

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

IX. 動植物及び土壌における代謝分解

代謝分解試験一覧表

資料 No.	試験の種類	供 試 動植物	投 与 方 法 ・ 処 理 量	試験結果の概要	試 験 機 関 (報告年)	記載頁
運命-1	動物体内運命	ラット	高用量：300mg/kg， 低用量： 3mg/kg	低用量で経口投与した[¹⁴ C]標識フェン アミドンはよく吸収（吸収率89.67 ～ 94.35%）され、第一段階（酸化/還元/ 加水分解）の反応及び第二段階（抱合 化）の反応を受け、広範に代謝される。	Rhône- Poulenc Agro(仏) Sophia Antipolis 研究所	運命- 10
	-ADME 試験		ADME CP標識体 ・高用量単回経口投与群 ・低用量単回経口投与群 ・低用量反復経口投与群 NP標識体 ・低用量単回経口投与群 ・低用量反復経口投与群	ラット体外への放射能の排泄は速やかで あり、低用量投与自では、投与量の大部分 が胆汁排出された。 胆汁排泄された放射能の一部は再吸収さ れ、その後尿中に再排泄されると考えら れた。		
	-血中動態 試験		血中動態試験 CP標識体 ・高用量単回経口投与群 ・低用量単回経口投与群 NP標識体 ・低用量単回経口投与群	高用量で経口投与した[¹⁴ C]標識フェン アミドン（CP標識体）の場合、その血中 濃度曲線下面積（AUC _{0-n} ）は、低用量 （CP標識体）経口投与時のAUC _{0-n} と用 量相關的に比例しなかった。従って、高 用量投与時のフェンアミドンの吸収は、 飽和するものと考えられた。		
	-組 織 内 分布・消長 試験		組織内分布・消長試験 CP標識体 ・高用量単回経口投与群 ・低用量単回経口投与群	フェンアミドンの組織内分布は、甲状 腺、血液、肝臓、腎臓、脂肪及び脾臓で 顕著であった。		
運命-2	植物代謝	野外栽培 ぶどう 15～20 年生 2本/区	CP標識体及び[¹³ C]標識体 400 g (a. i.)/haの薬量で 計4回散布処理した。	フェンアミドンの主要動物代謝物として — — — — が認められた。	(1999年)	
				—		
				—		
				—		
運命-1	胆汁排泄 試験	胆汁排泄試験 CP標識体 ・低用量単回経口投与群 NP標識体 ・低用量単回経口投与群		—	(1999年)	
				—		
運命-2	植物代謝	野外栽培 ぶどう 15～20 年生 2本/区	CP標識体及び[¹³ C]標識体 400 g (a. i.)/haの薬量で 計4回散布処理した。	成熟期ぶどう果房における全放射性残留 量(TRR)は、1.190ppmの濃度であり、そ の約 90%が抽出された。抽出残渣は、 TRRに対して10.9% (0.130ppm)を占め た。 成熟期ぶどう果房における主要放射性成 分は、 及び であった。	RCC (スイス) (1999年)	運命- 34

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

資料 No.	試験の種類	供 試 動植物	投与方法 ・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
運命-3	植物体内運命	ガラス温室 栽培トマト	CP標識体及び NP標識体 CP標識体 処理溶液 及び NP標識体 処理溶液 500 g (a. i.)/ha の薬量で、別個 のトマト植物体 に計3回散布処 理した。	最終収穫時のトマト果実における全放射性残留量 (TRR)は、CP標識体処理で0.186mg/kg、NP標識体処 理で0.207mg/kgの濃度であった。両 TRRのそれぞ れ約 90%が抽出された。抽出残渣は、CP標識体処 理で「TRRに対して12.9% (0.024mg/kg)」、NP標識 体処理で「TRRに対して8.2% (0.017mg/kg)」を占め た。 最終収穫時のトマト果実において、最も多く認め られた放射性成分は、 であった。 は、 CP標識体処理でTRRに対して NP標識体処理で TRRに対して を占めた。 その他の主要放射性成分として が 認められた。 は、CP標識体 処理でTRRに対して 、NP標識体 処理ではTRRに対して を占めた。	Rhone- Poulenc Agri. (英) (1999年)	運命- 45
運命-4	植物体内運命	屋外栽培 レタス	CP標識体/NP標 識体及び 〔 ¹³ C〕標識体 CP標識体 処理溶液 及び NP標識体 処理溶液 約360 g (a. i.)/ haの薬量で計4 回、別個の処理 区に散布処理し た。 CP標識体:〔 ¹³ C〕 標識体処理溶液 及び 400 g (a. i.)/ha の薬量で対応す る処理区に散布 処理した。	最終収穫時のレタス全体における全放射性残留量 (TRR)は、CP標識体処理で9.338mg/kg、NP標識体 処理で9.023mg/kgの濃度であった。両TRRのそれぞ れ約95%が抽出された。抽出残渣は、CP標識体処 理で「TRRに対して4.51% (0.421mg/kg)」、NP標識 体処理で「TRRに対して5.96% (0.538mg/kg)」を占 めた。 最終収穫時のレタス全体において、最も多く認め られた放射性成分は、 であった。 は、CP標識体処理で TRRに対して 、NP標識体処 理でTRRに対して を占めた。 フェンアミドンのレタスにおける代謝物として、 が同定され、また 及び が推定され た。	Rhone- Poulenc Agri. (英) (1999年)	運命- 53

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

資料 No.	試験の種類	供試動植物	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
運命-5	植物体内運命	ばれいしょ 圃場栽培及び温室栽培	CP標識体/NP標識体及び ^[13C] 標識体 圃場栽培 CP標識体処理溶液及びNP標識体処理溶液 500 g (a. i.) / ha の薬量で計3回、別個の処理区に散布処理した。 温室栽培 CP標識体: ^[13C] 標識体処理溶液及びNP標識体: ^[13C] 標識体処理溶液 1500g (a. i.) / ha の薬量で単回散布処理した。	最終収穫時の圃場栽培ばれいしょにおける結果は次のとおりであった 「茎部」 全放射性残留量(TRR)は、CP標識体処理で6.575 mg/kg、NP標識体処理で5.895 mg/kgの濃度であった。 茎部TRRは、CP標識体処理でその76.7%、NP標識体処理でその77.6%が抽出された。抽出残渣は、CP標識体処理で「TRRに対して23.28%(1.531 mg/kg)」、NP標識体処理で「TRRに対して22.36%(1.318mg/kg)」を占めた。 茎部において、最も多く認められた放射性成分はであり、CP標識体処理では「TRRに対して51.41%(3.380mg/kg)」、NP標識体処理では「TRRに対して68.89%(4.061mg/kg)」を占めた。 「皮付き塊茎部」 皮付き塊茎部における全放射能残留量(TRR)は、CP標識体処理で0.087mg/kg、NP標識体処理で0.038 mg/kgの濃度であり、茎部TRRの濃度と比較して低水準であった。 塊茎部TRRは、CP標識体処理でその73.2%、NP標識体処理でその46.1%が抽出された。抽出残渣は、CP標識体処理で「TRRに対して26.80%(0.023mg/kg)」、NP標識体処理で「TRRに対して53.90%(0.020mg/kg)」を占めた。 「皮付き塊茎部」における抽出性の放射性成分の内、最も多く認められた成分は、CP標識体処理で「TRRに対して」、NP標識体処理で「TRRに対して」を占めた。このほか代謝物として、及びが認められた。 最も多く認められたのは、温室栽培ばれいしょの塊茎部の分析から、で構成されていると推測され、この一部はの抱合体であると考えられた。(1999年)	Rhone-Poulenc Agri. (英)	運命- 65
運命-6	土壌中運命 (好氣的土壌中運命)	埴壤土 好気条件 20℃	CP標識体/NP標識体及び ^[13C] 標識体 CP標識体及びNP標識体を、それぞれ別個に1600 g (a. i.) / ha の薬量で土壌に処理した。	本試験条件下において、は速やかに代謝された。 処理放熱能に対しての割合で生成した主要代謝物は及びであった。 また処理放熱能に対しての割合で生成した代謝物は、及びであった。 土壌代謝試験におけるフェンアミドンの平均 DT50 は8.4日、平均 DT90は34.2日であった。(1999年)	Rhone-Poulenc Agri. (英)	運命- 80

