

1. 動物体内運命に関する試験

1-1. ^{14}C -標識ピラクロストロビンのラットにおける生体内動態試験

(代謝・分解 1)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP対応]

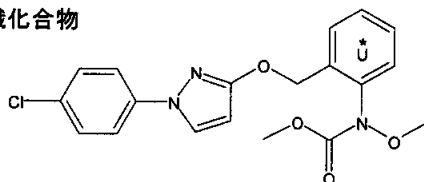
報告年：1998年

供試化合物：

^{14}C -標識 BAS500F；

Methyl-N-[[[1-(4-chlorophenyl)pyrazol-3-yl]oxy]-o-tolyl]-N-methoxycarbamate

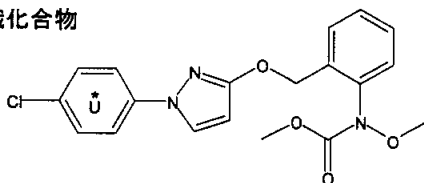
「T-環」標識化合物



放射化学的純度：

比放射能：

「C-環」標識化合物



放射化学的純度：

比放射能：

標識位置設定理由：

試験方法：

試験した実験群の構成、供試動物、投与量、投与方法、試験内容等については、別紙「表 1. 実験群の構成及び内容」にまとめた。

投与量設定根拠：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

放射能の測定；

尿、糞及び呼吸を採取するため、投与後直ちに動物をガラス製代謝ケージに収容した。液体試料(血漿、尿、胆汁、ケージ洗浄液)については、シンチレーションカクテルと混合後、そのまま放射能を測定した。骨試料(大腿骨)については、4N HCl で溶解後、シンチレーションカクテルを加え放射能を測定した。糞、腸管及び胃の内容物については、蒸留水に懸濁した。残部屍体については蒸留水を加えてミキサーで均一にした。これらの懸濁液の部分試料を凍結乾燥器で乾燥した。凍結乾燥粉末及びその他の臓器試料のホモジネートの部分試料は、SOLUENE で溶解した。脱色後、24 時間室温に放置した。シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

試験結果(注：以下の数値は、特記する場合を除いて全て「T-環」標識化合物の値である)：

吸収・排泄；

血漿中・血液中の濃度の推移

濃度の推移を「表 2. 単回経口投与後の各時点における血漿中及び血液中濃度の推移」にまとめた。

この結果から得られる血漿中最高濃度到達時間、C_{max} 値及び最高濃度到達後の半減期(最終相)は以下のとおりであった。

	最高濃度到達時間		C _{max} 値 (μg/g)		半減期	
	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物
高用量 (50mg/kg)	8.0 時間	0.5 時間	2.04	2.62	20.7 時間	19.7 時間
低用量 (5mg/kg)	8.0 時間	0.5 時間	0.458	0.537	37.4 時間	31.6 時間

血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 平均値は、下記のとおりであった。

	AUC 平均値 (μgEq × h/g)	
	雄動物	雌動物
高用量 (50mg/kg)	93.97	66.41
低用量 (5mg/kg)	9.46	8.74

並行して実施した血液中の濃度測定の結果(表 2)、何れの投与量においても、血液中の時間的な濃度変化は血漿中の変化と同等であった。投与後最初の 24 時間において血液中により低い濃度の放射能が検出されたことは放射能の大部分が血漿中に存在し、血液細胞には結合していないことを示している。

吸収・排泄

投与量、投与方法及び標識位置による排泄量についての試験結果を「表 3. 異なる投与方法及び標識位置による排泄量の比較」にまとめた。

「T-環」標識化合物の 5 あるいは 50mg/kg・bw の経口投与後最初の 48 時間で尿中に 10~13% TAR、糞中に 74~91% TAR が排泄され、48 時間までの尿中排泄量と糞中排泄量の合計は 120 時間における総排泄量の 91~99%と排泄が早いことが確認された。投与 120 時間後における臓器及び組織中の残留放射能は、50mg/kg・bw 投与で <1 μgEq/g、5mg/kg・bw 投与では <0.1 μgEq/g で、投与 120 時間後における尿中・糞中排泄量の合計は 90~105%であった。この排泄パターンは、「C-環」標識化合物 50mg/kg・bw を単回経口投与した実験群においても

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

認められた。また、非標識化合物 50mg/kg・bw を 14 回反復投与後「T-環」標識化合物 5mg/kg・bw を単回経口投与した実験群でも同様な排泄パターンで、これは、反復投与による動物体内への蓄積はないことを示している。それぞれの標識化合物を 50mg/kg・bw 単回経口投与した動物の呼気中には放射能は検出されなかった。臓器中残留量も含めた放射能の総回収率は 91.4~105.0% TAR であった。

胆汁排泄及び吸収率

胆汁中排泄の推移を「表 4. 単回経口投与後の各時点における胆汁排泄量の推移」にまとめた。

投与 48 時間後で約 35~38% TAR が胆汁中に排泄され、高用量 (50mg/kg) と低用量 (5mg/kg) の間に差は認められなかった。同時間における糞中への排泄量 (約 74~91% TAR) と比較すると、0~48 時間における胆汁中排泄量 (約 35~38% TAR) はかなり低いもので、これは投与した被験物質の全量が必ずしも吸収されていないことを示唆していると考えられる。

胆汁及び尿中に排泄された放射能が標識化合物の生物学的利用量であるとするならば、被験物質の生物学的利用能は下表の結果となる。

性 別	雄動物		雌動物	
投与量 (mg/kg)	50	5	50	5
尿中総排泄量 (%)	14.52	12.61	10.78	11.32
胆汁中総排泄量	36.81	37.72	34.51	35.82
合 計 (%) (=生物学的利用量 =吸収率)	51.33	50.33	45.29	47.14

この結果並びに前述の血漿中濃度から算出される血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) から、50mg/kg・bw の高用量投与では吸収が飽和点に達していないことを示している。

分 布 ;

「表 3-2」に示したように投与 120 時間後、「T-環」標識化合物の高用量 (50mg/kg) 投与で極めて微量の放射能が血球 (0.02% TAR)、肝臓 (0.06~0.07% TAR)、皮膚 (0.02% TAR) 及び残部屍体 (0.07~0.08% TAR) に検出されたが、放射能濃度は全ての各臓器において $1 \mu\text{gEq/g}$ (1ppm) より低かった。「C-環」標識化合物の高用量 (50mg/kg) 投与では、極めて微量の放射能が血球 (0.10~0.14% TAR)、肝臓 (0.06~0.08% TAR)、皮膚 (0.03~0.04% TAR) 及び残部屍体 (0.11~0.22% TAR) に検出された。血球、肝臓及び脾臓を除いた各臓器における放射能量は $1 \mu\text{gEq/g}$ (1ppm) より低かった。排泄パターンは、同じ投与量において「T-環」標識化合物投与と「C-環」標識化合物投与でほぼ同様であるが、「C-環」標識化合物投与における残留放射能が「T-環」標識化合物投与群よりわずかに高かった。

「T-環」標識化合物の低用量 (5mg/kg) 投与では、投与 120 時間後、極めて微量の放射能が血球 (0.02~0.03% TAR)、肝臓 (0.06~0.08% TAR)、皮膚 (0.02~0.05% TAR) 及び残部屍体 (0.06% TAR) に検出されたが、放射能濃度は全ての各臓器において $0.1 \mu\text{gEq/g}$ (0.1ppm) より低かった。

「T-環」標識化合物の反復経口投与 120 時間後においては、極めて微量の放射能が血球 ($<0.005 \sim 0.01\%$ TAR)、肝臓 (0.05~0.06% TAR)、皮膚 (0.02% TAR) 及び残部屍体 (0.07% TAR) に検出された。放射能濃度は甲状腺を除く全ての各臓器において $0.1 \mu\text{gEq/g}$ (0.1ppm) かその値より低く、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

前述の排泄における結果と同様に反復投与においても臓器内への蓄積はないことを示している。

以上、被験物質の生体内における動態について試験した結果、標識化合物の経口投与により胃腸管から急速に吸収されるが、完全には吸収されず、生物学的利用能は 45～50%TAR であった。放射能は全ての臓器に分布するが、投与 120 時間後の放射能は何れの臓器においても $1\mu\text{gEq/g}$ (1ppm) となった。放射能の排泄は早く、主として糞中に排泄され、胆汁中の排泄は 35～38% TAR であった。

表 1. 実験群の構成及び内容

実験群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
実験目的	マスバランス及び排泄			4	血中及び血漿中濃度		臓器内分布		胆汁排泄		
標識位置	T-環			C-環		T-環					
動物	ウィスター系ラット：投与時少なくとも7週齢										
動物数/群	雌雄各4匹					雌雄各12匹					雌雄各4匹
平均体重(g)	雄	237.1	207.4	260.2	317.5	261.2	273.8	236.3	237.5	270.4	281.4
	雌	170.1	161.0	173.8	203.2	186.3	201.9	187.1	186.0	211.1	205.4
投与量及び投与方法	50mg/kg	50mg/kg	50mg/kg	50mg/kg	50mg/kg	50mg/kg	5mg/kg	50mg/kg	50mg/kg	50mg/kg	5mg/kg
	単回経口投与			単回経口投与							
試料採取、測定時間等	非標識化合物(50mg/kg/日)を14日間経口投与後、標識化合物(5mg/kg)を単回経口投与			MPC*, 1/2MPC, 1/8MPC : 高用量：0.5, 24, 36, 72 時間後 低用量：0.5, 8, 20, 42 時間後に各3匹を屠殺し、下記の臓器を可溶化して残留放射能を測定。 心臓、残部屍体、脂肪、肝臓、筋肉、胃及び内容物、脾臓、腎臓、甲状腺、骨、精巣、副腎、皮膚、脳、血球/血漿、肺、脾臓、腸管及び内容物、卵巣、子宮、骨髓、ケージ洗浄液 「実験1」及び「実験3」では呼吸を採取し放射能を測定。							
	標準化合物投与後6, 12, 24時間、その後24時間間隔で120時間まで(>90% TAR 排泄)排泄物を採取し放射能を測定。 試料採取後屠殺し、下記の臓器・試料について放射能を測定。 心臓、残部屍体、脂肪、肝臓、筋肉、胃及び内容物、脾臓、腎臓、甲状腺、骨、精巣、副腎、皮膚、脳、血球/血漿、肺、脾臓、腸管及び内容物、卵巣、子宮、骨髓、ケージ洗浄液 「実験1」及び「実験3」では呼吸を採取し放射能を測定。			投与後0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120時間に血液試料を(100~200μL)を眼窩静脈叢より採取し、全血及び血漿について放射能を測定。							
胆管にカニニューレを挿入し、3時間ごとに48時間まで胆汁を採取して放射能を測定。但し、動物の健康状態及び胆汁の量に基づき決定。											

