

14. 生体の機能に及ぼす影響

(1) 一般薬理試験

(毒性資料 No. 原体-31)

試験機関：

報告書作成年：1999年

検体の純度：

1) 中枢神経系に対する作用

(1) マウスにおける一般状態

供試動物：ICR系マウス雄（5週齢） 体重 30.1～32.8g、1群3匹

方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁して、0, 500, 1500 および 5000 mg/kg を経口投与した。投与 1, 2, 4, 6, 8 および 24 時間後に Irwin の多次元観察法に準じて一般状態を観察した。

<用量設定>

結果：主な結果を以下に示す。

投与量 (mg/kg)	結果
500	影響なし
1500	投与 1 時間後に自発運動量の軽度減少、眼裂の狭小および立毛がみられた。
5000	投与 1 時間後に立毛および閉眼が、投与 1 および 2 時間後に自発運動量の軽度減少と眼裂の狭小がみられた。

(2) マウスにおける睡眠延長作用

試験動物：ICR系マウス（雄） 5週齢、体重 28.8～34.8g、1群8匹

方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して、0, 500, 1500 および 5000 mg/kg を経口投与した。投与1時間後にヘキソバルビタール80mg/kgを腹腔内投与し、正向反射消失から回復までの時間を測定した。

<用量設定>

結果：いずれの用量でもヘキソバルビタール睡眠時間に対して影響はみられなかった。

(3)マウスにおける痙攣誘発作用 (電撃痙攣)

試験動物 : ICR系マウス (雄) 5週齢、体重 28.1~33.6g、1群10匹

方 法 : 検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して、0, 500, 1500および5000mg/kgを経口投与した。投与1時間後に角膜に痙攣誘発閾値よりやや低い電気刺激を与え、強直性屈曲、強直性伸展および間代性痙攣ならびに昏睡の発現を観察した。

<用量設定>

結 果 : いずれの用量においても、閾値下電気刺激による痙攣および昏睡の発現は認められなかった。

(4)ラットの正常体温に対する作用

試験動物 : Wistar系ラット (雄) 5週齢、体重 143.6~161.8g、1群6匹

方 法 : 検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して、0, 500, 1500および5000mg/kgを経口投与した。検体投与前、投与1, 8, 24および48時間後に直腸温を測定した。

<用量設定>

結 果 : いずれの用量においてもラットの体温に影響は認められなかった。

2) 循環器系に対する作用

(1)ラットの血圧及び心拍数に対する作用

試験動物 : Wistar系ラット (雄) 7週齢、体重 261.3~302.2g、1群6匹

方 法 : 検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して、0, 500, 1500および5000mg/kgを経口投与した。検体投与前、投与1, 8, 24及び48時間後にラット尾静脈圧測定装置で尾動脈収縮期血圧及び心拍数を測定した。

<用量設定>

結 果 : いずれの用量においてもラットの収縮期血圧及び心拍数に影響は認められなかった。

3) 自律神経系に対する作用

(1) ラットの瞳孔径に対する作用

試験動物 : Wistar 系ラット (雄) 6 週齢、体重 196.7~227.2 g、1 群 6 匹

方 法 : 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁して、0, 500, 1500 および 5000 mg/kg を経口投与した。検体投与前、投与 1, 8, 24 及び 48 時間後に実体顕微鏡で瞳孔径を測定した。

<用量設定>

結 果 : いずれの用量においてもラットの瞳孔径に影響は認められなかった。

4) 消化器系に対する作用

(1) マウスの腸管輸送能に対する作用

供試動物 : ICR 系マウス (雄) 5 週齢、体重 24.1~27.8 g、1 群 8 匹

方 法 : 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁して、0, 500, 1500 および 5000 mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後に 5%アラビアゴム液となるよう懸濁した 5%炭末液 0.2ml を経口投与した。30 分後に頸椎脱臼によりマウスを致死させ、腸管内の炭末輸送状態を観察した。腸管輸送能は十二指腸起始部から炭末の先端までの長さを測定し、小腸全長に対する炭末最先進部の移行率として表わし比較した。

<用量設定>

結 果 : いずれの用量でも腸管輸送能に影響はみられなかった。

5) 骨格筋に対する作用

(1) マウスの懸垂動作に対する作用

供試動物 : ICR 系マウス (雄) 5 週齢、体重 27.9~32.9 g、1 群 8 匹

方 法 : 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁して、0, 500, 1500 および 5000 mg/kg を経口投与した。検体投与前、投与 1, 2, 4 及び 24 時間後に測定を行い、懸垂能力を調査した。

<用量設定>

結 果 : いずれの用量においても懸垂動作に対する影響は認められなかった。

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

6) 血液に対する作用

(1) 血液凝固に対する作用

供試動物 : Wistar 系ラット (雄) 5 週齢、体重 247.7~279.6 g、1 群 6 匹

方 法 : 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁して、0, 500, 1500 および 5000 mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後にペントバルビタール麻酔下に後大静脈から採血し、その血漿を用いて、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

<用量設定>

結 果 : いずれの用量においても血液凝固に対する影響は認められなかった。

(2) 溶血作用

供試動物 : Wistar 系ラット (雄) 5 週齢、体重 247.7~279.6 g、1 群 6 匹

方 法 : 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁して、0, 500, 1500 および 5000 mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後にペントバルビタール麻酔下に後大静脈から採血し、その血漿を用いて、波長 540nm における吸光度を測定した。

<用量設定>

結 果 : いずれの用量においても溶血作用は認められなかった。

これらのことから、本剤は 1500mg/kg 以上の投与により、弱い自発運動抑制などの症状がみられたのみであり、循環器系、自律神経系、消化器系、骨格筋系および血液系には明らかな影響を及ぼさなかったことから、生体機能に及ぼす影響は弱いと考えられる。

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

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中 枢 神 経 系	一般状態 Irwin法 (マウス)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 3	1500	500	自発運動の抑制、 眼裂の狭小、 立毛、閉眼
	睡眠時間 (マウス)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 8	—	5000	影響なし
	痙攣誘発作用 (電撃) (マウス)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 10	—	5000	影響なし
	正常体温 (ラット)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 6	—	5000	影響なし
循 環 器 系	血 圧 (ラット)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 6	—	5000	影響なし
	心拍数 (ラット)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 6	—	5000	影響なし
自 律 神 経 系	瞳孔径 (ラット)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 6	—	5000	影響なし
消 化 器 系	腸管輸送能 (マウス)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 8	—	5000	影響なし
骨 格 筋	懸垂動作 (マウス)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 8	—	5000	影響なし
血 液	血液凝固能 (ラット)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 6	—	5000	影響なし
	溶血性 (ラット)	経口 (CMC) 0, 500, 1500, 5000	雄 6	—	5000	影響なし

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

15. その他

ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験

(資料 No. 原体-36)

試験機関：

報告書作成年：2012 年[GLP 対応]

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley Cr1:CD(SD)系ラット、雄 1 群各 10 匹

投与開始時 約 7 週齢、体重 248～319g

投与方法：検体を 0(対照群)、200、1000 および 4000 ppm の濃度で飼料に混入し 28 日間にわたり随時摂食させた。

陽性対照群にはシクロホスファミドを滅菌水に溶解して 3.5mg/kg/日で 28 日間強制経口投与した。投与液量は 5mL/kg とした。

用量の選択根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；全動物について毎日 2 回(週末および休日は 1 回)、死亡および瀕死状態について確認し、一般状態については少なくとも毎日 1 回観察した。詳細な身体検査は少なくとも週 1 回実施した。

検体投与に起因した一般症状および死亡はいずれの群でも認められなかった。

体重；全動物の体重を、投与前、投与開始日、投与期間中週 1 回、および剖検前に測定した。

4000ppm 群では、第 1 週に平均体重増加量が対照群を統計学的に有意に 65% 下回り ($p \leq 0.01$, Dunnett test)、試験期間を通して有意に低下したままであった。その結果、平均体重も対照群を 8～10% 下回った ($p < 0.05$ または $p \leq 0.01$, Dunnett test)。1000 および 200ppm 群では投与による体重へ

の影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定した。

4000ppm 群において、第 1 週目の摂餌量が対照群を約 31% ($p \leq 0.01$ 、Dunnett test) 下回り、その後は約 8~15% 下回った。1000 および 200ppm 群では、投与による摂餌量への影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中における平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 1 検体摂取量

用量 (ppm)	200	1000	4000
検体摂取量 (mg/kg/日)	14.2	70.5	263

免疫毒性；投与 26 日後に、羊赤血球 (SRBC) の PBS 溶液 (5.0×10^9 細胞/mL) を 0.5mL/動物の用量で全動物に静注し、免疫性を付与した。SRBC 投与 4 日後 (検体投与 30 日後) に、全動物の眼窩後静脈叢から採血し、血清を得た。血清中の SRBC 特異的 IgM を ELISA 法により測定した。

各群における SRBC 特異的 IgM 濃度を下表に示す。

SRBC 特異的 IgM 濃度は、個体別の変動が対照群、検体処理群共に大きかったものの対照群の平均濃度は高く、試験動物の SRBC に対する感受性が確認された。

検体処理群では SRBC 特異的 IgM 濃度に意義のある変化は認められなかった。対照群と比較して 4000ppm 群では増加し、200ppm 群では低下したが、これらの差は統計学的に有意ではなく、また用量一貫性もなかった。一方、シクロホスファミドは顕著に SRBC 特異的 IgM 濃度を低下させた。

表 2 平均 SRBC 特異的 IgM 濃度 (u/mL)

対照群	検体			シクロホスファミド [*] 3.5mg/kg/日
	200 ppm	1000 ppm	4000 ppm	
4742 (±3126)	2688 (±2899)	4985 (±10855)	6005 (±5296)	475** (±1013)

** : $p < 0.01$ (Mann-Whitney U-test)

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

剖検および臓器重量；投与 30 日後に、全動物の主要臓器、組織および体腔について剖検を行った。脾臓および胸腺重量を測定し、対体重比を算出した。各群の最終体重および臓器重量の対照群に対する割合を次表に示す。

4000ppm 群では最終体重が対照群と比較して統計学的に有意に減少した。投与に関連した臓器重量の変化は認められなかった。一方、シクロホスファミドは最終体重が約 5%減少し（統計学的に有意でない）、脾臓重量が統計学的に有意に低下した。

表 3 臓器重量

試験群	検体			シクロホスファミド 3.5mg/kg/日
	200 ppm	1000 ppm	4000 ppm	
最終体重			90 ↓	95
脾臓	実重量			↓ 72
	対体重比			↓ 75

検体 ↓ : p<0.05 (Dunnett test)

シクロホスファミド ⇕ : p<0.01 (T-test)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

脾臓および胸腺で認められた肉眼的変化を次表に示す。

検体投与群において、投与に関連した変化は認められなかった。

一方、シクロホスファミド投与群では、脾臓および胸腺の萎縮/小型化が認められた。

表 4 脾臓および胸腺における肉眼的変化

試験群	対照群	検体			シクロホスファミド 3.5mg/kg/日	
		200 ppm	1000 ppm	4000 ppm		
検査動物数	10	10	10	10	10	
脾臓	萎縮/小型化	0	0	0	1	5**
胸腺	萎縮/小型化	0	0	0	1	2

* : p<0.05 (Fisher's exact test, 申請者の計算による)

以上の結果から、4000ppm 群において、体重増加抑制および摂餌量の減少が認められた。SRBC による免疫性を付与後、28 日間 4000ppm(263 mg/kg/日)まで投与しても免疫学的 IgM 反応への影響は認められなかったことから、検体の免疫毒性はないものと考えられた。

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

2 原体混剤物及び代謝物の毒性

以下の原体混剤物及び代謝物について、ラットにおける急性経口試験及び復帰変異原試験を行った。

記号	一般名または 略称	化学名	構造式	由来

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

(1) 急性経口毒性

のラットを用いた急性経口毒性試験

()

(毒性資料 No. 原体-32)

試験機関：

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物： Tif:RAI f(SPF)系ラット、1群雌雄各5匹
試験開始時体重；181~213g

観察期間： 14日間観察

試験方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロースを含む0.1%水溶性ポリソルベート80に懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。投与量はOECD 401ガイドラインに従って2000mg/kgに設定した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。
体重は投与時、投与後7及び14日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状、体重変化並びに剖検所見について、特記すべき変化は認められなかった。

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

(2) 細菌を用いた復帰変異試験

の細菌を用いた復帰変異試験

()

(毒性資料 No. 原体-34)

試験機関 :

報告書作成年 : 1997 年

[GLP 対応]

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。ただし、代謝活性化系存在下の確認試験はプレインキュベーション法で行った。検体は DMSO に溶解させた。TA100 株および WP2 *uvrA* を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下で 20.58~5000 μ g/プレート の 6 濃度で予備試験を実施した。その結果、復帰変異コロニー数の減少は認められなかった。本試験の最高濃度を 5000 μ g/プレート とし、公比 2 で希釈した 5 濃度について実施した。

結 果 : 結果の表は次頁に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの菌株および濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

代謝活性化系の存在下では 5000 μ g/プレート で、非存在下では 2500 および 5000 μ g/プレートの濃度で検体の沈殿が観察された。

一方、陽性対照として用いた 2-AA, 9-AA, CPA, NaN₃, 4-NQO, MC 及び 2-NF では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、 は代謝活性化系の存在下及び非存在下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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

表1 本試験の結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	22	98	292	11	20	9
			26 (23)	81 (90)	300 (292)	14 (12)	26 (23)	4 (7)
			20	92	285	11	22	7
	312.5	-	26	98	312	8	26	6
			20 (22)	97 (95)	292 (300)	16 (14)	20 (23)	7 (6)
	625	-	19	90	295	18	24	5
			24	116	295	18	21	5
	1250	-	17 (21)	99 (109)	314 (309)	13 (17)	20 (20)	5 (5)
			22	113	317	20	18	5
	2500	-	15	104	318	9	18	7
			21 (18)	115 (106)	319 (317)	14 (11)	23 (22)	11 (9)
	5000	-	19	99	314	11	25	8
			23	108	271	13	21	10
	-	-	30 (25)	93 (105)	292 (280)	19 (14)	26 (23)	8 (8)
			22	114	277	10	22	5
	-	-	19	98	292	14	19	8
			18 (19)	105 (100)	276 (279)	16 (14)	22 (19)	7 (6)
溶媒対照 (DMSO)	-	+	21	97	270	13	17	3
			28	103	330	16	26	6
	312.5	+	18	104	301	13	30	14
			21 (22)	95 (101)	315 (315)	14 (14)	31 (29)	7 (9)
	625	+	25	104	301	18	26	6
			20 (24)	120 (106)	280 (295)	14 (17)	28 (28)	7 (7)
	1250	+	26	93	305	18	31	9
			23	116	271	21	27	14
	2500	+	21 (22)	84 (101)	343 (311)	18 (18)	40 (33)	6 (9)
			22	102	319	14	32	6
	5000	+	21	122	315	13	36	8
			24 (21)	105 (116)	343 (329)	18 (18)	41 (36)	9 (10)
	-	-	19	122	328	22	30	14
			26	98	391	14	24	13
	-	-	18 (22)	117 (109)	367 (378)	17 (17)	29 (30)	15 (14)
			22	111	375	21	37	14
	-	-	24	108	392	15	26	14
			18 (19)	102 (102)	372 (381)	20 (18)	40 (28)	9 (11)
	-	-	15	97	380	19	19	10
			名称	4-NQO	NaN ₃	MC	NaN ₃	2-NF
陽性対照	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	-	2	2	0.5	2	5	80
	コロニー数/ プレート	-	420 504 (466) 473	1106 1123 (1146) 1208	1025 1123 (1098) 1145	579 649 (639) 689	257 245 (248) 241	1291 1339 (1325) 1346
	名称	+	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	+	20	1.5	4	200	1.5	1.5
	コロニー数/ プレート	+	1204 1147 (1140) 1070	1849 2069 (1823) 1552	2308 2160 (2288) 2395	381 412 (368) 312	906 1046 (911) 782	241 266 (249) 239

() 内は各プレートの平均値
 4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド
 NaN₃ : アジ化ナトリウム
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 MC : マイトマイシン-C
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン
 CPA : シクロホスファミド

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

表 2 確認試験の結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	25	206	265	15	28	6
			32 (30)	216 (201)	312 (298)	15 (17)	24 (25)	9 (8)
			32	180	317	21	23	8
	312.5	-	24	189	302	24	30	7
			29 (25)	197 (199)	315 (313)	15 (21)	28 (27)	9 (8)
	625	-	21	211	321	24	22	8
			28	194	317	12	26	12
	1250	-	31 (27)	161 (181)	307 (313)	13 (15)	21 (24)	6 (8)
			21	188	315	19	26	7
	2500	-	40	172	292	15	29	7
			19 (28)	161 (167)	272 (283)	22 (18)	25 (25)	8 (7)
	5000	-	25	168	285	16	21	6
			38	181	336	22	28	9
	-	21 (27)	201 (202)	315 (323)	20 (17)	27 (28)	6 (6)	
		21	223	317	10	29	4	
	-	-	31	244	303	18	27	8
			29 (27)	237 (239)	285 (298)	25 (18)	22 (26)	5 (6)
	-	-	21	236	305	10	29	4
			23	123	315	16	40	6
溶媒対照 (DMSO)	-	+	27 (27)	129 (133)	272 (297)	13 (15)	28 (33)	11 (9)
			30	146	303	17	32	11
	312.5	+	34	129	296	13	27	5
			21 (26)	144 (136)	285 (285)	15 (14)	40 (31)	9 (7)
	625	+	24	136	273	15	27	8
			32	123	271	16	33	10
	1250	+	30 (31)	137 (129)	284 (296)	7 (12)	27 (29)	7 (8)
			31	127	333	12	28	7
	2500	+	20	121	290	12	21	5
			15 (21)	133 (133)	276 (282)	8 (10)	36 (29)	8 (8)
	5000	+	29	146	280	10	29	10
			15	145	307	14	32	7
	-	+	30 (24)	151 (144)	301 (310)	11 (14)	33 (32)	12 (11)
			26	135	321	16	31	13
	-	+	27	124	289	14	29	11
			30 (30)	132 (133)	293 (275)	10 (12)	29 (29)	10 (9)
	-	+	32	144	242	11	30	6
			名称	4-NQO	NaN ₃	MC	NaN ₃	2-NF
陽性対照	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	-	2	2	0.5	2	5	80
	コロニー数/ プレート	-	926	1109	1290	592	254	1793
			1203 (1101)	1074 (1096)	1048 (1241)	674 (612)	288 (286)	2119 (1906)
陽性対照	名称	+	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	+	20	1.5	4	200	1.5	1.5
	コロニー数/ プレート	+	618	669	2140	268	615	159
			5411 (2253)	1159 (821)	2149 (2089)	354 (299)	549 (620)	146 (148)
			729	634	1977	276	697	139