資料 No.	試験の種類	供試動植物	投与方法 ・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																				
運命-7	水中運命 (加水分解)	pH 4, 5, 7及び9 の各緩衝液	CP標識体 設定濃度 : 0.389mg/ 緩衝液 ℓ 温度 : 24.8～ 25.0℃	各pHにおけるフェンアミドン半減期は、次の とおりであった。 <table border="1"><thead><tr><th>pH</th><th>半減期 (日)</th></tr></thead><tbody><tr><td>4</td><td>41.7</td></tr><tr><td>5</td><td>221.8</td></tr><tr><td>7</td><td>411.0</td></tr><tr><td>9</td><td>27.6</td></tr></tbody></table> 各pHにおいて、処理放射能に対して の割合で生成した加水分解物は次のとおりで あった。 <table border="1"><thead><tr><th>pH</th><th>加水分解物</th></tr></thead><tbody><tr><td>4</td><td></td></tr><tr><td>5</td><td>—</td></tr><tr><td>7</td><td>—</td></tr><tr><td>9</td><td>及び</td></tr></tbody></table>	pH	半減期 (日)	4	41.7	5	221.8	7	411.0	9	27.6	pH	加水分解物	4		5	—	7	—	9	及び	Rhone- Poulenc Agro (仏) Dargoire 研究所 (1998年)	運命- 92
pH	半減期 (日)																									
4	41.7																									
5	221.8																									
7	411.0																									
9	27.6																									
pH	加水分解物																									
4																										
5	—																									
7	—																									
9	及び																									
運命-8	水中運命 (水中光分解)	滅菌リン酸 二水素緩衝液 (pH 7, CH ₃ CN1%含有)	CP標識体 設定濃度 : 3.9μg/ℓ 290～800nm : 720W/m ² キセノン ランプ、 25±1℃	フェンアミドン半減期 <table border="1"><thead><tr><th>一次速度式</th><th>北緯35度(4～6月)</th></tr></thead><tbody><tr><td>25.7時間</td><td>7.79 日</td></tr></tbody></table> 照射区において、処理放射能に対して 生成した分解物は、次のとおりであった。 及び	一次速度式	北緯35度(4～6月)	25.7時間	7.79 日	Rhone- Poulenc Agro (仏) Dargoire 研究所 (1998年)	運命- 98																
一次速度式	北緯35度(4～6月)																									
25.7時間	7.79 日																									
運命-9	水中運命 (水中光分解) (GLP)	滅菌リン酸 二水素緩衝液 (pH 7, CH ₃ CN0.9%含有)	NP標識体 設定濃度 : 3.8μg/ℓ 290～800nm : 720W/m ² キセノン ランプ、 25±1℃	フェンアミドンの半減期 <table border="1"><thead><tr><th>一次速度式</th><th>北緯35度(4～6月)</th></tr></thead><tbody><tr><td>29.5時間</td><td>8.96 日</td></tr></tbody></table> 照射区において、 が認めら れたが、その生成量は処理放射能に対して であった。	一次速度式	北緯35度(4～6月)	29.5時間	8.96 日	Rhone- Poulenc Agro (仏) Dargoire 研究所 (1999年)	運命-104																
一次速度式	北緯35度(4～6月)																									
29.5時間	8.96 日																									

試験結果の概要の内、[]内のアルファベットは代謝物記号を示す

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

資料 No.	試験の種類	供試動植物	投与方法 ・ 処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																									
運命-10	水中光分解 運命 (GLP)	自然(河川)水 (pH 8.5, CH ₃ CNO. 9%含有)	CP標識体 設定濃度 : 3.6 μ g / l	フェンアミドンのDT50 <table><tr><td>一次速度式</td><td>北緯35度(4~6月)</td></tr><tr><td>3.71 日</td><td>18.8 日</td></tr></table> 照射区において、処理放射能に対して 生成した分解物は、次のとおりであった。 ・ 、	一次速度式	北緯35度(4~6月)	3.71 日	18.8 日	Battele AgriFood Ltd. (英) (2002年)	運命-109																					
一次速度式	北緯35度(4~6月)																														
3.71 日	18.8 日																														
環 - 1	土壌吸着性 (GLP)	4種土壌 ・ 軽埴土 ・ 埴埴土 ・ シルト質埴埴土 ・ 砂 土	非標識 フェンアミ ドン 温度 : 25℃ 24時間 振とう	<table><tr><td></td><td>軽埴土</td><td>埴埴土</td><td>シルト質 埴埴土</td><td>砂 土</td></tr><tr><td>有機炭素含有率 (OC %)</td><td>2.97</td><td>2.13</td><td>2.25</td><td>0.96</td></tr><tr><td>吸着指数(1/n)</td><td>0.984</td><td>0.971</td><td>0.924</td><td>0.990</td></tr><tr><td>土壌吸着係数 (K)</td><td>24.0</td><td>6.26</td><td>6.27</td><td>2.73</td></tr><tr><td>有機炭素吸着 係数 (Koc')</td><td>808</td><td>294</td><td>279</td><td>284</td></tr></table>		軽埴土	埴埴土	シルト質 埴埴土	砂 土	有機炭素含有率 (OC %)	2.97	2.13	2.25	0.96	吸着指数(1/n)	0.984	0.971	0.924	0.990	土壌吸着係数 (K)	24.0	6.26	6.27	2.73	有機炭素吸着 係数 (Koc')	808	294	279	284	化学分析 コンサル タント (2000年)	運命-115
	軽埴土	埴埴土	シルト質 埴埴土	砂 土																											
有機炭素含有率 (OC %)	2.97	2.13	2.25	0.96																											
吸着指数(1/n)	0.984	0.971	0.924	0.990																											
土壌吸着係数 (K)	24.0	6.26	6.27	2.73																											
有機炭素吸着 係数 (Koc')	808	294	279	284																											
環 - 2	代謝分解物 のキラリテ ィーの検討	生体内運命試験 (資料No. 運命-1~ 2, 運命-4~6)、加水分解運命 (資料 No. 運命-7) 及び水中光分解運命試験 (資料No. 運命-8) から得られた代謝 分解物について、そのキラリティーを 検討した。		検討した代謝分解物は全てS-鏡像体 であった。	Rhone- Poulenc Agri. (英) (1999年)	運命-118																									
環 - 3	(のS鏡像 体)のエー ジ ング土壌に おける 脱着性	国外の土壌 4種類 米国土壌 (シルト質埴土 及び 砂土) 英国土壌 (埴埴土 及び 埴土)	14C-標識	有機炭素脱着係数 (Koc des, 各土壌の平均値) <table><tr><td></td><td>0 日間</td><td>3 日間</td><td>10日間</td></tr><tr><td></td><td>エ-ジ-ソグ</td><td>エ-ジ-ソグ</td><td>エ-ジ-ソグ</td></tr><tr><td>米 国 シ ル ト 質 埴 土 砂 土</td><td rowspan="2">21</td><td rowspan="2">47</td><td rowspan="2">73</td></tr><tr><td>英 国 埴 土 埴 埴 土</td></tr></table>		0 日間	3 日間	10日間		エ-ジ-ソグ	エ-ジ-ソグ	エ-ジ-ソグ	米 国 シ ル ト 質 埴 土 砂 土	21	47	73	英 国 埴 土 埴 埴 土	Rhone- Poulenc Agri. (英) (1999年)	運命-121												
	0 日間	3 日間	10日間																												
	エ-ジ-ソグ	エ-ジ-ソグ	エ-ジ-ソグ																												
米 国 シ ル ト 質 埴 土 砂 土	21	47	73																												
英 国 埴 土 埴 埴 土																															

試験結果の概要の内、[]内のアルファベットは代謝物記号を示す

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

資料 No.	試験の種類	供試動植物	投与方法 ・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
環 - 4	親化合物フェンアミドン及びその分解物の土壌中消失試験	イタリア圃場 フランス圃場 ドイツ圃場 英国圃場	製剤 489 g/ℓ [1600 g (a. i.)/ha]	作土層以下(30cm以下)に、フェンアミドン及びその代謝分解物()の鉛直浸透は認められなかった。	Rhone-Poulenc Agro (仏) Dargoire 研究所 (1999年)	運命-126
環 - 5	土壌表面上の光分解	砂壤土	CP標識体 1500 g (a. i.)/ha	光照射区において、処理放射能の生成した分解物は、 であった。	Rhone-Poulenc Agri. (英) (1999年)	運命-133

試験実施機関

Rhone-Poulenc Agro Sophia Antipolis 研究所 :

Rhone-Poulenc Agro Sophia Antipolis 研究所
355, rue Dostoievski, BP153F-06903 Sophia Antipolis Cedex
フランス

RCC

: RCC Ltd
Environmental Chemistry & Pharmanalytics Division
CH-4452 Itingen
スイス

Rhone-Poulenc Agri.
(Battele AgriFood Ltd.)

: Rhone-Poulenc Agriculture Ongar 研究所
Fyfield Road, Ongar, Essex, CM5 0HW
英 国
(現在の名称は、Battele AgriFood Ltd.)