*MPC : 血漿中最高濃度到達時点

表 2. 単回経口投与後の各時点における血漿中及び血液中濃度の推移

投与後 経過時間 (時間)	血漿中濃度の推移 ($\mu\text{g Eq/g}$ 血漿)				血液中濃度の推移 ($\mu\text{g Eq/g}$ 血液)			
	雄動物		雌動物		雄動物		雌動物	
	50mg/kg 投与群 実験群 5	5mg/kg 投与群 実験群 6	50mg/kg 投与群 実験群 5	5mg/kg 投与群 実験群 6	50mg/kg 投与群 実験群 5	5mg/kg 投与群 実験群 6	50mg/kg 投与群 実験群 5	5mg/kg 投与群 実験群 6
0.5	1.96 (0.26)	0.415 (0.179)	<u>2.62</u> (0.59)	<u>0.537</u> (0.319)	1.14 (0.15)	0.264 (0.108)	1.33 (0.26)	<u>0.328</u> (0.174)
1.0	1.72 (0.22)	0.432 (0.227)	2.00 (0.49)	0.520 (0.328)	0.93 (0.12)	0.212 (0.095)	0.96 (0.21)	0.304 (0.185)
2.0	1.33 (0.14)	0.301 (0.088)	1.83 (0.89)	0.375 (0.146)	0.75 (0.12)	0.172 (0.036)	1.06 (0.60)	0.225 (0.089)
4.0	1.49 (0.72)	0.217 (0.083)	1.17 (0.36)	0.262 (0.032)	0.70 (0.14)	0.152 (0.061)	0.93 (0.59)	0.179 (0.025)
8.0	<u>2.04</u> (0.60)	<u>0.458</u> (0.262)	1.10 (0.27)	0.353 (0.209)	1.30 (0.24)	<u>0.325</u> (0.199)	1.08 (0.30)	0.280 (0.163)
24.0	1.93 (0.60)	0.135 (0.038)	1.77 (0.47)	0.120 (0.011)	<u>1.82</u> (0.22)	0.126 (0.035)	<u>1.54</u> (0.43)	0.090 (0.064)
48.0	0.68 (0.20)	0.021 (0.005)	0.33 (0.02)	0.025 (0.002)	0.91 (0.38)	0.035 (0.011)	0.40 (0.03)	0.036 (0.005)
72.0	0.29 (0.07)	0.016 (0.003)	0.16 (0.01)	0.014 (0.002)	0.43 (0.09)	0.031 (0.004)	0.26 (0.01)	0.026 (0.003)
96.0	0.13 (0.02)	0.008 (0.004)	0.09 (0.02)	0.009 (0.001)	0.26 (0.04)	0.020 (0.001)	0.17 (0.03)	0.024 (0.008)
120.0	0.08 (0.02)	0.006 (0.002)	0.05 (0.01)	0.005 (0.001)	0.22 (0.07)	0.016 (0.002)	0.12 (0.01)	0.012 (0.001)

注：下線太字は最大値
カッコ内は SD

血漿中濃度の推移

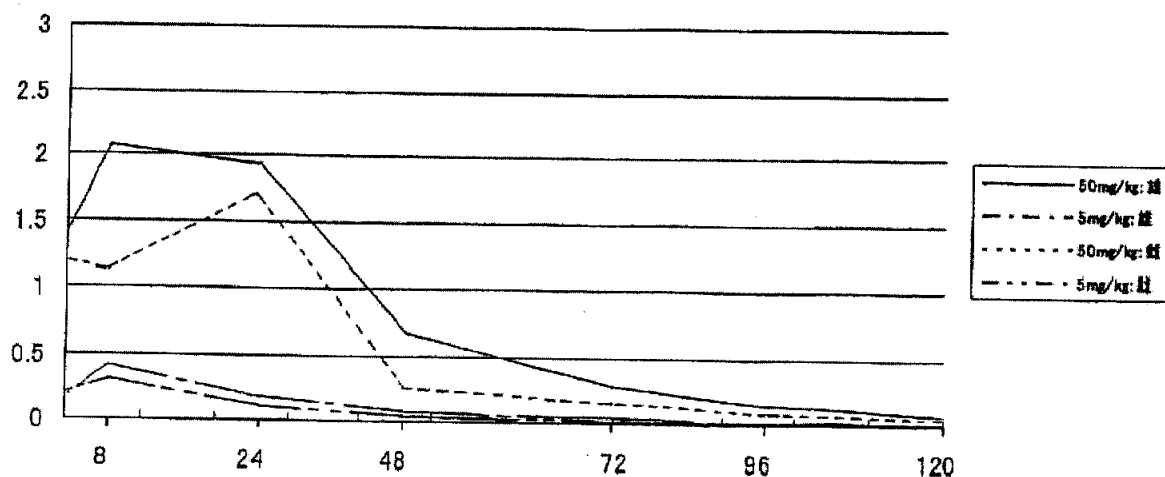


表 3-1. 異なる投与方法及び標識位置による排泄量の比較；尿中及び糞中排泄

[数値は投与放射能に対する比率(%)]

投与経路		単回経口投与						反復経口投与 (非標識化合物 + 標識化合物)	
性 別		雄動物			雌動物			雄動物	雌動物
標識位置		C-環	T-環		C-環	T-環		T-環	
投与量, 実験群		50mg/kg 投与群 実験群 3	50mg/kg 投与群 実験群 1	5mg/kg 投与群 実験群 2	50mg/kg 投与群 実験群 3	50mg/kg 投与群 実験群 1	5mg/kg 投与群 実験群 2	非標識化合物 50mg/kg/日 x14 日 + 標識化合物 5mg/kg/日 x1 日 実験群 4	
尿 中 排 泄	0～ 6 時間	1.09	1.14	1.94	1.88	1.29	3.22	3.59	3.96
	6～ 12 時間	1.89	1.81	4.89	2.13	2.17	3.98	3.89	3.48
	12～ 24 時間	6.50	4.94	3.97	4.23	3.88	2.87	4.35	3.24
	24～ 48 時間	5.39	5.34	1.49	2.50	2.67	0.86	1.55	1.18
	48～ 72 時間	0.77	0.94	0.19	0.43	0.47	0.23	0.26	0.22
	72～ 96 時間	0.23	0.23	0.07	0.20	0.20	0.10	0.13	0.13
	96～120 時間	0.14	0.12	0.04	0.18	0.11	0.08	0.07	0.08
	小 計	16.01	14.52	12.61	11.54	10.78	11.32	13.83	12.29
糞 中 排 泄	0～ 6 時間	0.01	0.18	0.00	3.97	0.03	0.01	0.01	0.01
	6～ 12 時間	1.71	0.73	10.63	0.86	2.36	20.74	6.95	22.42
	12～ 24 時間	35.28	32.11	68.31	47.34	49.77	54.57	52.95	39.69
	24～ 48 時間	30.67	40.70	12.26	32.90	30.20	7.47	16.43	14.93
	48～ 72 時間	5.08	6.52	0.70	1.75	5.21	0.61	1.83	0.80
	72～ 96 時間	1.43	0.59	0.09	1.76	0.40	0.18	0.65	0.21
	96～120 時間	0.15	0.44	0.05	1.37	1.97	0.13	0.24	3.36
	小 計	74.32	81.27	92.04	88.95	89.92	83.71	79.04	81.40
合 計		90.33	95.79	104.65	100.49	100.70	95.03	92.87	93.69

48 時間までの排泄量の総合計に対する比率(%)

尿+糞排泄量	82.54	86.95	103.49	95.81	92.37	93.72	89.72	88.91
対総合計比(%)	91.38	90.77	98.89	95.34	91.73	98.62	96.61	94.90

表 3-2. 異なる投与方法及び標識位置による組織内分布の比較：臓器中残留量（120 時間後）

投与経路	単回経口投与						反復経口投与 (非標識化合物 + 標識化合物)	
	雄動物			雌動物			雄動物	T-環
	C-環	T-環		C-環	T-環		非標識化合物 50mg/kg/日 x14 日 + 標識化合物 5mg/kg/日 x1 日 実験群 4	
性 別								
標識位置								
投与量、実験群	50mg/kg 投与群 実験群 3	50mg/kg 投与群 実験群 1	5mg/kg 投与群 実験群 2	50mg/kg 投与群 実験群 3	50mg/kg 投与群 実験群 1	5mg/kg 投与群 実験群 2		
ケージ洗浄液	0.63	0.67	0.13	1.99	0.71	0.60	1.30	0.48
血 球	0.14 (3.07)	0.02 (0.47)	0.03 (0.04)	0.10 (1.73)	0.02 (0.31)	0.02 (0.04)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
血 漿	0.00 (0.11)	0.00 (0.11)	0.00 (0.01)	0.00 (0.09)	0.00 (0.08)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
肺	0.01 (0.69)	0.00 (0.15)	0.00 (0.01)	0.01 (0.44)	0.00 (0.14)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
心 臓	0.00 (0.50)	0.00 (0.10)	0.00 (0.01)	0.00 (0.24)	0.00 (0.09)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脾 臓	0.00 (1.13)	0.00 (0.15)	0.00 (0.01)	0.00 (0.76)	0.00 (0.12)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
腎 臓	0.01 (0.88)	0.01 (0.39)	0.01 (0.03)	0.01 (0.66)	0.01 (0.35)	0.01 (0.03)	0.01 (0.00)	0.01 (0.03)
副 腎	0.00 (0.31)	0.00 (0.14)	0.00 (0.01)	0.00 (0.20)	0.00 (0.13)	0.00 (0.02)	0.00 (0.08)	0.00 (0.08)
精巣/卵巣	0.00 (0.06)	0.00 (0.03)	0.00 (0.00)	0.00 (0.16)	0.00 (0.06)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
子 宮	---	---	---	0.00 (0.12)	0.00 (0.05)	0.00 (0.01)	---	0.00 (0.00)
筋 肉	0.00 (0.06)	0.00 (0.05)	0.00 (0.00)	0.00 (0.04)	0.00 (0.04)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脳	0.00 (0.07)	0.00 (0.03)	0.00 (0.00)	0.00 (0.05)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脂 肪	0.00 (0.21)	0.00 (0.10)	0.00 (0.01)	0.00 (0.20)	0.00 (0.12)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
骨	0.00 (0.11)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.05)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
骨 髄	0.00 (0.26)	0.00 (0.16)	0.00 (0.03)	0.00 (0.17)	0.00 (0.23)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
甲 状 腺	0.00 (0.20)	0.00 (0.42)	0.00 (0.05)	0.00 (0.29)	0.00 (0.11)	0.00 (0.03)	0.00 (0.35)	0.00 (0.18)
脾 臓	0.00 (0.15)	0.00 (0.07)	0.00 (0.01)	0.00 (0.11)	0.00 (0.08)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
胃内容物	0.00 (0.74)	0.00 (0.05)	0.00 (0.00)	0.00 (0.14)	0.00 (0.03)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
胃	0.00 (0.10)	0.00 (0.07)	0.00 (0.01)	0.00 (0.10)	0.00 (0.07)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
腸管内容物	0.03 (0.65)	0.03 (0.33)	0.01 (0.01)	0.02 (0.24)	0.02 (0.18)	0.06 (0.05)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)
腸 管	0.01 (0.22)	0.01 (0.11)	0.00 (0.01)	0.01 (0.16)	0.01 (0.08)	0.00 (0.01)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
肝 臓	0.08 (1.12)	0.07 (0.71)	0.06 (0.06)	0.06 (0.74)	0.06 (0.68)	0.08 (0.08)	0.05 (0.10)	0.06 (0.10)
皮 膚	0.04 (0.12)	0.02 (0.07)	0.02 (0.01)	0.03 (0.10)	0.02 (0.06)	0.05 (0.02)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)
残部屍体	0.11 (0.12)	0.07 (0.07)	0.06 (0.01)	0.22 (0.20)	0.08 (0.08)	0.06 (0.01)	0.07 (0.00)	0.07 (0.00)
総 合 計	91.38	96.68	104.96	102.92	101.60	95.91	94.35	94.33