() 内は各プレートの平均値
 4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド
 NaN₃ : アジ化ナトリウム
 2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン
 CPA : シクロホスファミド

(3) 急性経口毒性

のラットを用いた急性経口毒性試験

()

(毒性資料 No. 原体-33)

試験機関：

報告書作成年：1997年

[GLP 対応]

検体の純度：

供試動物： Wistar Han 系ラット、1群雌雄各5匹

試験開始時体重；168～236g

観察期間： 14日間観察

試験方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロースを含む0.1%水溶性ポリソルベート80に懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。投与量はOECD 401ガイドラインに従って2000mg/kgに設定した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。

体重は投与時、投与後7及び14日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状、体重変化並びに剖検所見について、特記すべき変化は認められなかった。

(毒性資料 No. 原体-35)

(4) 細菌を用いた復帰変異試験

の細菌を用いた復帰変異試験

()

試験機関：

報告書作成年：1997年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。ただし、代謝活性化系存在下の確認試験はプレインキュベーション法で行った。検体はアセトニトリルに溶解させた。

用量設定根拠：

試験結果： 結果の表は次頁に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの菌株および濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-AA, 9-AA, CPA, NaN_3 , 4-NQO, MC 及び 2-NF では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、 は代謝活性化系の存在下及び非存在下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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

表1 本試験の結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (7セトニル)	-	-	33	182	284	15	24	10
			32 (35)	181 (182)	249 (288)	13 (13)	15 (22)	6 (8)
			41	184	331	10	26	7
	312.5	-	40	146	297	16	30	5
			33 (35)	189 (160)	222 (274)	17 (13)	28 (25)	8 (8)
			41	145	302	7	17	11
	625	-	28	160	281	15	28	4
			27 (27)	157 (162)	307 (310)	17 (14)	26 (25)	11 (9)
			26	170	343	9	21	12
	1250	-	31	144	332	8	28	10
			26 (31)	168 (166)	336 (330)	9 (10)	18 (21)	8 (9)
			37	185	321	13	18	10
	2500	-	32	147	301	14	21	5
			45 (35)	162 (164)	369 (354)	11 (13)	30 (25)	4 (4)
			28	182	391	14	24	3
	5000	-	21	149	344	14	18	7
			29 (29)	113 (140)	294 (337)	17 (14)	27 (20)	6 (7)
			36	158	376	11	15	9
溶媒対照 (7セトニル)	-	+	37	152	257	18	32	10
			27 (35)	172 (170)	281 (286)	12 (15)	26 (28)	12 (11)
			40	187	320	16	25	11
	312.5	+	37	184	244	15	36	9
			37 (34)	168 (168)	307 (280)	17 (15)	24 (31)	6 (8)
			28	152	288	13	32	9
	625	+	39	190	313	15	31	8
			33 (36)	163 (171)	294 (312)	20 (19)	31 (30)	12 (11)
			37	161	329	21	29	13
	1250	+	43	150	369	20	31	17
			36 (36)	145 (152)	365 (365)	19 (20)	26 (31)	12 (12)
			30	162	361	21	36	7
	2500	+	38	151	387	15	30	8
			31 (30)	153 (154)	422 (407)	14 (15)	28 (28)	13 (10)
			28	158	413	16	26	9
	5000	+	31	148	416	14	36	11
			24 (31)	148 (147)	415 (407)	21 (17)	38 (31)	13 (11)
			37	145	389	15	20	9
陽性対照	名称	-	4-NQO	NaN ₃	MC	NaN ₃	2-NF	9-AA
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	-	2	2	0.5	2	5	80
	コロニー数/ プレート	-	1180 1297 (1284) 1374	1280 1362 (1333) 1358	1287 1369 (1350) 1395	854 945 (930) 992	271 321 (299) 304	1854 1897 (1778) 1562
	名称	+	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	+	20	1.5	4	200	1.5	1.5
	コロニー数/ プレート	+	1209 1285 (1204) 1117	2388 2306 (2286) 2164	1634 1711 (1559) 1332	388 439 (377) 304	931 1015 (949) 901	196 219 (214) 228

() 内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

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

表2 確認試験の結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート							
			塩基対置換型			フレームシフト型				
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537		
溶媒対照 (7セット/プレート)	—	—	25 15 (19) 18	73 71 (79) 92	300 273 (271) 241	12 11 (13) 15	18 13 (16) 16	6 8 (8) 9		
	312.5	—	15 14 (15) 16	97 78 (82) 71	290 249 (269) 267	14 22 (16) 12	11 20 (14) 12	4 5 (5) 6		
			625	—	17 18 (17) 17	62 86 (72) 68	254 249 (266) 296	13 8 (9) 6	21 20 (18) 14	4 6 (5) 4
					1250	—	11 15 (13) 13	75 65 (73) 79	269 277 (283) 303	14 16 (12) 6
	2500	—	15 10 (13) 15	85 64 (73) 69			272 315 (293) 291	16 12 (12) 9	13 10 (11) 10	9 7 (7) 5
			5000	—	16 12 (15) 18	75 81 (76) 73	302 218 (263) 268	10 8 (10) 11	13 14 (12) 9	7 3 (4) 2
溶媒対照 (7セット/プレート)	—	+			20 17 (21) 25	93 88 (94) 101	237 317 (281) 289	13 16 (14) 12	24 21 (21) 19	7 5 (7) 8
	312.5	+	18 22 (20) 19	79 87 (84) 86	288 273 (284) 290	16 11 (14) 16	20 18 (22) 27	10 9 (9) 8		
			625	+	18 19 (20) 22	84 78 (80) 77	241 266 (255) 258	14 17 (14) 12	19 16 (17) 17	6 11 (7) 5
					1250	+	18 21 (19) 19	57 81 (66) 60	289 281 (292) 307	12 15 (13) 13
	2500	+	26 19 (23) 23	81 66 (71) 65			193 285 (234) 224	12 10 (11) 12	18 30 (22) 19	5 4 (6) 8
			5000	+	20 28 (23) 21	55 45 (55) 64	229 256 (229) 201	14 10 (13) 14	21 21 (20) 17	6 7 (8) 10
名称	—	4-NQO			NaN ₃	MC	NaN ₃	2-NF	9-AA	
濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	—	2	2	0.5	2	5	80			
コロニー数/ プレート	—	1045 1264 (1178) 1226	947 954 (984) 1052	1198 1243 (1243) 1288	601 614 (591) 558	381 332 (346) 324	1903 1971 (2062) 2312			
名称	+	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA			
濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	+	20	1.5	4	200	1.5	1.5			
コロニー数/ プレート	+	501 677 (574) 545	928 1310 (1032) 857	585 487 (531) 521	518 444 (487) 500	1336 1064 (1173) 1120	172 148 (184) 233			

() 内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

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

3. 製剤毒性

(1) 急性毒性

25%フロアブルのラットを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-1)

試験機関：

報告書作成年：1999年 [GLP 対応]

検体の純度：25%フロアブル

[組成] トリフロキシストロビン；25%
界面活性剤、鋳物質微粉等；75%

供試動物：Cr1:CD(SD) IGS BR系ラット(8~12週齢)、1群雌雄各5匹
試験開始時体重；雄 225~270g、雌 220~248g

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を1夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。
体重は投与時、投与後7及び14日目に測定し、死亡動物及び試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雄：症状発現；1時間後 症状消失；4日後 雌：症状発現；1時間後 症状消失；3日後
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状として、うずくまり及び下痢が認められた。
体重変化および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

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

25%フロアブルのマウスを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-2)

試験機関:

報告書作成年:1999年 [GLP 対応]

検体の純度: 25%フロアブル

[組成] トリフロキシストロピン; 25%
界面活性剤、鉍物質微粉等; 75%

供試動物 : Cr1:CD(ICR) BR系マウス (6~8 週齢), 1 群雌雄各 5 匹
開始時体重; 雄 23~26 g, 雌 20~21 g

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、1 夜絶食させた動物に 1 回強制経口投与した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与時、投与後 7 及び 14 日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状、体重変化並びに剖検所見について、特記すべき変化は認められなかった。

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

25%フロアブルのラットを用いた急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-3)

試験機関:

報告書作成年: 1999年 [GLP 対応]

検体の純度: 25%フロアブル

[組成] トリフロキシストロビン; 25%
界面活性剤、鋳物質微粉等; 75%

供試動物 : Cr1:CD(SD)IGS BR系ラット (8~12週齢), 1群雌雄各5匹
開始時体重; 雄 212~232g, 雌 200~220g

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を刈毛した背部皮膚に検体24時間貼付した。貼付除去後、適用部位を清拭した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与時、投与後7および14日目に測定し、試験終了時に全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状、体重並びに適用部位の皮膚を含めた剖検所見について、特記すべき変化は認められなかった。

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

25%フロアブルのラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-4)

試験成績の提出除外

本薬についての吸入毒性試験成績は、「「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用について」の「第4 試験成績の提出の除外について」(2)③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬である。

このようなことから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

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

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性

25%フロアブルのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-5)

試験機関 :

報告書作成年:1999年 [GLP 対応]

検体の純度:25%フロアブル

[組成] トリフロキシストロピン;25%
界面活性剤、鉱物質微粉等;75%

供試動物 : ニュージールランドホワイト種ウサギ (12~16 週齢)、体重 2.79~3.05kg、
雄 6 匹

観察期間 : 3 日間観察

投与方法 : 検体 0.5ml を 2.5×2.5 cm の綿ガーゼに塗布し、投与 1 日前に刈毛した動物背部に貼付した。貼付 4 時間後、ガーゼを除去し、付着した検体を蒸留水で拭き取った。

観察項目 : 検体除去 1、24、48 及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化を観察し、Draize の評価方法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			0.5 時間	24 時間	48 時間	72 時間
雄1	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雄2	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雄3	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雄4	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雄5	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雄6	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	6	5	3	0
	浮腫	24	1	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1	0.83	0.5	0
	浮腫	4	0.17	0	0	0

極軽度な皮膚刺激性が認められたが、72 時間後までに消失した。全観察時点の紅斑・痂皮および浮腫の評点を合計し、4で除したものの平均値である皮膚一次刺激指数は 0.4 であった。

以上の結果から、皮膚一次刺激指数は 0.4 となり、本剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

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

(毒性資料 No. 製剤-6)

25%フロアブルのウサギを用いた眼一次刺激性試験

試験機関 :

報告書作成年:1999年 [GLP 対応]

検体の純度:25%フロアブル

[組成] トリフロキシストロビン;25%

界面活性剤、鋳物質微粉等;75%

供試動物 :ニュージーランドホワイト種ウサギ(12~16 週齢)、体重 2.42~2.71kg、
雄 6 匹

観察期間 :3 日間観察

投与方法 :検体 0.1ml を右眼に点眼し、適用後検体のこぼれを防ぐため約 1 秒間閉眼させた。なお、左眼は無処置対照とした。

観察項目 :投与 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果:観察した刺激性変化の評価を表 1 に示した。

虹彩の炎症及び中等度の結膜に対する刺激性が認められたが、72 時間までに消失した。

以上の結果から、Kay J.H.と Calandra J.C.による分類法の修正版に基づき検体はウサギの眼に対して、軽度の刺激性物質として分類された。

表 1 刺激性変化

項 目		最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			範 囲	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	2	1	0
			浮 腫	4	2	1	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			範 囲	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	1	1	0
			浮 腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			範 囲	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	1	1	0
			浮 腫	4	1	1	1	0
			分泌物	3	1	1	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			範 囲	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	1	0	0
			浮 腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	
		範 囲	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	1	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	2	2	1	0	
		浮 腫	4	2	1	1	0	
		分泌物	3	1	1	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	
		範 囲	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	2	1	0	0	
		浮 腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	0	0	
平均 合計 ^a			110	9.8	5.0	2.0	0	

a: (角膜混濁程度x混濁範囲)x5+(虹彩x5)+(結膜発赤+浮腫+分泌物)x2

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

(3) 皮膚感作性

25%フロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験(Buehler 法)

(毒性資料 No. 製剤-7)

試験機関:

報告書作成年: 1999年 [GLP 対応]

検体の純度: 25%フロアブル

[組成] トリフロキシストロビン; 25%
界面活性剤、鉍物質微粉等; 75%

供試動物: Dunkin-Hartley 系アルビノモルモット(雄), 開始時体重 300~367 g
対照群 10 匹, 投与群 20 匹

観察期間: 48 時間観察

試験方法: Buehler 法

投与量設定根拠:

感作誘導=検体原液(100%)、並びに検体の 25, 50 および 75%水溶液(v/v)を 6 時間閉塞暴露終了後、軽度から中等度の皮膚刺激性のみを生じさせた最高懸濁濃度の 100%を感作誘導時の濃度とした。

感作誘発=検体の 100%および 75%水溶液(v/v)を 0 日、7 日および 14 日目に投与し、皮膚刺激性を示さなかった最高濃度の 100%およびそれより 1 段階低い濃度である 75%を誘発時の濃度とした。

感作誘導:

検体を吸湿性リント布に塗布し、剃毛した左側腹部に 6 時間閉塞貼付した。この感作手順は 7 日および 14 日目にも繰り返した。また、非感作群には同様の手順で蒸留水を処理した。

感作誘発:

最終感作誘導の 14 日後に検体(100%)及び 75%水溶液(v/v)を吸湿性リント布に塗布し、剃毛した右側腹部に 6 時間閉塞貼付した。リント布を除去し、蒸留水で投与部位を洗浄した。なお、陽性対照として DNCB を用いた。

観察:

感作誘発の 24 時間および 48 時間後に、皮膚反応を評価した。
試験開始時および終了時に体重測定を実施した。

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

結 果 :

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	供試動物数	感作反応動物数												陽性率 (%)		
				惹起後 48 時間						惹起後 72 時間						48 時間	72 時間	
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計			
				0	1	2	3	4		0	1	2	3	4				
検体	100	100	19	紅斑	19	0	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0	0/19	0	0
		75	19	浮腫	19	0	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0	0/19	0	0
	0	100	20	紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
		75	20	浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
陽性対照 ^a	0.5	0.05	10	紅斑	0	9	1	0	0	10/10	0	9	1	0	0	10/10	100	100
				浮腫	8	2	0	0	0		4	6	0	0	0			
	0.025	10	紅斑	0	10	0	0	0	10/10	0	10	0	0	0	10/10	100	100	
			浮腫	8	2	0	0	0		10	0	0	0	0				
	0	0.05	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0			
0.025	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0		
		浮腫	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0					

a : 陽性対照物質 : DCNB (無水エタノール希釈液)。

検体感作群および非感作群において、いずれの観察時においても皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群での陽性率は 100% あった。

体重には異常は認められなかった。

以上の結果より、検体はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断された。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