Rhone-Poulenc Agro Dargoire 研究所 : Rhone-Poulenc Agro Dargoire 研究所
14/20, rue Pierre baizet, 69009 Lyon
フランス

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

代謝物一覧表（続き）

記号	由 来	名 称 (略称)	化 学 名	構 造 式

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

代謝物一覧表（続き）

記号	由 来	名称(略称)	化 学 名	構 造 式

1. 動物体内運命に関する試験

¹⁴C 標識フェンアミドンを用いたラットにおける代謝試験（吸収、分布、代謝及び排泄）
（資料 No. 運命-1）

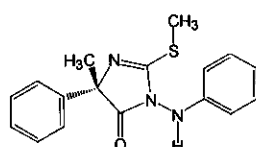
試験機関：Rhône-Poulenc Agro(仏) Sophia Antipolis 研究所
報告書作成年：1999年

供試化合物：

非標識フェンアミドン（以下、非標識体とする）：

化学名：(S)-1-アニリノ-4-メチル-2-メチルチオ-4-フェニルイミダゾリン
-5-オン（IUPAC）

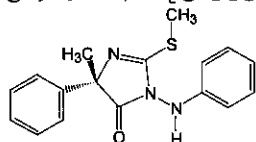
構造式：



，純度： % 以上

放射性炭素同位体標識フェンアミドン：次の二種類を供試した。

C-フェニル-[U-¹⁴C]フェンアミドン



*：標識位置

放射化学的純度：

バッチ CFQ 9085： %（HPLC）

バッチ CFQ10015： %（HPLC）

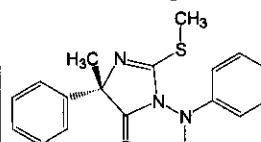
比放射能：

バッチ CFQ 9085： GBq/mmol

バッチ CFQ10015： GBq/mmol

以下、CP 標識体とする。

N-フェニル-[U-¹⁴C]フェンアミドン



*：標識位置

放射化学的純度：

バッチ CFQ9086： %（HPLC）

比放射能：

バッチ CFQ9086： GBq/mmol

以下、NP 標識体とする。

標識位置設定理由：

供試動物：Sprague-Dawley ラット雌雄、体重範囲140～330 g

投与液の調製：

CP 標識体投与液：CP 標識体を、非標識体で混合希釈し、メチルセルロース水溶液（0.75%）中で懸濁させてラットに強制経口投与した。

NP 標識体投与液：NP 標識体を、CP 標識体投与液と同様に調製してラットに強制経口投与した。

試験項目及び用量：

本代謝試験では、ADME 試験（試験Ⅰ）、血中動態試験（試験Ⅱ、報告書では血中カイネティックス試験表示）、組織内分布・消長試験（試験Ⅲ、報告書では組織カイネティックス試験と表示）及び胆汁排泄試験（試験Ⅳ、報告書では胆汁カイネティックス試験と表紙）の計4種類の試験を行った。

本動物代謝試験で実施した各試験の試験群及び用量を下表にまとめた。（なお、試験Ⅰ～Ⅳの番号は本報告書では使用されていないが、申請者が本抄録中で便宜的に使用する。）

各試験の試験群及び用量

試験	試験	投与液の種類	試験群	試験群当り動物数	CP 標識体の用量 (mg/kg)	NP 標識体の用量 (mg/kg)
I	吸収、分布、代謝及び排泄試験 (ADME 試験)	CP 標識体	高用量 単回投与	雌雄各 5匹	300	
			低用量 単回投与		3	
			低用量反復投与		3	
		NP 標識体	低用量 単回投与			3
			低用量 反復投与			3
II	血中動態試験	CP 標識体	高用量 単回投与	雌雄各 5匹	300	
			低用量 単回投与		3	
		NP 標識体	低用量 単回投与			3
III	組織内分布・消長試験	CP 標識体	高用量 単回投与	雌雄各 16匹	300	
			低用量 単回投与		3	
IV	胆汁排泄試験	CP 標識体	低用量 単回投与	雌雄各 5匹	3	
		NP 標識体	低用量 単回投与			3

投与量設定の根拠：

試験方法

ラットへの投与（試験 I ～ IV）：

単回投与：CP 標識体投与液を、300mg/kg（高用量）又は3mg/kg（低用量）の二用量でそれぞれラットに強制経口投与した。NP 標識体投与液に関しては、3 mg/kg（低用量）の一用量のみをラットに強制経口投与した。

反復投与：非標識体を1日1回14日間反復投与した後、15日目に CP 標識体及び NP 標識体投与液をそれぞれ3mg/kg（低用量）の一用量で単回強制経口投与した。

試料採取：

試験 I（ADME 試験）

投与後7日間（168時間）に渡り、24時間ごとに尿および糞試料を採取した。投与後168時間目にラットを屠殺し、次の組織/臓器を採取した。また屠殺後に、代謝ケージを洗浄してケージ洗浄液を採取した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、脾臓、筋肉、腹部脂肪、卵巣（生殖腺：雌）、精巣（生殖腺：雄）、腸管（消化管）および内容物、胃および内容物、骨および骨髓、副腎、子宮（雌）、膵臓、眼球、甲状腺、ハーパー腺、皮膚および被毛、カーカス、心臓血（心臓血を採取し、遠心分離して血漿を分離した。）

なお、CP 標識投与液を高用量（300mg/kg）で投与した予備試験において、投与後48時間の呼気から放射能が検出されなかったため、本試験では呼気の測定は行わなかった。

試験Ⅱ（血中動態試験）

投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、及び24時間、その後は24時間間隔で最終採血時点として投与後166時間まで、ラットの尾の先端部から血液を採血した。（なお、「CP 標識体－高用量単回投与群」の雌ラットについては、最終採血時点を投与後366時間とした。）

試験Ⅲ（組織内分布・経時的消長試験）

試験Ⅱ（血中動態試験）の各採血時点のうち、最も高い血中濃度を示した時点を T_{max} とし、 T_{max} 時の濃度がそれぞれ $1/2$ ($1/2 T_{max}$)、 $1/4$ ($1/4 T_{max}$) 及び $1/10$ ($1/10 T_{max}$) となると考えられる時点でラットを屠殺した。屠殺したラットから、試験Ⅰ（ADME試験）で採取した組織/臓器（心臓血を除く）を採取した。

試験Ⅳ（胆汁排泄試験）

投与24時間前に胆管にカニューレを挿入したラットから、次の採取時間帯で尿、糞及び胆汁を採取した。

尿：投与後 0～6時間、6～24時間および24～48時間

糞：投与後 0～24時間および24～48時間

胆汁：投与後 0、0～6時間、6～24時間および24～48時間

投与後48時間目にラットを屠殺し、次の組織/臓器を採取した。また屠殺後に代謝ケージを洗浄してケージ洗浄液を採取した。

消化管および内容物、胃および内容物、カーカス

心臓血（心臓血を採取し、遠心分離して血漿を分離した。）

放射能測定（試験Ⅰ～Ⅳ）：

液体試料：尿（試験Ⅰ及びⅣ）、血漿（試験Ⅰ～Ⅳ）、ケージ洗浄液（試験Ⅰ及びⅣ）、糞抽出液（試験Ⅰ及びⅣ）および胆汁（試験Ⅳ）

液体試料には、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（LSC）で放射能を計測した。血液に関しては、一部を秤量して乾燥させた後、燃焼させて放射能を測定した。

固体試料：糞試料（試験Ⅰ及びⅣ）に関しては、アセトニトリル/水 混液による抽出液を液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。糞試料の残渣は燃焼させて放射能を測定した。

試験Ⅰ、Ⅱ及びⅢで採取した組織/臓器試料のうち、「脂肪、精巣、骨および骨髓、脾臓」は細切りした各組織の一部を、「甲状腺、ハーダー腺、卵巣、副腎」は組織全体を燃焼させてLSCで放射能を測定した。

その他の組織/臓器は、ホモジネートした後に、一部をセルロース粉末と共に燃焼させて放射能をLSCで測定した。

なお、血漿分離後の血液試料については、乾燥させた後、燃焼させて放射能を測定した。

代謝物の分離と同定又は推定（試験Ⅰ（ADME試験）および試験Ⅳ（胆汁排泄試験））

試験Ⅰ及び試験Ⅳから得られた「尿試料」、「糞試料のアセトニトリル/水 抽出液」および「胆汁試料」は、試験群、性および採取時点ごとに保存し、ラジオ高速液体クロマトグラフィー（ラジオHPLC）で分析した。

一部の「尿試料」、「糞試料の抽出液」及び「胆汁試料」について、液体クロマトグラフィー/マススペクトロメトリー（LC/MS）で、代謝物の化学構造を同定および推定した。また一部の試料について、酵素分解（ β -グルクロニダーゼ[牛肝および/又は *E. Coli* 由来]およびスルファターゼ）および化学的加水分解（1N HClおよび1N NaOH）を行った。

試験結果

排泄

試験 I (ADME 試験)における投与放射能の経時的排泄パターンを、下表に示した。

試験 I (ADME 試験)における投与放射能の排泄パターン

(数値は投与放射能に対する%, n=5の平均値)

