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96
投与後経過 時間 (時間)										
抽出液										
L. A4 [①]	38.82	8.07	4.37	2.53	53.79	35.36	19.07	6.83	4.20	65.46
抽出残渣										
合計										

表中の値は投与量に対する割合 (%)。

[ ] L. A4, 1 mg/kg 投与群

性別	雄					雌				
	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96
投与後経過 時間 (時間)										
抽出液										
L. A4 [①]	46.25	9.19	3.08	1.80	60.32	52.16	8.66	3.13	1.70	65.65
抽出残渣										
合計										

表中の値は投与量に対する割合 (%)。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A4, 10 mg/kg 投与群

性別	雄					雌				
	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96
投与後経過 時間 (時間)										
抽出液										
L. A4 [①]	50.31	5.43	2.94	2.37	61.05	48.34	10.40	3.93	2.63	65.30
抽出残渣										
合計										

表中の値は投与量に対する割合 (%)。

[ ] L. A3, 0.5 mg/kg 投与群

性別	雄					雌				
	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96
投与後経過 時間 (時間)										
抽出液										
L. A3 [①]	29.16	8.69	6.01	5.14	49.00	34.32	16.24	8.40	5.69	64.65
抽出残渣										
合計										

表中の値は投与量に対する割合 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3, 5 mg/kg 投与群

性別	雄					雌				
	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96
投与後経過時間 (時間)										
抽出液										
L. A3 [①]	14.90	8.95	5.77	4.92	34.54	6.60	9.63	9.04	7.00	32.27
抽出残渣										
合計										

表中の値は投与量に対する割合 (%)。

[血漿中代謝物]

[ ] L. A4 投与群

投与量	1mg/kg		10mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
投与後経過時間 (時間)	4	2	4	2
抽出液				
L. A4 [①]	77.39	78.93	81.49	79.24
抽出残渣				
合計				

表中の値は血漿中放射能に対する割合 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3 投与群

投与量	0.5 mg/kg		5 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
投与後経過時間 (時間)	4	4	4	4
抽出液				
L. A3 [①]	72.90	82.51	73.38	82.96
抽出残渣				
合計				

表中の値は血漿中放射能に対する割合 (%)。

[胆汁中代謝物] : 投与後 24 時間以内に排泄された胆汁中代謝物

[ ] L. A4 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				胆汁中放射能に対する割合 (%)			
	1 mg/kg		10 mg/kg		1 mg/kg		10 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抽出液								
L. A4 [①]	1.39	0.46	0.32	0.48	38.83	41.37	37.14	50.16
極性画分								
合計								

極性画分 : C18 固相抽出カラムに保持されなかった放射能。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				胆汁中放射能に対する割合 (%)			
	0.5 mg/kg		5 mg/kg		0.5 mg/kg		5 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抽出液								
L. A3 [①]	0.52	0.50	0.07	0.04	37.18	39.21	24.55	18.08
極性画分								
合計								

極性画分：C18 固相抽出カラムに保持されなかった放射能。

[腎臓中代謝物]：投与 2 時間後もしくは 4 時間後における腎臓中代謝物

[ ] L. A4 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				腎臓中放射能に対する割合 (%)			
	1 mg/kg		10 mg/kg		1 mg/kg		10 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後経過 時間 (時間)	4	2	4	2	4	2	4	2
抽出液								
L. A4 [①]	0.84	0.35	0.68	0.32	81.34	81.59	82.11	81.50
抽出残渣								
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三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				腎臓中放射能に対する割合 (%)			
	0.5 mg/kg		5 mg/kg		0.5 mg/kg		5 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後経過 時間 (時間)	4	4	4	4	4	4	4	4
抽出液								
L. A3 [①]	0.69	1.08	0.93	1.16	84.34	90.72	80.53	91.18
抽出残渣								
合計								