〈代謝分解試験一覧表〉

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁																																																																																																
	吸収、排泄および分布	ラット	単回経口投与低用量(0.5 mg/kg) 単回経口投与高用量(100 mg/kg) 低用量反復投与(0.5 mg/kg) 血液、吸収排泄、組織内分布： 1 群雌雄各 5 匹 組織内分布：雌雄各 12 匹 胆汁排泄 1 群雌雄 4~6 匹	(1996 年)																																																																																																	
	<p>【結果】 結果の概要を以下に示した。 Cmax は、低用量、高用量ともに投与後 12~24 時間に認められた。雌での消失が雄よりも速やかであった(低用量での Tcmax/2：雄 48h、雌 23h、高用量での Tcmax/2：雄 50~67h、雌 44~52h)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">標識位置</th> <th colspan="2">低単回</th> <th colspan="2">高単回</th> <th colspan="2">高単回</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血中濃度</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tcmax (h)</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>24</td> <td>12</td> <td>24</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Cmax (ppm)</td> <td>0.07</td> <td>0.07</td> <td>9.34</td> <td>6.52</td> <td>6.09</td> <td>5.94</td> </tr> <tr> <td>Tcmax/2 (h)</td> <td>48</td> <td>23</td> <td>50</td> <td>44</td> <td>67</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>AUC (0-48) mg·h/g</td> <td>2.7</td> <td>1.6</td> <td>334.6</td> <td>214.3</td> <td>229.7</td> <td>214.8</td> </tr> <tr> <td>AUC (0-96) mg·h/g</td> <td>3.8</td> <td>2.3</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>375.1</td> <td>331.6</td> </tr> </tbody> </table>					標識位置	低単回		高単回		高単回		雄	雌	雄	雌	雄	雌	血中濃度							Tcmax (h)	12	12	24	12	24	12	Cmax (ppm)	0.07	0.07	9.34	6.52	6.09	5.94	Tcmax/2 (h)	48	23	50	44	67	52	AUC (0-48) mg·h/g	2.7	1.6	334.6	214.3	229.7	214.8	AUC (0-96) mg·h/g	3.8	2.3	—	—	375.1	331.6																																									
標識位置	低単回		高単回		高単回																																																																																																
	雄	雌	雄	雌	雄	雌																																																																																															
血中濃度																																																																																																					
Tcmax (h)	12	12	24	12	24	12																																																																																															
Cmax (ppm)	0.07	0.07	9.34	6.52	6.09	5.94																																																																																															
Tcmax/2 (h)	48	23	50	44	67	52																																																																																															
AUC (0-48) mg·h/g	2.7	1.6	334.6	214.3	229.7	214.8																																																																																															
AUC (0-96) mg·h/g	3.8	2.3	—	—	375.1	331.6																																																																																															
運命 1 GLP	<p>トリフロキシストロビン 48 時間後に投与量の 85~96%が排泄され、7 日後にはほとんど完全に排泄された。投与量、反復投与とは無関係であったが、雌雄で排泄経路に違いがみられ、雌では雄の 2 倍量を尿で排泄した。胆汁排泄が主な排泄経路であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">排泄率% (0~168 時間)</th> <th colspan="2">低単回</th> <th colspan="2">低反復</th> <th colspan="2">高単回</th> <th>低単</th> <th>高単</th> <th>低単</th> <th>高単</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>18.8</td> <td>35.2</td> <td>18.4</td> <td>41.7</td> <td>12.1</td> <td>26.6</td> <td>12.2</td> <td>4.1</td> <td>14.6</td> <td>6.1</td> </tr> <tr> <td>胆汁*</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>41.0</td> <td>34.7</td> <td>46.5</td> <td>19.1</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>79.4</td> <td>63.3</td> <td>79.3</td> <td>56.0</td> <td>82.1</td> <td>64.2</td> <td>27.3</td> <td>44.2</td> <td>14.6</td> <td>29.1</td> </tr> <tr> <td>呼気</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td><0.01</td> <td><0.01</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>98.4</td> <td>98.9</td> <td>97.9</td> <td>98.0</td> <td>94.4</td> <td>91.2</td> <td>81.6</td> <td>88.4</td> <td>76.7</td> <td>64.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：胆汁 (0~48 時間)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">排泄率% (0~168 時間)</th> <th colspan="2">高単回</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>9.6</td> <td>26.8</td> </tr> <tr> <td>胆汁*</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>84.0</td> <td>66.4</td> </tr> <tr> <td>呼気</td> <td>0.08</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>94.1</td> <td>94.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：胆汁 (0~48 時間)</p> <p>低用量単回投与 7 日後の組織残留は非常に低く最大は雌の腎の 0.013ppm であった。反復投与の残留は単回投与と同様であった。高用量単回投与での組織残留は低用量と比較して高く、全体的に雄よりも雌で高かった。</p>					排泄率% (0~168 時間)	低単回		低反復		高単回		低単	高単	低単	高単	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	尿	18.8	35.2	18.4	41.7	12.1	26.6	12.2	4.1	14.6	6.1	胆汁*	—	—	—	—	—	—	41.0	34.7	46.5	19.1	糞	79.4	63.3	79.3	56.0	82.1	64.2	27.3	44.2	14.6	29.1	呼気	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—	—	—	計	98.4	98.9	97.9	98.0	94.4	91.2	81.6	88.4	76.7	64.8	排泄率% (0~168 時間)	高単回		雄	雌	尿	9.6	26.8	胆汁*	—	—	糞	84.0	66.4	呼気	0.08	0.05	計	94.1	94.0
排泄率% (0~168 時間)	低単回		低反復		高単回		低単	高単	低単	高単																																																																																											
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌																																																																																											
尿	18.8	35.2	18.4	41.7	12.1	26.6	12.2	4.1	14.6	6.1																																																																																											
胆汁*	—	—	—	—	—	—	41.0	34.7	46.5	19.1																																																																																											
糞	79.4	63.3	79.3	56.0	82.1	64.2	27.3	44.2	14.6	29.1																																																																																											
呼気	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—	—	—																																																																																											
計	98.4	98.9	97.9	98.0	94.4	91.2	81.6	88.4	76.7	64.8																																																																																											
排泄率% (0~168 時間)	高単回																																																																																																				
	雄	雌																																																																																																			
尿	9.6	26.8																																																																																																			
胆汁*	—	—																																																																																																			
糞	84.0	66.4																																																																																																			
呼気	0.08	0.05																																																																																																			
計	94.1	94.0																																																																																																			
					運命 22																																																																																																

資料 No.	試験の種類	供 試 動物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁																				
	吸収、排泄および分布 (追加試験)	ラット	単回経口投与低用量(0.5 mg/kg) 単回経口投与高用量(100 mg/kg) 血液、吸収排泄、組織内分布： 1群雌雄各 5 匹 組織内分布：雌雄各 12 匹 胆汁排泄 1群雌 5 匹	(1997 年)																					
運命 2 GLP	[結果] 結果の概要を以下に示した。 Cmax は、投与 12 時間に認められた。半減期は雌雄とも 40 時間であり消失は緩やかであった。																								
	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">血中濃度</th> <th colspan="2">低単回</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tcmax (h)</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Cmax (ppm)</td> <td>0.09</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>Tcmax/2 (h)</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>AUC (0-48) mg·h/g</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>AUC (0-96) mg·h/g</td> <td>4.5</td> <td>2.8</td> </tr> </tbody> </table>					血中濃度	低単回		雄	雌	Tcmax (h)	12	12	Cmax (ppm)	0.09	0.07	Tcmax/2 (h)	40	40	AUC (0-48) mg·h/g	—	—	AUC (0-96) mg·h/g	4.5	2.8
	血中濃度	低単回																							
雄		雌																							
Tcmax (h)	12	12																							
Cmax (ppm)	0.09	0.07																							
Tcmax/2 (h)	40	40																							
AUC (0-48) mg·h/g	—	—																							
AUC (0-96) mg·h/g	4.5	2.8																							
トリフロキシストロピンは速やかに主に糞に排泄された。48 時間以内に 93% が排泄され 7 日後にはほとんど完全に排泄された。排泄の経路に雌雄差がみられ雌では雄の 2 倍量を尿で排泄した。																									
運命 37	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">排泄率% (0~168 時間)</th> <th colspan="2">低単回</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>16.3</td> <td>33.5</td> </tr> <tr> <td>胆汁*</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>80.3</td> <td>62.3</td> </tr> <tr> <td>呼気</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>96.6</td> <td>96.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: 胆汁 (0~48 時間)</p>					排泄率% (0~168 時間)	低単回		雄	雌	尿	16.3	33.5	胆汁*	—	—	糞	80.3	62.3	呼気	—	—	計	96.6	96.6
	排泄率% (0~168 時間)	低単回																							
		雄	雌																						
尿	16.3	33.5																							
胆汁*	—	—																							
糞	80.3	62.3																							
呼気	—	—																							
計	96.6	96.6																							
前回の試験 (資料 No.33) で回収率が低かった胆管カニューレ挿入試験を繰り返した結果、回収率は 92.1% であり前回と同様に胆汁が主たる排泄経路であることが確認された。																									
<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">排泄率% (0~48 時間)</th> <th>低単回</th> </tr> <tr> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>胆汁</td> <td>17.9</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>19.5</td> </tr> <tr> <td>ケージ洗浄液</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>胃腸管</td> <td>50.0</td> </tr> <tr> <td>組織</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>計 (回収率)</td> <td>92.1</td> </tr> </tbody> </table>					排泄率% (0~48 時間)	低単回	雌	尿	2.8	胆汁	17.9	糞	19.5	ケージ洗浄液	0.5	胃腸管	50.0	組織	1.4	計 (回収率)	92.1				
排泄率% (0~48 時間)	低単回																								
	雌																								
尿	2.8																								
胆汁	17.9																								
糞	19.5																								
ケージ洗浄液	0.5																								
胃腸管	50.0																								
組織	1.4																								
計 (回収率)	92.1																								
低用量投与 7 日後の組織残留は非常に低かった。血液、腎および肝以外の残留は全て 0.006ppm 以下であった。																									

資料 No.	試験の種類	供 試 動物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁
運命 3 GLP	代謝物の同定	ラット	単回経口投与低用量(0.5 mg/kg) 単回経口投与高用量(100 mg/kg) 血液、吸収排泄、組織内分布： 1群雌雄各 5匹 組織内分布：雌雄各 12匹 胆汁排泄 1群雌雄 4～6匹 低用量反復投与(0.5 mg/kg)	(1997年)	運命 49
	<p>[結果]</p> <p><u>尿</u> 27 代謝分画が得られた。(U1～U26) 代謝分画のパターンに性別と標識位置による違いがみられた。雌ラットの代謝パターンは雄に比べて複雑であり分画 U17[S][T],U18[U],U22[Z],U23[C]および U24[D]はほとんど雌のみに認められた。主な代謝分画は U2[J]、U3[I]、U5、U18[R]、U22[Z]、U23[C]および U24[D]であった。その他の分画は投与量の 1%以下であった。胆管カニューレ挿入ラットも同様のパターンを示した。</p> <p><u>糞</u> 11 代謝分画が得られた。(F1～F11) 尿の代謝分画パターンとは全く異なっており、[C],[D]以外は別の代謝物だった。雌の値が全体的に低かった。低用量では が主要代謝分画であったのに対して、高用量では F10[A]分画、すなわち未変化のトリフロキシストロビンが主要分画となった。胆管カニューレ挿入ラットの分画は と F10 (トリフロキシストロビン[A]) のみから構成されていた。</p> <p><u>胆汁</u> 17 代謝分画が得られた。(G1～G17) 尿および糞のパターンとは全く異なり、代謝物のほとんどは抱合体であった。主な代謝分画は) であった。</p> <p><u>主な想定代謝経路</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • • • 				

資料 No.	試験の種類	供試作物等	試験方法・条件			試験機関 (報告年)	頁
運命 4 GLP	植物代謝	りんご	4回茎葉散布 (合計 400 g a.i. /ha)			(1997年)	運命 63
	収穫時期	作物部位	分布 (%)	総放射能 (ppm)	トリフロキシストロビン [A] (ppm) (%)*		
	1回目散布 1時間後	葉	100	27.502	25.247	91.8	
	4回目散布 1時間後	果実表面	89.8			90.6	
		果皮	9.1	0.716	0.386	54.0	
		果肉	1.1	0.020	0.001	3.9	
		果実全体	100	1.439	1.242	86.3	
		葉	100	52.913	39.261	74.3	
	4回目散布 2週間後 (収穫)	果実表面	86.9			89.7	
		果皮	11.2	0.697	0.307	44.0	
		果肉	1.9	0.032	0.004	11.5	
果実全体		100	1.276	1.059	83.0		
葉		100	72.193	54.217	75.1		
運命 5 GLP	植物代謝	りんご	4回茎葉散布(合計 400 g a.i. /ha)			(1997年)	運命 71
	収穫時期	作物部位	分布 (%)	総放射能 (ppm)	トリフロキシストロビン [A] (ppm) (%)*		
	1回目散布 1時間後	葉	100	41.234	38.224	92.7	
	4回目散布 1時間後	果実表面	86.0			88.9	
		果皮	13.3	1.208	0.679	56.2	
		果肉	0.7	0.014	0.005	38.3	
		果実全体	100	1.605	1.353	84.3	
		葉	100	33.003	23.168	70.2	
	4回目散布 2週間後 (収穫)	果実表面	82.2			90.1	
		果皮	16.6	0.752	0.290	38.5	
		果肉	1.2	0.012	0.002	16.9	
果実全体		100	0.833	0.672	80.7		
葉		100	46.422	30.731	66.2		

* 総放射能残留量(TRR)に対する割合。

資料 No.	試験の種類	供試作物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁																																	
運命 6 GLP	植物代謝	きゅうり	3回茎葉散布:合計 937.5 a.i. g/ha	(1997年)	運命 79																																	
	<p>[結果] トリフロキシストロビン[A]および が検出された。マイナー代謝物として が検出された。放射能のほとんどは親化合物のトリフロキシストロビンであった。 各収穫時期における総残留放射能および親化合物の放射能を以下に示した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">収穫時期</th> <th rowspan="2">作物部位</th> <th rowspan="2">総放射能 (ppm)</th> <th colspan="2">トリフロキシストロビン [A]</th> </tr> <tr> <th>(ppm)</th> <th>(%)¹⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">3回目散布 1時間後</td> <td>葉</td> <td>32.700</td> <td>28.155</td> <td>86.1²⁾</td> </tr> <tr> <td>小型果実</td> <td>1.188</td> <td>1.032</td> <td>86.9²⁾</td> </tr> <tr> <td>3回目散布 1日後</td> <td>大型果実</td> <td>0.530</td> <td>0.455</td> <td>85.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">3回目散布 7日後</td> <td>葉</td> <td>24.850</td> <td>20.327</td> <td>81.8</td> </tr> <tr> <td>大型果実</td> <td>0.300</td> <td>0.237</td> <td>79.1</td> </tr> <tr> <td>小型果実</td> <td>2.289</td> <td>1.991</td> <td>87.0</td> </tr> </tbody> </table>					収穫時期	作物部位	総放射能 (ppm)	トリフロキシストロビン [A]		(ppm)	(%) ¹⁾	3回目散布 1時間後	葉	32.700	28.155	86.1 ²⁾	小型果実	1.188	1.032	86.9 ²⁾	3回目散布 1日後	大型果実	0.530	0.455	85.8	3回目散布 7日後	葉	24.850	20.327	81.8	大型果実	0.300	0.237	79.1	小型果実	2.289	1.991
収穫時期	作物部位	総放射能 (ppm)	トリフロキシストロビン [A]																																			
			(ppm)	(%) ¹⁾																																		
3回目散布 1時間後	葉	32.700	28.155	86.1 ²⁾																																		
	小型果実	1.188	1.032	86.9 ²⁾																																		
3回目散布 1日後	大型果実	0.530	0.455	85.8																																		
3回目散布 7日後	葉	24.850	20.327	81.8																																		
	大型果実	0.300	0.237	79.1																																		
	小型果実	2.289	1.991	87.0																																		
運命 7 GLP	植物代謝	きゅうり	3回茎葉散布:合計 937.5 a.i. g/ha	(スイス国) (1997年)	運命 88																																	
	<p>[結果] トリフロキシストロビン[A]および が検出された。マイナー代謝物として が検出された。放射能のほとんどは親化合物のトリフロキシストロビンであった。 各収穫時期における総残留放射能および親化合物の放射能を以下に示した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">収穫時期</th> <th rowspan="2">作物部位</th> <th rowspan="2">総放射能 (ppm)</th> <th colspan="2">トリフロキシストロビン [A]</th> </tr> <tr> <th>(ppm)</th> <th>(%)¹⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">3回目散布 1時間後</td> <td>葉</td> <td>34.715</td> <td>29.022</td> <td>83.6²⁾</td> </tr> <tr> <td>小型果実</td> <td>0.868</td> <td>0.806</td> <td>92.9²⁾</td> </tr> <tr> <td>3回目散布 1日後</td> <td>大型果実</td> <td>0.401</td> <td>0.367</td> <td>91.6</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">3回目散布 7日後</td> <td>葉</td> <td>16.643</td> <td>13.597</td> <td>81.7</td> </tr> <tr> <td>大型果実</td> <td>0.193</td> <td>0.166</td> <td>86.1</td> </tr> <tr> <td>小型果実</td> <td>0.586</td> <td>0.507</td> <td>86.6</td> </tr> </tbody> </table>					収穫時期	作物部位	総放射能 (ppm)	トリフロキシストロビン [A]		(ppm)	(%) ¹⁾	3回目散布 1時間後	葉	34.715	29.022	83.6 ²⁾	小型果実	0.868	0.806	92.9 ²⁾	3回目散布 1日後	大型果実	0.401	0.367	91.6	3回目散布 7日後	葉	16.643	13.597	81.7	大型果実	0.193	0.166	86.1	小型果実	0.586	0.507
収穫時期	作物部位	総放射能 (ppm)	トリフロキシストロビン [A]																																			
			(ppm)	(%) ¹⁾																																		
3回目散布 1時間後	葉	34.715	29.022	83.6 ²⁾																																		
	小型果実	0.868	0.806	92.9 ²⁾																																		
3回目散布 1日後	大型果実	0.401	0.367	91.6																																		
3回目散布 7日後	葉	16.643	13.597	81.7																																		
	大型果実	0.193	0.166	86.1																																		
	小型果実	0.586	0.507	86.6																																		

