

(代謝一覧表)

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝試験一覧表>

| 資料 No. | 試験の種類 | 試験系 | 試験方法及び内容 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|-------------|----------|-----|---|---|------------|-----|
| MA-1 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5及び60 mg/kg 単回経口投与 呼気、尿糞中への排泄及び体内分布 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに雄で尿中に投与放射能の約 84.8%、雌で約 57.3%が排泄された。投与後 168 時間までに雄で尿中に約 95.1%、雌で約 81.0%が排泄された。糞中には雄で投与放射能の約 12.1%、雌で約 15.7%が排泄された。 60 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに雄で尿中に投与放射能の約 62.5%、雌で約 47.1%が排泄された。投与後 168 時間までに尿中に雄で約 86.9%、雌で約 79.0%が排泄された。糞中には雄で投与放射能の約 12.8%、雌で約 15.4%が排泄された。 雄の方が雌に比べてより多くの排泄が認められ、かつ、速やかであった。 呼気中への排泄は、両投与群雌雄とも投与放射能の 0.25%以下であり、無視し得る程度であった。 主要排泄経路は尿中であった。 臓器及び組織内濃度で 5 mg/kg 投与群の場合、最高は肺、次に肝臓であった。また、60 mg/kg 投与群の場合、最高は肝臓、次に脂肪の順であった。 | (1990) | 326 |
| MA-2 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5及び60 mg/kg 単回経口投与 呼気、尿糞中への排泄及び体内分布 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに雄で尿中に投与放射能の約 73.2%、雌で約 72.4%が排泄された。投与後 168 時間までに雄で尿中に約 76.7%、雌で約 78.5%が排泄された。糞中には雄で投与放射能の約 21.4%、雌で約 23.6%が排泄された。 60 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに雄で尿中に投与放射能の約 73.9%、雌で約 61.5%が排泄された。投与後 168 時間までに尿中に雄で約 79.2%、雌で約 70.0%が排泄された。糞中には雄で投与放射能の約 32.0%、雌で約 31.2%が排泄された。 呼気中への排泄は、両投与群雌雄とも投与放射能の 0.02%以下であり、無視し得る程度であった。 主要排泄経路は尿中であった。 臓器及び組織内濃度で 5 mg/kg 投与群の場合、最高は腎臓であり、次に肝臓及び脂肪の順であった。また、60 mg/kg 投与群の場合、最高は腎臓であり、次に肝臓及び脂肪の順であった。 呼気中排泄及び組織への分布は、標識位置の相違に拘わらずほぼ同様であった。 尿中排泄は、標識投与の場合の方が、標識に比べて多かった。また、投与量及び標識位置の相違に関わらず、雄の方が雌に比べて速やかであった。 糞中排泄は 標識の方が、 標識に比べて多かった。 | (1990) | 330 |

(代謝一覧表)

| 資料 No. | 試験の種類 | 試験系 | 試験方法及び内容 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|--------------|----------|-----|---|---|------------|-----|
| MA-3 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5及び60 mg/kg 単回経口投与 呼気、尿糞中への排泄及び体内分布 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに雄で尿中に投与放射能の約 79.2%、雌で約 73.5%が排泄された。投与後 168 時間までに雄で尿中に約 85.9%、雌で約 82.5%が排泄された。 糞中には投与後 168 時間までに雄で投与放射能の約 15.3%、雌で約 18.4%が排泄された。 60 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに雄で尿中に投与放射能の約 75.7%、雌で約 65.4%が排泄された。投与後 168 時間までに尿中に雄で約 83.8%、雌で約 80.1%が排泄された。糞中には雄で投与放射能の約 14.3%、雌で約 15.1%が排泄された。 主要排泄経路は投与量の多少に関わらず尿中であった。 いずれの場合も、雌雄でも放射能は全身に分布し、特に肝臓、副腎、生殖腺及び消化管に高い放射能が認められた。臓器及び組織内濃度は時間と共に減少した。 | (1992) | 336 |
| MA-4 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5及び60 mg/kg 単回経口投与 尿糞中への排泄及び体内分布 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに尿中に雌雄とも投与放射能の約 65%が排泄された。投与後 168 時間では雌雄とも約 67%であった。糞中には投与後 48 時間では雄で約 33.4%、雌で約 28.5%であり、投与後 168 時間では雄で約 36.4%、雌で約 32.6%であった。 60 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに尿中に雄で約 55.2%、雌で約 62.0%が排泄された。投与後 168 時間では雄で約 56.8%、雌で約 65.8%であった。糞中には投与後 48 時間では雄で約 36.4%、雌で約 27.6%であり、投与後 168 時間では雄で約 39.3%、雌で約 36.0%であった。 主要排泄経路は投与量の多少に関わらず尿中であった。 いずれの場合も、雌雄とも放射能は全身に分布し、特に肝臓、腎臓、副腎及び脾臓に高い放射能が認められた。臓器及び組織内濃度は時間と共に減少した。 | (1995) | 341 |
| MA-14 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5及び60 mg/kg 15 日間連続経口投与 尿糞中への排泄及び体内分布 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに尿中に雄で約 80.4%、雌で約 81.3%が排泄された。投与後 168 時間では尿中に雄で約 86.2%、雌で約 85.4%であった。糞中には投与後 48 時間では雄で約 12.4%、雌で約 13.9%であり、投与後 168 時間では雄で約 14.1%、雌で約 15.6%であった。 60 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに尿中に雄で約 79.5%、雌で約 82.9%が排泄された。投与後 168 時間では雄で約 87.0%、雌で約 87.3%であった。糞中には投与後 48 時間では雄で約 11.5%、雌で約 10.1%であり、投与後 168 時間では雄で約 13.3%、雌で約 12.1%であった。 いずれの場合も、雌雄とも放射能は全身に分布し、特に肝臓、副腎、生殖腺及び消化管に高い放射能が検出された。臓器及び組織内濃度は時間と共に減少した。 単回及び連続投与における尿糞中排泄放射能、組織内残留放射能は、投与量及び雌雄に関わらずほぼ同程度であった。 単回及び連続投与における吸収率は、75.1~93.6%と計算された。 | (1994) | 346 |

(代謝一覧表)

| 資料 No. | 試験の種類 | 試験系 | 試験方法及び内容 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|-------------|----------|-----|---|--|------------|-----|
| MA-5 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5及び60 mg/kg 14日間連続経口投与 尿糞中への排泄及び 体内分布 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに尿中に雄で約 67.3%、雌で約 71.6%が排泄された。投与後 168 時間では尿中に雄で約 69.2%、雌で約 74.8%であった。糞中には投与後 48 時間では雄で約 33.2%、雌で約 28.3%であり、投与後 168 時間では雄で約 36.6%、雌で約 31.6%であった。 60 mg/kg 投与群では投与後 48 時間までに尿中に雄で約 63.9%、雌で約 67.8%が排泄された。投与後 168 時間では雄で約 65.5%、雌で約 70.7%であった。糞中には投与後 48 時間では雄で約 30.4%、雌で約 23.2%であり、投与後 168 時間では雄で約 33.2%、雌で約 27.1%であった。 いずれの場合も、雌雄とも放射能は全身に分布し、特に肝臓、腎臓及び副腎に高い放射能が検出された。臓器及び組織内濃度は時間と共に減少した。 単回及び連続投与における尿糞中排泄放射能、組織内残留放射能は、投与量及び雌雄に関わらずほぼ同程度であった。 単回及び連続投与における吸収率は、45.8～74.3% (平均 62.8%) と計算された。 | (1995) | 352 |
| MA-6 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5及び60 mg/kg 単回経口投与 血中濃度の消長 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群では雄の場合、血中最高濃度到達時間は 8 時間、最高濃度は約 2.2 ppb であり、雌の場合、各々 18 時間及び約 1.3 ppb であった。血中半減期は、雄が約 11.3 時間、雌が約 11.1 時間であった。 60 mg/kg 投与群では雄の場合、血中最高到達時間は 16 時間、最高濃度は約 23.3 ppb であり、雌の場合、各々 28 時間及び約 16.7 ppb であった。血中半減期は雄で約 11.3 時間及び雌で約 9.3 時間であった。 いずれの投与量においても、雄の方が雌に比べ短時間で最高濃度に到達後、速やかに減少した。 最高濃度到達時間は投与量が多い程長かったが、雌に比べ雄の方が短時間であった。 血中半減期は投与量に関係なく雌雄ともほぼ同様であった。 体内への吸収率は少なくとも 86.1%と推定された。 | (1992) | 360 |
| MA-7 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5及び60 mg/kg 単回経口投与 血中濃度の消長 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群雄の場合、血中最高到達濃度時間は 1.2 時間、最高濃度は約 1.2 ppb であり、雌の場合、各々 4.7 時間及び 7.7 ppb であった。血中半減期は雄で約 14.8 時間及び雌で約 15.0 時間であった。 60 mg/kg 投与群では雄の場合、血中最高到達時間は 4.0 時間、最高濃度は約 19.0 ppb であり、雌の場合、各々 19.2 時間及び 12.2 ppb であった。血中半減期は雌雄とも約 14.9 時間であった。 いずれの投与量においても雄の方が雌に比べ短時間で最高濃度に到達後、速やかに減少した。 最高到達時間は投与量が多い程長かったが、雌に比べ雄の方が短時間であった。 血中半減期は投与量に関係なく雌雄ともほぼ同様であった。 体内への吸収率は少なくとも 69.2%と推定された。 | (1993) | 367 |

(代謝一覧表)

| 資料 No. | 試験の種類 | 試験系 | 試験方法及び内容 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|--------------|----------|-----|---|--|------------|-----|
| MA-8 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5 及び 60 mg/kg 単回経口投与 胆汁排泄及び全身オ トラジオグラフィ ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群の 48 時間における胆汁中への排泄は、雄で投与放射能の約 11.4%、雌で約 16.2%であった。尿中への排泄は雄で約 59.8%、雌で約 47.4%であった。また、ケージ洗浄液中の放射能を含む吸収率は、雄で約 72.7%、雌で約 66.0%と算出された。 60 mg/kg 投与群の 48 時間における胆汁中への排泄は、雄で投与放射能の約 15.1%、雌で約 15.8%であった。尿中への排泄は雄で約 49.3%、雌で約 45.6%であった。また、ケージ洗浄液中の放射能を含む吸収率は、雄で約 66.4%、雌で約 66.9%と算出された。 全身オトラジオグラフィを用いて、臓器及び組織中の放射能の消長を検討したところ、5 及び 60 mg/kg 投与群共に放射能は投与後 18 時間には全身に分布し、消化管、肝臓、脂肪に多く分布した。投与後 18 あるいは 24 時間に最高濃度に達した。その後、放射能は経時的に減少し、投与後 168 時間では検出限界以下となった。 | (1995) | 374 |
| MA-9 | 動物体内運命試験 | ラット | 5 mg/kg 3 日間連続経口投与 尿中代謝物の分画 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 投与後 72 時間における尿中排泄放射能は雄で投与放射能の約 77.0%、雌では約 65.0%であった。 | (1991) | 380 |
| MA-10 | 動物体内運命試験 | ラット | 5 mg/kg 3 日間連続経口投与 糞中代謝物の分画 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 投与後 72 時間における糞中排泄放射能は雄では投与放射能の約 18.2%、雌では約 26.5%であった。抽出された放射能は雄で投与放射能の約 14.5%、雌で約 19.9%であった。 | (1991) | 383 |
| MA-11 | 動物体内運命試験 | ラット | 5 mg/kg 単回経口投与 糞尿中代謝物の同定 及び想定代謝経路 ¹⁴ C- 標識 | | (1991) | 389 |
| MA-15 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5 及び 60 mg/kg 単回及び 15 日間連続 経口投与 糞尿中代謝物の同定 及び想定代謝経路 ¹⁴ C- 標識 | | (1995) | 395 |

(代謝一覧表)

| 資料 No. | 試験の種類 | 試験系 | 試験方法及び内容 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|----------------|----------|-----|---|---|------------|-----|
| MA-11-1 GLP | 動物体内運命試験 | ラット | 5 及び 60 mg/kg 単回及び 15 日間連続経口投与 糞尿中代謝物の同定及び想定代謝経路 ¹⁴ C- 標識 | | (1995) | 401 |
| MA-16 | 動物体内運命試験 | ラット | 1.25 mg/kg 単回経口投与 糞尿中微量代謝物の同定 ¹⁴ C- 標識 | | (2000) | 407 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| MP-1 GLP | 植物体内運命試験 | 小麦 | 125 g (有効成分) /ha 相当茎葉処理 わら及び穀粒中における放射能の分布 ¹⁴ C- 標識 | ・ 穀粒及びわら中における残留濃度 (親化合物相当) は各々 0.60 及び 6.96 ppm であった。 | (1994) | 413 |
| MP-2 GLP | 植物体内運命試験 | 小麦 | 125 g (有効成分) /ha 相当茎葉処理 わら及び穀粒中における放射能の分布 ¹⁴ C- 標識 | ・ 穀粒及びわら中における残留濃度 (親化合物相当) はそれぞれ、0.08 及び 5.61 ppm であった。 | (1994) | 417 |

(代謝一覧表)

| 資料 No. | 試験の種類 | 試験系 | 試験方法及び内容 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|--------------|----------|------|--|---|------------|-----|
| MP-3 GLP | 植物体内運命試験 | 小麦 | 125 g (有効成分) /ha 相当茎葉処理 わら及び穀粒中代謝物及び想定代謝経路 ¹⁴ C- 標識 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> ・わら中残留濃度は¹⁴C- 標識では約 7.32 ppm 及び¹⁴C- 標識では約 5.71 ppm であった。穀粒中残留濃度はそれぞれ約 0.66 及び約 0.09 ppm であった。 ・わら試料では両標識共に親化合物 [A] が試料中放射能の約 49%を占めた。 ・¹⁴C- 標識では、同定された化合物は親化合物 [A] のみで約 52.5%であった。又、残渣中結合は¹⁴C- 標識で約 3.2%及び¹⁴C- 標識で約 19.6%であった。 | (1993) | 420 |
| MP-10 GLP | 植物体内運命試験 | 小麦 | 125 g (有効成分) /ha 相当茎葉処理 わら中代謝物及び想定代謝経路 ¹⁴ C- 標識 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> ・わら中残留濃度は¹⁴C- 標識では 12.453 ppm 及び¹⁴C- 標識では 11.475 ppm であった。 ・両標識共に主要代謝物は未変化の親化合物 [A] であり、¹⁴C- 標識では約 63%、¹⁴C- 標識では約 70%を占めた。 | (1997) | 429 |
| MP-4 | 植物体内運命試験 | てんさい | 288 g (有効成分) /ha 相当茎葉処理 移行性及び代謝 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> ・茎葉散布の場合、経時的に植物体表面から徐々に植物体内部に取り込まれていくことが確認された。散布後 40 日では有機溶媒抽出液中の放射能の 60%以上が、親化合物 [A] に相当した。 ・親化合物 [A] は経時的にゆっくりと代謝された。 | (1991) | 434 |
| MP-5 GLP | 植物体内運命試験 | てんさい | 葉上の主葉脈と直角に交わる直線上に、0.96 μCi を塗布処理。葉中における放射能の移行性 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> ・オートラジオグラフを用いた放射能の移行状況は処理部位から葉脈に沿って、葉先端方向に移動し、処理後 21 日には葉部全域に拡散、分布した。 | (1993) | 437 |

(代謝一覧表)

| 資料 No. | 試験の種類 | 試験系 | 試験方法及び内容 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|--------------|----------|------|--|---|------------|-----|
| MP-6 GLP | 植物体内運命試験 | てんさい | 100 g (有効成分) /ha を葉面に3週間毎に3回散布 代謝物の同定及び想定代謝経路 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 散布後0 (1回散布後)、20 (2回散布後)、41 (3回散布後)及び76日における葉部の残留濃度は各々1.579、1.864、3.107及び1.336 ppmであった。 抽出液中放射能はいずれの時期においても試料中放射能の90%以上であった。 抽出残渣中放射能は経時的に徐々に増加し、散布後76日では試料中放射能の8.7%を示した。 根部の残留濃度は散布後20、41及び76日で各々0.006、0.008及び0.007 ppmと極めて低く、その後の分析は行わなかった。 | (1996) | 439 |
| MP-11 GLP | 植物体内運命試験 | てんさい | 100及び500 g (有効成分) /ha を植物及び土壌に4週間毎に3回散布 代謝物の同定及び想定代謝経路 ¹⁴ C- 標識標識 | <ul style="list-style-type: none"> 収穫時における総残留放射能 (TRR) は葉部で5.034 mg/kg、根部で0.0073mg/kgであり、葉部及び根部でそれぞれTRRの99.2及び95.2%が抽出性であった。 根部においては未変化の親化合物 [A] がTRRの約33%を占め、 が検出された。 | (2001) | 446 |
| MP-7 GLP | 植物体内運命試験 | ぶどう | 265.3 µg (有効成分) /株 (ポット植え) 茎葉処理 代謝物の同定 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 残留放射能は完熟ぶどう試料では0.166 ppm、ワインでは0.038 ppm及び沈澱物(ワイン調製後)では0.743 ppmであった。 いずれの試料でも残留放射能の主要成分は親化合物 [A] であった。 残渣中結合放射能は完熟ぶどう試料では0.053 ppm及び沈澱物中では0.357 ppmであった。 完熟ぶどう試料ではそれぞれ0.015及び0.008 ppmであり、沈澱物中ではそれぞれ0.084及び0.042 ppmであった。 | (1992) | 453 |

(代謝一覧表)

| 資料 No. | 試験の種類 | 試験系 | 試験方法及び内容 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|-------------|--------------|------|---|---|------------|-----|
| MP-8 GLP | 植物体内運命試験 | ぶどう | 222.0 µg (有効成分) /株 (ポット植え) 茎葉処理 代謝物の同定 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> ・残留放射能は完熟ぶどう試料では 0.217 ppm、ワインでは 0.034 ppm 及び沈澱物 (ワイン調製後) では 0.921 ppm であった。 ・いずれの試料でも残留放射能の主要成分は親化合物 [A] であった。少なくとも 5 種類の極性代謝物が検出された。残渣中結合放射能濃度は完熟ぶどう試料では 0.075 ppm 及び沈澱物中では 0.424 ppm であった。 ・完熟ぶどう試料ではそれぞれ 0.024 及び 0.013 ppm であり、沈澱物中ではそれぞれ 0.131 及び 0.085 ppm であった。 | (1992) | 460 |
| MP-9 | 植物体内運命試験 | きゅうり | 1 葉に 50 µg (有効成分) を局所処理。 処理葉、上位、下位果実を採取 1 果に 10 µg (有効成分) を局所処理 処理果実、上位、下位葉を採取 代謝物の同定 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> ・処理 1 週間後では処理葉、処理果実共に処理部位から他部位への放射能の移行は殆どなかった。 ・処理葉、処理果実とも残留放射能の主要成分は親化合物 [A] で処理放射能に対して約 60% を占めた。 ・抽出残渣中に結合している放射能は、処理量に対して 3% 以下であった。 | (1996) | 467 |
| MS-6 | 好氣的湛水土壌中運命試験 | | | 試験成績提出除外。 | | 473 |
| MS-1 GLP | 好氣的土壌中運命試験 | 砂壤土 | 700 g (有効成分) /ha 相当を処理。最大容水量の 75% の水分、25°C、暗所、好氣的条件下で静置。 分解性及び分解物の消長 ¹⁴ C- 標識 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> ・両標識いずれの場合も、親化合物 [A] の有意な減少はみられなかった。 ・暗所、好氣的条件下で極めてゆっくりと分解されると考えられた。 | (1991) | 474 |
| MS-2 | 好氣的土壌中運命試験 | 砂壤土 | 薄層土壌中に 250 g (有効成分) /ha 相当を処理。好氣的条件において、湿度は、最大容水量の 6 又は 41% とし、太陽光 (25 W/m ² 、約 900 時間照射) 又は人工光 (732 W/m ² 、波長 290~800 nm) 照射、容器の密閉度合いを組み合わせた試験条件で静置。 分解性及び代謝物の同定、消長。 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> ・湿度 41%、太陽光照射、容器は密閉しない条件でテトラゾール [A] の推定半減期は 69 日と算出された。 ・経時的に土壌と結合する割合が増加した。 | (1993) | 478 |

(代謝一覧表)

| 資料 No. | 試験の種類 | 試験系 | 試験方法及び内容 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|-------------|---------------------------------|------------------------|---|--|------------|-----|
| MS-3 GLP | 好氣的 土壌中 運命試験 | 砂壤土 | 薄層土壌中に 250 g (有効成分) /ha 相当を処理。最大容水量程度の水分、太陽光 (7~8月で約 25 W/m ² 、9~10月で約 10 W/m ² 、約 1,500 時間照射) 照射、好氣的条件下で静置。代謝物の同定及び代謝経路の推定。 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 土壌中の放射能は処理量に対して処理後 112 日で約 96%を示した。 テトラゾール [A] は経時的に減少し、推定半減期は 72 日であった。 | (1995) | 481 |
| MS-4 GLP | | | | | (1994) | 487 |
| MS-7 | 嫌氣的 土壌中 運命試験 | | | 試験成績提出除外。 | | 491 |
| WD-3 | 加水 分解 運命 試験 | 緩衝液 | 約 16 ppm の濃度になるように pH5、7 及び9の緩衝液中に標識化合物を溶解。25°C、暗所条件下で 30 日間静置。 ¹⁴ C- 標識 | <ul style="list-style-type: none"> 試験期間中に親化合物 [A] の分解はみられず、本条件下では安定。 | (1988) | 492 |
| WD-1 | 蒸留 水・自 然水中 光分解 運命試験 | 蒸留水 自然水 中光分 解 | 約 5 ppm 水溶液に 25°Cで7日間、人工光 (24.8 W/cm ² 、波長 310~400 nm) 照射 | <ul style="list-style-type: none"> 蒸留水での推定半減期は照射区が約 304 日、非照射区が約 199 日であった。 自然水 (河川水) での推定半減期は、照射区で約 15 日及び非照射区で約 140 日であった。 | (1994) | 493 |

(代謝一覧表)

| 資料 No. | 試験の種類 | 試験系 | 試験方法及び内容 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-------------|----------------|---|--|------------|------|------|----------------------------|-----|-----|--------------------------|------|------|------------------------------|------|------|--------|-----|
| WD-2 GLP | 緩衝液中光分解運命試験 | 緩衝液 (pH7) 中光分解 | 0.92 µg/mL の濃度になるように pH7 クエン酸緩衝液中に標識化合物を溶解。25°C、30 日間人工光照射 (732 W/m ² 、波長 290~800 nm) ¹⁴ C- 標識 | ・テラコゾール [A] は経時的に減少し、その半減期は 8.93 日と算出された。 | (1995) | 494 | | | | | | | | | | | | |
| MS-5 | 土壌吸着性試験 | 振とう | 4 種類の土壌 (十勝農試、福島農試、日植防牛久、日植調熊本) に非標識化合物を添加 25°C、24 時間振とう | ・各土壌における有機炭素吸着定数 (K _{oc} 値) は 652、1,250、592 及び 292 であった。 | (1994) | 500 | | | | | | | | | | | | |
| FT-7 GLP | 生物濃縮性試験 | 流水式 | 1 区当たり 100 匹のニジマスに 4.29 及び 46.0 µg/L の濃度で 6 日間暴露、10 日間浄化。流水式、平均水温 14.5°C | ・組織全体における取り込み速度定数、排泄速度定数及び動力学的濃縮係数は以下の通りであった。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>濃度 (µg/L)</th> <th>4.29</th> <th>46.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>取り込み速度定数 (k₁)</td> <td>101</td> <td>148</td> </tr> <tr> <td>排泄速度定数 (k₂)</td> <td>3.30</td> <td>4.16</td> </tr> <tr> <td>動力学的濃縮係数 (BCF_k)</td> <td>30.6</td> <td>35.6</td> </tr> </tbody> </table> | 濃度 (µg/L) | 4.29 | 46.0 | 取り込み速度定数 (k ₁) | 101 | 148 | 排泄速度定数 (k ₂) | 3.30 | 4.16 | 動力学的濃縮係数 (BCF _k) | 30.6 | 35.6 | (1995) | 501 |
| 濃度 (µg/L) | 4.29 | 46.0 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 取り込み速度定数 (k ₁) | 101 | 148 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 排泄速度定数 (k ₂) | 3.30 | 4.16 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 動力学的濃縮係数 (BCF _k) | 30.6 | 35.6 | | | | | | | | | | | | | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(代謝/構造式)

| 記号 | 由来 | 名称(略称) | 化学名 | 化学構造式 |
|----|----|--------|-----|-------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