注：数値は投与放射能に対する比率(%)

カッコ内はμg Eq/g 臓器

表 4. 単回経口投与後の各時点における胆汁排泄量の推移

(数値は投与放射能に対する比率(%))

投与後 経過時間 (時間)	雄動物		雌動物	
	50mg/kg 投与群 実験群 9	5mg/kg 投与群 実験群 10	50mg/kg 投与群 実験群 9	5mg/kg 投与群 実験群 10
0~3	6.00	6.36	9.73	6.32
3~6	5.02	4.63	4.60	1.95
6~9	2.80	3.07	3.22	2.59
9~12	2.90	4.65	2.06	4.45
12~15	3.31	4.39	2.15	6.13
15~18	3.79	3.16	2.23	4.96
18~21	3.96	2.79	2.25	3.22
21~24	2.41	1.55	1.70	1.57
24~27	2.11	1.30	1.46	1.15
27~30	1.57	0.85	1.04	1.59
30~33	1.24	0.97	1.20	2.63
33~36	1.14	1.32	0.45	1.42
36~39	0.98	0.98	1.29	1.29
39~42	0.74	0.55	1.03	0.78
42~45	0.57	0.63	0.97	0.54
45~48	0.50	0.53	0.64	0.22
合 計	36.81	37.72	34.51	35.82

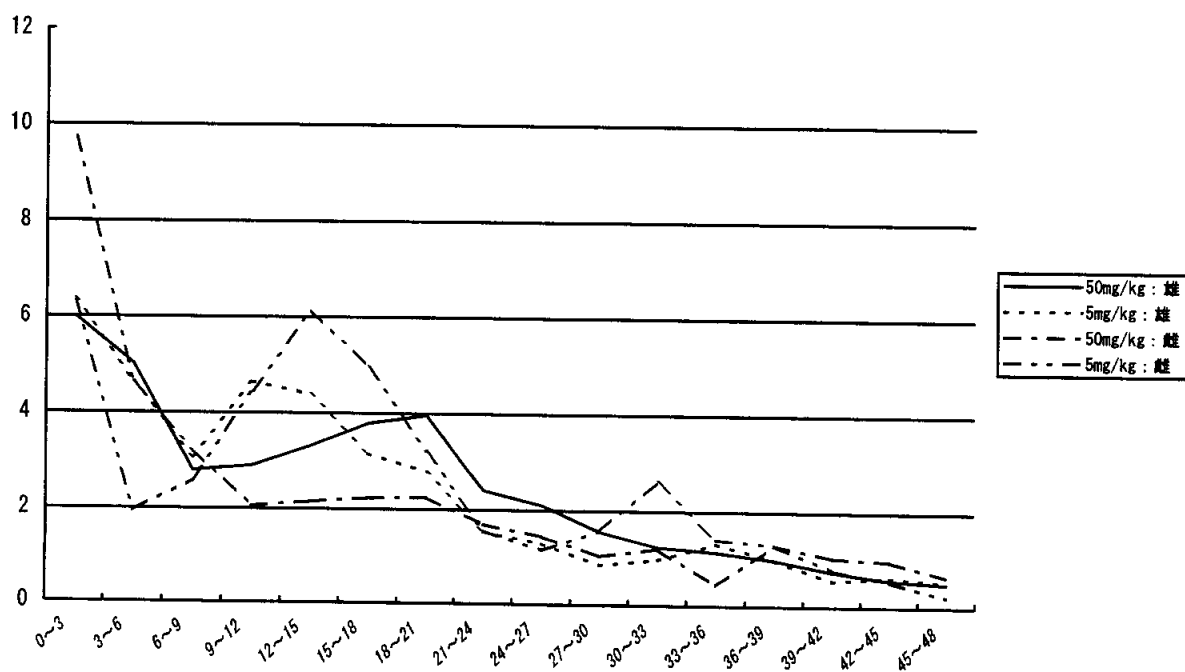


表 5-1. 高用量単回経口投与 (50mg/kg) での臓器中の放射能 ; 実験群 7

注 : 数値は $\mu\text{gEq/g}$ 臓器、() 内の値は投与量に対する%

	投与 0.5 時間後 (MPC*1 時点)		投与 24 時間後 (MPC*2 時点)		投与 36 時間後 (1/2 MPC 時点)		投与 72 時間後 (1/8 MPC 時点)		投与 120 時間後 ^{*3}	
	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物
血 球	0.61 (0.01)	1.41 (0.02)	0.40 (0.01)	0.45 (0.01)	0.43 (0.01)	0.13 (0.01)	0.35 (0.01)	0.54 (0.01)	0.47 (0.02)	0.31 (0.02)
血 漿	2.44 (0.03)	5.95 (0.09)	1.21 (0.03)	2.10 (0.03)	1.11 (0.03)	0.08 (0.01)	0.17 (0.00)	0.14 (0.00)	0.11 (0.00)	0.08 (0.00)
肺	9.79 (0.13)	8.87 (1.42)	1.44 (0.02)	1.16 (0.02)	0.58 (0.01)	0.07 (0.00)	0.15 (0.00)	0.16 (0.00)	0.15 (0.00)	0.14 (0.00)
心 臓	3.11 (0.02)	5.66 (0.05)	0.89 (0.01)	1.26 (0.01)	0.63 (0.01)	0.05 (0.00)	0.09 (0.00)	0.55 (0.00)	0.10 (0.00)	0.09 (0.00)
脾 臓	1.03 (0.01)	2.61 (0.01)	0.33 (0.00)	1.27 (0.00)	0.34 (0.00)	0.05 (0.00)	0.09 (0.00)	0.10 (0.00)	0.15 (0.00)	0.12 (0.00)
腎 臓	4.47 (0.08)	6.88 (0.14)	1.80 (0.04)	3.33 (0.06)	1.68 (0.04)	0.17 (0.01)	0.39 (0.01)	0.39 (0.01)	0.39 (0.01)	0.35 (0.01)
副 腎	5.90 (0.00)	11.37 (0.01)	1.42 (0.00)	2.16 (0.00)	1.13 (0.00)	0.15 (0.00)	0.18 (0.00)	0.20 (0.00)	0.14 (0.00)	0.13 (0.00)
精巣/卵巣	0.55 (0.01)	4.01 (0.01)	0.05 (0.00)	2.52 (0.00)	0.25 (0.01)	0.39 (0.01)	0.24 (0.00)	0.28 (0.00)	0.03 (0.00)	0.06 (0.00)
子 宮	--- (---)	4.51 (0.01)	--- (---)	1.96 (0.00)	--- (---)	0.49 (0.01)	--- (---)	0.19 (0.00)	--- (---)	0.05 (0.00)
筋 肉	1.11 (0.01)	2.28 (0.03)	0.41 (0.01)	0.81 (0.01)	0.72 (0.01)	0.12 (0.01)	0.14 (0.00)	0.12 (0.00)	0.05 (0.00)	0.04 (0.00)
脳	1.03 (0.02)	2.30 (0.04)	0.26 (0.00)	0.42 (0.01)	0.17 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.03 (0.00)	0.02 (0.00)
脂 肪	1.20 (0.00)	1.74 (0.01)	1.51 (0.01)	2.59 (0.02)	1.76 (0.01)	0.33 (0.01)	0.34 (0.00)	0.34 (0.00)	0.10 (0.00)	0.12 (0.00)
骨	0.12 (0.00)	0.31 (0.00)	0.07 (0.00)	0.08 (0.00)	0.04 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)
骨 髄	0.36 (0.00)	0.21 (0.00)	0.36 (0.00)	0.92 (0.00)	0.38 (0.00)	0.11 (0.00)	0.24 (0.00)	0.40 (0.00)	0.16 (0.00)	0.23 (0.00)
甲 状 腺	4.79 (0.00)	10.63 (0.00)	4.71 (0.00)	1.91 (0.00)	0.89 (0.00)	0.32 (0.00)	0.43 (0.00)	0.36 (0.00)	0.42 (0.00)	0.11 (0.00)
膵 臓	2.59 (0.01)	7.18 (0.03)	0.98 (0.01)	1.56 (0.01)	0.73 (0.00)	0.19 (0.01)	0.18 (0.00)	0.17 (0.00)	0.07 (0.00)	0.08 (0.00)
胃内容物	1273.16 (62.97)	1696.28 (62.98)	644.04 (31.19)	386.32 (11.44)	146.30 (4.60)	2.63 (0.23)	1.39 (0.06)	0.35 (0.01)	0.05 (0.00)	0.03 (0.00)
胃	612.74 (7.15)	325.14 (3.40)	207.23 (2.39)	337.44 (4.55)	34.82 (0.52)	0.73 (0.04)	0.62 (0.01)	0.29 (0.00)	0.07 (0.00)	0.07 (0.00)
腸内容物	62.91 (8.45)	91.87 (11.84)	137.13 (17.51)	260.03 (34.89)	113.63 (19.21)	6.65 (1.93)	2.60 (0.34)	1.15 (0.14)	0.33 (0.03)	0.18 (0.02)
腸 管	27.82 (1.67)	39.29 (2.11)	19.70 (1.37)	41.56 (2.50)	10.18 (0.96)	1.21 (0.27)	0.58 (0.04)	0.40 (0.03)	0.11 (0.01)	0.08 (0.01)
肝 臓	13.19 (1.23)	25.18 (2.51)	5.22 (0.56)	9.50 (0.93)	4.19 (0.55)	0.51 (0.19)	0.83 (0.10)	0.53 (0.07)	0.71 (0.07)	0.68 (0.06)
皮 膚	1.03 (0.31)	1.41 (0.39)	0.54 (0.19)	0.77 (0.25)	0.46 (0.20)	0.10 (0.23)	0.14 (0.06)	0.12 (0.04)	0.07 (0.02)	0.06 (0.02)
残部屍体	5.41 (6.33)	3.82 (4.25)	1.27 (1.33)	2.07 (2.29)	1.68 (2.26)	0.30 (2.65)	0.25 (0.28)	0.29 (0.32)	0.07 (0.07)	0.08 (0.08)

*1. 血漿中最高濃度 ; 1 回目の投与時点 *2. 血漿中最高濃度 ; 2 回目の投与時点 (雌) *3. 「実験群 1」の排泄試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

