

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

〈代謝分解試験一覧表〉

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載ページ
運命-1 GLP	動物代謝 (C-ラベル) (1) 静脈投与/排泄率	ラット	低用量単回静脈内投与(A群) 120時間尿、糞排泄率測定	尿：雄78.38%、雌77.75% 糞：雄19.51%、雌18.67% ケージ洗浄：雄0.89%、雌1.40% 体内残留：雄0.73%、雌0.63% 脱脂綿：雄0.24%、雌0.29% 総回収率：雄99.74%、雌98.73%	(1993)	運命-21
	動物代謝 (C-ラベル) (2) 血中濃度		低用量単回経口投与(B-1群) 72時間血中濃度測定	血中半減期(hr)：雄4.40、雌4.30 Tmax(hr)：雄0.5、雌1.0 Cmax(μg/g)：雄67.1、雌78.6 AUC(μg×時間/g)： 雄471、雌589		運命-25
	動物代謝 (C-ラベル) (3) 排泄率/組織分布		低用量単回経口投与(B-2群) 120時間尿、糞排泄率測定 120時間後組織内分布測定	尿：雄79.25%、雌81.75% 糞：雄19.22%、雌16.80% ケージ洗浄：雄0.71%、雌0.76% 体内残留：雄1.13%、雌1.61% 総回収率：雄100.30%、雌100.92%		運命-27
	動物代謝 (C-ラベル) (4) 胆汁排泄		低用量単回経口投与(B-3群) 48時間胆汁排泄率測定	胆汁排泄率： 雄37.11%、雌55.42%		運命-29
	動物代謝 (C-ラベル) (5) 経時的組織分布		低用量単回経口投与(B-4群) 経時的組織内分布測定	0.75、4、10、14時間後に採取 各々の時間で血漿濃度より高い濃度であった臓器/組織は以下の通り 0.75hr：胃及び胃内容物、 4hr：胃及び胃内容物、腸及び腸内容物 10hr：腸及び腸内容物 14hr：腎臓、腸及び腸内容物		運命-31
	動物代謝 (C-ラベル) (6) 連続投与/排泄率/分布		低用量連続経口投与(C群) 120時間尿、糞排泄率測定 120時間後組織内分布測定	尿：雄75.93%、雌79.13% 糞：雄18.80%、雌16.12% ケージ洗浄：雄0.65%、雌0.98% 体内残留：雄0.85%、雌0.75% 総回収率：雄96.23%、雌96.97%		運命-33
	動物代謝 (C-ラベル) (7) 高用量/血中濃度		高用量単回経口投与(D-1群) 72時間血中濃度測定	血中半減期(hr)：雄10.44、雌9.64 Tmax(hr)：雄1.0、雌1.0 Cmax(μg/g)：雄306、雌389 AUC(μg×時間/g)： 雄5890、雌5700		運命-35

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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)	記載ページ
運命-1 GLP (続き)	動物代謝 (C-ラベル) (8) 高用量/ 排泄率/分布	ラット	高用量単回経口 投与(D-2 群) 120 時間尿、糞 排泄率測定 120 時間後組織内分 布測定	尿：雄 67.11%、雌 73.88% 糞：雄 23.70%、雌 19.18% ケージ洗浄：雄 0.53%、雌 0.85% 体内残留：雄 2.36%、雌 1.44% 総回収率：雄 93.70%、雌 95.35%	(1993)	運命-37
	動物代謝 (C-ラベル) (9) 高用量/ 胆汁排泄		高用量単回経口 投与(D-3 群) 48 時間胆汁排泄率 測定	胆汁排泄率： 雄 56.02%、雌 35.57%		運命-39
運命-2 GLP	動物代謝 (C-ラベル) (10)高用量/ 経時的 組織分布	ラット	高用量単回経口 投与(D-4 群) 経時的組織内分布 測定	雄：1、21、35、43 時間後、雌：1、 12、22、34 時間後に採取 各々の時間で比較的高い濃度で あった臓器/組織は以下のとおり 1hr：胃及び胃内容物、腸内容物 21/12 hr：甲状腺、胃及び胃内容物、 腸内容物 35/22 hr：卵巣、子宮、脂肪、胃内 容物、腸及び腸内容物 43/34 hr：卵巣、子宮、脂肪	(1996)	運命-40
運命-3 GLP	動物代謝 (C-ラベル) (11) 代謝物 同定	ラット	高用量単回経口投 与(DX 群)および資 料 No. 運命-1 で得 られた尿、糞、胆汁、 血漿、肝臓、腎臓を 用いて代謝物を分 析	尿で認められた主たる代謝物： 親、 糞で認められた主たる代謝物： 親、	(1997)	運命-43
運命-4 GLP	動物代謝 (P-ラベル) (1) 排泄率/ 分布	ラット	低用量単回経口 投与(B-2 群) 120 時間尿、糞 排泄率測定 120 時間後組織内分 布測定	尿：雄 74.01%、雌 76.68% 糞：雄 20.75%、雌 18.81% ケージ洗浄：測定せず 体内残留：雄 0.91%、雌 0.68% 総回収率：雄 95.66%、雌 96.16%	(1996)	運命-51
	動物代謝 (P-ラベル) (2)高用量/ 排泄率/分布		高用量単回経口 投与(D-2 群) 120 時間尿、糞 排泄率測定 120 時間後組織内分 布測定	尿：雄 75.07%、雌 77.11% 糞：雄 24.84%、雌 20.16% ケージ洗浄：雄 0.83%、雌 1.38% 体内残留：雄 0.69%、雌 0.74% 総回収率：雄 101.46%、雌 99.45%		運命-53

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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 ページ
運命-5 GLP						運命-57
						運命-59
						運命-61
						運命-63
						運命-64
						運命-67
						運命-69

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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 ページ
運命-5 GLP (続き)						運命-71
						運命-73
						運命-75
運命-6 GLP						運命-78

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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)	記載ページ
運命-7 GLP	植物代謝 (C-ラベル) (1)(in-life 試験) (低濃度)	ダイズ	20%乳剤 1600 倍希 积液相当を、800 l/ha の割合(100g ai/ha 相 当)で、播種後 51 日 後に散布 処理後経時的に採 取	各時点での TRR(親換算 mg/kg) 0 日後青刈り : 2.292 7 日後青刈り : 2.259 15 日後青刈り : 1.743 30 日後青刈り : 1.337 60 日後葉 : 7.819 60 日後茎 : 0.138 60 日後さや : 0.536 60 日後豆 : 0.480 60 日後根 : 0.019	BASF 研究所 (1993 年)	運命-86
運命-8 GLP	植物代謝 (2)(C-ラベル) (in-life 試験) (高濃度)	ダイズ	20%乳剤 533 倍希積 液相当を、800 l/ha の割合(300g ai/ha 相 当)で、播種後 51 日 後に散布 処理後経時的に採 取	各時点での TRR(親換算 mg/kg) 0 日後青刈り : 6.288 7 日後青刈り : 8.261 15 日後青刈り : 6.430 30 日後青刈り : 5.883 60 日後葉 : 40.554 60 日後茎 : 0.578 60 日後さや : 1.723 60 日後豆 : 1.418 60 日後根 : 0.040	BASF 研究所 (1993 年)	運命-87
運命-9 GLP	植物代謝 (C-ラベル) (3)(代謝物 同定試験)	ダイズ	資料 No.運命-7 及び 8 で採取されたサン プルの代謝物分析	低濃度処理での主要代謝物(%TRR) 青刈り : 親(19-40)、 葉 : 親(15) 豆 : 茎 : 、さや : 定量された代謝物	(株)日曹 分析センター (1997 年)	運命-88
運命-10 GLP	植物代謝 (C-ラベル) (4)(in-life 試験) (低濃度)	ナタネ	20%乳剤 1200 倍希 积液相当を、600 l/ha の割合(100g ai/ha 相 当)で、播種後 45 日 後に散布 処理直後及び 61 日 後に採取	各時点での TRR(親換算 mg/kg) 0 日後地上部 : 4.010 61 日後葉及び茎 : 0.246 61 日後さや : 0.396 61 日後種子 : 0.289 61 日後根 : 0.107	BASF 研究所 (1994 年)	運命-96
運命-11 GLP	植物代謝 (C-ラベル) (5)(in-life 試験) (高濃度)	ナタネ	20%乳剤 400 倍希積 液相当を、600 l/ha の割合(300g ai/ha 相 当)で、播種後 45 日 後に散布 処理直後及び 67 日 後に採取	各時点での TRR(親換算 mg/kg) 0 日後地上部 : 12.423 67 日後葉及び茎 : 1.410 67 日後さや : 2.151 67 日後種子 : 1.020 67 日後根 : 0.243	BASF 研究所 (1994 年)	運命-97