[肝臓中代謝物] : 投与 2 時間後もしくは 4 時間後における肝臓中代謝物

[ ] L. A4 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				肝臓中放射能に対する割合 (%)			
	1 mg/kg		10 mg/kg		1 mg/kg		10 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後経過 時間 (時間)	4	2	4	2	4	2	4	2
抽出液								
L. A4 [①]	5.49	4.30	5.85	3.91	82.39	85.34	86.46	85.29
抽出残渣								
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三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				肝臓中放射能に対する割合 (%)			
	0.5 mg/kg		5 mg/kg		0.5 mg/kg		5 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後経過時間 (時間)	4	4	4	4	4	4	4	4
抽出液								
L. A3 [①]	6.43	5.47	7.06	7.42	91.73	74.31	83.20	81.49
抽出残渣								
合計								

[脂肪中代謝物]

[ ] L. A4 投与群

投与量	1mg/kg				10mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
投与後経過時間 (時間)	26	168	20	168	26	168	20	168
脂肪抽出液								
抽出残渣								
合計								

表中の値は脂肪組織中放射能に対する割合 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A4 投与群 (投与 168 時間後採取)

投与量	1mg/kg		10mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
脂肪抽出液				
L. A4 [①]	99.29	98.45	99.44	98.90
抽出残渣				
合計				

表中の値は脂肪組織中放射能に対する割合 (%)。

[ ] L. A3 投与群

投与量	0.5 mg/kg				5 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
投与後経過 時間 (時間)	28	168	24	168	28	168	24	168
脂肪抽出液								
L. A3 [①]	95.55	96.73	95.82	97.12	96.48	97.28	95.26	98.11
抽出残渣								
合計								

表中の値は脂肪組織中放射能に対する割合 (%)。

尿中放射能の性質：

尿中の主代謝分解物は

であり、それ以外に  
が検出された。は

L. A4 [①] 及び L. A3 [①] の代謝から生成した  
に変換後、

が、更に代謝を受け  
と考えられる。

糞中放射能の性質：

投与量及び雌雄に関わらず、いずれの投与群とも糞中放射能の主成分は L. A4 [①] (投与量に対して 53.79 - 70.57%) 及び L. A3 [①] (投与量に対して 32.27 - 64.65%) であり、主代謝分解物として

が検出された。それ以外に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

が検出された。

血漿中放射能の性質：

血漿中放射能の主成分は L. A4 [①] (血漿中放射能の 77.39 - 81.49%) 及び L. A3 [①] (血漿中放射能の 72.90 - 82.96%) であり、主代謝分解物として

が検出された。それ以外に

が検出された。

胆汁中放射能の性質：

胆汁中放射能の主成分は L. A4 [①] (投与量に対して 0.32 - 1.39%)、L. A3 [①] (投与量に対して 0.04 - 0.52%)、

であり、それ以外に、

が検出された。

腎臓及び肝臓中放射能の性質：

腎臓及び肝臓中放射能の大半は L. A4 [①] (投与量に対して、腎臓；0.32 - 0.84%、肝臓；3.91 - 5.85%) 及び L. A3 [①] (投与量に対して、腎臓；0.69 - 1.16%、肝臓；5.47 - 7.42%) であり、主代謝分解物として、

が検出された。そ

れ以外に、

が検出された。

脂肪における放射能：

脂肪中放射能の大半は L. A4 [①] (脂肪中放射能の 81.80 - 99.44%) 及び L. A3 [①] (脂肪中放射能の 95.26 - 98.11%) であり、それ以外に

検出された。

投与量及び雌雄に関わらず、いずれの投与群とも生成した代謝物の種類に差はほとんど見られず、尿中放射能を除き、各組織・臓器中放射能の大半は L. A4 [①] 及び L. A3 [①] であった。主代謝分解物は

であった。

の代謝物は、生成量が

微量であり、同定できなかった。ラットにおけるレピメクチンの主たる代謝経路は、

などであった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4) 吸収率

化合物	投与量	吸収率 (%)	
		雄	雌
[ ]L. A4	1 mg/kg	33.21	32.82
	10 mg/kg	39.27	43.65
[ ]L. A3	0.5 mg/kg	51.58	40.05
	5 mg/kg	53.08	56.33

値は投与量に対する割合 (%)