表 5-2. 低用量単回経口投与 (5mg/kg) での臓器中の放射能 ; 実験群 8

注 : 数値は $\mu\text{gEq/g}$ 臓器、() 内の値は投与量に対する%

	投与 0.5 時間後 (MPC*1 時点)		投与 8 時間後 (MPC*2 時点)		投与 20 時間後 (1/2 MPC 時点)		投与 42 時間後 (1/8 MPC 時点)		投与 120 時間後*3	
	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物
血 球	0.15 (0.01)	0.09 (0.01)	0.20 (0.03)	0.09 (0.00)	0.06 (0.01)	0.03 (0.00)	0.03 (0.00)	0.02 (0.00)	0.04 (0.03)	0.04 (0.02)
血 漿	0.71 (0.06)	0.26 (0.04)	0.84 (0.15)	0.50 (0.07)	0.12 (0.02)	0.07 (0.01)	0.02 (0.01)	0.02 (0.01)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
肺	0.40 (0.05)	1.83 (0.29)	0.35 (0.04)	0.21 (0.03)	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
心 臓	1.20 (0.04)	0.65 (0.05)	0.41 (0.03)	0.30 (0.02)	0.05 (0.00)	0.04 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
脾 臓	0.24 (0.01)	0.30 (0.01)	0.16 (0.01)	0.13 (0.01)	0.04 (0.00)	0.03 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
腎 臓	0.83 (0.15)	0.83 (0.14)	1.07 (0.19)	0.73 (0.12)	0.19 (0.03)	0.15 (0.03)	0.06 (0.01)	0.05 (0.01)	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)
副 腎	0.49 (0.00)	1.80 (0.01)	0.38 (0.00)	0.39 (0.00)	0.08 (0.00)	0.06 (0.00)	0.03 (0.00)	0.03 (0.00)	0.01 (0.00)	0.02 (0.00)
精巣/卵巣	0.06 (0.01)	0.34 (0.01)	0.16 (0.03)	0.27 (0.01)	0.02 (0.00)	0.14 (0.00)	0.01 (0.00)	0.04 (0.00)	0.00 (0.00)	0.01 (0.00)
子 宮	--- (---)	0.40 (0.01)	--- (---)	0.26 (0.00)	--- (---)	0.14 (0.00)	--- (---)	0.04 (0.00)	--- (---)	0.01 (0.00)
筋 肉	0.19 (0.02)	0.15 (0.02)	0.23 (0.03)	0.15 (0.02)	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脳	0.12 (0.01)	0.22 (0.04)	0.12 (0.02)	0.06 (0.01)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脂 肪	0.16 (0.00)	0.19 (0.01)	0.29 (0.01)	0.23 (0.01)	0.16 (0.00)	0.22 (0.02)	0.19 (0.01)	0.04 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
骨	0.02 (0.00)	0.04 (0.00)	0.03 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
骨 髄	0.13 (0.00)	0.09 (0.00)	0.23 (0.00)	0.09 (0.00)	0.05 (0.00)	0.08 (0.00)	0.06 (0.00)	0.03 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
甲 状 腺	0.88 (0.00)	1.53 (0.00)	1.09 (0.00)	0.21 (0.00)	0.14 (0.00)	0.08 (0.00)	0.06 (0.00)	0.06 (0.00)	0.03 (0.00)	0.02 (0.00)
腺 臓	0.54 (0.03)	0.80 (0.04)	0.31 (0.02)	0.25 (0.01)	0.11 (0.01)	0.12 (0.01)	0.04 (0.00)	0.03 (0.00)	0.05 (0.00)	0.03 (0.00)
胃内容物	160.42 (52.64)	205.23 (53.27)	21.79 (2.75)	37.99 (4.27)	0.90 (0.26)	0.67 (0.14)	0.12 (0.05)	0.56 (0.21)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
胃	48.56 (35.28)	89.11 (8.15)	10.29 (1.22)	4.76 (0.55)	0.08 (0.01)	0.16 (0.02)	0.05 (0.01)	0.22 (0.04)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
腸管内容物	8.93 (9.83)	7.40 (8.69)	65.20 (59.57)	64.98 (61.62)	6.49 (7.45)	10.41 (10.44)	0.72 (0.81)	0.70 (1.27)	0.01 (0.01)	0.05 (0.06)
腸 管	5.04 (2.49)	4.85 (2.25)	7.65 (5.24)	7.35 (4.15)	1.13 (0.69)	1.35 (0.66)	0.10 (0.07)	0.11 (0.09)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
肝 臓	2.60 (2.47)	2.70 (2.52)	2.58 (2.44)	2.02 (1.74)	0.39 (0.45)	0.36 (0.34)	0.12 (0.14)	0.10 (0.17)	0.06 (0.06)	0.08 (0.08)
皮 膚	0.19 (0.61)	0.26 (0.72)	0.20 (0.69)	0.14 (0.45)	0.06 (0.22)	0.07 (0.23)	0.02 (0.06)	0.01 (0.07)	0.01 (0.02)	0.02 (0.05)
残部屍体	0.23 (2.41)	0.44 (4.52)	0.47 (4.87)	0.41 (4.12)	0.11 (1.14)	0.11 (1.10)	0.03 (0.28)	0.02 (0.30)	0.01 (0.06)	0.01 (0.06)

*1. 血漿中最高濃度 ; 1 回目のピーク時点 *2. 血漿中最高濃度 ; 2 回目のピーク時点 *3. 「実験群 2」の排泄試験結果

1-2. ^{14}C -標識ピラクロストロビンのラットにおける生体内代謝試験

(代謝・分解 2)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

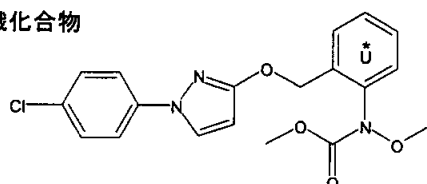
報告年：1999年

供試化合物：

^{14}C -標識 BAS500F；

Methyl-N-[[[1-(4-chlorophenyl)pyrazol-3-yl]oxy]-o-tolyl]-N-methoxycarbamate

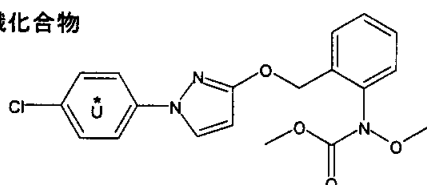
「T-環」標識化合物



放射化学的純度：

比放射能：

「C-環」標識化合物



放射化学的純度：

比放射能：

標識位置設定理由：

「T-環」及び「C-環」標識化合物それぞれの合成経路は本抄録 251～253 頁に記載した。

試験方法：

試験した実験群の構成、供試動物、投与量、投与方法、試験内容等については、別紙「表 1. 実験群の構成及び内容」にまとめた。

投与量設定根拠：

放射能の測定及び代謝物の定量：

液体試料はシンチレーターと混合して液体シンチレーターで放射能を測定した。固形試料ではカウンティングの前に燃焼あるいは可溶化後、液体シンチレーターで放射能を測定した。放射能測定値 (dpm) に基づき、それぞれの試料中の量を投与放射能に対する比率 (%TAR) として算出した。代謝物については、単離した特定代謝物のピーク面積に基づき定量した。

代謝物同定法の概要：

試験結果：

本実験においては、糞、肝臓及び腎臓中放射能のそれぞれ 63～81%、58～80%及び 67～84%が抽出され、血漿中放射能は 74～87%が抽出された。

それぞれの実験群から得られた試料について代謝物を同定・定量した結果を「表 2. 各試料中で同定された代謝物」にまとめた。

全部で 33 個の代謝物について同定した。試料の種類にもよるが、個々の代謝物の同定限界は約 $\leq 3\%$ TAR であった。

既に述べたように、経口投与では放射能は主として糞中に排泄され(投与 120 時間後で投与放射能の 74~92%)、M08 が糞中の主要代謝物であった(27~55%TAR)。未変化の被験物質が糞中には少量検出されたが、尿中には検出されなかった。投与 0~48 時間における胆汁排泄は 35~38% TAR で、胆汁中には未変化の被験物質は検出されなかった。雄動物と雌動物の間には代謝に関する明らかな差は認められなかった。

尿中あるいは胆汁中に未変化の親化合物が検出されなかったことは、動態試験(代謝・分解 1)の吸収・排泄でも述べたように、被験物質が腸管からは完全に吸収されず、また、生体内に取り込まれた被験物質は急速且つ完全に代謝されることを示している。血漿中最高濃度到達時間の近く(投与後 8 時間)で採取した血漿試料中の親化合物は<0.01%TAR(実験群 V)か、あるいは検出されなかった(実験群 W)。

単回経口投与(実験群 B)と反復経口投与(実験群 C)の結果を比較すると、両者の間には生成した代謝物に顕著な質的あるいは量的な変化は認められなかったことから、体内蓄積のないことを示すと共に代謝酵素系の誘導がないことも示している。

以上のことから、経口投与後、全身循環系に取り込まれた被験物質は急速に且つほぼ完全に代謝され、未変化の被験物質は血漿中にごく微量、肝臓中には微量検出された。腎臓中の放射能の大部分は未変化の親化合物であったが 0.04%TAR を超えるものではなかった。被験物質の第 1 相生体内代謝反応の特長は以下のとおりで、

M07 の生成

M08 の生成

・ 開裂

これらの反応の組み合わせ及び

抱合化により、

多くの代謝物が生成するものと考えられる。本試験の結果に基づく被験物質の生体内における想定代謝経路を「図 1」に示した。

表 1. 実験群の構成及び内容

実験群	B	C	D	DX	R	S	V	W	
実験目的	尿及び糞中排泄				胆汁中排泄				臓器内分布

標識位置	「T-環」	「T-環」	「C-環」	「T-環」	「C-環」	「T-環」	「C-環」	「T-環」	「C-環」
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

動物	ウイスター系ラット：投与時少なくとも 7 週齢																									
動物数/群	雌雄各 4 匹					雌雄各 10 匹					雄 7 匹, 雌 4 匹, 雄 5 匹, 雌 8 匹					雌雄各 4 匹										
平均体重 (g)	雄	207.4	317.5	237.1	260.2	278.1	277.8	280.9	270.4	290.6	288.5	278.3	255.4	雌	161.0	203.2	189.1	173.8	237.4	231.6	210.1	212.9	262.8	252.9	258.4	252.7

投与量及び投与方法	5mg/kg	非標識化合物 (50mg/kg/ 日) を 14 日間経口投与後、標識化合物 (5mg /kg) を単回経口投与	50mg/kg	5mg/kg	50mg/kg	5mg/kg	50mg/kg	50mg/kg
	単回経口投与							