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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)	記載ページ
運命-12 GLP	植物代謝 (C-ラベル) (6)(代謝物 同定試験)	ナタネ	資料 No. 運命 10 及び 11 で採取されたサンプルの代謝物分析	低濃度処理での主要代謝物(%TRR) 茎： 種子： 定量された代謝物 親、	BASF 研究所 (1997年)	運命-98
運命-13 GLP	植物代謝 (7)(C-ラベル) (in-life 試験) (低濃度)	テンサイ	20%乳剤 2000 倍希釈液相当を、500 l/ha の割合(50g ai/ha 相当)で、播種後 52 日後に散布 処理直後及び 45、124 日後に採取	各時点での TRR(親換算 mg/kg) 0 日後地上部：4.731 45 日後葉：0.344 45 日後根：0.118 124 日後葉：0.050 124 日後根：0.047	BASF 研究所 (1992年)	運命-103
運命-14 GLP	植物代謝 (C-ラベル) (8)(in-life 試験) (高濃度)	テンサイ	20%乳剤 500 倍希釈液相当を、500 l/ha の割合(200g ai/ha 相当)で、播種後 52 日後に散布 処理直後及び 45、123 日後に採取	各時点での TRR(親換算 mg/kg) 0 日後地上部：19.745 45 日後葉：0.171 45 日後根：0.141 123 日後葉：0.111 123 日後根：0.055	BASF 研究所 (1992年)	運命-104
運命-15 GLP	植物代謝 (C-ラベル) (9)(代謝物 同定試験)	テンサイ	資料 No. 運命 13 及び 14 で採取されたサンプルの代謝物分析	10%TRR を越える代謝物は認められなかった 地上部で認められた代謝物： 根部で認められた代謝物：	BASF 研究所 (1997年)	運命-105
運命-16 GLP	植物代謝 (P-ラベル) (1)(in-life 試験) (低濃度)	ダイズ	20%乳剤 1200 倍希釈液相当を、600 l/ha の割合(100g ai/ha 相当)で、播種後 60 日後に散布 処理後経時的に採取	各時点での TRR(親換算 mg/kg) 0 日後青刈り：2.532 30 日後青刈り：0.760 64 日後葉及び茎：5.275 64 日後さや：0.738 64 日後豆：0.291 64 日後根：0.029	BASF 研究所 (1994年)	運命-109
運命-17 GLP	植物代謝 (P-ラベル) (2)(in-life 試験) (高濃度)	ダイズ	20%乳剤 400 倍希釈液相当を、600 l/ha の割合(300g ai/ha 相当)で、播種後 60 日後に散布 処理後経時的に採取	各時点での TRR(親換算 mg/kg) 0 日後青刈り：4.603 30 日後青刈り：2.164 60 日後葉及び茎：20.826 60 日後さや：3.027 60 日後豆：1.321 60 日後根：0.031	BASF 研究所 (1994年)	運命-110

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

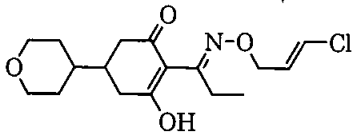
資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載ページ
運命-18 GLP	植物代謝 (P-ラベル) (3)(代謝物 同定試験)	ダイズ	資料 No. 運命 16 及 び 17 で採取された サンプルの代謝物 分析	低濃度処理での主要代謝物(%TRR) 青刈り：親(11)、 豆： 茎： さや： 定量された代謝物	(株)日曹 分析センター (1997年)	運命-111
—	土壌中動態 (好氣的湛水土壤)	当該農薬が「水田等において使用されない」ことから試験成績の提出を行わない。				運命-116
運命-19 GLP	土壌中動態 (好氣的土壤) (1)(C-ラベル)	土壤 (ドイツ 土壤)	好気条件下 0.5mg/kg 乾土濃度 で添加 104 日間経時的に測 定	親の半減期： DT ₅₀ ：約 5 日、DT ₉₀ ：約 17 日 ¹⁴ CO ₂ の発生率：104 日で 66.6% 主たる代謝物：親、 非抽出残渣：大部分は	BASF 研究所 (1994年)	運命-117
運命-20 GLP	土壌中動態 (好氣的土壤) (2)(C-ラベル)	土壤 (アメリカ 土壤)	好気条件下 0.5mg/kg 乾土濃度 で添加 361 日間経時的に測 定	親の半減期： DT ₅₀ ：約 5 日、DT ₉₀ ：約 18 日 ¹⁴ CO ₂ の発生率：361 日で 65.0% 主たる代謝物：親、 非抽出残渣：大部分は	BASF 研究所 (1995年)	運命-121
運命-21 GLP	土壌中動態 (好氣的土壤) (3)(P-ラベル)	土壤 (アメリカ 土壤)	好気条件下 0.5mg/kg 乾土濃度 で添加 360 日間経時的に測 定	親の半減期： DT ₅₀ ：約 9 日、DT ₉₀ ：約 28 日 ¹⁴ CO ₂ の発生率：360 日で 58.4% 主たる代謝物：親、 非抽出残渣：大部分は	BASF 研究所 (1996年)	運命-126
—	土壌中動態 (嫌氣的土壤)	好氣的土壤中における当該農薬の成分物質等の消失が速やかであることに該当することから、試験成績の提出を行わない。				運命-132
運命-22 GLP	水中動態 加水分解 (1)(C-ラベル)	pH 4.0、 5.0、7.0 および 8.8 緩衝液	約 10µg/ml 溶液 22、35、45°C で 33 日間測定 (25°C の値は計算)	推定半減期 pH 4.0：0.4~6.6 日 pH 5.0：1.1~24.4 日 pH 7.0：30.8~435.6 日 pH 8.8：22.7~1784 日	(株)日曹 分析センター (1997年)	運命-133
運命-23 NG	水中動態 水中光分解 (1)	蒸留水 河川水	10 ppm 溶液 キセノンランプ* 光強度 800W/m ² 測定波長範囲： 300-800nm 4 日間測定	半減期 蒸留水：0.6 日 河川水：1.8 日	(株)日曹 分析センター (1997年)	運命-138
運命-24 GLP	水中動態 水中光分解 (2)(C-ラベル)	pH 9 緩 衝液と 河川水	10.3 ppm 溶液 キセノンランプ* 光強度 702W/m ² 測定波長範囲： 290-800nm 120 時間測定	半減期(人工光/太陽光*) 緩衝液：4.2 時間/29.7 時間 河川水：4.5 時間/31.7 時間 *：北緯 35°春、太陽光換算	日本曹達 小田原研 (2006年)	運命-139

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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)	記載ページ
運命-25 NG	土壌吸着 (1)(C-ラベル)	土壌 (日本4 土壌) 十勝 石川 茨城 愛知	0.096、0.394、1.54、 6.62 ppm 溶液を 5g の土壌に 20ml 添加 25°C で 6 時間振と う	$K_F^{ads}_{oc}$: 33 - 358 回収率 88~93%	(株)日曹 分析センター (1997年)	運命-144
運命-26 GLP	土壌吸着 (2)(C-ラベル)	土壌 (アメリカ5 土壌)	0.103、0.175、 0.767、3.046 ppm 溶 液を 10g の土壌に 20ml 添加 25°C で 6 時間振と う	$K_F^{ads}_{oc}$: 3.7- 77.2 回収率 89~100%	(株)日曹 分析センター (1997年)	運命-145
運命-27 GLP	土壌吸着 (3)(P-ラベル)	土壌 (ドイツ4 土壌)	0.0407、0.242、 1.046、5.068 ppm 溶 液を 10g の土壌に 20ml 添加 22°C で 2 時間振と う	$K_F^{ads}_{oc}$: 0.3 - 26.7 回収率 94~99%	BASF 研究所 (1996年)	運命-147
運命-28 GLP	(1) カラムーキング (C-ラベル)	土壌 (ドイツ 土壌)	約 0.5 mg/kg (乾土換算)添加 直後及び 30 日間 エージング、200 mm の 雨量相当量で溶出	直後では、約 70%が浸出液中に検 出、30 日間エージングで 40%以上が CO ₂ に、浸出液中に 5%未満が検出 (0.05mg/kg添加群では 3%)	BASF 研究所 (ドイツ) (1992年)	運命-149

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈代謝物一覧：テプラロキシジム投与〉

由来	略称	化学名	構造式
親化合物	テプラロキシジム BAS 620H Reg.#191819 DP	(EZ)-(RS)-2-{1-[(2E)-3- クロアリルオキシイミノ]プロピル}-3- ヒドロキシ-5-ヘルトロピラン-4- イルシクロヘキス-2-エン-1-オン	
動物			
植物			
土壌			
水			
動物			
植物			
土壌			
水			
動物			
植物			
土壌			
水			
動物			
植物			
土壌			
水			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

由来	略称	化学名	構造式
植物			
動物 植物			
植物			
植物			
動物 植物			
植物			
動物 植物 土壌			
植物			
植物 (誘導体)			
植物 (誘導体)			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

由来	略称	化学名	構造式
動物 土壌			
動物			
動物			
動物			
動物			
植物 水			
植物 (誘導體)			
植物			
動物			
動物			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

由来	略称	化学名	構造式
動物			
動物			
動物 土壌			
動物			
植物 動物 土壌			
水			
土壌			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝分解試験に用いた標識化合物>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

1. 動物体内運命動物代謝に関する試験

1) ¹⁴C-標識テプラロキシジム(C-ラベル)を用いたラットにおける生体内運命試験

(資料 No. 運命-1)

試験実施機関：
 報告書作成年：1993年 [GLP 対応]
 供試標識化合物：
 [¹⁴C] テプラロキシジム
 (C-ラベル)
 比放射能
 放射化学的純度：