試験群		CP 標識体					NP 標識体				
		投与後	尿試料	糞試料	ケージ	組織内	合計*	尿試料	糞試料	ケージ	組織内
		時間	(累積値)	(累積値)	洗浄液	放射能	(累積値)	(累積値)	(累積値)	洗浄液	放射能
高用量 単回投与 (300 mg/kg)	雄	0~24	4.65	54.54	—	—	59.19				
		0~48	8.65	76.53	—	—	85.18				
		0~72	10.02	82.38	—	—	92.40				
		0~96	10.37	83.35	—	—	93.37				
		0~120	10.48	83.54	—	—	94.02				
		0~144	10.52	83.61	—	—	94.13				
		0~168	10.56	83.65	2.53	0.29	97.02				
	雌	0~24	5.66	72.00	—	—	77.66				
		0~48	10.86	87.95	—	—	98.81				
		0~72	12.39	90.39	—	—	102.78				
		0~96	12.82	90.80	—	—	103.62				
		0~120	12.94	90.92	—	—	103.86				
		0~144	12.98	90.96	—	—	103.94				
		0~168	13.01	90.99	2.47	0.27	106.74				
低用量 単回投与 (3mg/kg)	雄	0~24	6.74	47.84	—	—	54.58	15.99	41.56	—	—
		0~48	10.48	69.90	—	—	80.38	23.48	57.57	—	—
		0~72	11.94	77.70	—	—	89.64	25.57	63.08	—	—
		0~96	12.42	79.82	—	—	92.24	26.22	63.91	—	—
		0~120	12.64	80.44	—	—	93.08	26.44	64.15	—	—
		0~144	12.73	80.61	—	—	93.34	26.54	64.23	—	—
		0~168	12.79	80.69	2.35	0.65	96.47	26.59	64.28	4.09	0.53
	雌	0~24	27.45	30.78	—	—	58.23	26.47	32.53	—	—
		0~48	36.21	47.33	—	—	83.54	36.74	44.80	—	—
		0~72	38.64	50.94	—	—	89.58	39.28	47.85	—	—
		0~96	39.38	51.64	—	—	91.02	39.96	49.08	—	—
		0~120	39.66	51.91	—	—	91.57	40.25	49.40	—	—
		0~144	39.85	52.04	—	—	91.89	40.37	49.48	—	—
		0~168	39.94	52.11	5.68	0.45	98.27	40.45	49.55	5.44	0.62
低用量 反復投与 (3mg/kg)	雄	0~24	6.34	32.91	—	—	39.25	25.91	13.82	—	—
		0~48	9.10	72.35	—	—	81.45	35.48	31.94	—	—
		0~72	10.53	81.35	—	—	91.88	38.72	38.87	—	—
		0~96	11.08	83.84	—	—	94.92	39.86	49.51	—	—
		0~120	11.25	84.44	—	—	95.69	40.28	51.42	—	—
		0~144	11.34	84.60	—	—	95.94	40.48	51.89	—	—
		0~168	11.39	84.68	3.98	0.54	100.59	40.58	52.03	4.68	0.66
	雌	0~24	23.17	44.52	—	—	67.69	33.04	28.94	—	—
		0~48	28.66	56.91	—	—	85.57	41.56	39.45	—	—
		0~72	30.44	59.58	—	—	90.02	44.73	41.68	—	—
		0~96	31.02	60.15	—	—	91.17	45.92	44.08	—	—
		0~120	31.18	60.31	—	—	91.41	46.23	44.54	—	—
		0~144	31.26	60.40	—	—	91.66	46.40	44.65	—	—
		0~168	31.31	60.45	10.49	0.52	102.76	46.49	44.71	7.82	0.65

—: 採取および分析せず。 * : 投与終了後0~144時間の数値は申請者が算出した。

CP 標識体：ADME 試験において、高用量および低用量（単回投与および反復投与）を投与したラットの主排泄経路は共通して糞であった。
投与放射能の糞中／尿中排泄率は、次のとおりであった。

CP 標識体	糞中排泄率		尿中排泄率	
	雄	雌	雄	雌
高用量単回投与群	83.65%	90.99%	10.56%	13.01%
低用量単回投与群	80.69%	52.11%	12.79%	39.94%
低用量反復投与群	84.68%	60.45%	11.39%	31.31%

低用量反復投与群および低用量単回投与群の雌雄では、投与回数によって尿中および糞中排泄率に大きな変動が認められなかった。従って、反復投与（投与回数の増加に伴う）による $[^{14}\text{C}]$ 標識フェンアミドンの代謝の亢進は無いものと考えられる。

NP 標識体：ADME 試験において、低用量で単回投与および反復投与したラットの主排泄経路に、性差が認められた。
雄では、単回及び反復投与群とも主要排泄経路は糞であった。一方、雌において、糞中及び尿中に同程度排泄された。
投与放射能の糞中／尿中排泄率は、次のとおりであった。

NP 標識体	糞中排泄率		尿中排泄率	
	雄	雌	雄	雌
低用量単回投与群	64.28%	49.55%	26.59%	40.45%
低用量反復投与群	52.03%	44.71%	40.58%	46.49%

単回投与と比較して、反復投与した場合、雄の尿中排泄率が変化（増加）した。単回投与された雄の尿中排泄率は26.59%、反復投与された雄の尿中排泄率は40.58%であった。一方、雌の尿中排泄率は投与回数によって変化しなかった（単回投与：40.45%、反復投与：46.49%）。

なお、CP 標識体または NP 標識体を単回投与（高用量および低用量）したラット雌雄では、投与後48時間で投与放射能の約80%が排出された。このことから、フェンアミドンの排泄は比較的早いと考えられる。また、CP 標識体または NP 標識体を反復投与したラット雌雄では、投与終了後48時間以内に雄で約70～80%（CP 標識体：81.45%、NP 標識体：67.42%）、雌で約80～85%（CP 標識体：85.57%、NP 標識体：81.01%）が排出された。従って、反復投与による排泄率の低下は無視するか、または極めて僅かであると考えられる。

試験Ⅳ（胆汁排泄試験）：試験Ⅳにおける投与放射能の排泄パターンを、下表に示した。

試験Ⅳ（胆汁排泄試験）における投与放射能の排泄パターン

（数値は投与放射能に対する％[累積値]，n＝5の平均値）

		投 与 後 採 取 時 間 (hour)	尿 試 料	糞 試 料	胆 汁 試 料	ケージ 洗 浄 液	組 織 内 放 射 能	合 計*
CP 標 識 体 低用量単回投与 (3mg/kg)	雄	0～ 6	4.39	—	70.71	—	—	75.10
		0～ 24	9.91	2.73	79.74	—	—	92.38
		0～ 48	10.67	4.11	79.72	1.13	0.68	96.31
	雌	0～ 6	4.46	—	49.64	—	—	54.10
		0～ 24	10.75	0.21	68.05	—	—	79.10
		0～ 48	11.69	1.08	72.62	1.90	5.37	92.66
NP 標 識 体 低用量単回投与 (3mg/kg)	雄	0～ 6	3.18	—	76.76	—	—	79.94
		0～ 24	6.07	2.46	83.15	—	—	91.68
		0～ 48	6.33	4.46	83.41	0.92	1.01	96.13
	雌	0～ 6	7.04	—	35.95	—	—	42.99
		0～ 24	15.76	0.11	61.01	—	—	76.88
		0～ 48	17.62	1.36	71.30	1.50	5.43	97.21

—：採取および分析せず。 *：投与終了後0～48時間の数値は申請者が算出した。

CP 標識体：投与放射能の尿中排泄率は、雄で10.67%および雌で11.69%であった。雌雄の糞中排泄率は、試験Ⅰ（ADME試験）で得られた結果（CP 標識体 低用量単回投与後の0～48時間：雄 69.90%、雌 47.33%）よりも低く、雄で4.11%、雌で1.08%であった。

一方、胆汁排泄率は雄で79.72%および雌で72.62%であった。これらの結果から、試験Ⅰ（ADME試験）で糞から回収された放射能の大部分は、胆汁排泄によるものと考えられる。

NP 標識体：投与放射能の尿中排泄率は、雄で6.33%および雌で17.62%であり、試験Ⅰ（ADME試験）で認められた尿中排泄率（NP 標識体 低用量単回投与後の0～48時間：雄23.48%、雌 36.74%）を下回った。また雌雄の糞中排泄率も、雄で 4.46%、雌で1.36%であり、試験Ⅰ（ADME試験）で得られた結果（投与後0～48時間、雄：57.57%、雌44.80%）を下回った。

一方、胆汁排泄率は雄で83.41%および雌で71.30%であった。これらの結果から、試験Ⅰ（ADME試験）で糞から回収された放射能の大部分は、胆汁排泄によるものと考えられる。

吸 収

試験Ⅳ（胆汁排泄試験）の結果（表 5）から、フェンアミドンの吸収率を投与後0～48時間における「胆汁中の放射能」＋「尿中放射能」＋「組織内放射能」として、申請者が算出した。

吸収率	雄	雌
低用量(3mg/kg)単回投与（CP標識体）	91.07 %	89.67 %
低用量(3mg/kg)単回投与（NP標識体）	90.75 %	94.35 %

組織内分布

試験Ⅰ（ADME試験）：投与終了後168時間目の、ラット各組織への分布を表 1（残留濃度： $[^{14}\text{C}]$ 標識フェンアミドン μg 当量/g）及び表 2（投与放射能に対する％）に、また組織/血漿比を表 3に示した。

CP 標識体

組織内分布：各投与群に共通して、甲状腺に最も高い組織内濃度が認められた。また血液、肝臓、腎臓、皮膚及び被毛に比較的高い組織内濃度が認められた。

低用量を単回または反復投与した雄において、反復投与時の各組織内濃度が上昇する傾向が認められた。一方、この反復投与時の組織内濃度の上昇は、雌では認められなかった。従って、反復投与後に雄の分布レベルの相対的変化があったものと推察される。

組織/血漿比：各投与群及び雌雄を通じて、甲状腺で最も高い組織/血漿比が認められた。従って、CP 標識体は血漿と比較して甲状腺への親和性を示し、かつ平衡化していると考えられる。
また多くの臓器（特に血液）で、組織/血漿比が1以上となった。