1) 総放射能残留量(TRR)に対する割合。

2) 申請者計算

資料 No.	試験の種類	供試作物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁																																													
運命 8 GLP	植物代謝	てんさい	3回茎葉散布 : 合計 400 g a.i./ha (通常量)	(2000年)	運命 97																																													
	<p>[結果]</p> <p>収穫期試料に認められたトリフロキシストロビン[A]の割合は約 21~70%であり、根部及び茎葉部のいずれにおいても単一成分としては親化合物のトリフロキシストロビン[A]が最も多い成分であった。同定された全ての代謝物は</p> <p style="text-align: center;">を保持し、いずれの環も開裂、脱離しなかった。</p> <p>各収穫時期における総放射能残留量および親化合物の残留量を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>収穫時期</th> <th>部位</th> <th>総放射能 残留量 (ppm)</th> <th colspan="2">トリフロキシストロビン [A]</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <th>(ppm)</th> <th>(%)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">3回処理 21日後 (通常量処理)</td> <td>根部</td> <td>0.113</td> <td>0.026</td> <td>22.9</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>1.396</td> <td>0.603</td> <td>43.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3回処理 45日後 (通常量処理)</td> <td>根部</td> <td>0.025</td> <td>0.006</td> <td>23.3</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>0.727</td> <td>0.155</td> <td>21.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3回処理 21日後 (過剰量処理)</td> <td>根部</td> <td>0.342</td> <td>0.171</td> <td>50.1</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>7.131</td> <td>4.956</td> <td>69.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3回処理 45日後 (過剰量処理)</td> <td>根部</td> <td>0.487</td> <td>0.279</td> <td>57.3</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>7.757</td> <td>5.360</td> <td>69.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 総放射能残留量(TRR)に対する割合。</p>					収穫時期	部位	総放射能 残留量 (ppm)	トリフロキシストロビン [A]					(ppm)	(%)*	3回処理 21日後 (通常量処理)	根部	0.113	0.026	22.9	茎葉部	1.396	0.603	43.2	3回処理 45日後 (通常量処理)	根部	0.025	0.006	23.3	茎葉部	0.727	0.155	21.3	3回処理 21日後 (過剰量処理)	根部	0.342	0.171	50.1	茎葉部	7.131	4.956	69.5	3回処理 45日後 (過剰量処理)	根部	0.487	0.279	57.3	茎葉部	7.757	5.360
収穫時期	部位	総放射能 残留量 (ppm)	トリフロキシストロビン [A]																																															
			(ppm)	(%)*																																														
3回処理 21日後 (通常量処理)	根部	0.113	0.026	22.9																																														
	茎葉部	1.396	0.603	43.2																																														
3回処理 45日後 (通常量処理)	根部	0.025	0.006	23.3																																														
	茎葉部	0.727	0.155	21.3																																														
3回処理 21日後 (過剰量処理)	根部	0.342	0.171	50.1																																														
	茎葉部	7.131	4.956	69.5																																														
3回処理 45日後 (過剰量処理)	根部	0.487	0.279	57.3																																														
	茎葉部	7.757	5.360	69.1																																														
運命 9 GLP	植物代謝	てんさい	3回茎葉散布 : 合計 395 g a.i./ha (通常量)	(2000年)	運命 107																																													
	<p>[結果]</p> <p>標識位置の違いによる代謝の差異は認められなかった。根部及び茎葉部のいずれにおいても、トリフロキシストロビン[A]が最も多い成分であった。同定された代謝物は</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>収穫時期</th> <th>部位</th> <th>総放射能 残留量 (ppm)</th> <th colspan="2">トリフロキシストロビン [A]</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <th>(ppm)</th> <th>(%)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">3回処理 21日後 (通常量処理)</td> <td>根部</td> <td>0.038</td> <td>0.022</td> <td>58.1</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>1.517</td> <td>0.985</td> <td>64.9</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3回処理 45日後 (通常量処理)</td> <td>根部</td> <td>0.021</td> <td>0.010</td> <td>47.4</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>0.453</td> <td>0.155</td> <td>34.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3回処理 21日後 (過剰量処理)</td> <td>根部</td> <td>0.548</td> <td>0.433</td> <td>79.0</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>10.095</td> <td>8.934</td> <td>88.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3回処理 45日後 (過剰量処理)</td> <td>根部</td> <td>0.483</td> <td>0.311</td> <td>64.4</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>4.155</td> <td>2.933</td> <td>70.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 総放射能残留量(TRR)に対する割合。</p>					収穫時期	部位	総放射能 残留量 (ppm)	トリフロキシストロビン [A]					(ppm)	(%)*	3回処理 21日後 (通常量処理)	根部	0.038	0.022	58.1	茎葉部	1.517	0.985	64.9	3回処理 45日後 (通常量処理)	根部	0.021	0.010	47.4	茎葉部	0.453	0.155	34.3	3回処理 21日後 (過剰量処理)	根部	0.548	0.433	79.0	茎葉部	10.095	8.934	88.5	3回処理 45日後 (過剰量処理)	根部	0.483	0.311	64.4	茎葉部	4.155	2.933
収穫時期	部位	総放射能 残留量 (ppm)	トリフロキシストロビン [A]																																															
			(ppm)	(%)*																																														
3回処理 21日後 (通常量処理)	根部	0.038	0.022	58.1																																														
	茎葉部	1.517	0.985	64.9																																														
3回処理 45日後 (通常量処理)	根部	0.021	0.010	47.4																																														
	茎葉部	0.453	0.155	34.3																																														
3回処理 21日後 (過剰量処理)	根部	0.548	0.433	79.0																																														
	茎葉部	10.095	8.934	88.5																																														
3回処理 45日後 (過剰量処理)	根部	0.483	0.311	64.4																																														
	茎葉部	4.155	2.933	70.6																																														

資料 No.	試験の種類	供試作物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁
運命 10 GLP	植物代謝	小麦	2回茎葉散布 : 合計 500 g a. i. /ha	(2002年)	運命 117
<p>[結果]</p> <p>トリフロキシストロビン [A]は</p> <p>であった。10%を超えたのはトリフロキシストロビン[A] のみであった。</p> <p>干し草では、</p> <p style="text-align: right;">認められた。</p>					
資料 No.	試験の種類	供試作物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁
運命 11 GLP	植物代謝	小麦	標識 2回茎葉散布 : 合計 500 g a. i. /ha	(2002年)	運命 127
<p>[結果]</p> <p>トリフロキシストロビン は</p> <p style="text-align: right;">10%を超えたのはトリ フロキシストロビン[A] のみであった。</p> <p>干し草では、</p> <p style="text-align: right;">など7化合物が認められたが、最 大でも4.2%であった。</p> <p>穀粒では、</p> <p style="text-align: right;">など5化合物が認められたがいずれも3%未満であった。</p>					

資料 No.	試験の種類	供 試 動物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁						
運命 12 GLP	土壌代謝	土 壤	単回処理約 1 ppm 好气的条件および好气的滅菌条件 培養期間 364 日間	(1997 年)	運命 135						
			<p>[結果] シルトローム土壌、好气的条件;</p> <p>トリフロキシストロピンは半減期 0.6 日で速やかに分解された (364 日後の残留量 : 処理放射能の 0.16~2.1%)。主な代謝物として が最高で 生成した。無機化の割合は非常に高く (64%)、364 日後の非抽出放射能は 24% に達した。滅菌土壌での分解は遅かった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>培養条件</th> <th>半減期</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">トリフロキシストロピン[A]</td> <td>好气的条件</td> <td>0.6 日</td> <td>約 1.8 日</td> </tr> <tr> <td>好气的滅菌条件</td> <td>128 日</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>				培養条件	半減期	DT90	トリフロキシストロピン[A]	好气的条件
	培養条件	半減期	DT90								
トリフロキシストロピン[A]	好气的条件	0.6 日	約 1.8 日								
	好气的滅菌条件	128 日	—								
運命 13 GLP	土壌代謝	土 壤	単回処理約 1 ppm 好气的条件 培養期間 365 日間	(1997 年)	運命 141						
			<p>[結果] ルーム土壌、好气的条件 ;</p> <p>トリフロキシストロピンは半減期 0.4 日で速やかに分解された (365 日後の残留量 : 処理放射能の 0.3~0.6%)。主な代謝物として が最高で 生成した。無機化の割合は非常に高く (57%)、365 日後の非抽出放射能は約 27% に達した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>培養条件</th> <th>半減期</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トリフロキシストロピン[A]</td> <td>好气的条件</td> <td>0.4 日</td> <td>1.3~1.4 日</td> </tr> </tbody> </table>				培養条件	半減期	DT90	トリフロキシストロピン[A]	好气的条件
	培養条件	半減期	DT90								
トリフロキシストロピン[A]	好气的条件	0.4 日	1.3~1.4 日								

資料 No.	試験の種類	供 試 動物等	試験方法・条件		試験機関 (報告年)	頁																
運命 14 GLP	加水分解運命		試験温度:25, 40, 60℃ 試験濃度:約 0.3 ppm		(1996 年)	運命 146																
	<p>[結果] 半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>トリフロキシストロビン[A]</th> <th>20℃ (計算値)</th> <th>25℃ (実験値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 1 (0.1N HCl)</td> <td>3.9 日</td> <td>2.2 日</td> </tr> <tr> <td>pH 5</td> <td>8.6 年</td> <td>4.7 年</td> </tr> <tr> <td>pH 7</td> <td>11.4 週</td> <td>41.5 日</td> </tr> <tr> <td>pH 9</td> <td>27.1 時間</td> <td>15.0 時間</td> </tr> <tr> <td>pH 13 (0.1N NaOH)</td> <td>< 5 分 推定</td> <td>< 5 分*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*実験値から求めた 25℃の各 pH における速度定数を pH に対してプロットしたグラフを外挿して速度定数を求め算出した半減期</p>						トリフロキシストロビン[A]	20℃ (計算値)	25℃ (実験値)	pH 1 (0.1N HCl)	3.9 日	2.2 日	pH 5	8.6 年	4.7 年	pH 7	11.4 週	41.5 日	pH 9	27.1 時間	15.0 時間	pH 13 (0.1N NaOH)
トリフロキシストロビン[A]	20℃ (計算値)	25℃ (実験値)																				
pH 1 (0.1N HCl)	3.9 日	2.2 日																				
pH 5	8.6 年	4.7 年																				
pH 7	11.4 週	41.5 日																				
pH 9	27.1 時間	15.0 時間																				
pH 13 (0.1N NaOH)	< 5 分 推定	< 5 分*																				
運命 15 GLP	加水分解運命		試験温度:25, 40, 60℃ 試験濃度:約 0.3 ppm		(1997 年)	運命 156																
	<p>[結果] 半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>トリフロキシストロビン[A]</th> <th>20℃ (計算値)</th> <th>25℃ (実験値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 1 (0.1N HCl)</td> <td>4.6 日</td> <td>2.6 日</td> </tr> <tr> <td>pH 5</td> <td>4.7 年</td> <td>> 1000 日</td> </tr> <tr> <td>pH 7</td> <td>10.7 週</td> <td>5.7 週</td> </tr> <tr> <td>pH 9</td> <td>1.1 日</td> <td>15.0 時間</td> </tr> <tr> <td>pH 13 (0.1N NaOH)</td> <td>< 5 分 推定</td> <td>< 1 分*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*実験値から求めた 25℃の各 pH における速度定数を pH に対してプロットしたグラフを外挿して速度定数を求め算出した半減期</p>						トリフロキシストロビン[A]	20℃ (計算値)	25℃ (実験値)	pH 1 (0.1N HCl)	4.6 日	2.6 日	pH 5	4.7 年	> 1000 日	pH 7	10.7 週	5.7 週	pH 9	1.1 日	15.0 時間	pH 13 (0.1N NaOH)
トリフロキシストロビン[A]	20℃ (計算値)	25℃ (実験値)																				
pH 1 (0.1N HCl)	4.6 日	2.6 日																				
pH 5	4.7 年	> 1000 日																				
pH 7	10.7 週	5.7 週																				
pH 9	1.1 日	15.0 時間																				
pH 13 (0.1N NaOH)	< 5 分 推定	< 1 分*																				

資料 No.	試験の種類	供 試 動物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁
運命 16	水中光分解	非標識トリフロキシストロビン	光源：キセノン光 照度：300～400nm 36.3W/m ² 試験濃度：約 0.5 μg/ml 試験温度：25±2℃ 25±1℃	(1999年)	運命 165
	[結果] 半減期	滅菌水	光照射区 1.7時間 暗所対照区 613時間		
		自然水	光照射区 2.8時間 暗所対照区 309時間		
運命 17	水中光分解運命	標識	光源：キセノン光 照度：300～400nm 22.2W/m ² 試験濃度：約 0.3 ppm 試験温度：25±1℃	(1996年)	運命 168
	[結果] 半減期*	滅菌緩衝液 (pH7.2)	光照射区 1.3日 暗所対照区 34.3日		
GLP					
			* 北緯 40° の夏の自然太陽光に換算した半減期		
運命 18	水中光分解運命 (緩衝液)	標識 トリフロキシストロビン[A]	光源：キセノン光 照度：300～400nm 32.53～40.65W/m ² 試験濃度：約 0.3 ppm 試験温度：25～26℃	(1997年)	運命 172
	[結果] 半減期*	滅菌緩衝液 (pH5)	光照射区 1.1日		
GLP		滅菌緩衝液 (pH7)	光照射区 1.7日 暗所対照区 27.4日		
			* 北緯 40° の夏の自然太陽光に換算した半減期		

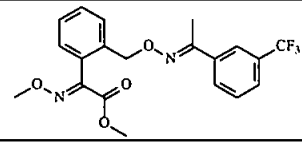
資料 No.	試験の種類	供 試 動物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁
運命 19 GLP	水中光分解運命 (自然水)		<p style="text-align: center;">標識</p> <p style="text-align: center;">トリフロキシストロビン[A]</p> 光源：キセノン光 照度：300～800nm 778W/m ² 試験濃度：約 0.27ppm 試験温度：平均 24.6℃	(2003 年)	運命 180
			[結果] 半 減 期 連続照射 0.11 日 東京の太陽光換算 0.9 日 供試自然水の pH：7.7～8.8		
運命 20 GLP	水中光分解運命 (緩衝液)		<p style="text-align: center;">標識</p> 光源：キセノン光 照度：300～400nm 42.1W/m ² 試験濃度：約 5 ppm 試験温度：25±1℃	(1997 年)	運命 186
			[結果] 半 減 期 * 滅菌緩衝液 (pH4.2) 光照射区 暗所対照区 * 北緯 30～50° の夏の自然太陽光に換算した半減期		

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁
運命 21	土壌吸着試験	供試土壌(畑地土壌): 日植防研牛久 褐色火山灰土壌, SiCL 愛知農総試 灰色台地土, SCL 日植防研高知 沖積鈳質土壌, LiC 日植防研宮崎 砂丘未熟土, S		(1999年)	運命 191
		[結果] 吸着平衡定数 $K = 124, 64.8, 97.0, 20.6$ 有機炭素吸着係数 $K_{\text{Fadsoc}} = 5510, 5840, 7290, 1320$			
運命 22 参考 資料	土壌吸着試験	供試土壌(畑地土壌): 日植防研牛久 褐色火山灰土壌, SiCL 愛知農総試 灰色台地土, SCL 日植防研高知 沖積鈳質土壌, LiC 日植防研宮崎 砂丘未熟土, S		(1999年)	運命 193
		本試験は、資料 No.42 における水相中の を分析し、トリフロキシストロビンに換算し合計した値に基づき計算したものである。 [結果] 吸着平衡定数 $K =$ 有機炭素吸着係数 $K_{\text{Fadsoc}} =$			

資料 No.	試験の種類	供 試 動物等	試験方法・条件	試験機関 (報告年)	頁
運命 23 GLP	土壌吸着試験	標識		(1995年)	運命 195
		供試土壌(畑地土壌): Collombey ローム砂土 (スイス国) Speyer2.1 砂土 (ドイツ国) Gartnacher ローム (スイス国) Vetroz シルトローム (スイス国) Illarsaz フミン土 (スイス国)			
[結果] 有機炭素吸着係数 $K_{F^{ads}OC} = 2348 \pm 737$ 有機物吸着係数 $K_{OM} = 1362 \pm 428$					
運命 24 GLP	土壌吸着試験	標識		(1995年)	運命 198
		供試土壌(畑地土壌): Collombey ローム砂土 (スイス国) Speyer2.1 砂土 (ドイツ国) Gartnacher ローム (スイス国) Vetroz シルトローム (スイス国) Illarsaz フミン土 (スイス国)			
[結果] 有機炭素吸着係数 $K_{F^{ads}OC} =$ 有機物吸着係数 $K_{OM} =$					
運命 25 GLP	生物濃縮性 試験	標識		(1997年)	運命 201
		トリフロキシストロビン[A] 供試生物: ブルーギル 設定濃度 0.16 μ g/L 及び 1.6 μ g/L に 28 日間暴露した後、魚を清浄な流水を入 れた水槽に移し、14 日間の排泄試験 を行った。			
[結果] BCF _{ss} : 169 (トリフロキシストロビンのみ 魚体全体)					

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

<代謝分解物一覧表>

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来
[A]	トリフロキシストロビン CGA279202	メチル-(<i>E</i>)-メトキシイミノ-[(<i>E</i>)- α -[1-(α, α, α -トリフルオロ- <i>m</i> -トリル)エチリデンアミノオキシ]- σ -トリル]アセタート		親化合物

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

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

(資料 No. 運命 1)

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ラットにおける代謝試験 (吸収・分布及び排泄)

試験機関 :

報告書作成年 : 1996 年

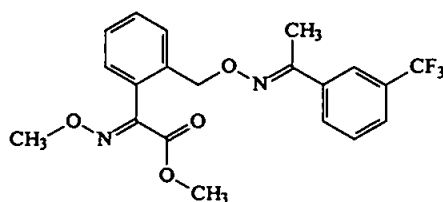
試験目的 : 本試験は

標識トリフ

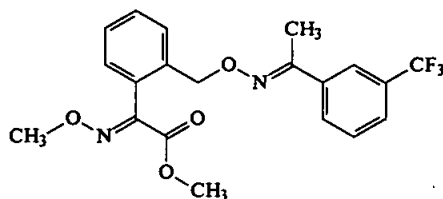
ロキシストロピンを、低用量及び高用量で単回経口投与または低用量反復経口投与したときのラットにおける吸収、分布及び排泄を明らかにすることを目的としておこなった。