これを試験目的に応じて適宜、非標識化合物で希釈して用いた。

標識位置の設定理由：

供試動物：

Wistar ラット

週齢 (最初の投与時)： 7-9 週齢

平均体重 (最初の投与時)： 雄 208~359 g、雌 157~291 g

群の設定：

標識テプラロキシジム(C-ラベル)を下表に示す各試験系でラットに投与した。

亜急性試験の結果から、毒性作用のない低用量 30 mg/kg とわずかな毒性作用を示す高用量 300 mg/kg を設定した。投与薬液として、経口投与に tylose (CMC)液、静脈内投与に NaCl-Pluriol 液を用いた。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
A (1)	雌雄共	雄 5 匹 (237 g) 雌 5 匹 (178 g)	低用量 雄: 31.9 雌: 33.0	単回 静脈内	120 時間、尿、糞 排泄率 代謝物分析(資料 No.運命-3)
B-1 (2)	雌雄共	雄 5 匹 (307 g) 雌 5 匹 (291 g)	低用量 雄: 30.0 雌: 29.9	単回経口	72 時間、 血中(血液、血漿) 濃度
B-2 (3)	雄: 雌:	雄 5 匹 (333 g) 雌 5 匹 (220 g)	低用量 雄: 29.8 雌: 30.0	単回経口	120 時間、尿、糞 排泄率 120 時間後組織内分布 代謝物分析(資料 No.運命-3)
B-3 (4)	雄: 雌:	雄 4 匹 (290 g) 雌 4 匹 (235 g)	低用量 雄: 29.9 雌: 30.0	単回経口	48 時間、胆汁排泄率 代謝物分析(資料 No.運命-3)
B-4 (5)	雌雄共	雄 3 匹 (208-219 g) 雌 3 匹 (157-167 g)	低用量 雄: 30.7-31.2 雌: 29.4-31.5	単回経口	0.75、4、10、14 時間後 組織内分布

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
C (6)	雌雄共	雄 5 匹 (266 g) 雌 5 匹 (171 g)	低用量 雄: 30.7 雌: 30.5	14 回非標 識体経口 + 1 回標 識体経口	120 時間、尿、糞 排泄率 120 時間後組織内分布 代謝物分析(資料 No. 運命-3)
D-1 (7)	雌雄共	雄 5 匹 (311 g) 雌 5 匹 (282 g)	高用量 雄: 291.5 雌: 293.1	単回経口	72 時間、 血中(血液、血漿)濃度
D-2 (8)	雌雄共	雄 5 匹 (307 g) 雌 5 匹 (206 g)	高用量 雄: 287.6 雌: 273.1	単回経口	120 時間、尿、糞 排泄率 120 時間後組織内分布 代謝物分析(資料 No. 運命-3)
D-3 (9)	雄: 雌:	雄 4 匹 (359 g) 雌 4 匹 (229 g)	高用量 雄: 293.3 雌: 295.4	単回経口	48 時間、胆汁排泄率 代謝物分析(資料 No. 運命-3)

高低 2 濃度の経口投与予備試験で、投与 24 時間までに呼気に放射能が検出されなかったため、呼気の測定は行わなかった。

試験項目での代謝物分析は、低用量、高用量の 2 濃度での尿、糞中排泄率測定 (A、B-2、C、D-2) で得られた尿糞ならびに胆汁排泄率測定 (B-3、D-3) で得られた胆汁と低用量投与後 T_{max} で採取した肝臓、腎臓、血漿(B-4)を代謝物の同定用試料とした。同定および定量は別試験として資料 No. 運命-3 に報告した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(1) 低用量単回静脈内投与・排泄収支 (A 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テプラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

低用量で単回静脈内投与し、尿(ケージ洗浄液を含む)および糞を投与 120 時間後まで経時的に採取し、¹⁴C 排泄率を計算した。また尿、糞試料採取終了時に屠殺し、組織/器官を採取して放射能を測定し組織内分布率を算出した。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
A	雌雄共	雄 5 匹 (237 g) 雌 5 匹 (178 g)	低用量 雄: 31.9 雌: 33.0	単回 静脈内	120 時間、尿、糞排泄率 120 時間後組織内分布 代謝物分析

試験結果：

尿、糞、組織中¹⁴C排泄率の測定結果を下表に示す。

¹⁴ Cテプラロキシジム投与 120 時間後の排泄率 (投与量%)		
投与群 A 群	低用量 30 mg/kg 静脈内・単回	
性	雄	雌
尿 0-12 h	58.80	61.65
尿 12-24 h	13.88	11.24
尿 24-48 h	4.32	2.80
尿 48-72 h	0.75	1.42
尿 72-96 h	0.38	0.39
尿 96-120 h	0.26	0.24
尿 小計	78.38	77.75
糞 0-12 h	6.87	9.08
糞 12-24 h	8.63	6.93
糞 24-48 h	3.16	2.00
糞 48-72 h	0.54	0.36
糞 72-96 h	0.24	0.17
糞 96-120 h	0.08	0.14
糞 小計	19.51	18.67
ケージ洗液	0.89	1.40
組織 小計	0.73	0.63
脱脂綿	0.24	0.29
総回収率	99.74	98.73

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

組織内放射能濃度および分布率を下表に示す。

¹⁴ Cテプラロキシジム投与 120 時間後の組織内 テプラロキシジム換算μg/g 濃度および分布率 (投与量%)		
投与群 A 群	低用量 30 mg/kg 静脈内・単回	
	性	雄
血球	0.1 (0.01)	0.2 (0.01)
血漿	0.2 (0.01)	0.1 (0.01)
肺	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
心臓	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
脾臓	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
腎臓	0.2 (0.02)	0.2 (0.02)
副腎	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
精巣	0.0 (0.00)	—
筋肉	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
脳	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
脂肪	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
骨	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
甲状腺	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
膵臓	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
胃内容物	0.1 (0.02)	0.1 (0.02)
胃	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
腸内容物	0.1 (0.04)	0.1 (0.06)
腸	0.1 (0.01)	0.1 (0.01)
肝臓	0.1 (0.05)	0.1 (0.04)
皮膚	0.3 (0.16)	0.2 (0.11)
屍体	0.0 (0.41)	0.0 (0.35)

低用量単回静脈内投与後、放射能の大部分は投与後最初の 48 時間に排泄された。排泄の主体は尿で、最初の 48 時間に雄では 77.0%、雌では 75.7%が排泄された。糞には、最初の 48 時間に雄では 18.7%、雌では 18.0%が排泄された。皮膚、屍体および胃腸系の内容物を除いて、投与 120 時間後に各組織内に残っている放射能は、投与量の 0.05% またはそれ以下であった。全体の回収率は雄で 99.7%、雌で 98.7%であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) 低用量単回経口投与・血中濃度 (B-1 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テプラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

低用量で単回強制経口投与し、眼窩叢より採血し、72 時間にわたり全血、血漿中の¹⁴C濃度推移を測定した。血漿および赤血球の平均放射能濃度の最大値(C_{max})および最大値になった時間(T_{max})は実験で観察された数値とした。得られた濃度よりキネティクス分析を行い、AUC_∞および半減期を計算した。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
B-1	雌雄共	雄 5 匹 (307 g) 雌 5 匹 (291 g)	低用量 雄: 30.0 雌: 29.9	単回経口	72 時間、 血中(血液、血漿) 濃度

試験結果：

血中濃度：血漿、血液中の¹⁴C濃度推移の測定結果を下表に示す。

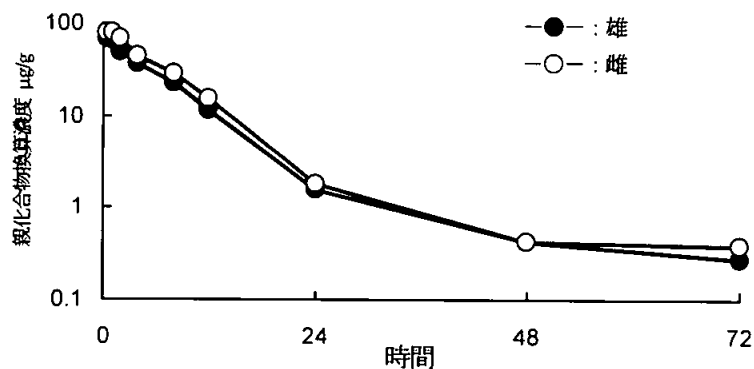
投与群		B-1 群、低用量 30 mg/kg、経口投与・単回			
試料		血漿中濃度 (テプラロキシジム換算μg/g)		血液中濃度 (テプラロキシジム換算μg/g)	
性		雄	雌	雄	雌
経過 時間 (h)	0.5	67.07	76.88	105.74	45.95
	1.0	63.88	78.62	35.31	45.99
	2.0	47.94	67.55	54.30	37.56
	4.0	35.53	44.41	22.46	32.59
	8.0	22.59	29.01	17.65	23.55
	12.0	11.36	15.12	9.78	12.39
	24.0	1.57	1.85	2.25	2.32
	48.0	0.42	0.42	0.46	0.48
	72.0	0.27	0.39	0.36	0.39
—：測定せず					

低用量単回経口投与後、雌雄共に、1 時間以内に最高血漿濃度に到達した。C_{max}値は、雄で 67.1 μg/g、雌で 78.6 μg/gであった。その後、速やかに減少し、半減期は、雄 4.40 時間、雌 4.30 時間であった。血液中放射能濃度は、血漿放射能濃度より高かったが、血漿と同様に時間とともに減少しており、放射能の大部分は血球に結合していないと考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血漿中濃度推移曲線を下に示す。

低用量群



血漿中濃度各群平均値		
投与群 B-1 群	低用量 30 mg/kg 経口・単回	
	雄	雌
性		
半減期 (時間)	4.40	4.30
Cmax (µg/g)	67.1	78.6
Tmax (時間)	0.5	1.0
AUC (µg×時間/g)	471	589

血漿放射能濃度時間曲線下面積(AUC)の平均値は、雄で471 および雌で589であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3) 低用量単回経口・排泄収支 (B-2 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テプラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

低用量で単回強制経口投与し、尿(ケージ洗浄液を含む)および糞を投与 120 時間後まで経時的に採取し、¹⁴C排泄率を計算した。また尿、糞試料採取終了時(120 時間)に屠殺し、組織/器官を採取して放射能を測定し組織内分布率を算出した。他の試験(資料No. 運命-3)で尿、糞試料は代謝物分析に用いた。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
B-2	雄: 雌:	雄 5 匹 (333 g) 雌 5 匹 (220 g)	低用量 雄: 29.8 雌: 30.0	単回 経口	120 時間、尿、糞 排泄率 120 時間後組織内分布 代謝物分析