NP 標識体

組織内分布：各投与群を通じて、血液、肝臓、腎臓、脾臓及び甲状腺において、比較的高い放射能が認められたが、組織内濃度はいずれも「 $0.11\mu\text{g}$ 当量/g」以下であった。

組織/血漿比：投与群及び雌雄を通じて、血液で最も高い組織/血漿比が認められた。従って NP 標識フェンアミドンは、血漿と比較して血液への親和性を示し、かつ平衡化していると考えられる。
また多くの臓器（特に肝臓）で、組織/血漿比が1以上となった。

表 1：ラット各組織への分布（投与後168時間目、残留濃度）

ラット組織	[¹⁴ C]標識フェンアミドン μ g 当量/組織 g（各数値は n = 5 の平均値）									
	CP 標識体						NP 標識体			
	高用量単回投与		低用量単回投与		低用量反復投与		低用量単回投与		低用量反復投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝 臓	1.68	1.50	0.04	0.04	0.055	0.047	0.060	0.064	0.10	0.07
腎 臓	0.71	0.81	0.02	0.01	0.032	0.014	0.029	0.022	0.08	0.03
心 臓	0.60	0.90	0.007	0.01	0.008	0.007	0.010	0.013	0.02	0.016
肺	0.82	1.63	0.01	0.01	0.024	0.018	0.013	0.022	0.03	0.03
脳	n. d.	0.12	0.002	0.002	0.004	0.002	0.001	0.002	0.0027	0.002
脾 臓	0.62	1.10	0.01	0.01	0.014	0.015	0.020	0.030	0.05	0.06
筋 肉	n. d.	0.05	0.001	n. d.	0.001	n. d.	n. d.	0.001	0.004	0.003
脂 肪	n. d.	0.15	0.01	0.003	0.009	0.003	0.001	0.002	0.007	0.004
生 殖 腺 (雄：精巣) (雌：卵巣)	n. d.	0.12	0.001	0.01	0.004	0.005	0.0003	0.003	0.003	0.007
腸及び内容物	0.46	0.50	0.01	0.01	0.013	0.007	0.006	0.010	0.03	0.010
骨及び骨髓	0.08	0.15	0.003	0.004	0.005	0.003	0.004	0.006	0.007	0.005
副 腎	n. d.	n. d.	0.01	0.01	0.011	n. d.	n. d.	0.009	0.014	0.012
カ ー カ ス	0.47	0.58	0.01	0.01	0.011	0.010	0.006	0.007	0.009	0.009
血 液	2.68	5.01	0.03	0.05	0.061	0.043	0.070	0.085	0.11	0.10
血 漿	0.25	0.40	0.005	0.005	0.009	0.005	0.001	0.002	0.008	0.006
皮膚及び被毛	0.91	1.12	0.03	0.02	0.026	0.022	0.014	0.027	0.02	0.03
子 宮	/	0.36	/	0.005	/	0.005	/	0.004	/	0.005
眼	n. d.	n. d.	0.004	0.004	0.003	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ハ ー ダ ー 腺	0.25	0.19	0.01	0.01	0.022	0.006	0.003	0.004	0.006	0.005
膵 臓	0.10	0.31	0.002	0.004	0.006	0.003	0.003	0.004	0.007	0.005
甲 状 腺	26.45	28.17	2.30	2.23	4.73	2.22	n. d.	0.010	0.07	0.06
胃及び内容物	n. d.	0.04	n. d.	n. d.	0.001	0.001	0.001	0.001	0.003	0.002

n. d. : 検出限界以下

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

表 2：ラット各組織への分布（投与終了後168時間目、投与放射能に対する％）

ラット組織	投与放射能に対する％（各数値はn＝5の平均値）									
	CP 標識体						NP 標識体			
	高用量単回投与		低用量単回投与		低用量反復投与		低用量単回投与		低用量反復投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝 臓	0.04	0.028	0.08	0.07	0.083	0.076	0.132	0.119	0.14	0.12
腎 臓	0.003	0.003	0.006	0.004	0.008	0.004	0.011	0.007	0.02	0.01
心 臓	0.001	0.001	0.001	0.002	0.0010	0.0009	0.002	0.0022	0.003	0.002
肺	0.002	0.004	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.005	0.005	0.005
脳	n. a.	0.0004	0.001	0.001	0.0009	0.0008	0.0004	0.0008	0.0005	0.0007
脾 臓	0.0008	0.0010	0.001	0.001	0.0009	0.0014	0.002	0.003	0.003	0.004
筋 肉	n. a.	0.0004	0.0004	n. a.	0.001	n. a.	n. a.	0.001	0.002	0.002
脂 肪	n. a.	0.0001	0.0001	0.0003	0.0004	0.0003	0.0002	0.0002	0.0004	0.0004
生 殖 腺 (雄：精巣) (雌：卵巣)	n. a.	0.00003	0.0004	0.0002	0.0020	0.0001	0.0002	0.0001	0.0020	0.0001
腸及び内容物	0.02	0.02	0.04	0.03	0.030	0.025	0.025	0.034	0.06	0.03
骨及び骨髓	0.0003	0.0005	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.0018	0.002	0.002
副 腎	n. a.	0.0002	0.0002	0.0001	0.0001	n. a.	n. a.	0.001	0.0001	0.0002
カ ー カ ス	0.11	0.12	0.23	0.16	0.188	0.215	0.141	0.160	0.17	0.19
血 液	0.04	0.02	0.04	0.05	0.050	0.049	0.086	0.100	0.10	0.09
血 漿	0.0013	0.0006	0.002	0.002	0.002	0.002	0.0004	0.001	0.002	0.002
皮膚及び被毛	0.07	0.07	0.24	0.12	0.154	0.135	0.121	0.188	0.15	0.19
子 宮	/	0.0004	/	0.0004	/	0.0005	/	0.0004	/	0.0005
眼	n. a.	n. a.	0.0002	0.0002	0.0001	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
ハーダー腺	0.0001	0.0001	0.0006	0.0003	0.0009	0.0003	0.00015	0.0002	0.0002	0.0002
膵 臓	0.0001	0.0004	0.0002	0.0004	0.0004	0.0003	0.0004	0.0006	0.0004	0.0005
甲 状 腺	0.001	0.001	0.008	0.007	0.01	0.006	n. a.	0.00004	0.00015	0.00012
胃及び内容物	n. a.	0.0003	n. a.	n. a.	0.001	0.001	0.001	0.001	0.003	0.002
合 計	0.29	0.27	0.65	0.45	0.54	0.52	0.53	0.62	0.66	0.65

n. a. : 検出限界以下のため、算出不可能

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

表 3：ADME 試験における組織/血漿比（投与終了後168時間目）

ラット組織	組織/血漿比（各数値は n = 5 の平均値）									
	CP 標識体						NP 標識体			
	高用量単回投与		低用量単回投与		低用量反復投与		低用量単回投与		低用量反復投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝 臓	7.20	4.67	8.34	8.03	6.92	10.94	29.30	27.38	14.14	15.02
腎 臓	2.96	2.32	3.97	2.50	3.90	3.20	15.90	9.95	11.09	6.37
心 臓	2.50	2.47	1.55	1.94	0.96	1.43	6.44	5.73	3.33	3.19
肺	3.64	4.66	2.57	2.89	2.75	4.04	6.78	10.02	3.94	5.21
脳	n. a.	0.30	0.49	0.40	0.46	0.55	1.05	0.86	0.38	0.42
脾 臓	2.68	2.96	2.24	2.16	1.67	3.46	10.44	13.07	6.49	11.34
筋 肉	n. a.	0.05	0.31	n. a.	0.29	n. a.	n. a.	1.43	0.52	0.57
脂 肪	n. a.	0.30	2.53	0.63	0.89	0.61	1.32	1.09	0.83	0.81
生殖腺 (雄：精巣) (雌：卵巣)	n. a.	0.14	0.30	1.95	0.45	1.58	0.32	3.29	0.42	1.31
腸及び内容物	1.95	1.45	1.95	1.88	1.42	1.67	3.24	4.87	3.33	2.01
骨及び骨髓	0.30	0.34	0.77	0.69	0.56	0.61	2.61	2.62	1.02	1.02
副 腎	n. a.	n. a.	3.43	3.74	1.34	n. a.	n. a.	4.42	1.93	2.20
カーカス	2.02	1.79	2.32	1.53	1.29	2.23	2.50	3.11	1.27	1.68
血 液	11.74	13.95	7.61	10.62	7.94	9.73	34.94	38.78	14.61	18.18
皮膚及び被毛	4.02	3.42	6.65	3.99	3.17	4.86	7.17	11.73	3.39	6.00
子 宮	/	1.07	/	0.89	/	1.22	/	1.75	/	1.02
眼	n. a.	n. a.	0.93	0.78	0.29	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
ハーダー腺	0.95	0.48	2.35	1.24	2.62	1.26	1.71	2.08	0.88	0.98
膵 臓	0.40	0.74	0.47	0.67	0.67	0.75	1.71	1.83	0.94	0.92
甲 状 腺	105.29	83.51	494.01	394.79	523.51	467.88	n. a.	16.47	10.71	15.24
胃及び内容物	n. a.	0.11	n. a.	n. a.	0.20	0.56	0.82	1.43	0.39	0.43