試料採取、測定時間等	尿試料：	実験群 B； 0～24 時間	投与後、所定の時間に採取した尿及び糞試料について、尿試料は別々に、糞試料はプールし、原則として放射能が >3% TAR の試料について代謝物を検討した。	投与後、所定の時間に採取した尿及び糞試料について、尿試料は別々に、糞試料はプールし、原則として放射能が >3% TAR の試料について代謝物を検討した。	胆汁試料を 3 時間毎に最大 48 時間まで採取し、全試料をプールし代謝物を検討した。	雄の血漿中最高濃度到達時間 (投与後 8 時間) に屠殺し、血漿、肝臓及び腎臓を摘出して各臓器中の代謝物を検討した。	
		実験群 C； 6～48 時間					
	糞試料：	実験群 B； 12～72 時間					尿試料： 0～48 時間 (T-環) 0～24 時間 (C-環) 糞試料： 0～72 時間 (T-環) 0～96 時間 (C-環)
		実験群 C； 6～48 時間					

表 2. 各試料中で同定された代謝物
(単位は投与放射活性に対する比率；%)

[illegible]

表 2. 各試料中で同定された代謝物 (続き)
(単位は投与放射活性に対する比率; %)

[illegible]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

表 2. 各試料中で同定された代謝物 (続き)

(単位は投与放射活性に対する比率；%)

[illegible]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

表 2. 各試料中で同定された代謝物 (続き)

(単位は投与放射活性に対する比率；%)

[illegible]

表 2. 各試料中で同定された代謝物 (続き)

(単位は投与放射活性に対する比率；%)

[illegible]

本資料に記載された情報に係る権利及び

1. 動物体内運命に関する試験

1-1. ^{14}C -標識ピラクロストロピンのラットにおける生体内動態試験

(代謝・分解 1)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP対応]

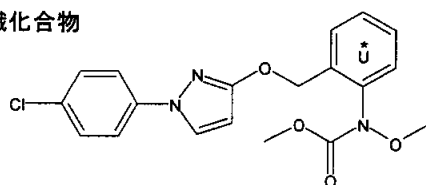
報告年：1998年

供試化合物：

^{14}C -標識 BAS500F；

Methyl-N-[[[1-(4-chlorophenyl)pyrazol-3-yl]oxy]-o-tolyl]-N-methoxycarbamate

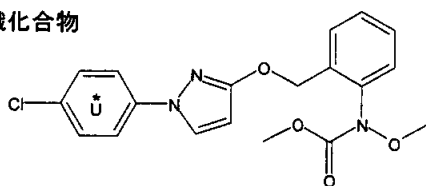
「T-環」標識化合物



放射化学的純度：

比放射能：

「C-環」標識化合物



放射化学的純度：

比放射能：

標識位置設定理由；

試験方法：

試験した実験群の構成、供試動物、投与量、投与方法、試験内容等については、別紙「表 1. 実験群の構成及び内容」にまとめた。

投与量設定根拠；

放射能の測定；

尿、糞及び呼吸を採取するため、投与後直ちに動物をガラス製代謝ケージに収容した。液体試料(血漿、尿、胆汁、ケージ洗浄液)については、シンチレーションカクテルと混合後、そのまま放射能を測定した。骨試料(大腿骨)については、4N HCl で溶解後、シンチレーションカクテルを加え放射能を測定した。糞、腸管及び胃の内容物については、蒸留水に懸濁した。残部屍体については蒸留水を加えてミキサーで均一にした。これらの懸濁液の部分試料を凍結乾燥器で乾燥した。凍結乾燥粉末及びその他の臓器試料のホモジネートの部分試料は、SOLUENE で溶解した。脱色後、24 時間室温に放置した。シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

試験結果(注：以下の数値は、特記する場合を除いて全て「T-環」標識化合物の値である)：

吸収・排泄；

血漿中・血液中の濃度の推移

濃度の推移を「表 2. 単回経口投与後の各時点における血漿中及び血液中濃度の推移」にまとめた。

この結果から得られる血漿中最高濃度到達時間、C_{max} 値及び最高濃度到達後の半減期(最終相)は以下のとおりであった。

	最高濃度到達時間		C _{max} 値 (μg/g)		半 減 期	
	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物
高用量 (50mg/kg)	8.0 時間	0.5 時間	2.04	2.62	20.7 時間	19.7 時間
低用量 (5mg/kg)	8.0 時間	0.5 時間	0.458	0.537	37.4 時間	31.6 時間

血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 平均値は、下記のとおりであった。

	AUC 平均値 (μgEq × h/g)	
	雄動物	雌動物
高用量 (50mg/kg)	93.97	66.41
低用量 (5mg/kg)	9.46	8.74

並行して実施した血液中の濃度測定の結果(表 2)、何れの投与量においても、血液中の時間的な濃度変化は血漿中の変化と同等であった。投与後最初の 24 時間において血液中により低い濃度の放射能が検出されたことは放射能の大部分が血漿中に存在し、血液細胞には結合していないことを示している。

吸収・排泄

投与量、投与方法及び標識位置による排泄量についての試験結果を「表 3. 異なる投与方法及び標識位置による排泄量の比較」にまとめた。

「T-環」標識化合物の 5 あるいは 50mg/kg・bw の経口投与後最初の 48 時間で尿中に 10~13% TAR、糞中に 74~91% TAR が排泄され、48 時間までの尿中排泄量と糞中排泄量の合計は 120 時間における総排泄量の 91~99%と排泄が早いことが確認された。投与 120 時間後における臓器及び組織中の残留放射能は、50mg/kg・bw 投与で <1 μgEq/g、5mg/kg・bw 投与では <0.1 μgEq/g で、投与 120 時間後における尿中・糞中排泄量の合計は 90~105%であった。この排泄パターンは、「C-環」標識化合物 50mg/kg・bw を単回経口投与した実験群においても

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

認められた。また、非標識化合物 50mg/kg・bw を 14 回反復投与後「T-環」標識化合物 5mg/kg・bw を単回経口投与した実験群でも同様な排泄パターンで、これは、反復投与による動物体内への蓄積はないことを示している。それぞれの標識化合物を 50mg/kg・bw 単回経口投与した動物の呼気中には放射能は検出されなかった。臓器中残留量も含めた放射能の総回収率は 91.4~105.0% TAR であった。

胆汁排泄及び吸収率

胆汁中排泄の推移を「表 4. 単回経口投与後の各時点における胆汁排泄量の推移」にまとめた。

投与 48 時間後で約 35~38% TAR が胆汁中に排泄され、高用量 (50mg/kg) と低用量 (5mg/kg) の間に差は認められなかった。同時間における糞中への排泄量 (約 74~91% TAR) と比較すると、0~48 時間における胆汁中排泄量 (約 35~38% TAR) はかなり低いもので、これは投与した被験物質の全量が必ずしも吸収されていないことを示唆していると考えられる。

胆汁及び尿中に排泄された放射能が標識化合物の生物学的利用量であるとするならば、被験物質の生物学的利用能は下表の結果となる。

性 別	雄動物		雌動物	
投与量 (mg/kg)	50	5	50	5
尿中総排泄量 (%)	14.52	12.61	10.78	11.32
胆汁中総排泄量	36.81	37.72	34.51	35.82
合 計 (%) (=生物学的利用量 =吸収率)	51.33	50.33	45.29	47.14

この結果並びに前述の血漿中濃度から算出される血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) から、50mg/kg・bw の高用量投与では吸収が飽和点に達していないことを示している。

分 布 ;

「表 3-2」に示したように投与 120 時間後、「T-環」標識化合物の高用量 (50mg/kg) 投与で極めて微量の放射能が血球 (0.02% TAR)、肝臓 (0.06~0.07% TAR)、皮膚 (0.02% TAR) 及び残部屍体 (0.07~0.08% TAR) に検出されたが、放射能濃度は全ての各臓器において $1 \mu\text{gEq/g}$ (1ppm) より低かった。「C-環」標識化合物の高用量 (50mg/kg) 投与では、極めて微量の放射能が血球 (0.10~0.14% TAR)、肝臓 (0.06~0.08% TAR)、皮膚 (0.03~0.04% TAR) 及び残部屍体 (0.11~0.22% TAR) に検出された。血球、肝臓及び脾臓を除いた各臓器における放射能量は $1 \mu\text{gEq/g}$ (1ppm) より低かった。排泄パターンは、同じ投与量において「T-環」標識化合物投与と「C-環」標識化合物投与でほぼ同様であるが、「C-環」標識化合物投与における残留放射能が「T-環」標識化合物投与群よりわずかに高かった。

「T-環」標識化合物の低用量 (5mg/kg) 投与では、投与 120 時間後、極めて微量の放射能が血球 (0.02~0.03% TAR)、肝臓 (0.06~0.08% TAR)、皮膚 (0.02~0.05% TAR) 及び残部屍体 (0.06% TAR) に検出されたが、放射能濃度は全ての各臓器において $0.1 \mu\text{gEq/g}$ (0.1ppm) より低かった。

「T-環」標識化合物の反復経口投与 120 時間後においては、極めて微量の放射能が血球 (<0.005 ~0.01% TAR)、肝臓 (0.05~0.06% TAR)、皮膚 (0.02% TAR) 及び残部屍体 (0.07% TAR) に検出された。放射能濃度は甲状腺を除く全ての各臓器において $0.1 \mu\text{gEq/g}$ (0.1ppm) かその値より低く、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

前述の排泄における結果と同様に反復投与においても臓器内への蓄積はないことを示している。

以上、被験物質の生体内における動態について試験した結果、標識化合物の経口投与により胃腸管から急速に吸収されるが、完全には吸収されず、生物学的利用能は 45～50% TAR であった。放射能は全ての臓器に分布するが、投与 120 時間後の放射能は何れの臓器においても $1 \mu\text{gEq/g}$ (1ppm) となった。放射能の排泄は早く、主として糞中に排泄され、胆汁中の排泄は 35～38% TAR であった。

表 1. 実験群の構成及び内容

実験群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
実験目的	マスバランス及び排泄				血中及び血漿中濃度		臓器内分布			胆汁排泄

標識位置	I-環	C-環	I-環
------	-----	-----	-----

動物	ウィスター系ラット：投与時少なくとも 7 週齢									
動物数/群	雌雄各 4 匹					雌雄各 12 匹				
平均体重 (g)	雄	237.1	207.4	260.2	317.5	273.8	236.3	237.5	270.4	281.4
	雌	170.1	161.0	173.8	203.2	201.9	187.1	186.0	211.1	205.4

投与量及び投与方法	50mg/kg	5mg/kg	50mg/kg	50mg/kg	5mg/kg	50mg/kg	5mg/kg	50mg/kg	5mg/kg	50mg/kg
	単回経口投与			非標識化合物 (50mg/kg/日) を 14 日間経口投与後、標識化合物 (5mg/kg) を単回経口投与	単回経口投与					