試験結果：

尿、糞、組織中¹⁴C排泄率の測定結果を下表に示す。

¹⁴ Cテプラロキシジム投与 120 時間後の排泄率 (投与量%)		
投与群	低用量 30 mg/kg 経口・単回	
B-2 群	雄	雌
性	雄	雌
尿 0-24 h	73.50	73.80
尿 24-48 h	4.09	5.47
尿 48-72 h	0.74	1.29
尿 72-96 h	0.52	0.79
尿 96-120 h	0.40	0.40
尿 小計	79.25	81.75
糞 0-24 h	13.16	13.44
糞 24-48 h	5.28	2.50
糞 48-72 h	0.47	0.37
糞 72-96 h	0.20	0.26
糞 96-120 h	0.11	0.23
糞 小計	19.22	16.80
ケージ洗液	0.71	0.76
組織 小計	1.13	1.61
総回収率	100.30	100.92

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

組織内放射能濃度および分布率を下表に示す。

¹⁴ Cテプラロキシジム投与120時間後の組織内テプラロキシジム換算μg/g濃度および分布率 (投与量%)		
投与群 B-2群	低用量 30 mg/kg 経口・単回	
性	雄	雌
血球	0.7 (0.03)	0.3 (0.03)
血漿	0.3 (0.01)	0.1 (0.01)
肺	0.2 (0.00)	0.2 (0.00)
心臓	0.2 (0.00)	0.1 (0.00)
脾臓	0.2 (0.00)	0.2 (0.00)
腎臓	0.7 (0.02)	0.6 (0.01)
副腎	0.2 (0.00)	0.1 (0.00)
精巣	0.1 (0.00)	—
筋肉	0.1 (0.00)	0.0 (0.00)
脳	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
脂肪	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
骨	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
甲状腺	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
脾臓	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
胃内容物	0.4 (0.00)	0.9 (0.00)
胃	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
腸内容物	0.5 (0.05)	0.7 (0.07)
腸	0.2 (0.01)	0.1 (0.01)
肝臓	0.4 (0.05)	0.4 (0.04)
皮膚	0.2 (0.10)	0.2 (0.10)
屍体	0.5 (0.86)	0.7 (1.34)

低用量単回経口投与では、放射能の大部分は投与後48時間までに排泄された。排泄の主体は尿で、最初の48時間に雄では77.6%、雌では79.3%が排泄された。糞には、最初の48時間に雄では18.4%、雌では15.9%が排泄された。皮膚、屍体および胃腸系の内容物を除いて、投与120時間後に各組織内に残っている放射能は、投与量の0.05% またはそれ以下であった。全体の回収率は雄では100.3%、雌では100.9%であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(4) 低用量単回経口・胆汁排泄収支 (B-3 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テプラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

胆管カニューレ装着ラットに低用量で単回強制経口投与し、胆汁を3時間毎に48時間にわたり採取した。他の試験(資料 No. 運命-3)で胆汁試料は代謝物分析に用いた。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
B-3	雄: 雌:	雄 4 匹 (290 g) 雌 4 匹 (235 g)	低用量 雄: 29.9 雌: 30.0	単回経口	48 時間、胆汁排泄率 代謝物分析

試験結果：胆汁排泄率の結果を下に示す。

¹⁴ Cテプラロキシジム投与後の胆汁排泄率 (投与量に対する%)		
投与群 B-3 群	低用量 30 mg/kg 経口・単回	
性	雄	雌
胆汁 0-3 h	4.81	9.08
胆汁 3-6 h	6.34	8.98
胆汁 6-9 h	6.85	7.86
胆汁 9-12 h	5.26	6.41
胆汁 12-15 h	3.62	5.08
胆汁 15-18 h	3.05	4.57
胆汁 18-21 h	2.36	3.47
胆汁 21-24 h	1.66	2.77
胆汁 24-27 h	1.16	2.16
胆汁 27-30 h	0.88	1.55
胆汁 30-33 h	0.46	1.22
胆汁 33-36 h	0.29	0.85
胆汁 36-39 h	0.18	0.62
胆汁 39-42 h	0.10	0.46
胆汁 42-45 h	0.07	0.26
胆汁 45-48 h	0.04	0.21
胆汁 計	37.11	55.42

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

低用量単回経口投与後 48 時間までに、投与量の約 37 - 55 %が胆汁を通して排泄された。経口投与の糞からの排泄量と比較すると、胆汁排泄は 2-3 倍高かった。このことは腸肝循環があることを示している。

吸収に関する計算：

吸収は速やかに行われ、血漿中濃度は低および高用量でそれぞれ 0.5-1.0 時間および 1.0 時間後に最高に達した。胆汁排泄の結果から、腸肝循環があることが判明したため、低用量静脈内投与群 A 群と低用量経口投与群 B-2 群との比較から吸収率を次式により算出した。

$$\text{吸収率} = [(\text{経口における尿中排泄率} + \text{体内残留率}) / (\text{静脈内における尿中排泄率})] \times 100$$

結果を下表に示す。

吸収率(投与 120 時間後)

$$\text{雄} : [(79.25 + 1.13) / 78.38] \times 100 > 100$$

$$\text{雌} : [(81.75 + 1.61) / 77.75] \times 100 > 100$$

吸収率は 100%であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(5) 低用量単回経口・経時的組織内分布 (B-4 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テプラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

低用量で単回強制経口投与し、経時的な¹⁴C分布濃度を測定した。投与後、0.75(最高血漿濃度到達時間、Tmax)、4(1/2 Tmax)、10(1/4 Tmax)、14 時間(1/8 Tmax)に、各組織を摘出した。

分析に供した臓器・組織は、血球、血漿、肺、心臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、筋肉、脳、脂肪、骨、甲状腺、膵臓、胃内容物、胃、腸内容物、腸、肝臓、皮膚、屍体である。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
B-4	雌雄共	雄 3 匹 (208-219 g) 雌 3 匹 (157-167 g)	低用量 雄: 30.7-31.2 雌: 29.4-31.5	単回経口	0.75、4、10、14 時間後 組織内分布

試験結果：経時的な組織内分布の測定結果を下表に示す。

組織内テプラロキシジム換算 µg/g 濃度および分布率(投与量%)					
投与群	B-4 群、低用量 30 mg/kg、経口・単回				
性	雄				
採取時間	0.75 h	4 h	10 h	14 h	
血球	18.85 (1.51)	16.48 (1.35)	5.48 (0.11)	1.30 (0.42)	
血漿	60.36 (3.35)	34.41 (1.85)	11.74 (0.13)	2.70 (0.61)	
肺	28.67 (0.42)	15.52 (0.23)	5.34 (0.02)	1.20 (0.09)	
心臓	24.32 (0.30)	12.83 (0.14)	4.10 (0.01)	1.05 (0.04)	
脾臓	17.23 (0.13)	8.35 (0.07)	2.73 (0.00)	0.67 (0.02)	
腎臓	36.33 (0.98)	21.35 (0.54)	7.71 (0.08)	2.83 (0.21)	
副腎	24.32 (0.01)	13.02 (0.01)	4.05 (0.00)	0.92 (0.00)	
精巣	14.01 (0.43)	8.56 (0.29)	3.22 (0.02)	0.76 (0.11)	
筋肉	13.95 (0.16)	6.90 (0.11)	2.14 (0.01)	0.50 (0.03)	
脳	8.87 (0.16)	4.62 (0.10)	1.14 (0.00)	0.25 (0.03)	
脂肪	12.27 (0.08)	5.18 (0.04)	1.12 (0.00)	0.23 (0.01)	
骨	11.16 (0.06)	5.19 (0.02)	2.01 (0.00)	0.42 (0.01)	
甲状腺	21.90 (0.14)	11.40 (0.08)	3.53 (0.01)	0.82 (0.02)	
膵臓	25.53 (0.22)	15.77 (0.15)	3.75 (0.01)	1.16 (0.04)	
胃内容物	306.27 (20.18)	153.45 (4.16)	1.00 (0.18)	1.29 (0.05)	
胃	99.25 (2.17)	65.32 (1.17)	3.34 (0.05)	2.18 (0.07)	
腸内容物	41.60 (9.66)	71.11 (14.72)	39.41 (3.24)	14.56 (10.39)	
腸	39.63 (2.99)	58.69 (6.17)	20.33 (0.82)	7.92 (1.65)	
肝臓	39.03 (4.90)	29.19 (4.22)	6.46 (0.51)	2.27 (1.13)	
皮膚	25.74 (14.63)	16.43 (9.42)	4.88 (0.78)	1.29 (2.77)	
屍体	17.06 (27.53)	9.03 (14.97)	2.92 (1.53)	0.87 (4.88)	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