血漿中放射能濃度半減期 ( $T_{1/2}$ 、投与 20 - 28 時間後) での体内残留割合と投与 24 時間後までの尿及び胆汁排泄割合を合算することで、吸収率を算出した。L. A4 [①] の吸収率が 32.82 - 43.65%、L. A3 [①] の吸収率が 40.05 - 56.33%と算出された。雌雄差は認められなかったが、L. A3 [①] の方がやや高い吸収率を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける想定代謝分解経路は次の通りであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(6) 標識レピメクチンを用いたマウス代謝試験 (単回経口投与)

(資料No. 代謝 26、27)

試験機関 三共アグロ(株) 農業科学研究所  
[GLP 対応]  
報告書作成年 2007 年

供試標識化合物：

[ ] 標識 L. A4 (以下、[ ] L. A4)

化学構造及び標識位置；

L. A4 [①] の化学名：(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5'*S*, 6*R*, 6'*R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-6' -エチル-21, 24-ジヒドロキシ-12-[(2*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5', 11, 13, 22-テトラメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1<sup>4,8</sup>. 0<sup>20,24</sup>] ペンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2' -テトラヒドロピラン-2-オン

供試標識化合物：

[ ] 標識 L. A3 (以下、[ ] L. A3)

化学構造及び標識位置；

L. A3 [①] の化学名：(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5'*S*, 6*R*, 6'*R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-21, 24-ジヒドロキシ-12-[(2*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5', 6', 11, 13, 22-ペンタメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1<sup>4,8</sup>. 0<sup>20,24</sup>] ペンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2' -テトラヒドロピラン-2-オン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

各供試標識化合物の比放射能及び放射化学的純度は、下表の通りであった。

標識化合物	[ ]L. A4	[ ]L. A3
比放射能		
放射化学的純度		

被験物質の同一性：薄層クロマトグラフィー (TLC) で確認した。

供試動物：ICR系 SPF マウス (VAF CrIj:CD1)、7-8 週令、投与時の体重；雄 26.9~35.8 g、  
雌 20.1~27.3 g

投与；[ ]L. A4 及び[ ]L. A3 を 0.5%CMC 溶液に懸濁して投与液を調製した。[ ]L. A4 では、高用量として 30 mg/kg、低用量として 1 mg/kg を胃ゾンデを用いて強制経口投与した。L. A3 では、高用量として 10 mg/kg、低用量として 1 mg/kg を胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

用量設定根拠；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験構成：

標識化合物	検討項目	用量	回数・経路	動物数	試料採取時間（時間）
[ ] L. A4	排泄予備	低用量	単回経口	雌雄各 2 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 呼気：24, 48
	排泄	低用量	単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	排泄	高用量	単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	体内分布	低用量	単回経口	雌雄各 5 匹 <sup>1)</sup>	雄：168 雌：168
	体内分布	高用量	単回経口	雌雄各 5 匹 <sup>1)</sup>	雄：168 雌：168
[ ] L. A3	排泄予備	低用量	単回経口	雌雄各 2 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 呼気：24, 48
	排泄	低用量	単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	排泄	高用量	単回経口	雌雄各 5 匹	糞及び尿：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
	体内分布	低用量	単回経口	雌雄各 5 匹 <sup>1)</sup>	雄：168 雌：168
	体内分布	高用量	単回経口	雌雄各 5 匹 <sup>1)</sup>	雄：168 雌：168

<sup>1)</sup> 排泄試験の供試動物（雌雄各 5 匹）を用いた。

方法：

1) 吸収・排泄

a) 排泄

[ ] L. A4 を 1 及び 30 mg/kg、[ ] L. A3 を 1 及び 10 mg/kg の投与量でマウスに経口投与した。尿及び糞を 1 日ごとに 7 日間採取した。尿血の洗浄を投与 48 時間後及び 168 時間後に行いケージ洗浄液とした。糞は一部を溶解後、LSC で放射能を測定した。尿及びケージ洗浄液は LSC で、放射能を測定した。また投与 168 時間後にマウスを屠殺し、2) 組織内分布 に記載した組織/器官を採取し、溶解もしくは酸化燃焼後 LSC で測定し、各試料中放射能濃度を算出した。予備試験の結果、投与 24 時間後までの呼気への排泄が投与量の 0.1% 未満であったので、呼気の採取は行なわなかった。