試料採取、測定時間等	標識化合物投与後 6, 12, 24 時間、その後 24 時間間隔で 120 時間まで (>90% TAR 排泄) 排泄物を採取し放射能を測定。			試料採取後屠殺し、下記の臓器・試料について放射能を測定。 心臓、残部屍体、脂肪、肝臓、筋肉、胃及び内容物、脾臓、腎臓、甲状腺、骨、精巣、副腎、皮膚、脳、血球/血漿、肺、脾臓、腸管及び内容物、卵巣、子宮、骨髓、ケージ洗浄液			MPG, 1/2MPG, 1/8MPG : 高用量 : 0.5, 24, 36, 72 時間後 低用量 : 0.5, 8, 20, 42 時間後 に各 3 匹を屠殺し、下記の臓器を可溶化して残留放射能を測定。 心臓、残部屍体、脂肪、肝臓、筋肉、胃及び内容物、脾臓、腎臓、甲状腺、骨、精巣、副腎、皮膚、脳、血球/血漿、肺、脾臓、腸管及び内容物、卵巣、子宮、骨髓			胆管にカニニューレを挿入し、3 時間ごとに 48 時間まで胆汁を採取して放射能を測定。但し、動物の健康状態及び胆汁の量に基づき決定。		
	「実験 1」及び「実験 3」では呼吸を採取し放射能を測定。											

*MPG : 血漿中最高濃度到達時点

表 2. 単回経口投与後の各時点における血漿中及び血液中濃度の推移

投与後 経過時間 (時間)	血漿中濃度の推移 ($\mu\text{g Eq/g}$ 血漿)				血液中濃度の推移 ($\mu\text{g Eq/g}$ 血液)			
	雄動物		雌動物		雄動物		雌動物	
	50mg/kg 投与群 実験群 5	5mg/kg 投与群 実験群 6	50mg/kg 投与群 実験群 5	5mg/kg 投与群 実験群 6	50mg/kg 投与群 実験群 5	5mg/kg 投与群 実験群 6	50mg/kg 投与群 実験群 5	5mg/kg 投与群 実験群 6
0.5	1.96 (0.26)	0.415 (0.179)	2.62 (0.59)	<u>0.537</u> (0.319)	1.14 (0.15)	0.264 (0.108)	1.33 (0.26)	<u>0.328</u> (0.174)
1.0	1.72 (0.22)	0.432 (0.227)	2.00 (0.49)	0.520 (0.328)	0.93 (0.12)	0.212 (0.095)	0.96 (0.21)	0.304 (0.185)
2.0	1.33 (0.14)	0.301 (0.088)	1.83 (0.89)	0.375 (0.146)	0.75 (0.12)	0.172 (0.036)	1.06 (0.60)	0.225 (0.089)
4.0	1.49 (0.72)	0.217 (0.083)	1.17 (0.36)	0.262 (0.032)	0.70 (0.14)	0.152 (0.061)	0.93 (0.59)	0.179 (0.025)
8.0	<u>2.04</u> (0.60)	<u>0.458</u> (0.262)	1.10 (0.27)	0.353 (0.209)	1.30 (0.24)	<u>0.325</u> (0.199)	1.08 (0.30)	0.280 (0.163)
24.0	1.93 (0.60)	0.135 (0.038)	1.77 (0.47)	0.120 (0.011)	<u>1.82</u> (0.22)	0.126 (0.035)	<u>1.54</u> (0.43)	0.090 (0.064)
48.0	0.68 (0.20)	0.021 (0.005)	0.33 (0.02)	0.025 (0.002)	0.91 (0.38)	0.035 (0.011)	0.40 (0.03)	0.036 (0.005)
72.0	0.29 (0.07)	0.016 (0.003)	0.16 (0.01)	0.014 (0.002)	0.43 (0.09)	0.031 (0.004)	0.26 (0.01)	0.026 (0.003)
96.0	0.13 (0.02)	0.008 (0.004)	0.09 (0.02)	0.009 (0.001)	0.26 (0.04)	0.020 (0.001)	0.17 (0.03)	0.024 (0.008)
120.0	0.08 (0.02)	0.006 (0.002)	0.05 (0.01)	0.005 (0.001)	0.22 (0.07)	0.016 (0.002)	0.12 (0.01)	0.012 (0.001)

注：下線太字は最大値
カッコ内は SD

血漿中濃度の推移

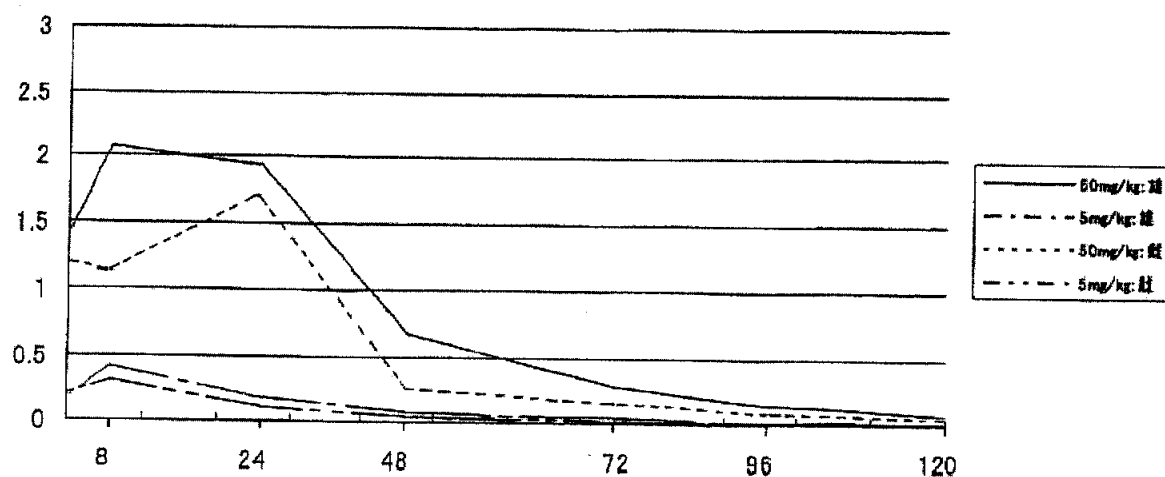


表 3-1. 異なる投与方法及び標識位置による排泄量の比較；尿中及び糞中排泄

[数値は投与放射能に対する比率(%)]

投与経路		単回経口投与						反復経口投与 (非標識化合物 + 標識化合物)	
性 別		雄動物			雌動物			雄動物	雌動物
標識位置		C-環	T-環		C-環	T-環		T-環	
投与量, 実験群		50mg/kg 投与群 実験群 3	50mg/kg 投与群 実験群 1	5mg/kg 投与群 実験群 2	50mg/kg 投与群 実験群 3	50mg/kg 投与群 実験群 1	5mg/kg 投与群 実験群 2	非標識化合物 50mg/kg/日 x14 日 + 標識化合物 5mg/kg/日 x1 日 実験群 4	
尿 中 排 泄	0～ 6 時間	1.09	1.14	1.94	1.88	1.29	3.22	3.59	3.96
	6～ 12 時間	1.89	1.81	4.89	2.13	2.17	3.98	3.89	3.48
	12～ 24 時間	6.50	4.94	3.97	4.23	3.88	2.87	4.35	3.24
	24～ 48 時間	5.39	5.34	1.49	2.50	2.67	0.86	1.55	1.18
	48～ 72 時間	0.77	0.94	0.19	0.43	0.47	0.23	0.26	0.22
	72～ 96 時間	0.23	0.23	0.07	0.20	0.20	0.10	0.13	0.13
	96～120 時間	0.14	0.12	0.04	0.18	0.11	0.08	0.07	0.08
	小 計	16.01	14.52	12.61	11.54	10.78	11.32	13.83	12.29
糞 中 排 泄	0～ 6 時間	0.01	0.18	0.00	3.97	0.03	0.01	0.01	0.01
	6～ 12 時間	1.71	0.73	10.63	0.86	2.36	20.74	6.95	22.42
	12～ 24 時間	35.28	32.11	68.31	47.34	49.77	54.57	52.95	39.69
	24～ 48 時間	30.67	40.70	12.26	32.90	30.20	7.47	16.43	14.93
	48～ 72 時間	5.08	6.52	0.70	1.75	5.21	0.61	1.83	0.80
	72～ 96 時間	1.43	0.59	0.09	1.76	0.40	0.18	0.65	0.21
	96～120 時間	0.15	0.44	0.05	1.37	1.97	0.13	0.24	3.36
	小 計	74.32	81.27	92.04	88.95	89.92	83.71	79.04	81.40
合 計		90.33	95.79	104.65	100.49	100.70	95.03	92.87	93.69

48 時間までの排泄量の総合計に対する比率(%)

尿+糞排泄量	82.54	86.95	103.49	95.81	92.37	93.72	89.72	88.91
対総合計比(%)	91.38	90.77	98.89	95.34	91.73	98.62	96.61	94.90

表 3-2. 異なる投与方法及び標識位置による組織内分布の比較：臓器中残留量 (120 時間後)

投与経路	単回経口投与							
	雄動物				雌動物			
	C-環	T-環			C-環	T-環		
性別								
標識位置								
投与量, 実験群	50mg/kg 投与群 実験群 3	50mg/kg 投与群 実験群 1	5mg/kg 投与群 実験群 2	50mg/kg 投与群 実験群 3	50mg/kg 投与群 実験群 1	5mg/kg 投与群 実験群 2	50mg/kg 投与群 実験群 2	反復経口投与 (非標識化合物 + 標識化合物)
								雄動物
								T-環
								非標識化合物 50mg/kg/日 x14 日 + 標識化合物 5mg/kg/日 x1 日 実験群 4
ケージ洗浄液	0.63	0.67	0.13	1.99	0.71	0.60	1.30	0.48
血 球	0.14 (3.07)	0.02 (0.47)	0.03 (0.04)	0.10 (1.73)	0.02 (0.31)	0.02 (0.04)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
血 漿	0.00 (0.11)	0.00 (0.11)	0.00 (0.01)	0.00 (0.09)	0.00 (0.08)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
肺	0.01 (0.69)	0.00 (0.15)	0.00 (0.01)	0.01 (0.44)	0.00 (0.14)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
心 臓	0.00 (0.50)	0.00 (0.10)	0.00 (0.01)	0.00 (0.24)	0.00 (0.09)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脾 臓	0.00 (1.13)	0.00 (0.15)	0.00 (0.01)	0.00 (0.76)	0.00 (0.12)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
腎 臓	0.01 (0.88)	0.01 (0.39)	0.01 (0.03)	0.01 (0.66)	0.01 (0.35)	0.01 (0.03)	0.01 (0.00)	0.01 (0.03)
副 腎	0.00 (0.31)	0.00 (0.14)	0.00 (0.01)	0.00 (0.20)	0.00 (0.13)	0.00 (0.02)	0.00 (0.08)	0.00 (0.08)
精巣/卵巣	0.00 (0.06)	0.00 (0.03)	0.00 (0.00)	0.00 (0.16)	0.00 (0.06)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
子 宮	---	---	---	0.00 (0.12)	0.00 (0.05)	0.00 (0.01)	---	0.00 (0.00)
筋 肉	0.00 (0.06)	0.00 (0.05)	0.00 (0.00)	0.00 (0.04)	0.00 (0.04)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脳	0.00 (0.07)	0.00 (0.03)	0.00 (0.00)	0.00 (0.05)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脂 肪	0.00 (0.21)	0.00 (0.10)	0.00 (0.01)	0.00 (0.20)	0.00 (0.12)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
骨	0.00 (0.11)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.05)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
骨 髄	0.00 (0.26)	0.00 (0.16)	0.00 (0.03)	0.00 (0.17)	0.00 (0.23)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
甲 状 腺	0.00 (0.20)	0.00 (0.42)	0.00 (0.05)	0.00 (0.29)	0.00 (0.11)	0.00 (0.03)	0.00 (0.35)	0.00 (0.18)
脾 臓	0.00 (0.15)	0.00 (0.07)	0.00 (0.01)	0.00 (0.11)	0.00 (0.08)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
胃内容物	0.00 (0.74)	0.00 (0.05)	0.00 (0.00)	0.00 (0.14)	0.00 (0.03)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
胃	0.00 (0.10)	0.00 (0.07)	0.00 (0.01)	0.00 (0.10)	0.00 (0.07)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
腸管内容物	0.03 (0.65)	0.03 (0.33)	0.01 (0.01)	0.02 (0.24)	0.02 (0.18)	0.06 (0.05)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)
腸 管	0.01 (0.22)	0.01 (0.11)	0.00 (0.01)	0.01 (0.16)	0.01 (0.08)	0.00 (0.01)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
肝 臓	0.08 (1.12)	0.07 (0.71)	0.06 (0.06)	0.06 (0.74)	0.06 (0.68)	0.08 (0.08)	0.05 (0.10)	0.06 (0.10)
皮 膚	0.04 (0.12)	0.02 (0.07)	0.02 (0.01)	0.03 (0.10)	0.02 (0.06)	0.05 (0.02)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)
残部屍体	0.11 (0.12)	0.07 (0.07)	0.06 (0.01)	0.22 (0.20)	0.08 (0.08)	0.06 (0.01)	0.07 (0.00)	0.07 (0.00)
総 合 計	91.38	96.68	104.96	102.92	101.60	95.91	94.35	94.33

