Ⅸ. 動植物および土壌等における代謝分解

＜代謝分解試験一覧表＞

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
10-1-1 [GLP]	ラット体内における代謝試験-1	ラット	単回経口投与 50、1000mg/kg 反復経口投与 7回、15回 単回静脈内注射 50mg/kg	・吸収、排泄ともに速かった。主な排泄経路は尿であった。 ・各種の代謝物が検出された。 ・吸収、排泄、代謝において標識位置、投与法、投与量、雌雄による差は見られなかった。	Covance Laboratories Inc. (2000年)	402
10-1-2	ラット体内における代謝試験-2	ラット	単回経口投与 200mg/kg	・吸収、排泄ともに速かった。主な排泄経路は尿であった。 ・吸収・排泄において標識位置による差は見られなかった。	三井化学㈱ (2000年)	435
11-1-1 [GLP]	水稲における代謝試験-1	水稲	処理量: 400 g a.i./ha 処理時期: 出穂5、20日後 処理方法: 土壌、散布	・土壌処理: 玄米 0.05～0.06ppm わら 1～2ppm ・散布処理: 玄米 0.3～0.6ppm わら 8ppm ・両処理ともに玄米、わらの主成分はジノテフラン ・主要代謝物: UF、DN ・抽出残渣中の放射能は主に生体成分であった。	Ricerca Inc. (2000年)	439
11-1-2	水稲における代謝試験-2	水稲	処理量: 50、100μg 処理方法: 葉面、田面水 試験期間: 21日	・葉面処理では約20%が他の地上部に移行した。 ・田面水処理では吸収後、主に地上部に分布した。 ・処理葉、地上部での主要代謝物: DN、UF	三井化学㈱ (2000年)	447
11-1-3	ナスにおける代謝試験	ナス	処理量: 50、150μg 0.1mg (+10mg非標識) 処理方法: 葉面、土壌 未熟果実 (結実期) 土壌(結実期) 試験期間: 15～24日	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・土壌処理では吸収後、主に地上部に分布した。果実への移行は少なかった。 ・二酸化炭素が生成。 ・処理葉、地上部での主要代謝物: UF、DN ・果実での主成分: ジノテフラン	三井化学㈱ (2000年)	453

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
11-1-4	キャベツにおける代謝試験	キャベツ	処理量: 50μg 処理方法: 葉面、土壌 試験期間: 19～43日	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・土壌処理では吸収後、主に地上部に分布した。 ・処理葉、地上部での主要代謝物: MNG、DN	三井化学㈱ (2000年)	465
11-1-5	キュウリにおける代謝試験	キュウリ	処理量: 20、50μg 処理方法: 葉面、土壌 未熟果実 試験期間: 7～20日	・葉面処理では3～6%が他の地上部に移行した。 ・土壌処理では吸収後、主に地上部に分布した。 ・処理葉、地上部での主要代謝物: DN ・果実(塗布処理)での主成分: ジノテフラン	三井化学㈱ (2000年)	468
11-1-6	インゲンにおける代謝試験	インゲン	処理量: 5、10、50μg 処理方法: 葉面、土壌 未熟果実 茎部注入 試験期間: 11～55日	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・土壌処理では吸収後、主に地上部に分布した。果実部への移行は少なかった。 ・土壌処理、地上部での主要代謝物: MNG、PHP(抱合体含む)、446-DO(抱合体含む)、MG ・果実での主成分: ジノテフラン	三井化学㈱ (2000年)	476
11-1-7	イチゴにおける代謝試験	イチゴ	処理量: 20、50μg 処理方法: 葉面、未熟果実 試験期間: 14～29日	・葉面および果実処理での他の部位への移行は少なかった。 ・処理葉には多種類、少量の代謝物が見られた。 ・主要代謝物: DN、UF(果実処理)	三井化学㈱ (2000年)	486
11-1-8	カブにおける代謝試験	カブ	処理量: 50μg 処理方法: 葉面、土壌 試験期間: 20～30日	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・土壌処理では吸収後、主に地上部に分布した。 ・処理葉、地上部での主要代謝物: PHP(抱合体含む)、MG、DN ・主根部での主要代謝物: MNG、446-DO(抱合体含む)、DN	三井化学㈱ (2000年)	493
11-1-9	ミカンにおける代謝試験	ミカン	処理量: 20、50μg 処理方法: 葉面、未熟果実 試験期間: 60日～16週	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・処理葉では多種類、少量の代謝物が見られた。 ・果実での主成分: ジノテフラン	三井化学㈱ (2000年)	500
11-1-10	ナシにおける代謝試験	ナシ	処理量: 20μg 処理方法: 未熟果実 試験期間: 12週	・果実での主要代謝物: MNG、PHP(抱合体含む)	三井化学㈱ (2000年)	506

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
11-1-11	リンゴにおける代謝試験	リンゴ	処理量: 50μg 処理方法: 葉面 試験期間: 55日	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・処理葉では多種類、少量の代謝物が見られた。	三井化学㈱ (2000年)	510
11-2-1						514
11-2-2						517
11-2-3						520
11-2-4						522
12-1-1	好気的土壌代謝試験	畑土壌	処理量: 50μg /乾土50g相当 試験期間: 16～20週	・半減期: 5～11週 ・主要代謝物: MNG、NG ・二酸化炭素が生成 ・抽出残渣中の放射能量が経時的に増加 ・滅菌条件下では代謝されなかった。	三井化学㈱ (2000年)	523
12-1-2	好気的湛水土壌代謝試験	水田土壌	処理量: 20μg /乾土50g相当 試験期間: 16週	・半減期: 4～5週 ・主要代謝物: DN ・二酸化炭素が生成 ・滅菌条件下では代謝されなかった。	三井化学㈱ (2000年)	528
12-1-3	嫌気的土壌代謝試験	畑土壌	処理量: 20μg /乾土50g相当 試験期間: 26週	・半減期: 9週 ・主要代謝物: DN ・二酸化炭素が生成	三井化学㈱ (2000年)	533
12-2-1						536
12-2-2						539

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
12-2-3						542
12-2-4						542
12-2-5						545
12-3-1						548
17-1-1 [GLP]	土壌吸着係数試験	水田土壌 畑土壌 各2種	濃度: 1ppm 温度: 25℃	・土壌吸着割合: 7.0～18.0% ・フロインドリッヒの K'_{oc}: 測定不能 (参考 K' 0.38～1.12)	㈱化学分析コンサルタント (2000年)	551
17-2-1 [GLP]						553
17-2-2 [GLP]						555
19-1-1 [GLP]	加水分解性試験	緩衝液	濃度: 5ppm pH: 4、7、9 予備試験: 50℃、5日 本試験: 25、40℃、60日	・推定半減期: pH4、7、9; 1年以上(25℃) pH4、7; 1年以上(40℃) pH9; 170日(40℃) ・分解物: UF	㈱化学分析コンサルタント (2000年)	557
19-1-2 [GLP]	加水分解性試験(強アルカリ性を含む)	緩衝液	濃度: 0.01M pH: 4、7、9、11、13 条件: 50℃、5日	・推定半減期: pH4、7、9; 1年以上(室温相当) pH11; 45時間(50℃) pH13; 4.5時間(50℃) ・分解物: UF	Huntingdon Life Sciences Ltd. (1998年)	559
19-2-1 [GLP]						560
19-2-2 [GLP]						561

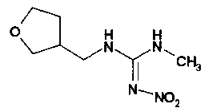
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
18-1-1 [GLP]	水中光分解性試験	河川水 精製水	濃度: 5ppm 光源: キセノンランプ	・半減期: 3.8時間 (河川水・精製水) ・分解物: DN、UF、MG、BCDN、DN-3-OH	㈱化学分析コンサルタント (2000年)	563
18-2-1 [GLP]						565
18-2-2 [GLP]						567
14-1-1						
14-1-2	水中光分解試験	田面水 蒸留水	濃度: 2ppm 光源: メタルハライドランプ、キセノンランプ	・半減期: 5～6日(メタルハライドランプ)、3～4時間(キセノンランプ) ・主要分解物: MG、DN-2-OH、DN-3-OH、BCDN、DN	三井化学㈱ (2000年)	572
14-1-3	土壌表面光分解試験	畑土壌	濃度: 100μg /シャーレ 光源: メタルハライドランプ	・分解は遅かった。	三井化学㈱ (2000年)	577
14-2-1						580
14-2-2						583
14-2-3						585