2) 組織内分布

[ ] L. A4 を 1 及び 30 mg/kg、[ ] L. A3 を 1 及び 10 mg/kg の投与量でマウスに経口投与し、投与 168 時間後にマウスをそれぞれ屠殺し、以下の組織/器官を採取し、放射能を測定した。

血液、血漿、皮下脂肪、筋肉、骨、腹腔内脂肪、精囊、卵巣、精巣、子宮、脾臓、副腎、腎臓、胆嚢、肝臓、肺、心臓、胸腺、甲状腺、脳、脳下垂体、胃、小腸、盲腸、大腸、胃内容物、小腸内容物、盲腸内容物及び大腸内容物

3) 代謝物の同定

次の試料を対象に代謝物の同定及び定量を行なった。各試料の放射能の測定は LSC で行い、代謝物の同定や定量には TLC を用いた。代謝物は、別途調製した対照化合物の Rf 値の比較により同定した。抽出残渣は酸化燃焼後、LSC で測定した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- ・排泄試験で得られた尿 (投与 24 時間後まで)
- ・排泄試験で得られた糞 ([ ]L. A4 区、[ ]L. A3 低用量区 ; 投与 72 時間後まで)  
( [ ]L. A3 高用量区:投与 96 時間後まで)
- ・体内分布試験で得られた脂肪組織 (投与 168 時間後)

結果 :

1) 吸収排泄

a) 排泄

結果の概要を下表に示した。

[ ]L. A4 投与群

投与量	1 mg/kg						30 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
投与後時間 (時間)	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>
0-24	0.82	60.13	N. A.	0.93	71.95	N. A.	0.22	67.69	N. A.	0.60	61.39	N. A.
24-48	0.18	16.17	0.30	0.20	12.61	0.07	0.10	8.51	0.11	0.14	11.91	0.14
48-72	0.06	6.39	N. A.	0.04	3.92	N. A.	0.05	3.92	N. A.	0.05	4.75	N. A.
72-96	0.06	3.90	N. A.	0.02	2.06	N. A.	0.02	2.17	N. A.	0.04	2.61	N. A.
96-120	0.05	2.49	N. A.	0.02	1.22	N. A.	0.03	1.50	N. A.	0.03	1.65	N. A.
120-144	0.04	1.67	N. A.	0.02	0.90	N. A.	0.01	1.17	N. A.	0.01	1.20	N. A.
144-168	0.03	1.46	0.16	0.01	0.71	0.05	0.01	0.94	0.09	0.01	0.99	0.06
小計	1.24	92.21	0.46	1.24	93.37	0.12	0.44	85.90	0.20	0.88	84.50	0.20
体内残量	5.37			2.07			5.44			4.62		
回収率	99.28			96.80			91.98			90.20		

表中の値は投与量に対する割合 (%)。 N. A. : 試料なし。

<sup>1)</sup> ケージ洗浄液。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3 投与群

投与量	1 mg/kg						10 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>	尿	糞	洗浄液 <sup>1)</sup>
0-24	1.93	57.88	N. A.	1.75	65.89	N. A.	1.65	42.32	N. A.	1.72	44.78	N. A.
24-48	0.51	18.58	0.26	0.27	15.55	0.18	0.56	22.28	0.51	0.59	21.72	0.27
48-72	0.12	6.43	N. A.	0.09	5.93	N. A.	0.20	10.74	N. A.	0.24	9.61	N. A.
72-96	0.08	3.38	N. A.	0.06	3.37	N. A.	0.13	6.51	N. A.	0.13	4.60	N. A.
96-120	0.05	1.90	N. A.	0.05	1.65	N. A.	0.09	3.31	N. A.	0.07	2.72	N. A.
120-144	0.04	1.24	N. A.	0.03	1.34	N. A.	0.05	2.20	N. A.	0.05	1.49	N. A.
144-168	0.03	0.94	0.15	0.02	0.98	0.08	0.05	1.41	0.27	0.03	1.07	0.11
小計	2.76	90.35	0.41	2.27	94.71	0.26	2.73	88.77	0.78	2.83	85.99	0.38
体内残量	3.88			2.24			3.73			3.17		
回収率	97.40			99.48			96.01			92.37		