組織内テプラロキシジム換算 $\mu\text{g/g}$ 濃度および分布率(投与量%)					
投与群	B-4 群、低用量 30 mg/kg、経口・単回				
性	雌				
採取時間	0.75 h	4 h	10 h	14 h	
血球	17.58 (1.56)	10.59 (1.07)	5.37 (0.21)	2.35 (0.40)	
血漿	47.43 (2.72)	30.19 (1.67)	13.84 (0.16)	3.40 (0.67)	
肺	22.74 (0.38)	11.96 (0.26)	6.01 (0.04)	2.06 (0.11)	
心臓	17.69 (0.21)	11.73 (0.15)	4.33 (0.02)	1.56 (0.05)	
脾臓	14.32 (0.10)	7.54 (0.06)	2.82 (0.01)	1.05 (0.02)	
腎臓	29.61 (0.84)	17.22 (0.55)	7.84 (0.12)	3.85 (0.24)	
副腎	21.50 (0.02)	13.00 (0.01)	5.02 (0.00)	1.35 (0.00)	
精巣	—	—	—	—	
筋肉	10.52 (0.20)	5.56 (0.11)	2.21 (0.01)	0.75 (0.04)	
脳	7.50 (0.20)	3.53 (0.10)	1.07 (0.01)	0.38 (0.03)	
脂肪	10.31 (0.10)	3.62 (0.03)	1.38 (0.00)	0.40 (0.01)	
骨	7.82 (0.04)	4.32 (0.02)	1.78 (0.00)	0.58 (0.01)	
甲状腺	18.82 (0.10)	10.32 (0.08)	3.93 (0.01)	1.43 (0.03)	
膵臓	23.77 (0.25)	14.07 (0.15)	4.06 (0.02)	1.81 (0.04)	
胃内容物	431.69 (22.87)	4.39 (0.16)	3.24 (0.52)	3.50 (0.07)	
胃	156.66 (3.00)	13.05 (0.29)	4.15 (0.10)	4.55 (0.10)	
腸内容物	32.93 (7.59)	57.49 (12.98)	42.87 (5.41)	21.03 (10.59)	
腸	39.90 (2.85)	34.53 (3.78)	22.34 (1.06)	11.78 (1.88)	
肝臓	52.96 (6.97)	25.73 (3.83)	8.08 (0.66)	3.11 (1.44)	
皮膚	24.09 (12.54)	11.29 (5.96)	4.86 (1.34)	2.43 (2.64)	
屍体	12.92 (22.34)	7.62 (13.47)	3.89 (2.35)	1.31 (6.90)	

低用量単回経口投与後の臓器内の放射能濃度は、全ての器官にわたって均一に分布した。実験期間を通じて、最高の放射能濃度は、血漿、肝臓、腎臓および胃腸系内容物に認められた。その値は、投与後 0.75 時間で、雄では 36.33 - 306.27 $\mu\text{g/g}$ で、雌では 29.61 - 431.69 $\mu\text{g/g}$ であった。これらの実験条件では、どの組織や器官にも放射能の蓄積は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(6) 低用量非標識体 14 回および標識体 1 回経口・排泄収支 (C 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テブラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

低用量で 14 回非標識体を、さらに 1 回標識体を強制経口投与し、尿(ケージ洗浄液を含む)および糞を投与 120 時間後まで経時的に採取し、¹⁴C 排泄率を計算した。また尿、糞試料採取終了時に屠殺し、組織器官を採取して放射能を測定し組織内分布率を算出した。

他の試験(資料 No. 運命-3)で尿、糞試料は代謝物分析に用いた。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
C	雌雄共	雄 5 匹 (266 g) 雌 5 匹 (171 g)	低用量 雄: 30.7 雌: 30.5	14 回非標識体経口 + 1 回標識体経口	120 時間、尿、糞排泄率 120 時間後組織内分布 代謝物分析

試験結果：

尿、糞、組織中¹⁴C 排泄率の測定結果を下表に示す。

¹⁴ C-テブラロキシジム投与 120 時間後の排泄率 (投与量%)		
投与群 C 群	低用量 30 mg/kg 14 回非標識体経口+1 回標識体経口	
性	雄	雌
尿 0-24 h	69.83	73.11
尿 24-48 h	4.40	4.16
尿 48-72 h	1.02	0.92
尿 72-96 h	0.45	0.57
尿 96-120 h	0.22	0.37
尿 小計	75.93	79.13
糞 0-24 h	13.93	13.19
糞 24-48 h	4.19	2.05
糞 48-72 h	0.33	0.53
糞 72-96 h	0.14	0.17
糞 96-120 h	0.21	0.18
糞 小計	18.80	16.12
ケージ洗液	0.65	0.98
組織 小計	0.85	0.75
総回収率	96.23	96.97

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

組織内放射能濃度および分布率を下表に示す。

¹⁴ C-テプラロキシジム投与 120 時間後の組織内テプラロキシジム換算μg/g濃度および分布率 (投与量%)		
投与群 C 群	低用量 30 mg/kg 14 回非標識経口+1 回標識経口	
	性	雄
血球	0.3 (0.02)	0.3 (0.02)
血漿	0.2 (0.01)	0.1 (0.01)
肺	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
心臓	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
脾臓	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
腎臓	0.2 (0.01)	0.1 (0.01)
副腎	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
精巣	0.0 (0.00)	—
筋肉	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
脳	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
脂肪	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
骨	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
甲状腺	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
膵臓	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
胃内容物	0.1 (0.02)	0.1 (0.03)
胃	0.1 (0.00)	0.0 (0.00)
腸内容物	0.1 (0.06)	0.1 (0.06)
腸	0.1 (0.00)	0.1 (0.01)
肝臓	0.1 (0.05)	0.1 (0.04)
皮膚	0.3 (0.15)	0.2 (0.10)
屍体	0.1 (0.53)	0.0 (0.47)

低用量の連続(14 回非標識、1 回標識)経口投与後でも、放射能の大部分は標識体投与後 48 時間までに排泄された。排泄の主体は尿で、最初の 48 時間に雄では 74.2%、雌では 77.3%が排泄された。糞には、最初の 48 時間に雄では 18.1%、雌では 15.2%が排泄された。皮膚、屍体および胃腸系の内容物を除いて、投与 120 時間後に各組織内に残っている放射能は、投与量の 0.05% またはそれ以下であった。全体の回収率は、雄で 96.2%、雌で 97.0%であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(7) 高用量単回経口・血中濃度 (D-1 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テプラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

高用量で単回強制経口投与し、眼窩叢より採血し、72 時間にわたり全血、血漿中の¹⁴C濃度推移を測定した。

血漿および赤血球の平均放射能濃度の最大値(C_{max})および最大値になった時間(T_{max})は実験で観察された数値とした。得られた濃度よりキネティクス分析を行い、AUC₀₋₇₂および半減期を計算した。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
D-1	雌雄共	雄 5 匹 (311 g) 雌 5 匹 (282 g)	高用量 雄: 291.5 雌: 293.1	単回経口	72 時間、 血中(血液、血漿)濃度

試験結果：

血中濃度：血漿、血液中の¹⁴C濃度推移の測定結果を下表に示す。

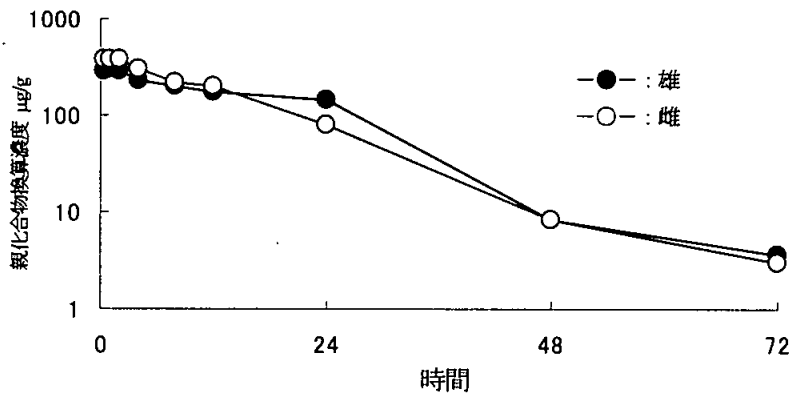
投与群		D-1 群、高用量 300 mg/kg、経口・単回			
試料		血漿中濃度 (テプラロキシジム換算μg/g)		血液中濃度 (テプラロキシジム換算μg/g)	
性		雄	雌	雄	雌
経過 時間 (h)	0.5	285.45	377.38	121.69	177.53
	1.0	306.48	388.77	94.28	186.24
	2.0	286.01	371.54	106.00	178.43
	4.0	226.16	304.50	83.78	140.03
	8.0	200.67	220.75	97.11	119.96
	12.0	172.50	195.73	97.21	133.05
	24.0	143.73	78.53	84.12	—
	48.0	8.33	8.18	6.24	6.55
	72.0	3.56	3.04	2.27	2.23
—：測定せず					

高用量単回経口投与後、1 時間以内に最高血漿濃度に到達した。C_{max}値は、雄で 306 μg/g、雌で 389 μg/g であった。その後、速やかに減少し、半減期は、雄 10.44 時間、雌 9.64 時間であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血漿中濃度推移曲線を下に示す。

高用量群



血漿中濃度各群平均値		
性	雄	雌
投与群 D-1 群	高用量 300 mg/kg 経口・単回	
半減期 (時間)	10.44	9.64
Cmax (µg/g)	306	389
Tmax (時間)	1.0	1.0
AUC (µg×時間/g)	5890	5700

単回経口投与後、血漿放射能濃度時間曲線下面積(AUC)の平均値の比較では、高用量(300 mg/kg)と低用量(30 mg/kg)との比は、雄で 12.5 および雌で 9.7 を示し、AUC は投与量に対し直線的に増加することを示した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(8) 高用量単回経口・排泄収支 (D-2 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テプラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

高用量で単回強制経口投与し、尿(ケージ洗浄液を含む)および糞を投与 120 時間後まで経時的に採取し、¹⁴C排泄率を計算した。また尿、糞試料採取終了時に屠殺し、組織/器官を採取して放射能を測定し組織内分布率を算出した。尿、糞試料は他の試験で代謝物分析に用いた。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
D-2	雌雄共	雄 5 匹 (307 g) 雌 5 匹 (206 g)	高用量 雄: 287.6 雌: 273.1	単回経口	120 時間、尿、糞 排泄率 120 時間後組織内分布 代謝物分析