(動物代謝)

1. ^{14}C -標識テトラコナゾールを用いた動物代謝試験

1-1) ^{14}C - 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝 (排泄及び分布)
(資料 No. MA-1)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年

供試標識化合物 :

* : ^{14}C 標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : SD 系ラット、体重範囲 雄 235~270 g、雌 215~269 g、一群雌雄 各 2 匹

試験方法 :

投与 ; 放射化学的に希釈するために非標識化合物を標識化合物のアセトン溶液に加えた後、溶媒を除去した。これに 1%メチルセルロース・生理食塩水溶液を加えて懸濁して調製した。

5 及び 60 mg/kg を強制経口投与し、対照群には 1%メチルセルロース・生理食塩水溶液のみを投与した。

試料の採取及び分析 ;

動物を呼気捕集用器具を装着した代謝ケージに入れ、各試料を以下のように採取し、分析した。

尿試料 : 尿を投与後 0-6、6-12、12-24 時間及び投与後 168 時間まで 12 時間毎に採取した。

ドライアイスで冷却した容器に採取した。

尿中放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

糞試料 : 糞を投与後 0-12、12-24 時間及び投与後 168 時間まで 12 時間毎に採取した。なお、尿の場合と同様にドライアイスで冷却した容器に採取した。

凍結した糞試料をホモジナイズし、その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテルで捕集し、LSC で放射能を測定した。

ケージ洗浄液 : 投与後 168 時間の測定終了時に各代謝ケージを水及びメタノールを用いて洗浄し、その混合液中の放射能を 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

呼吸試料：呼吸中の $^{14}\text{CO}_2$ (揮発性物質を含む) を 10%KOH 水溶液で投与後 0-6、6-12、12-24 時間及びその後 12 時間毎に採取した。捕集液中の放射能を LSC で測定した。

臓器、組織及びカーカス：屠殺時に腹部動脈より採血した後、下記の臓器、組織を採取した。

血液、脳、心臓、肺、腎臓、肝臓、生殖腺(精巣/卵巣)、副腎、脾臓、筋肉(後肢)、脂肪(腸間膜)、骨(大腿)及びカーカス

臓器及び組織を直接あるいは細切し、ホモジナイズした後、全部又はその一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、LSC で放射能を測定した。

試験結果：

1) 投与放射能の回収

尿、糞、呼吸、臓器、組織(カーカスを含む)及びケージ洗浄液中に回収された放射能は、5 mg/kg 投与群の雄では投与放射能の約 109%で、雌では約 99%であった。また、60 mg/kg 投与群の雄では約 103%で、雌では約 96%であった。放射能の回収率に投与量及び性別による相違は認められなかった。

2) 尿中排泄

投与放射能の尿中への経時的な排泄結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与量 | 性別 | 投与後時間(時間) | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 6 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 |
| 5 mg/kg | 雄 | 4.11 | 12.21 (16.32) | 38.65 (54.97) | 17.77 (72.74) | 12.03 (84.77) | 4.38 (89.15) | 2.51 (91.66) | 1.39 (93.05) | 0.84 (93.89) | 0.28 (94.17) | 0.31 (94.48) | 0.15 (94.63) | 0.22 (94.85) | 0.09 (94.94) | 0.13 (95.07) |
| | 雌 | 0.57 | 3.07 (3.64) | 17.70 (21.34) | 17.89 (39.23) | 18.02 (57.25) | 10.37 (67.62) | 6.18 (73.80) | 2.45 (76.25) | 1.90 (78.15) | 0.86 (79.01) | 0.71 (79.72) | 0.41 (80.13) | 0.40 (80.53) | 0.19 (81.72) | 0.31 (81.03) |
| 60 mg/kg | 雄 | 1.39 | 5.82 (7.21) | 17.63 (24.84) | 26.43 (51.27) | 11.20 (62.47) | 12.20 (74.67) | 4.27 (78.94) | 3.13 (82.07) | 1.54 (83.61) | 0.60 (84.21) | 1.48 (85.69) | 0.36 (86.05) | 0.37 (86.42) | 0.13 (86.55) | 0.39 (86.94) |
| | 雌 | 0.33 | 1.19 (1.52) | 4.61 (6.13) | 15.24 (21.37) | 25.69 (47.06) | 15.81 (62.87) | 9.83 (72.70) | 2.64 (75.34) | 2.12 (77.46) | 0.49 (77.95) | 0.48 (78.43) | 0.15 (78.58) | 0.19 (78.77) | 0.06 (78.83) | 0.15 (78.98) |

括弧内数値は累積値を示す。

5 mg/kg 投与群の雄では、投与後 168 時間までに尿中に投与放射能の約 95%が排泄され、雌では約 81%が排泄された。60 mg/kg 投与群の雄では、投与後 168 時間までに約 87%、雌では約 79%が排泄された。

各々の累積値から雌に比べて雄の方がより多くの排泄が認められるばかりでなく、より速やかであった。

また、雄の場合には、尿中に排泄された総放射能の約 90%が投与後 48 あるいは 60 時間までに排泄され、雌の場合には、同じ排泄率に達するには投与後 72 時間を要した。雌雄のいずれの場合でもそれ以降の排泄は緩やかに持続した。

(動物代謝)

3) 糞中排泄

投与放射能の糞中への経時的な排泄結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与量 | 性別 | 投与後時間 (時間) | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 |
| 5 mg/kg | 雄 | 0 | 6.27 (6.27) | 2.29 (8.56) | 1.36 (9.92) | 0.40 (10.32) | 0.60 (10.92) | 0.14 (11.06) | 0.31 (11.37) | 0.18 (11.55) | 0.24 (11.79) | 0.09 (11.88) | 0.10 (11.98) | 0.04 (12.02) | 0.06 (12.08) |
| | 雌 | 0 | 5.35 (5.35) | 3.17 (8.52) | 2.58 (11.10) | 1.50 (12.60) | 1.30 (13.90) | 0.47 (14.37) | 0.34 (14.71) | 0.21 (14.92) | 0.21 (15.13) | 0.15 (15.28) | 0.14 (15.42) | 0.11 (15.53) | 0.18 (15.71) |
| 60 mg/kg | 雄 | 0 | 3.26 (3.26) | 2.03 (5.29) | 3.38 (8.67) | 1.42 (10.09) | 1.13 (11.22) | 0.45 (11.67) | 0.47 (12.14) | 0.22 (12.36) | 0.16 (12.52) | 0.09 (12.61) | 0.09 (12.70) | 0.05 (12.75) | 0.05 (12.80) |
| | 雌 | 0 | 1.87 (1.87) | 1.48 (3.35) | 5.62 (8.97) | 2.99 (11.96) | 1.89 (13.85) | 0.59 (14.44) | 0.52 (14.96) | 0.13 (15.09) | 0.11 (15.20) | 0.06 (15.26) | 0.07 (15.33) | 0.03 (15.36) | 0.04 (15.40) |

括弧内数値は累積値を示す。

5 mg/kg 投与群の雄では、投与後 168 時間までに糞中に投与放射能の約 12%が排泄され、雌では約 16%が排泄された。60 mg/kg 投与群の雄では、投与後 168 時間までに糞中に約 13%、雌では約 15%が排泄された。

雌雄いずれの場合でも、投与後 48 時間（累積値）までは、5 mg/kg 投与群の方が 60 mg/kg 投与群に比べ排泄が速やかであった。また、両投与群共、それ以降の排泄は緩やかに持続した。

ケージに付着した放射能は、雌雄いずれの投与群でも投与放射能の 0.02%以下であった。

4) 呼気中排泄

投与放射能の呼気中への排泄結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与群 | 性別 | 呼気中放射能 | | |
|----------|----|-------------------------------|-------|------|
| | | ¹⁴ CO ₂ | 揮発性物質 | 合計 |
| 5 mg/kg | 雄 | 0.16 | 0 | 0.16 |
| | 雌 | 0.23 | 0 | 0.23 |
| 60 mg/kg | 雄 | 0.13 | 0 | 0.13 |
| | 雌 | 0.15 | 0 | 0.15 |

呼気中に排泄された放射能は、5 及び 60 mg/kg 投与群の雌雄共に投与放射能の 0.25%以下であり、無視し得る程度であった。

(動物代謝)

5) 組織内分布

投与放射能の臓器及び組織内への分布については、親化合物換算の濃度 (ppm) 及び分布率 (%) で次表に示す。

[単位: ppm (親化合物換算)]

| 投与量 | 性別 | 投与放射能の組織分布 | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|--------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | | 脳 | 心臓 | 肺 | 肝臓 | 腎臓 | 副腎 | 脾臓 | 生殖腺 | 血液 | カーカス | 脂肪 | 骨 | 筋肉 |
| 5 mg/kg | 雄 | 0.007 (0) | 0.011 (0) | 0.050 (0.01) | 0.046 (0.05) | 0.017 (0) | 0.025 (0) | 0.016 (0) | 0.008 (0) | 0.005 (0.01) | 0.044 (0.87) | 0.020 (0.04) | 0.006 (0.01) | 0.013 (0.14) |
| | 雌 | 0.017 (0) | 0.037 (0) | 0.167 (0.02) | 0.125 (0.12) | 0.062 (0.01) | 0.087 (0) | 0.027 (0) | 0.048 (0) | 0.013 (0.02) | 0.066 (1.23) | 0.098 (0.15) | 0.014 (0.02) | 0.024 (0.24) |
| 60 mg/kg | 雄 | 0.149 (0) | 0.102 (0) | 0.236 (0) | 0.510 (0.05) | 0.209 (0) | 0.154 (0) | 0.219 (0) | 0.071 (0) | 0.106 (0.01) | 1.155 (1.84) | 0.353 (0.05) | 0.088 (0.01) | 0.276 (0.24) |
| | 雌 | 0.053 (0) | 0.148 (0) | 0.264 (0) | 0.570 (0.05) | 0.251 (0) | 0.390 (0) | 0.146 (0) | 0.197 (0) | 0.082 (0.01) | 0.417 (0.68) | 0.510 (0.07) | 0.0740 (0.01) | 0.090 (0.08) |

括弧内数値は分布率 (%) を示す。

試験終了時において、5 mg/kg 投与群の全組織 (カーカスを含む) 中の総放射能は、雄では投与放射能の約 0.9% で、雌では約 1.4% であった。同投与群雌雄の心臓、脾臓、生殖腺、脳、副腎、及び雄の腎臓には放射能の分布は認められなかった。

一方、雌雄の血液、肺、骨、及び雌の腎臓における放射能は 0.03% 以下であり、雌雄の肝臓、脂肪、筋肉の放射能は 0.3% 以下であった。また、臓器及び組織中の放射能を親化合物に換算した濃度で示した場合、最高濃度は肺 (雄; 約 0.050 ppm、雌; 約 0.167 ppm) で、次いで肝臓 (雄; 0.046 ppm、雌; 0.125 ppm) であった。60 mg/kg 投与群の雄では、臓器及び組織中 (カーカスを含む) の総放射能は、投与放射能の約 1.9% で、雌では約 0.7% であった。同投与群雌雄の心臓、肺、脾臓、腎臓、生殖腺、脳及び副腎には放射能の分布は認められなかった。雌雄の血液及び骨には 0.01% しか存在せず、雄の筋肉には約 0.2% しか認められなかった。雌雄の肝臓及び雌の筋肉には 0.08% 以下しか認められなかった。

一方、親化合物に換算した濃度で示した場合、最高濃度は肝臓でみられ、雄では約 0.510 ppm で、雌では約 0.570 ppm であった。

6) ケージ洗浄液中の放射能

試験終了時にケージ洗浄液から回収された放射能は微量で、いずれも投与放射能の 1.2% 以下であった。

以上のことから、ラットに ^{14}C - α - ^{14}C 標識テトラコナゾールを投与した場合の主要排泄経路は尿中であると考えられた。呼気中には放射能は殆ど検出されなかった。尿及び糞中への排泄割合及び組織分布に、投与量による相違は認められなかったが、雌に比べて雄の方で排泄が速やかであった。また、投与初期では尿及び糞中への排泄は速やかであったが、一定時期以降では緩慢であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-2) ^{14}C - 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝 (排泄及び分布)

(資料 No. MA-2)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年

供試標識化合物 :

* : ^{14}C 標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : SD 系ラット、体重範囲 雄 263~285 g、雌 179~212 g、一群雌雄各 2 匹

試験方法 :

投与 ; 放射化学的に希釈するために非標識化合物を標識化合物のアセトン溶液に加えた後、溶媒を除去した。これに 1%メチルセルロース・生理食塩水溶液を加えて懸濁させて調製した。

5 及び 60 mg/kg を強制経口投与し、対照群には 1%メチルセルロース・生理食塩水溶液のみを投与した。

試料の採取及び分析 ;

動物を呼気捕集用器具を装着した代謝ケージに入れ、各試料を以下のように採取し、分析した。

尿試料 : 尿を投与後 0-6、6-12、12-24 時間及び投与後 168 時間まで 12 時間毎に採取した。

ドライアイスで冷却した容器に採取した。尿中放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

糞試料 : 糞を投与後 0-12、12-24 時間及び投与後 168 時間まで 12 時間毎に採取した。なお、尿の場合と同様にドライアイスで冷却した容器に採取した。

凍結した糞試料をホモジナイズし、その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテルで捕集し、LSC で放射能を測定した。

ケージ洗浄液 : 投与後 168 時間の測定終了時に各代謝ケージを水及びメタノールを用いて洗浄し、その混合液中の放射能を 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

呼気試料：呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ (揮発性物質を含む) を 10%KOH 水溶液で投与後 0-6、6-12、12-24 及び 24-36 時間に採取した。

捕集液中の放射能を LSC で測定した。

臓器、組織及びカーカス：屠殺時に腹部動脈より採血した後、下記の臓器、組織を採取した。

血液、脳、心臓、肺、腎臓、肝臓、生殖腺(精巣/卵巣)、副腎、脾臓、筋肉(後肢)、脂肪(腸間膜)、骨(大腿)及びカーカス

臓器及び組織を直接あるいは細切し、ホモジナイズした後、全部又はその一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、LSC で放射能を測定した。

試験結果：

1) 投与放射能の回収

尿、糞、呼気、臓器、組織(カーカスを含む)及びケージ洗浄液中に回収された放射能は、5 mg/kg 投与群の雄では投与放射能の約 99%で、雌では約 104%であった。また、60 mg/kg 投与群の雄では約 114%で、雌では約 104%であった。

2) 尿中排泄

投与放射能の尿中への経時的な排泄結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与量 | 性別 | 投与後時間(時間) | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|
| | | 6 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 |
| 5 mg/kg | 雄 | 20.52 (38.19) | 17.67 (64.57) | 26.38 (70.52) | 5.95 (73.24) | 2.72 (74.20) | 0.96 (75.28) | 1.08 (75.62) | 0.34 (75.88) | 0.26 (76.08) | 0.20 (76.33) | 0.25 (76.42) | 0.09 (76.51) | 0.09 (76.56) | 0.05 (76.68) | 0.12 |
| | 雌 | 4.38 (12.58) | 8.20 (49.89) | 37.31 (66.06) | 16.17 (72.38) | 6.32 (73.90) | 1.52 (75.36) | 1.46 (76.61) | 1.25 (77.18) | 0.57 (77.33) | 0.15 (77.68) | 0.35 (77.78) | 0.10 (78.14) | 0.36 (78.25) | 0.11 (78.52) | 0.27 |
| 60 mg/kg | 雄 | 6.37 (23.73) | 17.36 (52.12) | 28.39 (69.64) | 17.52 (73.88) | 4.24 (76.35) | 2.47 (77.81) | 1.46 (78.19) | 0.38 (78.54) | 0.35 (78.68) | 0.14 (78.86) | 0.18 (78.94) | 0.08 (79.08) | 0.14 (79.14) | 0.06 (79.23) | 0.09 |
| | 雌 | 0.76 (4.47) | 3.71 (18.28) | 13.81 (50.21) | 31.93 (61.48) | 11.27 (65.45) | 3.97 (67.26) | 1.81 (67.95) | 0.69 (68.51) | 0.56 (68.65) | 0.14 (69.10) | 0.45 (69.34) | 0.24 (69.52) | 0.18 (69.66) | 0.14 (70.00) | 0.34 |

括弧内数値は累積値を示す。

5 mg/kg 投与群の雄では、投与後 168 時間までに尿中に投与放射能の約 77%が排泄され、雌では約 79%が排泄された。60 mg/kg 投与群雄では投与後 168 時間までに約 79%、雌では約 70%が排泄された。各々の累積値から、雌に比べて雄の方より排泄が速やかであった。

5 mg/kg 投与群の雄では、投与後 12 時間で投与放射能の約 38%が尿中に排泄され、雌では約 13%が排泄された。60 mg/kg 投与群雄では、投与後 24 時間で投与放射能の約 52%が尿中に排泄され、雌では約 18%が排泄された。両投与群の雌雄共、投与後 48 時間までに、各々の尿中に排泄された総放射能のほぼ 90%を排泄した。雌雄いずれの場合でもそれ以降の排泄は徐々にではあるが持続した。

(動物代謝)

3) 糞中排泄

投与放射能の糞中への経時的な排泄結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与量 | 性別 | 投与後時間 (時間) | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 | 144 | 156 | 168 |
| 5 mg/kg | 雄 | 0 | 5.65 (5.65) | 7.31 (12.96) | 5.11 (18.07) | 0.86 (18.93) | 0.61 (19.54) | 0.33 (19.87) | 0.54 (20.41) | 0.22 (20.63) | 0.27 (20.90) | 0.08 (20.98) | 0.12 (21.10) | 0.05 (21.15) | 0.22 (21.37) |
| | 雌 | 1.52 | 5.78 (7.30) | 7.60 (14.90) | 5.29 (20.19) | 1.49 (21.68) | 0.77 (22.45) | 0.22 (22.67) | 0.29 (22.96) | 0.10 (23.06) | 0.22 (23.28) | 0.06 (23.34) | 0.17 (23.51) | 0.02 (23.53) | 0.10 (23.63) |
| 60 mg/kg | 雄 | 0 | 12.28 (12.28) | 5.96 (18.24) | 9.31 (27.55) | 1.76 (29.31) | 1.65 (30.96) | 0.31 (31.27) | 0.31 (31.58) | 0.09 (31.67) | 0.15 (31.82) | 0.04 (31.86) | 0.08 (31.94) | 0.01 (31.95) | 0.08 (32.03) |
| | 雌 | 0.52 | 2.39 (2.91) | 8.14 (11.05) | 11.02 (22.07) | 4.27 (26.34) | 2.61 (28.95) | 0.45 (29.40) | 0.51 (29.91) | 0.09 (30.00) | 0.21 (30.21) | 0.06 (30.27) | 0.13 (30.40) | 0.12 (30.52) | 0.64 (31.16) |

括弧内数値は累積値を示す。

5 mg/kg 投与群の雄では、投与後 168 時間までに糞中に投与放射能の約 21%が排泄され、雌では約 24%が排泄された。60 mg/kg 投与群の雄では、投与後 168 時間までに糞中に約 32%、雌では約 31%が排泄された。

60 mg/kg 投与群の場合、投与後 24 時間までは雄の方が雌より排泄量が多かったが、試験終了時の合計値では雌雄差は認められなかった。また、5 mg/kg 投与群でも糞中への総排泄量は雌雄共ほぼ同じであった。

ケージに付着した放射能は、雌雄いずれの投与群でも投与放射能の 0.02%以下であった。

4) 呼気中排泄

投与放射能の呼気中への排泄結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与群 | 性別 | 呼気中放射能 | | |
|----------|----|-------------------------------|-------|------|
| | | ¹⁴ CO ₂ | 揮発性物質 | 合計 |
| 5 mg/kg | 雄 | 0 | 0.01 | 0.01 |
| | 雌 | 0 | 0 | 0 |
| 60 mg/kg | 雄 | 0 | 0 | 0 |
| | 雌 | 0.01 | 0 | 0.02 |

呼気中に排泄された放射能は、5 及び 60 mg/kg 投与群の雌雄共に投与放射能の 0.02%以下であり、無視し得る程度であった。

(動物代謝)

5) 組織内分布

投与放射能の臓器及び組織内への分布については、親化合物換算の濃度 (ppm) 及び分布率 (%) で次表に示す。

[単位: ppm (親化合物換算)]

| 投与量 | 性別 | 投与放射能の組織分布 | | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|---------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 脳 | 心臓 | 肺 | 肝臓 | 腎臓 | 副腎 | 脾臓 | 生殖腺 | 血液 | カーカス | 脂肪 | 骨 | 筋肉 |
| 5 mg/kg | 雄 | 0.0005 (0) | 0.010 (0) | 0.026 (0) | 0.090 (0.09) | 0.400 (0.07) | 0.022 (0) | 0.003 (0) | 0.006 (0) | 0.016 (0.03) | 0.013 (0.25) | 0.064 (0.11) | 0.005 (0.01) | 0.018 (0.19) |
| | 雌 | 0.005 (0) | 0.019 (0) | 0.051 (0.01) | 0.066 (0.07) | 0.387 (0.08) | 0.040 (0) | 0.008 (0) | 0.073 (0) | 0.013 (0.02) | 0.019 (0.38) | 0.090 (0.15) | 0.005 (0.01) | 0.008 (0.09) |
| 60 mg/kg | 雄 | 0.036 (0) | 0.115 (0) | 0.157 (0) | 1.185 (0.09) | 4.200 (0.06) | 0.447 (0) | 0.020 (0) | 0.064 (0) | 0.172 (0.02) | 0.321 (0.51) | 0.575 (0.08) | 0.071 (0.01) | 0.060 (0.05) |
| | 雌 | 0.052 (0) | 0.176 (0) | 0.261 (0) | 0.699 (0.06) | 3.806 (0.07) | 0.529 (0) | 0.086 (0) | 0.631 (0) | 0.179 (0.02) | 0.362 (0.55) | 1.088 (0.15) | 0.067 (0.01) | 0.098 (0.09) |

括弧内数値は分布率 (%) を示す。

試験終了時において、5 mg/kg 投与群の全組織 (カーカスを含む) 中の総放射能は、雌雄共に投与放射能の約 0.6% 以下であり、雌雄の心臓、脾臓、生殖腺、脳、副腎、及び雄の肺には放射能の分布は認められなかった。一方、雌雄の血液、大腿骨、及び雌の肺における放射能は投与放射能の 0.03% 以下であり、雌雄の腎臓、肝臓、脂肪及び筋肉における放射能は投与放射能の 0.2% 以下であった。カーカスの放射能は雄において約 0.3%、雌において約 0.4% であった。

一方、臓器及び組織中の放射能を親化合物に換算した濃度で示した場合、5 mg/kg 投与群における最高濃度は雌雄共に腎臓 (雄; 約 0.400 ppm、雌; 約 0.387 ppm) であった。

60 mg/kg 投与群では、臓器及び組織中 (カーカスを含む) の総放射能は、雌雄共に投与放射能の約 0.7% であった。同投与群の雌雄の心臓、肺、脾臓、生殖腺、脳及び副腎には放射能の分布は認められなかった。雌雄の血液には 0.01%、大腿骨には 0.01% しか存在せず、雌雄の腎臓、肝臓、筋肉及び雌の脂肪の放射能は投与放射能の 0.09% 以下であった。

一方、親化合物に換算した濃度で示した場合、60 mg/kg 投与群の臓器及び組織中の最高濃度は腎臓であった。

6) ケージ洗浄液中の放射能

試験終了時にケージ洗浄液から回収された放射能は微量であり、5 mg/kg 投与群雄では 0.7% 以下、雌では 2.0% 以下であった。60 mg/kg 投与群雌雄ではいずれも投与放射能の 1.7% 以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