表中の値は投与量に対する割合 (%)。 N. A. : 試料なし。

<sup>1)</sup> ケージ洗浄液。

総回収率はいずれも 90%以上であった。標識位置、投与量及び雌雄に関わらず、いずれの投与群とも投与された放射能の大部分は糞中に排泄された。投与 168 時間後までの糞中排泄割合は、[ ] L. A4 投与群では投与量の 84.50 - 93.37%、[ ] L. A3 投与群では 85.99 - 94.71%であった。投与 168 時間後までの尿中排泄は、[ ] L. A4 投与群では投与量の 1.24%以下、[ ] L. A3 投与群では 2.83%以下と微量であった。投与 168 時間後において、投与量の 2.07~5.44%の放射能が体内に残存した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 組織内分布

結果の概要を下表に示した。

[ ] L. A4

投与量	1mg/kg		30mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
血液	0.006	0.003	0.180	0.082
血漿	0.011	0.003	0.285	0.129
皮下脂肪	0.342	0.092	7.423	4.121
筋肉	0.012	0.007	0.319	0.228
骨	0.007	0.003	0.212	0.117
腹腔内脂肪	0.507	0.177	12.038	7.339
精囊	0.010 (<0.01)	N. A.	0.320 (0.01)	N. A.
卵巢	N. A.	0.020 (<0.01)	N. A.	0.397 (<0.01)
精巢	0.011 (0.01)	N. A.	0.302 (0.01)	N. A.
子宮	N. A.	0.008 (<0.01)	N. A.	0.210 (<0.01)
脾臓	0.011 (<0.01)	0.005 (<0.01)	0.281 (<0.01)	0.136 (<0.01)
副腎	0.103 (<0.01)	0.041 (<0.01)	2.041 (<0.01)	1.280 (<0.01)
腎臓	0.022 (0.05)	0.009 (0.02)	0.726 (0.05)	0.377 (0.02)
胆嚢	0.096 (<0.01)	0.039 (<0.01)	1.724 (<0.01)	2.004 (<0.01)
肝臓	0.046 (0.33)	0.023 (0.15)	1.172 (0.28)	0.798 (0.16)
肺	0.018 (0.01)	0.010 (0.01)	0.562 (0.02)	0.323 (0.01)
心臓	0.018 (0.01)	0.008 (<0.01)	0.516 (0.01)	0.293 (0.01)
胸腺	0.024 (<0.01)	0.015 (<0.01)	0.795 (<0.01)	0.658 (0.01)
甲状腺	0.023 (<0.01)	<0.058 (<0.01)	0.758 (<0.01)	1.138 (<0.01)
脳	0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.013 (<0.01)	0.007 (<0.01)
脳下垂体	<0.175 (<0.01)	<0.087 (<0.01)	0.254 (<0.01)	0.055 (<0.01)
胃	0.017 (0.01)	0.008 (0.01)	0.503 (0.01)	0.290 (0.01)
小腸	0.015 (<0.01)	0.007 (0.02)	0.380 (0.03)	0.248 (0.02)
盲腸	0.019 (<0.01)	0.009 (<0.01)	0.713 (0.01)	0.420 (<0.01)
大腸	0.023 (0.02)	0.007 (0.01)	0.434 (0.01)	0.224 (0.01)
胃内容物	0.016 (<0.01)	0.005 (<0.01)	0.322 (0.02)	0.468 (0.02)
小腸内容物	0.030 (0.04)	0.009 (0.03)	0.568 (0.06)	0.539 (0.07)
盲腸内容物	0.055 (0.10)	0.021 (0.04)	1.344 (0.08)	0.981 (0.07)
大腸内容物	0.088 (0.09)	0.035 (0.04)	2.092 (0.07)	1.389 (0.04)

表中の値は親化合物換算濃度 (ppm)。 括弧内の値は投与量に対する割合 (%)。 N. A. : 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ]L. A3