供試標識化合物 :

標識トリフロキシストロピン及び



標識トリフロキシストロピン :



メチル=(E)-メトキシイミノ-[(E)- α -[1-(α, α, α -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデンアミノオキシ]-*o*-トリル]アセタートを用いた。

* : ^{14}C 標識位置

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 :

供試動物： Tif:RAIf (SPF)系ラット

群 B1, C1, D1, D2, F1, F2, F5, F6 : 雄約 7 週齢及び雌約 9 週齢、体重約 200 g

胆汁排泄試験 (群 G1, G2, G3, G4) : 雄約 8 週齢及び雌約 11 週齢、体重約 250 g

方法：

(1) 試験群；以下に示す試験群を設け、低用量 (0.5mg/kg) または高用量 (100mg/kg) を経口投与した。

群	標識位置	動物	投与量	目的
B1		雄:5 雌:5	低用量	尿/糞への排泄、血中濃度、組織内分布
C1		雄:5 雌:5	低用量*	尿/糞への排泄、組織内分布
D1		雄:5 雌:5	高用量	尿/糞への排泄、血中濃度、組織内分布
D2		雄:5 雌:5	高用量	尿/糞への排泄、血中濃度、組織内分布
F1		雄:12	低用量	組織内分布
F2		雄:12	高用量	組織内分布
F5		雌:12	低用量	組織内分布
F6		雌:12	高用量	組織内分布
G1		雄:6**	低用量	尿、糞、胆汁への排泄
G2		雄:6**	高用量	尿、糞、胆汁への排泄
G3		雌:5**	低用量	尿、糞、胆汁への排泄
G4		雌:4**	高用量	尿、糞、胆汁への排泄

*：非標識化合物を 14 日前投与した後、標識化合物を単回経口投与

**：胆管カニューレ

[投与量の設定根拠]

本試験で用いた低用量 (0.5mg/kg) および高用量 (100mg/kg) は、それぞれ無影響量および影響量として予想される用量を設定した。

ラット 28 日間用量設定試験で 200 および 1000ppm 投与群 (17 および 84mg/kg) が、それぞれ雄および雌における無影響として示されたことから 0.5mg/kg が無影響量であることは明らかである。

ラット亜急性試験 (資料 No. 15) の 500ppm 投与群 (30mg/kg) の雄で体重増加量の減少、飼料消費量のわずかな減少および肝体重比の増加が認められた。また、2000ppm 投与群 (130mg/kg) の雌雄で体重増加量の減少、飼料消費量の減少が認められ、血漿レベルでのタンパク、グロブリンと肝体重比の増加が認められた。ラット催奇形性試験 (資料 No. 21) の 100mg/kg 投与群では体重増加には影響を及ぼさなかったが、飼料消費量がわずかに減少した。これらのことから 100mg/kg は雌雄において影響量となることが予想される。

(2) 投与；¹⁴C トリフロキシストロピンをエタノール/ポリエチレングリコール 200 (3/5, v/v) 混合液に溶解し、各群に所定用量で投与した。C1 群には非標識化合物を 14 日間投与した後、標識化合物を単回経口投与した。

(3) 試料の採取；標識化合物投与後、動物を代謝ケージに収容し、以下のように試料を採取した。

群 B1, C1, D1, D2

尿 投与後 0～8、8～24、以後 24 時間ごとに 168 時間まで
糞 投与後 24 時間ごとに 168 時間まで
呼気 投与後 0～24、24～48 時間
組織 投与後 7 日に、動物を屠殺し、以下の組織及び臓器を採取して分析した。

骨、肺、脳、血漿、脂肪(腹部)、骨格筋、生殖腺(精巣/卵巣)、脾、心、子宮、腎、全血、肝、残りのカーカス

群 B1, D1, D2

血液 投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 及び 96 時間

群 F1, F2, F5, F6

組織と器官は、4 つの測定時間 (t_{max} 、 $t_{max}/2$ 、 $t_{max}/4$ 、 $t_{max}/8$) に採取した。群 B1 と D1 から算出された測定時間を以下に示す。

群	t_{max}	$t_{max}/2$	$t_{max}/4$	$t_{max}/8$
F1	12h	48h	66h	96h
F2	24h	50h	72h	96h
F5	12h	23h	40h	70h
F6	12h	44h	72h	96h

骨、肺、脳、血漿、脂肪(腹部)、骨格筋、生殖腺(精巣/卵巣)、脾、心、子宮、腎、全血、肝、残りのカーカス

(4) 放射能の分析；液体試料は直接液体シンチレーションカウンターで放射能を分析した。呼気中の CO_2 は溶媒に吸収させた後、放射能を分析した。固体試料は、サンプルオキシダイザーで燃焼または組織溶解補助剤で消化した後、液体シンチレーションカウンターで放射能を分析した。

結果：

(1) 吸収；吸収率は、投与量と性別で異なった。 標識トリフロキシストロピンの低用量単回投与の雌雄での吸収率は、各々35.6%及び19.2%であり、高用量単回投与では、各々26.9%及び12.4%であった。低用量反復投与では、各々42.1%及び18.9%で単回投与とほぼ同様であった。また、
 標識の高用量単回投与では、各々27.2%及び9.9%であり
 標識と同様であった。胆管カニューレ挿入（ 標識）した場合、低用量の雌雄で、各々65.3%及び56.4%であり、高用量では各々26.6%及び40.9%と低用量に比べ吸収率が低下した（高用量投与による動物への負担と手術のストレスによる）。

吸収率（投与168時間後） [投与量に対する割合、%]

標識												
	B1 低用量、単回		C1 低用量、反復		D1 高用量、単回		G1*	G2*	G3*	G4*	D2 高用量、単回	
群	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌	雌	雄	雌
投与量 [mg/kg]	0.48	0.50	0.42	0.48	105.4	101.7	0.46	113.7	0.50	99.9	97.5	105.2
尿	18.8	35.2	18.4	41.7	12.1	26.6	12.2	4.1	14.6	6.1	9.6	26.8
胆汁	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	41.0	34.7	46.5	19.1	n.a.	n.a.
組織	0.4	0.4	0.5	0.4	0.3	0.3	3.2	2.1	4.2	1.4	0.3	0.4
合計	19.2	35.6	18.9	42.1	12.4	26.9	56.4	40.9	65.3	26.6	9.9	27.2

*：胆管カニューレ

n.a.：該当せず

最高血中放射能濃度 (C_{max}) は、 標識トリフロキシストロピンの低用量投与では雌雄ともに投与後12時間(0.07ppm)、高用量投与の雌雄では各々12時間(6.52ppm)及び24時間(9.34ppm)であり、
 標識の高用量投与の雌雄では、各々12時間(5.94ppm)及び24時間(6.09ppm)であった。半減期 ($T_{cmax/2}$) は、 標識の低用量投与の雌雄で各々23時間、48時間、高用量投与の雌雄で各々44時間及び50時間、
 標識の高用量投与の雌雄で、各々52時間及び67時間であり、雌での消失が雄よりも速やかであった（詳細は図1、表2）。

血中キネティクス

標識						
	B1、低用量		D1、高用量		D2、高用量	
群	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量[mg/kg]	0.48	0.49	105.0	99.4	96.5	105.5
C_{max} [μ g トリフロキシストロピン当量]	0.07	0.07	9.34	6.52	6.09	5.94
T_{cmax} [h]	12	12	24	12	24	12
$T_{cmax/2}$ [h]	48	23	50	44	67	52
AUC_{0-48h} [$mg \cdot h \cdot kg^{-1}$]	2.7	1.6	334.6	214.3	229.7	214.8
AUC_{0-96h} [$mg \cdot h \cdot kg^{-1}$]	3.8	2.3	n.a.	n.a.	375.1	331.6

n.a.：該当せず

(2) 排泄； 標識トリフロキシストロビンの投与後、放射能は速やかに排泄された。投与量、単回投与ならびに反復投与とは無関係に投与量の85～96%が48時間以内に排泄され、投与7日後にはほとんど完全に排泄された。排泄の経路は性別で異なり、雌は雄の2倍量を尿で排泄した（それぞれ投与量の27～42%と12～19%）。最終的に、糞を経由して排泄された量は雄及び雌で、それぞれ投与量の79～82%と56～64%に達した。胆管カニューレの結果、雌雄ともに胆汁排泄が排泄の主要な経路であることが示された。48時間以内に雄及び雌ラットの胆汁から、それぞれ投与量の41%及び47%が回収された。 標識（高用量単回投与）では、 標識と同様の排泄パターンを示した。

排泄パターン [投与量に対する割合、%]

標識													
	B1 低用量、単回		C1 低用量、反復		D1 高用量、単回		G1*	G2*	G3*	G4*	D2 高用量、単回		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌	雌	雄	雌	
投与量 [mg/kg]	0.48	0.50	0.42	0.48	105.4	101.7	0.46	113.7	0.50	99.9	97.5	106.2	
尿	0-24h	13.9	30.0	13.9	36.2	8.4	19.6	6.5	2.5	8.6	5.3	6.2	15.8
	24-48h	3.2	3.9	2.9	4.0	2.7	5.8	5.7	1.6	6.0	0.8 ^{a)}	2.4	8.8
	48-168h	1.7	1.3	1.6	1.5	1.0	1.2	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1.0	2.2
	小計	18.8	35.2	18.4	41.7	12.1	26.6	12.2	4.1	14.6	6.1	9.6	26.8
胆汁	0-48h	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	41.0	34.7	46.5	19.1 ^{b)}	n. a.	n. a.
糞	0-24h	57.1	50.3	54.5	41.0	45.9	32.6	7.6	8.6	5.4	20.8	52.7	25.8
	24-48h	19.0	11.5	20.1	11.8	33.2	26.9	19.7	35.6	9.2	8.3 ^{a)}	26.6	29.0
	48-72h	2.2	1.0	3.5	2.4	2.3	4.2	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	3.2	10.4
	72-169h	1.1	0.5	1.2	0.8	0.7	0.5	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1.5	1.2
小計	79.4	63.3	79.3	56.0	82.1	64.2	27.3	44.2	14.6	29.1	84.0	66.4	
呼吸	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	<0.01	<0.01	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0.08	0.05	
ケージ洗液	0.3	0.5	0.1	0.3	0.2	0.4	1.0	0.3	0.9	0.4	0.4	0.7	
総排泄量	98.4	98.9	98.9	98.0	94.4	91.2	81.5	83.4	76.7	54.8	94.1	94.0	

*：胆管カニューレ n. a.：該当せず

a)：24-42時間 b)：0-42時間

- (3) 組織内分布； 標識トリフロキシストロビンの低用量単回投与 7 日後の組織残留は非常に低く、最高で 0.013ppm (雌、腎) であった。低用量反復投与の組織残留は単回投与と同一だった。高用量単回投与での残留は、低用量投与に比べて高く、血液、腎及び肝で各々 1.21/1.62 ppm (雄/雌)、1.39/1.63 ppm 及び 1.61/1.18 ppm であった。肝と血漿を除く全ての組織中の残留は、雄よりも雌ラットで高かった。標識の高用量単回投与 7 日後の血漿を除く全ての組織中の残留放射能は、雄よりも雌ラットで高く、腎、肝及び脾で、各々 1.02/1.94 ppm (雄/雌)、1.05/1.95 ppm 及び 0.37/0.76 ppm であった。全ての組織の最高値は、投与量ならびに性別にかかわらず $t_{c_{max}}$ 時であった。組織の残留放射能の消失は、単相キネティクスにしたがった。一次キネティクスに従うと仮定して算出した組織における半減期を下表に示した。組織の残留放射能の半減期は 13~33 時間で、投与量ならびに性別とは無関係に消失した。血液と脾では、半減期が 30~82 時間及び 38~68 時間と緩慢な消失を示した (詳細は表 3~7 に示す)。

組織中の半減期 [h]

標識	F1		F2		F5		F6	
群	低用量、単回		高用量、単回		低用量、単回		高用量、単回	
性別	雄		雄		雌		雌	
投与量 [mg/kg]	0.55		101.9		0.54		104.7	
血液	38		40		30		82	
骨	30		26		13		28	
脳	15		31		27		33	
脂肪 (腹部)	18		18		18		33	
心	23		26		19		26	
腎	23		31		21		30	
肝	21		28		15		23	
肺	28		28		15		29	
筋肉 (骨格)	20		24		18		25	
卵巣	n. a.		n. a.		22		24	
血漿	24		23		14		18	
脾	39		42		38		68	
精巣	26		23		n. a.		n. a.	
子宮	n. a.		n. a.		22		22	

n. a. : 該当せず

標識 (高用量単回) と 標識 (高用量単回) の組織中残留を比較すると、性別と標識による差異がみられた。標識では雄の肝及び血漿の残留が雌に比べ高かった。標識では雌の肝及び脂肪で高い残留を示した。他の組織の残留は、標識に関連した相違は認められなかった。

雄及び雌における血液中残留の血球/血漿の割合は、
 用量単回投与で 4:1 及び 18:1、
 11:1 及び 17:1 であり性差が認められた。また、
 して
 血球での残留に伴い脾の残留は、雌で著しく高かった。

標識高
 標識高用量単回投与で
 標識に対
 して
 標識では約 2 倍高く、標識による差異が示された。

投与 7 日後の血球及び血漿の残留量 (ppm)

群	D1、高用量単回		D2、高用量単回	
	雄	雌	雄	雌
標識				
性別				
血漿	0.223	0.084	0.111	0.091
血球	0.982	1.532	1.167	1.498
血球/血漿の割合	4.4	18.2	10.5	16.5

結論

以上の結果、トリフロキシストロピンの吸収率は、投与量及び性別に影響された。吸収は緩やか排泄は速やかであった。投与量、反復投与の有無、標識及び性別とは無関係に、48 時間以内に、投与量の 72~96 %が尿及び糞に排泄された。しかし、排泄の経路は雄と雌で異なり、低用量の雌雄でそれぞれ約 39%、19%が腎を經由して排泄された。高用量ではそれぞれ 26%及び 12%であった。雄は、投与量の約 15%を腎に排泄した一方で、雌は 33%を尿に排泄した。

胆管カニューレから、雌雄ともに胆汁（投与量の約 44%）が排泄の主要な経路であることが示された。

高用量での組織残留では、性別及び標識に関連した差異があった。組織残留は一般に雄よりも雌で高かった。標識による差異が、脂肪、腎、肝及び血漿で観察された。雄及び雌における血液中残留の血球/血漿の割合にも性別及び標識に関連した差異があった。

また、特定の臓器または組織への放射能の蓄積または滞留は認められなかった。

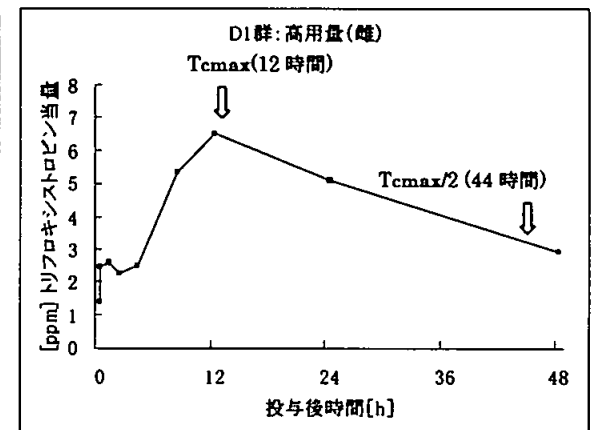
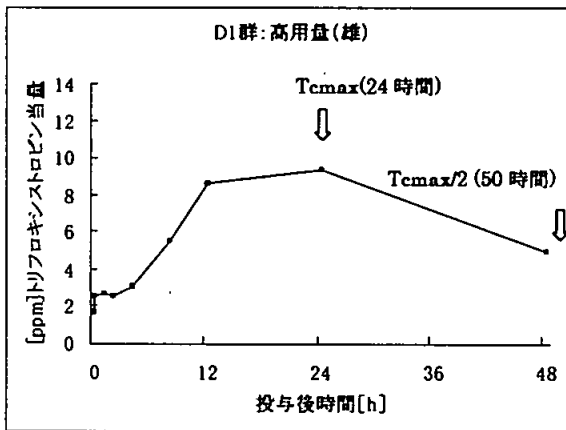
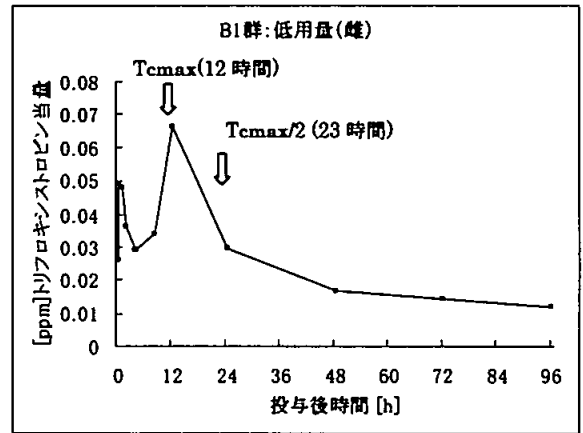
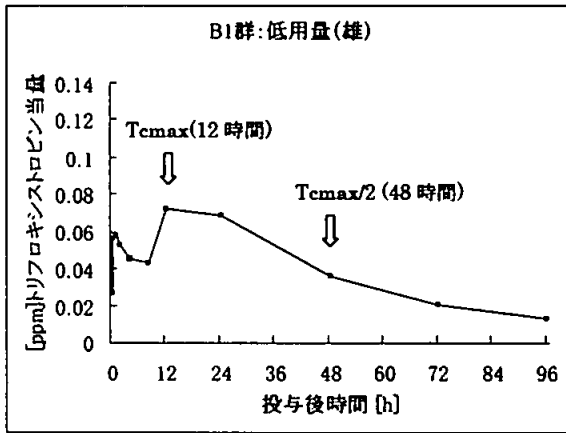
表 1. 放射能の累積排泄率 (投与量に対する割合、%)