以上より、ラットに ^{14}C - 標識テトラコナゾールを投与した場合の主要排泄経路は尿中であると考えられた。呼気中には放射能は殆ど検出されなかった。尿中への排泄は 5 mg/kg 投与群の方が 60 mg/kg 投与群よりやや速やかであったが、糞中への排泄は 60 mg/kg 投与群の方で総排泄率が高かった。投与量の多少に関わらず、尿中への排泄は雌に比べ雄の方が速やかであり、投与初期で糞中への排泄も同様であった。投与後一定時期以降では尿及び糞中への排泄は緩慢であった。更に、尿及び糞中への総排泄量及び臓器・組織内濃度(分布率)の結果から、投与放射能は殆ど全て排泄されたものと考えられた。また、投与量の多少に関わらず、放射能の排泄及び組織内分布は雌雄共、ほぼ同じと考えられた。

^{14}C - 標識化合物を用いた試験(資料 No. MA-1)の結果との比較を以下に示す。

| 項目 | 性別 | ^{14}C -標識位置 | 投与量 (mg/kg) | 累積排泄放射能 (投与放射能に対する%) |
|----|----|-----------------------|----------------|-------------------------|
| 尿 | 雄 | | 5 | 76.68 |
| | | | 60 | 79.23 |
| | | | 5 | 95.07 |
| | | | 60 | 86.94 |
| | 雌 | | 5 | 78.52 |
| | | | 60 | 70.00 |
| | | | 5 | 81.03 |
| | | | 60 | 78.98 |
| 糞 | 雄 | | 5 | 21.37 |
| | | | 60 | 32.03 |
| | | | 5 | 12.08 |
| | | | 60 | 12.80 |
| | 雌 | | 5 | 23.63 |
| | | | 60 | 31.16 |
| | | | 5 | 15.71 |
| | | | 60 | 15.40 |
| 呼気 | 雄 | | 5 | 0.01 |
| | | | 60 | 0 |
| | | | 5 | 0.16 |
| | | | 60 | 0.13 |
| | 雌 | | 5 | 0 |
| | | | 60 | 0.02 |
| | | | 5 | 0.23 |
| | | | 60 | 0.15 |

呼気中への排泄及び臓器・組織への分布状態は、標識位置に関わらず、ほぼ同様であった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

5 mg/kg を投与したいずれの標識化合物は雌より雄の方が尿中への排泄が速やかであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-3) ¹⁴C- 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝 (排泄及び分布)
(資料 No. MA-3)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

供試標識化合物 :

* : ¹⁴C 標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : SD 系ラット、一群雌雄各 10 匹
5 mg/kg 投与群 (57~61 日齢)、体重範囲 雄 237~294 g、雌 147~203 g
60 mg/kg 投与群 (57~61 日齢)、体重範囲 雄 224~292 g、雌 153~206 g

試験方法 :

投与 ; 放射化学的に希釈するために非標識化合物を標識化合物のアセトン溶液に加えた後、溶媒を除去した。これに 0.75%メチルセルロース水溶液を加えて懸濁して調製した。

5 及び 60 mg/kg を強制経口投与し、対照群には 0.75%メチルセルロース水溶液のみを投与した。

試料の採取及び分析 ;

尿試料 : 代謝ケージを用い、下表に基づいて尿を採取した。

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | 試験群 (時間) | 動物数 (匹) | 採取時間 (時間) |
|-------------|----|----------|---------|------------------------------|
| 5 | 雄 | 8 | 5 | 6、8 |
| | 雌 | 18 | 5 | 6、12、18 |
| | 雌雄 | 168 | 各 5 | 6、12、24、48、72、96、120、144、168 |
| 60 | 雄 | 16 | 5 | 6、12、16 |
| | 雌 | 28 | 5 | 6、12、24、28 |
| | 雌雄 | 168 | 各 5 | 6、12、24、48、72、96、120、144、168 |

ドライアイスで冷却した容器に尿を集め、採取時毎に尿量を測定した。
尿中の放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

(動物代謝)

糞試料：尿採取時期（但し、6 時間を除く）と同時期にドライアイスで冷却した容器に糞を採取し、全重量を測定した。

凍結した糞試料をドライアイスと共に混合後、ホモジナイズした。その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテルで捕集し、LSC で放射能を測定した。

ケージ洗浄液：尿及び糞試料の採取終了時に、用いた代謝ケージを水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液中の放射能を LSC で測定した。

臓器、組織及びカーカス：屠殺時に背側大動脈より採血した後、下記の臓器、組織を採取した。

脳、心臓、肺、腎臓、消化管、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、生殖腺（精巣/卵巣）、カーカス、脂肪（腸間膜）、骨（大腿）及び筋肉（後肢）

臓器及び組織を直接あるいは細切し、ホモジナイズした後、全部又はその一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、LSC で放射能を測定した。

試験結果： 本試験における投与放射能の回収率は、5 mg/kg 投与群雌雄で 90.8~106.4%（平均 98.6%）及び 60 mg/kg 投与群雌雄で 90.5~106.6%（平均 100.0%）であった。

1) 尿、糞及びケージ洗浄液

尿・糞への投与放射能に対する排泄割合及びケージ洗浄液中に回収された放射能の結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与群 | 5 mg/kg | | | | 60 mg/kg | | | |
|----------|---------|--------|-------|--------|----------|-------|--------|-------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試験群 (時間) | 8 | 168 | 18 | 168 | 16 | 168 | 28 | 168 |
| 尿 | 7.19 | 76.78 | 16.59 | 75.16 | 26.32 | 77.31 | 14.99 | 74.92 |
| 糞 | 0.05 | 15.27 | 6.47 | 18.37 | 3.50 | 14.30 | 3.50 | 15.07 |
| ケージ洗浄液 | 2.53 | 9.09 | 4.28 | 7.31 | 4.66 | 6.50 | 7.57 | 5.16 |
| 小計 | 9.77 | 101.13 | 27.34 | 100.84 | 34.48 | 98.11 | 26.06 | 95.15 |
| カーカス | 85.37 | 1.45 | 67.44 | 1.24 | 68.29 | 1.22 | 75.72 | 0.90 |
| 回収率 | 95.14 | 102.58 | 94.78 | 102.08 | 102.77 | 99.33 | 101.78 | 96.05 |

5 匹の平均値

尿及び糞中排泄量（ケージ洗浄液中の放射能の結果を含む）は、投与 168 時間後までの合計として、5 及び 60 mg/kg でほぼ同じであった。一方、投与 8 時間後までに 5 mg/kg 投与群雄では投与放射能の 9.77%を排泄し、雌では投与 18 時間後までに 27.34%を排泄した。投与 16 時間後までに 60 mg/kg 投与群雄では 34.48%、28 時間後までに 6.06%排泄された。

(動物代謝)

2) 尿及び糞中への排泄の経時的変化

投与放射能の尿及び糞中への排泄の経時的変化を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 試料 | 試験群 (時間) | 投与後時間 (時間) | | | | | | | | | | | |
|--------------|------------------|-------------|------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 0-6 | 6-8 | 6-12 | 12-16 | 12-18 | 12-24 | 24-28 | 24-48 | 48-72 | 72-96 | 96-120 | 120-144 |
| 5 mg/kg 投与群 | | | | | | | | | | | | | | |
| 雄 | 尿 | 8 | 2.49 (2.49) | 4.70 (7.19) | | | | | | | | | | |
| | | 168 | 5.81 (5.81) | | 20.41 (26.22) | | 26.05 (52.27) | | 18.44 (70.71) | 4.08 (74.79) | 1.32 (76.11) | 0.37 (76.48) | 0.19 (76.67) | 0.11 (76.78) |
| | 糞 | 8 | 0.05* (0.05) | | | | | | | | | | | |
| | | 168 | 0.45** (0.45) | | | | 8.28 (8.73) | | 3.92 (12.65) | 1.43 (14.08) | 0.55 (14.63) | 0.35 (14.98) | 0.18 (15.16) | 0.11 (15.27) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 8 | 3.76 (3.76) | 5.96 (9.72) | | | | | | | | | | |
| | | 168 | 8.31 (8.31) | | 23.14 (31.45) | | 28.22 (59.67) | | 19.54 (79.21) | 4.43 (83.63) | 1.42 (85.05) | 0.42 (85.47) | 0.24 (85.71) | 0.16 (85.87) |
| 雌 | 尿 | 18 | 1.01 (1.01) | | 5.83 (6.84) | | 9.75 (16.59) | | | | | | | |
| | | 168 | 2.44 (2.44) | | 8.60 (11.04) | | 22.09 (33.13) | | 33.73 (66.86) | 6.45 (73.31) | 1.18 (74.49) | 0.38 (74.87) | 0.19 (75.06) | 0.10 (75.16) |
| | 糞 | 18 | 0.71** (0.71) | | | | 5.76 (6.47) | | | | | | | |
| | | 168 | 0.52** (0.52) | | | | 7.92 (8.44) | | 6.53 (14.97) | 2.00 (16.97) | 0.66 (17.63) | 0.37 (18.00) | 0.22 (18.22) | 0.14 (18.37) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 18 | 1.81 (1.81) | | 7.06 (8.87) | | 12.00 (20.87) | | | | | | | |
| | | 168 | 2.93 (2.93) | | 10.11 (13.04) | | 25.14 (38.18) | | 35.34 (73.52) | 6.84 (80.36) | 1.30 (81.66) | 0.44 (82.10) | 0.23 (82.33) | 0.14 (82.47) |
| 60 mg/kg 投与群 | | | | | | | | | | | | | | |
| 雄 | 尿 | 16 | 2.25 (2.25) | | 9.78 (12.03) | 14.29 (26.32) | | | | | | | | |
| | | 168 | 2.21 (2.21) | | 13.12 (15.33) | | 27.72 (43.05) | | 26.64 (69.69) | 5.75 (75.44) | 1.32 (76.76) | 0.31 (77.07) | 0.15 (77.22) | 0.09 (77.31) |
| | 糞 | 16 | 0.08** (0.08) | | | 3.42 (3.50) | | | | | | | | |
| | | 168 | 0.33** (0.33) | | | | 6.21 (6.54) | | 5.43 (11.97) | 1.38 (13.35) | 0.49 (13.84) | 0.25 (14.09) | 0.13 (14.22) | 0.07 (14.30) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 16 | 2.72 (2.72) | | 11.95 (14.67) | 16.32 (30.98) | | | | | | | | |
| | | 168 | 2.78 (2.78) | | 14.85 (17.63) | | 30.10 (47.73) | | 27.97 (75.70) | 6.06 (81.76) | 1.40 (83.16) | 0.35 (83.51) | 0.16 (83.67) | 0.13 (83.81) |
| 雌 | 尿 | 28 | 0.66 (0.66) | | 2.30 (2.96) | | 7.84 (10.80) | 4.18 (14.99) | | | | | | |
| | | 168 | 1.01 (1.01) | | 2.73 (3.74) | | 12.15 (15.89) | | 45.14 (61.03) | 11.23 (72.26) | 1.87 (74.13) | 0.50 (74.63) | 0.17 (74.80) | 0.10 (74.92) |
| | 糞 | 28 | 0.20** (0.20) | | | | 2.74 (2.94) | 0.56 (3.50) | | | | | | |
| | | 168 | 0.43** (0.43) | | | | | | 9.25 (9.68) | 4.08 (13.76) | 0.75 (14.51) | 0.33 (14.84) | 0.15 (14.99) | 0.07 (15.07) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 28 | 1.14 (1.14) | | 2.98 (4.12) | | 11.90 (16.02) | 6.54 (22.56) | | | | | | |
| | | 168 | 1.25 (1.25) | | 3.16 (4.41) | | 13.60 (18.01) | | 47.37 (65.38) | 11.80 (77.18) | 1.98 (79.16) | 0.55 (79.71) | 0.21 (79.92) | 0.14 (80.08) |

5匹の平均値

括弧内の数字は累積値 (%)。空欄は採取せず。

*: 0-8時間、 **: 0-12時間

(動物代謝)

168 時間群の 5 mg/kg 投与群雄における尿中の放射能 (ケージ洗浄液を含む) は、投与後 24 時間では投与放射能の 59.67% で、投与後 48 時間では 79.21% であった。一方、同群の雌においては、投与後 24 時間では 38.18% で、投与後 48 時間では 73.52% であった。すなわち、投与後最初の 24 時間では雌の方が雄より尿中への排泄が少なかったが、投与後 48 時間での累積排泄量は同等であった。

また、168 時間群の 60 mg/kg 投与群雌における尿中の放射能は (ケージ洗浄液を含む) は、投与後 24 時間では 47.73% で、投与後 48 時間では 75.70% であった。一方、同群の雌においては、投与後 24 時間では 18.01% で、投与後 48 時間では 65.38% であった。

8 時間群の 5 mg/kg 投与群雄における尿中の放射能 (ケージ洗浄液を含む) は、9.72% であり、18 時間群の同投与量群雌では、20.87% であった。

16 時間群の 60 mg/kg 投与群の雄における尿中の放射能 (ケージ洗浄液を含む) は、30.98% であり、28 時間群の同投与量群雌では、22.56% であった。

糞中の放射能について、168 時間群の 5 mg/kg 投与群雄では、投与 168 時間後までの累積量は、15.27% であり、同群の雌では、18.37% であった。

また、168 時間群の 60 mg/kg 投与群雄では、累積量は 14.29% で、同群の雌では、15.06% であった。

8 時間群の 5 mg/kg 投与群雄では、糞中に排泄された放射能は、投与放射能の 0.05% であり、18 時間群の同投与量群雌では、6.47% であった。

16 時間群の 60 mg/kg 投与群雄では、投与放射能の 3.50% を糞中に排泄し、28 時間群の同投与量群雌でも 3.50% を排泄した。

以上のことから、本剤の主要排泄経路は、投与量の多少に拘わらず、尿中であった。

3) 組織内分布

投与放射能の臓器及び組織内への分布については、親化合物換算の濃度 (ppb) 及び分布率 (%) で次表に示す。

(動物代謝)

組織内分布

[単位：ppm (親化合物換算)]

| 投与量 | 性別 | 試験群 (時間) | 投与放射能の組織分布 | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|----------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| | | | 脳 | 心臓 | 肺 | 消化管 | 肝臓 | 腎臓 | 副腎 | 脾臓 | 生殖腺 | 血液 | カーカス | 脂肪 | 骨 | 筋肉 | 組織中合計 |
| 5 mg/kg | 雄 | 8 | 2.31 (0.33) | 2.55 (0.16) | 2.62 (0.25) | 9.27 (26.87) | 6.34 (4.85) | 3.07 (0.51) | 5.94 (0.04) | 2.27 (0.09) | 2.54 (0.58) | 1.94 (2.50) | 3.17 (24.08) | - (6.87) | - (1.27) | - (16.97) | - (85.37) |
| | | 168 | 0.005 (0) | 0.012 (0) | 0.039 (0) | 0.077 (0.16) | 0.208 (0.19) | 0.028 (0) | 0.046 (0) | 0.016 (0) | 0.009 (0) | 0.012 (0.02) | 0.060 (0.64) | - (0.07) | - (0.01) | - (0.36) | - (1.45) |
| | 雌 | 18 | 1.87 (0.40) | 2.15 (0.16) | 3.22 (0.32) | 6.90 (19.09) | 4.49 (4.01) | 3.27 (0.59) | 8.00 (0.09) | 1.69 (0.08) | 7.99 (0.18) | 0.87 (1.12) | 2.60 (11.37) | - (14.48) | - (0.82) | - (14.73) | - (67.44) |
| | | 168 | 0.014 (0) | 0.061 (0) | 0.113 (0.01) | 0.079 (0.19) | 0.113 (0.11) | 0.060 (0.01) | 0.076 (0) | 0.023 (0) | 0.079 (0) | 0.013 (0.02) | 0.055 (0.04) | - (0.16) | - (0.01) | - (0.70) | - (1.24) |
| 60 mg/kg | 雄 | 16 | 30.8 (0.36) | 33.6 (0.19) | 34.0 (0.24) | 73.9 (18.16) | 59.7 (4.50) | 41.0 (0.64) | 75.8 (0.05) | 30.0 (0.12) | 45.4 (0.98) | 23.1 (2.41) | 32.4 (10.65) | - (9.06) | - (1.27) | - (19.67) | - (68.29) |
| | | 168 | 0.053 (0) | 0.239 (0) | 0.305 (0) | 0.584 (0.12) | 3.03 (0.25) | 0.311 (0) | 0.334 (0) | 0.127 (0) | 0.071 (0) | 0.088 (0.01) | 0.551 (0.63) | - (0.05) | - (0.01) | - (0.15) | - (1.22) |
| | 雌 | 28 | 34.1 (0.55) | 36.5 (0.20) | 44.4 (0.36) | 116 (20.13) | 77.1 (5.33) | 57.3 (0.76) | 108 (0.09) | 30.8 (0.10) | 122 (0.22) | 18.3 (1.91) | 36.5 (9.72) | - (17.73) | - (1.15) | - (17.46) | - (75.72) |
| | | 168 | 0.063 (0) | 0.201 (0) | 0.384 (0) | 0.536 (0.11) | 0.765 (0.06) | 0.490 (0.01) | 0.726 (0) | 0.177 (0) | 0.397 (0) | 0.097 (0.01) | 0.486 (0.50) | - (0.09) | - (0.01) | - (0.10) | - (0.90) |

5匹の平均値

括弧内の数字は投与放射能%を示す。

骨、筋肉及び脂肪中の投与放射能%はカーカス分析に含まれているため、組織中合計に加算していない。

投与後短期間での組織内残留放射能は、5 mg/kg 投与群雄 (8 時間群) 及び雌 (18 時間群) でそれぞれ投与放射能の 85.4%及び 67.4%であり、60 mg/kg 投与群雄 (16 時間群) 及び雌 (28 時間群) では、68.3%及び 75.7%であった。

一方、投与後 168 時間経過した 5 及び 60 mg/kg 投与群雌雄の組織から検出した放射能は、投与放射能の 0.9~1.5%の範囲であった。

投与後短期間での 5 及び 60 mg/kg 投与群雌雄において、放射能は全身に分布していたが、特に肝臓、副腎、生殖腺及び消化管に放射能が高く認められた。

一方、投与後 168 時間経過した 5 及び 60 mg/kg 投与群雌雄では、肝臓及び消化管の放射能は、他の臓器及び組織に比べて高かったが、いずれの臓器及び組織中の濃度も、投与後短期間の動物の場合に比べ極めて低下した。

尿、ケージ洗浄液及び組織中 (消化管を除く) で検出された放射能の総回収量を投与量の 100%として吸収率を求めた場合、投与後短期間で少なくとも 75.1%が、投与後 168 時間までには少なくとも 84.1%が吸収されたことが示された。

以上の結果から、供試動物全体では投与放射能の 99.3%が回収された。また、投与放射能の回収率を 100%とした場合、投与後短期間に少なくとも 75.1%が、投与後 168 時間までには少なくとも 84.1%が吸収された。投与後 168 時間までの雌雄の排泄率は、5 mg/kg 投与群で 101%、60 mg/kg 投与群では 96.6%であり、主な排泄経路は尿中であった。投与後短期間には測定した全ての組織に放射能が分布していたが、投与後 168 時間には組織に残存する放射能は殆ど認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-4) ^{14}C - 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝 (排泄及び分布)

(資料 No. MA-4)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

供試標識化合物 :

* : ^{14}C 標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : SD 系ラット、一群雌雄各 10 匹、8 週齢

5 mg/kg 投与群、体重範囲 雄 203~235 g、雌 153~233 g

60 mg/kg 投与群、体重範囲 雄 204~226 g、雌 154~184 g

試験方法 :

投与 ; 放射化学的に希釈するために非標識化合物を標識化合物のアセトン溶液に加えた後、溶媒を除去した。これに 0.75%メチルセルロース水溶液を加え、懸濁して調製した。

5 及び 60 mg/kg を強制経口投与し、対照群には 0.75%メチルセルロース水溶液のみを投与した。

試料の採取及び分析 ;

尿試料 : 代謝ケージを用い、下表に基づいて尿を採取した。

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | 試験群 (時間) | 動物数 (匹) | 採取時間 (時間) |
|-------------|----|----------|---------|------------------------------|
| 5 | 雄 | 1 | 5 | 1 |
| | 雌 | 2 | 5 | 2 |
| | 雌雄 | 168 | 各 5 | 6、12、24、48、72、96、120、144、168 |
| 60 | 雄 | 4 | 5 | 4 |
| | 雌 | 18 | 5 | 6、12、18 |
| | 雌雄 | 168 | 各 5 | 6、12、24、48、72、96、120、144、168 |

ドライアイスで冷却した容器に尿を集め、採取時毎に尿量を測定した。
尿中の放射能を液体シンチレーションカウンター (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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

糞試料：尿採取時期（但し、6 時間を除く）と同時期にドライアイスで冷却した容器に糞を採取し、全重量を測定した。

凍結した糞試料をドライアイスと共に混合後、ホモジナイズした。その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテルで捕集し、LSC で放射能を測定した。

ケージ洗浄液：尿及び糞試料の採取終了時に用いた代謝ケージを水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液中の放射能を LSC で測定した。

臓器、組織及びカーカス：屠殺時に背側大動脈より採血した後、下記の臓器、組織を採取した。

脳、心臓、肺、腎臓、消化管、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、生殖腺（精巣/卵巣）、カーカス、脂肪（腸間膜）、骨（大腿）及び筋肉（後肢）

臓器及び組織を直接あるいは細切し、ホモジナイズした後、全部又はその一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、LSC で放射能を測定した。

試験結果：本試験における投与放射能の回収率は、5 mg/kg 投与群雌雄で 90.0~108.0%（平均 98.2%）及び 60 mg/kg 投与群雌雄で 89.2~107.2%（平均 97.0%）であった。

1) 尿、糞及びケージ洗浄液

尿・糞への投与放射能に対する排泄割合及びケージ洗浄液中に回収された放射能の結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与量 | 5 mg/kg | | | | 60 mg/kg | | | |
|---------|---------|--------|-------|--------|----------|-------|-------|--------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試験群（時間） | 1 | 168 | 2 | 168 | 4 | 168 | 18 | 168 |
| 尿 | 0.11 | 59.25 | 0.53 | 60.46 | 3.26 | 50.07 | 17.94 | 58.57 |
| 糞 | 0.00 | 36.44 | 0.00 | 32.63 | 0.00 | 39.29 | 5.79 | 35.99 |
| ケージ洗浄液 | 0.12 | 7.40 | 0.18 | 6.76 | 0.67 | 6.76 | 2.96 | 7.22 |
| 小計 | 0.23 | 103.10 | 0.71 | 99.85 | 3.93 | 96.12 | 26.70 | 101.77 |
| 組織合計 | 94.07 | 0.63 | 92.80 | 1.45 | 88.78 | 0.62 | 69.29 | 0.80 |
| 回収率 | 94.30 | 103.72 | 93.51 | 101.29 | 92.71 | 96.74 | 95.99 | 102.57 |

5 匹の平均値

投与後 168 時間までの尿及び糞中への総排泄量（ケージ洗浄液中の放射能の結果を含む）は、5 及び 60 mg/kg でほぼ同程度であった。一方、5 mg/kg 投与群雄では、投与後 1 時間までの尿及び糞中への総排泄量（ケージ洗浄液中の放射能の結果を含む）は 0.23% であり、投与後 2 時間までの同投与量群雌では 0.71% であった。また、60 mg/kg 投与群雄では、投与後 4 時間までの尿及び糞中（ケージ洗浄液中の放射能の結果を含む）への排泄は、投与放射能の 3.93% であり、雌では、投与後 18 時間までに 26.70% であった。

(動物代謝)

投与 168 時間後までに 5 mg/kg 投与群の雄で糞中に排泄された放射能は投与放射能の 36.44%で、同投与量群の雌では 32.63%であった。また、同じく投与後 168 時間までに 60 mg/kg 投与群の雄で 39.29%、雌で 35.99%が排泄された。すなわち、投与後 168 時間までの糞中への排泄は、投与量また雌雄に関わらずほぼ同様であった。

一方、5 mg/kg 投与群雌雄で投与後短期間に、糞中に排泄した放射能はいずれの動物でも 0.02%未満であった。また、60 mg/kg 投与群雄で投与後短期間に糞中に排泄された放射能は 0.02%未満であったが、同投与量群雌で投与後短期間に排泄された放射能は約 5.79%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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