試験結果：

尿、糞、組織中¹⁴C排泄率の測定結果を下表に示す。

¹⁴ Cテプラロキシジム投与 120 時間後の排泄率 (投与量%)		
投与群 D-2 群	高用量 300 mg/kg 経口・単回	
性	雄	雌
尿 0-24 h	49.41	62.15
尿 24-48 h	16.09	10.35
尿 48-72 h	0.96	0.80
尿 72-96 h	0.35	0.33
尿 96-120 h	0.29	0.25
尿 小計	67.11	73.88
糞 0-24 h	9.51	10.10
糞 24-48 h	12.19	7.42
糞 48-72 h	1.51	0.96
糞 72-96 h	0.26	0.25
糞 96-120 h	0.23	0.45
糞 小計	23.70	19.18
ケージ洗浄液	0.53	0.85
組織 小計	2.36	1.44
総回収率	93.70	95.35

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

組織内放射能濃度および分布率を下表に示す。

¹⁴ Cテプラロキシジム投与120時間後の組織内テプラ ロキシジム換算 $\mu\text{g/g}$ 濃度および分布率 (投与量%)		
投与群 D-2 群	高用量 300 mg/kg 経口・単回	
	性	雄
血球	5.0 (0.04)	3.8 (0.04)
血漿	1.9 (0.01)	1.3 (0.01)
肺	2.3 (0.00)	2.1 (0.00)
心臓	1.5 (0.00)	1.2 (0.00)
脾臓	2.4 (0.00)	2.3 (0.00)
腎臓	7.2 (0.02)	6.0 (0.02)
副腎	1.4 (0.00)	1.1 (0.00)
精巣	0.6 (0.00)	—
筋肉	1.0 (0.00)	0.2 (0.00)
脳	0.1 (0.00)	0.3 (0.00)
脂肪	2.3 (0.00)	2.1 (0.00)
骨	0.5 (0.00)	0.4 (0.00)
甲状腺	1.0 (0.00)	1.0 (0.00)
膵臓	1.0 (0.00)	0.8 (0.00)
胃内容物	13.8 (0.01)	8.0 (0.01)
胃	0.9 (0.00)	0.7 (0.00)
腸内容物	23.4 (0.20)	18.7 (0.22)
腸	1.3 (0.01)	1.2 (0.01)
肝臓	4.4 (0.05)	3.4 (0.05)
皮膚	2.9 (0.18)	2.1 (0.13)
屍体	10.5 (1.84)	4.8 (0.95)

高用量単回経口投与後、放射能の大部分は投与後48時間までに排泄された。排泄の主体は尿で、最初の48時間に雄では65.5%、雌では72.5%が排泄された。糞には、最初の48時間に雄では21.7%、雌では17.5%が排泄された。皮膚、屍体および胃腸系の内容物を除いて、投与120時間後に各組織内に残っている放射能は、投与量の0.05% またはそれ以下であった。全体の回収率は、雄では93.7%、雌では95.4%であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(9) 高用量単回経口・胆汁排泄収支 (D-3 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テプラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

胆管カニューレ装着ラットに高用量で単回強制経口投与し、胆汁を3時間毎に48時間にわたり採取した。胆汁試料は他の試験で代謝物分析に用いた。

群	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
D-3	雄: 6.49 MBq/g 雌: 10.45 MBq/g	雄 4 匹 (359 g) 雌 4 匹 (229 g)	高用量 雄: 293.3 雌: 295.4	単回経口	48 時間、胆汁排泄率 代謝物分析

試験結果：胆汁排泄率の結果を下に示す。

¹⁴ Cテプラロキシジム投与後の胆汁排泄率 (投与量に対する%)		
投与群 D-3 群	高用量 300 mg/kg 経口・単回	
性	雄	雌
胆汁 0-3 h	10.55	6.08
胆汁 3-6 h	11.84	7.59
胆汁 6-9 h	7.83	5.32
胆汁 9-12 h	4.74	3.49
胆汁 12-15 h	4.36	2.79
胆汁 15-18 h	4.35	2.26
胆汁 18-21 h	3.80	1.89
胆汁 21-24 h	2.91	1.75
胆汁 24-27 h	2.02	1.54
胆汁 27-30 h	1.49	1.29
胆汁 30-33 h	1.01	1.03
胆汁 33-36 h	0.68	0.40
胆汁 36-39 h	0.58	0.36
胆汁 39-42 h	0.17	0.07
胆汁 42-45 h	0.17	n.d.
胆汁 45-48 h	—	n.d.
胆汁 計	56.02	35.57
— : 測定せず、n.d. : 検出されず		

高用量単回経口投与後48時間までに、投与量の約36-56%が胆汁を通して排泄された。経口投与の糞からの排泄量と比較すると、胆汁排泄は2-3倍高かった。このことは腸肝循環があることを示している。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(10) ^{14}C -標識テプラロキシジム(C-ラベル)高用量を用いたラットにおける組織内分布試験

(資料No. 運命-2)

試験実施機関:

報告書作成年: 1996年 [GLP 対応]

供試標識化合物:

[^{14}C] テプラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

供試動物:

Wistar ラット: 雄の体重範囲 213~230 g (7-9 週齢)

雌の体重範囲 143~175 g (7-9 週齢)

試験方法: 組織内分布

高用量で単回強制経口投与し、組織内の経時的な ^{14}C 分布濃度を測定した。

群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
D-4 (10)	雄: 雌:	1 群雄 3 匹 (213-230 g) 1 群雌 3 匹 (143-175 g)	高用量 雄: 293.4 - 301.3 雌: 295.5 - 308.8	単回経口	雄: 1、21、35、43 時 間後組織内分布 雌: 1、12、22、34 時 間後組織内分布

投与後、雄は1時間(最高血中濃度到達時間、Tmax)、21時間(1/2 Tmax)、35 (1/4 Tmax)、43時間 (1/8 Tmax)に、雌は1時間(Tmax)、12時間(1/2 Tmax)、22時間(1/4 Tmax)、34時間 (1/8 Tmax)に、各組織を摘出した。分析に供した臓器・組織は、血球、血漿、肺、心臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣/卵巣、子宮、筋肉、脳、脂肪、骨、骨髄、甲状腺、膵臓、胃内容物、胃、腸内容物、腸、肝臓、皮膚、屍体である。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果：組織内分布

経時的な組織内分布の測定結果を以下に示す。

組織内テプラロキシジム換算 $\mu\text{g/g}$ 濃度および分布率(投与量%)				
投与群	D-4 群、高用量 300 mg/kg、経口・単回			
性	雄			
採取時間	1 h	21 h	35 h	43 h
血球	190.75 (1.31)	103.66 (0.99)	12.45 (0.12)	164.35 (0.89)
血漿	282.16 (1.69)	117.03 (0.64)	12.58 (0.09)	139.94 (0.48)
肺	124.87 (0.22)	57.47 (0.09)	7.58 (0.01)	5.75 (0.01)
心臓	109.62 (0.16)	42.63 (0.05)	5.94 (0.01)	3.54 (0.00)
脾臓	92.23 (0.10)	29.87 (0.02)	4.82 (0.00)	4.30 (0.00)
腎臓	136.94 (0.36)	72.33 (0.20)	13.85 (0.04)	10.52 (0.03)
副腎	143.32 (0.00)	46.96 (0.00)	18.49 (0.00)	14.09 (0.00)
精巣	79.50 (0.25)	32.69 (0.11)	3.44 (0.01)	1.45 (0.00)
子宮	—	—	—	—
筋肉	81.66 (0.12)	26.41 (0.05)	3.99 (0.01)	2.35 (0.00)
脳	67.29 (0.15)	12.93 (0.03)	1.46 (0.00)	0.96 (0.00)
脂肪	115.84 (0.08)	16.62 (0.01)	465.10 (0.42)	291.79 (0.23)
骨	55.20 (0.02)	20.29 (0.01)	2.69 (0.00)	2.01 (0.00)
骨髄	78.20 (0.01)	23.89 (0.00)	3.20 (0.00)	2.74 (0.00)
甲状腺	219.99 (0.00)	122.81 (0.00)	14.61 (0.00)	57.61 (0.00)
膵臓	187.09 (0.12)	42.70 (0.03)	4.84 (0.00)	2.92 (0.00)
胃内容物	7632.11 (62.52)	792.15 (5.56)	93.34 (0.02)	4.48 (0.03)
胃	5431.77 (12.93)	209.22 (0.41)	6.26 (0.02)	5.74 (0.01)
腸内容物	308.20 (5.49)	417.70 (8.09)	145.79 (2.83)	73.67 (1.73)
腸	97.19 (1.11)	83.07 (0.94)	25.82 (0.30)	19.38 (0.19)
肝臓	168.46 (2.96)	72.72 (1.25)	14.62 (0.24)	10.63 (0.20)
皮膚	2.52 (0.14)	1.77 (0.10)	9.00 (0.55)	6.06 (0.39)
屍体	94.47 (15.81)	30.01 (4.83)	5.99 (1.02)	5.33 (0.90)

高用量単回経口投与後、放射性物質の胃腸系からの急激な吸収が見られた。放射性物質は、体内の全ての組織および器官に分布した。臓器内濃度は、投与後1時間でピークとなり、その後徐々に減少した。例外は、卵巣、子宮、脂肪組織および皮膚であり、22時間(雌)および35時間(雄)でピークとなりその後減少した。投与1時間後、最高の組織濃度は、胃腸系の器官、血漿、甲状腺、膵臓、および肝臓に見られ、雄では168.46 - 7632.11 $\mu\text{g/g}$ 、雌では202.97 - 7794.73 $\mu\text{g/g}$ の範囲であった。雌では、卵巣や子宮にも200 $\mu\text{g/g}$ 以上の放射能が認められた。血漿濃度は、22時間(雌)および43時間(雄)で第2ピークを示した。このピークは、放射性物質の腸肝循環によるものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