標識	B1、低用量単回		C1、低用量反復		D1、高用量単回		D2、高用量単回		
群									
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
投与量 [mg/kg]	0.48	0.50	0.42	0.48	105.4	101.7	97.5	105.2	
尿	0-8h	4.69	10.02	4.85	18.12	1.41	4.13	0.69	3.29
	0-24h	13.86	29.97	13.9	36.24	8.36	19.55	6.25	15.82
	0-48h	17.06	33.87	16.78	40.24	11.10	25.33	8.66	24.57
	0-72h	18.03	34.57	17.70	41.08	11.79	26.21	9.31	26.22
	0-96h	18.37	34.88	18.07	41.37	11.97	26.38	9.48	26.51
	0-120h	18.57	35.04	18.26	41.51	12.05	26.47	9.55	26.64
	0-144h	18.71	35.14	18.37	41.64	12.10	26.54	9.59	26.71
	0-168h	18.79	35.21	18.44	41.73	12.13	26.60	9.61	26.76
糞	0-24h	57.09	50.31	54.50	41.02	45.9	32.56	52.68	25.75
	0-48h	76.04	61.81	74.62	52.85	79.10	59.45	79.31	54.75
	0-72h	78.23	62.78	78.11	55.23	81.36	63.62	82.50	65.19
	0-96h	78.61	62.99	78.92	55.73	81.71	63.94	82.91	65.83
	0-120h	78.76	63.10	79.14	55.81	81.81	64.06	83.84	66.27
	0-144h	79.29	63.16	79.26	55.87	81.89	64.12	83.92	66.35
	0-168h	79.36	63.24	79.35	56.03	82.06	64.21	83.98	66.40
呼気	-	-	-	-	-	-	-	-	
0-24	-	-	-	-	<0.01	<0.01	0.03	0.02	
0-48	-	-	-	-	<0.01	<0.01	0.08	0.05	
ケージ洗浄液	0.27	0.45	0.11	0.28	0.24	0.36	0.41	0.74	
総排泄率	-	-	-	-	-	-	-	-	
0-168h	98.40	98.91	97.88	98.02	94.43	91.17	94.08	93.96	
組織残留	-	-	-	-	-	-	-	-	
組織 a)	0.24	0.21	0.26	0.20	0.16	0.15	0.15	0.19	
カーカス	0.11	0.17	0.26	0.21	0.11	0.13	0.14	0.20	
小計	0.36	0.39	0.53	0.41	0.27	0.28	0.28	0.39	
総回収率	98.76	99.30	98.41	98.43	94.7	91.45	94.36	94.35	

- : 該当せず

図1 血中濃度変化

標識



標識

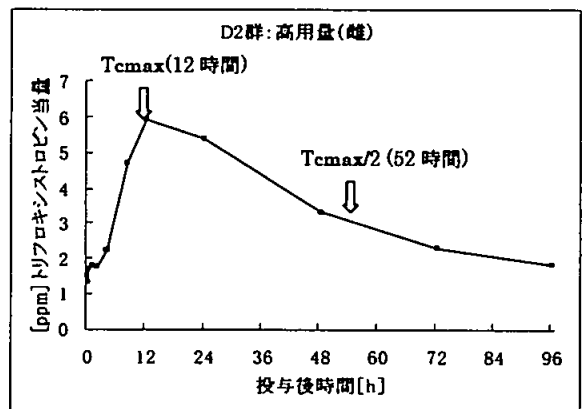
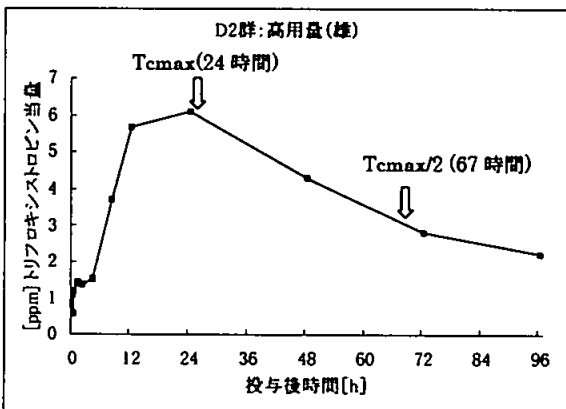


表 2. 血中濃度変化 (トリフロキシストロビン当量、ppm)

群		B1、低用量単回		D1、高用量単回		D2、高用量単回	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 [mg/kg]		0.48	0.49	105.1	99.4	96.5	105.5
投与後の時間	0.25[h]	0.0269	0.0262	1.641	1.381	0.574	1.320
	0.5	0.0563	0.0494	2.551	2.458	1.170	1.695
	1	0.0573	0.0480	2.682	2.603	1.418	1.787
	2	0.0523	0.0359	2.507	2.255	1.364	1.776
	4	0.0449	0.0293	3.041	2.498	1.523	2.224
	8	0.0430	0.0341	5.527	5.313	3.699	4.707
	12	0.0725	0.0664	8.619	6.515	5.678	5.938
	24	0.0684	0.0296	9.340	5.092	6.094	5.378
	48	0.0357	0.0167	4.930	2.927	4.290	3.338
	72	0.0202	0.0144	—	—	2.805	2.282
96	0.0132	0.0117	—	—	2.217	1.830	

— : 該当せず

表 3. 投与 7 日後の放射能の組織内分布

標識	B1、低用量単回		C1、低用量回復		D1、高用量単回		D2、高用量単回	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 [mg/kg]	0.48	0.50	0.42	0.48	105.4	101.7	97.5	105.2
血液	0.007 [0.06]	0.011 [0.08]	0.008 [0.07]	0.011 [0.08]	1.205 [0.04]	1.616 [0.07]	1.278 [0.06]	1.589 [0.07]
骨	<LQ [< 0.01]	<LQ [< 0.01]	<LD [< 0.01]	=LD [< 0.01]	0.054 [< 0.01]	0.061 [< 0.01]	0.065 [< 0.01]	0.067 [< 0.01]
脳	<LQ [< 0.01]	<LQ [< 0.01]	<LQ [< 0.01]	<LQ [< 0.01]	0.040 [< 0.01]	0.047 [< 0.01]	0.042 [< 0.01]	0.062 [< 0.01]
脂肪 (腹部)	0.001 [< 0.01]	0.004 [< 0.01]	0.002 [< 0.01]	0.002 [< 0.01]	0.121 [< 0.01]	0.191 [< 0.01]	0.139 [< 0.01]	0.293 [< 0.01]
心	<LQ [< 0.01]	0.001 [< 0.01]	0.002 [< 0.01]	0.002 [< 0.01]	0.165 [< 0.01]	0.175 [< 0.01]	0.167 [< 0.01]	0.191 [< 0.01]
腎	0.011 [0.02]	0.013 [0.02]	0.011 [0.02]	0.014 [0.03]	1.388 [0.01]	1.625 [0.01]	1.022 [0.01]	1.936 [0.02]
肝	0.011 [0.14]	0.009 [0.09]	0.011 [0.15]	0.008 [0.08]	1.612 [0.01]	1.176 [0.05]	1.046 [0.07]	1.949 [0.10]
肺	0.002 [< 0.01]	0.003 [< 0.01]	0.003 [< 0.01]	0.003 [< 0.01]	0.313 [< 0.01]	0.309 [< 0.01]	0.241 [< 0.01]	0.346 [< 0.01]
筋肉 (骨格筋)	<LQ [< 0.01]	=LQ [< 0.01]	<LQ [< 0.01]	<LQ [< 0.01]	0.055 [< 0.01]	0.055 [< 0.01]	0.047 [< 0.01]	0.055 [< 0.01]
卵巣	n.a.	0.006 [< 0.01]	n.a.	<LQ [< 0.01]	n.a.	0.171 [< 0.01]	n.a.	0.198 [< 0.01]
血漿	0.003	=LQ	0.002	=LQ	0.223	0.084	0.111	0.091
脾	0.002 [< 0.01]	0.004 [< 0.01]	0.002 [< 0.01]	0.006 [< 0.01]	0.334 [< 0.01]	0.739 [< 0.01]	0.367 [< 0.01]	0.758 [< 0.01]
精巣	=LQ [< 0.01]	n.a.	<LQ [< 0.01]	n.a.	0.064 [< 0.01]	n.a.	0.053 [< 0.01]	n.a.
子宮	n.a.	<LQ [< 0.01]	n.a.	<LQ [< 0.01]	n.a.	0.081 [< 0.01]	n.a.	0.112 [< 0.01]
組織	[0.24]	[0.21]	[0.26]	[0.20]	[0.16]	[0.15]	[0.15]	[0.19]
カーカス	<LQ [0.11]	=LQ [0.17]	0.001 [0.26]	0.001 [0.21]	0.103 [0.11]	0.142 [0.13]	0.123 [0.14]	0.216 [0.20]
総残留量	[0.36]	[0.39]	[0.53]	[0.41]	[0.27]	[0.28]	[0.28]	[0.39]

上段：トリフロキシストロビン当量、ppm

下段：[投与量に対する割合、%]

n.a.：該当せず

—：試料を採取せず LQ: 定量限界

LD：検出限界

表 4. 組織内放射能の経時的変化 (F1、低用量単回、雄)

標識					半減期 [h]
屠殺時間[h]	12	48	66	96	(測定 : 12-96h)
投与量 [mg/kg]	0.57	0.54	0.56	0.52	
血液	0.0620 [0.75]	0.0271 [0.34]	0.0178 [0.23]	0.0141 [0.20]	38.3
骨	0.0118 [0.26]	0.0034 [0.08]	0.0020 [0.05]	0.0017 [0.05]	29.6
脳	0.0052 [< 0.01]	0.0010 [< 0.01]	<LQ [< 0.01]	<LQ [< 0.01]	15.2 ^{a)}
脂肪(腹部)	0.0947 [2.11]	0.0167 [0.39]	0.0087 [0.21]	0.0035 [0.09]	17.6
心	0.0358 [0.02]	0.0078 [< 0.01]	0.0047 [< 0.01]	0.0028 [< 0.01]	22.8
腎	0.2995 [0.48]	0.0510 [0.09]	0.0389 [0.07]	0.0228 [0.04]	22.8
肝	0.4385 [4.17]	0.0567 [0.61]	0.0427 [0.46]	0.0251 [0.29]	20.5
肺	0.0492 [0.05]	0.0180 [0.02]	0.0107 [0.01]	0.0065 [< 0.01]	28.4
筋(骨格筋)	0.0153 [1.33]	0.0028 [0.25]	0.0017 [0.16]	0.0009 [0.09]	20.4
血漿	0.1042 [0.76]	0.0370 [0.28]	0.0169 [0.13]	0.0098 [0.08]	23.9
脾	0.0152 [< 0.01]	0.0053 [< 0.01]	0.0046 [< 0.01]	0.0033 [< 0.01]	38.8
精巣	0.0153 [0.03]	0.0055 [0.01]	0.003 [< 0.01]	0.0016 [< 0.01]	25.5
組織	[9.22]	[1.80]	[1.20]	[0.77]	

上段：トリフロキシストロビン当量、ppm

下段：[投与量に対する割合、%]

a)：12～48 時間での半減期

LQ：定量限界

表 5. 組織内放射能の経時的変化 (F2、高用量単回投与、雄)

標識					半減期 [h] (測定: 24-96h)
	24	50	72	96	
屠殺時間[h]					
投与量 [mg/kg]	101.5	101.6	103.0	101.4	
血液	6.656 [0.44]	2.090 [0.14]	1.612 [0.11]	1.850 [0.13]	39.6
骨	1.024 [0.12]	0.248 [0.03]	0.164 [0.02]	0.144 [< 0.01]	25.9
脳	0.326 [< 0.01]	0.093 [< 0.01]	0.065 [< 0.01]	0.063 [< 0.01]	30.8
脂肪(腹部)	5.904 [0.71]	1.702 [0.21]	0.761 [0.10]	0.374 [0.01]	18.1
心	2.580 [< 0.01]	0.556 [< 0.01]	0.349 [< 0.01]	0.361 [< 0.01]	30.9
腎	14.128 [0.13]	4.864 [0.04]	3.174 [0.03]	2.791 [< 0.01]	30.9
肝	18.859 [1.17]	4.321 [0.25]	3.322 [0.20]	3.048 [0.05]	28.4
肺	4.239 [0.02]	1.090 [< 0.01]	0.778 [< 0.01]	0.682 [< 0.01]	28.0
筋(骨格筋)	0.911 [0.43]	0.221 [0.11]	0.138 [0.07]	0.110 [0.02]	24.0
血漿	10.203 [0.40]	2.264 [0.09]	1.403 [0.06]	1.091 [0.05]	22.7
脾	1.376 [< 0.01]	0.443 [< 0.01]	0.363 [< 0.01]	0.407 [< 0.01]	42.1
精巣	1.537 [0.02]	0.495 [< 0.01]	0.253 [< 0.01]	0.176 [< 0.01]	22.9
組織	[3.07]	[0.81]	[0.54]	[0.46]	

上段：トリフロキシストロビン当量、ppm

下段：[投与量に対する割合、%]

n. a. : 該当せず

表 6. 組織内放射能の経時的変化 (F5、低用量単回、雌)

標識					半減期 [h]
屠殺時間 [h]	12	23	40	72	(測定 : 12-72h)
投与量 [mg/kg]	0.57	0.54	0.53	0.53	
血液	0.0386 [0.46]	0.0279 [0.35]	0.0155 [0.19]	0.0097 [0.12]	30.1
骨	0.0071 [0.16]	0.0037 [0.08]	0.0015 [0.03]	=LD [< 0.01]	12.5a)
脳	0.0038 [< 0.01]	0.0018 [< 0.01]	0.0010 [< 0.01]	0.0007 [< 0.01]	26.6
脂肪(腹部)	0.0960 [2.11]	0.0520 [1.18]	0.0307 [0.70]	0.0088 [0.21]	18.0
心	0.0217 [0.01]	0.0102 [< 0.01]	0.0047 [< 0.01]	0.0022 [< 0.01]	18.8
腎	0.2305 [0.35]	0.1278 [0.20]	0.0551 [0.09]	0.0222 [0.04]	21.4
肝	0.2780 [2.43]	0.1335 [1.22]	0.0330 [0.31]	0.0180 [0.17]	15.3
肺	0.0527 [0.05]	0.0318 [0.03]	0.0085 [< 0.01]	0.0035 [< 0.01]	15.1
筋(骨格筋)	0.0093 [0.80]	0.0040 [0.36]	0.0016 [0.14]	0.0008 [0.07]	17.6
卵巣	0.0367 [< 0.01]	0.0186 [< 0.01]	0.0115 [< 0.01]	0.0051 [< 0.01]	22.2
血漿	0.0502 [0.36]	0.0273 [0.21]	0.0104 [0.08]	0.0023 [0.02]	13.5
脾	0.0134 [< 0.01]	0.0083 [< 0.01]	0.0055 [< 0.01]	0.0042 [< 0.01]	37.8
子宮	0.0210 [< 0.01]	0.0133 [< 0.01]	0.0075 [< 0.01]	0.0032 [< 0.01]	22.4
組織	[6.39]	[3.44]	[1.49]	[0.62]	

上段：トリフロキシストロビン当量、ppm

下段：[投与量に対する割合、%]

a) 12~40 時間での半減期

LD：検出限界

表 7. 組織内放射能の経時的変化 (F6、高用量単回投与、雌)

標識					半減期 [h] (測定: 12-96h)
	12	44	72	96	
屠殺時間 [h]					
投与量 [mg/kg]	107.3	104.6	108.3	98.6	
血液	4.432 [0.27]	3.085 [0.19]	2.058 [0.12]	2.340 [0.16]	81.5
骨	0.818 [0.09]	0.248 [0.03]	0.097 [0.01]	0.113 [0.01]	27.5
脳	0.428 [< 0.01]	0.137 [< 0.01]	0.074 [< 0.01]	0.078 [< 0.01]	33.1
脂肪(腹部)	5.130 [0.58]	3.424 [0.40]	1.298 [0.14]	1.016 [0.13]	33.3
心	2.769 [< 0.01]	0.549 [< 0.01]	0.311 [< 0.01]	0.296 [< 0.01]	26.0
腎	19.563 [0.15]	6.297 [0.06]	3.285 [0.03]	2.858 [0.03]	29.7
肝	27.610 [1.19]	5.470 [0.27]	2.448 [0.11]	2.155 [0.11]	22.5
肺	3.659 [0.02]	1.342 [< 0.01]	0.534 [< 0.01]	0.552 [< 0.01]	25.2
筋(骨格筋)	0.792 [0.35]	0.215 [0.10]	0.081 [0.04]	0.089 [0.04]	24.4
卵巣	4.035 [< 0.01]	0.992 [< 0.01]	0.413 [< 0.01]	0.402 [< 0.01]	24.4
血漿	6.796 [0.25]	1.338 [0.05]	0.388 [0.01]	0.266 [0.01]	17.5
脾	1.293 [< 0.01]	0.944 [< 0.01]	0.465 [< 0.01]	0.649 [< 0.01]	67.9
子宮	2.517 [< 0.01]	0.691 [< 0.01]	0.247 [< 0.01]	0.192 [< 0.01]	21.9
組織	[2.67]	[1.06]	[0.46]	[0.49]	