n. a. : 検出限界以下のため、算出不可能

血 中 動 態

試験Ⅱ（血中動態試験）における、血中濃度の経時的推移を表4に記す。

表 4：血中濃度の経時的推移

投与後 時 間 (hour)	血 中 濃 度 : [14 C]標識フェンアミドン当量 $\mu\text{g}/\text{組織 g}$ (各数値は $n=5$ の平均値)					
	CP 標識体				NP 標識体	
	高用量単回投与		低用量単回投与		低用量単回投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	0.00	0.00	0.000	0.000	0.000	0.000
0.5	1.90	4.30	0.154	0.229	0.230	0.263
1	3.12	5.62	0.155	0.226	0.222	0.227
2	4.43	6.32	0.175	0.235	0.218	0.189
3	6.25	7.79	0.249	0.289	0.338	0.305
4	7.97	9.63	0.270	0.291	0.228	0.232
5	8.75	10.93	0.236	0.271	0.227	0.255
6	9.97	11.84	0.238	0.264	0.199	0.235
8	10.74	14.58	0.233	0.263	0.192	0.222
24	9.43	17.60	0.140	0.162	0.131	0.178
48	6.28	13.26	0.086	0.109	0.119	0.107
72	3.96	10.35	0.067	0.093	0.079	0.092
96	3.03	8.34	0.043	0.064	0.064	0.085
120	2.27	7.03	0.035	0.055	0.057	0.066
144	2.20	5.78	0.026	0.044	0.050	0.059
168	1.54	4.86	0.022	0.037	0.045	0.052
216		3.75				
288		2.29				
336		1.70				

表4の結果を基に、TOPFIT コンピュータープログラムで算出した薬物動力学のパラメーターを次表に示す。

フェンアミドンの 薬 物 動 力 学 的 パ ラ メ ー タ ー	CP 標 識 体				NP 標 識 体		
	高用量単回投与		低用量単回投与		低用量単回投与		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
算出に用いた投与後の最終時点	168 h	168 h	336 h	168 h	168 h	168 h	168 h
最高血中濃度 C _{MAX} (μ g 当量/g)	12.16	17.70	17.70	0.29	0.31	0.34	0.31
最高血中濃度到達時間 T _{MAX} (hour)	14.64	25.68	25.68	4.29	3.71	3.02	2.63
血中濃度半減期 T _{1/2} (hour)	71.98	83.5	103.48	61.50	72.84	109.24	129.60
血中濃度-時間曲線下面積 AUC _{0-n} (μ g 当量・h/g)	775.66	1674.82	2194.36	12.79	16.61	15.37	17.59

C_{MAX} ：最高血中濃度、 T_{MAX} ：最高血中濃度到達時間、 $T_{1/2}$ ：血中濃度半減期

CP 標識体：

雌雄の血中濃度曲線下面積に関して、高用量（300mg/kg）単回投与時と低用量（3mg/kg）単回投与時で性差が認められた。

雌の血中濃度曲線下面積は、高用量投与時で1674.82 μ g 当量・h/g、低用量投与時で16.61 μ g 当量/gであり、投与量に比例して増大した。一方、雄の血中濃度曲線下面積は、高用量投与時で775.66当量 μ g・h/g、低用量投与時で16.61当量 μ g・h/gであり、投与量に比例しなかった。

従って、高用量投与した雄では、CP 標識体の吸収が飽和したと考えられる。

NP 標識体（低用量単回投与）

NP 標識体を低用量単回投与した場合に、薬物動学的パラメーターに雌雄間の差は認められなかった。

組織内分布・経時的消長

試験Ⅲ（組織内分布・経時的消長試験）における各組織内濃度の経時的推移を、表 5（CP 標識体－高用量単回投与群）及び表 6（CP 標識体－低用量単回投与群）に示した。なお試験Ⅱ（血中動態試験）において最も高い濃度が認められた採血時点を第一回目の採取時点（ T_{max} ）とし、その後以下の通り経時的に採取した。

試験Ⅲ（組織内分布・経時的消長試験）における各組織の採取時点	CP 標識体			
	高用量単回投与		低用量単回投与	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} （投与後時間）	8	24	4	4
1/2 T_{max} （投与後時間）	56	94	25.5	32
1/4 T_{max} （投与後時間）	104	168	72	96
1/10 T_{max} （投与後時間）	200	292	114	168
表4：最も高い血中濃度が認められた時点（hour）	8	24	4	4

結果を、表 5（CP 標識体－高用量単回投与群）及び表 6（CP 標識体－低用量単回投与群）に示す。

高用量単回投与群（表 5）：組織内残留は、経時的に減少した。最終時点（雄：投与後200時間、雌：投与後292時間）における組織内残留は、投与放射能に対して雄：0.28%、雌：0.26%と低く、雌雄間に差は認められなかった。

投与後8時間（雄）及び24時間（雌）において、高い組織内残留濃度が認められた組織は、「腸及び内容物」、「胃及び内容物」及び「甲状腺」であった。

低用量単回投与群（表 6）：組織内残留は、高用量単回投与群と同様に、経時的に減少した。最終時点（雄：投与後144時間、雌：投与後168時間）における組織内残留は、投与放射能に対して雄：0.69%、雌：0.72%と低く、雌雄間に差は認められなかった。

投与後4時間（雄）及び24時間（雌）において、高い組織内残留濃度が認められた組織は、「腸及び内容物」及び「胃及び内容物」であった。また同時点において、比較的高い組織内残留が認められた組織は、雌雄とも「甲状腺」、「血液」、「肝臓」、「腎臓」、「脂肪」、「脾臓」及び「子宮（雌のみ）」であった。

試験Ⅲの結果（組織内分布・経時的消長：表 5及び表 6）及び試験Ⅱ（血中動態試験）の結果から、（各臓器および組織における）[14C]標識フェニアミドン及びその代謝物の吸収は高いが、緩やかに排出されるものと考えられた。

表 5：ラット各組織内濃度の経時的消長（CP 標識体－高用量単回投与群）

表の上段は「 $[^{14}\text{C}]$ 標識フェンアミドン μg 当量/ g ：略称 $\mu\text{g}/\text{g}$ 」を、下段は「投与放射能に対する%：略称：%」を示す。

ラット組織		CP 標識体－高用量単回投与群 (n=5の平均値)							
		雄（投与後採取時点）				雌（投与後採取時点）			
		8 h	56 h	104 h	200 h	24 h	94 h	168 h	292 h
肝 臓	$\mu\text{g}/\text{g}$	38.85	6.43	2.60	1.01	15.29	2.74	1.08	0.40
	%	0.65	0.12	0.05	0.02	0.33	0.06	0.02	0.01
腎 臓	$\mu\text{g}/\text{g}$	12.30	2.69	1.03	0.47	7.76	1.22	0.60	0.32
	%	0.04	0.01	0.004	0.002	0.03	0.004	0.002	0.001
心 臓	$\mu\text{g}/\text{g}$	4.35	0.91	0.37	0.26	2.74	1.56	0.43	0.23
	%	0.01	0.001	0.0006	0.001	0.005	0.003	0.001	0.0004
肺	$\mu\text{g}/\text{g}$	5.70	1.49	0.75	0.34	6.67	2.40	1.04	0.46
	%	0.01	0.004	0.002	0.001	0.01	0.006	0.003	0.001
脳	$\mu\text{g}/\text{g}$	1.87	0.33	0.04	n. d.	0.70	0.19	n. d.	n. d.
	%	0.006	0.001	0.0001	n. a.	0.003	0.001	n. a.	n. a.
脾 臓	$\mu\text{g}/\text{g}$	4.18	1.11	0.61	0.18	4.08	1.68	1.14	0.54
	%	0.004	0.001	0.001	0.002	0.004	0.002	0.001	0.0007
膵 臓	$\mu\text{g}/\text{g}$	13.23	0.80	n. d.	n. d.	5.36	0.34	0.13	0.04
	%	0.02	0.001	n. a.	n. a.	0.007	0.0004	0.0002	0.0001
筋 肉	$\mu\text{g}/\text{g}$	2.72	0.39	n. d.	n. d.	1.11	0.07	n. d.	n. d.
	%	0.02	0.002	n. a.	n. a.	0.01	0.001	n. a.	n. a.
脂 肪	$\mu\text{g}/\text{g}$	16.72	0.64	0.05	n. d.	4.12	0.20	n. d.	n. d.
	%	0.010	0.0004	0.0001	n. a.	0.004	0.0003	n. a.	n. a.
生殖腺 (雄：精巣) (雌：卵巢)	$\mu\text{g}/\text{g}$	3.76	0.45	n. d.	n. d.	4.12	0.17	n. d.	n. d.
	%	0.02	0.003	n. a.	n. a.	0.001	0.0001	n. a.	n. a.
胃及び 内容物	$\mu\text{g}/\text{g}$	257.84	1.34	0.18	0.21	1.20	0.52	0.08	0.07
	%	3.09	0.012	0.002	0.002	0.01	0.006	0.0004	0.0004
腸及び 内容物	$\mu\text{g}/\text{g}$	2314.37	47.99	2.65	0.66	408.61	8.98	1.95	0.40
	%	83.35	1.98	0.11	0.03	16.23	0.37	0.08	0.02
骨及び 骨 髄	$\mu\text{g}/\text{g}$	1.98	0.45	0.18	n. d.	1.30	0.35	0.15	n. d.
	%	0.004	0.001	0.0005	n. a.	0.004	0.0007	0.0004	n. a.
皮膚及び 被 毛	$\mu\text{g}/\text{g}$	4.73	2.86	0.90	0.93	4.74	3.53	1.76	1.06
	%	0.31	0.20	0.07	0.09	0.33	0.28	0.15	0.10
副 腎	$\mu\text{g}/\text{g}$	5.99	0.28	n. d.	n. d.	3.23	0.61	n. d.	n. d.
	%	0.001	0.00003	n. a.	n. a.	0.0005	0.0001	n. a.	n. a.
子 宮	$\mu\text{g}/\text{g}$					6.27	0.42	n. d.	n. d.
	%					0.005	0.0004	n. a.	n. a.
血 液	$\mu\text{g}/\text{g}$	8.10	4.55	2.68	1.41	16.57	8.35	4.40	1.98
	%	0.08	0.05	0.03	0.02	0.19	0.10	0.08	0.02
血 漿	$\mu\text{g}/\text{g}$	5.64	1.07	0.30	n. d.	3.52	0.42	0.07	n. d.
	%	0.02	0.004	0.0010	n. a.	0.01	0.002	0.0005	n. a.
甲状腺	$\mu\text{g}/\text{g}$	56.97	133.44	64.07	36.29	53.78	52.72	36.85	16.82
	%	0.002	0.005	0.002	0.001	0.002	0.0017	0.001	0.0005
カーカス	$\mu\text{g}/\text{g}$	32.57	1.24	0.62	0.40	3.46	0.96	0.57	0.43
	%	6.18	0.27	0.14	0.11	0.82	0.25	0.16	0.12
眼	$\mu\text{g}/\text{g}$	1.71	0.33	n. d.	n. d.	1.03	0.06	n. d.	n. d.
	%	0.001	0.0002	n. a.	n. a.	0.0006	0.00004	n. a.	n. a.
ハーダ ー 腺	$\mu\text{g}/\text{g}$	3.80	1.00	0.85	n. d.	1.82	0.52	n. d.	n. d.
	%	0.002	0.0006	0.0005	n. a.	0.001	0.0003	n. a.	n. a.
% 合計		93.82	2.68	0.41	0.28	18.01	1.08	0.49	0.26