2) 尿及び糞中への排泄の経時的変化

投与放射能の尿及び糞中への排泄の経時的変化を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 試料 | 試験群 (時間) | 投与後時間 (時間) | | | | | | | | | |
|--------------|------------------|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 0-6* | 6-12 | 12-18 | 12-24 | 24-48 | 48-72 | 72-96 | 96-120 | 120-144 | 144-168 |
| 5 mg/kg 投与群 | | | | | | | | | | | | |
| 雄 | 尿 | 1 | 0.11 (0.11) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 15.22 (15.22) | 23.82 (39.04) | | 15.36 (54.40) | 3.58 (57.98) | 0.65 (58.63) | 0.29 (58.92) | 0.14 (59.06) | 0.13 (59.19) | 0.06 (59.25) |
| | 糞 | 1 | 0.00 (0.00) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 4.77 (4.77) | | | 22.41 (27.18) | 6.22 (33.40) | 1.66 (35.06) | 0.63 (35.69) | 0.40 (36.09) | 0.21 (36.30) | 0.14 (36.44) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 1 | 0.23 (0.23) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 17.88 (17.88) | 26.59 (44.47) | | 16.61 (61.08) | 4.08 (65.16) | 0.73 (65.89) | 0.33 (66.22) | 0.17 (66.39) | 0.15 (66.54) | 0.12 (66.65) |
| 雌 | 尿 | 2 | 0.53 (0.53) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 4.55 (4.55) | 11.37 (15.92) | | 31.29 (47.21) | 11.34 (58.55) | 1.22 (59.77) | 0.35 (60.12) | 0.17 (60.29) | 0.11 (60.40) | 0.07 (60.46) |
| | 糞 | 2 | 0.00 (0.00) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 0.01 (0.01) | | | 18.49 (18.50) | 10.02 (28.52) | 2.42 (30.92) | 0.94 (31.88) | 0.36 (32.24) | 0.25 (32.49) | 0.14 (32.63) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 2 | 0.64 (0.64) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 5.42 (5.42) | 14.53 (19.95) | | 33.13 (53.08) | 11.98 (65.06) | 1.33 (66.39) | 0.41 (66.80) | 0.20 (67.00) | 0.12 (67.12) | 0.09 (67.22) |
| 60 mg/kg 投与群 | | | | | | | | | | | | |
| 雄 | 尿 | 4 | 3.26 (3.26) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 6.24 (6.24) | 14.19 (20.43) | | 22.76 (43.19) | 7.42 (50.61) | 0.82 (51.43) | 0.29 (51.72) | 0.15 (51.87) | 0.10 (51.97) | 0.08 (52.07) |
| | 糞 | 4 | 0.00 (0.00) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 1.00 (1.00) | | | 24.89 (25.89) | 10.53 (36.42) | 1.82 (38.24) | 0.54 (38.78) | 0.27 (39.05) | 0.16 (39.21) | 0.10 (39.29) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 4 | 3.93 (3.93) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 7.38 (7.38) | 16.97 (24.35) | | 22.95 (47.30) | 7.89 (55.19) | 0.90 (56.09) | 0.33 (56.42) | 0.18 (56.60) | 0.11 (56.71) | 0.11 (56.83) |
| 雌 | 尿 | 18 | 1.21 (1.21) | 5.06 (6.27) | 11.67 (17.94) | | | | | | | |
| | | 168 | 0.63 (0.63) | 3.67 (4.30) | | 18.36 (22.66) | 32.46 (55.12) | 2.59 (57.71) | 0.44 (58.15) | 0.21 (58.36) | 0.13 (58.49) | 0.07 (58.57) |
| | 糞 | 18 | 1.65 (1.65) | | 4.14 (5.79) | | | | | | | |
| | | 168 | 0.12 (0.12) | | | 8.03 (8.15) | 19.41 (27.56) | 6.19 (33.75) | 1.63 (35.38) | 0.30 (35.68) | 0.19 (35.87) | 0.12 (35.99) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 18 | 4.18 (4.18) | 5.06 (9.24) | 11.67 (20.90) | | | | | | | |
| | | 168 | 1.16 (1.16) | 4.96 (6.12) | | 21.70 (27.82) | 34.20 (62.02) | 2.78 (64.80) | 0.50 (65.30) | 0.24 (65.54) | 0.14 (65.68) | 0.10 (65.78) |

5匹の平均値 * : 5 mg/kg 投与群雄は 0-1 時間、雌は 0-2 時間、60 mg/kg 投与群雄は 0-4 時間
括弧内の数字は累積値 (%)。空欄は採取せず。

(動物代謝)

投与後 168 時間までの排泄量は雌雄共、ほぼ同様であったが、投与後初期では雌より雄の方で排泄が速やかな傾向が見られた。

3) 組織内分布

投与放射能の臓器及び組織内への分布については、親化合物換算の濃度 (ppb) 及び分布率 (%) で次表に示す。

[単位 : ppm (親化合物換算)]

| 投与量 | 性別 | 試験群 (時間) | 投与放射能の組織分布 | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|----------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| | | | 脳 | 心臓 | 肺 | 消化管 | 肝臓 | 腎臓 | 副腎 | 脾臓 | 生殖腺 | 血液 | カーカス | 脂肪 | 骨 | 筋肉 | 組織中合計 |
| 5 mg/kg | 雄 | 1 | 2.22 (0.31) | 2.72 (0.17) | 3.27 (0.32) | 44.2 (50.73) | 17.4 (10.86) | 10.6 (1.74) | 11.1 (0.07) | 16.9 (0.06) | 1.41 (0.35) | 9.33 (1.06) | 1.87 (28.41) | - (10.77) | - (1.08) | - (14.30) | - (94.07) |
| | | 168 | 0.003 (0) | 0.01 (0) | 0.02 (0) | 0.047 (0.15) | 0.105 (0.11) | 0.225 (0.05) | 0.054 (0) | 0.009 (0) | 0.005 (0) | 0.018 (0.03) | 0.016 (0.29) | - (0.10) | - (0) | - (0.08) | - (0.63) |
| | 雌 | 2 | 4.24 (0.67) | 4.84 (0.29) | 4.84 (0.49) | 4.1 (28.78) | 15.2 (8.68) | 6.32 (0.97) | 21.6 (0.17) | 3.41 (0.12) | 11.0 (0.20) | 0.74 (0.83) | 3.41 (51.59) | - (29.92) | - (1.61) | - (21.06) | - (92.80) |
| | | 168 | 0.011 (0) | 0.04 (0) | 0.08 (0.01) | 0.073 (0.21) | 0.163 (0.16) | 0.367 (0.06) | 0.16 (0) | 0.027 (0) | 0.149 (0) | 0.025 (0.03) | 0.059 (0.97) | - (0.40) | - (0.02) | - (0.27) | - (1.45) |
| 60 mg/kg | 雄 | 4 | 28.6 (0.32) | 34.8 (0.17) | 43.7 (0.31) | 450 (47.45) | 128 (6.53) | 76 (0.99) | 126 (0.05) | 22.6 (0.06) | 18.4 (0.32) | 12.8 (1.16) | 26.3 (31.41) | - (19.56) | - (1.11) | - (11.41) | - (88.78) |
| | | 168 | 0.031 (0) | 0.11 (0) | 0.14 (0) | 0.39 (0.09) | 1.011 (0.09) | 2.394 (0.04) | 0.474 (0) | 0.079 (0) | 0.062 (0) | 0.161 (0.02) | 0.229 (0.37) | - (0.06) | - (0) | - (0.05) | - (0.62) |
| | 雌 | 18 | 30.8 (0.46) | 37.1 (0.18) | 33.4 (0.29) | 120 (24.37) | 84.5 (5.22) | 64.6 (0.79) | 134 (0.08) | 23.9 (0.06) | 99.0 (0.11) | 7.87 (0.76) | 30.9 (36.96) | - (29.48) | - (1.11) | - (12.86) | - (69.29) |
| | | 168 | 0.081 (0) | 0.26 (0) | 0.35 (0) | 0.507 (0.12) | 1.075 (0.14) | 3.572 (0.05) | 1.081 (0) | 0.161 (0) | 0.801 (0) | 0.229 (0.03) | 0.329 (0.47) | - (0.18) | - (0.01) | - (0.13) | - (0.80) |

5 匹の平均値、括弧内の数字は投与放射能%を示す。

骨、筋肉及び脂肪中の投与放射能%はカーカス分析に含まれているため、組織中合計に加算していない。

投与後短期間での 5 mg/kg 投与群における臓器及び組織中の放射能の合計は、雄では投与放射能の 94.07%で、雌では 92.80%であった。また、60 mg/kg 投与群における臓器及び組織中の放射能の合計は、雄では 88.78%で、雌では 69.29%であった。一方、投与後 168 時間の 5 mg/kg 投与群雄では 0.63%で、雌では 1.45%であった。また、60 mg/kg 投与群雄では 0.62%しか臓器及び組織内に検出されず、雌では 0.80%しか検出されなかった。

尿、ケージ洗浄液及び組織中 (消化管を除く) で検出された放射能の総回収量を投与量の 100%として吸収率を求めた場合、投与後短期間では、雄で投与放射能の少なくとも 47.33%、雌では 68.73%が吸収されており、投与後 168 時間までに雌雄では少なくとも 64.17%が吸収されたことが示された。

以上の結果から、供試動物全体では投与放射能の 97.6%が回収された。また、投与放射能の回収率を 100%とした場合、投与後短期間の雄では少なくとも 47.33%が吸収され、投与後短期間の雌及び 168 時間暴露した雌雄ではほぼ 65.69%が吸収された。投与後 168 時間までに雌雄ともに投与放射能の 98.95~101.47%を排泄し、主な排泄経路は尿中であった。投与後短期間では測定した全ての組織に放射能が分布していたが、投与後 168 時間までには組織に残存する放射能は殆ど認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-5) ¹⁴C- 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝 (排泄及び分布)
(資料 No. MA-14)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1994 年

供試標識化合物 :

* : ¹⁴C標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 49~52 日齢
5 mg/kg 投与群、体重範囲 雄 243~314 g、雌 165~200 g
60 mg/kg 投与群、体重範囲 雄 229~300 g、雌 161~198 g

試験方法 :

投 与 ; 放射化学的に希釈するために非標識化合物を標識化合物のアセトン溶液に加えた後、溶媒を除去した。これに 0.75%メチルセルロース水溶液を加え、懸濁させて調製した。

0.75%メチルセルロース水溶液に懸濁した非標識化合物を5及び60 mg/kg/日で、1日1回、14日間連続で強制経口投与した。第15日目に同用量の標識化合物をそれぞれ投与した。対照群には0.75%メチルセルロース水溶液のみを投与した。

試料の採取及び分析 ;

尿試料 : 代謝ケージを用い、下表に基づいて尿を採取した。

| 投与量 (mg/kg) | 性 別 | 試験群 (時間) | 動物数 (匹) | 採取時間 (標識化合物投与後時間) |
|-------------|-----|----------|---------|------------------------------|
| 5 | 雄 | 8 | 5 | 6、8 |
| | 雌 | 18 | 5 | 6、12、18 |
| | 雌雄 | 168 | 各 5 | 6、12、24、48、72、96、120、144、168 |
| 60 | 雄 | 16 | 5 | 6、12、16 |
| | 雌 | 28 | 5 | 6、12、24、28 |
| | 雌雄 | 168 | 各 5 | 6、12、24、48、72、96、120、144、168 |

ドライアイスで冷却した容器に尿を集め、採取時毎に尿量を測定した。
尿中の放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

(動物代謝)

糞試料：尿採取時期（但し、6 時間を除く）と同時期にドライアイスで冷却した容器に糞を採取し、全重量を測定した。

凍結した糞試料をドライアイスと共に混合後、ホモジナイズした。その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテルで捕集し、LSC で放射能を測定した。

ケージ洗浄液：尿及び糞試料の採取終了時に、用いた代謝ケージを水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液中の放射能を LSC で測定した。

臓器、組織及びカーカス：屠殺時に背側大動脈から採血した後、下記の臓器、組織を採取した。

脳、心臓、肺、腎臓、副腎、肝臓、腎臓、脾臓、生殖腺（精巣/卵巣）、消化管、カーカス、脂肪（腸間膜）、骨（大腿）及び筋肉（後肢）

臓器及び組織を直接あるいは細切し、ホモジナイズした後、全部又はその一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、LSC で放射能を測定した。

試験結果：

1) 尿、糞及びケージ洗浄液

尿・糞への投与放射能に対する排泄割合及びケージ洗浄液中に回収された放射能の結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与量 | 5 mg/kg | | | | 60 mg/kg | | | |
|---------|---------|--------|--------|--------|----------|--------|-------|-------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試験群(時間) | 8 | 168 | 18 | 168 | 16 | 168 | 28 | 168 |
| 尿 | 7.37 | 80.71 | 43.87 | 78.20 | 25.77 | 81.40 | 45.34 | 80.02 |
| 糞 | 4.11 | 14.14 | 2.79 | 15.60 | 0.22 | 13.29 | 7.19 | 12.09 |
| ケージ洗浄液 | 1.29 | 5.46 | 5.18 | 7.22 | 3.93 | 5.61 | 5.45 | 7.25 |
| 小計 | 12.77 | 100.32 | 51.83 | 101.03 | 29.92 | 100.29 | 57.98 | 99.37 |
| 組織合計 | 85.62 | 0.88 | 52.10 | 0.92 | 71.23 | 0.79 | 41.45 | 0.58 |
| 回収率 | 98.39 | 101.20 | 103.94 | 101.95 | 101.14 | 101.09 | 99.43 | 99.94 |

5 匹の平均値

本試験における投与放射能の回収率は、5 mg/kg/日投与群雌雄で 93.6~106.3% (平均 101.4%) 及び 60 mg/kg/日投与群雌雄で 92.0~108.1% (平均 100.4%) であった。168 時間暴露したラット各群での放射能の平均排泄量はほぼ同程度であり、168 時間で実質的に投与放射能のほぼ全量が排泄された。

2) 尿及び糞中への排泄の経時的変化

投与放射能の尿及び糞中への排泄について、経時的変化を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

尿及び糞中への排泄の経時的変化

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 試料 | 試験群 (時間) | 投与後時間 (時間) | | | | | | | | | | | | |
|--------------|------------------|-------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 0-6 | 6-8 | 6-12 | 12-16 | 12-18 | 12-24 | 24-28 | 24-48 | 48-72 | 72-96 | 96-120 | 120-144 | 144-168 |
| 5 mg/kg 投与群 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 雄 | 尿 | 8 | 7.31 (7.31) | 0.07 (7.37) | | | | | | | | | | | |
| | | 168 | 3.96 (3.96) | | 24.96 (28.92) | | | 30.61 (59.53) | | 15.81 (75.34) | 3.84 (79.18) | 0.95 (80.13) | 0.31 (80.44) | 0.15 (80.59) | 0.13 (80.71) |
| | 糞 | 8 | 4.11* (4.11) | | | | | | | | | | | | |
| | | 168 | 0.98** (0.98) | | | | 8.35 (9.33) | | 3.11 (12.44) | 0.93 (13.37) | 0.37 (13.74) | 0.23 (13.97) | 0.10 (14.07) | 0.07 (14.14) | |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 8 | 8.50 (8.50) | 0.16 (8.66) | | | | | | | | | | | |
| | | 168 | 5.17 (5.17) | | 26.55 (31.72) | | | 32.10 (63.82) | | 16.54 (80.36) | 4.10 (84.46) | 1.05 (85.51) | 0.36 (85.87) | 0.17 (86.04) | 0.14 (86.18) |
| 雌 | 尿 | 18 | 4.18 (4.18) | | 21.33 (25.51) | | 18.36 (43.87) | | | | | | | | |
| | | 168 | 3.75 (3.75) | | 19.86 (23.61) | | | 33.07 (56.68) | | 17.76 (74.44) | 2.67 (77.11) | 0.59 (77.70) | 0.27 (77.97) | 0.13 (78.10) | 0.11 (78.20) |
| | 糞 | 18 | 2.79** (2.79) | | | | 0.00 (2.79) | | | | | | | | |
| | | 168 | 3.13** (3.13) | | | | 7.63 (10.76) | | 3.14 (13.90) | 0.98 (14.88) | 0.34 (15.22) | 0.22 (15.44) | 0.09 (15.53) | 0.07 (15.60) | |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 18 | 5.16 (5.16) | | 23.02 (28.18) | | 20.86 (49.05) | | | | | | | | |
| | | 168 | 4.67 (4.67) | | 21.74 (26.41) | | | 36.14 (62.55) | | 18.78 (81.33) | 2.87 (84.20) | 0.67 (84.87) | 0.30 (85.17) | 0.14 (85.31) | 0.11 (85.43) |
| 60 mg/kg 投与群 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 雄 | 尿 | 16 | 7.19 (7.19) | | 12.01 (19.20) | 6.57 (25.77) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 6.28 (6.28) | | 15.89 (22.17) | | | 27.37 (49.54) | | 24.73 (74.27) | 5.41 (79.68) | 1.17 (80.85) | 0.32 (81.17) | 0.15 (81.32) | 0.08 (81.40) |
| | 糞 | 16 | 0.03** (0.03) | | | 0.19 (0.22) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 1.04** (1.04) | | | | 6.59 (7.63) | | 3.83 (11.46) | 1.21 (12.67) | 0.39 (13.06) | 0.14 (13.20) | 0.04 (13.24) | 0.05 (13.29) | |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 16 | 8.06 (8.06) | | 13.89 (21.95) | 7.75 (29.70) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 7.42 (7.42) | | 17.28 (24.70) | | | 29.04 (53.74) | | 25.75 (79.49) | 5.69 (85.18) | 1.23 (86.41) | 0.35 (86.76) | 0.16 (86.92) | 0.08 (87.00) |
| 雌 | 尿 | 28 | 2.11 (2.11) | | 8.88 (10.99) | | 24.12 (35.11) | 10.22 (45.34) | | | | | | | |
| | | 168 | 3.18 (3.18) | | 12.92 (16.10) | | | 32.34 (48.44) | | 27.46 (75.90) | 3.09 (78.99) | 0.62 (79.61) | 0.22 (79.83) | 0.12 (79.95) | 0.08 (80.02) |
| | 糞 | 28 | 0.26** (0.26) | | | | 5.71 (5.97) | 1.21 (7.19) | | | | | | | |
| | | 168 | 1.17** (1.17) | | | | 4.27 (5.44) | | 4.62 (10.06) | 1.59 (11.65) | 0.26 (11.91) | 0.11 (12.02) | 0.03 (12.05) | 0.04 (12.09) | |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 28 | 3.40 (3.40) | | 10.03 (13.43) | | | 25.96 (39.39) | 11.40 (50.79) | | | | | | |
| | | 168 | 4.33 (4.33) | | 14.92 (19.25) | | | 35.05 (54.30) | | 28.58 (82.88) | 3.27 (86.15) | 0.68 (86.83) | 0.24 (87.07) | 0.13 (87.20) | 0.08 (87.27) |

5匹の平均値

括弧内の数字は累積値 (%)。空欄は採取せず。

* : 0-8 時間、** : 0-12 時間

(動物代謝)

本試験において主要排泄経路は尿であった。

投与後 168 時間までに尿及びケージ洗浄液中に検出された放射能の投与放射能に対する割合は、いずれの動物でもほぼ同様であった。5 mg/kg 投与群において尿及びケージ洗浄液中に検出した放射能は、雄で投与放射能の 86.2%であり、雌では 85.4%であった。60 mg/kg 投与群では、尿及びケージ洗浄液中に検出された投与放射能は、雄で投与放射能の 87.0%、雌では 87.3%であった。

5 mg/kg 又は 60 mg/kg 投与群において投与後短期間では雄の尿及びケージ洗浄液中に、投与放射能の 8.7% (8 時間群) 又は 29.7% (16 時間群) が検出され、雌では 49.05% (18 時間群) 又は 50.79% (28 時間群) が検出された。

投与後 168 時間までに糞中に検出された放射能の投与放射能に対する割合は、いずれの動物においてもほぼ同等であり、5 mg/kg 投与群では雄で投与放射能の 14.1%、雌では 15.6%が検出された。60 mg/kg 投与群では雄で投与放射能の 13.3%、雌では 12.1%が検出された。

投与後短期間で糞中に検出された放射能は、5 mg/kg 投与群雌雄で投与放射能の 2.8% (18 時間) 及び 4.1% (8 時間群) であり、60 mg/kg 投与群雌雄では 7.2% (28 時間群) 及び 0.22% (16 時間群) であった。

3) 組織内分布

投与放射能の臓器及び組織内分布について、親化合物換算の濃度 (ppm) 及び分布率 (%) で次表に示す。

[単位: ppm (親化合物換算)]

| 投与量 | 性別 | 試験群 (時間) | 投与放射能の組織分布 | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|----|----------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| | | | 脳 | 心臓 | 肺 | 消化管 | 肝臓 | 腎臓 | 副腎 | 脾臓 | 生殖腺 | 血液 | カーカス | 脂肪 | 骨 | 筋肉 | 組織中合計 |
| 5 | 雄 | 8 | 1.66 (0.17) | 1.83 (0.12) | 2.00 (0.17) | 9.85 (26.21) | 3.74 (3.38) | 2.06 (0.37) | 2.06 (0.01) | 1.80 (0.07) | 1.80 (0.35) | 1.62 (2.05) | 3.40 (52.72) | - (2.99) | - (1.26) | - (14.93) | - (85.62) |
| | | 168 | 0.004 (0.00) | 0.014 (0.00) | 0.023 (0.00) | 0.036 (0.09) | 0.079 (0.07) | 0.019 (0.00) | 0.022 (0.00) | 0.012 (0.00) | 0.007 (0.00) | 0.011 (0.02) | 0.037 (0.70) | - (0.04) | - (0.01) | - (0.11) | - (0.88) |
| | 雌 | 18 | 1.70 (0.26) | 1.95 (0.13) | 2.44 (0.26) | 4.59 (14.01) | 3.68 (3.56) | 2.38 (0.42) | 3.53 (0.04) | 1.85 (0.08) | 4.35 (0.08) | 1.44 (1.86) | 2.02 (31.40) | - (7.25) | - (1.31) | - (15.73) | - (52.10) |
| | | 168 | 0.005 (0.00) | 0.027 (0.00) | 0.054 (0.01) | 0.038 (0.10) | 0.083 (0.06) | 0.036 (0.01) | 0.053 (0.00) | 0.018 (0.00) | 0.045 (0.00) | 0.015 (0.02) | 0.041 (0.72) | - (0.08) | - (0.01) | - (0.13) | - (0.92) |
| 60 | 雄 | 16 | 8.16 (0.28) | 31.35 (0.18) | 32.21 (0.27) | 101.3 (23.70) | 52.54 (3.95) | 38.96 (0.58) | 49.32 (0.03) | 28.72 (0.09) | 30.76 (0.51) | 25.81 (2.65) | 31.51 (38.97) | - (7.89) | - (1.83) | - (20.79) | - (71.23) |
| | | 168 | 0.035 (0.00) | 0.105 (0.00) | 0.108 (0.00) | 0.260 (0.06) | 0.840 (0.07) | 0.228 (0.00) | 0.137 (0.00) | 0.098 (0.00) | 0.056 (0.00) | 0.055 (0.01) | 0.417 (0.65) | - (0.02) | - (0.01) | - (0.08) | - (0.79) |
| | 雌 | 28 | 15.80 (0.19) | 18.04 (0.10) | 19.48 (0.18) | 69.93 (14.57) | 36.60 (3.66) | 21.95 (0.36) | 24.80 (0.02) | 17.11 (0.07) | 23.28 (0.03) | 15.09 (1.58) | 16.17 (20.68) | - (3.67) | - (0.98) | - (12.10) | - (41.45) |
| | | 168 | 0.027 (0.00) | 0.115 (0.00) | 0.143 (0.00) | 0.207 (0.05) | 0.424 (0.03) | 0.171 (0.00) | 0.238 (0.00) | 0.097 (0.00) | 0.156 (0.00) | 0.053 (0.01) | 0.331 (0.49) | - (0.05) | - (0.01) | - (0.07) | - (0.58) |

5 匹の平均値

括弧内の数字は投与放射能%を示す。

骨、筋肉及び脂肪中の投与放射能%はカーカス分析に含まれているため、組織中合計に加算していない。

(動物代謝)