組織内テブラロキシジム換算 $\mu\text{g/g}$ 濃度および分布率 (投与量%)								
投与群	D-4 群、高用量 300 mg/kg、経口・単回							
性	雌							
採取時間	1 h		12 h		22 h		34 h	
血球	226.75	(1.88)	7.26	(0.07)	44.29	(0.46)	11.35	(0.08)
血漿	339.09	(2.05)	5.14	(0.03)	56.06	(0.22)	12.50	(0.07)
肺	165.32	(0.34)	71.45	(0.12)	25.90	(0.06)	8.24	(0.02)
心臓	98.22	(0.13)	50.44	(0.07)	19.35	(0.03)	5.16	(0.01)
脾臓	119.67	(0.09)	43.73	(0.03)	18.65	(0.01)	7.82	(0.00)
腎臓	144.45	(0.41)	78.81	(0.22)	37.85	(0.11)	13.39	(0.04)
副腎	208.89	(0.02)	72.98	(0.00)	28.96	(0.00)	5.67	(0.00)
卵巣	229.43	(0.06)	81.82	(0.03)	418.83	(0.17)	275.32	(0.09)
子宮	234.67	(0.07)	82.99	(0.02)	5291.25	(1.69)	2907.18	(0.54)
筋肉	82.11	(0.13)	40.62	(0.07)	14.94	(0.02)	3.84	(0.01)
脳	71.96	(0.20)	19.71	(0.05)	5.27	(0.02)	1.38	(0.00)
脂肪	140.14	(0.08)	27.93	(0.02)	789.90	(0.40)	126.39	(0.07)
骨	55.65	(0.02)	14.16	(0.02)	10.99	(0.00)	2.47	(0.00)
骨髄	87.59	(0.01)	2.04	(0.00)	9.41	(0.00)	2.09	(0.00)
甲状腺	219.13	(0.00)	122.17	(0.00)	48.86	(0.00)	15.88	(0.00)
膵臓	216.41	(0.15)	87.76	(0.06)	18.75	(0.01)	4.26	(0.00)
胃内容物	7794.73	(56.19)	2496.03	(26.11)	152.89	(0.74)	38.00	(0.09)
胃	1324.43	(2.92)	115.24	(0.25)	56.26	(0.11)	18.38	(0.04)
腸内容物	368.28	(6.00)	472.40	(9.09)	379.23	(5.73)	170.08	(2.46)
腸	77.77	(0.72)	14.37	(0.12)	110.70	(1.23)	26.21	(0.31)
肝臓	202.97	(3.33)	90.00	(1.63)	37.22	(0.64)	15.04	(0.23)
皮膚	1.39	(0.08)	0.64	(0.03)	20.71	(1.05)	8.48	(0.45)
屍体	103.62	(17.81)	40.19	(6.55)	14.75	(2.61)	5.97	(1.00)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(11) ^{14}C -標識テプラロキシジム(C-ラベル)を用いたラットにおける代謝物同定試験

(資料 No. 運命-3)

試験実施機関：
報告書作成年：1997年 [GLP 対応]
供試標識化合物：
[^{14}C] テプラロキシジム
(C-ラベル)
比放射能：
放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試動物：

Wistar ラット : 雄各群の平均体重 208~359 g (7-9 週齢)
: 雌各群の平均体重 157~282 g (7-9 週齢)

試験方法：

定性用の試料を採取するために高用量単回強制経口投与し、尿糞を採取した。また資料 No. 運命-1 で得られた試料を用いて定性・定量分析を行った。

DX	雄: 雌:	雄 10 匹 (220 g) 雌 10 匹 (197 g)	高用量 雄: 303.3 雌: 311.6	単回経口	尿糞中代謝物分析
----	----------	--	-----------------------------	------	----------

代謝物の同定および定量：

資料 No. 運命-1 で、標識テプラロキシジム(C-ラベル)を各試験系でラットに投与した際に得られた尿、糞、胆汁、血漿、肝臓、腎臓を用いて代謝物の同定を行い、尿糞中の代謝物の定量も行った。すなわち、低用量、高用量の 2 濃度での尿、糞中排泄率測定 (A、B-2、C、D-2) で得られた尿糞と代謝物の同定のため高用量で追加投与した DX 群の尿糞ならびに胆汁排泄率測定 (B-3、D-3) で得られた胆汁と低用量投与後 Tmax で採取した肝臓、腎臓、血漿(B-4)を試料とした。試験群の詳細は資料 No. 運命-1 を参照のこと。

尿糞の同定は DX 群のものを中心に検討した。尿を HPLC に注入し、ピークの繰り返し分取を行った。各画分を再度 HPLC 分析し、精製した。単離した化合物を MS、NMR 分析した。糞をメタノール抽出し、抽出液を液液分配後、HPLC 分取を行った。各画分を再度 HPLC 分析し、精製した。単離した化合物を MS 分析した。他の投与群の尿糞は、DX 群の HPLC パターンと比較し、同定と定量を行った。他の試料中の代謝物の同定と定量は次のように行った。胆汁を HPLC に注入し、ピークの繰り返し分取を行い、単離した化合物を MS 分析した。定量は同様な HPLC 分析で行った。血漿を に溶かし、蛋白質を遠心分離し、上清を HPLC 分析した。肝臓、腎臓を 抽出し、抽出液を HPLC 分析した。定量は同様な HPLC 分析で行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果：

DX 群の単回経口投与で、48 時間までの尿に雄では 68.6%、雌では 71.6%が排泄された。48 時間までの糞に雄では 24.6%、雌では 20.6%が排泄された。

代謝物の同定および定量

①代謝物の同定

尿から親化合物のテプラロキシジムの他、

が同定された。

糞から親化合物のテプラロキシジムの他、

が同定された。

胆汁から

された。また、

が GC 分析で

として検出された。

が同定

血漿から親化合物のテプラロキシジムと
ロキシジムと代謝物として

同定され、肝臓および腎臓から親化合物のテプラ
が同定された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 代謝物の定量

低用量単回静脈内投与群および低用量単回経口投与群での尿糞の定量結果を下表に示す。

¹⁴ C-テブラロキシジム投与後 48 時間での化合物残留量 (投与量%)								
投与群	低用量 30 mg/kg 静脈内・単回 A 群				低用量 30 mg/kg 経口・単回 B-2 群			
	雄		雌		雄		雌	
化合物	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
テブラロキシジム ¹⁾	26.8	0.9	31.7	1.4	30.9	0.9	33.6	1.2
合計								

注：1)A 群雄雌、B 群雄雌尿では を含む

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

高用量単回経口投与群および低用量15回経口投与群での尿糞の定量結果を下表に示す。

¹⁴ C-テプラロキシジム投与後 48 時間での化合物残留量 (投与量%)								
投与群	高用量 300 mg/kg 経口・単回 D-2 群				低用量 30 mg/kg 経口・15 回 C 群			
性	雄		雌		雄		雌	
化合物	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
テプラロキシジム ¹⁾	17.2	1.1	18.9	0.9	25.6	0.8	30.0	0.9
合計								

注： 1) A 群雄雌、B 群雄雌、C 群雄雌、D-2 群雄雌尿では を含む

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

高用量単回経口投与追加群での尿糞の定量結果および高用量単回経口投与群での胆汁の定量結果を下表に示す。

14C-テプラロキシジム投与後の化合物残留量 (投与量%)						
投与群	高用量 300 mg/kg 経口・単回 DX 群				高用量 300 mg/kg 経口・単回 D-3 群	
性	雄		雌		雄	雌
化合物	48 時間試料		48 時間試料		12 時間試料	
	尿	糞	尿	糞	胆汁	
テプラロキシジム ¹⁾	16.1	1.9	22.4	1.3	11.4	8.2
合計						

注： 1)A 群雄雌、B 群雄雌、C 群雄雌、D-2 群雄雌、DX 群雄雌尿では を含む

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

低用量単回経口投与群での血漿中の定量結果を下表に示す。

¹⁴ C-テプラロキシジム投与 0.75 時間後の血漿中の化合物濃度 (テプラロキシジム換算 μg/g)		
投与群 B-4 群	低用量 30 mg/kg 経口・単回	
性	雄	雌
テプラロキシジム	56.24	63.56

低用量単回経口投与群での肝臓、腎臓中の定量結果を下表に示す。

¹⁴ C-テプラロキシジム投与 0.75 時間後の化合物残留量 (投与量%)				
投与群 B-4 群	低用量 30 mg/kg 経口・単回			
性	雄		雌	
化合物	肝臓	腎臓	肝臓	腎臓
テプラロキシジム	3.18	0.45	4.86	0.53

単回投与の尿では、すべての投与群において、親化合物のテプラロキシジムと代謝物が存在し、残留の主体であった。その他 8%以下の量で存在した。主要な植物代謝物である β -グルコシドは、雄ラットの尿に投与量の 10% が存在することがわかった。その他同定できなかった微量の代謝物が多数存在した。よって、主要代謝経路は、

であった。

糞では、親化合物のテプラロキシジムは約 2%しか存在しなかった。すべての投与群で主要な代謝物は β -グルコシドであった。1%以上存在するその他の代謝物は、主に、尿で同定されたような代謝物であり、これらの化合物の β -グルコシドを含んでいた。更に、 β -グルコシドが認められた。すべての投与群を通じて、性差は認められなかった。非標識被験物質を 14 日間投与後に ¹⁴C 標識した被験物質を単回投与しても代謝活性の誘導は認められなかった。