上段：トリフロキシストロビン当量、ppm

下段：[投与量に対する割合、%]

n. a. : 該当せず

(資料 No. 運命 2)

(2) ラットにおける代謝試験 (吸収・分布及び排泄) / 追加試験

試験機関:

報告書作成年: 1997 年

試験目的:

標識ならびに

標識トリフ

ロキシストロピンを用いて行った前回の代謝試験 (資料 No. 運命 1) において、高用量投与群における組織残留の程度に、標識に関連した若干の相違がみられた。したがって本追加試験は、標識体の低投与量での吸収、分布及び排泄ならびに低及び高用量での組織消失に関する知見を得るために実施した。

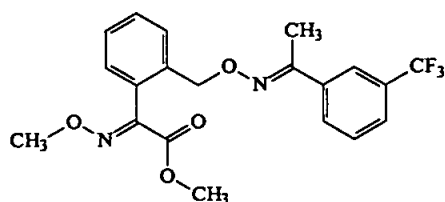
さらに、前回の試験で放射能の回収率が低かった

標識

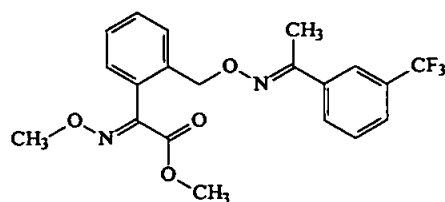
トリフロキシストロピンの高用量での胆管カニユーレ試験を再実施した。

供試標識化合物:

標識トリフロキシストロピン及び



標識トリフロキシストロピン:



メチル-(E)-メトキシイミノ-[(E)- α -[1-(α, α, α -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデンアミノオキシ]-*o*-トリル]アセタートを用いた。

* : ^{14}C 標識位置

比放射能:

放射化学的純度

供試動物: Tif:RAIf (SPF)系ラット

群 B2, F3, F4, F7 及び F8

雄約 7 週齢、雌約 9 週齢、体重約 200 g

群 G4a:

雌約 11 週齢、体重約 209 g

方法：

- (1) 試験群；以下に示す試験群を設け、低用量 (0.5mg/kg) または高用量 (100mg/kg) を経口投与した。

群	標識位置	動物	投与量	目的
B2		雄:5 雌:5	低用量	尿/糞への排泄、血中濃度、組織内分布
F3		雄:12	低用量	組織内分布
F4		雄:12	高用量	組織内分布
F7		雌:12	低用量	組織内分布
F8		雌:12	高用量	組織内分布
G4a		雌:5*	低用量	尿、糞、胆汁への排泄

*：胆管カニューレ

- (2) 投与；

¹⁴C トリフロキシストロピンをエタノール/ポリエチレングリコール 200 (3/5, v/v) 混合液に溶解し各群に所定用量で投与した。

- (3) 試料の採取；

標識化合物投与後、動物を代謝ケージに収容し、以下のように試料を採取した。

群 B2

尿 投与後 0~8, 8~24 以後 24 時間ごとに 168 時間まで
 糞 投与後 24 時間ごとに 168 時間まで
 血液 投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 48, 72 及び 96 時間
 組織 投与後 7 日に動物を屠殺し、以下の組織及び臓器を採取して分析した。

骨、肺、脳、血漿、脂肪(腹部)、骨格筋、生殖腺(精巣/卵巣)、脾、心、子宮、腎、全血、肝、残りのカーカス

群 F3, F4, F7, F8

組織と器官は、4 つの測定時間 (t_{max} , $t_{max}/2$, $t_{max}/4$, $t_{max}/8$) に採取した。前試験 (No. 33) の群 B1 と D1 から算出された測定時間を以下に示す。

群	t_{max}	$t_{max}/2$	$t_{max}/4$	$t_{max}/8$
F3	12h	48h	80h	120h
F4	24h	50h	72h	96h
F7	12h	24h	42h	72h
F8	12h	44h	72h	96h

骨、肺、脳、血漿、脂肪(腹部)、骨格筋、生殖腺(精巣/卵巣)、脾、心、子宮、腎、全血、肝、残りのカーカス

群 G4a

尿 投与後 0～24, 24～48 時間
 糞 投与後 0～24, 24～48 時間
 胆汁 投与後 0-1, 1-2, 2-4, 4-8, 8-18, 18-24, 24-42, 42-48 時間
 組織 投与後 2 日に、動物を屠殺しカテーテル除去後、胃腸管及び残りのカーカスを採取して分析した。

試料採取後、各ケージを水/エタノール(1/1、v/v)で十分に洗浄し、分析に供した。

(4)放射能の分析；液体試料は直接液体シンチレーションカウンターで放射能を分析した。呼気中の CO₂ は溶媒に吸収させた後、放射能を分析した。固体試料は、サンプルオキシダイザーで燃焼または組織溶解補助剤で消化した後、液体シンチレーションカウンターで放射能を分析した。

結果：

(1)吸収；吸収率には雌雄差がみられ、雌（投与量の 34 %）は雄（17 %）に比べ 2 倍高かった。

吸収率 [投与量に対する割合%]

標識	B2、低用量単回	
群	B2、低用量単回	
性別	雄	雌
投与量 [mg/kg]	0.52	0.55
尿	16.3	33.5
胆汁	n. a.	n. a.
組織	0.5	0.3
合計	16.8	33.8

n. a. : 該当せず

最高血中放射能濃度 (C_{max}) は、雄で 0.5 時間 (0.04ppm) と 12 時間 (0.09ppm)、雌で 0.5 時間 (0.14ppm) と 8～12 時間 (0.07ppm) であった (2つのピーク)。半減期 (T_{cmax/2}) は、雌雄とも 40 時間で緩やかな消失を示した。

血中キネティクス

標識	B2、低用量単回	
群	B2、低用量単回	
性別	雄 ^{a)}	雌 ^{b)}
投与量 [mg/kg]	0.53	0.56
C _{max} [μ g トリフロキシストロピン当量]	0.04/0.09	0.14/0.07
T _{cmax} [h]	0.5/12	0.5/8-12
t _{1/2} (12-96 時間) [h]	40	40
AUC _{0-96h} [mg·h·kg ⁻¹]	4.5	2.8

a) n=3

b) n=2

- (2) 排泄；投与後、放射能は速やかに主に糞に排泄された。雌雄とも、投与 48 時間以内に投与量の 93 %が排泄され、投与 7 日後にはほぼ完全に排泄された。排泄の経路には雌雄差が認められ、尿からの排泄は、雌が投与量の約 33 %であったのに対し雄は約 16 %であった。糞からの排泄は、雌が 62%であったのに対し雄は 80 %であった。

排泄パターン		[投与量に対する割合、%]	
標識		B2、低用量単回	
群		雄	雌
性別			
[mg/kg]		0.52	0.55
尿	0-24 h	13.1	28.5
	24-48 h	2.0	4.0
	48-168 h	1.2	1.0
	小計	16.3	33.5
糞	0-24 h	70.7	46.6
	24-48 h	8.0	14.6
	48-168 h	1.6	1.1
	小計	80.3	62.3
ケージ洗浄液		0.1	0.8
全排泄		96.6	96.6

- (3) 組織内分布；全ての組織の最高値は、投与量ならびに性別にかかわらず投与後 12~24 時間の間で検出された。組織での半減期は、低用量群雄 (F3) の筋と精巣 (37 時間)、低用量群雌雄 (F3、F4) ならびに高用量群雌 (F7) の血液 (36-41 時間) と脾 (38-99 時間) を除き 12~34 時間であった。
低用量群 (B2) の投与 7 日後の組織残留は雌雄ともに非常に低く、最高濃度は、血液、腎及び肝で、それぞれ 0.014/0.009 ppm (雄/雌)、0.010/0.012 ppm 及び 0.012/0.007 ppm が検出された。他の組織残留は、全て 0.006 ppm 以下であった (詳細は表 3~7 に示す)。

組織中の半減期 [h]				
標識	F3	F4	F7	F8
群	低用量単回	高用量単回	低用量単回	高用量単回
性別	雄	雄	雌	雌
投与量 [mg/kg]	0.48	107.20	0.51	109.98
測定間隔 [h]	12 - 120	24 - 96	12 - 72	12 - 96
血液	36 ^{a)}	38	41	25 ^{a)}
骨	33	21	16 ^{b)}	19
脳	30 ^{a)}	32	33	20
脂肪 (腹部)	33	20	25 ^{c)}	25
心	21 ^{a)}	22	21	16 ^{d)}
腎	21	29	22	27
肝	34	22	19	12 ^{d)}
肺	22 ^{a)}	24	24	22
筋 (骨格)	37	26	23	20
卵巣	n. a.	n. a.	25	20
血漿	28	16.5	13	14
脾	99	38	42	22 ^{d)}
精巣	37	21	n. a.	n. a.
子宮	n. a.	n. a.	19	18

a) 12-80 時間

b) 12-42 時間

c) 24-72 時間

d) 12-72 時間

n. a. : 該当せず

- (4) 胆管カニューレ挿入試験の再実施；投与量の 22 %が体循環（尿、胆汁、組織の合計）に吸収された。48 時間以内に投与量の 18%、3%及び 20%を、それぞれ胆汁、尿及び糞で排泄した。実験の終了時に、投与量の半分が動物の腸管で回収された。

放射能回収率 [投与量に対する%]

標識	[投与量に対する%]		
群	G4a、高用量	G4 ^{a)} 、高用量	
性別	雌	雌	
投与量[mg/kg]	100.2	99.9	
尿	0 - 24 h	1.7	5.3
	24 - 48 h	1.2	0.8 ^{b)}
	小計	2.8	6.1
胆汁	0 - 24 h	8.9	13.3
	24 - 48 h	9.0	5.8 ^{b)}
	小計	17.9	19.1
糞	0 - 24 h	3.6	20.8
	24 - 48 h	15.9	8.3 ^{b)}
	小計	19.5	29.2
ケージ洗浄液	0.5	0.4	
全排泄	40.7	54.8	
胃腸管	50.0	18.3	
組織	1.4	1.4	
回収	92.1	74.5	

a) 資料 No. 33 からの抜粋 (0-42 時間)

b) 24 - 42 時間

結論

以上の結果、
標識トリフロキシストロピンを低用量で単回投与した後の消失は、前回（資料 No. 33）の
標識検体と同じ投与量で投与した結果と同一であった。したがって、低用量投与でのトリフロキシストロピンの吸収、排泄及び分布動態は、標識位置とは無関係であるといえる。

標識検体を低、高用量で投与した後の組織残留の半減期は、前回の
標識検体を用いた試験の半減期とほぼ同様であったことから、組織中の動態は標識位置とは無関係であるといえる。

標識検体を高用量で投与した胆管カニューレの再試験（雌）の結果、回収率は 92.1%であり前回の試験と同様に胆汁排泄が主たる排泄経路であった。前回の試験の低い回収率(74.5%)は、胃腸管中の放射能の不正確な定量によることが示された。

また、特定の臓器または組織への放射能の蓄積または滞留は認められなかった。

表 1. 放射能の累積排泄率 (投与量に対する割合、%)

標識			
群		B2、低用量群単回	
性別		雄	雌
投与量	[mg/kg]	0.52	0.55
尿	0-8h	5.12	11.27
	0-24h	13.13	28.47
	0-48h	15.08	32.46
	0-72h	15.66	32.93
	0-96h	15.98	33.22
	0-120h	16.12	33.34
	0-144h	16.20	33.43
	0-168h	16.26	33.48
	糞	0-24h	70.68
0-48h		78.72	61.23
0-72h		79.65	61.84
0-96h		79.96	62.07
0-120h		80.10	62.17
0-144h		80.19	62.24
0-168h		80.28	62.33
ケージ洗浄液		0.10	0.76
総排泄量	0-168h	96.64	96.58
組織残留	組織 ^{a)}	0.29	0.15
	カーカス	0.21	0.15
	小計	0.50	0.30
総回収率		97.13	96.88

a) 検査した組織及び臓器で検出された放射能

図 1. 血中濃度変化

標識

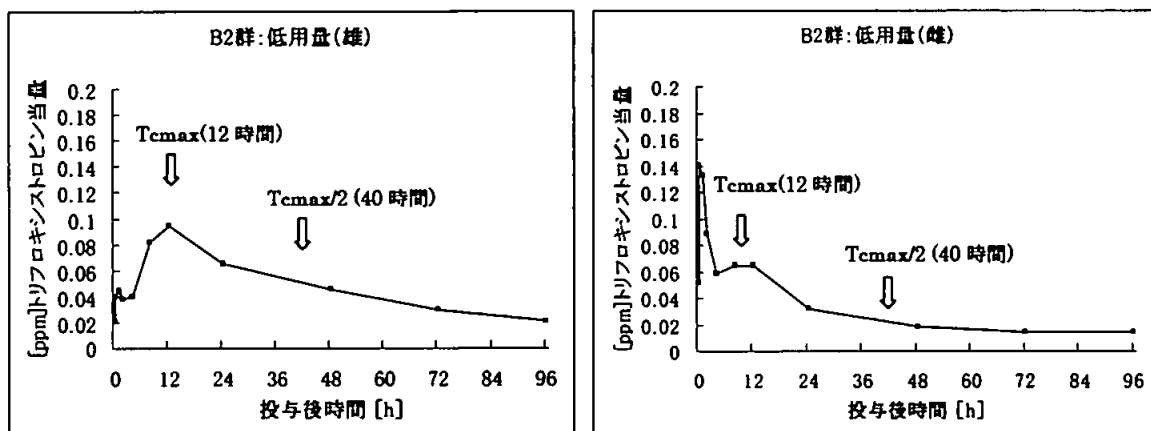


表 2. 血中濃度変化 (トリフロキシストロビン当量、ppm)

標識	B2、低用量単回	
群	雄	雌
性別	雄	雌
投与量 [mg/kg]	0.53	0.56
投与後時間 [h]		
0.25	0.021	0.051
0.5	0.040	0.141
1	0.044	0.132
2	0.038	0.088
4	0.040	0.058
8	0.082	0.065
12	0.094	0.065
24	0.065	0.032
48	0.045	0.018
72	0.029	0.014
96	0.021	0.014

表 3. 投与 7 日後の放射能の組織内分布

標識	B2、低用量単回	
群		
性別	雄	雌
投与量 [mg/kg]	0.52	0.55
血液	0.0139 [0.11]	0.0088 [0.06]
骨	< LQ [< 0.01]	< LD [< 0.01]
脳	0.0010 [< 0.01]	= LQ [< 0.01]
脂肪 (腹部)	0.0027 [< 0.01]	0.0034 [< 0.01]
心	0.0021 [< 0.01]	0.0014 [< 0.01]
腎	0.0105 [0.02]	0.0121 [< 0.01]
肝	0.0123 [0.14]	0.0066 [< 0.01]
肺	0.0053 [< 0.01]	0.0033 [< 0.01]
筋 (骨格)	0.0009 [< 0.01]	= LQ [< 0.01]
卵巣	n. a.	< LQ [< 0.01]
血漿	0.0024 [< 0.01]	< LQ [< 0.01]
脾	0.0047 [< 0.01]	0.0062 [< 0.01]
精巣	0.0010 [< 0.01]	n. a.
子宮	n. a.	= LQ [< 0.01]
組織全体	[0.29]	[0.15]
カーカス	0.0010 [0.21]	0.0009 [0.15]
総残留量 [投与量に対する%]	[0.50]	[0.30]

上段：トリフロキシストロビン当量、ppm

下段：[投与量に対する割合、%]

n. a. : 該当せず

— : 試料を採取せず

LQ: 定量限界

LD : 検出限界

表 4. 組織中放射能の経時的変化 (F3、低用量単回投与、雄)

標識					半減期 [h]
屠殺時間 [h]	12	48	80	120	(測定 : 12-120h)
投与量 [mg/kg]	0.48	0.50	0.44	0.49	
血液	0.0653 [0.89]	0.0282 [0.39]	0.0177 [0.27]	0.0196 [0.29]	36.0a)
骨	0.0106 [0.26]	0.0027 [0.07]	0.0013 [0.04]	0.0011 [0.03]	32.9
脳	0.0044 [< 0.01]	0.0014 [< 0.01]	0.0009 [< 0.01]	0.001 [< 0.01]	30.1 a)
脂肪 (腹部)	0.0560 [1.39]	0.0138 [0.35]	0.0079 [0.22]	0.0056 [0.15]	33.2
心	0.0222 [0.02]	0.0069 [< 0.01]	0.0023 [< 0.01]	0.0035 [< 0.01]	20.7 a)
腎	0.1755 [0.33]	0.0355 [0.07]	0.0191 [0.04]	0.020 [0.04]	21.1 a)
肝	0.2617 [2.76]	0.0441 [0.51]	0.0289 [0.31]	0.0257 [0.27]	33.7
肺	0.0551 [0.07]	0.0165 [0.02]	0.0065 [< 0.01]	0.0074 [< 0.01]	22.1 a)
筋肉 (骨格)	0.0109 [1.05]	0.0030 [0.30]	0.0015 [0.17]	0.0014 [0.15]	36.6
血漿	0.0924 [0.75]	0.0326 [0.27]	0.0084 [0.08]	0.0076 [0.07]	28.3
脾	0.0078 [< 0.01]	0.0029 [< 0.01]	0.0036 [< 0.01]	0.0031 [< 0.01]	98.6
精巣	0.0137 [0.04]	0.0045 [0.01]	0.0022 [< 0.01]	0.0018 [< 0.01]	36.7
カーカス	0.0402	0.0075	0.0028	0.0024	
組織	[6.82]	[1.74]	[1.07]	[0.95]	