投与後短期間において組織内残留放射能は、5 mg/kg 投与群雄及び雌では 85.6 (8 時間群) 及び 52.1% (18 時間群) であり、60 mg/kg 投与群雄及び雌で 71.2 (16 時間群) 及び 41.5% (28 時間群) であった。

投与後 168 時間が経過した動物では、組織中に検出された放射能の投与放射能に対する割合は 0.6~0.9% の範囲であった。

投与後短期間での動物の体内には放射能が全体に分布しており、肝臓、副腎、生殖腺及び消化管で高濃度の放射能が認められたが、投与 168 時間後に屠殺した動物では、残留放射能は殆ど認められなかった。

以上の結果から、投与放射能の平均回収率は 100.9% であった。投与 168 時間後までに雄では投与放射能の 100.7% が、雌では 99.8% が排泄された。本試験における主要排泄経路は尿中であつた。

また、放射能の蓄積は認められなかった。

4) 単回投与した試験結果 (資料 No. MA-3) との比較

尿中排泄放射能、糞中排泄放射能、組織内 (合計) 放射能及び吸収率に関して、¹⁴C- 標識化合物を用いて単回投与した試験結果 (資料 No. MA-3) と本試験結果との比較を以下に示す。

a) 排泄放射能の比較

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 投与量 (mg/kg) | 試験群 (時間) | 投与回数 | 尿及びケージ洗浄液 | 糞 | 組織 |
|----|-------------|----------|------|-----------|------|------|
| 雄 | 5 | 8 | 単回 | 9.7 | 0.05 | 85.4 |
| | | | 反復 | 8.7 | 4.11 | 85.6 |
| | | 168 | 単回 | 85.9 | 15.3 | 1.5 |
| | | | 反復 | 86.2 | 14.1 | 0.9 |
| | 60 | 18 | 単回 | 31.0 | 3.50 | 68.3 |
| | | | 反復 | 29.7 | 0.22 | 71.2 |
| | | 168 | 単回 | 83.8 | 14.3 | 1.2 |
| | | | 反復 | 87.0 | 13.3 | 0.8 |
| 雌 | 5 | 16 | 単回 | 20.9 | 6.47 | 67.4 |
| | | | 反復 | 49.1 | 2.79 | 52.1 |
| | | 168 | 単回 | 82.5 | 18.4 | 1.2 |
| | | | 反復 | 85.4 | 15.6 | 0.9 |
| | 60 | 28 | 単回 | 22.6 | 3.50 | 75.7 |
| | | | 反復 | 50.8 | 7.19 | 41.5 |
| | | 168 | 単回 | 80.1 | 15.1 | 0.9 |
| | | | 反復 | 87.3 | 12.1 | 0.6 |

(動物代謝)

尿及び糞：投与 168 時間後までにラット各群の尿及びケージ洗浄液中又は糞中に排泄された放射能は単回及び反復投与で同程度であった。投与後短期間では、雌 5 (16 時間群) 及び 60mg/kg (28 時間群) 投与群で、反復投与で単回投与に比較して約 2 倍量の放射能が尿中に排泄された。このことから、5 及び 60mg/kg で雌ラットに反復投与することにより、体内でテトラコナゾールを容易に尿中に排泄されるような水溶性の代謝物に変換する代謝経路が誘導された可能性が示唆された。投与後短期間での雄の尿中排泄には単回及び反復投与による差は認められなかった。また、投与後短期間における糞への排泄に関しては、一貫した傾向は認められなかった。

組織中残留放射能：投与後 168 時間における組織中残留放射能は雌雄共に単回投与に比べ反復投与で低く、反復投与では排泄速度が速い可能性が示唆され、投与後短期間の雌でも同様の傾向が認められた。投与後短期間での雄の組織内残留放射能は単回投与及び反復投与と同様であった。

b) 吸収率の比較

尿、ケージ洗浄液及び組織中 (消化管を除く) で検出された放射能の総回収量を投与量の 100%として吸収率を求めた場合、反復投与の投与後短期間では投与量の少なくとも 76.5%、投与後 168 時間までには投与量の少なくとも 93.6%が吸収された。単回投与では、投与後短期間で又は投与後 168 時間までにそれぞれ投与量の少なくとも 75.1 及び 84.1%が吸収された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-6) ^{14}C - 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝 (排泄及び分布)
(資料 No. MA-5)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

供試標識化合物 :

* : ^{14}C 標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : SD 系ラット、8 週齢、一群雌雄各 10 匹

5 mg/kg 投与群、体重範囲 雄 232~321 g、雌 188~219 g

60 mg/kg 投与群、体重範囲 雄 256~330 g、雌 195~232 g

試験方法 :

投与 ; 放射化学的に希釈するために非標識化合物を標識化合物のアセトン溶液に加えた後、溶媒を除去した。これに 0.75%メチルセルロース水溶液を加え、懸濁させて調製した。

0.75%メチルセルロース水溶液に懸濁した非標識化合物を 5 及び 60 mg/kg/日で、1 日 1 回、14 日間連続で強制経口投与した。第 15 日目に同用量の標識化合物をそれぞれ投与した。対照群には 0.75%メチルセルロース水溶液のみを投与した。

試料の採取及び分析 ;

尿試料 : 代謝ケージを用い、下表に基づいて尿を採取した。

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | 試験群 (時間) | 動物数 (匹) | 採取時間 (標識化合物投与後時間) |
|-------------|----|----------|---------|------------------------------|
| 5 | 雄 | 1 | 5 | 1 |
| | 雌 | 2 | 5 | 2 |
| | 雌雄 | 168 | 各 5 | 6、12、24、48、72、96、120、144、168 |
| 60 | 雄 | 4 | 5 | 4 |
| | 雌 | 18 | 5 | 6、12、18 |
| | 雌雄 | 168 | 各 5 | 6、12、24、48、72、96、120、144、168 |

ドライアイスで冷却した容器に尿を集め、採取時毎に尿量を測定した。
尿中の放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

(動物代謝)

糞試料：尿採取時期（但し、6 時間を除く）と同時期にドライアイスで冷却した容器に糞を採取し、全重量を測定した。

凍結した糞試料をドライアイスと共に混合後、ホモジナイズした。その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテルで捕集し、LSC で放射能を測定した。

ケージ洗浄液：尿及び糞試料の採取終了時に、用いた代謝ケージを水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液中の放射能を LSC で測定した。

臓器、組織及びカーカス：屠殺時に背側大動脈より採血した後、下記の臓器、組織を採取した。

脳、心臓、肺、腎臓、副腎、肝臓、腎臓、脾臓、生殖腺（精巣/卵巣）、消化管、カーカス、脂肪（腸間膜）、骨（大腿）及び筋肉（後肢）

臓器及び組織を直接あるいは細切し、ホモジナイズした後、全部又はその一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、LSC で放射能を測定した。

試験結果：

1) 尿、糞及びケージ洗浄液

尿・糞への投与放射能に対する排泄割合及びケージ洗浄液中に回収された放射能の結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与量 | 5 mg/kg | | | | 60 mg/kg | | | |
|---------|---------|--------|-------|--------|----------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試験群（時間） | 1 | 168 | 2 | 168 | 4 | 168 | 18 | 168 |
| 尿 | 0.42 | 59.30 | 2.99 | 64.79 | 1.97 | 58.44 | 27.60 | 62.65 |
| 糞 | 0.02 | 36.59 | 0.06 | 31.56 | 0.04 | 33.17 | 13.52 | 27.06 |
| ケージ洗浄液 | 0.10 | 9.86 | 0.76 | 10.01 | 0.73 | 7.04 | 10.62 | 8.06 |
| 小計 | 0.53 | 105.75 | 3.81 | 106.35 | 2.74 | 98.65 | 51.75 | 97.77 |
| 組織合計 | 92.75 | 0.76 | 92.56 | 1.11 | 91.84 | 0.60 | 41.73 | 0.62 |
| 回収率 | 93.29 | 106.51 | 96.37 | 107.46 | 94.58 | 99.24 | 93.48 | 98.39 |

5 匹の平均値

本試験における投与放射能の回収率は、5 mg/kg 投与群雌雄で 90.1~110.4%（平均 100.9%）及び 60 mg/kg 投与群雌雄で 89.3~106.3%（平均 96.4%）であった。

(動物代謝)

2) 尿及び糞中への排泄の経時的変化

投与放射能の尿及び糞中への排泄について、経時的変化を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 試料 | 試験群 (時間) | 投与後時間 (時間) | | | | | | | | | |
|--------------|------------------|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 0-6 | 6-12 | 12-18 | 12-24 | 24-48 | 48-72 | 72-96 | 96-120 | 120-144 | 144-168 |
| 5 mg/kg 投与群 | | | | | | | | | | | | |
| 雄 | 尿 | 1 | 0.42 (0.42) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 22.40 (22.40) | 23.77 (46.17) | | 7.73 (53.90) | 3.67 (57.57) | 0.86 (58.43) | 0.38 (58.81) | 0.21 (59.02) | 0.15 (59.17) | 0.13 (59.30) |
| | 糞 | 1 | 0.02 (0.02) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 2.95 (2.95) | | | 23.04 (25.99) | 7.20 (33.19) | 1.81 (35.00) | 0.83 (35.83) | 0.39 (36.22) | 0.23 (36.45) | 0.15 (36.59) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 1 | 0.52 (0.52) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 27.73 (27.73) | 26.75 (54.48) | | 8.80 (63.28) | 3.98 (67.26) | 0.94 (68.20) | 0.42 (68.62) | 0.23 (68.85) | 0.16 (69.01) | 0.15 (69.16) |
| 雌 | 尿 | 2 | 2.99 (2.99) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 16.50 (16.50) | 15.80 (32.30) | | 19.32 (51.62) | 10.28 (61.90) | 1.77 (63.67) | 0.60 (64.27) | 0.00 (64.27) | 0.13 (64.40) | 0.11 (64.79) |
| | 糞 | 2 | 0.06 (0.06) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 0.69 (0.69) | | | 17.10 (17.79) | 10.47 (28.26) | 1.96 (30.22) | 0.71 (30.93) | 0.32 (31.25) | 0.17 (31.42) | 0.11 (31.56) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 2 | 3.76 (3.76) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 19.16 (19.16) | 19.22 (38.38) | | 22.14 (60.52) | 11.09 (71.61) | 1.92 (73.53) | 0.66 (74.19) | 0.33 (74.52) | 0.15 (74.67) | 0.12 (74.80) |
| 60 mg/kg 投与群 | | | | | | | | | | | | |
| 雄 | 尿 | 4 | 1.97 (1.97) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 18.04 (18.04) | 15.21 (33.25) | | 17.71 (50.96) | 6.03 (56.99) | 0.82 (57.81) | 0.31 (58.12) | 0.14 (58.26) | 0.11 (58.37) | 0.08 (58.44) |
| | 糞 | 4 | 0.04 (0.04) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 1.23 (1.23) | | | 20.69 (21.92) | 8.50 (30.42) | 1.59 (32.01) | 0.64 (32.65) | 0.27 (32.92) | 0.15 (33.07) | 0.10 (33.17) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 4 | 2.70 (2.70) | | | | | | | | | |
| | | 168 | 20.64 (20.64) | 17.71 (38.35) | | 19.14 (57.49) | 6.38 (63.87) | 0.91 (64.78) | 0.34 (65.12) | 0.15 (65.27) | 0.12 (65.39) | 0.09 (65.48) |
| 雌 | 尿 | 18 | 9.39 (9.39) | 0.00 (9.39) | 18.22 (27.60) | | | | | | | |
| | | 168 | 8.14 (8.14) | 11.69 (19.83) | | 24.08 (43.91) | 16.11 (60.02) | 1.91 (61.31) | 0.38 (62.31) | 0.16 (62.47) | 0.10 (62.57) | 0.08 (62.65) |
| | 糞 | 18 | 0.39 (0.39) | | 13.14 (13.52) | | | | | | | |
| | | 168 | 0.05 (0.05) | | | 6.71 (6.76) | 16.39 (23.15) | 2.72 (25.87) | 0.69 (26.56) | 0.23 (26.79) | 0.17 (26.96) | 0.09 (27.06) |
| | 尿+ ケージ 洗浄液 | 18 | 12.27 (12.27) | 3.62 (15.89) | 22.33 (38.23) | | | | | | | |
| | | 168 | 10.37 (10.37) | 13.93 (24.30) | | 26.46 (50.76) | 17.08 (67.84) | 2.05 (69.89) | 0.44 (70.33) | 0.17 (70.50) | 0.11 (70.61) | 0.08 (70.71) |

5匹の平均値 * : 5 mg/kg 投与群雄は0-1時間、雌は0-2時間、60 mg/kg 投与群雄は0-4時間
括弧内の数字は累積値 (%)。空欄は採取せず。

(動物代謝)

本試験において主要排泄経路は尿であった。

投与 168 時間後までに尿及びケージ洗浄液中に検出された放射能の投与放射能に対する割合は、投与量また雌雄に関わらずほぼ同様であった。5 mg/kg 投与群において尿及びケージ洗浄液中に検出した放射能は、雄で投与放射能の 69.2%であり、雌では 74.8%であった。60 mg/kg 投与群では、尿及びケージ洗浄液中に検出された放射能は、雄で投与放射能の 65.5%、雌では 70.7%であった。

投与後短期間で尿及びケージ洗浄液中に検出された放射能は、5 mg/kg 又は 60 mg/kg 雄で、投与放射能の 0.5% (1 時間群) 又は 2.7% (4 時間群)、雌で 3.8% (2 時間群) 又は 38.2% (18 時間群) であった。

投与 168 時間後までに糞中に検出された放射能の投与放射能に対する割合は、投与量また雌雄に関わらずほぼ同等であり、5 mg/kg 投与群では雄で投与放射能の 36.6%、雌では 31.6%であった。60 mg/kg 投与群では、雄で投与放射能の 33.2%、雌では 27.1%であった。

投与後短期間で糞中に検出された放射能は、5 mg/kg 投与群雌雄で投与放射能の 0.06% (2 時間群) 及び 0.02% (1 時間群) であり、60 mg/kg 投与群雌雄で 13.5% (18 時間群) 及び 0.04% (4 時間群) であった。

3) 組織内分布

投与放射能の臓器及び組織内分布について、親化合物換算の濃度 (ppm) 及び分布率 (%) で次表に示す。

[単位: ppm (親化合物換算)]

| 投与量 | 性別 | 試験群 (時間) | 投与放射能の組織分布 | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|----------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| | | | 脳 | 心臓 | 肺 | 消化管 | 肝臓 | 腎臓 | 副腎 | 脾臓 | 生殖腺 | 血液 | カーカス | 脂肪 | 骨 | 筋肉 | 組織中合計 |
| 5 mg/kg | 雄 | 1 | 2.12 (0.25) | 2.65 (0.19) | 2.96 (0.26) | 32.5 (42.68) | 19.2 (12.19) | 13.4 (2.18) | 10.7 (0.07) | 1.58 (0.07) | 1.48 (0.33) | 1.24 (1.45) | 2.11 (33.07) | - (9.98) | - (0.87) | - (12.80) | - (92.75) |
| | | 168 | 0.006 (0) | 0.014 (0) | 0.026 (0) | 0.130 (0.28) | 0.166 (0.14) | 0.242 (0.04) | 0.071 (0) | 0.008 (0) | 0.006 (0) | 0.013 (0.02) | 0.016 (0.28) | - (0.13) | - (0.01) | - (0.05) | - (0.76) |
| | 雌 | 2 | 3.49 (0.47) | 3.95 (0.30) | 4.26 (0.44) | 17.3 (24.70) | 15.9 (10.96) | 7.15 (1.11) | 18.7 (0.15) | 2.67 (0.13) | 10.7 (0.25) | 7.84 (0.91) | 3.43 (53.14) | - (28.99) | - (1.44) | - (21.64) | - (92.56) |
| | | 168 | 0.008 (0) | 0.031 (0) | 0.074 (0.01) | 0.083 (0.22) | 0.126 (0.11) | 0.420 (0.06) | 0.111 (0) | 0.019 (0) | 0.087 (0) | 0.014 (0.02) | 0.040 (0.68) | - (0.32) | - (0.02) | - (0.13) | - (1.11) |
| 60 mg/kg | 雄 | 4 | 14.1 (0.12) | 18.5 (0.11) | 18.1 (0.13) | 429 (49.15) | 118 (8.19) | 69.9 (0.98) | 67.6 (0.04) | 12.5 (0.04) | 16.1 (0.26) | 13.0 (1.31) | 23.6 (31.49) | - (10.39) | - (0.76) | - (10.74) | - (91.84) |
| | | 168 | 0.055 (0) | 0.176 (0) | 0.202 (0) | 0.728 (0.13) | 1.49 (0.11) | 1.94 (0.03) | 0.603 (0) | 0.120 (0) | 0.095 (0) | 0.321 (0.03) | 0.206 (0.30) | - (0.09) | - (0.01) | - (0.09) | - (0.60) |
| | 雌 | 18 | 5.25 (0.07) | 7.00 (0.05) | 8.38 (0.07) | 77.8 (18.87) | 53.8 (5.85) | 22.9 (0.36) | 26.8 (0.02) | 4.53 (0.01) | 29.7 (0.04) | 3.12 (0.34) | 12.4 (16.04) | - (12.61) | - (0.28) | - (2.97) | - (41.73) |
| | | 168 | 0.038 (0) | 0.206 (0) | 0.254 (0) | 0.626 (0.13) | 0.809 (0.07) | 1.67 (0.02) | 0.669 (0) | 0.135 (0) | 0.764 (0) | 0.343 (0.04) | 0.262 (0.36) | - (0.17) | - (0.01) | - (0.09) | - (0.62) |

5 匹の平均値

括弧内の数字は投与放射能%を示す。

骨、筋肉及び脂肪中の投与放射能%はカーカス分析に含まれているため、組織中合計に加算していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

投与後短期間での 5 mg/kg 投与群雄及び雌における組織内放射能は、92.8 (1 時間) 及び 92.6% (2 時間群) であり、60 mg/kg 投与群では 91.8 (4 時間群) 及び 41.7% (18 時間群) であった。

投与後 168 時間の動物において、組織中に検出された放射能の投与放射能に対する割合は 0.5~1.4%の範囲であった。

投与後短期間では動物の体内に放射能が全体に分布しており、肝臓、腎臓、副腎、生殖腺及び消化管で高濃度の放射能が認められたが、投与 168 時間後に屠殺した動物では、残留放射能は殆ど認められなかった。

本試験における吸収率を次表に示す。

| 性別 | 投与群 (mg/kg) | 試験群 (時間) | 吸収率 (%) |
|----|-------------|----------|---------|
| 雄 | 5 | 1 | 54.1 |
| | 60 | 4 | 47.8 |
| | 5 | 168 | 65.4 |
| | 60 | 168 | 66.4 |
| 雌 | 5 | 2 | 74.3 |
| | 60 | 18 | 65.3 |
| | 5 | 168 | 70.4 |
| | 60 | 168 | 72.2 |

(注) 吸収率は尿、ケージ洗浄液及び組織中放射能 (但し、消化管を除く) を合計した。なお、放射能回収率を 100%として補正して算出した。

各投与群のそれぞれの条件下における吸収率に大きな差はみられなかった。

以上の結果から、投与放射能の平均回収率は 98.7%であった。投与 168 時間後までに、雄では投与放射能の 106.1%が、雌では 98.2%が排泄された。

本試験における主要排泄経路は尿中であった。投与後短期間ではすべての組織に放射能が分布していたが、投与 168 時間後には放射能の分布は殆どなく、放射能の蓄積は認められなかった。

4) 単回投与した試験結果 (資料 No. MA-4) との比較]

尿中排泄放射能、糞中排泄放射能、組織内 (合計) 放射能及び吸収率に関して、¹⁴C- 標識化合物を用いて単回投与した試験結果 (資料 No. MA-4) と本試験結果との比較を以下に示す。

(動物代謝)

a) 尿中排泄放射能の比較

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 投与量 (mg/kg) | 試験群 (時間) | 投与回数 | 尿中排泄放射能 (%) |
|-----|-------------|----------|------|-------------|
| 雄 | 5 | 1 | 単回 | 0.2 |
| | | | 連続 | 0.5 |
| | | 168 | 単回 | 66.7 |
| | | | 連続 | 69.2 |
| | 60 | 4 | 単回 | 3.9 |
| | | | 連続 | 2.7 |
| 168 | | 単回 | 56.7 | |
| | | 連続 | 65.5 | |
| 雌 | 5 | 2 | 単回 | 0.7 |
| | | | 連続 | 3.8 |
| | | 168 | 単回 | 67.2 |
| | | | 連続 | 74.8 |
| | 60 | 18 | 単回 | 20.9 |
| | | | 連続 | 38.2 |
| | | 168 | 単回 | 65.8 |
| | | | 連続 | 70.7 |

(尿中排泄放射能にはケージ洗浄液中の放射能を含める。)

投与後 168 時間までにラットの各群において尿及びケージ洗浄液中に検出された放射能は、投与量及び性別に関わらず、単回及び反復投与で同程度であった。投与後短期間では、雄は単回投与及び反復投与で差が認められなかったが、雌は単回投与に比べ反復投与で排泄が多く認められた。

b) 糞中排泄放射能の比較

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 投与量 (mg/kg) | 試験群 (時間) | 投与回数 | 糞中排泄放射能 (%) |
|-----|-------------|----------|------|-------------|
| 雄 | 5 | 1 | 単回 | 0 |
| | | | 連続 | 0.02 |
| | | 168 | 単回 | 36.4 |
| | | | 連続 | 36.6 |
| | 60 | 4 | 単回 | 0 |
| | | | 連続 | 0.04 |
| 168 | | 単回 | 39.3 | |
| | | 連続 | 33.2 | |
| 雌 | 5 | 2 | 単回 | 0 |
| | | | 連続 | 0.06 |
| | | 168 | 単回 | 32.6 |
| | | | 連続 | 31.6 |
| | 60 | 18 | 単回 | 5.79 |
| | | | 連続 | 13.5 |
| | | 168 | 単回 | 36.0 |
| | | | 連続 | 27.1 |

(動物代謝)

投与後 168 時間までにラットの各群において検出された糞中放射能は、投与量及び性別に関わらず、単回及び反復投与で同程度であった。

投与後短期間では、60 mg/kg 投与群雌において反復投与で単回投与の 2 倍程度であった。

c) 組織内残留 (合計) 放射能の比較

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 投与量 (mg/kg) | 試験群 (時間) | 投与回数 | 組織中放射能 (%) |
|-----|-------------|----------|------|------------|
| 雄 | 5 | 1 | 単回 | 94.1 |
| | | | 連続 | 92.8 |
| | | 168 | 単回 | 0.6 |
| | | | 連続 | 0.8 |
| | 60 | 4 | 単回 | 88.8 |
| | | | 連続 | 92.0 |
| 168 | | 単回 | 0.6 | |
| | | 連続 | 0.6 | |
| 雌 | 5 | 2 | 単回 | 92.8 |
| | | | 連続 | 92.6 |
| | | 168 | 単回 | 1.4 |
| | | | 連続 | 1.1 |
| | 60 | 18 | 単回 | 69.3 |
| | | | 連続 | 41.7 |
| | | 168 | 単回 | 0.8 |
| | | | 連続 | 0.6 |

投与後短期間での組織中残留放射能は、雄では単回投与及び反復投与で同程度であり、雌では単回投与に比べ反復投与で低く、反復投与では排泄率が高かったためと考えられた。

投与後 168 時間における組織中残留放射能は雌雄共に単回投与及び反復投与で低く、ほぼ同等であった。

(動物代謝)

d) 吸収率の比較

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 投与量 (mg/kg) | 投与後時間 | 投与回数 | 吸収率 (%) |
|-----|-------------|-------|------|---------|
| 雄 | 5 | 1 | 単回 | 45.8 |
| | | | 連続 | 54.1 |
| | | 168 | 単回 | 64.7 |
| | | | 連続 | 65.4 |
| | 60 | 4 | 単回 | 48.8 |
| | | | 連続 | 47.8 |
| 168 | | 単回 | 59.4 | |
| | | 連続 | 66.4 | |
| 雌 | 5 | 2 | 単回 | 69.1 |
| | | | 連続 | 74.3 |
| | | 168 | 単回 | 67.8 |
| | | | 連続 | 70.4 |
| | 60 | 18 | 単回 | 68.3 |
| | | | 連続 | 65.3 |
| | | 168 | 単回 | 64.8 |
| | | | 連続 | 72.2 |