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目試験方法等	試験結果の概略	試験機関(報告年)	記載頁
14-2-4						587
13-1-1						589
13-1-2						592
13-2-1						595
13-2-2						595
13-2-3						595
13-3-1						597
13-3-2						606
15-1-1						613

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
16-1-1						614
16-1-2						614
16-1-3						614
16-1-4						614
16-1-5						614

<代謝分解物一覧表>

A: 標準化合物と一致する代謝物

化合物No.	由来	略称	構造	化学名 上段/下段 IUPAC/CA(9CI)
A-1	親化合物	MTI-446		1-methyl-2-nitro-3-(tetrahydro-3-furylmethyl) guanidine Guanidine, *N*-methyl-*N*'-nitro-*N*''-[(tetrahydro-3-furanyl)methyl]-
A-2				
A-3				
A-4				
A-5				
A-6				
A-7				
A-8				
A-9				
A-10				
A-11				
A-12				
A-13				
A-14				

B: 質量分析を含む分析データから構造が推定された代謝物

代謝物 No.	由来	略称	構造	化学名 上段/下段 IUPAC/CA(9CI)
B-1				
B-3				
B-4				
B-5				
B-6				
B-7				
B-8				
B-9				
B-10				
B-11				
B-12				
B-13				

C: 質量分析を含む分析データから構造が推定された代謝物(主として動物代謝試験で検出)

代謝物No.	由来	略称	構造	化学名 上段/下段 IUPAC/CA(9CI)
C-1				
C-2				
C-3				
C-4				
C-5				
C-6				
C-7				

〈供試標識化合物一覧〉

以下にジノテフラン(MTI-446)の代謝試験に用いた標識化合物を示した。
標識化合物の合成については次頁に記載した。
各抄録には化学名、略称および各試験における使用時の放射化学的純度を記載した。

化学構造:

*は ^{14}C による標識位置を示す

化学名:
略称: [F-^{14}C]ジノテフラン
比放射能:

化学構造:

化学名:
略称: [G-^{14}C]ジノテフラン
比放射能:

標識位置の選定理由:

化学構造:

化学名:
略称:
比放射能:

標識位置の選定理由:

化学構造:

化学名:
略称:
比放射能:

標識位置の選定理由:

化学構造:

化学名:
略称:
比放射能:

標識位置の選定理由:

化学構造:

化学名:
略称:
比放射能:

標識位置の選定理由:

〈標識化合物の合成方法〉

以下に合成方法の図を示す。図中の星印は ^{14}C による標識位置を示す。

1)

2)　　　　　　　　　の合成方法

3)　　　　　　　　の合成方法

4)　　　　　合成方法

5) の合成方法

〈供試土壌一覧〉

以下にジノテフラン(MTI-446)の代謝試験に用いた土壌の採取地、土性および各種の特性を示した。

各抄録には土壌名のみを記載した。

供試土壌	採取地	土性	粒径組成(%)				透水係数 cm/sec	有効水分 L/m^3
			粗砂	細砂	シルト	粘土		
茨城畑土壌	茨城県牛久市 日本植物防疫協会 研究所	洪積火山灰 淡色黒ボク土壌 埴壌土	3.2	52.6	27.2	17.0	1.3×10^{-3}	115
大阪畑土壌	大阪府堺市	灰色台地土壌 軽埴土	20.3	27.2	25.3	27.2	2.5×10^{-7}	23
高知畑土壌	高知県香美郡野市町 日本植物防疫協会 研究所 高知試験場	沖積鉱質土壌 埴壌土	8.6	40.1	26.7	24.5	-	-
千葉畑土壌	千葉県茂原市	砂質黒泥土 砂質壌土	19.4	61.5	7.2	11.9	6.0×10^{-4}	146
青森水田土壌	青森県黒石市 青森県農業試験場	灰色低地土壌 軽埴土	8.2	37.3	26.0	28.5	2.7×10^{-4}	162
千葉水田土壌	千葉県茂原市	砂質黒泥土 砂質壌土	20.6	62.2	8.1	9.1	2.2×10^{-5}	151
三重水田土壌	三重県一志郡嬉野町 三重県農業技術センター	灰色低地土壌 壌土	1.9	60.8	28.5	8.8	1.4×10^{-5}	86

-: 分析せず

供試土壌	容積重 g/ml	最大容水量 g/100g	pH H_2O	pH KCl	全炭素 (%)	全窒素 (%)	塩基交換容量	燐酸吸収係数
茨城畑土壌	76.0	84.89	6.0	5.4	3.2	0.50	21.4	2240
大阪畑土壌	153.8	27.1	7.5	6.8	2.2	0.19	16.1	-
高知畑土壌	-	62	5.48	4.97	1.69	0.18	10.7	889
千葉畑土壌	123.5	42.7	5.6	4.7	2.0	0.17	10.8	-
青森水田土壌	79.6	84.0	4.8	4.0	3.8	0.43	20.3	-
千葉水田土壌	126.0	43.1	5.7	4.7	1.6	0.18	8.5	-
三重水田土壌	117.5	46.13	6.8	6.0	2.0	0.48	17.9	790

-: 分析せず

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ^{14}C 標識ジノテフラン(MTI-446)を用いたラット体内における代謝試験-1　　(資料 10-1-1)

試験機関 : Covance Laboratories Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2000 年

供試標識化合物:

略称: [F-^{14}C]ジノテフラン　　放射化学的純度:

略称: [G-^{14}C]ジノテフラン　　放射化学的純度:

供試動物: Crl:CD(SD)BR 系ラット(4〜10 週齢、妊娠期、泌乳期)、
1 群雌雄各 3〜9 匹(体重 70〜330g)、合計: 雄 97 匹、雌 115 匹

試験方法: 急性毒性試験の結果から、低用量は毒性影響が認められない 50mg/kg、高用量はある程度の毒性影響または薬理的影響が認められると予想された 1000mg/kg とした。強制経口投与には 0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液、静脈注射には 0.9%生理食塩水を用いて投与液を調製し、投与容量は 10ml/kg とした。試験設計のまとめを表 1 に示した。予備試験において、ジノテフランの排泄速度および経路には標識位置の違いによる差が認められなかったことから、本試験では両標識化合物の個別処理は実施しなかった。しかしながら、ジノテフラン由来の全ての代謝物の構造解析および挙動を解明するため、両標識化合物の等量混合物を用いて試験を実施した。

1) 予備試験

標識位置の異なる 2 つの標識化合物間での代謝の差異を比較し、呼気中放射能の有無を調べる目的で、ラット雌雄各 3 匹からなる 2 群に、それぞれ[F-^{14}C]ジノテフランまたは[G-^{14}C]ジノテフランを 50mg/kg の用量で単回経口投与した。

投与後に、ラットは代謝ケージに収容した。尿および糞は投与 6、12、24 時間後、それ以後は 24 時間毎に 7 日後まで、呼気は 24 時間毎に 7 日後まで採取した。ラットは投与 7 日後に屠殺し、各試料を採取後、分析に供した。

2) 吸収排泄試験

① 単回静脈内注射: ラット雌雄各 5 匹×1 群、標識ジノテフラン 50mg/kg

② 単回経口投与: ラット雌雄各 5 匹×2 群、標識ジノテフラン 50mg/kg または 1000mg/kg

③ 15 日間反復経口投与: ラット雌雄各 5 匹×1 群、非標識ジノテフラン 50mg/kg を 1 日 1 回、14 日間投与後(15 日後)に標識ジノテフラン 50mg/kg を単回投与

④ 7日間反復経口投与：ラット雌雄各5匹×1群、標識ジノテフラン50mg/kgを1日1回、7日間反復して投与

各試験において、投与6、12、24時間後、それ以後は24時間毎に7日後まで、尿及び糞を採取した。また、試験④については、最終投与後の同じ時間に加え、反復投与中も1日1回採取した。各試験において投与7日後(試験③、④では最終投与7日後)にラットを屠殺して各臓器、消化管の内容物、血液を採取し、遺骸(遺体から組織を採取した残り)、ケージの洗浄液、尿および糞の試料と共に分析に供した。

3) 血中濃度試験

① 単回経口投与：ラット雌雄各5匹×2群、標識ジノテフラン50mg/kgまたは1000mg/kg

② 15日間反復経口投与：ラット雌雄各5匹×1群、非標識ジノテフラン50mg/kgを1日1回、14日間投与後(15日後)に標識ジノテフラン50mg/kgを単回投与