投与量	1mg/kg		10mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
血液	0.005	0.004	0.049	0.038
血漿	0.009	0.007	0.080	0.064
皮下脂肪	0.138	0.081	1.302	1.046
筋肉	0.009	0.006	0.065	0.044
骨	0.005	0.003	0.033	0.027
腹腔内脂肪	0.210	0.148	3.015	1.915
精囊	0.009 (0.01)	N. A.	0.045 (<0.01)	N. A.
卵巢	N. A.	0.021 (<0.01)	N. A.	0.163 (<0.01)
精巢	0.006 (<0.01)	N. A.	0.061 (<0.01)	N. A.
子宮	N. A.	0.007 (<0.01)	N. A.	0.088 (<0.01)
脾臓	0.008 (<0.01)	0.004 (<0.01)	0.073 (<0.01)	0.053 (<0.01)
副腎	0.029 (<0.01)	0.043 (<0.01)	0.850 (<0.01)	0.432 (<0.01)
腎臓	0.018 (0.04)	0.013 (0.02)	0.144 (0.03)	0.125 (0.02)
胆嚢	0.063 (<0.01)	0.039 (<0.01)	1.680 (<0.01)	0.584 (<0.01)
肝臓	0.031 (0.24)	0.025 (0.16)	0.361 (0.24)	0.325 (0.16)
肺	0.014 (0.01)	0.009 (0.01)	0.088 (0.01)	0.077 (<0.01)
心臓	0.012 (<0.01)	0.009 (<0.01)	0.086 (<0.01)	0.064 (<0.01)
胸腺	0.019 (<0.01)	0.010 (<0.01)	0.226 (<0.01)	0.128 (<0.01)
甲状腺	0.017 (<0.01)	0.102 (<0.01)	0.448 (<0.01)	0.385 (<0.01)
脳	0.005 (0.01)	<0.001 (<0.01)	0.003 (<0.01)	0.002 (<0.01)
脳下垂体	0.109 (<0.01)	0.122 (<0.01)	0.928 (<0.01)	0.216 (<0.01)
胃	0.014 (0.01)	0.009 (0.01)	0.103 (0.01)	0.085 (0.01)
小腸	0.011 (0.03)	0.008 (0.02)	0.103 (0.02)	0.071 (0.01)
盲腸	0.015 (0.01)	0.009 (<0.01)	0.170 (0.01)	0.134 (<0.01)
大腸	0.010 (0.01)	0.009 (0.01)	0.114 (0.01)	0.110 (0.01)
胃内容物	0.016 (0.02)	0.010 (0.01)	0.066 (0.01)	0.117 (0.02)
小腸内容物	0.025 (0.08)	0.021 (0.09)	0.496 (0.19)	0.183 (0.09)
盲腸内容物	0.032 (0.07)	0.037 (0.07)	0.417 (0.07)	0.527 (0.08)
大腸内容物	0.058 (0.07)	0.057 (0.07)	0.729 (0.09)	0.688 (0.06)

表中の値は親化合物換算濃度 (ppm)。括弧内の値は投与量に対する割合 (%)。 N. A. : 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

標識位置、投与量及び雌雄に関わらず、いずれの投与群とも皮下脂肪及び腹腔内脂肪中放射能濃度が高くなった。脂肪組織以外では、副腎、胆嚢、肝臓及び消化管で放射能濃度が高かった。

### 3) 代謝

結果の概要を下表に示した。

[尿中代謝物]：投与後 24 時間以内に排泄された尿中代謝物

[ ]L. A4 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				尿中放射能に対する割合 (%)			
	1mg/kg		30mg/kg		1mg/kg		30mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
酢酸エチル相								
L. A4 [①] + 2)	0.05	0.01	0.02	0.01	5.77	1.41	7.06	0.92
水相								
合計								

2) 分離定量できず、含量値として記載。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3 投与群

投与量	投与量に対する割合 (%)				尿中放射能に対する割合 (%)			
	1 mg/kg		10 mg/kg		1 mg/kg		10 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
酢酸エチル相								
L. A3 [①] + 2)	0.04	0.01	0.05	0.01	1.95	0.72	3.29	0.60
水相								
合計								

2) 分離定量できず、合量値として記載。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[糞中代謝物]：投与後 72 時間以内に排泄された糞中代謝物 (L. A3, 10mg/kg 投与群のみ 96 時間)