尿、ケージ洗浄液及び組織中（消化管を除く）で検出された放射能の総回収率を投与量の 100%として吸収率を求めた場合、単回及び反復投与いずれの場合も、投与量並びに雌雄に関わらず、ほぼ同程度の吸収率であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-7) ^{14}C - 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝 (血中濃度の消長)
(資料 No. MA-6)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

供試標識化合物 :

* : ^{14}C 標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : SD 系ラット、約 8 週齢、一群雌雄各 5 匹
体重範囲 雄 193~233 g、雌 144~181 g

試験方法 :

投 与 ; 放射化学的に希釈するために非標識化合物を標識化合物のアセトン溶液に加えた後、
溶媒を除去した。これに 0.75%メチルセルロース水溶液を加えて懸濁して調製し
た。

5 及び 60 mg/kg を強制経口投与し、対照群には 0.75%メチルセルロース水溶液の
みを投与した。

試料の採取及び分析 ;

血液試料 : 血中濃度の消長を検討するために、下記の採取時間に眼窩静脈叢から採血した。

5 mg/kg 投与群 : 投与後 1、2、4、8、14、18、24、32、40 及び 72 時間

60 mg/kg 投与群 : 投与後 1、2、4、8、16、24、28、36、60 及び 72 時間

各試料をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーショ
ンカクテルで捕集し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定
した。

尿試料 : 投与後 6、12、24、48 及び 72 時間にドライアイスで冷却した容器で採取した。

尿中の放射能を LSC で測定した。

糞試料 : 投与後 12、24、48 及び 72 時間にドライアイスで冷却した容器に糞を採取した。

凍結した糞試料をドライアイスと共に混合後、ホモジナイズした。その一部をサ
ンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテル
で捕集し、LSC で放射能を測定した。

(動物代謝)

ケージ洗浄液：尿及び糞試料の採取終了時に、用いた代謝ケージを水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液中の放射能をLSCで測定した。

肝臓、副腎、生殖腺、消化管及びカーカス：屠殺後、臓器及び組織を採取し、それらをホモジナイズした後、その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した¹⁴CO₂をシンチレーションカクテルで捕集し、LSCで放射能を測定した。

試験結果：本試験における投与放射能の回収率は、5 mg/kg 投与群雄では投与放射能の 89.9～94.7% (平均 92.0%)、雌では 94.6～103.5% (平均 99.2%) であった。また、60 mg/kg 投与群雄では 91.2～102.1% (平均 98.8%)、雌では 94.2～102% (平均 98.8%) であった。

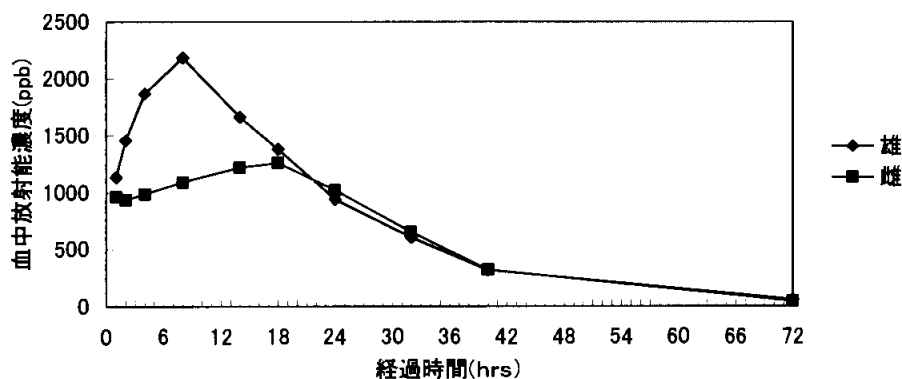
1) 血中濃度の消長

a) 5 mg/kg 投与群の血中濃度の推移を次に示す。

[単位：ppb (親化合物換算)]

| 性別 | 投与後時間 (時間) | | | | | | | | | |
|----|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|----|
| | 1 | 2 | 4 | 8 | 14 | 18 | 24 | 32 | 40 | 72 |
| 雄 | 1,132 | 1,452 | 1,865 | 2,179 | 1,660 | 1,375 | 935 | 603 | 316 | 54 |
| 雌 | 959 | 933 | 982 | 1,088 | 1,216 | 1,255 | 1,017 | 650 | 321 | 40 |

図1: 平均血中放射能濃度(5mg/kg群)



(動物代謝)

次いで、最高濃度の到着時間、半減期及び血中濃度の曲線下面積 (AUC) を次表に示す。

| 性別 | 最高濃度到達時間 (時間) | 半減期 (時間) | AUC (時間・ng*/mL) |
|----|------------------|-------------|--------------------|
| 雄 | 8 | 11.26 | 56,099 |
| 雌 | 18 | 11.09 | 42,449 |

* : 親化合物換算

雄における血中最高濃度到着時間は 8 時間であり、最高濃度は 2,179 ppb であった。雌では各々 18 時間及び 1,255 ppb であった。雄に比べ雌の方がその血中濃度が最高濃度到達後、緩慢に減少した。

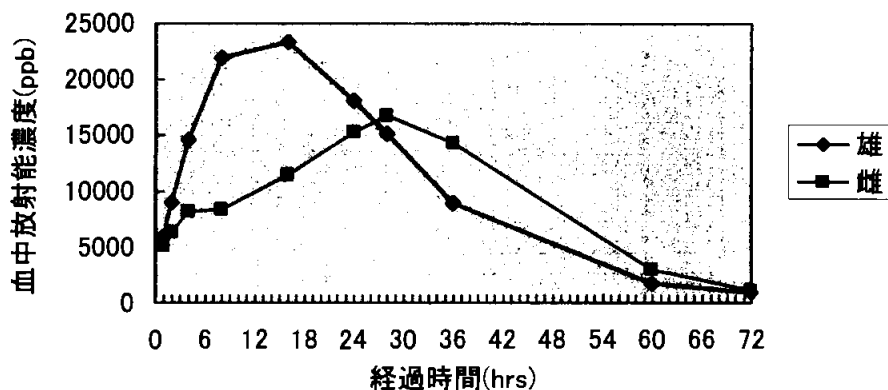
半減期は雄で 11.26 時間及び雌で 11.09 時間であり、AUC は雄で 56,099 時間・ng/mL 及び雌では 42,449 時間・ng/mL であった。

b) 60 mg/kg 投与群の血中濃度の推移を次に示す。

[単位 : ppb (親化合物換算)]

| 性別 | 投与後時間 (時間) | | | | | | | | | |
|----|------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 24 | 28 | 36 | 60 | 72 |
| 雄 | 5,869 | 8,957 | 14,517 | 21,888 | 23,299 | 18,043 | 15,071 | 8,897 | 1,695 | 859 |
| 雌 | 5,082 | 6,257 | 8,087 | 8,261 | 11,390 | 15,212 | 16,664 | 14,215 | 2,894 | 1,029 |

図2: 平均血中放射能濃度(60mg/kg)



(動物代謝)

次いで、最高濃度到着時間、半減期及び血中濃度の曲線下面積 (AUC) を次表に示す。

| 性別 | 最高濃度到達時間 (時間) | 半減期 (時間) | AUC (時間・ng*/mL) |
|----|------------------|-------------|--------------------|
| 雄 | 16 | 11.26 | 751,148 |
| 雌 | 28 | 9.34 | 678,125 |

*：親化合物換算

雄における血中最高濃度到達時間は 16 時間であり、最高濃度は 23,299 ppb であった。雌では各々 28 時間及び 16,664 ppb であった。雄に比べ雌の方がその血中濃度が最高濃度到達後、緩慢に減少した。

半減期は雄で 11.26 時間及び雌で 9.34 時間であり、AUC は雄で 751,148 時間・ng/mL 及び雌では 678,125 時間・ng/mL であった。

以上の結果から、最高濃度の到達時間は投与量が多い程長かったが、雌に比べ雄の方が短時間であった。AUC は投与量に比例して投与量が多い程、AUC は大きな値であった。

また、雌に比べて雄の方が常に多い値であった。

2) 尿、糞及びケージ洗浄液

尿・糞への投与放射能に対する排泄割合及びケージ洗浄液中に回収された放射能の結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与群 | 性別 | 排泄放射能 (%) | | | |
|----------|----|-----------|-------|------------|-------|
| | | 尿 | 糞 | ケージ 洗浄液 | 合計 |
| 5 mg/kg | 雄 | 67.12 | 12.06 | 8.32 | 87.50 |
| | 雌 | 68.05 | 16.61 | 10.93 | 95.59 |
| 60 mg/kg | 雄 | 75.85 | 11.79 | 6.99 | 94.63 |
| | 雌 | 69.62 | 14.05 | 9.20 | 92.87 |

5 mg/kg 投与群雄は、投与後 72 時間までに、尿糞中 (ケージ洗浄液を含む) へ投与放射能の 87.50% を排泄し、同投与群雌では 95.59% を排泄した。60 mg/kg 投与群雄では、尿糞中に、投与放射能の 94.63% を排泄し、雌では 92.87% を排泄した。

尿及び糞中への排泄の経時的变化を次図に示す。

(動物代謝)

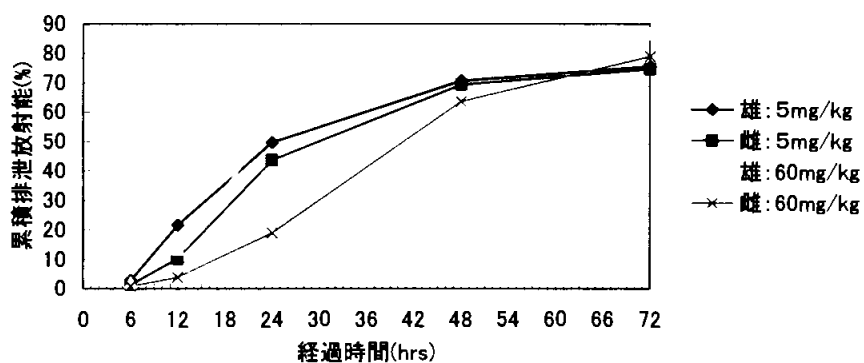
a) 尿中排泄 (ケージ洗浄液を含む)

[単位: 投与放射能%]

| 投与群 | 性別 | 経過時間 (h) | | | | |
|----------|----|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 6 | 12 | 24 | 48 | 72 |
| 5 mg/kg | 雄 | 2.59 | 19.82 (21.41) | 27.22 (49.63) | 21.05 (70.68) | 4.76 (75.44) |
| | 雌 | 1.18 | 8.94 (10.12) | 33.44 (43.56) | 25.81 (69.37) | 5.17 (74.54) |
| 60 mg/kg | 雄 | 2.10 | 11.30 (13.40) | 41.53 (54.93) | 26.06 (80.99) | 5.80 (86.79) |
| | 雌 | 0.74 | 3.09 (3.83) | 15.03 (18.86) | 44.73 (63.59) | 15.23 (78.82) |

括弧内数値は累積値を示す。

図3: 尿中への放射能の排泄



(動物代謝)

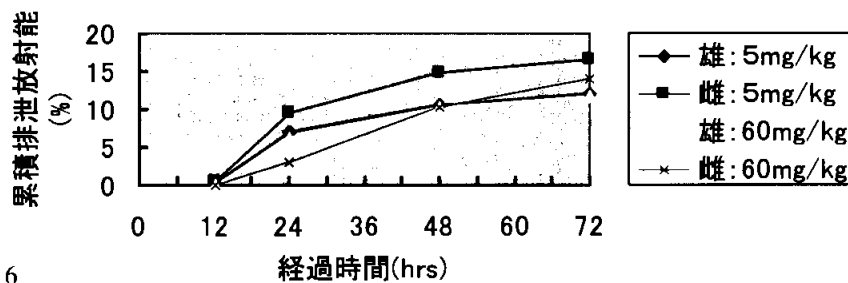
b) 糞中排泄

[単位：投与放射能%]

| 投与群 | 性別 | 経過時間 (h) | | | |
|----------|----|----------|----------------|-----------------|-----------------|
| | | 12 | 24 | 48 | 72 |
| 5 mg/kg | 雄 | 0.25 | 6.81 (7.06) | 3.41 (10.47) | 1.59 (12.06) |
| | 雌 | 0.48 | 8.95 (9.43) | 5.38 (14.81) | 1.80 (16.61) |
| 60 mg/kg | 雄 | 0.11 | 6.26 (6.37) | 3.86 (10.23) | 1.56 (11.79) |
| | 雌 | 0 | 3.11 (3.11) | 7.17 (10.28) | 3.77 (14.05) |

括弧内数値は累積値を示す。

図4: 糞中への放射能の排泄



6

6

60 mg/kg 投与群雌の場合、投与後 24 時間の尿中への排泄は、他の場合と比べて少なかったが、投与後 72 時間ではほぼ同等であった。

糞中への排泄は、雄では投与量による差は認められなかった。雌では 5 mg/kg 投与群の方が 60 mg/kg 投与群に比べて、投与後 24 時間で多かったが、投与後 72 時間ではほぼ同等であった。

3) 組織内分布

投与放射能の臓器及び組織内分布について、親化合物換算の濃度 (ppb) 及び分布率 (%) を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与群 | 性別 | 臓器・組織内分布 | | | | | | |
|----------|----|----------|----|------|------|------|------|------|
| | | 血液 | 副腎 | 肝臓 | 消化管 | 生殖腺 | カーカス | 合計 |
| 5 mg/kg | 雄 | 0.07 | 0 | 0.79 | 1.08 | 0.01 | 2.49 | 4.45 |
| | 雌 | 0.05 | 0 | 0.38 | 0.95 | 0 | 2.74 | 4.13 |
| 60 mg/kg | 雄 | 0.08 | 0 | 0.46 | 0.89 | 0.02 | 2.74 | 4.19 |
| | 雌 | 0.11 | 0 | 0.53 | 1.47 | 0 | 2.76 | 4.87 |

(動物代謝)

投与後 72 時間では、副腎、血液及び生殖腺への分布は、いずれの場合でも極めて少なかった。カーカスに最も多くの放射能が認められ、次いで、消化管及び肝臓の順であった。

各臓器及び組織への分布率を合計した場合、投与量及び雌雄の差は認められなかった。

以上の結果から、本試験における投与放射能の回収率は全平均で 96.94%であり、体内への吸収率は、尿、ケージ洗浄液及び組織内の放射能から少なくとも 86.1%であると推定された。

血中濃度の推移から、最高濃度到達時間は、投与量及び雌雄で異なったが、半減期には相違が認められなかった。また、血中濃度の推移は、雄の方が雌に比べて速やかに最高濃度に達し、その後、減少した。雌の場合、最高濃度に達するまで時間を要し、かつ平衡後、徐々に減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-8) ^{14}C - 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝 (血中濃度の消長)
(資料 No. MA-7)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1993 年

供試標識化合物 :

* : ^{14}C 標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : SD 系ラット、約 8 週齢、一群雌雄各 5 匹
体重範囲 雄 185~205 g、雌 162~182 g

試験方法 :

投与 ; 放射化学的に希釈するために非標識化合物を標識化合物のアセトン溶液に加えた後、溶媒を除去した。これに 0.75%メチルセルロース水溶液を加えて懸濁して調製した。

5 及び 60 mg/kg を強制経口投与し、対照群には 0.75%メチルセルロース水溶液のみを投与した。

試料の採取及び分析 ;

血液試料 : 血中濃度の消長を検討するために、投与後 0.5、1、2、4、8、18、24、30、40 及び 72 時間に眼窩静脈叢から採血した。

各試料をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテルで捕集し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。

尿試料 : 投与後 6、12、24、48 及び 72 時間にドライアイスで冷却した容器で採取した。尿中の放射能を LSC で測定した。

糞試料 : 投与後 12、24、48 及び 72 時間にドライアイスで冷却した容器に糞を採取した。凍結した糞試料をドライアイスと共に混合後、ホモジナイズした。その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテルで捕集し、LSC で放射能を測定した。

(動物代謝)

ケージ洗浄液：尿及び糞試料の採取終了時に、用いた代謝ケージを水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液中の放射能を LSC で測定した。

肝臓、副腎、生殖腺、消化管及びカーカス：屠殺後、臓器及び組織を採取し、それらをホモジナイズした後、その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、生成した¹⁴CO₂をシンチレーションカクテルで捕集し、LSCで放射能を測定した。

試験結果： 本試験における投与放射能の回収率は、5 mg/kg 投与群の雄では投与放射能の 92.0～101.8% (平均 98.4%)、雌では 93.2～106.4% (平均 99.6%) であった。また、60 mg/kg 投与群の雄では 96.7～106.4% (100.7%)、雌では 95.2～107.9% (平均 100.5%) であった。

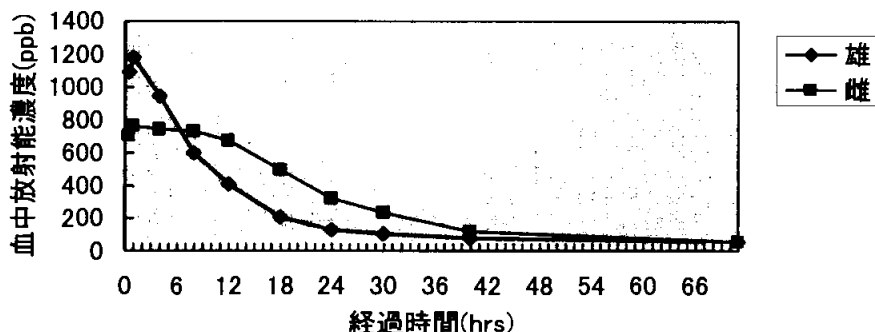
1) 血中濃度の推移

a) 5 mg/kg 投与群の血中濃度の推移を次に示す。

[単位：ppb (親化合物換算)]

| 性別 | 投与後時間 (時間) | | | | | | | | | | |
|----|------------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 12 | 18 | 24 | 30 | 40 | 72 |
| 雄 | 1,089 | 1,228 | 1,177 | 943 | 597 | 408 | 205 | 129 | 103 | 76 | 52 |
| 雌 | 700 | 765 | 760 | 740 | 727 | 671 | 490 | 317 | 230 | 113 | 48 |

図1: 平均血中放射能濃度(5mg/kg群)



(動物代謝)

次いで、最高濃度到達時間、半減期及び血中濃度の曲線下面積 (AUC) を次表に示す。

| 性別 | 最高濃度到達時間 (時間) | 半減期 (時間) | AUC (時間・ng [*] /mL) |
|----|------------------|-------------|---------------------------------|
| 雄 | 1.2 | 14.78 | 15,742 |
| 雌 | 4.7 | 14.97 | 20,371 |

*: 親化合物換算

雄における血中最高濃度到達時間は 1.2 時間であり、雌では 4.7 時間であった。また、最高濃度は、雄に比べ雌の方が低く、血中濃度は、最高濃度に到達した後、緩慢に減少した。

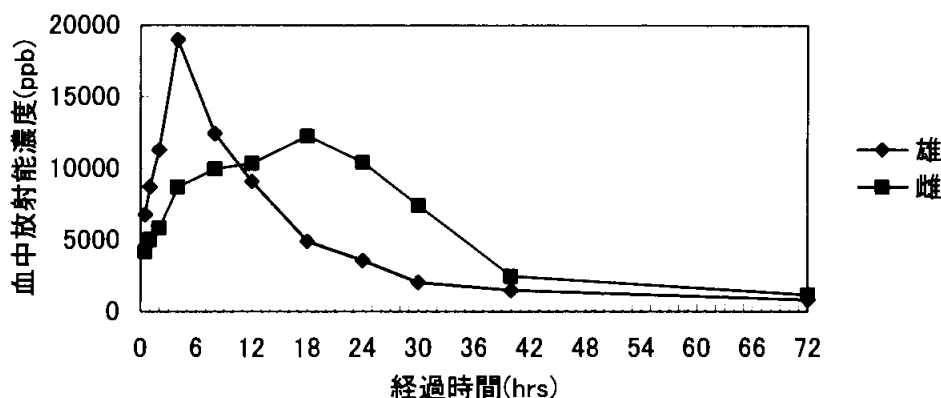
一方、半減期では雌雄間に差は認められなかったが、AUC では雄に比べ雌の方がやや高い傾向であった。

b) 60 mg/kg 投与群の血中濃度の推移を次に示す。

[単位: ppb (親化合物換算)]

| 性別 | 投与後時間 (時間) | | | | | | | | | | |
|----|------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|
| | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 12 | 18 | 24 | 30 | 40 | 72 |
| 雄 | 6,753 | 8,671 | 11,269 | 18,955 | 12,430 | 9,048 | 4,851 | 3,522 | 2,010 | 1,456 | 786 |
| 雌 | 4,140 | 4,976 | 5,818 | 8,645 | 9,907 | 10,318 | 12,224 | 10,387 | 7,355 | 2,424 | 1,128 |

図2: 平均血中放射能濃度(60m/kg群)



(動物代謝)

次いで、最高濃度到達時間、半減期及び血中濃度の曲線下面積 (AUC) を次表に示す。

| 性別 | 最高濃度到達時間 (時間) | 半減期 (時間) | AUC (時間・ng*/mL) |
|----|------------------|-------------|--------------------|
| 雄 | 4.0 | 14.85 | 288,093 |
| 雌 | 19.2 | 14.85 | 395,142 |

*親化合物換算

雄における血中最高濃度到達時間は 4.0 時間であり、雌では 19.2 時間であった。また、最高濃度は、雄に比べ雌の方が低く、5 mg/kg 投与群と同様にその血中濃度は、最高濃度に到達した後、緩慢に減少した。一方、半減期は雌雄間に差は認められなかったが、AUC では雄に比べ雌の方がやや高い傾向であった。

以上の結果から、最高濃度到達時間は投与量が多い程長かったが、雌に比べ雄の方が短時間であった。血中の半減期は投与量に関係なく雌雄共にほぼ同じであった。AUC は投与量に比例して投与量が多い程、AUC は大きな値であった。また、雌に比べて雄の方が常に大きな値であった。

2) 尿、糞及びケージ洗浄液

尿・糞への投与放射能に対する排泄割合及びケージ洗浄液中に回収された放射能の結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与群 | 性別 | 排泄放射能 (%) | | | |
|----------|----|-----------|-------|------------|-------|
| | | 尿 | 糞 | ケージ 洗浄液 | 合計 |
| 5 mg/kg | 雄 | 51.92 | 29.05 | 13.25 | 94.22 |
| | 雌 | 53.86 | 32.19 | 8.42 | 94.47 |
| 60 mg/kg | 雄 | 56.04 | 36.03 | 5.86 | 97.93 |
| | 雌 | 61.60 | 24.88 | 8.21 | 94.69 |

5 mg/kg 投与群雄は、投与後 72 時間までに尿糞中 (ケージ洗浄液を含む) へ投与放射能の 94.22% を排泄し、同投与群雌では 94.47% を排泄した。60 mg/kg 投与群雄では、尿糞中に投与放射能の 97.93% を排泄し、雌では 94.69% を排泄した。各投与群の雌雄における尿糞中 (ケージ洗浄液を含む) の排泄放射能はほぼ同等であった。

尿及び糞中への排泄の経時的变化を次図に示す。

(動物代謝)