③ 7日間反復経口投与：ラット雌雄各5匹×1群、標識ジノテフラン50mg/kgを1日1回、7日間反復して投与

各試験において、投与後のあらかじめ決められた時期に血液を採取し、血漿部分を分析に供した。

4) 組織内分布試験

① 単回経口投与：ラット雌雄各9匹×2群、標識ジノテフラン50mg/kgまたは1000mg/kg

② 15日間反復経口投与：ラット雌雄各9匹×1群、非標識ジノテフラン50mg/kgを1日1回14日間投与後(15日後)に標識ジノテフラン50mg/kgを単回投与

③ 7日間反復経口投与：ラット雌雄各9匹×1群、標識ジノテフラン50mg/kgを1日1回7日間反復して投与

各試験において、投与後のあらかじめ決められた時期にラットを屠殺し、各臓器、筋肉、脂肪組織、血液、(妊娠ラットでは胎仔の組織や、胎盤など)、その他を採取して、分析に供した。

5) 胆汁排泄試験

カニューレを施した雌雄各3匹からなる2群にそれぞれ50mg/kgまたは1000mg/kgの用量で、2種の標識化合物の当量混合物を単回経口投与した。

胆汁は投与24時間前および投与6、12、24、48時間後に、尿および糞は投与6、12、24、48時間後に採取した。また、投与48時間後にラットを屠殺した後、各臓器、消化管の内容物を採取し、遺骸、ケージ洗浄液、尿、糞および胆汁と共に分析に供した。

6) 胎盤移行試験

妊娠18日の雌ラット9匹からなる1群に、標識ジノテフランを50mg/kgの用量で単回経口投与した。0.5、1.5および4時間後にラットを屠殺し、母動物については各臓器、血液、胎盤などを、胎仔については各臓器、血液を採取し、分析に供した。

7) 乳汁移行試験

出産後 12 日の雌ラット 9 匹からなる 1 群に標識ジノテフランを 50mg/kg の用量で単回経口投与し、0.5、1.5、4 時間後に乳汁と血液を採取して、分析に供した。

8) 全身オートラジオグラフィー

定性的な組織内分布の測定のために、ラット雌雄各 4 匹からなる 2 群にそれぞれ標識ジノテフランを 50mg/kg または 1000mg/kg の用量で単回経口投与し、組織内分布試験と同じ時期に屠殺して、全身オートラジオグラムを作成した。

9) 代謝物の解析と定量

尿、糞および胃の試料について、抽出後、固相抽出カラムなどを用いて精製、分画し、LC/MS で分析した。LC/MS の分析結果を標準化合物の保持時間および MS スペクトラムと比較して、代謝物の同定行った。また、標準化合物のない代謝物については、LC/MS により得られた MS スペクトラムより構造を推定した。尿、糞、胆汁、血漿、乳汁、肝、胃、腸管、腸管内容物、および前立腺について代謝物の定量分析を行った。尿および胆汁試料を除き抽出を行った。一部の試料については固相抽出カラムを用いて精製後に HPLC 分析した。

表 1　試験設計

試験名		投与標識化合物	投与量 (mg/kg)	動物数 ♂	動物数 ♀	投与方法
予備試験		[F-^{14}C]ｼﾞﾉﾃﾌﾗﾝ	50	3	3	単回経口投与
予備試験		[G-^{14}C]ｼﾞﾉﾃﾌﾗﾝ	50	3	3	単回経口投与
吸収排泄試験	単回静脈内注射		50	5	5	単回静脈内注射
吸収排泄試験	単回経口投与		50	5	5	単回経口投与
吸収排泄試験	15 日間反復経口投与		50	5	5	非標識化合物を 14 日間反復投与後、標識化合物を単回経口投与
吸収排泄試験	7 日間反復経口投与		50	5	5	標識化合物を 7 日間反復投与
吸収排泄試験	単回経口投与		1000	5	5	単回経口投与
血中濃度試験	単回経口投与		50	5	5	単回経口投与
血中濃度試験	15 日間反復経口投与		50	5	5	非標識化合物を 14 日間反復投与後、標識化合物を単回経口投与
血中濃度試験	7 日間反復経口投与		50	5	5	標識化合物を 7 日間反復投与
血中濃度試験	単回経口投与		1000	5	5	単回経口投与
組織内分布試験	単回経口投与		50	9	9	単回経口投与
組織内分布試験	15 日間反復経口投与		50	9	9	非標識化合物を 14 日間反復投与後、標識化合物を単回経口投与
組織内分布試験	7 日間反復経口投与		50	9	9	標識化合物を 7 日間反復投与
組織内分布試験	単回経口投与		1000	9	9	単回経口投与
胆汁排泄試験			50	4	4	単回経口投与
胆汁排泄試験			1000	4	4	単回経口投与
胎盤移行試験			50	0	9	単回経口投与
乳汁移行試験			50	0	9	単回経口投与
全身オートラジオグラフィー			50	4	4	単回経口投与
全身オートラジオグラフィー			1000	4	4	単回経口投与

試験結果:

1) 予備試験

表 2 尿および糞における放射能分布(吸収排泄予備試験;単回経口投与)
(投与量に対する割合(%)、積算値)

投与量	供試化合物	分析対象	性別	投与後時間(時間) 6	12	24	48	72	96	120	144	168
50mg/kg	[F-^{14}C]ｼﾞﾉﾃﾌﾗﾝ	尿	♂	80.0	86.5	89.9	90.2	90.2	90.3	90.3	90.3	90.3
			♀	58.8	72.8	78.7	81.0	81.3	81.5	81.7	81.9	82.0
		糞	♂	<0.005	0.35	1.24	1.38	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39
			♀	0.28	4.95	6.22	6.84	6.98	7.03	7.06	7.10	7.32
	[G-^{14}C]ｼﾞﾉﾃﾌﾗﾝ	尿	♂	75.1	86.3	89.6	90.3	90.4	90.5	90.6	90.6	90.6
			♀	84.1	89.9	92.3	93.0	93.2	93.3	93.4	93.4	93.5
		糞	♂	1.28	2.57	3.56	3.91	3.95	3.97	3.99	4.01	4.02
			♀	0.39	0.81	0.93	1.12	1.17	1.20	1.20	1.21	1.22

2) 吸収排泄試験

結果の概要を表 3～7 に示した。単回投与では 24 時間後までに 84～99%が尿中に排泄された。168 時間後には投与量の 88～100%が尿中に排泄され、糞へは 1～3%が排泄された。各臓器と遺骸への残存放射能の合計は 0.06～0.2%と僅かであった。糞、尿および遺骸以外の放射能のほとんどは、ケージの洗浄液から回収された。7 日間および 15 日間反復経口投与でも同様の結果が得られた。これらの結果より、ジノテフランの吸収および排泄は非常に速やかであり、主な排泄経路は尿であることが判明した。投与方法や投与量による排泄速度および経路に顕著な差は認められなかった。

表 3 尿および糞における放射能分布(吸収排泄試験;静脈内注射)

(投与量に対する割合(%)、積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)								
			6	12	24	48	72	96	120	144	168
50mg/kg	尿	♂	84.1	94.0	95.4	96.3	96.4	96.5	96.6	96.6	96.7
		♀	66.0	93.0	95.4	96.3	96.4	96.5	96.5	96.6	96.6
	糞	♂	<0.005	0.32	0.96	1.02	1.02	1.03	1.06	1.06	1.06
		♀	NA	0.31	1.00	1.18	1.20	1.21	1.21	1.26	1.26

NA: 分析せず

表 4 尿および糞における放射能分布(吸収排泄試験;単回経口投与、低用量)

(投与量に対する割合(%)、積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)								
			6	12	24	48	72	96	120	144	168
50mg/kg	尿	♂	88.1	94.9	97.6	98.3	98.5	98.7	98.8	98.9	98.9
		♀	87.6	97.4	98.9	99.3	99.6	99.6	99.7	99.8	99.8
	糞	♂	0.23	0.61	1.50	1.58	1.61	1.63	1.65	1.66	1.66
		♀	NA	0.35	1.11	1.14	1.17	1.18	1.18	1.19	1.19

NA: 分析せず

表 5 尿および糞における放射能分布(吸収排泄試験;15 日間反復経口投与)

(投与量に対する割合(%)、積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)								
			6	12	24	48	72	96	120	144	168
50mg/kg	尿	♂	87.8	93.9	95.0	96.4	96.5	96.6	96.7	96.8	96.8
		♀	75.7	83.0	86.1	88.0	88.6	89.2	89.4	89.6	89.7
	糞	♂	0.20	0.29	1.26	1.51	1.52	1.52	1.53	1.54	1.54
		♀	0.11	0.13	1.96	2.67	2.97	3.05	3.09	3.14	3.16