n. d. : 検出限界以下, n. a. : 検出限界以下のため、算出不可能

表 6：ラット各組織内濃度の経時的消長（CP 標識体－低用量単回投与群）

表の上段は「 $[^{14}\text{C}]$ 標識フェンアミドン μg 当量/ g ：略称 $\mu\text{g}/\text{g}$ 」を、下段は「投与放射能に対する%：略称：%」を示す。

ラット組織		CP 標識体－低用量単回投与群							
		雄（投与後採取時点）				雌（投与後採取時点）			
		4 h	25.5 h	72 h	144 h	4 h	32 h	96 h	168 h
肝 臓	$\mu\text{g}/\text{g}$	2.41	0.32	0.11	0.04	1.01	0.25	0.07	0.04
	%	3.36	0.88	0.27	0.12	1.61	0.49	0.16	0.08
腎 臓	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.58	0.19	0.06	0.02	0.44	0.13	0.02	0.01
	%	0.17	0.07	0.02	0.01	0.14	0.04	0.01	0.003
心 臓	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.16	0.04	0.01	0.005	0.13	0.03	0.01	0.006
	%	0.02	0.01	0.003	0.001	0.02	0.005	0.002	0.001
肺	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.26	0.07	0.02	0.01	0.24	0.06	0.02	0.01
	%	0.05	0.02	0.005	0.003	0.05	0.01	0.005	0.003
脳	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.06	0.02	0.005	0.002	0.05	0.01	0.002	0.002
	%	0.02	0.006	0.002	0.001	0.02	0.004	0.001	0.001
脾 臓	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.15	0.05	0.02	0.01	0.14	0.03	0.02	0.01
	%	0.01	0.005	0.002	0.001	0.02	0.003	0.003	0.001
膵 臓	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.44	0.09	0.01	0.003	0.34	0.03	0.005	0.002
	%	0.04	0.01	0.001	0.0004	0.03	0.003	0.0005	0.0003
筋 肉	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.09	0.02	0.005	0.002	0.20	0.02	0.003	n. d.
	%	0.06	0.02	0.004	0.001	0.17	0.01	0.003	n. a.
脂 肪	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.32	0.04	0.006	0.002	0.51	0.02	0.003	n. d.
	%	0.04	0.004	0.001	0.0004	0.12	0.003	0.0003	n. a.
生殖腺 (雄：精巣) (雌：卵巣)	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.12	0.03	0.005	0.002	0.24	0.03	0.008	n. d.
	%	0.06	0.01	0.002	0.001	0.006	0.001	0.0002	n. a.
胃及び 内容物	$\mu\text{g}/\text{g}$	9.65	0.03	0.04	0.005	1.32	0.03	0.02	0.003
	%	4.69	0.04	0.09	0.008	1.87	0.03	0.02	0.004
腸及び 内容物	$\mu\text{g}/\text{g}$	36.93	4.81	0.38	0.03	22.98	3.05	0.13	0.03
	%	92.03	20.80	1.78	0.13	82.63	12.41	0.55	0.14
骨及び 骨 髄	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.07	0.02	0.01	0.004	0.06	0.01	0.003	0.002
	%	0.02	0.006	0.002	0.001	0.02	0.003	0.001	0.001
皮膚及び 被 毛	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.14	0.05	0.02	0.01	0.17	0.11	0.10	0.03
	%	1.04	0.37	0.17	0.13	1.13	0.85	0.81	0.24
副 腎	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.22	0.05	0.01	0.003	0.18	0.03	0.01	n. d.
	%	0.002	0.0006	0.0002	0.00003	0.003	0.0005	0.0001	n. a.
子 宮	$\mu\text{g}/\text{g}$					0.49	0.04	0.01	0.003
	%					0.04	0.003	0.0004	0.0003
血 液	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.31	0.12	0.06	0.05	0.26	0.12	0.07	0.04
	%	0.36	0.13	0.09	0.07	0.36	0.15	0.09	0.04
血 漿	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.33	0.07	0.01	0.004	0.21	0.04	0.01	0.003
	%	0.13	0.03	0.01	0.003	0.10	0.02	0.003	0.001
甲状腺	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.62	4.73	3.37	2.10	0.35	2.10	1.42	1.60
	%	0.002	0.02	0.01	0.007	0.001	0.01	0.005	0.005
カーカス	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.15	0.06	0.01	0.01	0.20	0.04	0.01	0.01
	%	3.21	1.40	0.31	0.20	4.45	1.04	0.28	0.20
眼	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.06	0.02	0.004	0.001	0.06	0.01	0.01	n. d.
	%	0.003	0.001	0.0002	0.0001	0.003	0.0006	0.0004	n. a.
ハーダ ー 腺	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.15	0.05	0.02	0.01	0.12	0.03	0.07	0.001
	%	0.01	0.003	0.001	0.0006	0.01	0.002	0.004	0.002
% 合計		105.34	23.81	2.76	0.69	92.81	15.09	1.95	0.72

n. d.：検出限界以下， n. a.：検出限界以下のため、算出不可能

代謝

試験群、性および採取時点ごとに保存しておいた「尿試料」、「糞試料のアセトニトリル/水抽出液」および「胆汁試料」を、ラジオ HPLC で分析した。その結果、「尿試料」から計22画分、「糞試料抽出液」から計24画分、「胆汁試料」から計22画分からなる放射性成分が認められた。従って、ラットに経口投与した [^{14}C] 標識フェンアミドンは、広範に代謝されるものと考えられた。

尿、糞及び胆汁中に検出された各放射性成分の画分について、極性の高いものから順に次のとおり成分番号を付けた。

	尿 (Urine)	糞 (Faeces)	胆汁 (Bile)
成分番号	UMET 1～16, 19～24	FMET/ 1～24	BMET 1～17, 19, 21～24

ラジオ HPLC で分析した尿/糞/胆汁試料中の放射性成分の投与放射能に対する割合 (%) 及びその同定/構造推定について、尿試料/糞試料/胆汁試料の順に以下に示す。

1. 尿試料中の放射性成分及びその同定

尿試料中放射性成分の投与放射能に対する割合 (%) を、表 7 に示した。

表 7: 尿試料中放射性成分の投与放射能に対する割合 (%)