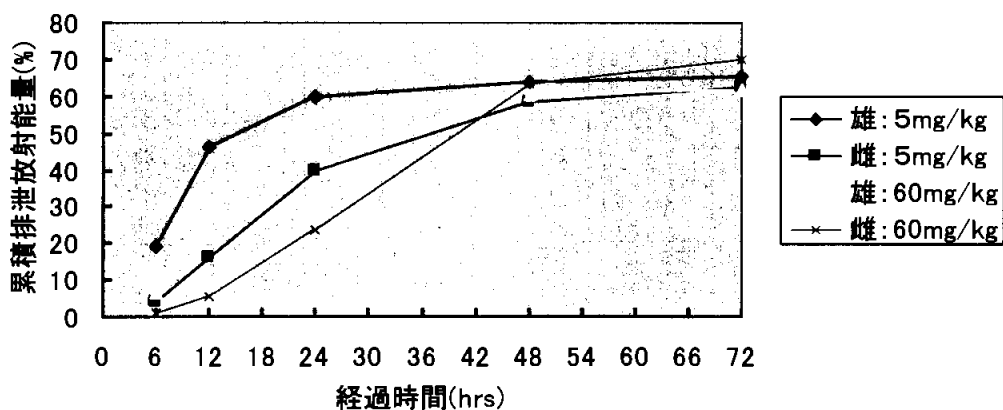
a) 尿中排泄

[単位：投与放射能%]

| 投与群 | 性別 | 経過時間 (h) | | | | |
|----------|----|----------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | | 6 | 12 | 24 | 48 | 72 |
| 5 mg/kg | 雄 | 19.33 | 26.93 (46.26) | 13.76 (60.02) | 3.76 (63.78) | 1.40 (65.18) |
| | 雌 | 4.26 | 11.77 (16.03) | 23.79 (39.82) | 18.77 (58.59) | 3.68 (62.27) |
| 60 mg/kg | 雄 | 6.51 | 24.66 (31.17) | 23.79 (54.96) | 5.66 (60.62) | 1.27 (61.89) |
| | 雌 | 1.06 | 4.61 (5.67) | 17.78 (23.45) | 39.71 (63.16) | 6.65 (69.81) |

括弧内数値は累積値を示す。

図3: 尿中への放射能の排泄



(動物代謝)

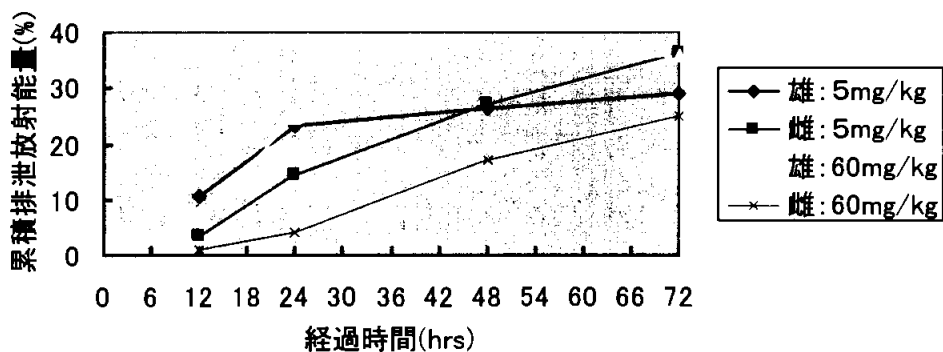
b) 糞中排泄

[単位：投与放射能%]

| 投与群 | 性別 | 経過時間 (h) | | | |
|----------|----|----------|------------------|------------------|-----------------|
| | | 12 | 24 | 48 | 72 |
| 5 mg/kg | 雄 | 10.73 | 12.45 (23.18) | 3.09 (26.27) | 2.78 (29.05) |
| | 雌 | 3.28 | 10.97 (14.25) | 12.83 (27.08) | 5.11 (36.19) |
| 60 mg/kg | 雄 | 7.31 | 17.18 (24.49) | 8.88 (33.37) | 2.66 (36.03) |
| | 雌 | 0.96 | 3.10 (4.06) | 12.94 (17.00) | 7.88 (24.88) |

括弧内数値は累積値を示す。

図4: 糞中への放射能の排泄



5 及び 60 mg/kg 投与群雌の場合、投与後 24 時間の糞中への排泄は、雄と比べて少なかったが、48 時間以降は 60 mg/kg 投与群雌を除いて、全群に差は認められなかった。

(動物代謝)

3) 組織内分布

投与放射能の臓器及び組織内分布について、親化合物換算の濃度 (ppb) 及び分布率 (%) を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 投与群 | 性別 | 臓器・組織内分布 | | | | | | |
|----------|----|----------|----|------|------|------|------|------|
| | | 血液 | 副腎 | 肝臓 | 消化管 | 生殖腺 | カーカス | 合計 |
| 5 mg/kg | 雄 | 0.05 | 0 | 0.44 | 2.07 | 0.01 | 1.58 | 4.15 |
| | 雌 | 0.06 | 0 | 0.63 | 1.67 | 0.01 | 2.74 | 5.11 |
| 60 mg/kg | 雄 | 0.08 | 0 | 0.41 | 0.80 | 0.01 | 1.47 | 2.76 |
| | 雌 | 0.11 | 0 | 0.60 | 1.84 | 0 | 3.23 | 5.78 |

投与後 72 時間では、副腎、血液及び生殖腺への分布は、いずれの場合でも極めて少なかった。カーカスに最も多くの放射能が認められ、次いで、消化管及び肝臓の順であった。

各臓器及び組織への分布率を合計した場合、投与量及び雌雄の差は認められなかった。

以上の結果から、本試験における投与放射能の回収率は全平均で 99.8% であり、体内への吸収率は、尿、ケージ洗浄液及び組織内の放射能から少なくとも 69.2% であると推定された。

血中濃度の推移から、最高濃度到達時間は、投与量及び雌雄で異なったが、半減期には相違が認められなかった。また、血中濃度の推移は、雄の方が雌に比べて速やかに最高濃度に達し、その後、減少した。雌の場合、最高濃度に達するまで時間を要し、かつ平衡後、徐々に減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-9) ¹⁴C- 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝
(胆汁排泄及び全身オートラジオグラフィ)

(資料 No. MA-8)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

供試標識化合物 :

* : ¹⁴C 標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : SD 系ラット、7~8 週齢

胆汁の排泄試験には雌雄各 5 匹を用い、全身オートラジオグラフィには雌雄各 4 匹 (測定時間毎に雌雄各 1 匹) を用いた。

試験方法 :

投 与 ; 一定量の標識化合物を非標識化合物で希釈して、1%Tween 80 及び 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を加えて懸濁し、調製した。

胆汁排泄試験及び全身オートラジオグラフィ試験のいずれの試験にも 5 及び 60 mg/kg の投与量で強制経口投与した。

1) 胆汁排泄試験 ;

イソフルラン及び酸素の混合ガスによる麻酔下で各動物の胆管にカニューレを挿入し、そのカニューレを皮下に通し、背部に固定した。動物を代謝ケージに入れたが、動物を固定しなかった。カニューレーション終了後、各動物で胆汁が排泄されていることを確かめた。飼料及び飲水は自由に摂取させた。

各動物にテトラコナゾール投与した後、代謝ケージに入れて胆汁を投与後 1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間に採取した。また、尿は投与後 6、12、24 及び 48 時間、糞は投与後 24 及び 48 時間に採取した。尿糞はいずれもドライアイスで冷却した容器に採取した。投与後 48 時間に代謝ケージを溶媒で洗浄し、ケージ洗浄液を採取した。

(動物代謝)

2) 全身オートラジオグラフィ試験；

テトラコナゾール投与後 18、24、72 及び 168 時間に雌雄各 1 匹ずつを屠殺した後、ドライアイスで冷却した *n*-ヘキサン混合液に浸して凍結した。切片作製のために凍結した動物をセルロースで包埋した。約 -20℃ の状態でマイクロトームを用いて下記の臓器及び組織を含むように正中線に沿って、厚さ 30 μm の切片を作製した。

肝臓、肺、心臓、腎臓、眼、脾臓、精巣/卵巣、脳、胃及び内容物、小腸及び内容物、大腸及び内容物、筋肉、脂肪、皮膚、血液、骨ミネラル、骨髄、胸腺、膀胱、副腎

試料の調製及び放射能の測定：

1) 胆汁排泄試験；

胆汁、尿及びケージ洗浄液を各々希釈してシンチレーションカクテルを加えて、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。

糞は蒸留水で均質化した後、サンプルオキシダイザーで燃焼させ、シンチレーションカクテルを加えて LSC で放射能を測定した。

2) 全身オートラジオグラフィ試験；

作製した切片標本を全身オートイメージングアナライザーを用いて各臓器及び組織中の放射能を測定した。

試験結果：

1) 胆汁排泄試験；結果を次表に示す。

a) 5 mg/kg のテトラコナゾールを投与した場合の胆汁、尿、糞及びケージ洗浄液中の放射能並びに吸収率

[単位：投与放射能%]

| 採取時間 (h) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-------|-------|------|--------|-------|-------|------|--------|
| | 胆汁 | 尿 | 糞 | ケージ洗浄液 | 胆汁 | 尿 | 糞 | ケージ洗浄液 |
| 1 | 0.09 | — | — | — | 0.10 | — | — | — |
| 2 | 0.41 | — | — | — | 0.29 | — | — | — |
| 4 | 1.24 | — | — | — | 1.13 | — | — | — |
| 6 | 2.13 | 0.83 | — | — | 2.37 | 1.96 | — | — |
| 8 | 3.34 | — | — | — | 3.71 | — | — | — |
| 12 | 5.58 | 11.30 | — | — | 6.23 | 7.32 | — | — |
| 24 | 9.30 | 32.42 | 5.79 | — | 12.25 | 18.45 | 4.20 | — |
| 48 | 11.39 | 59.80 | 8.09 | 1.51 | 16.16 | 47.37 | 8.86 | 2.43 |
| (合計) | 80.79 | | | | 74.82 | | | |
| (吸収率) | 72.70 | | | | 65.96 | | | |

—：試料採取なし。吸収率は胆汁、尿及びケージ洗浄液中に排泄された放射能の合計。

(動物代謝)

b) 60 mg/kg のテトラコナゾールを投与した場合の胆汁、尿、糞及びケージ洗浄液中の放射能並びに吸収率

[単位：投与放射能%]

| 採取時間 (h) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|------------|
| | 胆汁 | 尿 | 糞 | ケージ 洗浄液 | 胆汁 | 尿 | 糞 | ケージ 洗浄液 |
| 1 | 0.12 | — | — | — | 0.05 | — | — | — |
| 2 | 0.41 | — | — | — | 0.19 | — | — | — |
| 4 | 1.03 | — | — | — | 0.56 | — | — | — |
| 6 | 1.68 | 0.71 | — | — | 1.16 | 1.25 | — | — |
| 8 | 2.54 | — | — | — | 1.30 | — | — | — |
| 12 | 4.57 | 5.36 | — | — | 2.42 | 3.46 | — | — |
| 24 | 10.65 | 23.00 | 7.60 | — | 6.87 | 9.81 | 3.98 | — |
| 48 | 15.12 | 49.25 | 13.67 | 2.01 | 15.81 | 45.58 | 10.83 | 5.49 |
| (合計) | 80.04 | | | | 77.71 | | | |
| (吸収率) | 66.38 | | | | 66.88 | | | |

—：試料採取なし。吸収率は胆汁、尿及びケージ洗浄液中に排泄された放射能の合計。

5 mg/kg 投与群では、48 時間における胆汁中への排泄は、雄では投与放射能の 11.39%及び雌では 16.16%であった。また、48 時間における総排泄放射能（ケージ洗浄液中放射能を含む）は雄では 80.79%及び雌では 74.82%であった。48 時間における糞中への排泄放射能は、雄では 8.09%及び雌では 8.86%であった。このことからテトラコナゾールの吸収率は雄では投与放射能の 72.70%及び雌では 65.96%と算出された。

60 mg/kg 投与群の場合、48 時間における胆汁中への排泄は、雄では投与放射能の 15.12%及び雌で 15.81%であった。また、48 時間における総排泄放射能（ケージ洗浄液中放射能を含む）は、雄では 80.04%及び雌では 77.71%であった。48 時間における糞中への排泄放射能は、雄では 13.67%及び雌では 10.83%であった。このことからテトラコナゾールの吸収率は、雄では投与放射能の 66.38%及び雌では 66.88%と算出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

2) 全身オートラジオグラフィ試験

臓器及び組織中の放射能の経時変化を次表に示す。

a) 5 mg/kg のテトラコナゾールを投与した場合の放射能の経時変化

[単位：ppm 親化合物相当]

| 組織/臓器 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|
| | 18 時間 | 24 時間 | 72 時間 | 168 時間 | 18 時間 | 24 時間 | 72 時間 | 168 時間 |
| 肝 臓 | 2.71 | 4.19 | 0.28 | ND | 2.72 | 1.53 | 0.11 | ND |
| 肺 | 1.83 | 2.48 | 0.13* | ND | 1.56 | 1.01 | 0.10* | ND |
| 心 臓 | 1.31 | 2.03 | 0.14* | ND | 1.37 | 0.67 | 0.05* | ND |
| 腎 臓 | 1.12 | 2.06 | 0.08* | ND | 1.50 | 0.67 | 0.05* | ND |
| 眼 球 | 0.59 | 1.83 | 0.06* | ND | 0.55 | 0.30 | 0.04* | ND |
| 脾 臓 | 1.48 | 2.28 | ND | ND | 0.88 | 0.68 | ND | ND |
| 精 巢 | 0.70 | 0.85 | 0.07* | ND | — | 0.72 | ND | ND |
| 脳 | 0.74 | 1.11 | 0.19 | ND | 0.82 | 0.60 | 0.04* | ND |
| 胃 ^a | 5.23 | 6.77 | 0.34 | ND | 3.79 | 1.27 | 0.10 | ND |
| 小 腸 ^a | 6.20 | 5.01 | 0.33 | ND | 5.59 | 3.34 | 0.21 | ND |
| 大 腸 ^a | 2.59 | 4.97 | 0.36 | ND | 2.06 | 3.82 | 0.16 | ND |
| 筋 肉 | 0.74 | 1.21 | ND | ND | 0.76 | 0.46 | 0.03* | ND |
| 脂 肪 | 1.19 | 1.36 | ND | ND | 4.54 | 2.15 | ND | ND |
| 皮 膚 | 1.22 | 1.04 | 0.05* | ND | — | 0.62 | ND | ND |
| 血 液 | 1.98 | 2.97 | 0.15 | ND | 1.35 | 0.85 | 0.06* | ND |
| 骨組織 | 0.99 | 1.42 | ND | ND | 0.87 | 0.42 | ND | ND |
| 骨 髄 | 1.08 | 2.04 | ND | ND | 0.93 | 0.59 | 0.04* | ND |
| 褐色脂肪 | 0.87 | 1.93 | ND | ND | 2.11 | 1.00 | ND | ND |
| 胸 腺 | 0.92 | 1.21 | ND | ND | 1.20 | 0.42 | ND | ND |
| 膀 胱 | ND | 8.68 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 副 腎 | ND | 2.45 | ND | ND | NP | ND | ND | ND |

a：内容物を含む。

NP：組織又は臓器存在せず。—：組織又は臓器区別不能。

ND：検出限界以下。*：バックグラウンドの2倍以下。

(動物代謝)

b) 60 mg/kg のテトラコナゾールを投与した場合の放射能の経時変化

[単位：ppm 親化合物相当]

| 組織/臓器 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|
| | 18 時間 | 24 時間 | 72 時間 | 168 時間 | 18 時間 | 24 時間 | 72 時間 | 168 時間 |
| 肝 臓 | 31.9 | 21.0 | 4.4 | ND | 38.4 | 52.4 | 5.0* | ND |
| 肺 | 23.1 | 11.7 | 3.3* | ND | 12.7 | 23.8 | 2.9* | ND |
| 心 臓 | 16.9 | 9.2 | 2.5* | ND | 14.1 | 22.8 | ND | ND |
| 腎 臓 | 21.7 | 17.5 | 2.8* | ND | 18.7 | 26.2 | 2.3* | ND |
| 眼 球 | 14.0 | 4.9 | 2.4* | ND | 4.0 | 8.8 | ND | ND |
| 脾 臓 | 20.5 | 21.0 | 2.5* | ND | 21.3 | 57.6 | 3.7* | ND |
| 精巣/卵巣 | 11.1 | 3.8 | 1.3* | ND | 185.5 | — | ND | ND |
| 脳 | 10.0 | 5.8 | 0.7* | ND | 12.0 | 19.2 | — | ND |
| 胃 ^a | 13.3 | 37.3 | 3.7* | ND | 40.8 | 72.7 | 7.9* | ND |
| 小 腸 ^a | 74.7 | 33.5 | 5.3 | ND | 61.0 | 142.7 | 8.3 | ND |
| 大 腸 ^a | 55.8 | 43.1 | 4.2 | ND | 41.3 | 66.5 | 4.4 | ND |
| 筋 肉 | 14.2 | 13.3 | 2.3* | ND | 15.1 | 17.6 | ND | ND |
| 脂 肪 | 40.8 | 15.8 | 1.0* | ND | 178.2 | 51.3 | ND | ND |
| 皮 膚 | 10.8 | 7.1 | 2.1* | ND | 22.9 | — | ND | ND |
| 血 液 | 29.2 | 13.2 | 4.6 | ND | 15.0 | 24.1 | ND | ND |
| 骨組織 | 29.2 | 8.0 | 2.7* | ND | 7.9 | 13.0 | ND | ND |
| 骨 髄 | 18.2 | 11.0 | ND | ND | 13.4 | 16.8 | ND | ND |
| 褐色脂肪 | 21.1 | 13.1 | ND | ND | 53.6 | 61.7 | ND | ND |
| 胸 腺 | 7.9 | 5.7 | ND | ND | 8.1 | 15.5 | ND | ND |
| 膀 胱 | 13.8 | 29.6 | ND | ND | — | 21.9 | ND | ND |
| 副 腎 | 38.7 | — | NP | ND | 37.3 | NP | 2.8* | ND |

a：内容物を含む。

NP：組織又は臓器存在せず。—：組織又は臓器区別不能。

ND：検出限界以下。*：バックグラウンドの2倍以下。

5 mg/kg 投与群では、早期時期においては、消化管及びその内容物中に最高濃度の放射能が認められたが、吸収された放射能では、雄においては、最高濃度を示した臓器又は組織は、投与 24 時間後の膀胱で 8.68 ppm であり、次いで同時期の肝臓で 4.19 ppm であった。雌において、最高濃度を示した臓器及び組織は、投与 18 時間後の脂肪で 4.54 ppm であり、次いで同時期の肝臓で 2.72 ppm であった。各臓器及び組織中放射能は経時的に減少し、投与 168 時間後では検出限界以下であった。

60 mg/kg 投与群の場合も、5 mg/kg を投与した場合と同様に、早期時期においては、消化管及びその内容物中に最高濃度の放射能が認められたが、雄において、吸収された放射能で最高濃度を示した臓器又は組織は、投与 18 時間後の脂肪及び副腎でそれぞれ 40.8 及び 38.7 ppm であり、次いで、同時期の肝臓、脾臓及び腎臓でそれぞれ 31.9、20.5 及び 21.7 ppm であった。雌においては、投与 18 時間後の脂肪及び卵巣で、吸収された放射能も最高濃度を示し、それぞれ 178.2 及び 185.5 ppm であった。

(動物代謝)

次いで褐色脂肪及び副腎でそれぞれ 53.6 及び 37.3 ppm であった。各臓器及び組織に分布した放射能は経時的に減少し、投与後 168 時間ではいずれの臓器及び組織中放射能も検出限界以下であった。

以上のことから、テトラコナゾールは体内に吸収され、48 時間で投与放射能の 10~16%が胆汁排泄された。5 mg/kg の場合における吸収率は雄で 72.70%、雌で 65.96%であり、60 mg/kg の場合では雄で 66.38%、雌で 66.88%であった。また放射能は投与後 18 時間で全身に分布し、消化管、肝臓、脂肪に多く分布した。投与後 18 あるいは 24 時間に最高濃度に達した。その後放射能は経時的に減少し、投与後 168 時間では全ての臓器で検出限界以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-10) ^{14}C - 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝 (尿中代謝物)
(資料 No. MA-9)

試験機関 :

報告書作成年 : 1991 年

供試標識化合物 :

* : ^{14}C 標識位置

放射化学的純度 ;

比 放 射 能 ;

供試動物 : SD 系ラット、一群雌雄各 1 匹、体重約 200 g

試験方法 :

投 与 ; 放射化学的に希釈のために、標識化合物のアセトン溶液に非標識化合物を加えた後、アセトンを除去し、ジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて溶解した。この DMSO 溶液を用いてラットに 5 mg/kg の投与量で毎日 1 回、連続 3 日間強制経口投与した。投与前 16~18 時間には飼料を与えなかった。

試料の採取 ; ^{14}C -標識化合物を投与された動物を代謝ケージに入れ、投与後 6、24、48 及び 72 時間に尿及び糞をドライアイスで冷却下、各容器に採取した。

尿試料の分析 ; 下図に示す手順で尿中の放射能の分析を行った。(糞試料は資料 No. MA-10 に記す)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

試験結果： 尿中への排泄放射能及び各代謝物の推移を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 経過時間 | 排泄放射能 | 代謝物 | | | | | | 親化合物 |
|----|-------|-------|-----|--|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | |
| 雄 | 0～6 | 2.37 | | | | | | | 0.11 |
| | 6～24 | 46.13 | | | | | | | — |
| | 24～48 | 25.27 | | | | | | | — |
| | 48～72 | 3.19 | | | | | | | — |
| | 合計 | 76.96 | | | | | | | 0.11 |
| 雌 | 0～6 | 0.93 | | | | | | | — |
| | 6～24 | 28.49 | | | | | | | — |
| | 24～48 | 29.66 | | | | | | | — |
| | 48～72 | 5.94 | | | | | | | — |
| | 合計 | 65.02 | | | | | | | — |

投与後 72 時間における尿中への排泄放射能は、雄では投与放射能の 76.96%で、雌では 65.02%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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

排泄放射能の推移から、雌に比べて雄の方が排泄速度は速やかであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-11) ^{14}C - 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝
(糞中代謝物)

(資料 No. MA-10)

試験機関：

報告書作成年：1991 年

供試標識化合物：

*： ^{14}C 標識位置

放射化学的純度；

比放射能；

供試動物： SD 系ラット、一群雌雄各 1 匹、体重約 200 g

試験方法：

投与； 放射化学的に希釈のために、標識化合物のアセトン溶液に非標識化合物を加えた後、アセトンを除去し、ジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて溶解した。この DMSO 溶液を用いてラットに 5 mg/kg の投与量で毎日 1 回、連続 3 日間強制経口投与した。投与前 16~18 時間は飼料を与えなかった。

試料の採取； ^{14}C -標識化合物を投与された動物を代謝ケージに入れ、投与後 6、24、48 及び 72 時間に尿及び糞をドライアイスで冷却した各容器に採取した。

糞試料の分析；次図に示す手順で糞中の放射能の分析を行った。(尿試料は資料 No. MA-9 に記す)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

スキーム (A)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

スキーム (B)

(動物代謝)

試験結果： 糞中への排泄放射能を次表に示す。

[単位：μg (親化合物相当)]

| 性 別 | 排泄放射能 | | | | |
|-----|--------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | 経過時間 (時間) | | | | |
| | 0~6 | 6~24 | 24~48 | 48~72 | 合 計 |
| 雄 | 0.57 (0.02) | 369.08 (12.68) | 139.79 (4.81) | 19.57 (0.67) | 529.01 (18.18) |
| 雌 | 385.55* (14.06) | | 280.58 (10.24) | 59.11 (2.16) | 725.24 (26.46) |

括弧内の数値は投与放射能%を示す。

*：投与後 0~24 時間の値。

(動物代謝)

分析手順スキーム (A) による抽出画分 (a) 及び (c) 中の放射能について次表に記す。

[単位：μg (親化合物相当)]

| 性別 | 抽出放射能 | | |
|----|-------------------|----------------|------------------------------|
| | 抽出画分 (a) | 抽出画分 (c) | 合計 |
| 雄 | 416.79 (78.79) | 5.61 (1.06) | 422.40 (79.85) [14.52] |
| 雌 | 537.65 (74.13) | 8.79 (1.21) | 546.44 (75.34) [19.93] |

括弧内の数値は糞中に排泄された放射能に対する%を示す。
カギ括弧は投与放射能%を示す。

糞中に排泄された放射能、雄で 529.01 μg (親化合物相当) であり、これは投与放射能の 18.18% に相当する。雌では各々 725.24 μg 及び 26.46% であった。次いで、有機溶媒を用いて抽出を行った。抽出画分 (a) 及び (c) の合計は、雄では 422.40 μg 及び雌では 546.44 μg であった。これを投与放射能に対する割合で示すと、雄では 14.52% で、雌では 19.93% であった。また、排泄放射能に対する割合で示すと、雄では 79.85%、雌では 75.34% であった。なお、この抽出画分中の放射能の大部分は抽出画分 (a) に含まれた。