表 6 尿および糞における放射能分布(吸収排泄試験;7 日間反復経口投与)

(投与量の合計に対する割合(%)、積算値)

投与量	分析対象	性別	連続投与日数(日)						最終投与後時間(時間)								
			1	2	3	4	5	6	6	12	24	48	72	96	120	144	168
50mg/kg	尿	♂	13.8	27.8	41.5	55.1	68.9	83.0	95.2	96.3	97.4	97.9	98.1	98.2	98.2	98.3	98.3
		♀	13.7	28.5	42.4	56.0	69.3	82.4	90.5	93.5	94.5	95.4	95.5	95.6	95.7	95.7	95.8
	糞	♂	0.26	0.52	0.79	1.06	1.40	1.60	1.61	1.72	1.81	1.83	1.84	1.84	1.85	1.85	1.85
		♀	0.20	0.39	0.67	0.90	1.17	1.34	1.34	1.37	1.48	1.51	1.52	1.53	1.53	1.53	1.53

表 7 尿および糞における放射能分布(吸収排泄試験；単回経口投与、高用量)

(投与量に対する割合(%)、積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)								
			6	12	24	48	72	96	120	144	168
1000mg/kg	尿	♂	45.9	71.3	87.8	89.3	89.7	89.8	90.0	90.0	90.1
		♀	36.1	65.0	84.3	86.9	87.2	87.5	87.6	87.7	87.7
	糞	♂	0.12	0.73	1.80	2.01	2.05	2.09	2.12	2.13	2.15
		♀	0.37	0.77	1.93	2.22	2.26	2.31	2.35	2.38	2.39

3) 血中濃度試験

結果の概要を表 8～10 に、各パラメータを表 11 に示した。低用量の単回投与試験での C_{max} は、41～46 μg/g であり、投与方法および雌雄による差は認められなかった。t_{max} は 0.3～0.6 時間、$t_{1/2}$ は 4～8 時間であり、短時間で C_{max} に達した後に速やかに減衰した。高用量の単回投与試験での C_{max} は 471～566 μg/g で、雌雄による差は認められなかった。t_{max} は 2 時間、$t_{1/2}$ は 14～15 時間であった。AUC(血中薬物濃度下面積)と投与量の比を、2 つの用量の単回投与試験で比較すると、低用量試験が 1.7～2.2、高用量試験が 2.4～2.7 と大きな差が認められなかった($AUC_{0-\infty}$/投与量の数値は申請者注)。この結果から、50～1000mg/kg の投与量において、薬物動態と投与薬量の関係はほぼ直線的であると考えられた。また、単回投与と連続投与で、血中濃度の各パラメータについて顕著な差は認められなかった。

表 8 血中濃度(血中濃度試験；単回経口投与)

(ジノテフラン換算濃度(μg/g))

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)											
			0.25	0.50	0.75	1.0	1.5	2.0	4.0	8.0	12	24	48	72
50mg/kg	血漿	♂	35.5	40.8	36.7	31.6	21.4	15.3	3.46	0.343	0.143	0.027	ND	ND
		♀	45.6	41.0	33.3	27.6	20.0	13.5	6.42	2.98	1.19	0.074	0.014	0.004
1000mg/kg		♂	250	356	435	486	529	513	333	48.5	11.1	1.22	0.177	0.095
		♀	233	324	361	410	444	462	326	26.4	8.63	1.23	0.298	0.133

ND: 検出限界以下

表 9 血中濃度(血中濃度試験；15 日間反復経口投与)

(ジノテフラン換算濃度(μg/g))

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)											
			0.25	0.50	0.75	1.0	1.5	2.0	4.0	8.0	12	24	48	72
50mg/kg	血漿	♂	42.0	47.1	42.0	36.5	24.2	16.5	3.04	0.295	0.262	0.026	0.004	0.005
		♀	39.3	39.8	33.6	28.2	18.6	11.4	2.84	0.214	0.141	0.027	0.003	ND

ND: 検出限界以下

表 10　血中濃度(血中濃度試験;7 日間反復経口投与)

(ジノテフラン換算濃度(μg/g))

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)											
			0.25	0.50	0.75	1.0	1.5	2.0	4.0	8.0	12	24	48	72
50mg/kg	血漿	♂	36.6	41.0	38.3	35.1	24.8	18.2	4.05	0.437	0.154	0.031	0.006	0.004
		♀	43.8	37.9	30.2	25.3	16.4	10.7	2.36	0.246	0.103	0.032	0.012	0.002

表 11　血中濃度試験のまとめ

投与方法	投与量	性別	$t_{1/2}$ (時間)	t_{max} (時間)	C_{max} (ppm)	AUC_{0-t} (ppm・時間)	$AUC_{0-\infty}$ (ppm・時間)	$AUC_{0-\infty}$ /投与量 *1
単回投与	50 mg/kg	♂	3.64	0.500	40.8	83.3	83.3	1.67
		♀	7.86	0.250	45.6	110	110	2.20
	1000 mg/kg	♂	13.8	2.10	566	2,660	2,660	2.66
		♀	15.2	2.00	471	2,360	2,370	2.37
15日間反復投与	50 mg/kg	♂	5.65	0.450	47.4	92.1	92.1	1.84
		♀	6.89	0.375	42.2	76.0	76.0	1.52
7日間反復投与	50 mg/kg	♂	6.28	0.625	41.5	91.2	91.2	1.82
		♀	16.1	0.313	43.8	69.0	69.2	1.38

*1:　申請者注

4)組織内分布試験

結果の概要を表 12～19 に示した。単回投与の低用量試験においては、ほとんどの組織で投与 0.5～1.5 時間後に最高濃度となり、以後急速に減衰して、168 時間後までに腎、皮膚、乳腺を除いた組織や試料で検出限界以下となった。また、ほとんどの組織において、放射能濃度は血漿中濃度以下であったが、腸管、腎、胃、膀胱、腸内容物、前立腺および精巣では上回っていた。また、脳や脂肪の濃度は低かった。反復投与による組織分布や減衰速度の差は単回投与と同様であった。高用量試験においても傾向は低用量試験と同様であった。高用量試験と低用量試験での最高濃度の比は、殆どの組織で用量の比(20 倍)以内であったが、胃および胃内容物では上回っていた。

表 12 組織内濃度(組織内分布試験；単回経口投与、低用量)

(ジノテフラン換算濃度(μg/g))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	30.9	12.7	2.04	ND	29.9	12.9	1.81	ND
全血	34.8	13.5	1.92	ND	35.0	12.5	1.40	ND
骨(腿)	16.2	6.19	1.51	ND	11.9	4.98	1.06	ND
骨髄(腿)	29.9	10.3	1.82	ND	28.6	9.96	1.18	ND
脳	2.92	2.06	0.322	ND	2.24	1.90	0.406	ND
眼	14.8	8.88	2.16	ND	13.0	8.75	1.49	ND
脂肪	7.88	2.36	0.443	ND	5.31	1.97	0.300	ND
心	29.6	11.4	1.71	ND	26.0	11.0	1.24	ND
腸管	34.3	24.5	4.10	ND	47.5	18.2	4.15	ND
腸内容物	8.28	7.26	4.12	ND	9.78	5.48	4.00	ND
腎	79.4	33.5	3.98	0.006	72.4	28.9	3.90	ND
肝	36.3	13.9	2.11	ND	37.6	12.0	1.54	ND
肺	32.9	12.4	1.99	ND	34.5	12.3	1.40	ND
リンパ腺	29.2	10.4	1.73	ND	28.1	9.61	1.35	ND
乳腺	NA	NA	NA	NA	26.7	10.9	1.23	0.021
筋(腿)	31.4	12.4	2.13	ND	29.5	13.0	1.61	ND
卵巣	NA	NA	NA	NA	28.0	10.6	1.16	ND
膵	28.1	10.7	1.83	ND	29.0	10.1	1.50	ND
下垂体	31.3	12.0	1.83	ND	32.6	11.7	1.19	ND
血漿	40.6	15.9	2.24	ND	41.4	14.6	1.64	ND
前立腺	32.3	21.8	4.41	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	33.9	15.1	2.27	0.052	29.8	11.6	1.50	ND
脾	28.1	10.4	1.30	ND	28.1	9.83	1.07	ND
胃	67.3	27.5	2.39	ND	171	15.5	5.20	ND
胃内容物	14.9	5.00	0.083	ND	28.9	1.46	0.667	ND
精巣	18.5	15.8	3.03	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	32.6	12.3	1.95	ND	32.6	12.0	1.37	ND
甲状腺	24.5	9.99	1.56	ND	27.7	10.7	1.24	ND
膀胱	45.8	95.3	5.90	ND	32.4	19.0	6.31	ND
子宮	NA	NA	NA	NA	33.5	13.1	1.87	ND