上段 : トリフロキシストロビン当量, ppm

下段 : [投与量に対する割合, %] *

a) : 12~80 時間での半減期

LQ: 定量限界

* : 組織および器官中の残留値は、血液、骨、筋および脂肪が、それぞれ体重の 6%、11%、43%および 11% であると仮定した。

表 5. 組織中放射能の経時的変化 (F4、高用量単回投与、雄)

標識					半減期 [h] (測定: 24-96h)
	24	50	72	96	
屠殺時間 [h]	24	50	72	96	
投与量 [mg/kg]	106.85	107.04	109.47	105.44	
血液	7.889 [0.49]	3.655 [0.23]	3.200 [0.21]	1.959 [0.14]	38.0
骨	1.184 [0.14]	0.409 [0.05]	0.277 [0.03]	0.095 [0.01]	20.7
脳	0.371 [< 0.01]	0.125 [< 0.01]	0.092 [< 0.01]	0.074 [< 0.01]	31.9
脂肪 (腹部)	5.135 [0.59]	1.745 [0.20]	0.978 [0.12]	0.411 [0.05]	20.2
心	2.258 [< 0.01]	0.924 [< 0.01]	0.415 [< 0.01]	0.234 [< 0.01]	21.7
腎	10.385 [0.09]	4.954 [0.04]	2.319 [0.02]	1.975 [0.02]	28.7
肝	19.921 [1.06]	5.666 [0.30]	2.716 [0.14]	2.037 [0.11]	21.7
肺	4.758 [0.02]	1.625 [< 0.01]	1.256 [< 0.01]	0.519 [< 0.01]	23.8
筋肉 (骨格)	0.864 [0.39]	0.323 [0.15]	0.262 [0.12]	0.117 [0.06]	26.4
血漿	11.513 [0.43]	3.822 [0.14]	2.191 [0.09]	0.492 [0.02]	16.5
脾	1.042 [< 0.01]	0.866 [< 0.01]	0.465 [< 0.01]	0.294 [< 0.01]	37.6
精巣	1.492 [0.02]	0.598 [< 0.01]	0.326 [< 0.01]	0.132 [< 0.01]	20.9
カーカス	3.577	0.683	0.448	0.228	
組織	[2.80]	[0.99]	[0.65]	[0.39]	

上段: トリフロキシストロビン当量, ppm

下段: [投与量に対する割合, %]*

*: 組織および器官中の残留値は、血液、骨、筋および脂肪が、それぞれ体重の 6%、11%、43%および 11% であると仮定した。

表 6. 組織中放射能の経時的変化 (F7、低用量単回投与、雌)

標識					半減期 [h]
	12	24	42	72	(測定 : 12-72h)
屠殺時間 [h]					
投与量 [mg/kg]	0.50	0.51	0.54	0.52	
血液	0.0344 [0.43]	0.0250 [0.32]	0.0145 [0.18]	0.0125 [0.16]	41.0
骨	0.0048 [0.11]	0.0029 [0.07]	0.0013 [0.03]	< LQ [0.02]	15.6 a)
脳	0.0024 [< 0.01]	0.0018 [< 0.01]	0.0010 [< 0.01]	= LQ [< 0.01]	33.1
脂肪 (腹部)	0.0383 [0.88]	0.0452 [1.05]	0.0260 [0.60]	0.0118 [0.28]	24.9 b)
心	0.0102 [< 0.01]	0.0069 [< 0.01]	0.0024 [< 0.01]	0.0015 [< 0.01]	21.1
腎	0.1170 [0.22]	0.0712 [0.12]	0.0284 [0.05]	0.0176 [0.03]	21.8
肝	0.0936 [0.87]	0.0547 [0.52]	0.0193 [0.19]	0.0109 [0.10]	19.1
肺	0.0257 [0.03]	0.0204 [0.02]	0.0092 [0.01]	0.0048 [< 0.01]	23.7
筋肉 (骨格)	0.0056 [0.51]	0.0031 [0.28]	0.0014 [0.13]	0.0009 [0.08]	22.7
卵巣	0.0227 [< 0.01]	0.0193 [< 0.01]	0.0096 [< 0.01]	0.0048 [< 0.01]	25.5
血漿	0.0432 [0.33]	0.0253 [0.19]	0.0054 [0.04]	0.0018 [0.01]	12.7
脾	0.0050 [< 0.01]	0.0047 [< 0.01]	0.0030 [< 0.01]	0.0020 [< 0.01]	42.3
子宮	0.0159 [< 0.01]	0.0112 [< 0.01]	0.0041 [< 0.01]	0.0019 [< 0.01]	19.2
カーカス	0.0247	0.0113	0.0035	0.0020	
組織	[3.07]	[2.39]	[1.21]	[0.68]	

上段 : トリフロキシストロビン当量、ppm

下段 : [投与量に対する割合、%] *

a) : 12~42 時間での半減期

b) : 24~72 時間での半減期

LQ: 定量限界

* : 組織および器官中の残留値は、血液、骨、筋および脂肪が、それぞれ体重の 6%、11%、43%および 11% であると仮定した。

表 7. 組織中放射能の経時的変化 (F8、高用量単回投与、雌)

標識					半減期 [h]
屠殺時間 [h]	12	44	72	96	(測定 : 12-96h)
投与量 [mg/kg]	106.40	112.86	108.73	111.92	
血液	6.973 [0.40]	2.494 [0.14]	1.355 [0.09]	1.365 [0.08]	25.3 a)
骨	1.211 [0.13]	0.204 [0.02]	0.071 [< 0.01]	0.065 [< 0.01]	19.3
脳	0.783 [< 0.01]	0.110 [< 0.01]	0.048 [< 0.01]	0.046 [< 0.01]	20.3
脂肪 (腹部)	7.246 [0.76]	2.769 [0.29]	0.850 [0.10]	0.807 [0.09]	24.7
心	2.691 [< 0.01]	0.563 [< 0.01]	0.201 [< 0.01]	0.218 [< 0.01]	16.0 a)
腎	18.212 [0.14]	5.640 [0.04]	2.445 [0.02]	2.271 [0.02]	26.9
肝	35.878 [1.44]	4.713 [0.20]	1.260 [0.06]	1.620 [0.06]	12.4 a)
肺	6.056 [0.03]	1.101 [< 0.01]	0.511 [< 0.01]	0.450 [< 0.01]	22.2
筋肉 (骨格)	1.197 [0.50]	0.183 [0.08]	0.123 [0.06]	0.055 [0.02]	19.9
卵巣	4.729 [< 0.01]	1.068 [< 0.01]	0.433 [< 0.01]	0.278 [< 0.01]	20.4
血漿	9.719 [0.34]	1.607 [0.06]	0.289 [0.01]	0.176 [< 0.01]	14.0
脾	1.606 [< 0.01]	0.554 [< 0.01]	0.248 [< 0.01]	0.607 [< 0.01]	22.2 a)
子宮	3.066 [< 0.01]	0.802 [< 0.01]	0.167 [< 0.01]	0.140 [< 0.01]	17.7
カーカス	6.914	1.400	0.552	0.297	
組織	[3.42]	[0.79]	[0.33]	[0.28]	

上段 : トリフロキシストロピン当量、ppm

下段 : [投与量に対する割合、%] *

a) : 12~72 時間での半減期

* : 組織および器官中の残留値は、血液、骨、筋および脂肪が、それぞれ体重の 6%、11%、43%および 11% であると仮定した。

(資料 No. 運命 3)

(3) ラットにおける代謝試験 (代謝物の同定)

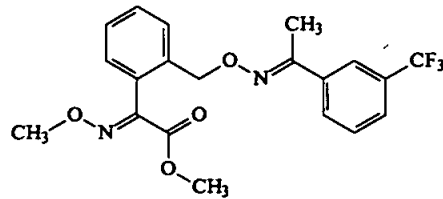
試験機関:

報告書作成年: 1997 年

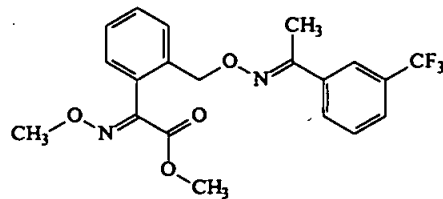
試験目的: 本試験は、先の試験 (資料 No. 運命 1, 2) の続編として、排泄物プロファイルを作成し、主要な代謝物を同定することを目的として行われた。

供試標識化合物:

標識トリフロキシストロピン及び



標識トリフロキシストロピン:



メチル=(*E*)-メトキシイミノ-((*E*)- α -[1-(α, α, α -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデンアミノオキシ]-*o*-トリル)アセタートを用いた。

* : ^{14}C 標識位置

比放射能

放射化学的純度

供試動物: Tif:RAIf(SPF)系ラット

群 B1, C1, D1 :	雄約 7 週齢、雌約 9 週齢、体重約 200g
群 G1, G2, G3 :	雄約 8 週齢、雌約 11 週齢、体重約 250g
群 B2 :	雄約 7 週齢、雌約 9 週齢、体重約 200g
群 G4a :	雌約 11 週齢、体重約 209g

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

方法：

(1)分析試料；資料 No. 33 及び No. 34 で示したラット代謝試験で得られた尿及び糞ならびに胆汁を試料とした。

以下の表に試料の詳細を示した。

群	性別	経口投与 [mg/kg]	試料 タイプ	サンプリング 時間 [h]	投与量 %	プール
B1	雄		尿	0-48	17.1	U1/B1m
B1	雄		糞	0-48	76.0	F1/B1m
B1	雌		尿	0-48	33.9	U1/B1f
B1	雌		糞	0-48	61.8	F1/B1f
C1	雄		尿	0-48	16.8	U1/C1m
C1	雄		糞	0-48	74.6	F1/C1m
C1	雌		尿	0-48	40.2	U1/C1f
C1	雌		糞	0-48	52.9	F1/C1f
D1	雄		尿	0-48	11.1	U1/D1m
D1	雄		糞	0-48	79.1	F1/D1m
D1	雌		尿	0-48	25.3	U1/D1f
D1	雌		糞	0-48	59.5	F1/D1f
B2	雄		尿	0-48	15.1	U1/B2m
B2	雄		糞	0-72	79.7	F1/B2m
B2	雌		尿	0-48	32.5	U1/B2f
B2	雌		糞	0-72	61.8	F1/B2f
D2	雄		尿	0-48	8.7	U1/D2m
D2	雄		糞	0-72	82.5	F1/D2m
D2	雌		尿	0-48	24.6	U1/D2f
D2	雌		糞	0-72	65.2	F1/D2f
G1	雄**		尿	0-48	12.2	U1/G1m
G1	雄**		糞	0-48	27.3	F1/G1m
G1	雄**		胆汁	0-42	39.6	Ga1/G1m
G2	雄**		尿	0-48	4.1	U1/G2m
G2	雄**		糞	0-48	44.2	F1/G2m
G2	雄**		胆汁	0-42	31.6	Ga1/G2m
G3	雌**		尿	0-48	14.6	U1/G3f
G3	雌**		糞	0-48	14.6	F1/G3f
G3	雌**		胆汁	0-48	46.5	Ga1/G3f
G4a	雌**		尿	0-48	2.8	U1/G4af
G4a	雌**		糞	0-48	22.0	F1/G4af
G4a	雌**		胆汁	0-48	17.9	Ga1/G4af

*：非標識化合物を 14 日間前投与した後、標識化合物を単回経口投与

**：胆管カニューレ

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

(2) 分析方法；前記のプールした試料を用い、以下のように代謝物の分析を行った。

尿試料は、直接 HPLC 分析に供した。

糞試料は、室温でメタノールを用い約 200 rpm 約 45 分間振盪することで 3 回抽出し HPLC 分析に供した。

胆汁試料は、直接 HPLC 分析に供した。

試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて測定した。

代謝物の精製、分離、同定は、薄層クロマトグラフィー (TLC)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、固相抽出 (SPE)、高圧電気泳動 (HVE) 及び分光分析 (1H-NMR、質量分析、LC-MS) ならびにコクロマトグラフィーを用いて行った。

(まとめ)

トリフロキシストロビンの分解程度は投与量に依存していたが、吸収されたトリフロキシストロビンは、ほとんど完全に分解し、性別、投与量及び前処理とは無関係であった。低、高投与量で、それぞれ約4~7%及び約31~47%が未変化のトリフロキシストロビンとして糞に排泄された。これは、両方の投与量での吸収程度の違いを反映した。

分解により生成した代謝物は緩やかに排泄された。

吸収されたトリフロキシストロビンは、ほとんど完全に分解され、主に胆汁を通して、そしてわずかに尿を通して排泄された。胆汁代謝物ほとんどはグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体であった。腸マイクロフローラによる加水分解後、これらの代謝物は、最終的に未変化のトリフロキシストロビンとともに糞から、または腸肝循環及び更なる変換後に尿を通して排泄された。

想定された代謝経路は性別による違いがあったが、投与量と前処理には影響されなかった。トキシコキネティクス試験で観察された排泄パターンと組織残留の相違が、トリフロキシストロビンの代謝における雄雌ラットの違いを表している。しかし共通代謝物の存在比の違いや主な排泄経路とは関係ないと考えられた。

代謝物の構造に基づいて以下のトリフロキシストロビンの代謝経路が導き出された：

- ◆
- ◆
- ◆
- ◆
- ◆
- ◆
- ◆
- ◆

想定された代謝経路を図1に示す。

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

表1.尿中の代謝物(投与量に対する割合%)

標識	B1、低用量単回						C1、低用量反復				D1、高用量単回		B2、低用量単回		D2、高用量単回		同定	
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌			
投与量 [mg/kg]	0.48	0.50	0.42	0.48	105.4	101.7	0.52	0.55	97.5	105.2								
代謝分画																		
未分離	6.7	8.9	6.6	9.0	1.6	3.0	3.1	12.4	1.5	1.7								
合計	17.1	33.9	16.8	40.2	11.1	25.3	15.1	32.5	8.7	24.6								
回収率	106%	106%	106%	104%	95%	96%	103%	105%	96%	94%								

*: 存在が確認された
 1: 本来の代謝物は分解するため分取操作の結果から同定
 2: 分取操作の結果から同定
 3: MET10U が主要化合物
 4: MET20U が主要化合物

表 2. 尿中の代謝物/胆管カニユーレ (投与量に対する割合%)

標識					同定
群	G1	G2	G3	G4a	
性別	雄	雄	雌	雌	
投与量 [mg/kg]	0.46	113.7	0.50	100.2	
代謝分画					
未分離	9.7	1.2	7.3	0.5	
合計	12.2	4.1	14.6	2.8	
回収率	122%	104%	108%	98%	

* : 存在が確認された

- 1: 本来の代謝物は分解するため分取操作の結果から同定
- 2: 分取操作の結果から同定

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

表 3. 糞中の代謝物 (投与量に対する割合%)

標識 群	B1、低用量単回		C1、低用量反復		D1、高用量単回		B2、低用量単回		D2、高用量単回		同定
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
投与量 [mg/kg]	0.48	0.50	0.42	0.48	105.4	101.7	0.52	0.55	97.5	105.2	
代謝分画											
未分離	24.1	17.2	22.3	15.8	16.2	8.9	23.0	14.5	12.7	8.6	
抽出物合計	62.4	51.7	60.4	44.1	71.0	54.2	64.2	50.9	75.5	58.7	
非抽出物	13.6	10.1	14.2	8.7	8.1	5.3	15.5	10.9	7.0	6.5	
合計	76	61.8	74.6	52.8	79.1	59.5	79.7	61.8	82.5	65.2	
回収率	106%	105%	101%	106%	91%	97%	107%	105%	99%	98%	

*: 存在が確認された

表 4. 糞中の代謝物/胆管カニューレ (投与量に対する割合%)

標識 群					同定
	G1	G2	G3	G4a	
性別	雄	雄	雌	雌	
投与量[mg/kg]	0.46	113.7	0.50	100.2	
代謝分画					
F1					
F2					
F3					
F4					
F5					
未分離	2.1	1.0	1.6	0.7	
抽出物合計	26.7	44	14.2	21.9	
非抽出物	0.6	0.2	0.4	0.1	
合計	27.3	44.2	14.6	22	
回収率	110%	101%	110%	97%	

表 5. 胆汁中の代謝物/胆管カニユーレ (投与量に対する割合%)

標識					同定
群	G1	G2	G3	G4a	
性別	雄	雄	雌	雌	
投与量 [mg/kg]	0.46	113.7	0.50	100.2	
代謝分画					
G17		0.6			MET8G[A] (=トリフロキシストロ ン)
未分離	12.2	4.2	13.1	3.0	
合計	39.6	31.6	46.5	17.9	
回収率	100%	99%	109%	101%	

*: 存在が確認された
 1: 本来の代謝物は分解するため分取操作の結果から同定
 2: 本来の代謝物は分解するため分取操作の結果から同定

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

図 1 ラットにおける推定代謝経路

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

図 2 ラットにおける推定代謝経路

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

図 3 ラットにおける推定代謝経路