注：数値は投与放射能に対する比率(%)

カッコ内は $\mu\text{g Eq/g}$ 臓器

表 4. 単回経口投与後の各時点における胆汁排泄量の推移

(数値は投与放射能に対する比率(%))

投与後 経過時間 (時間)	雄動物		雌動物	
	50mg/kg 投与群 実験群 9	5mg/kg 投与群 実験群 10	50mg/kg 投与群 実験群 9	5mg/kg 投与群 実験群 10
0~3	6.00	6.36	9.73	6.32
3~6	5.02	4.63	4.60	1.95
6~9	2.80	3.07	3.22	2.59
9~12	2.90	4.65	2.06	4.45
12~15	3.31	4.39	2.15	6.13
15~18	3.79	3.16	2.23	4.96
18~21	3.96	2.79	2.25	3.22
21~24	2.41	1.55	1.70	1.57
24~27	2.11	1.30	1.46	1.15
27~30	1.57	0.85	1.04	1.59
30~33	1.24	0.97	1.20	2.63
33~36	1.14	1.32	0.45	1.42
36~39	0.98	0.98	1.29	1.29
39~42	0.74	0.55	1.03	0.78
42~45	0.57	0.63	0.97	0.54
45~48	0.50	0.53	0.64	0.22
合 計	36.81	37.72	34.51	35.82

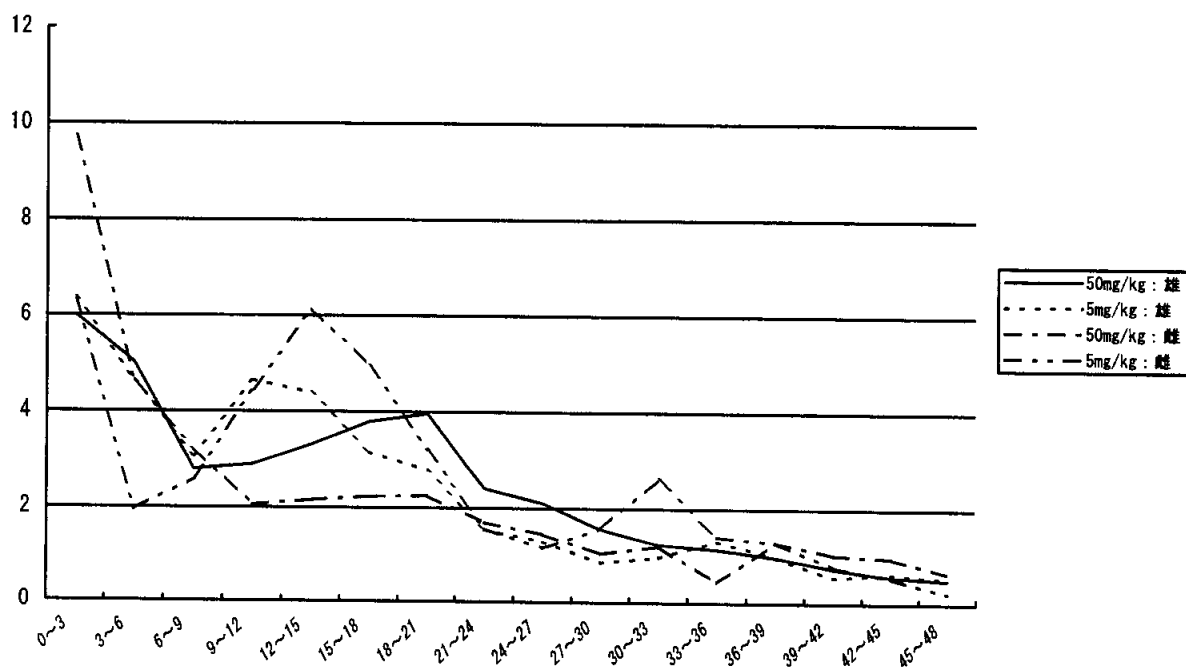


表 5-1. 高用量単回経口投与 (50mg/kg) での臓器中の放射能 ; 実験群 7

注 : 数値は $\mu\text{gEq/g}$ 臓器、() 内の値は投与量に対する%

	投与 0.5 時間後 (MPC*1 時点)		投与 24 時間後 (MPC*2 時点)		投与 36 時間後 (1/2 MPC 時点)		投与 72 時間後 (1/8 MPC 時点)		投与 120 時間後*3	
	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物
血 球	0.61(0.01)	1.41(0.02)	0.40(0.01)	0.45(0.01)	0.43(0.01)	0.13(0.01)	0.35(0.01)	0.54(0.01)	0.47(0.02)	0.31(0.02)
血 漿	2.44(0.03)	5.95(0.09)	1.21(0.03)	2.10(0.03)	1.11(0.03)	0.08(0.01)	0.17(0.00)	0.14(0.00)	0.11(0.00)	0.08(0.00)
肺	9.79(0.13)	8.87(1.42)	1.44(0.02)	1.16(0.02)	0.58(0.01)	0.07(0.00)	0.15(0.00)	0.16(0.00)	0.15(0.00)	0.14(0.00)
心 臓	3.11(0.02)	5.66(0.05)	0.89(0.01)	1.26(0.01)	0.63(0.01)	0.05(0.00)	0.09(0.00)	0.55(0.00)	0.10(0.00)	0.09(0.00)
脾 臓	1.03(0.01)	2.61(0.01)	0.33(0.00)	1.27(0.00)	0.34(0.00)	0.05(0.00)	0.09(0.00)	0.10(0.00)	0.15(0.00)	0.12(0.00)
腎 臓	4.47(0.08)	6.88(0.14)	1.80(0.04)	3.33(0.06)	1.68(0.04)	0.17(0.01)	0.39(0.01)	0.39(0.01)	0.39(0.01)	0.35(0.01)
副 腎	5.90(0.00)	11.37(0.01)	1.42(0.00)	2.16(0.00)	1.13(0.00)	0.15(0.00)	0.18(0.00)	0.20(0.00)	0.14(0.00)	0.13(0.00)
精巣/卵巣	0.55(0.01)	4.01(0.01)	0.05(0.00)	2.52(0.00)	0.25(0.01)	0.39(0.01)	0.24(0.00)	0.28(0.00)	0.03(0.00)	0.06(0.00)
子 宮	---(---)	4.51(0.01)	---(---)	1.96(0.00)	---(---)	0.49(0.01)	---(---)	0.19(0.00)	---(---)	0.05(0.00)
筋 肉	1.11(0.01)	2.28(0.03)	0.41(0.01)	0.81(0.01)	0.72(0.01)	0.12(0.01)	0.14(0.00)	0.12(0.00)	0.05(0.00)	0.04(0.00)
脳	1.03(0.02)	2.30(0.04)	0.26(0.00)	0.42(0.01)	0.17(0.00)	0.02(0.00)	0.02(0.00)	0.02(0.00)	0.03(0.00)	0.02(0.00)
脂 肪	1.20(0.00)	1.74(0.01)	1.51(0.01)	2.59(0.02)	1.76(0.01)	0.33(0.01)	0.34(0.00)	0.34(0.00)	0.10(0.00)	0.12(0.00)
骨	0.12(0.00)	0.31(0.00)	0.07(0.00)	0.08(0.00)	0.04(0.00)	0.01(0.00)	0.01(0.00)	0.01(0.00)	0.02(0.00)	0.01(0.00)
骨 髄	0.36(0.00)	0.21(0.00)	0.36(0.00)	0.92(0.00)	0.38(0.00)	0.11(0.00)	0.24(0.00)	0.40(0.00)	0.16(0.00)	0.23(0.00)
甲 状 腺	4.79(0.00)	10.63(0.00)	4.71(0.00)	1.91(0.00)	0.89(0.00)	0.32(0.00)	0.43(0.00)	0.36(0.00)	0.42(0.00)	0.11(0.00)
脾 臓	2.59(0.01)	7.18(0.03)	0.98(0.01)	1.56(0.01)	0.73(0.00)	0.19(0.01)	0.18(0.00)	0.17(0.00)	0.07(0.00)	0.08(0.00)
胃内容物	1273.16 (62.97)	1696.28 (62.98)	644.04(31.19)	386.32(11.44)	146.30(4.60)	2.63(0.23)	1.39(0.06)	0.35(0.01)	0.05(0.00)	0.03(0.00)
胃	612.74(7.15)	325.14(3.40)	207.23(2.39)	337.44(4.55)	34.82(0.52)	0.73(0.04)	0.62(0.01)	0.29(0.00)	0.07(0.00)	0.07(0.00)
腸管内容物	62.91(8.45)	91.87(11.84)	137.13(17.51)	260.03(34.89)	113.63(19.21)	6.65(1.93)	2.60(0.34)	1.15(0.14)	0.33(0.03)	0.18(0.02)
腸 管	27.82(1.67)	39.29(2.11)	19.70(1.37)	41.56(2.50)	10.18(0.96)	1.21(0.27)	0.58(0.04)	0.40(0.03)	0.11(0.01)	0.08(0.01)
肝 臓	13.19(1.23)	25.18(2.51)	5.22(0.56)	9.50(0.93)	4.19(0.55)	0.51(0.19)	0.83(0.10)	0.53(0.07)	0.71(0.07)	0.68(0.06)
皮 膚	1.03(0.31)	1.41(0.39)	0.54(0.19)	0.77(0.25)	0.46(0.20)	0.10(0.23)	0.14(0.06)	0.12(0.04)	0.07(0.02)	0.06(0.02)
残部屍体	5.41(6.33)	3.82(4.25)	1.27(1.33)	2.07(2.29)	1.68(2.26)	0.30(2.65)	0.25(0.28)	0.29(0.32)	0.07(0.07)	0.08(0.08)