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下

表 13 組織内分布(組織内分布試験；単回経口投与、低用量)

(投与量に対する割合(%))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	0.01	0.01	<0.005	ND	0.02	0.01	<0.005	ND
全血	2.70	1.07	0.13	ND	2.69	0.88	0.09	ND
骨(腿)	0.08	0.03	0.01	ND	0.07	0.03	0.01	ND
骨髄(腿)	0.01	<0.005	<0.005	ND	0.01	<0.005	<0.005	ND
脳	0.05	0.04	0.01	ND	0.04	0.03	0.01	ND
眼	0.04	0.02	0.01	ND	0.04	0.02	<0.005	ND
脂肪	0.07	0.02	<0.005	ND	0.05	0.02	<0.005	ND
心	0.24	0.009	0.01	ND	0.20	0.09	0.01	ND
腸管	3.05	1.99	0.34	ND	3.07	1.11	0.26	ND
腸内容物	4.57	2.49	2.41	ND	5.17	2.75	1.91	ND
腎	1.55	0.65	0.08	<0.005	1.21	0.46	0.06	ND
肝	2.98	1.10	0.17	ND	2.41	0.79	0.10	ND
肺	0.33	0.13	0.02	ND	0.31	0.12	0.02	ND
リンパ腺	0.05	0.02	<0.005	ND	0.06	0.01	<0.005	ND
乳腺	NA	NA	NA	NA	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
筋(腿)	0.50	0.23	0.04	ND	0.58	0.38	0.03	ND
卵巣	NA	NA	NA	NA	0.03	0.01	<0.005	ND
膵	0.24	0.09	0.01	ND	0.26	0.10	0.01	ND
下垂体	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
前立腺	0.05	0.02	0.01	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.85	0.48	0.05	<0.005	0.72	0.31	0.03	ND
脾	0.16	0.06	0.01	ND	0.14	0.04	0.01	ND
胃	0.88	0.34	0.03	ND	1.88	0.16	0.05	ND
胃内容物	2.41	0.64	0.02	ND	4.24	0.19	0.14	ND
精巣	0.44	0.35	0.07	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.22	0.07	0.01	ND	0.14	0.04	0.01	ND
甲状腺	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
膀胱	0.06	0.08	<0.005	ND	0.03	0.02	<0.005	ND
子宮	NA	NA	NA	NA	0.10	0.05	0.01	ND
合計	21.5	10.0	3.44	−	23.5	7.63	2.76	−

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下のため計算せず

表 14 組織内濃度(組織内分布試験;15 日間反復経口投与、低用量)

(ジノテフラン換算濃度(μg/g))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	35.4	14.8	1.46	ND	37.1	15.5	2.59	ND
全血	38.6	14.6	1.33	ND	38.4	14.0	2.19	ND
骨(腿)	19.9	8.62	1.15	ND	16.6	7.45	1.38	0.004
骨髄(腿)	30.3	12.1	1.07	ND	31.8	12.0	1.83	ND
脳	4.35	3.32	0.389	ND	5.14	3.03	0.472	ND
眼	15.5	10.5	1.66	ND	15.3	10.1	2.17	ND
脂肪	4.73	3.2	0.493	ND	6.20	3.97	0.637	ND
心	33.1	12.9	0.960	ND	32.5	12.5	1.80	ND
腸管	41.4	18.3	3.31	ND	38.8	16.5	6.41	0.003
腸内容物	6.58	7.8	2.52	ND	5.41	5.27	2.19	ND
腎	99.3	41.7	4.13	ND	90.7	36.1	5.71	ND
肝	39.6	15.1	1.64	ND	39.0	14.1	3.10	ND
肺	31.1	13.4	1.25	ND	30.6	12.1	1.76	ND
リンパ腺	31.3	12.6	1.33	ND	32.3	11.7	1.84	ND
乳腺	NA	NA	NA	NA	31.3	14.3	4.68	0.018
筋(腿)	32.1	14.5	1.26	ND	34.4	14.1	2.23	ND
卵巣	NA	NA	NA	NA	34.0	12.8	1.84	ND
膵臓	30.2	13.0	1.27	ND	30.6	11.9	2.16	ND
下垂体	31.7	9.82	1.09	ND	30.1	13.3	1.83	ND
血漿	46.2	17.5	1.59	ND	45.5	16.8	2.63	ND
前立腺	30.3	22.3	2.01	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	30.1	13.0	2.11	0.007	33.8	13.4	1.91	0.014
脾臓	30.0	11.7	0.976	ND	30.7	11.0	1.66	ND
胃	102	25.6	3.84	ND	83.4	15.9	10.8	ND
胃内容物	28.1	9.17	0.527	ND	23.6	1.74	2.66	ND
精巣	17.8	17.2	2.14	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	33.1	14.0	1.26	ND	35.9	13.9	1.93	ND
甲状腺	28.9	10.2	1.22	ND	32.4	13.2	2.29	ND
膀胱	45.1	34.3	2.59	ND	36.9	24.7	3.45	ND
子宮	NA	NA	NA	NA	36.2	14.6	1.95	ND

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下

表 15 組織内濃度(組織内分布試験;15 日間反復経口投与、低用量)

(投与量に対する割合(%))

分析対象	投与後経過時間							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	0.01	<0.005	<0.005	ND	0.02	0.01	<0.005	ND
全血	3.24	1.00	0.11	ND	2.95	1.02	0.15	ND
骨(腿)	0.11	0.03	0.01	ND	0.08	0.03	0.01	<0.005
骨髄(腿)	0.01	<0.005	<0.005	ND	0.01	<0.005	<0.005	ND
脳	0.07	0.05	0.01	ND	0.10	0.06	0.01	ND
眼	0.04	0.02	<0.005	ND	0.04	0.02	0.01	ND
脂肪	0.06	0.05	<0.005	ND	0.08	0.05	0.01	ND
心	0.28	0.10	0.01	ND	0.24	0.09	0.01	ND
腸管	3.39	1.23	0.28	ND	2.65	0.99	0.39	<0.005
腸内容物	4.17	2.79	1.57	ND	3.88	2.70	1.64	ND
腎	2.02	0.81	0.08	ND	1.44	0.62	0.10	ND
肝	3.25	1.19	0.13	ND	2.68	0.96	0.21	ND
肺	0.29	0.17	0.01	ND	0.28	0.12	0.02	ND
リンパ腺	0.04	0.02	<0.005	ND	0.05	0.02	<0.005	ND
乳腺	NA	NA	NA	NA	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
筋(腿)	0.68	0.43	0.02	ND	0.93	0.58	0.07	ND
卵巣	NA	NA	NA	NA	0.04	0.02	<0.005	ND
膵臓	0.29	0.11	0.01	ND	0.27	0.11	0.02	ND
下垂体	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
前立腺	0.05	0.05	<0.005	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.44	0.46	0.04	<0.005	1.01	0.55	0.04	<0.005
脾臓	0.17	0.07	<0.005	ND	0.14	0.06	0.01	ND
胃	1.37	0.29	0.05	ND	0.96	0.17	0.13	ND
胃内容物	6.29	0.68	0.08	ND	4.05	0.22	0.42	ND
精巣	0.40	0.35	0.05	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.23	0.09	0.01	ND	0.22	0.08	0.01	ND
甲状腺	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
膀胱	0.05	0.03	<0.005	ND	0.03	0.02	<0.005	ND
子宮	NA	NA	NA	NA	0.12	0.07	0.01	ND
合計	27.1	10.1	2.48	−	22.5	8.65	3.26	−

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下のため計算せず

表 16 組織内濃度(組織内分布試験;7 日間反復経口投与)

(ジノテフラン換算濃度(μg/g))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	30.2	14.5	1.60	0.020	28.9	11.7	1.27	0.046
全血	34.6	14.9	1.57	0.036	32.9	11.9	1.06	0.038
骨(腿)	16.7	8.34	1.20	0.031	14.9	7.10	0.575	0.030
骨髄(腿)	25.7	11.9	1.33	0.023	23.5	9.89	0.865	ND
脳	3.52	2.85	0.483	ND	4.97	2.55	0.398	ND
眼	14.6	9.63	1.80	0.021	14.0	8.10	1.30	0.016
脂肪	5.44	3.71	0.969	0.075	7.75	4.54	0.215	0.045
心	19.9	12.8	1.38	ND	30.2	10.5	0.925	ND
腸管	42.7	19.2	3.81	ND	34.9	17.1	3.72	ND
腸内容物	8.43	7.88	3.95	ND	5.12	7.13	3.88	ND
腎	89.5	62.3	12.9	0.032	86.5	39.9	2.92	0.039
肝	37.5	15.3	1.94	0.035	32.1	12.4	1.22	0.035
肺	29.4	12.6	1.56	0.024	28.8	10.8	0.977	0.040
リンパ腺	28.1	12.5	1.34	0.025	24.9	10.6	0.879	0.024
乳腺	NA	NA	NA	NA	31.2	12.1	1.74	0.324
筋(腿)	26.5	13.2	1.57	0.006	29.3	11.8	1.19	0.020
卵巣	NA	NA	NA	NA	27.7	10.4	0.874	0.025
膵	26.0	12.1	1.46	0.020	26.8	11.1	1.09	0.008
下垂体	26.0	12.8	1.37	ND	25.6	10.8	0.966	ND
血漿	40.9	17.6	1.82	0.002	38.5	14.2	1.17	0.003
前立腺	25.7	36.1	7.10	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	30.8	16.7	2.92	0.193	27.5	11.1	1.20	0.054
脾	27.1	11.7	1.26	ND	26.1	9.19	0.801	ND
胃	109	14.0	2.98	0.022	42.6	17.8	1.95	0.007
胃内容物	31.9	1.23	0.176	ND	2.18	4.91	1.11	ND
精巣	17.9	16.3	2.56	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	30.1	13.4	1.54	ND	29.2	11.1	1.00	ND
甲状腺	26.1	12.7	1.42	ND	23.6	11.2	0.985	0.039
膀胱	32.5	35.8	5.64	0.049	45.2	52.5	2.60	0.045
子宮	NA	NA	NA	NA	28.5	11.6	1.12	ND

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下

表 17　組織内分布(組織内分布試験;7 日間反復経口投与)

(投与量に対する割合(%))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
全血	0.43	0.18	<0.005	<0.005	0.37	0.14	0.01	<0.005
骨(腿)	0.01	0.01	0.02	<0.005	0.01	0.01	<0.005	<0.005
骨髄(腿)	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	ND
脳	0.01	0.01	<0.005	ND	0.01	0.01	<0.005	ND
眼	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
脂肪	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
心	0.02	0.01	<0.005	ND	0.03	0.01	<0.005	ND
腸管	0.58	0.19	0.05	ND	0.37	0.18	0.03	ND
腸内容物	0.88	0.54	0.44	ND	0.67	0.56	0.33	ND
腎	0.26	0.18	0.04	<0.005	0.23	0.10	0.01	<0.005
肝	0.45	0.17	0.02	<0.005	0.35	0.12	0.01	<0.005
肺	0.04	0.02	<0.005	<0.005	0.04	0.01	<0.005	<0.005
リンパ腺	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
乳腺	NA	NA	NA	NA	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
筋(腿)	0.05	0.06	<0.005	<0.005	0.06	0.05	<0.005	<0.005
卵巣	NA	NA	NA	NA	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
膵	0.03	0.02	<0.005	<0.005	0.04	0.01	<0.005	<0.005
下垂体	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
前立腺	0.01	0.01	<0.005	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.11	0.08	0.01	<0.005	0.07	0.05	<0.005	<0.005
脾	0.02	0.01	<0.005	ND	0.02	0.01	<0.005	ND
胃	0.19	0.02	0.01	<0.005	0.07	0.03	<0.005	<0.005
胃内容物	0.91	0.03	0.01	ND	0.05	0.16	0.11	ND
精巣	0.06	0.06	0.01	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.04	0.01	<0.005	ND	0.03	0.01	<0.005	ND
甲状腺	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
膀胱	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	0.01	<0.005	<0.005
子宮	NA	NA	NA	NA	0.02	0.01	<0.005	ND
合計	4.13	1.61	0.62	－	2.48	1.48	0.42	－

NA:　分析せず

ND:　検出限界以下のため計算せず

表 18　組織内濃度(組織内分布試験；単回経口投与、高用量)

(ジノテフラン換算濃度(μg/g))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	1.5	4.0	8.0	168	1.5	4.0	8.0	168
副腎	252	178	25.6	0.061	438	244	35.3	0.218
全血	261	189	19.0	0.126	450	228	29.9	0.121
骨(腿)	134	90.0	14.5	0.159	185	93.1	14.8	0.084
骨髄(腿)	196	132	15.5	ND	337	157	25.8	ND
脳	55.8	46.4	5.59	0.057	91.2	64.1	6.44	0.062
眼	150	130	27.1	0.045	233	164	29.9	0.037
脂肪	28.8	43.6	6.77	0.183	52.5	25.9	3.24	0.111
心	199	140	16.0	ND	356	167	23.8	ND
腸管	423	328	37.6	0.052	867	342	55.1	0.055
腸内容物	131	129	58.0	ND	129	129	66.1	ND
腎	470	467	44.0	0.147	673	447	71.5	0.154
肝	244	192	23.4	0.393	436	219	31.7	0.292
肺	147	135	21.8	0.090	278	143	23.2	0.102
リンパ腺	214	183	20.5	0.080	338	183	20.8	0.079
乳腺	NA	NA	NA	NA	332	167	22.8	0.703
筋(腿)	204	153	15.6	0.064	364	185	23.7	0.063
卵巣	NA	NA	NA	NA	344	181	23.3	0.082
膵	186	317	31.5	0.096	326	166	24.1	0.080
下垂体	223	148	14.7	ND	400	180	26.9	ND
血漿	287	211	16.1	0.025	492	252	33.0	0.028
前立腺	253	550	62.7	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	217	151	25.6	0.692	318	176	26.9	0.123
脾	198	138	20.9	0.065	338	158	21.9	ND
胃	3850	2170	119	0.140	3340	1250	232	0.133
胃内容物	3540	2890	768	ND	3630	1750	686	ND
精巣	168	151	22.6	0.032	NA	NA	NA	NA
胸腺	211	142	15.6	0.035	336	175	21.2	0.041
甲状腺	205	149	15.1	ND	369	187	20.8	0.069
膀胱	368	594	333	0.118	998	263	52.7	0.127
子宮	NA	NA	NA	NA	326	170	20.8	0.081

NA:　分析せず

ND:　検出限界以下

表 19 組織内分布(組織内分布試験;単回経口投与、高用量)

(投与量に対する割合(%))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	1.5	4.0	8.0	168	1.5	4.0	8.0	168
副腎	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.02	0.01	<0.005	<0.005
全血	1.00	0.83	0.08	<0.005	1.83	0.84	0.10	<0.005
骨(腿)	0.03	0.02	<0.005	<0.005	0.05	0.02	<0.005	<0.005
骨髄(腿)	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
脳	0.05	0.04	<0.005	<0.005	0.08	0.06	0.01	<0.005
眼	0.02	0.01	<0.005	<0.005	0.03	0.02	<0.005	<0.005
脂肪	0.01	0.02	<0.005	<0.005	0.03	0.01	<0.005	<0.005
心	0.08	0.06	0.01	ND	0.15	0.06	0.01	ND
腸管	1.77	1.35	0.14	<0.005	3.10	1.04	0.16	<0.005
腸内容物	4.25	2.02	1.57	ND	4.32	1.97	1.29	ND
腎	0.43	0.47	0.04	<0.005	0.52	0.35	0.06	<0.005
肝	0.86	0.75	0.10	<0.005	1.54	0.69	0.12	<0.005
肺	0.07	0.07	0.01	<0.005	0.13	0.06	0.01	<0.005
リンパ腺	0.02	0.02	<0.005	<0.005	0.03	0.02	<0.005	<0.005
乳腺	NA	NA	NA	NA	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
筋(腿)	0.14	0.15	0.02	<0.005	0.28	0.25	0.03	<0.005
卵巣	NA	NA	NA	NA	0.02	0.01	<0.005	<0.005
膵	0.07	0.08	0.01	<0.005	0.12	0.06	0.01	<0.005
下垂体	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
前立腺	0.02	0.05	<0.005	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.27	0.27	0.05	<0.005	0.43	0.26	0.05	<0.005
脾	0.06	0.05	0.01	<0.005	0.07	0.03	<0.005	ND
胃	2.29	1.36	0.06	<0.005	1.92	0.68	0.11	<0.005
胃内容物	46.2	14.7	8.21	ND	33.0	16.8	5.44	ND
精巣	0.18	0.17	0.03	<0.005	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.08	0.04	<0.005	<0.005	0.07	0.05	<0.005	<0.005
甲状腺	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
膀胱	0.01	0.03	0.01	<0.005	0.03	0.01	<0.005	<0.005
子宮	NA	NA	NA	NA	0.05	0.03	<0.005	<0.005
合計	57.9	22.6	10.4	−	47.8	23.3	7.42	−

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下のため計算せず

5) 胆汁排泄試験

結果の概要を表 20、21 に示した。胆汁への排泄は、投与量、雌雄によらず、投与量の 0.6～1%であり、排泄における胆汁経路の関与は僅かであると考えられた。同様に、尿への排泄は 83～95%、糞への排泄は 1%、遺体には 0.4～2%であった。これらは、吸収排泄試験の結果と同様であった。これらの結果から計算された吸収率を表 22 に示した。吸収率は 99%であり、殆どの放射能が消化管から吸収されると考えられた。
(吸収率は申請者注)

表 20 胆汁、尿および糞における放射能分布(胆汁排泄試験;単回経口投与、低用量)
(投与量に対する割合(%)、積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)				
			投与前	6	12	24	48
50mg/kg	胆汁	♂	ND	0.58	0.60	0.61	0.62
		♀	ND	0.55	0.57	0.58	0.58
	尿	♂	NA	84.6	92.8	94.2	94.7
		♀	NA	74.7	87.0	89.4	90.9
	糞	♂	NA	<0.005	<0.005	0.96	1.08
		♀	NA	0.05	0.32	0.90	1.21

NA: 分析せず
ND: 検出限界以下のため計算せず

表 21 胆汁、尿および糞における放射能分布(胆汁排泄試験;単回経口投与、高用量)
(投与量に対する割合(%)、積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)				
			投与前	6	12	24	48
1000mg/kg	胆汁	♂	ND	0.65	0.73	0.77	0.78
		♀	ND	0.69	0.81	0.85	0.88
	尿	♂	NA	66.0	77.8	82.8	85.2
		♀	NA	55.4	76.6	82.7	90.3
	糞	♂	NA	0.14	0.21	1.18	1.33
		♀	NA	0.04	0.04	0.56	1.34

NA: 分析せず
ND: 検出限界以下のため計算せず

表 22 胆汁排泄試験結果を基にした吸収率(%)（申請者注）

投与量	性別	放射能分布 (投与量に対する割合(%))				吸収率 *2
		尿 *1	糞 *1	胆汁 *1	遺体	
50mg/kg	♂	94.7	1.08	0.62	0.39	98.9
	♀	90.9	1.21	0.58	0.51	98.7
1000 mg/kg	♂	85.2	1.33	0.78	0.38	98.5
	♀	90.3	1.34	0.88	2.43	98.6

*1: 積算値

*2: 吸収率の計算方法

吸収率 A(%)は、胆汁排泄試験の結果から、以下の計算式に従って求めた。

A=(U+B+C)/(U+B+C+F) × 100

ここで、U: 尿への放射能分布　　B: 胆汁への放射能分布

C: 遺体への放射能分布　　F: 糞への放射能分布

6) 胎盤移行試験

結果の概要を表23および24に示した。投与された放射能は速やかに吸収され、胎仔組織に分布した。母動物と胎仔ともに、ほとんどの組織で投与 0.5 時間後に最高濃度となり、以後速やかに減衰した。母動物と胎仔の間で全血試料の放射能濃度に差が認められず、各組織における濃度や分布は両者間で同様と考えられた。胎仔への移行量は、投与量に対する割合で 0.02～0.13%であった。消化管を遺骸中に残したため遺骸の放射能量が多くなった。

表23 組織内濃度(胎盤移行試験;単回経口投与)
(ジノテフラン換算濃度(μg/g))

分析対象		投与後時間(時間)		
		0.5	1.5	4.0
母動物	副腎	37.9	18.9	4.67
	羊水	8.76	13.3	7.32
	全血	38.1	18.5	3.99
	脳	4.10	3.39	0.868
	遺骸	39.8	20.7	6.21
	心	34.8	16.9	3.40
	腎	78.8	56.1	12.2
	肝	45.5	18.8	4.49
	肺	37.4	17.6	3.74
	乳腺	173	15.5	2.72
	卵巣	32.2	15.6	3.31
	胎盤	28.5	19.4	4.37
	血漿	44.3	21.3	4.65
	子宮	36.8	18.0	4.33
胎仔全体		23.5	17.2	3.90
胎仔	全血	23.9	17.3	3.63
	脳	16.6	17.8	4.21
	心	27.1	18.2	3.74
	腎	25.8	15.0	3.90
	肝	18.9	11.8	2.62
	肺	23.1	16.7	3.41

表 24　組織内分布(胎盤移行試験;単回経口投与)

(投与量に対する割合(%))

分析対象		投与後時間(時間)		
		0.5	1.5	4.0
母動物	副腎	0.02	0.01	<0.005
	羊水	0.30	0.37	0.27
	全血	2.19	1.21	0.22
	脳	0.05	0.04	0.01
	遺骸	66.1	33.2	10.1
	心	0.18	0.10	0.02
	腎	1.07	0.78	0.16
	肝	3.44	1.59	0.35
	肺	0.28	0.13	0.03
	乳腺	0.05	0.02	0.01
	卵巣	0.03	0.02	<0.005
	胎盤	1.17	0.92	0.18
	子宮	0.93	0.47	0.12
胎仔1		0.13	0.11	0.02
胎仔2		0.13	0.10	0.02
合計		76.1	39.1	11.5

7) 乳汁移行試験

結果の概要を表 25 に示した。投与放射能は速やかに吸収され、母動物より乳汁に移行した。全試験期間を通じて、乳汁での濃度は血漿中の濃度とほぼ同様に推移した。

表 25　全血、血漿、乳汁における濃度(乳汁移行試験)

(ジノテフラン換算濃度(μ g/g))

投与量	分析対象	投与後時間(時間)		
		0.5	1.5	4.0
50mg/kg	全血	24.8	14.3	2.87
	血漿	29.3	17.2	3.48
	乳汁	34.8	28.1	6.51

8) 全身オートラジオグラフィー

定性的なオートラジオグラフィーは、定量的な組織内分布試験の結果と同様であった。これらは、消化管からの速やかな吸収、全身への分布、さらには腎臓を経由した速やかな膀胱への排泄を示した。中枢神経系における分布は極めて少なかった。

9) 代謝物の解析と定量

単回経口投与(低用量、高用量)および反復投与の各試験の尿、糞、肝臓および腸管試料の代謝物組成を表 26 および 27 にまとめて示した。これ以外の、腎、胆汁、血漿および乳汁試料における主成分はジノテフランであった。各試験毎の各試料における代謝物組成を表 28～35 に示した。

また、尿、糞および胃の試料において、同定あるいは推定された代謝物を以下に示した。

同定された代謝物： MNG、PHP、UF-DM、446-DO、UF、FNG、MG、DN-2-OH、DN-3-OH、BCDN および DN

推定された代謝物： 446-OH+COOH、446-DO の抱合体(446-DO-Ac)、446-CO、DN-DO、DN-CO、PHP の抱合体(PHP-Ac)、FNG-DN、MG の抱合体(MG-Ac)、446-NH_2 および 446-NU

表 26 各試料における代謝物組成のまとめ-1

(単回経口投与試験(低用量、高用量)、反復投与試験(7 日間、15 日間)；雄)

(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象			
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腸管 *2
ジノテフラン				
MNG, 446-DO-Ac				
PHP				
UF-DM, 446-OH+COOH				
446-CO, 446-DO, PHP-Ac				
UF				
FNG				
MG				
DN-2-OH				
DN-CO、DN-DO				
DN-3-OH				
BCDN				
DN				
446-NH_2				

*1: 吸収排泄試験(単回投与(低用量、高用量)、反復投与、0～24 時間)の試料

*2: 組織内分布試験(単回投与(低用量、高用量)、反復投与、1.5 時間後)の試料

*3: MG-Ac を含む

*4: FNG-DN を含む

表 27 各試料における代謝物組成のまとめ-2

(単回経口投与試験(低用量、高用量)、反復投与試験(7 日間、15 日間);雌)

(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象			
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腸管 *2
ｼﾞﾉﾃﾌﾗﾝ	74～93	0.3～3	<0.005～1	<0.005～0.7
MNG, 446-DO-Ac				
PHP				
UF-DM, 446-OH+COOH				
446-CO, 446-DO, PHP-Ac				
UF				
FNG				
MG				
DN-2-OH				
DN-CO、DN-DO				
DN-3-OH				
BCDN				
DN				
446-NH_2				

*1: 吸収排泄試験(単回投与(低用量、高用量)、反復投与、0～24 時間)の試料

*2: 組織内分布試験(単回投与(低用量、高用量)、反復投与、1.5 時間後)の試料

*3: MG-Ac を含む

*4: FNG-DN を含む

表 28　各試料における代謝物組成(低用量、単回経口投与;雄)

(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象						
	尿 *1	糞 *1	胆汁*2	肝 *3	腎 *3	腸管 *3	血漿 *3 *4
ジノテフラン	87.8	0.36	0.46	0.16	0.52	<0.005	(6.04)
MNG, 446-DO-Ac							
PHP							
UF-DM, 446-OH+COOH							
446-CO, 446-DO, PHP-Ac							
UF							
FNG							
MG, MG-Ac							
DN-2-OH							
DN-CO、DN-DO							
DN-3-OH							
BCDN							
DN							
446-NH_2							
合計 *5							
放射能分布							

*1:　吸収排泄試験(単回経口投与、低用量、0～24 時間)の試料

*2:　胆汁排泄試験(単回経口投与、低用量、0～6 時間)の試料

*3:　組織内分布試験(単回経口投与、低用量、1.5 時間後)の試料

*4:　( )は、ジノテフラン換算濃度(μg/g)

*5:　申請者注

表 29　各試料における代謝物組成(低用量、単回経口投与;雌)

(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象							
	尿 *1	糞 *1	胆汁*2	肝 *3	腎 *3	腸管 *3	乳汁*4	血漿 *3 *5
ジノテフラン	92.8	0.29	0.52	0.02	0.35	<0.005	0.61	(12.5)
MNG, 446-DO-Ac								
PHP								
UF-DM, 446-OH+COOH								
446-CO, 446-DO, PHP-Ac								
UF								
FNG								
MG, MG-Ac								
DN-2-OH								
DN-CO、DN-DO								
DN-3-OH								
BCDN								
DN								
446-NH_2								
合計 *6								
放射能分布								

*1:　吸収排泄試験(単回経口投与、低用量、0～24 時間)の試料

*2:　胆汁排泄試験(単回経口投与、低用量、0～6 時間)の試料

*3:　組織内分布試験(単回経口投与、低用量、1.5 時間後)の試料

*4:　乳汁移行試験(単回経口投与、低用量、1.5 時間後)の試料

*5:　( )は、ジノテフラン換算濃度(μg/g)

*6:　申請者注

表 30 各試料における代謝物組成(高用量、単回経口投与;雄)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象						
	尿 *1	糞 *1	胆汁 *2	肝 *3	腎 *3	腸管 *3	血漿 *3 *4
ジノテフラン	81.5	0.76	0.59	0.47	0.39	0.24	(183)
MNG, 446-DO-Ac							
PHP							
UF-DM, 446-OH+COOH							
446-CO, 446-DO, PHP-Ac							
UF							
FNG							
MG, MG-Ac							
DN-2-OH							
DN-CO、DN-DO							
DN-3-OH							
BCDN							
DN							
446-NH_2							
合計 *5							
放射能分布							

*1: 吸収排泄試験(単回経口投与、高用量、0～24 時間)の試料

*2: 胆汁排泄試験(単回経口投与、高用量、0～6 時間)の試料

*3: 組織内分布試験(単回経口投与、高用量、4 時間後)の試料

*4: ( )は、ジノテフラン換算濃度(μg/g)

*5: 申請者注

表 31　各試料における代謝物組成(高用量、単回経口投与；雌)

(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象						
	尿 *1	糞 *1	胆汁 *2	肝 *3	腎 *3	腸管 *3	血漿 *3 *4
ｼﾞﾉﾃﾌﾗﾝ	75.6	2.69	0.77	0.53	0.29	0.23	(239)
MNG, 446-DO-Ac							
PHP							
UF-DM, 446-OH+COOH							
446-CO, 446-DO, PHP-Ac							
UF							
FNG							
MG, MG-Ac							
DN-2-OH							
DN-CO、DN-DO							
DN-3-OH							
BCDN							
DN							
446-NH_2							
合計 *5							
放射能分布							

*1:　吸収排泄試験(単回経口投与、高用量、0～24 時間)の試料

*2:　胆汁排泄試験(単回経口投与、高用量、0～6 時間)の試料

*3:　組織内分布試験(単回経口投与、高用量、4 時間後)の試料

*4:　( )は、ジノテフラン換算濃度(μg/g)

*5:　申請者注

表 32 各試料における代謝物組成(15 日間反復経口投与、雄)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象					
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腎 *2	腸管 *2	血漿 *2 *3
ジノテフラン	74.7	0.72	0.36	0.64	0.12	(14.9)
MNG, 446-DO-Ac						
PHP						
UF-DM, 446-OH+COOH						
446-CO, 446-DO, PHP-Ac						
UF						
FNG						
MG, MG-Ac						
DN-2-OH						
DN-CO、DN-DO						
DN-3-OH						
BCDN						
DN						
$446\text{-}NH_2$						
合計 *4						
放射能分布						

*1: 吸収排泄試験(15 日間反復経口投与、0～24 時間)の試料

*2: 組織内分布試験(15 日間反復経口投与、1.5 時間後)の試料

*3: ( )は、ジノテフラン換算濃度(μg/g)

*4: 申請者注

表 33 各試料における代謝物組成(15 日間反復経口投与、雌)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象					
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腎 *2	腸管 *2	血漿 *2 *3
ジノテフラン	79.1	1.06	0.12	0.52	<0.005	(14.7)
MNG, 446-DO-Ac						
PHP						
UF-DM, 446-OH+COOH						
446-CO, 446-DO, PHP-Ac						
UF						
FNG						
MG, MG-Ac						
DN-2-OH						
DN-CO、DN-DO						
DN-3-OH						
BCDN						
DN						
446-NH_2						
合計 *4						
放射能分布						

*1: 吸収排泄試験(15 日間反復経口投与、0～24 時間)の試料

*2: 組織内分布試験(15 日間反復経口投与、1.5 時間後)の試料

*3: ( )は、ジノテフラン換算濃度(μg/g)

*4: 申請者注

表 34　各試料における代謝物組成(7 日間反復経口投与、雄)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象					
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腎 *2	腸管 *2	血漿 *2 *3
ジノテフラン	88.4	0.51	0.04	0.14	<0.005	(15.2)
MNG, 446-DO-Ac						
PHP						
UF-DM, 446-OH+COOH						
446-CO, 446-DO, PHP-Ac						
UF						
FNG						
MG, MG-Ac						
DN-2-OH						
DN-CO、DN-DO						
DN-3-OH						
BCDN						
DN						
446-NH_2						
合計 *4						
放射能分布						

*1:　吸収排泄試験(7 日間反復経口投与、0～24 時間)の試料
*2:　組織内分布試験(7 日間反復経口投与、1.5 時間後)の試料
*3:　( )は、ジノテフラン換算濃度(μ g/g)
*4:　申請者注

表 35 各試料における代謝物組成(7 日間反復経口投与、雌)

(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象					
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腎 *2	腸管 *2	血漿 *2 *3
ジノテフラン	74.4	0.33	<0.005	0.08	0.02	(12.1)
MNG, 446-DO-Ac						
PHP						
UF-DM, 446-OH+COOH						
446-CO, 446-DO, PHP-Ac						
UF						
FNG						
MG, MG-Ac						
DN-2-OH						
DN-CO、DN-DO						
DN-3-OH						
BCDN						
DN						
$446\text{-}NH_2$						
合計 *4						
放射能分布						

*1: 吸収排泄試験(7 日間反復経口投与、0～24 時間)の試料

*2: 組織内分布試験(7 日間反復経口投与、1.5 時間後)の試料

*3: ( )は、ジノテフラン換算濃度(μg/g)

*4: 申請者注

10) 想定代謝経路

ジノテフランの動物における
想定代謝経路図