胆汁では、親化合物のテプラロキシジムおよび β -グルコシドが主体であった。両化合物の合計値は、雄ラットでは投与量の 10%、雌ラットでは投与量の 15% であった。この量は雌よりも雄のほうが多かった。その他 4%以下の β -グルコシドが同定された。

血漿、肝臓および腎臓中では親化合物が主要物質であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

テプラロキシジムのラットにおける推定代謝経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ^{14}C -テプラロキシジム(P-ラベル)を用いたラットにおける生体内動態試験

(資料No. 運命-4)

試験実施機関:

報告書作成年: 1996年 [GLP対応]

供試標識化合物:

[^{14}C] テプラロキシジム
(P-ラベル)

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

供試動物:

Wistar ラット: 雄の体重範囲 214~244 g (9週齢)

雌の体重範囲 175~192 g (9週齢)

試験方法:

標識テプラロキシジム(P-ラベル)を下表に示す各試験系でラットに投与した。

亜急性試験の結果から、毒性作用のない低用量 30 mg/kg とわずかな毒性作用を示す高用量 300 mg/kg を設定した。投与薬液として、経口投与に tylose (CMC)液を用いた。

群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
B-2 (1)	雌雄共	雄 5 匹 (236-244 g) 雌 5 匹 (184-198 g)	低用量 雄: 28.9-33.2 雌: 29.0-31.2	単回経口	120 時間、尿、糞 排泄率 120 時間後組織内分布
D-2 (2)	雌雄共	雄 5 匹 (214-233g) 雌 5 匹 (175-189 g)	高用量 雄: 299.9-319.2 雌: 309.7-331.7	単回経口	120 時間、尿、糞 排泄率 120 時間後組織内分布

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(I) 低用量単回経口・排泄収支 (P-ラベル、B-2 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テプラロキシジム
(P-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

低用量単回経口投与後、以下の試料を採取し¹⁴Cを測定した。

① 吸収・排泄

尿、糞中排泄：尿(ケージ洗浄液を含む)および糞を投与 120 時間後まで経時的に採取し、排泄率を算出した。

② 組織内分布

尿、糞中排泄率測定終了時(120 時間)に血球、血漿、肺、心臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、筋肉、脳、脂肪、骨、甲状腺、膵臓、胃内容物、胃、腸内容物、腸、肝臓、皮膚、屍体を採取し、組織内分布を算出した。

群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
B-2	雌雄共	雄 5 匹 (236-244 g) 雌 5 匹 (184-198 g)	低用量 雄: 28.9-33.2 雌: 29.0-31.2	単回経口	120 時間、尿、糞 排泄率 120 時間後組織内分布

試験結果：

① 尿、糞中排泄

尿、糞中¹⁴C排泄率の測定結果、および組織内放射能分布濃度を下表に示す。

¹⁴C-テプラロキシジム投与後の排泄率(投与量に対する%)

投与群 B-2 群	低用量 30 mg/kg 経口・単回	
	雄	雌
尿 0-24 h	68.29	71.69
尿 24-48 h	3.29	3.45
尿 48-72 h	1.24	0.70
尿 72-96 h	0.45	0.46
尿 96-120 h	0.73	0.38
尿 小計	74.01	76.68
糞 0-24 h	13.60	13.38
糞 24-48 h	4.49	3.68
糞 48-72 h	0.64	0.49
糞 72-96 h	1.53	0.40
糞 96-120 h	0.49	0.85
糞 小計	20.75	18.81
ケージ洗液	—	—
組織 小計	0.91	0.68
総回収率	95.66	96.16
—：測定せず		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

¹⁴ C-テプラロキシジム投与後の組織内 テプラロキシジム換算μg/g 濃度 および分布率(投与量%)		
投与群 B-2 群	低用量 30 mg/kg 経口・単回	
性	雄	雌
血球	0.4 (0.03)	0.5 (0.04)
血漿	0.2 (0.01)	0.1 (0.01)
肺	0.2 (0.00)	0.2 (0.00)
心臓	0.2 (0.00)	0.1 (0.00)
脾臓	0.2 (0.00)	0.2 (0.00)
腎臓	0.8 (0.02)	0.8 (0.02)
副腎	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
精巣	0.1 (0.00)	0.2 (0.00)
筋肉	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
脳	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
脂肪	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
骨	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
甲状腺	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
膵臓	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
胃内容物	0.1 (0.01)	0.2 (0.01)
胃	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
腸内容物	0.2 (0.03)	0.2 (0.04)
腸	0.1 (0.01)	0.2 (0.01)
肝臓	0.4 (0.06)	0.4 (0.05)
皮膚	0.2 (0.13)	0.2 (0.10)
屍体	0.4 (0.61)	0.2 (0.40)

低用量単回経口投与後、放射能の大部分は投与後 48 時間までに排泄された。排泄の主体は尿で、最初の 48 時間に雄では 71.6%、雌では 75.1%が排泄された。糞には、最初の 48 時間に雄では 18.1%、雌では 17.1%が排泄された。皮膚および屍体を除いて、投与 120 時間後に各組織内に残っている放射能は、投与量の 0.1%以下であった。全体の回収率は、雄で 95.7%、雌で 96.2% であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) 高用量単回経口・排泄収支 (P-ラベル、D-2 群)

供試標識化合物：

[¹⁴C] テブラロキシジム
(P-ラベル)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

試験方法：

高用量単回経口投与後、以下の試料を採取し¹⁴Cを測定した。

① 吸収・排泄

尿、糞中排泄：尿(ケージ洗浄液を含む)および糞を投与 120 時間後まで経時的に採取し、排泄率を算出した。

② 組織内分布

尿、糞中排泄率測定終了時(120 時間)に血球、血漿、肺、心臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、筋肉、脳、脂肪、骨、甲状腺、膵臓、胃内容物、胃、腸内容物、腸、肝臓、皮膚、屍体を採取し、組織内分布を算出した。

群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
D-2	雌雄共 11.81 MBq/g	雄 5 匹 (214-233g) 雌 5 匹 (175-189 g)	高用量 雄: 299.9-319.2 雌: 309.7-331.7	単回経口	120 時間、尿、糞 排泄率 120 時間後組織内分布

試験結果：

① 尿、糞中排泄

尿、糞中¹⁴C排泄率の測定結果、および組織内放射能分布濃度を下表に示す。

¹⁴C-テブラロキシジム投与後の排泄率(投与量に対する%)

投与群 D-2 群	高用量 300 mg/kg 経口・単回	
	雄	雌
性		
尿 0-24 h	63.20	61.23
尿 24-48 h	10.33	13.41
尿 48-72 h	0.87	1.62
尿 72-96 h	0.36	0.56
尿 96-120 h	0.32	0.30
尿 小計	75.07	77.11
糞 0-24 h	15.77	8.19
糞 24-48 h	6.93	9.50
糞 48-72 h	1.60	1.60
糞 72-96 h	0.19	0.19
糞 96-120 h	0.34	0.67
糞 小計	24.84	20.16
ケージ洗浄液	0.83	1.38
組織 小計	0.69	0.74
総回収率	101.46	99.45

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

¹⁴ C-テプラロキシジム投与後の組織内 テプラロキシジム換算μg/g 濃度 および分布率(投与量%)		
性	雄	雌
投与量・群 D-2 群	高用量 300 mg/kg 経口・単回	
血球	—	—
血漿	1.8 (0.01)	1.7 (0.01)
肺	2.2 (0.00)	2.6 (0.00)
心臓	1.5 (0.00)	1.7 (0.00)
脾臓	1.6 (0.00)	1.7 (0.00)
腎臓	8.3 (0.02)	9.0 (0.02)
副腎	1.2 (0.00)	1.3 (0.00)
精巣	0.7 (0.00)	1.8 (0.00)
筋肉	0.8 (0.00)	1.0 (0.00)
脳	0.3 (0.00)	0.4 (0.00)
脂肪	0.5 (0.00)	0.6 (0.00)
骨	0.5 (0.00)	0.5 (0.00)
甲状腺	1.0 (0.00)	1.5 (0.00)
膵臓	0.9 (0.00)	1.1 (0.00)
胃内容物	1.6 (0.01)	1.2 (0.01)
胃	1.0 (0.00)	1.3 (0.00)
腸内容物	4.1 (0.06)	3.4 (0.05)
腸	1.4 (0.01)	2.4 (0.01)
肝臓	4.6 (0.06)	5.1 (0.06)
皮膚	2.2 (0.13)	2.4 (0.12)
屍体	2.5 (0.39)	2.9 (0.46)
— : 試料損失により測定できず		

高用量単回経口投与後、放射能の大部分は投与後 48 時間までに排泄された。排泄の主体は尿で、最初の 48 時間に雄では 73.5%、雌では 74.6%が排泄された。糞には、最初の 48 時間に雄では 22.7%、雌では 17.7%が排泄された。皮膚および屍体を除いて、投与 120 時間後に各組織内に残っている放射能は、投与量の 0.1%以下であった。全体の回収率は、雄で 101.5%、雌で 99.5% であった。

これらのことから、本化合物は速やかに吸収されることは明らかである。投与 120 時間後における尿排泄量と組織残留量の合計値は、投与量に対し低用量では 74.9%-77.4%、高用量では 76.6%-79.3%となるが、資料 No. 運命-1 で述べたように、本化合物は腸肝循環を示すことから、糞排泄率の 18.8-24.8%を考慮に入れると、吸収率はほぼ 100%と考えられる。以上の結果は、C-ラベルを用いた資料 No. 運命-1 の結果とよく一致した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。