*1. 血漿中最高濃度 ; 1 回目のピーク時点 *2. 血漿中最高濃度 ; 2 回目のピーク時点 (雌) *3. 「実験群 1」の排泄試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

表 5-2. 低用量単回経口投与 (5mg/kg) での臓器中の放射能 ; 実験群 8

注 : 数値は $\mu\text{gEq/g}$ 臓器、() 内の値は投与量に対する %

	投与 0.5 時間後 (MPC ^{*1} 時点)		投与 8 時間後 (MPC ^{*2} 時点)		投与 20 時間後 (1/2 MPC 時点)		投与 42 時間後 (1/8 MPC 時点)		投与 120 時間後 ^{*3}	
	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物	雄動物	雌動物
血 球	0.15 (0.01)	0.09 (0.01)	0.20 (0.03)	0.09 (0.00)	0.06 (0.01)	0.03 (0.00)	0.03 (0.00)	0.02 (0.00)	0.04 (0.03)	0.04 (0.02)
血 漿	0.71 (0.06)	0.26 (0.04)	0.84 (0.15)	0.50 (0.07)	0.12 (0.02)	0.07 (0.01)	0.02 (0.00)	0.02 (0.01)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
肺	0.40 (0.05)	1.83 (0.29)	0.35 (0.04)	0.21 (0.03)	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
心 臓	1.20 (0.04)	0.65 (0.05)	0.41 (0.03)	0.30 (0.02)	0.05 (0.00)	0.04 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
脾 臓	0.24 (0.01)	0.30 (0.01)	0.16 (0.01)	0.13 (0.01)	0.04 (0.00)	0.03 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
腎 臓	0.83 (0.15)	0.83 (0.14)	1.07 (0.19)	0.73 (0.12)	0.19 (0.03)	0.15 (0.03)	0.06 (0.01)	0.05 (0.01)	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)
副 腎	0.49 (0.00)	1.80 (0.01)	0.38 (0.00)	0.39 (0.00)	0.08 (0.00)	0.06 (0.00)	0.03 (0.00)	0.03 (0.00)	0.01 (0.00)	0.02 (0.00)
精巣/卵巣	0.06 (0.01)	0.34 (0.01)	0.16 (0.03)	0.27 (0.01)	0.02 (0.00)	0.14 (0.00)	0.01 (0.00)	0.04 (0.00)	0.00 (0.00)	0.01 (0.00)
子 宮	---- (---)	0.40 (0.01)	---- (---)	0.26 (0.00)	---- (---)	0.14 (0.00)	---- (---)	0.04 (0.00)	---- (---)	0.01 (0.00)
筋 肉	0.19 (0.02)	0.15 (0.02)	0.23 (0.03)	0.15 (0.02)	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脳	0.12 (0.01)	0.22 (0.04)	0.12 (0.02)	0.06 (0.01)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脂 肪	0.16 (0.00)	0.19 (0.01)	0.29 (0.01)	0.23 (0.01)	0.16 (0.00)	0.22 (0.02)	0.19 (0.01)	0.04 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
骨	0.02 (0.00)	0.04 (0.00)	0.03 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
骨 髄	0.13 (0.00)	0.09 (0.00)	0.23 (0.00)	0.09 (0.00)	0.05 (0.00)	0.08 (0.00)	0.06 (0.00)	0.03 (0.00)	0.03 (0.00)	0.02 (0.00)
甲 状 腺	0.88 (0.00)	1.53 (0.00)	1.09 (0.00)	0.21 (0.00)	0.14 (0.00)	0.08 (0.00)	0.06 (0.00)	0.06 (0.00)	0.05 (0.00)	0.03 (0.00)
脾 臓	0.54 (0.03)	0.80 (0.04)	0.31 (0.02)	0.25 (0.01)	0.11 (0.01)	0.12 (0.01)	0.04 (0.00)	0.03 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
胃内容物	160.42 (52.64)	205.23 (53.27)	21.79 (2.75)	37.99 (4.27)	0.90 (0.26)	0.67 (0.14)	0.12 (0.05)	0.56 (0.21)	0.00 (0.00)	0.01 (0.00)
胃	48.56 (35.28)	89.11 (8.15)	10.29 (1.22)	4.76 (0.55)	0.08 (0.01)	0.16 (0.02)	0.05 (0.01)	0.22 (0.04)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
腸管内容物	8.93 (9.83)	7.40 (8.69)	65.20 (59.57)	64.98 (61.62)	6.49 (7.45)	10.41 (10.44)	0.72 (0.81)	0.70 (1.27)	0.01 (0.01)	0.05 (0.06)
腸 管	5.04 (2.49)	4.85 (2.25)	7.65 (5.24)	7.35 (4.15)	1.13 (0.69)	1.35 (0.66)	0.10 (0.07)	0.11 (0.09)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
肝 臓	2.60 (2.47)	2.70 (2.52)	2.58 (2.44)	2.02 (1.74)	0.39 (0.45)	0.36 (0.34)	0.12 (0.14)	0.10 (0.17)	0.06 (0.06)	0.08 (0.08)
皮 膚	0.19 (0.61)	0.26 (0.72)	0.20 (0.69)	0.14 (0.45)	0.06 (0.22)	0.07 (0.23)	0.02 (0.06)	0.01 (0.07)	0.01 (0.02)	0.02 (0.05)
残部屍体	0.23 (2.41)	0.44 (4.52)	0.47 (4.87)	0.41 (4.12)	0.11 (1.14)	0.11 (1.10)	0.03 (0.28)	0.02 (0.30)	0.01 (0.06)	0.01 (0.06)

*1. 血漿中最高濃度 ; 1 回目のピーク時点 *2. 血漿中最高濃度 ; 2 回目のピーク時点 *3. 「実験群 2」の排泄試験結果

1-2. ^{14}C -標識ピラクロストロビンのラットにおける生体内代謝試験

(代謝・分解 2)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

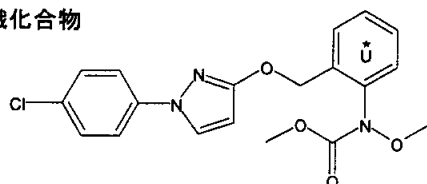
報告年：1999年

供試化合物：

^{14}C -標識 BAS500F；

Methyl-N-[[[1-(4-chlorophenyl)pyrazol-3-yl]oxy]-o-tolyl]-N-methoxycarbamate

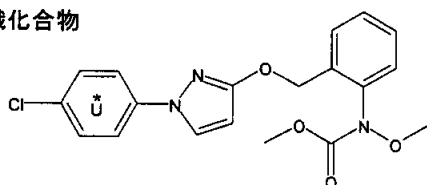
「T-環」標識化合物



放射化学的純度：

比放射能：

「C-環」標識化合物



放射化学的純度：

比放射能：

標識位置設定理由：

「T-環」及び「C-環」標識化合物それぞれの合成経路は本抄録 251～253 頁に記載した。

試験方法：

試験した実験群の構成、供試動物、投与量、投与方法、試験内容等については、別紙「表 1. 実験群の構成及び内容」にまとめた。

投与量設定根拠：

放射能の測定及び代謝物の定量：

液体試料はシンチレーターと混合して液体シンチレーターで放射能を測定した。固形試料ではカウンティングの前に燃焼あるいは可溶化後、液体シンチレーターで放射能を測定した。放射能測定値 (dpm) に基づき、それぞれの試料中の量を投与放射能に対する比率 (%TAR) として算出した。代謝物については、単離した特定代謝物のピーク面積に基づき定量した。

代謝物同定法の概要：

試験結果：

本実験においては、糞、肝臓及び腎臓中放射能のそれぞれ 63～81%、58～80%及び 67～84%が抽出され、血漿中放射能は 74～87%が抽出された。

それぞれの実験群から得られた試料について代謝物を同定・定量した結果を「表 2. 各試料中で同定された代謝物」にまとめた。

全部で 33 個の代謝物について同定した。試料の種類にもよるが、個々の代謝物の同定限界は約 $\leq 3\%$ TAR であった。

既に述べたように、経口投与では放射能は主として糞中に排泄され(投与 120 時間後で投与放射能の 74~92%)、M08 が糞中の主要代謝物であった(27~55%TAR)。未変化の被験物質が糞中には少量検出されたが、尿中には検出されなかった。投与 0~48 時間における胆汁排泄は 35~38% TAR で、胆汁中には未変化の被験物質は検出されなかった。雄動物と雌動物の間には代謝に関する明らかな差は認められなかった。

尿中あるいは胆汁中に未変化の親化合物が検出されなかったことは、動態試験(代謝・分解 1)の吸収・排泄でも述べたように、被験物質が腸管からは完全に吸収されず、また、生体内に取り込まれた被験物質は急速且つ完全に代謝されることを示している。血漿中最高濃度到達時間の近く(投与後 8 時間)で採取した血漿試料中の親化合物は<0.01%TAR(実験群 V)か、あるいは検出されなかった(実験群 W)。

単回経口投与(実験群 B)と反復経口投与(実験群 C)の結果を比較すると、両者の間には生成した代謝物に顕著な質的あるいは量的な変化は認められなかったことから、体内蓄積のないことを示すと共に代謝酵素系の誘導がないことも示している。

以上のことから、経口投与後、全身循環系に取り込まれた被験物質は急速に且つほぼ完全に代謝され、未変化の被験物質は血漿中にごく微量、肝臓中には微量検出された。腎臓中の放射能の大部分は未変化の親化合物であったが 0.04%TAR を超えるものではなかった。被験物質の第 1 相生体内代謝反応の特長は以下のとおりで、

M07 の生成

M08 の生成

・ 開裂

これらの反応の組み合わせ及び 抱合化により、多くの代謝物が生成するものと考えられる。本試験の結果に基づく被験物質の生体内における想定代謝経路を「図 1」に示した。

表 2. 各試料中で同定された代謝物
(単位は投与放射活性に対する比率；%)

[illegible]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

表 2. 各試料中で同定された代謝物 (続き)
(単位は投与放射活性に対する比率; %)

[illegible]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

表 2. 各試料中で同定された代謝物 (続き)

(単位は投与放射活性に対する比率；%)

[illegible]

(単位は投与放射活性に対する比率；%)

[illegible]

表 2. 各試料中で同定された代謝物 (続き)

(単位は投与放射活性に対する比率；%)

[illegible]