[ ]L. A4, 1 mg/kg 投与群

性別	雄				雌			
	0-24	24-48	48-72	0-72	0-24	24-48	48-72	0-72
投与後経過時間 (時間)								
抽出液								
L. A4 [①]	24.70	2.46	1.00	28.16	28.92	2.14	0.66	31.72
抽出残渣								
合計								

表中の値は投与量に対する割合 (%)。

[ ]L. A4, 30 mg/kg 投与群

性別	雄				雌			
	0-24	24-48	48-72	0-72	0-24	24-48	48-72	0-72
投与後経過時間 (時間)								
抽出液								
L. A4 [①]	57.73	2.45	0.92	61.10	42.07	1.33	0.76	44.16
抽出残渣								
合計								

表中の値は投与量に対する割合 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[ ] L. A3, 1mg/kg 投与群

性別	雄				雌			
	0-24	24-48	48-72	0-72	0-24	24-48	48-72	0-72
投与後経過時間 (時間)								
抽出液								
L. A3 [①]	16.63	5.18	2.01	23.82	24.71	5.54	2.46	32.71
抽出残渣								
合計								

表中の値は投与量に対する割合 (%)。

[ ] L. A3, 10mg/kg 投与群

性別	雄					雌				
	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96	0-24	24-48	48-72	72-96	0-96
投与後経過時間 (時間)										
抽出液										
L. A3 [①]	12.29	2.29	1.14	0.76	16.48	15.22	2.63	1.42	0.75	20.02
抽出残渣										
合計										

表中の値は投与量に対する割合 (%)。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[脂肪中代謝物]

[ ]L. A4 投与群

投与量	1mg/kg		30mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌
脂肪抽出液				
L. A4 [①]	83.42	56.22	73.65	89.52
抽出残渣				
合計	100.00	100.00	100.00	100.00

表中の値は脂肪組織中放射能に対する割合(%)。

[ ]L. A3 投与群

投与量	1mg/kg		10mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌
脂肪抽出液				
L. A3 [①]	98.70	71.19	86.46	59.38
抽出残渣				
合計	100.00	100.00	100.00	100.00

表中の値は脂肪組織中放射能に対する割合(%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

尿中放射能の性質：

尿中の主代謝分解物は L. A4 [①] 及び L. A3 [①] の代謝から生成した であり、それ以外に  
が検出された。 は  
L. A4 [①] 及び L. A3 [①] の代謝から生成した が、更に代謝を受け  
を受けて生成したと考えられる。

糞中放射能の性質：

投与量及び雌雄に関わらず、いずれの投与群とも糞中放射能の主成分は L. A4 [①] (投与量に対し  
て 28.16~61.10%) 及び L. A3 [①] (投与量に対して 16.48~32.71%) であり、主代謝分解物として  
が検出された。それ以外に

が検出された。

脂肪における放射能：

脂肪中放射能の大半は L. A4 [①] (脂肪中放射能の 56.22 - 89.52%) 及び L. A3 [①] (脂肪中放射  
能の 71.19 - 98.70%) であり、それ以外に  
検出された。

投与量及び雌雄に関わらず、いずれの投与群とも生成した代謝物の種類に差はほとんど見られず、  
尿中放射能を除き、各組織中放射能の大半は L. A4 [①] 及び L. A3 [①] であった。主代謝分解物は  
であった。L. A4 [①] 及び L. A3 [①] 間の代謝分解に差異は認めら  
れなかった。

マウスにおけるレピメクチンの主たる代謝経路は、  
などであった。

投与された放射能の大半は糞に排泄され、投与 168 時間後までに糞に投与量の 84.50~94.71%、  
尿に投与量の 0.44~2.83% が排泄され、投与 168 時間後の体内残留量は投与量の 2.07~5.44% であっ  
た。脂肪中放射能濃度は高くなったが、ラットに比べ各組織への残留量は低かった。  
糞及び脂肪中放射能の大半は、L. A3 [①] 及び LA4 [①] であった。代謝物として

が確認された。吸収、分布、代謝、排泄の点において性差は認められ  
なかった。L. A3 [①] 及び L. A4 [①] 間でも各種代謝パターンに違いは認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスにおける想定代謝分解経路は次の通りであった。

(

(