抽出画分 (a) をスキーム (A) の手順に従って分画を行い、抽出画分 (g)、(h)、(i) 及び (j) を得て、画分中の放射能を測定した結果を次表に示す。

[単位：糞中排泄放射能に対する%]

| 性別 | 画分中放射能 | | | | |
|----|--------|--------|--------|--------|-------|
| | 画分 (g) | 画分 (h) | 画分 (i) | 画分 (j) | 合計 |
| 雄 | 34.32 | 18.96 | 9.41 | 23.57 | 86.26 |
| 雌 | 31.61 | 32.33 | 8.81 | 18.56 | 91.31 |

有機溶媒により抽出される各画分中放射能は、雄では糞中排泄放射能の 86.26% で、雌では 91.31% であった。

次に、抽出画分 (a) を更にスキーム (A) の手順に従って分画を行い、抽出画分 (g)、(h)、(i) 及び (j) を得、引き続いて TLC 分析を行って得た結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

[単位：糞中放射能に対する%]

| 性別 | 代謝物 | | | | | |
|----|-----|--|--|--|--|-----------------|
| | | | | | | 親化合物 |
| 雄 | | | | | | 16.60 (3.02) |
| 雌 | | | | | | 22.59 (5.98) |

括弧内の数値は投与放射能%を示す。－：検出されず。

糞中排泄放射能における親化合物は雄では糞中排泄放射能の16.60%を占め、雌では22.59%を占めた。

次に、最終残渣 (w) への放射能の移行割合を検討した結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| 性別 | 画分中放射能 | | | | |
|----|--------|-------------------|-----------|-------------------|-------------|
| | 糞試料 | 抽出画分 (a) + (c) | 残渣 (d) | 抽出画分 (l) + (q) | 最終残渣 (w) |
| 雄 | 18.18 | 14.52 | 3.66 | 2.50 | 1.16 |
| 雌 | 26.46 | 19.93 | 6.53 | 4.42 | 2.11 |

残渣 (d) を更にメタノール：水系及びメタノール：塩酸系で加温抽出すると各々の抽出画分 (l) 及び (q) が得られ、両画分を合計すると雄では投与放射能の2.50%で、雌では4.42%であった。得られる最終残渣 (w) は、雄では1.16%、雌では2.11%であった。

以上のことから、本剤の主要排泄経路は尿中であるが、糞中には雄では投与放射能の18.18%、雌では26.46%が排泄された（尿中代謝物、資料 No. MA-9 の結果と合わせ、尿糞中への排泄放射能は、雄では投与放射能の95.14%、雌では91.48%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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-12) ¹⁴C- 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝
(尿糞中代謝物の同定及び想定代謝経路)

(資料 No. MA-11)

試験機関 :

報告書作成年 : 1991 年

供試標識化合物 :

* : ¹⁴C 標識位置

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : SD 系ラット、一群雌雄各 1 匹、体重約 200 g

試験方法 :

投与 ; 放射化学的に希釈のために、標識化合物のアセトン溶液に非標識化合物を加えた後、アセトンを除去し、ジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて溶解した。この DMSO 溶液を用いてラットに 5 mg/kg の投与量で毎日 1 回、連続 3 日間強制経口投与した。投与前 16~18 時間には飼料を与えなかった。

試料の採取 ; ¹⁴C-標識化合物を投与された動物を代謝ケージに入れ、投与後 6、24、48 及び 72 時間に尿及び糞をドライアイスで冷却した各容器に採取した。

尿及び糞の抽出分画及び精製 ;

試料中の放射能の抽出分画及び精製については資料 No. MA-9 及び MA-10 に記載した通りである。下記の標準品を用いた。

(1) テトラコナゾール (親化合物、M14360) [A]

(±) -2- (2,4-ジクロロフェニル) -3- (1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)

プロピル=1,1,2,2-テトラフルオロエチル=エーテル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

試験結果： 尿及び糞から調製した試料、及び標準品の TLC、HPLC 上の R_f 値及び R_t 値を次表に示す。

| 代謝物及び誘導体 | R_f 値 | | R_t 値 | | |
|----------|---------|-----|---------|-----|-----|
| | A 系 | B 系 | A 系 | B 系 | C 系 |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

*：資料 No. MA-9 及び MA-10 に記載した各画分を示す。

**：標準品

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

次いで、尿及び糞試料を用いて、排泄放射能及び代謝物の排泄量を検討した結果を次表に示す。

[単位：投与放射能%]

| | 排泄放射能 | | | | | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 尿 | 糞 | 合計 | 尿 | 糞 | 合計 |
| 総排泄放射能 | 76.96 | 18.18 | 95.14 | 65.02 | 26.46 | 91.48 |
| 各画分中放射能 | 75.77 | 16.33 | 92.10 | 63.26 | 22.84 | 86.10 |
| 親化合物 [A] | 0.11 | 3.03 | 3.13 | — | 5.98 | 5.98 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

総放射能は、雄で投与放射能の95.14%、雌で91.48%であった。同定された代謝物の放射能は、雄で81.60%、雌で70.26%であり、各々の総排泄放射能の約86及び77%を占めた。

親化合物 [A] は、雄の尿糞中に認められ、雌では糞中のみに認められた。

以上の結果から次の代謝経路が推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

ラットにおけるテトラコナゾールの想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-13) ¹⁴C- 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝物の同定

(資料 No. MA-15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

供試標識化合物：

*：¹⁴C 標識位置

放射化学的純度；

比放射能；

供試動物： Sprague-Dawley ラット、1 群雌雄各 5 匹

試料の採取：¹⁴C- 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝（排泄及び分布試験）（資料 No. MA-3 及び MA-14 の 168 時間暴露群）で得られた糞及び尿試料を使用した。尿及び糞試料は各採取時間でプールして使用した。プールの概略を下表に示す。

| 投与方法 | 投与量 | 試料 | 採取時間 | プール試料用に分取した量 |
|------------------------|------------------|----|----------------------|---|
| 単回投与 (資料 No. MA-3) | 5 及び 60 mg/kg | 尿 | 0-6、6-12、12-24、24-48 | 全量の 10% |
| | | 糞 | 0-12、12-24、24-48* | 全量の 20% |
| 反復投与 (資料 No. MA-14) | 5 及び 60 mg/kg | 尿 | 0-6、6-12、12-24、24-48 | 全量の 10% |
| | | 糞 | 0-12、12-24、24-48 | 雄の 12-24 時間及び 24-48 時間 試料は全量の 10%、 それ以外は全量の 20% |

* 5 mg/kg 投与群雄の 24-48 時間におけるプール糞試料：試料なし。

分析方法：

放射能の分析；

代謝物の分布；

代謝物の精製・分離・同定；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

試験結果：

放射能の分布；

表 1. 投与後 0-48 時間における尿及び糞中の放射能分布

[投与放射能%]

| 投与群 | ¹⁴ C- 標識 | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|-------|-------|-------|--------------------|-------|-------|-------|
| | 単回投与 (資料 No.MA-3) | | | | 反復投与 (資料 No.MA-14) | | | |
| 投与量 (mg/kg) | 5 | | 60 | | 5 | | 60 | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 合計 ¹⁴ C | | | | | | | | |
| 尿 | 70.71 | 66.86 | 69.69 | 61.03 | 75.34 | 74.44 | 74.27 | 75.90 |
| 糞 | 8.73 | 14.97 | 11.97 | 9.68 | 12.44 | 13.90 | 11.46 | 10.06 |
| 結合残留物* | 1.46 | 2.92 | 1.71 | 1.82 | 2.19 | 3.01 | 1.94 | 1.86 |
| 抽出画分* | 7.27 | 12.05 | 10.26 | 7.86 | 10.25 | 10.89 | 9.52 | 8.20 |
| 合計 | 79.44 | 81.83 | 81.66 | 70.71 | 87.78 | 88.34 | 85.73 | 85.96 |
| 同定された ¹⁴ C | | | | | | | | |
| 尿 | 70.71 | 66.85 | 69.68 | 60.02 | 75.36 | 74.43 | 74.26 | 75.91 |
| 糞 | 7.27 | 12.05 | 10.26 | 7.86 | 7.51 | 10.08 | 8.40 | 7.87 |
| 合計 | 77.98 | 78.9 | 79.94 | 67.88 | 82.87 | 84.51 | 82.66 | 83.78 |

* アセトニトリル水溶液 (アセトニトリル：水、3：1 v/v) 抽出による抽出残渣及び抽出画分

代謝物の分布及び同定；結果を表 2～4 に示す。

(動物代謝)

表 2. 尿中における代謝物分布 [投与放射能%]

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | 性別 | 採取時間 (時間) | | | | 合計 ¹⁴ C |
|------|-------------|----|-----------|--|--|--------------|--------------------|
| 単回投与 | 5 | 雄 | 6 | | | | 5.81 |
| | | | 12 | | | | 20.41 |
| | | | 24 | | | | 26.05 |
| | | | 48 | | | | 18.44 |
| | | | 合計 | | | | 70.71 |
| | | 雌 | 6 | | | | 2.44 |
| | | | 12 | | | | 8.60 |
| | | | 24 | | | | 22.09 |
| | | | 48 | | | | 33.73 |
| | | | 合計 | | | | 66.86 |
| | 60 | 雄 | 6 | | | | 2.21 |
| | | | 12 | | | | 13.12 |
| | | | 24 | | | | 27.72 |
| | | | 48 | | | | 26.64 |
| | | | 合計 | | | | 69.69 |
| | | 雌 | 6 | | | | 1.01 |
| 12 | | | | | | 2.73 | |
| 24 | | | | | | 12.15 | |
| 48 | | | | | | 45.14 | |
| 合計 | | | | | | 61.03 | |
| 反復投与 | 5 | 雄 | 6 | | | | 3.96 |
| | | | 12 | | | | 24.96 |
| | | | 24 | | | | 30.61 |
| | | | 48 | | | | 15.81 |
| | | | 合計 | | | | 75.34 |
| | | 雌 | 6 | | | | 3.75 |
| | | | 12 | | | | 19.86 |
| | | | 24 | | | | 33.07 |
| | | | 48 | | | | 17.76 |
| | | | 合計 | | | | 74.44 |
| | 60 | 雄 | 6 | | | | 6.28 |
| | | | 12 | | | | 15.89 |
| | | | 24 | | | | 27.37 |
| | | | 48 | | | | 24.73 |
| | | | 合計 | | | | 74.27 |
| | | 雌 | 6 | | | | 3.18 |
| 12 | | | | | | 12.92 | |
| 24 | | | | | | 32.34 | |
| 48 | | | | | | 27.46 | |
| 合計 | | | | | | 75.90 | |

(動物代謝)

表 3. 糞中における代謝物分布 (単回投与) [投与放射能%]

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | 性別 | 採取時間 (時間) | | | テトラコナゾール [A] | | | 合計 ¹⁴ C |
|------|-------------|----|-----------|------|------|--------------|-------|-------|--------------------|
| 単回投与 | 5 | 雄 | 12 | | | 0.29 | | | 0.45 |
| | | | 24 | | | 0.00 | | | 8.28 |
| | | | 合計 | | | 0.29 | | | 8.73 |
| | | 雌 | 12 | | | 0.33 | | | 0.52 |
| | | | 24 | | | 1.35 | | | 7.92 |
| | | | 48 | | | 0.00 | | | 6.53 |
| | 合計 | | | 1.68 | | | 14.97 | | |
| | 60 | 雄 | 12 | | | 0.00 | | | 0.33 |
| | | | 24 | | | 0.00 | | | 6.21 |
| | | | 48 | | | 0.00 | | | 5.43 |
| | | 合計 | | | 0.00 | | | 11.97 | |
| | | 雌 | 12 | | | 0.00 | | | 0.43 |
| 24 | | | | | ND | | | ND | |
| 48 | | | | 0.00 | | | 9.25 | | |
| 合計 | | | 0.00 | | | 9.68 | | | |

ND : 分析せず。

表 4. 糞中における代謝物分布 (反復投与) [投与放射能%]

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | 性別 | 採取時間 (時間) | | | テトラコナゾール [A] | | | 合計 ¹⁴ C |
|------|-------------|----|-----------|------|------|--------------|------|------|--------------------|
| 反復投与 | 5 | 雄 | 12 | | | 0.09 | | | 0.98 |
| | | | 24 | | | 0.55 | | | 8.35 |
| | | | 48 | | | 0.00 | | | 3.11 |
| | | 合計 | | | 0.64 | | | 12.4 | |
| | | 雌 | 12 | | | 0.91 | | | 3.13 |
| | | | 24 | | | 0.56 | | | 7.63 |
| | 48 | | | | 1.68 | | | 3.14 | |
| | 合計 | | | 3.15 | | | 13.9 | | |
| | 60 | 雄 | 12 | | | 0.02 | | | 1.04 |
| | | | 24 | | | 0.00 | | | 6.59 |
| | | | 48 | | | 0.00 | | | 3.83 |
| | | 合計 | | | 0.02 | | | 11.5 | |
| | | 雌 | 12 | | | 0.16 | | | 1.17 |
| | | | 24 | | | 0.00 | | | 4.27 |
| 48 | | | | 1.07 | | | 4.62 | | |
| 合計 | | | 1.23 | | | 10.1 | | | |

その他 : 抽出物-全代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

以上の代謝物の同定及び分布結果に基づき、 ^{14}C -
における代謝経路は次図のように推定された。

標識テトラコナゾールのラット

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

図. 推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-14) ^{14}C - 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝物の同定
(資料 No. MA-11-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

供試標識化合物：

*： ^{14}C 標識位置

放射化学的純度；

比放射能；

供試動物：SD 系ラット、8 週齢、一群雌雄各 5 匹

試料の採取： ^{14}C - 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝（排泄及び分布）
(資料 No. MA-4 及び MA-5 の 168 時間暴露群) で得られた糞及び尿試料を使用した。尿及び糞試料は各採取時間にプールして使用した。プールの概略を下表に示す。

| 投与方法 | 投与量 | 試料 | 採取時間 | プール試料用に分取した量 |
|----------------------|------------------|----|----------------------|---|
| 単回投与 (資料 No.MA-4) | 5 及び 60 mg/kg | 尿 | 0-6、6-12、12-24、24-48 | 全量の 10% |
| | | 糞 | 0-12、12-24、24-48 | 全量の 20% |
| 反復投与 (資料 No.MA-5) | 5 及び 60 mg/kg | 尿 | 0-6、6-12、12-24、24-48 | 全量の 10% |
| | | 糞 | 0-12、12-24、24-48 | 雄の 24 時間及び 48 時間試料は全量の 10%、それ以外は全量の 20% |

分析方法：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

試験結果：

放射能の分布；結果を表 1 に示す。

投与された放射能の大部分は 48 時間以内に尿中 (51~62%) 及び糞中 (23~36%) に排泄された (表 1)。また、糞中放射能の大部分 (投与放射能の 19~28%) はアセトニトリル水溶液画分中に抽出され、結合残渣は投与放射能の僅か 4~8% であった。

表 1. 投与後 0-48 時間における尿及び糞中の放射能分布

| 投与群 | ¹⁴ C- 標識 | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|-------|-------|-------|-------------------|-------|-------|-------|
| | 単回投与 (資料 No.MA-4) | | | | 反復投与 (資料 No.MA-5) | | | |
| | 5 | | 60 | | 5 | | 60 | |
| 投与量 (mg/kg) | | | | | | | | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 合計 ¹⁴ C | | | | | | | | |
| 尿 | 57.98 | 58.55 | 50.61 | 55.12 | 57.40 | 61.80 | 57.40 | 60.40 |
| 糞 | 33.40 | 28.52 | 36.42 | 27.56 | 33.19 | 28.26 | 30.42 | 23.15 |
| 結合残留物* | 6.05 | 4.28 | 7.95 | 5.41 | 6.82 | 5.81 | 6.84 | 4.63 |
| 抽出画分* | 27.35 | 24.23 | 28.47 | 22.15 | 26.37 | 22.45 | 23.58 | 18.52 |
| 合計 | 91.38 | 87.07 | 87.03 | 82.63 | 90.59 | 90.06 | 87.82 | 83.55 |
| 同定された ¹⁴ C | | | | | | | | |
| 尿 | 41.59 | 57.16 | 39.77 | 50.46 | 41.08 | 61.80 | 39.66 | 58.31 |
| 糞 | 16.61 | 12.45 | 15.15 | 17.68 | 19.93 | 7.35 | 16.93 | 3.76 |
| 合計 | 58.20 | 69.61 | 54.92 | 68.14 | 61.01 | 69.15 | 56.59 | 62.07 |

* アセトニトリル水溶液 (アセトニトリル：水、3：1 v/v) 抽出による抽出残渣及び抽出画分

代謝物の分布及び同定；

(動物代謝)

表 2. 尿中における代謝物分布

[投与放射能%]

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | 性別 | 採取時間 (時間) | | | | | | 合計 ¹⁴ C | | |
|------|-------------|----|-----------|--|--|--|--|--|--------------------|-------|------|
| 単回投与 | 5 | 雄 | 6 | | | | | | 15.22 | | |
| | | | 12 | | | | | | 23.82 | | |
| | | | 24 | | | | | | 15.36 | | |
| | | | 48 | | | | | | 3.58 | | |
| | | | 合計 | | | | | | 57.98 | | |
| | | 雌 | 6 | | | | | | | 4.55 | |
| | | | 12 | | | | | | | 11.37 | |
| | | | 24 | | | | | | | 31.29 | |
| | | | 48 | | | | | | | 11.34 | |
| | | | 合計 | | | | | | | 58.55 | |
| | 60 | 雄 | 6 | | | | | | | 6.24 | |
| | | | 12 | | | | | | | 14.19 | |
| | | | 24 | | | | | | | 22.76 | |
| | | | 48 | | | | | | | 7.42 | |
| | | | 合計 | | | | | | | 50.61 | |
| | | 雌 | 6 | | | | | | | | 0.63 |
| 12 | | | | | | | | | | 3.67 | |
| 24 | | | | | | | | | | 18.36 | |
| 48 | | | | | | | | | | 32.46 | |
| 合計 | | | | | | | | | | 55.12 | |
| 反復投与 | 5 | 雄 | 6 | | | | | | | 22.4 | |
| | | | 12 | | | | | | | 23.8 | |
| | | | 24 | | | | | | | 7.6 | |
| | | | 48 | | | | | | | 3.6 | |
| | | | 合計 | | | | | | | 57.4 | |
| | | 雌 | 6 | | | | | | | | 16.4 |
| | | | 12 | | | | | | | | 15.8 |
| | | | 24 | | | | | | | | 19.2 |
| | | | 48 | | | | | | | | 10.4 |
| | | | 合計 | | | | | | | | 61.8 |
| | 60 | 雄 | 6 | | | | | | | | 18 |
| | | | 12 | | | | | | | | 15.4 |
| | | | 24 | | | | | | | | 17.8 |
| | | | 48 | | | | | | | | 6.2 |
| | | | 合計 | | | | | | | | 57.4 |
| | | 雌 | 6 | | | | | | | | 8.2 |
| 12 | | | | | | | | | | 11.8 | |
| 24 | | | | | | | | | | 24.2 | |
| 48 | | | | | | | | | | 16.2 | |
| 合計 | | | | | | | | | | 60.4 | |

(動物代謝)

表 3. 糞中における代謝物分布

[投与放射能%]

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | 性別 | 採取 時間 (時間) | テトラコ ゾール [A] | | | | | | | 合計 ¹⁴ C | |
|----------|----------------|----|------------------|--------------------|--|--|--|--|--|--|-----------------------|-------|
| 単回 投与 | 5 | 雄 | 12 | 0 | | | | | | | 4.77 | |
| | | | 24 | 0 | | | | | | | 22.41 | |
| | | | 48 | 0 | | | | | | | 6.22 | |
| | | | 合計 | 0 | | | | | | | 33.4 | |
| | | 雌 | 12 | 0 | | | | | | | | 0.01 |
| | | | 24 | 3.35 | | | | | | | | 18.49 |
| | 48 | | 0 | | | | | | | | 10.02 | |
| | 合計 | | 3.35 | | | | | | | | 28.52 | |
| | 60 | 雄 | 12 | 0.1 | | | | | | | | 1 |
| | | | 24 | 0 | | | | | | | | 24.89 |
| | | | 48 | 0 | | | | | | | | 10.53 |
| | | | 合計 | 0.1 | | | | | | | | 36.42 |
| 雌 | | 12 | 0 | | | | | | | | 0.12 | |
| | | 24 | 1.4 | | | | | | | | 8.03 | |
| | | 48 | 4.44 | | | | | | | | 19.41 | |
| | | 合計 | 5.84 | | | | | | | | 27.56 | |
| 反復 投与 | 5 | 雄 | 12 | 0 | | | | | | | 2.95 | |
| | | | 24 | 2.04 | | | | | | | | 23.04 |
| | | | 48 | 0 | | | | | | | | 7.2 |
| | | | 合計 | 2.04 | | | | | | | | 33.19 |
| | | 雌 | 12 | 0.33 | | | | | | | | 0.69 |
| | | | 24 | 1.45 | | | | | | | | 17.1 |
| | 48 | | 0 | | | | | | | | 10.47 | |
| | 合計 | | 1.78 | | | | | | | | 28.26 | |
| | 60 | 雄 | 12 | 0 | | | | | | | | 1.23 |
| | | | 24 | 0 | | | | | | | | 20.69 |
| | | | 48 | 0 | | | | | | | | 8.5 |
| | | | 合計 | 0 | | | | | | | | 30.42 |
| 雌 | | 12 | 0 | | | | | | | | 0.05 | |
| | | 24 | 2.63 | | | | | | | | 6.71 | |
| | | 48 | 0 | | | | | | | | 16.39 | |
| | | 合計 | 2.63 | | | | | | | | 23.15 | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

以上の同定及び分布結果に基づき、¹⁴C- 標識テトラコナゾールのラットにおける代謝経路は次のように推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

図. テトラコナゾールの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

1-15) ¹⁴C- 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝および代謝物の急性経口毒性に関する試験

(資料 No. MA-16)

試験機関：

[GLP 非対応] 代謝試験

報告書作成年：2000 年

a) ¹⁴C- 標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝 (報告書 A、B、C)

試験目的：

| 記号* | 名称 | 当該代謝物が確認された試験 (試験番号) |
|-----|----|----------------------|
| | | |
| | | |
| | | |

* [] 抄録中の代謝物記号、() 報告書中の代謝物記号

供試標識化合物：

* : ¹⁴C 標識位置

放射化学的純度；

比放射能；

供試動物：SD 系ラット、体重範囲 雄 241～355 g、雌 240～248 g、雌雄各 3 匹

試験方法：

投 与；非標識化合物と標識化合物の混合物を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して、1.25 mg/kg で強制経口投与した。

試料の採取及び分析；動物を代謝ケージに入れ、各試料を以下のように採取し、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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

尿試料：投与 0-8、8-24、24-48 及び 48-72 時間後に採取し、各採取時間の試料を同じ尿量でプールした。

糞試料：投与 0-24、24-48 及び 48-72 時間後に採取し、各採取時間の試料を同じ重量でプールし、プールした糞試料をメタノール-水 (1:1) で抽出した。

放射能の測定；尿試料及び糞抽出液は、液体シンチレーション計測 (LSC) により測定した。糞抽出残渣中の放射能はサンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC で測定した。

代謝物の解析；

試験結果：

放射能の分布；72 時間以内に排泄された放射能を次表に示す。

[投与放射能%]

| 試料 | 雄 | 雌 |
|-------|-------|-------|
| 尿 | 71.22 | 61.77 |
| 糞 | 18.60 | 26.26 |
| 排泄物合計 | 89.82 | 88.03 |

尿が主たる排泄経路であり、雄及び雌で投与放射能のそれぞれ 71.22 及び 61.77% が排泄された。

糞中放射能はメタノール-水でほぼ完全に抽出された(雄で 16.34%、雌で 21.63%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

代謝物の解析；

[投与放射能%]

| 化合物 | 尿 | | | | 糞 | |
|--------------|-------|------|-------|------|------|------|
| | 加水分解前 | | 加水分解後 | | 雄 | 雌 |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | | |
| テトラコナゾール [A] | 0.23 | 0.32 | 0.16 | 1.49 | 0.50 | 8.76 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

b)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(動物代謝)

c)

| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |