

IX. 動植物及び土壤等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
A-1	ラットにおける代謝	ラット SD系	<p>標識部位： クロロフェニール環標識体(Aラベル体)及び ジフルオロフェニール環標識体(Bラベル体)</p> <p>試験項目：排泄バランス 試験方法： 低用量単回経口； 2 mg/kg(A、Bラベル体) 高用量単回経口； 1000mg/kg(Aラベル体) 反復経口；14日間 2 mg/kg(Aラベル体) 尿、糞、ケージ洗液； 最終投与後 24、48、72、 96、120、144、168 時間に採取 組織試料採取； 最終投与後 168 時間</p>	<p>Aラベルの低用量群と反復投与群では、尿への排泄(ケージ洗液を含む)は0-168時間で投与量の5.1-9.4%、糞への排泄は0-168時間で投与量の85.9-95.3%、体内残留率(168時間、消化管および内容物を除く)は1.0-4.3%であった。</p> <p>Aラベルの高用量群では尿への排泄は0-168時間で投与量の0.6%(雌雄)、糞への排泄は0-168時間で投与量の93.8-95.4%、体内残留率(168時間)は0.1%(雌雄)であった。高用量では尿への排泄および体内残留率が低用量の約10%であった。</p> <p>Bラベルの低用量群では、尿への排泄は0-168時間で投与量の19.9%、17.5%、糞への排泄は0-168時間で投与量の76.0%，79.3%、体内残留率(168時間)は0.7%，0.9%であった。尿への排泄量はAラベル低用量に比べ、3倍以上多かった。</p> <p>以上、主要排泄経路は糞であった。高用量では尿に排泄される割合が低下した。BラベルではAラベルと比較して尿への排泄量が多く、排泄速度も速かった。これは親化合物開裂後のdifluorophenyl部位とchlorophenyl部位との代謝運命の差によるものと推察された。</p>	ハティンドン ライフサイエンス 社 (2000)	169
			<p>試験項目：胆汁排泄 試験方法： 低用量単回経口； 2 mg/kg(A、Bラベル体) 高用量単回経口； 1000mg/kg(Aラベル体) 胆汁； 投与後3、6、12、24、48時間に採取 尿、糞、ケージ洗液； 最終投与後 24、48 時間に採取 カーカス等試料採取； 最終投与後 168 時間</p>	<p>Aラベル低用量群では48時間までの排泄が、尿中(ケージ洗液を含む)に投与量の1.3、1.4%，胆汁中に<1%，糞中に75.9、68.6%，カーカス中に14.3、27.4%であった。</p> <p>Aラベル高用量群では48時間までの排泄が、尿中に0.1、0.0%，胆汁中に0.1%，糞中に72.3、95.4%，カーカス中に25.3、2.51%であった。</p> <p>Bラベル低用量群では48時間までの排泄が、尿中に4.7%，胆汁中に<1%，糞中に75.1、89.6%，カーカス中に13.0、6.7%であった。</p> <p>カーカス中での高濃度の放射能は消化管に残留した糞様物質による(追加ラットにて確認)。</p> <p>尿中、胆汁中の放射能は非カニュレーションラットでの尿中放射能(0-48時間)の約1/2に低下した。</p>		
			<p>試験項目：血中半減期 試験方法： 低用量単回経口；</p>	血液中濃度： Aラベル低用量単回投与； Tmax 5-8時間、(雄雌)		

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
			<p>2 mg/kg(A, B ラベル体) 高用量単回経口； 1000mg/kg(A ラベル体) 反復経口；14 日間 2 mg/kg(A ラベル体) 血液； 最終投与後 0、0.5、1、2、 5、8、24、48、72、96、 120、168 時間に採取</p>	<p>Cmax 0.03 $\mu\text{g eq/g}$ (雄雌) $\text{AUC}_{168} 1.08$(雄)、1.98(雌) $\mu\text{g eq h/g}$</p> <p>高用量単回投与； $\text{Tmax } 2$(雄),5(雌)時間, $\text{Cmax } 1.96$(雄)、1.58(雌) $\mu\text{g eq/g}$ $\text{AUC}_{168} 26.8$(雄)、8.31(雌) $\mu\text{g eq h/g}$</p> <p>反復投与； $\text{Tmax } 5-8$(雄)、$2-8$(雌)時間 $\text{Cmax } 0.08$(雄)、0.10(雌) $\mu\text{g eq/g}$ $\text{AUC}_{168} 9.52$(雄)、11.26(雌) $\mu\text{g eq h/g}$</p> <p>B ラベル低用量単回投与； $\text{Tmax } 8$ 時間 (雄雌) $\text{Cmax } 0.04$(雄)、0.05(雌) $\mu\text{g eq/g}$ $\text{AUC}_{168} 0.85$(雄)、0.88(雌) $\mu\text{g eq h/g}$</p> <p>なお高用量の血漿中 AUC_{168} 値は低用量の値の 90 倍(用量比は 500 倍)の増加を示した。 また低用量単回投与と反復投与の血液および血漿の AUC_{168} 値の比較により血液細胞への蓄積が示された。</p>		
			<p>試験項目：組織分布 試験方法： 低用量単回経口； 2 mg/kg(A, B ラベル体) 高用量単回経口； 1000mg/kg(A ラベル体) 反復経口；14 日間 2 mg/kg(A ラベル体) 各組織； 最終投与後 3、5、6.5、 8、16、24、72, 時間のい ずれか 2 時点と 168 時間 の計 3 時点に採取</p>	組織濃度は脂肪中で最も高く、次いで肝臓、腎臓、脾臓およびリンパ節で高濃度であった。低、高用量で用量が 500 倍増加した時組織濃度は約 50-90 倍増加した。反復投与の組織中濃度は低用量単回投与の 3 から 5 倍高かった。反復投与での脂肪中放射能減衰の半減期は雄で 52 時間、雌で 56 時間であった。B ラベル投与での肝臓および腎臓中の濃度は A ラベル低用量単回投与での 1/3-1/4(168 時間)であった。		
			<p>試験項目： オトナジ オカ ラフィ- 試験方法： 低用量単回経口； 2 mg/kg(A, B ラベル体) 全身試料； 投与後 6.5、24、96、168 時間に採取</p>	A ラベル低用量群および B ラベル低用量群とも雄の最初の採取時点での結果は、組織中濃度の定量結果と一致していた。その後 168 時間後での放射能活性は雌雄とも低かった。		
			<p>試験項目：代謝 試験方法： 尿；排泄ガラス試験- -低用量単回経口 2 mg/kg(A, B ラベル体) -反復経口 14 日間 2 mg/kg(A ラベル体) ；血中キネクス試験- -高用量単回経口 1000 mg/kg(A ラベル体)</p>	尿では未変化の親化合物は痕跡程度であった。A ラベル投与では尿に数個の代謝物が含まれており、低用量では投与量の 1 %あるいはそれ以下、高用量では 0.1 %あるいはそれ以下であった。反復投与では 1 個の未同定の代謝物が投与量の 2.5 %で検出され、投与量の約 1 %が本化合物の chlorophenyl aniline 誘導体である代謝物 D(275-309 I)と同定された。B		

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
			粪；排泄バランス試験 -低用量単回経口 2 mg/kg(A、Bラベル体) -高用量単回経口 1000mg/kg(Aラベル体) -反復経口 14日間 2 mg/kg(Aラベル体) 胆汁；胆汁排泄試験 -低用量単回経口 2 mg/kg(A、Bラベル体) 脂肪；排泄バランス試験 -低用量単回経口 2 mg/kg(A、Bラベル体) -高用量単回経口 1000mg/kg(Aラベル体) -反復経口 14日間 2 mg/kg(Aラベル体) 肝、腎；組織分布試験 -低用量単回経口 2 mg/kg(A、Bラベル体) -高用量単回経口 1000mg/kg(Aラベル体) -反復経口 14日間 2 mg/kg(Aラベル体)	ラベル投与では尿の主要代謝物は代謝物 A [(275-158 I)]であった。 粪には顕著な代謝物は検出されず、大部分は未変化の親化合物であった。胆汁中では未変化の親化合物および chlorophenyl aniline 誘導体の代謝物 D (275-309 I) がそれぞれ投与量の 0.1 %, 0.2 % であった。 脂肪では未変化の親化合物が主要成分であった。 肝臓と腎臓では、主要成分は未変化の親化合物であった。さらに代謝物の 1 つが代謝物 D(275-309 I) と特徴付けされた。		

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
P-1	キャベツにおける代謝	キャベツ 品種 : Stone-head	標識部位 : クロロフェニール環標識体(A バル体)、及びジフルオロフェニール環標識体(B バル体) 試験項目 : 分布・移行 及び代謝 試験方法 : 施用 ; 施用液は製剤用乳化剤を添加、懸濁して調製、施用量は 50 g ai/ha/処理、収穫前 6 週間区では収穫前 8、6 週間に、また、収穫前 2 週間区では収穫前 5、2 週間に各区 2 回散布した。 試料採取 ; 兩区とも 2 回の各散布終了後 2-4 時間に、また、収穫前 6 週間区では収穫前 4、2 週間に、収穫前 2 週間区では収穫前 1 週間に、および、兩区とも収穫時に葉を採取した。	放射性残留物のレベルは 2 回目の処理後で 0.535-1.085 ppm、収穫時では 0.234-0.448 ppm であった。 アセトニトリルによる表面洗浄液の放射能比は 1 回目処理後で放射性総残留物 (TRR) の 94.8-97.7 % であったが、収穫時では 81.9-90.0 % と減少した。外葉および内葉から抽出された放射性物質の比率は 1 回目処理後で TRR の 2.2-5.1 % であったが、収穫時では 8.0-15.3 % と増加した。このことから本化合物は葉に吸収されたとした。外葉および内葉の抽出物中の放射性物質の大部分はその後の有機溶媒で抽出された。残りの水溶性残留物は TRR の 1.0 % (≤ 0.005 ppm) 以下であった。またキャベツ中の抽出不能放射性残留物のレベルは TRR の 2.8 % (≤ 0.009 ppm) 以下であった。 表面洗浄液および抽出物の放射性物質は 95.6-99.9 % が未変化の親化合物であり、そのレベルは 1 回目処理時の 0.484-0.834 ppm から収穫時 0.225-0.447 ppm に減少した。	ハントン ライフサイエンス 社 (1998)	202
P-2	ジャガイモにおける代謝	ジャガイモ 品種 : Maris Peer	標識部位 : クロロフェニール環標識体(A バル体)、及びジフルオロフェニール環標識体(B バル体) 試験項目 : 分布・移行 及び代謝 試験方法 : 施用 ; 施用液は製剤用乳化剤を添加、懸濁して調製、施用量は 100g ai/ha/処理、収穫前 43、29 日に各 1 回散布した。 試料採取 ; 2 回の各散布終了後 2-4 時間に、また、収穫前 22、10 日および収穫時に葉および塊茎を採取した。	放射性残留物のレベルは、葉中では、第 2 回処理後で 4.81-6.96 ppm、収穫前 10 日で 0.79-2.17 ppm、収穫時では葉が枯れており 5.89-9.87 ppm であった。塊茎では、収穫前 10 日および収穫時で極めて低い放射性残留物レベル (< 0.01 ppm) であった。 アセトニトリル葉表面洗浄液の放射能比は、第 1 回目処理後で放射性総残留物 (TRR) の 93.8-95.9 % であったが、収穫時では TRR の 80.5-83.3 % に減少した。葉から抽出された放射性物質の比率は第 1 回目処理後で TRR の 3.9-6.0 % であったが、収穫時では TRR の 15.5-18.7 % に増加した。従って本化合物は葉に吸収されたとした。葉の抽出物中の放射性物質の大部分は有機溶媒可溶抽出物であった。残存水性残留物は TRR の 0.6 % (≤ 0.049 ppm) 以下であった。葉中の抽出不能放射性残留物のレベルは TRR の 1.2 % (≤ 0.119 ppm) 以下であった。 葉表面洗浄液および有機溶媒可溶抽出物中の未変化の親化合物の比率は 96.4-99.6 % であり、そのレベルは第 1 回目処理後 1.522-2.152 ppm から、収穫前 10 日 0.772-2.093 ppm と減少したが、収穫時には葉が枯れたことに	ハントン ライフサイエンス 社 (1998)	213

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
P-3	りんごにおける代謝	りんご 品種：コーリーテンデリシャス	標識部位： クロロフェニル環標識体(A バル体)、及び、 ジフルオロフェニル環標識体(B バル体) 試験項目：分布・移行 及び代謝 試験方法： 施用；施用液は製剤用乳化剤を添加、懸濁して調製、施用量は 2.5 mg ai/処理/樹、2 回処理区では収穫前 110、90 日に、3 回処理区では収穫前 110、90、60 日に各 1 回散布した。 試料採取；両区とも 2 または 3 回の各散布終了後約 2 時間に、また、収穫前 60、30 日または 30 日のみ、および収穫時に果実および葉を採取した。また一部袋かけをして防護試料を得た。	より 5.707-9.573 ppm と増加した。 処理直後の果実中の残留量は 0.1-0.2 ppm であったが、収穫時では 3 回処理(最終処理後 60 日)で 0.03-0.04 ppm に減少した。同様に処理直後の葉中の残留量は 2-9 ppm であったが、最終収穫時では 3 回処理で 0.9-2.9 ppm に減少した。 果実表面洗浄液中の放射能比は最終処理直後で放射性総残留物(TRR)の 70-95 % であったが収穫時には 47-57 % に減少した。抽出物は最終処理直後で 5-29 % 検出されたが収穫時には 41-50 % に增加了。抽出可能放射能の大半は皮で回収されたことから本化合物は果肉には極低レベルが認められ、皮に徐々に移行すると考えられた。抽出不能放射能は収穫時で 3-5% であった。 葉表面洗浄液中の放射能比は、最終処理直後で 85-98 %、収穫時で 72-82 % であった。抽出物は逆に最終処理直後で 2-15 %、収穫時で 18-26 % であった。抽出不能放射能は放射性総残留物の 3 %以下であった。 防護試料の果実では顕著な放射能は検出されなかった。また葉には僅かに 0.04-0.05 ppm が検出された。 表面洗浄液および抽出物での主要成分は未変化の親化合物であり、果実で TRR の 88.9 %以上および葉で 92.6 % 以上であった。	ハントインライフサイエンス社 (1998)	221
S-1	土壌中における代謝	Arrow 土壌(砂 壤土)	標識部位： クロロフェニル環標識体(A バル体)、及び、 ジフルオロフェニル環標識体(B バル体) 試験項目：好気条件下の代謝運命 試験方法： 施用；アセトニトリル/水(15/85, v/v)に溶解し、0.13 ppm、5.0 ppm(乾土重当たり)で土壌表面に 1 回処理し土壌と混和した。 試料採取；処理直後、処理後 1、3、7、14、30、59、90、120 および 181 日インキュベーション後に試料の土壌を採取した。	DT ₅₀ および DT ₉₀ 値はそれぞれ 9.9 日および 181 日以上であった。 [Chlorophenyl- ¹⁴ C(U)]ノバルロンは施用後 30 日で 25.4 %ARまで分解した。一方、結合残留物が 14 日以降 10 %AR を超えたがいずれの時期にもフミンがその 65 %以上を占めていた。主要代謝物は代謝物 C [(275-352 I)] であり、7 日後に 18.1 %AR、120 日後に 4.9 %AR となった。本代謝物の DT ₅₀ 値は 23.7 日であった。また、代謝物 D [(275-309 I)] が約 5 %AR あった。これらは二酸化炭素へと無機化されると考えられた。 [Difluorophenyl- ¹⁴ C(U)]ノバルロンは施用後 14 日で 62.9 %AR に減少した。結合残留物は 10 %AR を超えなかつた。主要代謝物は二酸化炭素で、最大で 26.5 %AR を示した。他に代謝物	ハントインライフサイエンス社 (1999)	232

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
S-2	土壤中における代謝	Evesham3 土壤 (粘土土壤) Wick 土壤 (砂壤土) Malham 土壤 (シルト質埴壤土)	標識部位： クロロフェニール環標識体(A バル体) 試験項目：好気条件下の代謝運命 試験方法： 施用；アセトニトリル/水(15/85 v/v)に溶解し、0.130 ppm(乾土重当たり)で土壤表面に1回処理し土壤と混和した。 試料採取；処理直後、処理後1、3、7、14、30、59、90 および120日インキュベーション後に2試料の土壤を採取した。	A [(275-158 I)]が同定された。 20°CでのDT ₅₀ は5-12日であった。分解はその後減速して続き、59日で80%以上分解した。90%消失時間は120日より大きかった。 10°CでのDT ₅₀ は20日であり、20°Cで認められた期間の約2倍であった。 主要代謝物は代謝物 C { (275-352 I)}と特徴づけられた。この代謝物は20°Cで7日後に20-27% ARのピークに達した。この代謝物のDT ₅₀ 値は20°Cで46-64日であり、10°Cでは110日であった。 他にマイナーな分解物が検出されたが、10%ARを超える分解物は検出されなかった。このうちの1つは代謝物 D [(275-309 I)]と特徴づけられた。	ハントドン ライフサイエンス 社 (1999)	245
PC-6	土壤吸着試験	砂丘未熟土(砂土) 灰色低地土(軽埴土) 淡色黒カケ土(壤土) 灰色低地土(軽埴土)	試験項目：土壤に関する土壤吸着係数 試験方法： 土壤：水層(1:25)にノバルロン溶液 1.5 μl を加えて 0.003 mg/l の濃度とし、25°C、100 rpm で 16 時間振とう後遠心分離して上澄を試料とする。	ノバルロンの水溶度が小さいため、予備試験において、すべての土壤試験系水層からノバルロンを検出・測定することができなかった。	日本エコテック (株) (2001)	258
PC-8-1	水中光分解試験	蒸留水 自然水	試験項目：水中光分解速度 試験方法： 試験水はノバルロン 1.99 μg/l 溶液(アセトニトリル 0.2% 中)とし、温度約 25°C でキセノンランプの光を照射し、照射直前、照射後1、2、3、4、7日に試料を採取した。また、遮光区を設けた。	ノバルロンの残存率は7日後で蒸留水 56.4%、自然水 76.5% であり、半減期はそれぞれ 7.55 日および 15.1 日と推定された。 遮光区のノバルロン残存率は7日後で蒸留水 102.4%、自然水 93.2% であったことから、ノバルロンの主な分解は光によると考えられた。 また、分解生成物の確認は本条件ではできなかった。	日本エコテック (株) (2001)	260
PC-8-2	水中光分解試験	滅菌緩衝液 (pH 5)	標識部位： クロロフェニール環標識体(A バル体)、及び、ジフルオロフェニール環標識体(B バル体) 試験項目：水中光分解速度及び生成物 試験方法： 試験水はノバルロン 1.5 μ	半減期(DT ₅₀)は、太陽光換算日数で 139 日であった。 生成物の一部はクロロフェニール及びジフルオロフェニール環の両方を含有したが、その他はクロロフェニール環又はジフルオロフェニール環のいずれか一方のみを含有する開裂した生成物で、これら生成物の多くは、処理放射能量の 10%以下であったが、1つは最高で 23.6% を示し、代謝物 B ()と同定され	ハントドン ライフサイエンス 社 (1998)	264

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
			g/l 溶液(アセトニトリル<1% 中)とし、温度 25°Cでキセノンランプの光を照射し、試料添加直後、1、2、3、5、10、15日に試料を採取した。また、暗所対照区を設けた。	た。 また、極めて少量の揮発性放射能が生成した(処理量の 2.6 %、太陽光換算日数で 67 日間暴露後)。		
PC-8-3	水中光分解試験	自然水	標識部位： クロロフェニル環標識体(A ノバール体)、及びジフルオロフェニル環標識体(B ノバール体) 試験項目：水中光分解速度及び生成物 試験方法： 試験水はノバルロン 1.5 μg/l 減菌自然水溶液(アセトニトリル<0.2 %中)とし、温度 25°Cでキセノンランプの光を照射し、試料添加直後、1、2、3、4、5、7日に試料を採取した。また、暗所対照区を設けた。	半減期(DT_{50})は 31.3 日(太陽光換算)であった。 多数の少量光分解物が生成した。1 種類はクロロフェニル環及びジフルオロフェニル環の両方を含有しており、他の少量分解物は、クロロフェニル環又はジフルオロフェニル環のいずれか一方のみの含有であった。照射試料において、これらの分解物の濃度は一般に低かった(回収された放射能の 10 %以下)。回収された放射能の最大 19.4 %を占めていたジフルオロフェニル環のみを含有する分解物は代謝物 B()と同定された。ノバルロンは暗所対照容器中でも分解(加水分解)し、7 日目では、回収放射能の 73 %を占めていた。	ハティンドン ライフサイエンス 社 (2002)	272
PC-7	加水分解試験	緩衝液(pH 5、7、9)	標識部位： クロロフェニル環標識体(A ノバール体)、及びジフルオロフェニル環標識体(B ノバール体) 試験項目：加水分解速度および代謝 試験方法： 標識体を緩衝液(pH 5、7、9)に添加し、一定温度(25、50、70°C)で暗所に0-30 日間保持した。	pH9においてのみ十分な分解がみられ、25、50、70°Cにおける推定半減期はそれぞれ 101、1.2、0.09 日であり、20°Cにおける外挿推定半減期は 217 日であった。 薄層クロマトグラフィー分析の結果 8 個の分解物が認められた。このうち、代謝物 A [(275-158 I)]、代謝物 B [(275-157 I)]、代謝物 C { (275-352 I)}、代謝物 D [(275-309 I)] の 4 つがコクロマトグラフィーで確認された。	ハティンドン ライフサイエンス 社 (1998)	280

<代謝物一覧表>

記号	名称	由来	化学名	構造式
P	ハルコン	親化合物	1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア <1-[3-chloro-4-(1,1,2-trifluoro-2-trifluoromethoxyethoxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea>	
A	275-158 I			
B	275-157 I			
C	275-352 I			
D	275-309 I			

<未同定代謝物一覧表>

記号	名称	由来	推定される構造式
UKa	CPU-1		
UKb	CPU-6		
UKc	CPU-7		
UKd	CPU-8		
UKe	CPU-9		
UKf	CPU-10		
UKg	FPU-1		
UKh	FPU-2		
UKi	FPU-4		
UKj	CPF-3		
UKk	CPB-1		
UKl	CPB-2		
UKm	CPB-3		
UKn	CPB-4		
UKo	FPB-1		
UKp	FPB-2		
UKq	FPB-5		
UKr	FPB-6		
UKs	FPB-7		
UKt	CPL-1		
UKu	CPL-2		
UKv	CPL-3		
UKw	FPL-6		
UKx	FPK-1		
UKy	FPK-2		
UKz	CPK-5		
UKaa	CPK-8		
UKbb	Rt-31		
UKcc	Rt-32		
UKdd	Rt-36		

<未同定代謝物一覧表>

記号	名称	由来	推定される構造式
UKee	Rt-31'30		
UKff	Rt-33		
UKgg	A(34-35)		
UKhh	A1		
UKii	A2		
UKjj	A3		
UKkk	A4		
UKll	A5		
UKmm	B1		
UKnn	B2		
UKoo	B3		
UKpp	B4		
UKqq	B5		
UKrr	B6		
UKss	分解物④		
UKtt	分解物⑤		
UKuu	分解物⑦		
UKvv	分解物⑧		
UKww	生成物 1		
UKxx	生成物 2		
UKyy	生成物 3		
UKzz	生成物 5		
UKaaa	分解物 CP1		
UKbbb	分解物 CP2		
UKccc	分解物 CP3 分解物 DF1		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

標識化合物の合成法(標識部位は*あるいは#の片方)

1. ^{14}C 標識ノバルロンを用いたラット体内における代謝試験

(資料 A-1)

試験機関：ハンティンドン ライフ サイエンス
社(英国)
報告書作成年：2000年

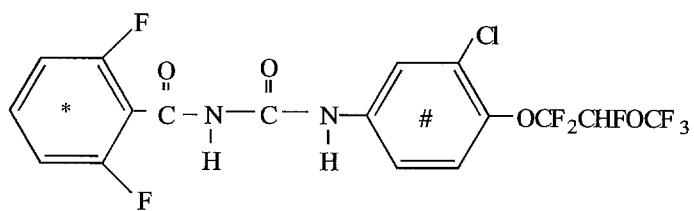
供試標識化合物：

供試化合物名：

クロロフェニール- ^{14}C (U) 標識ノバルロン(これ以降 A ラベルと記載する)

ジフルオロフェニール- ^{14}C (U) 標識ノバルロン(これ以降 B ラベルと記載する)

化学構造および標識部位；



: [Chlorophenyl- ^{14}C (U)] ノバルロンの標識部位 (A ラベル ; クロロフェニール環を ^{14}C でユニフォーム標識)

* : [Difluorophenyl- ^{14}C (U)] ノバルロンの標識部位 (B ラベル ; ジフルオロフェニール環を ^{14}C でユニフォーム標識)

	クロロフェニール- ^{14}C (U) 標識 (A ラベル)	ジフルオロフェニール- ^{14}C (U) 標識 (B ラベル)
比放射活性		
放射化学的純度		

標識位置選定理由：

被験物質の同一性の確認：MS および MS/MS で確認

供試動物：Sprague-Dawley CD 系ラット、1群雌雄各4または5匹

各試験項目に使用したラットの週齢と体重を表1に示す。

表1 ラット週齢および体重

試験項目		ラット週齢 (入荷時)	ラット体重(g) (入荷時)	ラット体重(g) (投与時)
単回投与 A ラベル B ラベル	排泄バランス 血液/血漿キネティクス 組織分布 全身オートラジオグラ フィー	約 5 - 7	約 180 - 200	約 200 - 270
14日反復投与 A ラベル	排泄バランス 血液/血漿キネティクス 組織分布	約 5 - 7	約 160 - 180	約 190 - 300
単回投与 A ラベル B ラベル	胆汁排泄	約 7 - 9	約 230 - 250	約 210 - 280

飼育環境；入手後から屠殺時まで飼料および水を自由に摂取させ、下記環境に飼育した。

馴化期間；6日以上

温度；19°Cから 25°C

湿度；40 %から 70 %

照明；12時間の明暗サイクル

ケージ；試験項目ごとに下記の飼育ケージおよび飼育状態で飼育した。

馴化期間；網床型ステンレス製ケージで群飼育

排泄バランス試験および胆汁排泄試験；ガラス製代謝ケージで、投与直後から屠殺まで個別に飼育

キネティクス試験、組織分布試験および全身オートラジオグラフィー；網床型ステンレス製ケージで群飼育

方法：

1) 投与用量

用量： 2 mg/kg および 1000 mg/kg

用量設定根拠：

投与方法：

単回経口強制投与；2 mg/kg および 1000 mg/kg

14日間反復投与；2 mg/kg

投与液の調製：

[¹⁴C]ノバルロンを非放射性ノバルロン(純度 %)で放射能希釈し、1 % (w/v) メチルセルローズ水溶液に均一に懸濁して投与液とした。

投与液の放射化学的純度は A ラベルで %, B ラベルで % であった。

2) 試験群；試験群の構成を表2に示す。

表2 試験群の構成

試験項目	標識体	用量 (mg/kg)	投与 回数	群数	群構成	採取試料および 採取時点(時間)	屠殺時間 (時間)
排泄/バランス	Aラベル	2	単回	1	♂4, ♀4	尿, 粪, ケージ洗液; 最終投与後 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168	168
		1000	単回	1	♂4, ♀4		
		2	14日 反復	1	♂4, ♀4		
	Bラベル	2	単回	1	♂4, ♀4	組織; 最終投与後 168	
胆汁排泄	Aラベル	2	単回	1	♂5*, ♀4	胆汁; 最終投与後 3, 6, 12, 24, 48	48
		1000	単回	1	♂4, ♀4	尿, 粪, ケージ洗液; 最 終投与後 24, 48	
	Bラベル	2	単回	1	♂4, ♀4	カーカス, 皮膚; 最終投 与後 48	
血液/血漿 キネティクス	Aラベル	2	単回	3	♂4, ♀4	血液; 最終投与後 0, 0.5, 1, 2, 5, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 168	168
		1000	単回	3	♂4, ♀4		
		2	14日 反復	3	♂4, ♀4		
	Bラベル	2	単回	3	♂4, ♀4	尿; 最終投与後 168 1000 mg/kg の1群のみ	
組織分布	Aラベル	2	単回	3	♂4, ♀4	最終投与後 6.5, 24, 168**	6.5, 24, 168**
		1000	単回	3	♂4, ♀4	最終投与後 3, 24, 168**	3, 24, 168**
		2	14日 反復	3	♂4, ♀4	最終投与後 5, 72, 168**	5, 72, 168**
	Bラベル	2	単回	3	♂4, ♀4	最終投与後 8, 16, 168**	8, 16, 168**
全身オートラジオグラフィー	Aラベル	2	単回	1	♂4, ♀4	ラット; 最終投与後 6.5, 24, 96, 168	6.5, 24, 96, 168
	Bラベル	2	単回	1	♂4, ♀4		

*追試用に1匹追加。

**排泄/バランス試験の動物を使用。

3) 吸収・排泄

3-1) 排泄バランス試験

採取試料および採取時点：表 2

尿・糞・ケージ洗液；全ての試験群で投与(最終投与)後，24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間で採取

組織；全ての試験群で投与(最終投与)後 168 時間で採取

採取方法：代謝ケージで個体別飼育して各試料をプールし，採取した。

尿・糞；代謝ケージで個体別飼育にて採取

ケージ洗液；144 時間までの採取時点では尿・糞採取後ケージを蒸留水で洗浄し 洗液を採取した。168 時間ではアセトニトリルで洗浄し，洗液を採取した。

3-2) 胆汁排泄試験

採取試料および採取時点：表 2

胆汁；投与(最終投与)後，3, 6, 12, 24, 48 時間で採取

尿・糞・ケージ洗液；全ての試験群で投与(最終投与)後，24, 48 時間で採取

カーカス・皮膚；全ての試験群で投与(最終投与)後 48 時間で採取

採取方法：胆管カニューレーションラットを代謝ケージで個体別飼育して各試料をプールし，採取した。

胆汁；カニューレから採取。消失胆汁の補充としてタウロコール酸ナトルウム/塩化ナトリウム溶液を十二指腸または胃(追加動物のみ)に輸液した。

尿・糞；代謝ケージで個体別飼育にて採取

ケージ洗液；24 時間の採取時点では尿・糞採取後ケージを蒸留水で洗浄し 洗液を採取した。48 時間ではアセトニトリルで洗浄し，洗液を採取した。

3-3) 血液/血漿半減期試験

採取試料および採取時点：表 2

血液；投与(最終投与)後，0, 0.5, 1, 2, 5, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 168 時間で採取

採取時点の詳細：

試験群 1 ; 0, 2, 24, 96 時間

試験群 2 ; 0.5, 5, 48, 120 時間

試験群 3 ; 1, 8, 72, 168 時間

採取方法：網床型ステンレスケージで群飼育し，尾静脈から血液約 0.5 mL を採取した。

調査項目：C_{max}, T_{max} および薬物濃度曲線下面積(AUC)

4) 分布

4-1) 組織分布

採取時点：表 2

採取試料：下記組織および臓器を採取した。

副腎	心臓	カーカス
骨(大腿)	腎臓	皮膚
骨髄(大腿)	肝臓	脾臓
脳	肺	胸骨

精巣上体(副睾丸)	リンパ節	頸下腺
眼	筋(骨格筋)	精巣(雄)
脂肪(腎臓周囲, 皮下および腸間膜)	卵巣(雌) 脾臓	胸腺 甲状腺と上皮小体
消化管と内容物		子宮(雌)

採取方法：試験群3群のうち、2群は組織分布試験用動物として網床型ステンレスケージで群飼育し、他の一群は排泄バランス試験の動物を使用した為、ガラス製代謝ケージで飼育した。屠殺後、解剖して採取。

4-2) 全身オートラジオグラフィー

採取時点：表2; 6.5, 24, 96, 168時間

採取試料：ラット個体を採取した。

採取方法：網床型ステンレスケージで群飼育し、各時点で二酸化炭素で窒息死させて採取した。

5) 分析法

各試料の放射能は下記の方法で測定した。

5-1) 尿・ケージ洗液および胆汁

- 試料の一部を直接液体シンチレーション計数法(LSC)で測定した。

5-2) 粪

- 水で均一化し、均一化物を自動燃焼装置で酸化燃焼した後LSCで測定した。
- 一部糞試料(初期時点)はアセトニトリルで抽出し、抽出液と残渣に分けた後、抽出液は直接LSCで測定、また残渣は自動燃焼装置で酸化燃焼した後LSCで測定した。

5-3) 組織

- 骨、力一カス、皮膚および血液以外の組織および臓器は全量を直接または水で均一化し、その一部を組織溶解剤で可溶化したのち、LSC測定した。
- 骨は乾燥後、碎粉し、蟻酸で脱カルシウム化後、LSC測定した。
- 力一カスは水で均一化後、組織溶解剤または水酸化ナトリウムメタノール溶液/水混液で可溶化したのち、LSC測定した。
- 皮膚は水酸化ナトリウムメタノール溶液/水混液で可溶化したのち、LSC測定した。
- 血液は組織溶解剤で可溶化したのち、LSC測定した。また別に遠心分離して血漿を採取し、血漿試料は直接LSC測定した。

5-4) 全身オートラジオグラフィー

- ラット動物を凍結後、頭尾方向の切片標本を作成、X線フィルムに露出後、現像し、オートラジオグラフを調製した。視覚調査により放射能測定した。

6) 代謝

6-1) 尿

6-1-1) 試料採取

採取試料および採取時間を表 3 に示す。

表 3 尿採取試料

試験項目	標識体	用量 (mg/kg)	投与 回数	群数	群構成	採取時間
排泄バランス	A ラベル	2	単回	1	♂4, ♀4	0 - 168 時間
血液/血漿キネティクス	A ラベル	1000	単回	1	♂4, ♀4	0 - 168 時間
排泄バランス	A ラベル	2	14 日 反復	1	♂4, ♀4	1 日後
						5 日後
						10 日後
						最終投与後 0 - 5 日
排泄バランス	B ラベル	2	単回	1	♂3, ♀4	0 - 168 時間
					♂1	0 - 168 時間

6-1-2) 分析方法

6-1-2-1) A ラベル試験の試料

- ・尿を直接放射能フロー検出器付き HPLC で分析した。放射能は HPLC 溶出液を分画し、LSC で測定した。

6-1-2-2) B ラベル試験の試料

- ・尿を pH2 に調整後、放射能フロー検出器付き HPLC で分析した。
- ・pH5 に調整後、β-グルクロニダーゼで酵素加水分解後、HPLC で分析した。
- ・放射能は HPLC クロマトグラムを直接検出・定量した。

6-2) 粪

6-2-1) 粪試料採取

採取試料および採取時間を表 4 に示す。

表 4 粪採取試料

試験項目	標識体	用量 (mg/kg)	投与 回数	群数	群構成 (匹数)	採取時間 (時間)
排泄バランス	A ラベル	2	単回	1	♂4	0-24, 24-48, 48-72 72-96, 96-120
					♀4	0-24, 24-48, 48-72 72-96, 144-163
	A ラベル	1000	単回	1	♂4 ♀4	0-24, 24-48, 48-72 72-96
					♂4, ♀4	初回投与後 24
						5 回目投与後 24
						10 回目投与後 24
						14 回目投与後 0-48
	B ラベル	2	単回	1	♂3, ♀4	0 - 168
					♂1	0 - 168

6-2-2) 分析法

6-2-2-1) A ラベル単回投与試験

5%以上の放射能量の糞採取試料は、試料をアセトニトリルで抽出し、抽出液を合わせ、濃縮した。濃縮抽出液を酢酸エチルとジクロロメタンで分配再抽出した。抽出液を濃縮し、HPLC および／または TLC で分析した。1-5%の放射能量の糞はプール試料を合わせアセトニトリルで抽出し濃縮した。濃縮抽出液を酢酸エチルで分配再抽出後、同様に HPLC 分析した。

6-2-2-2) A ラベル反復投与試験および B ラベル単回投与試験

アセトニトリルで抽出し、濃縮抽出液を HPLC および／または TLC で分析した。

6-3) 胆汁

6-3-1) 採取試料および時点

表 5 に示す。

表 5 胆汁採取試料

試験項目	標識体	用量 (mg/kg)	投与 回数	群数	群構成	採取時点 (時間)
胆汁排泄	A ラベル	2	単回	1	♂5*, ♀4	0-48
	B ラベル	2	単回	1	♂4, ♀4	

6-3-2) 分析法

試料を直接 HPLC および／または TLC で分析した。

6-4) 脂肪

6-4-1) 採取試料および時点

表 6 に示す。

表 6 脂肪採取試料

試験項目	標識体	用量 (mg/kg)	投与 回数	性別	採取時点 (時間)
排泄バラ ンス	A ラベル	2	単回	♂, ♀	168 時間後の屠殺時
		1000	単回		
		2	14 日反復		
	B ラベル	2	単回		

6-4-2) 分析法

採取試料の一部を合わせ、アセトニトリルで抽出し、抽出液をヘキサンで液々分配した。アセトニトリルの濃縮液を HPLC および／または TLC で分析した。

6-5) 肝臓および腎臓

6-5-1) 採取試料および時点

表 7 に示す。

表 7 肝臓および腎臓採取試料

試験項目	標識体	用量 (mg/kg)	投与 回数	性別	採取時点 (時間)
組織分布	A ラベル	2	単回	♂, ♀	投与後 24 時間での屠殺時
		1000	単回		
		2	14 日反復		最終投与後 72 時間での屠殺時
	B ラベル	2	単回		投与後 16 時間での屠殺時

6-5-2) 分析方法

採取試料の一部を合わせ、アセトニトリルで抽出し、アセトニトリルの濃縮液を HPLC で分析した。さらに肝臓試料では抽出残渣を酸性にした後、アセトニトリルで抽出し、アセトニトリルの濃縮液を HPLC で分析した。

6-6) 代謝物の特徴付け/同定

HPLC および TLC による合成代謝物標品とのコクロマトグラフィーで特徴付け/同定した。

結果：

1) 吸収・排泄

① 血中濃度推移

血中濃度推移の結果を表8および図1-2に示す。

血液中濃度は、Aラベル低用量単回投与で5-8時間に、高用量単回投与では2(雄), 5(雌)時間に、低用量反復投与では2-8時間に最高濃度(C_{max})に達した。Bラベル低用量単回投与では8時間に最高濃度(C_{max})に達した。その後単回投与での放射能活性は168時間には全ての試料で検出されなかったが、反復投与では全ての時間で検出された。

血漿中濃度は、Aラベル低用量単回投与で5-8時間に、高用量単回投与では2-5時間に、低用量反復投与では2-8時間に最高濃度(C_{max})に達した。Bラベル低用量単回投与では8時間に最高濃度(C_{max})に達した。その後単回投与での放射能活性は96時間以降の全ての試料で検出されなかったが、反復投与雄では全ての時間でまた雌では120時間まで検出された。

血液での薬物濃度時間曲線下面積(AUC₁₆₈)は、雄雌ラットにおいてAラベル低用量単回投与で1.08, 1.98, 高用量単回投与で26.8, 8.3, 低用量反復投与で9.5, 11.3 μg equiv. h/gであった。またBラベル単回投与では0.85, 0.88 μg equiv. h/gであった。血漿でのAUC₁₆₈はAラベル低用量単回投与で0.80, 0.58, 高用量単回投与で70.0, 51.4, 低用量反復投与で3.7, 2.8 μg equiv. h/gであった。またBラベル単回投与では0.81, 0.92 μg equiv. h/gであった。

以上のことから、高用量投与では投与量の低吸収が血液/血漿キネティクスデータにより確認された。高および低用量を投与されたラットの血漿キネティクスデータの比較では、用量レベルの500倍増加で、AUC₁₆₈値は90倍の増加を示した。14日間反復投与では血漿のAUC₁₆₈値が単回投与より5倍増加していることに見られるように、多少の放射能蓄積があった。血液および血漿のAUC₁₆₈値の比較により、低用量で単回あるいは反復投与後の血液細胞への蓄積が示された。

表 8-1 血液中濃度(μg eq/g)の推移

標識体	A ラベル						B ラベル	
	用量		2 mg/kg 単回投与	1000 mg/kg 単回投与	2 mg/kg 反復投与		2 mg/kg 単回投与	
達成濃度(mg/kg)	2.14	2.15	1029	1027	1.90	1.91	2.01	2.01
達成濃度(kBq/kg)	2219	2224	11096	11084	1848	1854	2138	2141
投与後時間(hr)	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
0	nd	nd	nd	nd	0.07	0.10	nd	nd
0.5	nd	nd	0.60	0.88	0.07	0.07	nd	nd
1	nd	nd	1.03	1.35	0.08	0.09	0.00	0.02
2	0.02	0.01	1.96	1.06	0.07	0.10	0.02	0.03
5	0.03	0.03	1.89	1.58	0.08	0.09	0.04	0.04
8	0.03	0.03	1.70	nd	0.08	0.10	0.04	0.05
24	0.02	0.03	nd	0.48	0.07	0.10	0.01	0.01
48	0.01	0.02	nd	nd	0.06	0.07	nd	nd
72	nd	0.01	0.73	nd	0.06	0.07	nd	0.00
96	nd	0.01	nd	0.43	0.05	0.07	nd	nd
120	0.00	nd	nd	nd	0.05	0.05	nd	nd
168	nd	nd	nd	nd	0.04	0.04	nd	nd
AUC		1.08	1.98	26.8	8.31	9.52	11.26	0.85
C _{max}		0.03	0.03	1.96	1.58	0.08	0.10	0.04
T _{max}		5-8	5-8	2	5	5-8	2-8	8
T _{1/2}		25	47	29	31	173	120	8
								7

nd: パックグラウンド範囲内

AUC: μg eq h/g

C_{max}: μg eq/g

T_{max}: hr

T_{1/2}: hr (申請者による計算)

表 8-2 血漿中濃度(μg eq/g)の推移

標識体	A ラベル						B ラベル	
	用量		2 mg/kg 単回投与	1000 mg/kg 単回投与	2 mg/kg 反復投与		2 mg/kg 単回投与	
達成濃度(mg/kg)	2.14	2.15	1029	1027	1.90	1.91	2.01	2.01
達成濃度(kBq/kg)	2219	2224	11096	11084	1848	1854	2138	2141
投与後時間(hr)	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
0	nd	nd	nd	nd	0.03	0.03	nd	nd
0.5	nd	nd	1.07	1.67	0.03	0.02	nd	nd
1	nd	0.00	2.01	1.74	0.04	0.03	0.00	0.01
2	0.02	0.02	3.01	1.86	0.04	0.04	0.02	0.03
5	0.04	0.03	2.81	1.86	0.05	0.03	0.04	0.04
8	0.04	0.03	2.64	1.54	0.05	0.03	0.04	0.05
24	0.02	0.01	1.42	1.27	0.03	0.03	0.01	0.01
48	nd	nd	nd	nd	0.03	0.02	nd	nd
72	nd	nd	1.22	nd	0.02	0.02	nd	0.00
96	nd	nd	nd	0.61	0.01	0.01	nd	nd
120	nd	nd	nd	nd	0.01	0.01	nd	nd
168	nd	nd	nd	nd	0.01	nd	nd	nd
AUC		0.80	0.58	69.97	51.43	3.73	2.78	0.81
C _{max}		0.04	0.03	3.01	1.86	0.05	0.04	0.04
T _{max}		5-8	5-8	2	2-5	5-8	2	8
T _{1/2}		16	10	20	40	65	62	8
								7

nd: パックグラウンド範囲内

AUC: μg eq h/g

C_{max}: μg eq/g

T_{max}: hr

T_{1/2}: hr (申請者による計算)

図 1 血液中濃度推移

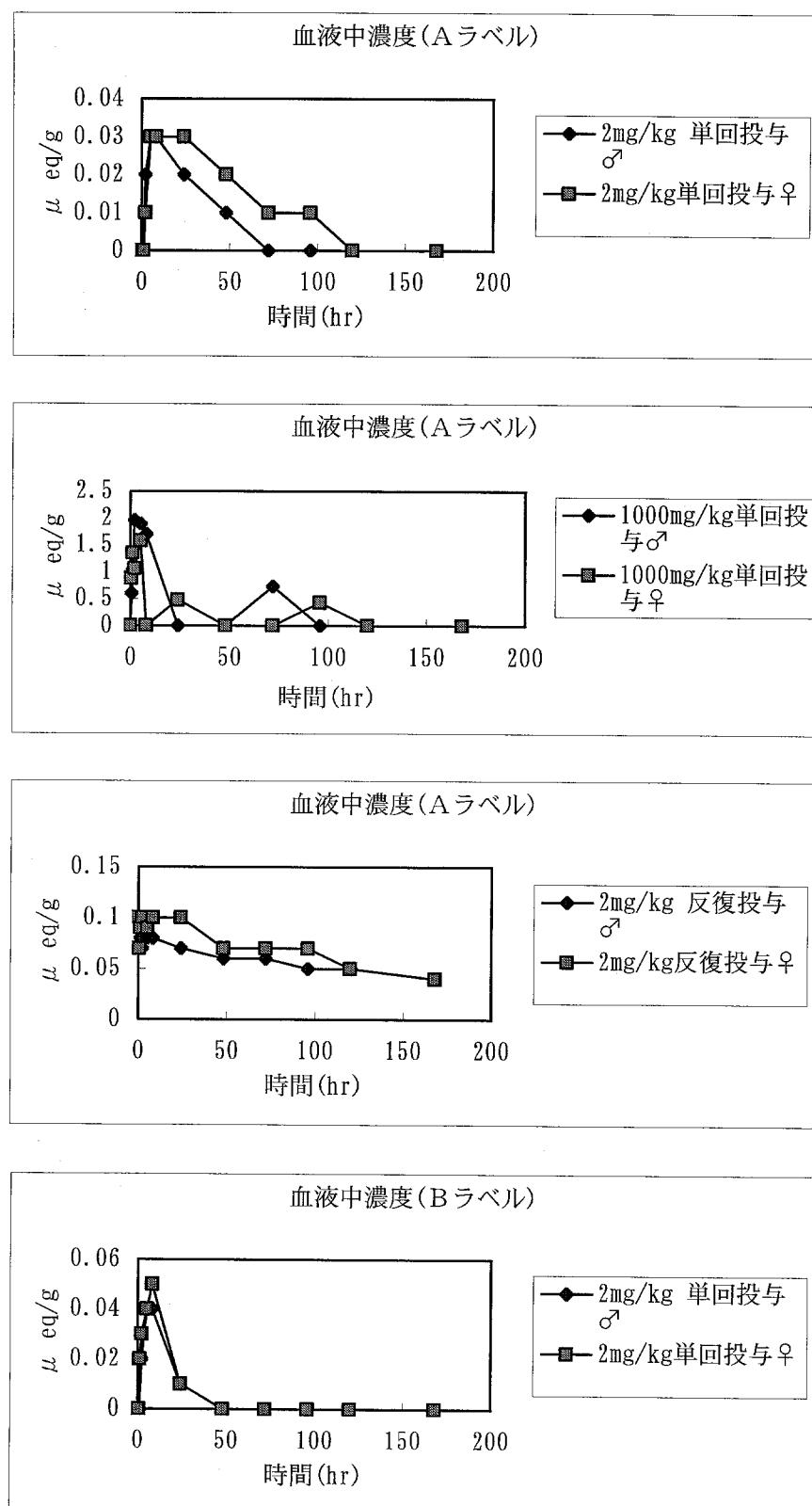
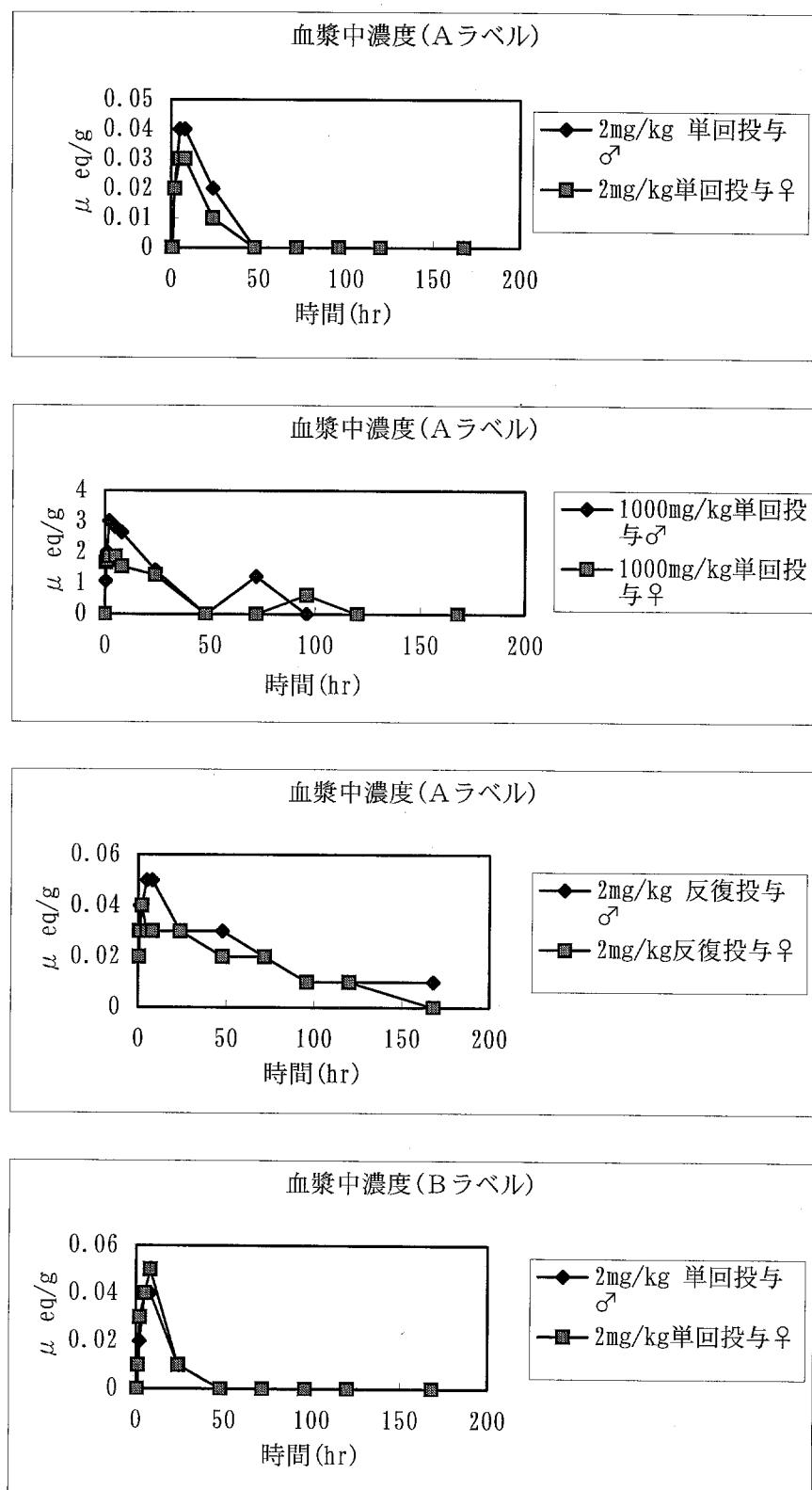


図2 血漿中濃度推移



② 排泄

結果を表 9-1, 9-2 および 9-3 に示す。

すべての非カニュレーションラットに投与された¹⁴C はほぼ定量的に回収され 94.4–102 % であった。

A ラベルの低用量単回投与群と反復投与群では排泄パターンに大きな差はなく、ケージ洗液を含む尿への排泄は 0–168 時間で投与量の 5.1–9.4 % であり、糞への排泄は 0–168 時間で投与量の 85.9–95.3 % であった。糞への排泄の大部分は 0–48 時間でみられ、投与量の 81.8–90.3 % であった。また 168 時間後の体内残留率(消化管および内容物を除く)は 1.0–4.3 % であった。A ラベルの高用量群ではケージ洗液を含む尿への排泄は 0–168 時間で投与量の 0.6 % (雌雄) であり、糞への排泄は 0–168 時間で投与量の 93.8–95.4 % であった。糞への排泄の大部分は 0–48 時間でみられ、投与量の 83.7–90.2 % であった。また 168 時間後の体内残留率は 0.1 %, 0.1 % であった。低用量群と比較すると、尿への排泄および体内残留率に顕著な差がみられ、低用量の約 10 % であった。

B ラベルの低用量単回投与群では、ケージ洗液を含む尿への排泄は 0–168 時間で投与量の 19.9 %, 17.5 % であり、糞への排泄は 0–168 時間で投与量の 76.0 %, 79.3 % であった。糞への排泄の大部分は 0–48 時間でみられ、投与量の 68.1 %, 72.5 % であった。また 168 時間後の体内残留率は 0.7 %, 0.9 % であった。尿への排泄量は A ラベル低用量に比べ、3 倍以上多かった。

以上のことから、経口投与後の放射能の主要排泄経路は糞への排泄であった。尿への排泄は低用量群と高用量群間であるいは標識部位間で、大きな差がみられた。高用量では尿に排泄される割合が低下した。また B ラベルでは A ラベルと比較すると、その排泄される量および速度はかなり多くまた速かった。これはノバルロン開裂後の difluorophenyl 部位と chlorophenyl 部位との代謝運命の差によるものであると推察された。

なお、吸収率については胆汁排泄試験から推定するところであるが、胆汁排泄試験では尿への排泄量が少なく、胆汁排泄試験から吸収率を計算するのは不適当と考え、本排泄試験の尿 + ケージ洗液および組織での結果から、吸収率は低用量で約 20%AD と推定した。

表 9-1 168 時間後における排泄バランス(投与量に対する%)

標識体	A ラベル				B ラベル	
	用量	2 mg/kg (単回投与)	1000 mg/kg (単回投与)	2 mg/kg (反復投与)	2 mg/kg (単回投与)	
性	雄 雌	雄 雌	雄 雌	雄 雌	雄 雌	
尿 + ケージ洗液	5.1 5.1	0.6 0.6	6.4 9.4	19.9 17.5		
糞	94.3 95.3	93.8 95.4	90.2 85.9	76.0 79.3		
GIT	0.1 0.2	<0.1 <0.1	0.3 0.5	0.1 0.1		
組織	1.0 1.4	0.1 0.1	3.1 4.3	0.7 0.9		

GIT 消化管とその内容物

表 9-2 排泄バランス(投与量に対する%)

標識体	A ラベル						B ラベル	
	用量		2 mg/kg 単回投与	1000 mg/kg 単回投与	2 mg/kg 反復投与	2 mg/kg 単回投与		
達成濃度(mg/kg/day)	2.04	2.05	1042.42	1052	1.90	1.89	1.98	1.91
達成濃度(kBq/kg/day)	2113	2130	2214	2233	1850	1840	1975	1900
投与後時間(hr)	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
尿	0 - 24	1.40	1.24	0.20	0.18	1.60	2.19	4.88 5.07
	24 - 48	1.16	0.99	0.11	0.08	1.17	1.79	4.35 3.83
	48 - 72	0.89	0.82	0.09	0.08	0.92	1.36	4.06 2.78
	72 - 96	0.60	0.60	0.06	0.05	0.71	1.13	2.70 1.89
	96 - 120	0.34	0.42	0.05	0.04	0.56	0.82	1.15 1.08
	120 - 144	0.23	0.31	0.03	0.03	0.44	0.66	0.61 0.63
	144 - 168	0.14	0.23	0.02	0.02	0.34	0.55	0.28 0.41
計		4.75	4.62	0.56	0.49	5.73	8.49	18.0 15.7
糞	0 - 24	80.9	74.2	64.3	72.7	83.4	75.2	56.0 52.8
	24 - 48	9.42	13.6	19.4	17.5	3.03	6.61	12.1 19.7
	48 - 72	1.92	4.86	8.48	4.22	1.08	1.34	3.71 5.57
	72 - 96	1.04	1.51	1.34	0.75	0.97	0.92	3.34 0.72
	96 - 120	0.56	0.37	0.13	0.12	0.70	0.66	0.50 0.30
	120 - 144	0.31	0.37	0.06	0.04	0.55	0.65	0.24 0.14
	144 - 168	0.21	0.36	0.02	0.03	0.50	0.52	0.10 0.09
計		94.3	95.3	93.8	95.4	90.2	85.9	76.0 79.3
ケージ洗液	0 - 24	0.12	0.11	0.01	0.01	0.14	0.25	0.56 0.42
	24 - 48	0.08	0.13	0.01	0.01	0.13	0.16	0.41 0.72
	48 - 72	0.07	0.11	nd	0.01	0.09	0.13	0.42 0.27
	72 - 96	0.04	0.06	0.00	0.02	0.09	0.10	0.23 0.15
	96 - 120	0.02	0.03	0.01	nd	0.07	0.10	0.19 0.10
	120 - 144	0.01	0.03	nd	0.01	0.04	0.07	0.03 0.02
	144 - 168	0.03	0.01	0.01	nd	0.07	0.06	0.08 0.10
計		0.37	0.46	0.03	0.06	0.63	0.86	1.92 1.79
組織		1.10	1.56	0.07	0.12	3.44	4.78	0.70 1.03
総計		101	102	94.4	95.9	100	100	96.7 97.8

nd: パックグラウンド範囲内 投与量の0.005%以下の値は0.00%として表示

表 9-3 累積投与放射能排泄率(投与量に対する%)

標識体	A ラベル						B ラベル	
	用量		2 mg/kg 単回投与	1000 mg/kg 単回投与	2 mg/kg 反復投与	2 mg/kg 単回投与		
達成濃度(mg/kg/day)	2.04	2.05	1042.42	1052	1.90	1.89	1.98	1.91
達成濃度(kBq/kg/day)	2113	2130	2214	2233	1850	1840	1975	1900
投与後時間(hr)	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
尿+ケージ	0 - 168	5.12	5.08	0.59	0.55	6.36	9.35	19.92 17.49
洗液	0 - 48	2.76	2.47	0.33	0.28	3.04	4.39	10.20 10.04
糞	0 - 48	90.32	87.8	83.7	90.2	86.43	81.81	68.1 72.5

③ 胆汁排泄

結果を表 10-1 および 10-2 に示す。

カニュレーションラットに投与された¹⁴C はほぼ定量的に尿、ケージ洗液、胆汁、皮膚およびカーカスから回収され 92.3–102 % であった。

A ラベル低用量群では 48 時間で排泄された放射能量(投与量に対する%)はケージ洗液を含む尿中に 1.3, 1.4 %, 胆汁中に <1 %, 粪中に 75.9, 68.6 % およびカーカス中に 14.3, 27.4 % であった。

A ラベル高用量群では 48 時間で排泄された放射能量はケージ洗液を含む尿中に 0.1, 0.0 %, 胆汁中に 0.1 %, 粪中に 72.3, 95.4 % およびカーカス中に 25.3, 2.51 % であった。

B ラベル低用量群では 48 時間で排泄された放射能量はケージ洗液を含む尿中に 4.7 %, 胆汁中に <1 %, 粪中に 75.1, 89.6 % およびカーカス中に 13.0, 6.7 % であった。

カーカス中の高濃度の放射能回収率は、消化管に残留した未吸収の糞様物質の残存による可能性が高かった(A ラベル低用量で追加雄ラットに投与して確認)。

以上のことから、尿および胆汁中に排泄された放射能の回収率は非カニュレーションラットでの尿の回収率(0–48 時間)の約 1/2 に低下した。また非カニュレーションラットでの結果と同様に高用量群では低用量群より極めて低い回収であり、低い吸収率を示した。さらに A ラベルと B ラベルを比較すると B ラベルでの尿および胆汁中の排泄量は A ラベルでの量の 2.3 倍から 2.5 倍であった。

表 10-1 48 時間後における胆汁排泄(投与量に対する%)

標識体	A ラベル				B ラベル	
	用量		2 mg/kg	1000 mg/kg	2 mg/kg	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿+ケージ洗液	1.3	1.4	0.1	<0.1	4.7	4.7
胆汁	0.9	0.9	0.1	0.1	0.4	1.0
糞	75.9	68.6	72.3	95.4	75.1	89.6
カーカス、消化管 および内容物を含む	14.3	27.4	25.3	2.5	13.0	6.7

表10-2 胆汁排泄(投与量にたいする%)

標識体	A ラベル			B ラベル	
	用量 2 mg/kg 単回投与	1000 mg/kg 単回投与		2 mg/kg 単回投与	
達成濃度(mg/kg/day)	2.03	2.09	995	1052	1.96 1.83
達成濃度(kBq/kg/day)	1827	1879	1900	2128	1870 1748
投与後時間(hr)	♂	♀	♂	♀	♂ ♀
尿	0 - 24	0.38	0.26	0.02	1.49 2.49
	24 - 48	0.66	0.19	0.01	1.27 1.49
計		1.04	0.45	0.03	2.76 3.99
糞	0 - 24	39.2	59.3	68.3	87.3 54.8 76.4
	24 - 48	36.7	12.5	5.40	6.76 20.3 13.1
計		75.9	68.6	72.3	95.4 75.1 89.6
ケージ洗液	0 - 24	0.07	0.82	0.02	nd 1.69 0.48
	24 - 48	0.17	0.10	nd	nd 0.27 0.23
計		0.24	0.92	0.02	0 1.96 0.71
胆汁	0 - 3	0.02	0.02	0.01	0.01 0.04 0.06
	3 - 6	0.08	0.06	0.01	0.01 0.04 0.10
	6 - 12	0.16	0.13	0.02	0.01 0.09 0.20
	12 - 24	0.22	0.27	0.02	0.02 0.12 0.27
	24 - 48	0.43	0.45	0.02	0.03 0.15 0.34
計		0.92	0.93	0.08	0.08 0.44 0.97
皮膚		0.48	0.45	nd	nd 0.94 0.88
カーカス		13.8	27.0	25.3	2.51 12.1 5.78
計		14.3	27.4	25.3	2.51 13.0 6.66
総計		92.3	98.3	97.7	98.1 93.3 102

nd: バックグラウンド範囲内 投与量の0.005%以下の値は0.00%として表示

2) 組織分布

結果を表11-1から表11-4および図3に示した。下表に投与168時間後に採取したラット組織の主要な組織についてまとめた。脂肪中の濃度は3試料の分析値(腸間膜、腎周辺および皮下)の平均として計算した。またすべての試験群において雌ラット組織中における放射能濃度は雄ラット組織中における放射能濃度よりも僅かに高い傾向があつた。

168時間での組織中放射能濃度($\mu\text{g eq/g}$ 組織)

標識体	A ラベル				B ラベル	
	用量 2 mg/kg (単回投与)	1000 mg/kg (単回投与)	2 mg/kg (反復投与)	2 mg/kg (単回投与)	雄 雌	雄 雌
性	雄 雌	雄 雌	雄 雌	雄 雌	雄 雌	雄 雌
肝臓	0.08 0.10	4.8 4.8	0.23 0.29	0.03 0.03	0.03 0.03	0.03 0.03
腎臓	0.05 0.06	2.5 2.8	0.14 0.16	0.01 0.01	0.02 0.02	0.02 0.02
脾臓	0.03 0.04	1.7 3.6	0.12 0.14	0.02 0.02	0.03 0.03	0.03 0.03
副腎	0.05 0.13	1.2 8.1	0.24 0.38	0.05 0.05	0.05 0.05	0.05 0.05
リンパ節	0.05 0.07	4.3 6.6	0.24 0.22	0.04 0.04	0.07 0.07	0.07 0.07
脂肪	0.13 0.24	11 23	0.47 0.67	0.10 0.10	0.19 0.19	0.19 0.19
全血	<0.01 0.01	nd nd	0.03 0.05	nd nd	nd nd	nd nd
血漿	nd nd	nd nd	nd <0.01	nd nd	nd nd	nd nd

nd 検出せず,

A ラベル低用量単回投与では投与後 6.5, 24, 168 時間で組織分布調査を実施した。A ラベル高用量単回投与では投与後 3, 24, 168 時間で組織分布調査を実施した。

低用量または高用量投与後の動物において、高用量投与後の脂肪中の放射能濃度は低用量動物の濃度の 80 倍から 100 倍多かった(用量での 500 倍増加と比較して)。高用量投与後の肝臓、腎臓、脾臓、副腎およびリンパ節の濃度は約 50 から 90 倍に増加していた。

A ラベル低用量反復投与では最終投与後、5, 72, 168 時間で組織分布調査を実施した。

組織中の放射能の蓄積は A ラベル低用量 14 日間反復投与した動物の組織中放射能濃度のデータから明らかであった。最終投与後の脂肪中濃度は単回投与した動物の濃度の約 3 倍であった。肝臓、腎臓、脾臓、副腎およびリンパ節の濃度は約 3 から 4 倍に増加していた。組織中放射能濃度は時間の経過とともに減少し、72 時間後で約 1/2, 168 時間後では約 10% となった。脂肪中の放射能濃度は単回投与後および反復最終投与後に同速度で減少した。

この結果から求めた脂肪中放射能の半減期は雄で 52 時間、雌で 56 時間であった。

B ラベル低用量単回投与では投与後 8, 16, 168 時間で組織分布調査を実施した。

肝臓および腎臓中の放射能濃度は A ラベル単回投与後の動物でみられた濃度のそれぞれ約 1/3 と 1/4 であった。脂肪、脾臓、副腎およびリンパ節での濃度は A ラベル投与後のラットでの濃度とほぼ同じであった。

全身オートラジオグラフィーでは、A ラベル低用量群および B ラベル低用量群とも雄の最初の採取時点での結果は、組織中濃度の定量結果と一致していた。その後 168 時間後での放射能活性は雌雄とも低かった。

以上のことから、組織濃度は脂肪中で最も高く、次いで肝臓、腎臓、脾臓およびリンパ節で高濃度であった。低用量と高用量での組織濃度を比較すると、用量が 500 倍増加すると組織濃度は約 50 倍から 90 倍増加した。また低用量単回投与と反復投与を比較すると、反復投与での組織中濃度は 3 倍から 5 倍高かった。反復投与での脂肪中放射能減衰の半減期は雄で 52 時間、雌で 56 時間であった。肝臓および腎臓中の濃度は標識体間で差があり、B ラベル投与での組織濃度は、A ラベル投与と比較して 3-4 倍低かった。

表11-1-1 [Chlorophenyl-¹⁴C(U)]ノバルロン2mg/kg単回投与後の組織中の放射能濃度(μg eq/g組織)

標識体	Aラベル 2mg/kg単回投与					
	採取時間 6.5	24	168	6.5	24	168
達成濃度(mg/kg)	2.21	2.09	2.04	2.16	2.24	2.05
達成濃度(kBq/kg)	2281	2163	2113	2226	2312	2130
採取試料	♂			♀		
肝臓	0.52	0.36	0.08	0.48	0.24	0.10
腎臓	0.20	0.13	0.05	0.21	0.14	0.06
脾臓	0.08	0.04	0.00	0.10	0.04	0.01
膵臓	0.27	0.17	0.03	0.28	0.22	0.04
肺	0.16	0.10	0.02	0.19	0.09	0.03
脳	0.07	0.03	nd	0.07	0.02	0.00
心臓	0.12	0.06	0.01	0.15	0.06	0.03
胸腺	0.10	0.05	nd	0.13	0.06	0.01
頸下腺	0.16	0.11	nd	0.20	0.12	nd
精巢上体(雄)	0.17	0.25	0.06	—	—	—
精巢(雄)	0.05	0.03	0.01	—	—	—
子宮(雌)	—	—	—	0.13	0.13	0.02
卵巣(雌)	—	—	—	0.31	0.29	0.09
副腎	0.62	0.46	0.05	0.67	0.46	0.13
眼	0.03	0.02	0.00	0.04	0.02	0.00
リンパ節(腸間膜)	0.25	0.46	0.05	0.52	0.50	0.07
甲状腺	0.22	0.11	nd	0.27	0.16	0.01
骨髄	0.08	0.02	nd	0.06	nd	nd
骨(大腿)	0.14	nd	0.11	nd	nd	0.02
胸骨	0.15	0.09	0.01	0.19	0.10	0.02
筋	0.07	0.04	0.00	0.08	0.03	0.00
脂肪(腸間膜)	0.63	0.98	0.12	0.97	1.15	0.22
脂肪(腎臓周囲)	0.43	0.89	0.17	0.63	0.90	0.32
脂肪(皮下)	0.40	0.67	0.11	0.49	0.65	0.19
皮膚	0.13	0.12	0.02	0.15	0.12	0.03
カーカス	0.11	0.09	0.02	0.12	0.09	0.02
消化管(+内容物)	25.9	3.23	0.02	26.7	1.72	0.03
血液	0.03	0.02	0.00	0.03	0.02	0.01
血漿	0.04	0.02	nd	0.03	0.01	nd

nd: バックグラウンド範囲内

表11-1-2 [Chlorophenyl-¹⁴C(U)]ノバルロン2mg/kg単回投与後の組織内分布(投与量に対する%)

標識体 採取時間	Aラベル 2mg/kg単回投与					
	6.5	24	168	6.5	24	168
達成濃度(mg/kg)	2.21	2.09	2.04	2.16	2.24	2.05
達成濃度(kBq/kg)	2281	2163	2113	2226	2312	2130
採取試料	♂			♀		
肝臓	1.01	0.81	0.19	0.87	0.48	0.22
腎臓	0.08	0.06	0.02	0.08	0.06	0.03
脾臓	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
膵臓	0.04	0.03	0.00	0.05	0.04	0.01
肺	0.04	0.03	0.01	0.05	0.02	0.01
脳	0.02	0.01	nd	0.02	0.01	0.00
心臓	0.03	0.01	0.00	0.03	0.01	0.01
胸腺	0.01	0.01	nd	0.02	0.01	0.00
頸下腺	0.01	0.01	nd	0.02	0.01	nd
精巣上体(雄)	0.01	0.02	0.01	—	—	—
精巣(雄)	0.02	0.02	0.01	—	—	—
子宮(雌)	—	—	—	0.02	0.01	0.00
卵巣(雌)	—	—	—	0.01	0.01	0.00
副腎	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00
眼	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
リンパ節(腸間膜)	0.01	0.02	0.00	0.02	0.02	0.00
甲状腺	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	0.00
骨髄	0.00	0.00	nd	0.00	nd	nd
骨(大腿)	0.00	nd	0.01	nd	nd	0.00
胸骨	0.01	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00
筋	0.02	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00
脂肪(腸間膜)	0.15	0.23	0.04	0.24	0.34	0.05
脂肪(腎臓周囲)	0.07	0.24	0.03	0.14	0.19	0.07
脂肪(皮下)	0.11	0.28	0.05	0.16	0.28	0.07
皮膚	1.15	1.16	0.18	1.33	0.93	0.28
カーカス	2.54	2.34	0.44	2.84	2.24	0.62
消化管(+内容物)	90.7	16.0	0.11	88.5	6.54	0.18
計	96.0	21.3	1.10	94.5	11.2	1.56

nd: バックグラウンド範囲内

投与量の0.005%未満の値は0.00%として表示

表11-2-1 [Chlorophenyl-¹⁴C(U)]ノバルロン1000mg/kg単回投与後の組織中の放射能濃度(μg eq/g組織)

標識体	Aラベル 1000mg/kg単回投与					
	3	24	168	3	24	168
達成濃度(mg/kg)	1040	1035	1042	1027	1048	1052
達成濃度(kBq/kg)	2242	2231	2214	2215	2260	2233
採取試料	♂			♀		
肝臓	23.6	41.8	4.76	22.0	26.8	4.82
腎臓	18.6	5.23	2.49	25.8	4.88	2.75
脾臓	13.2	nd	nd	24.8	nd	nd
膵臓	13.8	6.55	1.74	21.1	9.76	3.60
肺	11.1	4.57	0.76	8.96	4.53	0.99
脳	0.83	nd	nd	2.42	nd	nd
心臓	6.46	0.64	nd	6.95	nd	0.88
胸腺	2.18	nd	nd	1.46	nd	nd
顎下腺	5.80	2.65	nd	6.47	nd	1.27
精巢上体(雄)	4.28	10.0	5.4	—	—	—
精巢(雄)	nd	nd	nd	—	—	—
子宮(雌)	—	—	—	0.94	nd	nd
卵巣(雌)	—	—	—	9.44	11.5	7.17
副腎	20.3	17.1	1.21	20.9	21.2	8.13
眼	1.12	nd	nd	3.39	0.29	nd
リンパ節(腸間膜)	11.4	12.3	4.28	14.1	10.8	6.58
甲状腺	nd	nd	nd	5.48	nd	nd
骨髄	nd	nd	nd	nd	nd	nd
骨(大腿)	nd	nd	nd	nd	nd	nd
胸骨	1.11	1.14	0.13	1.46	1.18	0.51
筋	nd	1.63	nd	1.64	1.63	nd
脂肪(腸間膜)	14.4	28.2	9.92	19.7	40.2	21.4
脂肪(腎臓周囲)	11.1	33.8	13.3	11.1	35.3	28.4
脂肪(皮下)	7.77	26.8	10.7	7.83	22.1	18.1
皮膚	3.73	4.33	0.79	3.06	4.20	2.63
カ一カス	0.69	2.83	nd	0.92	1.98	nd
消化管(+内容物)	11732	162	1.51	12036	198	1.63
血液	nd	nd	nd	nd	nd	nd
血漿	1.86	nd	nd	nd	nd	nd

nd: パックグラウンド範囲内

表11-2-2 [Chlorophenyl-¹⁴C(U)]ノバルロン1000mg/kg単回投与後の組織内分布(投与量に対する%)

標識体	Aラベル 1000mg/kg単回投与					
	3	24	168	3	24	168
達成濃度(mg/kg)	1040	1035	1042	1027	1048	1052
達成濃度(kBq/kg)	2242	2231	2214	2215	2260	2233
採取試料	♂			♀		
肝臓	0.10	0.20	0.02	0.09	0.11	0.02
腎臓	0.02	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
脾臓	0.00	nd	nd	0.01	nd	nd
膵臓	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
肺	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.00	nd	nd	0.00	nd	nd
心臓	0.00	0.00	nd	0.00	nd	0.00
胸腺	0.00	nd	nd	0.00	nd	nd
頸下腺	0.00	0.00	nd	0.00	nd	0.00
精巢上体(雄)	0.00	0.00	0.00	—	—	—
精巢(雄)	nd	nd	nd	—	—	—
子宮(雌)	—	—	—	0.00	nd	nd
卵巣(雌)	—	—	—	0.00	0.00	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼	0.00	nd	nd	0.00	0.00	nd
リンパ節(腸間膜)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	nd	nd	nd	0.00	nd	nd
骨髓	nd	nd	nd	nd	nd	nd
骨(大腿)	nd	nd	nd	nd	nd	nd
胸骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
筋	nd	0.00	nd	0.00	0.00	nd
脂肪(腸間膜)	0.01	0.01	0.00	0.01	0.02	0.01
脂肪(腎臓周囲)	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01
脂肪(皮下)	0.00	0.02	0.01	0.00	0.02	0.01
皮膚	0.07	0.08	0.01	0.05	0.07	0.04
カーカス	0.04	0.14	nd	0.05	0.10	nd
消化管(+内容物)	95.2	1.57	0.02	85.6	1.60	0.02
計	95.4	2.05	0.07	85.9	1.95	0.12

nd: パックグラウンド範囲内

投与量の0.005%未満の値は0.00%として表示

表11-3-1 [Chlorophenyl-¹⁴C(U)]ノバルロン2mg/kg反復投与後の組織中の放射能濃度(μg eq/g組織)

標識体	Aラベル 2mg/kg反復投与					
	5	72	168	5	72	168
採取時間	5	72	168	5	72	168
達成濃度(mg/kg/day)	2.03	2.02	1.90	2.03	2.03	1.89
達成濃度(kBq/kg/day)	1968	1966	1850	1976	1968	1840
採取試料	♂			♀		
肝臓	1.68	0.91	0.23	1.66	0.91	0.29
腎臓	0.84	0.44	0.14	0.84	0.48	0.16
脾臓	0.30	0.13	0.04	0.30	0.20	0.04
膵臓	1.42	0.75	0.12	1.44	0.97	0.14
肺	0.69	0.27	0.08	0.59	0.36	0.13
脳	0.22	0.07	0.02	0.26	0.10	0.03
心臓	0.41	0.18	0.06	0.47	0.22	0.11
胸腺	0.38	0.18	0.04	0.50	0.31	0.06
頸下腺	0.55	0.32	0.04	0.64	0.46	0.07
精巢上体(雄)	1.00	0.60	0.18	—	—	—
精巢(雄)	0.24	0.15	0.03	—	—	—
子宮(雌)	—	—	—	0.68	1.70	0.12
卵巣(雌)	—	—	—	1.75	1.21	0.34
副腎	1.61	0.82	0.24	2.10	1.05	0.38
眼	0.11	0.04	0.01	0.12	0.06	0.02
リンパ節(腸間膜)	1.96	1.07	0.24	2.04	1.30	0.22
甲状腺	0.67	0.27	0.07	0.75	1.42	0.12
骨髄	0.25	0.11	0.01	0.28	0.22	0.01
骨(大腿)	0.06	0.02	nd	0.04	0.02	nd
胸骨	0.46	0.17	0.04	0.53	0.32	0.10
筋	0.22	0.09	0.02	0.20	0.44	0.03
脂肪(腸間膜)	4.63	1.98	0.41	4.97	3.09	0.70
脂肪(腎臓周囲)	4.71	3.39	0.65	5.78	3.84	0.84
脂肪(皮下)	2.86	1.70	0.36	3.74	1.99	0.47
皮膚	0.45	0.27	0.05	0.57	0.42	0.10
カーカス	0.50	0.25	0.06	0.52	0.39	0.09
消化管(+内容物)	34.8	0.45	0.07	32.4	0.70	0.10
血液	0.10	0.07	0.03	0.13	0.10	0.05
血漿	0.07	0.03	nd	0.06	0.03	0.00
脂肪平均値	4.07	2.36	0.47	4.83	2.97	0.67

nd: バックグラウンド範囲内

図3 Aラベル低用量反復投与後の脂肪中濃度の推移(μg eq/g)

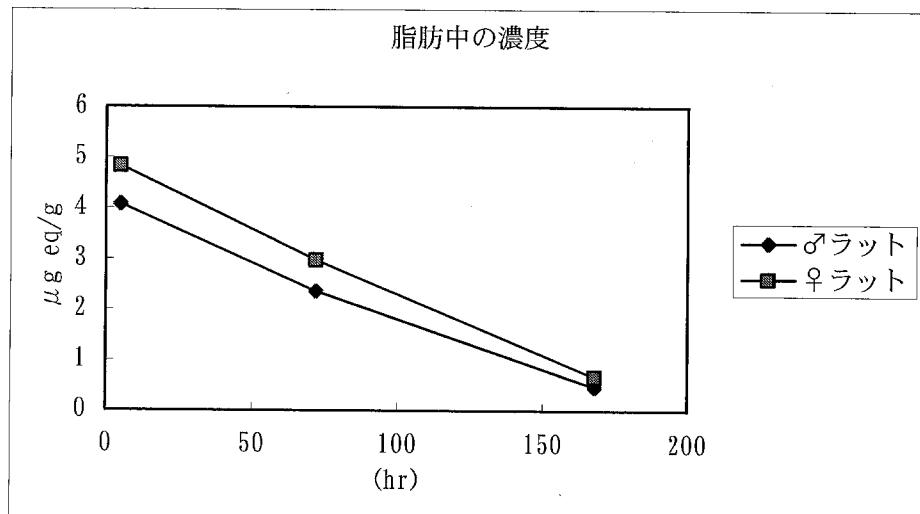


表11-3-2 [Chlorophenyl-¹⁴C(U)]ノバルロン2mg/kg反復投与後の組織内分布(投与量に対する%)

標識体 採取時間	Aラベル 2mg/kg反復投与					
	5	72	168	5	72	168
達成濃度(mg/kg/day)	2.03	2.02	1.90	2.03	2.03	1.89
達成濃度(kBq/kg/day)	1968	1966	1850	1976	1968	1840
採取試料	♂			♀		
肝臓	0.27	0.15	0.05	0.25	0.14	0.06
腎臓	0.03	0.01	0.01	0.03	0.01	0.01
脾臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
膵臓	0.02	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00
肺	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00
脳	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
心臓	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
胸腺	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
顎下腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
精巣上体(雄)	0.00	0.01	0.00	—	—	—
精巣(雄)	0.01	0.01	0.00	—	—	—
子宮(雌)	—	—	—	0.01	0.01	0.00
卵巣(雌)	—	—	—	0.00	0.00	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
リンパ節(腸間膜)	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨(大腿)	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd
胸骨	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
筋	0.01	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00
脂肪(腸間膜)	0.11	0.03	0.01	0.11	0.07	0.02
脂肪(腎臓周囲)	0.08	0.07	0.01	0.15	0.09	0.02
脂肪(皮下)	0.08	0.05	0.01	0.10	0.04	0.01
皮膚	0.37	0.22	0.05	0.41	0.30	0.08
カーカス	1.10	0.57	0.17	1.10	0.85	0.21
消化管(+内容物)	9.52	0.13	0.03	9.10	0.21	0.04
計	11.6	1.28	0.35	11.3	1.79	0.44

nd: パックグラウンド範囲内
投与量の0.005%未満の値は0.00%として表示

表11-4-1 [Difluorophenyl-¹⁴C(U)]ノバルロン2mg/kg単回投与後の組織中の放射能濃度
($\mu\text{g eq/g組織}$)

標識体	Bラベル 2mg/kg単回投与					
	8	16	168	8	16	168
達成濃度(mg/kg)	1.98	1.99	1.98	1.98	1.93	1.91
達成濃度(kBq/kg)	2021	2030	1975	2017	1969	1900
採取試料		♂		♀		
肝臓	0.33	0.11	0.03	0.29	0.10	0.03
腎臓	0.25	0.09	0.01	0.24	0.09	0.02
脾臓	0.12	0.04	nd	0.12	0.06	nd
膵臓	0.35	0.14	0.02	0.29	0.17	0.03
肺	0.21	0.08	0.00	0.20	0.07	0.01
脳	0.10	0.04	nd	0.10	0.03	0.00
心臓	0.15	0.05	0.00	0.16	0.06	0.01
胸腺	0.12	0.05	nd	0.13	0.07	0.02
頸下腺	0.21	0.09	0.00	0.18	0.10	0.02
精巣上体(雄)	0.26	0.21	0.09	—	—	—
精巣(雄)	0.09	0.04	0.00	—	—	—
子宮(雌)	—	—	—	0.14	0.09	0.05
卵巣(雌)	—	—	—	0.31	0.19	0.08
副腎	0.61	0.38	0.05	0.63	0.29	0.05
眼	0.07	0.03	0.00	0.07	0.03	0.00
リンパ節(腸間膜)	0.43	0.28	0.04	0.53	0.35	0.07
甲状腺	0.31	0.23	nd	0.28	0.17	nd
骨髄	0.13	0.03	nd	0.14	0.02	nd
骨(大腿)	0.01	nd	nd	nd	nd	nd
胸骨	0.20	0.09	0.01	0.20	0.11	0.02
筋	0.13	0.10	0.00	0.14	0.04	0.01
脂肪(腸間膜)	0.90	0.68	0.08	0.95	0.75	0.18
脂肪(腎臓周囲)	0.89	0.79	0.10	0.73	0.70	0.19
脂肪(皮下)	0.70	0.62	0.12	0.52	0.56	0.19
皮膚	0.25	0.13	0.02	0.24	0.16	0.02
カーカス	0.15	0.10	0.01	0.14	0.11	0.02
消化管(+内容物)	18.7	1.70	0.01	19.9	1.43	0.02
血液	0.05	0.02	nd	0.06	0.02	nd
血漿	0.05	0.02	nd	0.06	0.02	nd

nd: パックグラウンド範囲内

表11-4-2 [Difluorophenyl-¹⁴C(U)]ノバルロン2mg/kg単回投与後の組織内分布
(投与量に対する%)

標識体	Bラベル 2mg/kg単回投与					
	8	16	168	8	16	168
達成濃度(mg/kg)	1.98	1.99	1.98	1.98	1.93	1.91
達成濃度(kBq/kg)	2021	2030	1975	2017	1969	1900
採取試料	♂			♀		
肝臓	0.66	0.29	0.07	0.54	0.24	0.07
腎臓	0.11	0.05	0.01	0.10	0.05	0.01
脾臓	0.02	0.01	nd	0.01	0.01	nd
胰臓	0.07	0.03	0	0.07	0.04	0.01
肺	0.05	0.03	0.00	0.06	0.02	0.00
脳	0.04	0.01	nd	0.04	0.01	0.00
心臓	0.04	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00
胸腺	0.02	0.01	nd	0.02	0.01	0.00
頸下腺	0.02	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00
精巣上体(雄)	0.02	0.02	0.01	—	—	—
精巣(雄)	0.04	0.02	0.00	—	—	—
子宮(雌)	—	—	—	0.01	0.01	0.01
卵巣(雌)	—	—	—	0.01	0.01	0.00
副腎	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
眼	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
リンパ節(腸間膜)	0.02	0.01	0.00	0.03	0.02	0.00
甲状腺	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd
骨髄	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd
骨(大腿)	0.00	nd	nd	nd	nd	nd
胸骨	0.03	0.01	0.00	0.04	0.02	0.00
筋	0.05	0.04	0.00	0.07	0.02	0.00
脂肪(腸間膜)	0.19	0.17	0.02	0.21	0.27	0.04
脂肪(腎臓周囲)	0.14	0.14	0.01	0.18	0.23	0.03
脂肪(皮下)	0.23	0.27	0.02	0.14	0.23	0.04
皮膚	2.45	1.39	0.18	2.33	1.58	0.20
カーカス	3.61	2.58	0.33	3.74	3.11	0.52
消化管(+内容物)	75.3	9.68	0.05	74.4	6.06	0.10
計	83.1	14.8	0.70	82.0	11.94	1.03

nd: バックグラウンド範囲内

投与量の0.005%未満の値は0.00%として表示

投与量の0.005%未満の値は0.00%として表示

3) 代謝

尿、糞、胆汁、脂肪、肝臓および腎臓中の放射能成分について調査した。その結果下表の代謝物等が同定または特徴付けされた。

試料	同定代謝物等
尿	ノバルロン, 代謝物 D(275-309 I), 代謝物 A(275-158 I), 代謝物 C(275-352 I), 代謝物 B(275-157 I)
糞	ノバルロン, 代謝物 D(275-309 I), 代謝物 C(275-352 I)
胆汁	ノバルロン, 代謝物 D(275-309 I), 代謝物 A(275-158 I), 代謝物 C(275-352 I), 代謝物 B(275-157 I)
脂肪	ノバルロン
肝臓	ノバルロン, 代謝物 D(275-309 I), 代謝物 C(275-352 I)
腎臓	ノバルロン, 代謝物 D(275-309 I), 代謝物 A(275-158 I), 代謝物 C(275-352 I), 代謝物 B(275-157 I)

① 尿中代謝物

・A ラベル投与後の尿中代謝物を HPLC でノバルロンを含む少なくとも 14 の放射性成分を分離した。主な成分を表 12-1 に投与量の%として示した。

表 12-1 A ラベル投与後の尿中主要放射能成分(投与量の%)

低用量投与後の尿(投与量の 4.8 %, 4.6 %)では、検出された成分は投与量の 1.0 %以下であり、ノバルロンは 0.1 %以下であった。高用量投与後の尿(投与量 0.56 %, 0.49 %)では、すべての成分は投与量の 0.1 %以下であり、ノバルロンは 0.1 %以下であった。低用量反復最終投与後の尿(投与量の 5.7 %と 8.5 %)では雌雄とも同じ成分が検出された。検出された成分は投与量の 2.5 %以下であり、ノバルロンは 0.3 %以下であった。

12成分が未同定であり、1成分CPU-13がクロマトグラフィーにより“代謝物D(275-309 I)”であった。

表 12-2 B ラベル投与後の尿中主要放射能成分(投与量の%)

用量	2 mg/kg					
性	雄			雌		
処理	無処理	対照	酵素	無処理	対照	酵素

nd: 検出せず

尿放射能(投与量の 18.0 %-15.7 %)のうち大部分の放射能は成分 FPU-3(投与量の 10.6 %-12.0 %)であり, [代謝物 A(275-158 I)]であると特徴付けた。6 成分が同定できなかった。

② 粪中代謝物

表 13-1 A ラベル標識体での糞中放射能成分分布(%投与量)

用量	2 mg/kg		1000 mg/kg		反復(14 日間) 2 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
採取期間	0-48h	48h-	0-48h	48h-	0-48h	48h-
プール名	>5%	1-5%	>5%	1-5%	>5%	1-5%

nd: 検出せず

代謝物パターンは A ラベル投与後の雄および雌のラット糞抽出物で同じであつた。ノバルロンの量は単回投与で投与量の約 87-90 %であり, 反復投与では投与量の約 73-77 %であった。未知代謝物が 48 時間以降の試料で検出されたが, 量は少なかつた。他は投与量の 1.2 %以下であつ

た。B ラベル投与後の糞抽出物では ノバルロンのみが成分として認められた(投与量の 77-80 %)。

表 13-2 A ラベル標識体での糞中放射能成分分布(%クロマトグラム)

標識体 用量	A ラベル 14日間反復 投与									
	♂					♀				
性	1 日	5 日	10 日	0-48h	48-168h	1 日	5 日	10 日	0-48h	48-168h
採取時点				83.56	2.95				79.38	3.42
%処理用量										

RT : 保持時間 (分)

nd : この保持時間にピークは検出されず。

* : 保持時間 28、29 および 34 分はそれぞれ代謝物 C(275-352 I), 代謝物 D(275-309 I), および P ノバルロン P に対応する。

表 13-3 B ラベル標識体での糞中放射能成分分布(%クロマトグラム、%投与量)

標識体 用量	B ラベル 2mg/kg 単回投与					
	♂1		♂3		♀	
性	0-168h					
採取時間						
%処理用量	54.62		80.16		77.44	
成 分	%クロマトグラム	%投与量	%クロマトグラム	%投与量	%クロマトグラム	%投与量

その他：放射能活性はあるがピークとして分離不能なもの。

③ 胆汁中代謝物

結果を表 14-1 および 14-2 に示す。A ラベル投与後の胆汁中では、11 の成分が検出された。胆汁中のノバルロン P および “ ” [代謝物 D (275-309 I)] はそれぞれ投与量の 0.1 %と 0.2 %であった。その他の成分は投与量の 0.1 %から 0.2 %であった。B ラベル投与後の胆汁中では、ノバルロン を含む 15 成分が検出されたが、その量は少なかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エスバイオテックにある。

表 14-1 A ラベル標識体での胆汁中放射能成分分布(%クロマトグラム、%投与量)

標識体	A ラベル	
	用量 性 採取時間 %処理用量 成 分	2mg/kg ♂ ♀ 0-48h %クロマトグラム %投与量
		0.92 %クロマトグラム %投与量
		0.93 %クロマトグラム %投与量

RT : 保持時間 (分)

nd : この保持時間にピークは検出されず。

* : 保持時間 29、30.5 および 35 分はそれぞれ代謝物 C(275-352 I), 代謝物 D(275-309 I), および P ノバルロンに対応する。

表 14-2 B ラベル標識体での胆汁中放射能成分分布(%クロマトグラム、%投与量)

標識体	B ラベル			
	用量 性 採取時間 %処理用量 成 分	2mg/kg ♂ ♀ 0-48h %クロマトグラム %投与量	0.44 %クロマトグラム %投与量	0.97 %クロマトグラム %投与量

RT : 保持時間 (分)

nd : この保持時間にピークは検出されず。

* : 保持時間 14.5、20.1 および 35 分はそれぞれ代謝物 B(275-157 I), 代謝物 A(275-158 I), および親化合物 P ノバルロンに対応する。

④ 脂肪

結果を表 15 に示す。A ラベル低用量単回と反復投与および高用量単回投与では、脂肪中組織放射能の 74-92 %が抽出された。3 代謝物が検出され、ノバルロンが最も顕著であった(組織放射能の約 36-80 %)。B ラベル低用量単回投与では、脂肪放射能の約 97%が抽出された。抽出物の 3 代謝物のうち、ノバルロンのみが顕著であった(雄で組織放射能の 83.6 %、雌で組織放射能 88.3 %)。

表 15 脂肪中放射能成分分布(%組織)

標識体	A ラベル						B ラベル	
	2 mg/kg 単回投与		1000 mg/kg 単回投与		2 mg/kg 反復投与		2 mg/kg 単回投与	
屠殺時点	168h		168h		168h		168h	
性	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀

RT:保持時間(分)

nd: この保持時間にはピークが検出せず。

⑤ 肝臓

結果を表 16 に示す。雄および雌ラットの肝臓中組織放射能の抽出率は A ラベル低用量単回投与では、78, 70 %、高用量単回投与では、95 %, 91 %、低用量反復投与では、60, 50 %であった。また B ラベル低用量単回投与では、93, 91 %であった。各試験群で 4 から 8 成分が検出され、ノバルロンが主要成分であった(組織放射能の 10.8-76.4 %)。次いで組織放射能の 2.6 % から 16.0 %で検出された成分 CPL-5 は“ ” [代謝物 D(275-309 I)] であった。この成分は A ラベルの試験群でのみ、検出され、高用量での量は痕跡程度であった(2.6, 3.5 %)。その他の成分は同定できなかった。

表 16 肝臓中放射能成分分布(%組織)

標識体	A ラベル				B ラベル	
	用量 2mg/kg 単回投与	1000mg/kg 単回投与	2mg/kg 反復投与	2mg/kg 単回投与		
屠殺時点	24h	24h	72h	16h		
性	♂	♀	♂	♀	♂	♀

RT : 保持時間 (分)

nd : この保持時間にピークは検出されず。

* : 保持時間 29.5、30.5 および 35 分はそれぞれ代謝物 C(275-352 I), 代謝物 D(275-309 I), および P/ノバルロンに対応する。

⑥ 腎臓

結果を表 17 に示す。雄および雌ラットの腎臓中組織放射能の抽出率は A ラベル低用量単回投与では、81, 80 %, 低用量反復投与では、63, 59 %であった。また B ラベル低用量単回投与では、93, 91 %であった。各試験群で 8 から 10 成分が検出され、ノバルロンが主要成分であった(組織放射能の 38.4-52.7 %)。次いで組織放射能の 3.4 %から 5.3 %で検出された成分 CPK-7 は“ ”[代謝物 D((275-309 I)) であった。この成分は A ラベルの試験群でのみ、検出された。その他の成分は同定できなかった。また低用量単回投与での雌で組織放射能の 26.1 %検出された成分は他の動物群では、多くなかった。

表 17 腎臟中放射能成分分布(%組織)

RT：保持時間（分）

nd : この保持時間にピークは検出されず。

*: 保持時間 15.5、20、27.5、29 および 34.0 分はそれぞれ代謝物 B(275-157 I), 代謝物 A(275-158 I), 代謝物 C(275-352 I), 代謝物 D(275-309 I), および P/ノバルロンに対応する。

以上のことから、糞には顯著な代謝物は検出されず、糞放射能の大部分は未変化のノバルロンであった。尿および胆汁での放射性成分で未変化のノバルロンは痕跡程度であった。Aラベル投与では、尿に数個の代謝物が含まれており、低用量では投与量の1%かあるいはそれ以下であった。また高用量では投与量の0.1%かあるいはそれ以下であった。反復投与では1個の未同定の代謝物が投与量の2.5%で検出された。投与量の約1%がノバルロンのchlorophenyl aniline誘導体である代謝物D(275-309 I)と同定した。Bラベル体を投与したラット尿での主要代謝物は
 [代謝物A((275-158 I)であった。未変化のノバルロンは脂肪抽出物の
 主要成分であった。肝臓と腎臓では、主要成分は未変化のノバルロンであった。さらに、より少量の成分が数個検出された。肝臓の代謝物の1つは代謝物D(275-309 I)と特徴付けした。

4) 代謝分解経路およびまとめ

代謝分解経路を図 4 に示す。

ラットへのノバルロンの経口投与では主要排泄経路は糞であり、投与量の 76-95 %が糞に排泄された。投与量の 20 %が吸収された。吸収された投与量比は、高用量を投与した時はかなり減少した。吸収された放射能は消化管(+内容物)を除けば、脂肪に最も高濃度に分布した。尿および胆汁中では広く代謝され、代謝物が主要成分であった。代謝は chlorophenyl と difluorophenyl 部位での分子開裂を含んでいた(図 4)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

図4 想定代謝分解経路