放射 性 成分画分 番 号	CP 標識体						NP 標識体			
	高用量単回		低用量単回		低用量反復		低用量単回		低用量反復	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	(投与後 0 ～ 120 h)		(投与後 0 ～ 120 h)		(投与後 0 ～ 144 h)		(投与後 0 ～ 120 h)		(投与後 0 ～ 120 h)	
UMET 1										
UMET 2										
UMET 3										
UMET 4										
UMET 5										
UMET 6										
UMET 7										
UMET 8										
UMET 9										
UMET10										
UMET10bis										
UMET11										
UMET12										
UMET13										
UMET14										
UMET15										
UMET16										
UMET19										
UMET20										
UMET21										
UMET22										
UMET23										
UMET24										
合 計										

n. d. : 検出限界以下

その他にも放射性成分画分が検出されたが、いずれも痕跡量であった。

未変化の親化合物フェンアミドンに一致した画分は、CP 標識体－高用量単回投与群の雌雄の UMET 24のみであった。

グルクロニダーゼ、スルファターゼによる酵素加水分解及び化学的加水分解の結果、極性画分の性質について次のように推察した。

CP 標識体投与群		NP 標識体投与群	
放射性画分	推察結果	放射性画分	推察結果
UMET 1+2, UMET 3 及び UMET 7	のグルクロン酸抱合体	UMET 1+2	の硫酸抱合体
		UMET 3	のグルクロン酸抱合体
UMET 7	のグルクロン酸抱合体	UMET 7	のグルクロン酸抱合体

また加水分解試験において、CP 標識体投与群の尿試料から及び
のグルクロン酸抱合体が検出された。

構造同定の結果、尿中放射性画分は次のように同定/推定された。

UMET 7 = 2種類の画分 a 及び b からなる混合物 画分 a : が存在すると推定された。 画分 b : 又は の が存在すると推定された。	
UMET 10 = 次の構造 が考えられた。 (NP 標識体投与群のみ)	
UMET 13 = と同定。	
UMET 15 = と同定。	
UMET 21 = と同定。	
UMET 24 = 未変化の親化合物フェンアミドン[代謝物記号 A]と同定 (但し、CP 標識体高用量単回投与群のみ)。 その他は と同定。	

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

尿中放射性画分について、構造同定/推定された割合を申請者が次の2表にまとめた（表中の数値は、投与放射能に対する割合（％））。

CP 標識体投与群							
尿 中 放 射 性 画 分	構 造	高用量単回		低用量単回		低用量反復	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
		(投与後 0～120 h)		(投与後 0～120 h)		(投与後 0～144 h)	
UMET 1+2+3							
UMET 7							
UMET 13							
UMET 15							
UMET 21							
UMET 24	フェンアミドン[代謝物記号 A]	0.13	0.25				
合 計							

NP 標識体投与群					
尿 中 放 射 性 画 分	構 造	低用量単回		低用量反復	
		雄	雌	雄	雌
		(投与後 0～120 h)		(投与後 0～120 h)	
UMET 1+2					
UMET 3					
UMET 7					
UMET 10					
UMET/13					
UMET/15					
UMET/21					
UMET/24	フェンアミドン [代謝物記号 A]				
合 計					

n. d. : 検出限界以下

2. 糞試料中の放射性成分及びその同定

糞試料中放射性成分の投与放射能に対する割合（％、ラジオ HPLC で分析）を、表 8 に示した。

表 8：糞試料中放射性成分の投与放射能に対する割合（％）

放 射 性 成分画分 番 号	CP 標識体						NP 標識体			
	高用量単回		低用量単回		低用量反復		低用量単回		低用量反復	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	(投与後 0 ～ 120 h)		(投与後 0 ～ 120 h)		(投与後 0 ～ 144 h)		(投与後 0 ～ 120 h)		(投与後 0 ～ 144 h)	
FMET 1										
FMET 2										
FMET 3										
FMET 4										
FMET 5										
FMET 6										
FMET 7										
FMET 8										
FMET 9										
FMET10										
FMET11										
FMET12										
FMET13										
FMET14										
FMET15										
FMET15bis										
FMET16										
FMET17										
FMET18										
FMET19										
FMET20										
FMET21										
FMET22										
FMET23										
FMET23bis										
FMET24										
合 計										

n. d. : 検出限界以下

その他にも放射性成分画分が検出されたが、いずれも痕跡量であった。

グルクロニダーゼ、スルファターゼによる酵素加水分解及び化学的加水分解の結果、極性画分の性質について次のように推察した。

CP 標識体投与群		NP 標識体投与群	
放射性画分	推察結果	放射性画分	推察結果
FMET 1+3	。	FMET 1+3	。

構造同定の結果、糞中放射性画分は次のように同定/推定された。

FMET 7 (CP 標識体投与群のみ) = : 2種類の画分 a 及び b からなる混合物と考えられた。 画分 a については、 と同定された。 画分 b : 次の構造が考えられた。		
FMET 13 = と同定。		
FMET 15 (NP 標識体投与群のみ) = 次の構造 が考えられた。		
FMET 16 = と推定された。		
FMET 21 = と同定。		
FMET 23 (NP 標識体投与群のみ) = 次の構造 が考えられた。		
FMET 24 = フェンアミドン[代謝物記号 A]及び の混合物と同定。存在比率は次のとおりと考えられた。		
	フェンアミドン	
高用量単回投与時	約90%	
低用量反復投与時	約10%	
低用量単回投与時	—	

糞中放射性画分について、構造同定/推定された割合を申請者が次の2表にまとめた（表中の数値は、投与放射能に対する割合（％））。

CP 標識体投与群							
糞 中 放 射 性 画 分	構 造	高用量単回		低用量単回		低用量反復	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
		(投与後 0～120 h)		(投与後 0～120 h)		(投与後 0～144 h)	
FMET 1+3							
FMET 7							
FMET 13							
FMET 16							
FMET 21							
FMET 24	フェンアミドン[代謝物記号 A]	49.92	67.78			0.38	0.63
合 計							

n. d. : 検出限界以下。

NP 標識体投与群					
糞 中 放 射 性 画 分	構 造	低用量単回		低用量反復	
		雄	雌	雄	雌
		(投与後 0～120 h)		(投与後 0～144 h)	
FMET 1+3					
FMET 13					
FMET 15					
FMET 16					
FMET 21					
FMET 23					
FMET 24	フェンアミドン[代謝物記号 A]			0.04	0.52
合 計					

n. d. : 検出限界以下

3. 胆汁試料中の放射性成分及びその同定

胆汁試料中放射性成分の投与放射能に対する割合（％）を、表 9に示した。

表 9：胆汁試料中放射性成分の投与放射能に対する割合（％）

放 射 性 成 分 画 分 番 号	CP 標 識 体		NP 標 識 体	
	低用量単回		低用量単回	
	雄	雌	雄	雌
	(投与後0～48時間)		(投与後0～48時間)	
BMET 1				
BMET 2				
BMET 3				
BMET 4				
BMET 5				
BMET 6				
BMET 7				
BMET 8				
BMET 9				
BMET10				
BMET11				
BMET12				
BMET13				
BMET14				
BMET15				
BMET16				
BMET17				
BMET19				
BMET21				
BMET22				
BMET23				
BMET24				
合 計				

表中の数値は投与後0～48時間の合計値，n. d.：検出限界以下，

グルクロニダーゼ、スルファターゼによる酵素加水分解の結果、極性画分（
，
，
及び
）が消失又は著しく減少し、
画分
，
，
及び
が増加した。
従って、胆汁試料中に抱合体（グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体）が存在しているものと考えられた。

構造同定の結果、胆汁中放射性画分は次のように同定された。

BMET 2 =	の硫酸抱合体と推定された。
BMET 10 =	のグルクロン酸抱合体 及び のグルクロン酸抱合体 の混合物と推定された。
BMET 14 =	と同定。
BMET 19 =	と同定。
BMET 21 =	と同定。
BMET 24 =	と同定。

未変化の親化合物フェンアミドンは、胆汁中から検出されなかった。

以下に胆汁中放射性画分について、構造同定/推定された割合を申請者がまとめた。

放 射 性 成分画分 番 号	構 造	CP 標識体		NP 標識体	
		低用量単回		低用量単回	
		雄	雌	雄	雌
		(投与後 0 ～ 48時間)		(投与後 0 ～ 48時間)	
BMET 2					
BMET 10					
BMET 14					
BMET 19					
BMET 21					
BMET 24					
合 計					

n. d. : 検出限界以下

以上の試験 I (ADME 試験) ～試験 IV (胆汁排泄試験) の結果から、フェンアミドンのラットにおける代謝を要約する。

吸 収

フェンアミドンは比較的良好に吸収されると考えられる。「試験Ⅳ：胆汁排泄試験」の結果から、フェンアミドンの吸収率は約90%と考えられる。

「試験Ⅱ：血中動態試験」において、高用量（300mg/kg）で経口投与した $[^{14}\text{C}]$ 標識フェンアミドン（CP 標識体）の場合、その血中濃度曲線下面積（ $\text{AUC}_{0-\infty}$ ）は、低用量（3mg/kg、CP 標識体）の $\text{AUC}_{0-\infty}$ と用量相関的に比例しなかった。従って高用量投与時のフェンアミドンの吸収は、飽和するものと考えられた。

分 布

「試験Ⅰ：ADME試験」において、フェンアミドンの組織内分布は「甲状腺」、「血液」、「肝臓」および「腎臓」で顕著であった。

「試験Ⅲ：組織内分布・経時的消長試験」において、CP 標識体を高用量及び低用量単回投与したところ、各臓器/組織における放射能残留は経時的に減少した。

代 謝

経口投与した $[^{14}\text{C}]$ 標識フェンアミドン（CP 標識体／NP 標識体）は、雌雄に関係なく比較的良好に吸収され、の反応を受け、広範に代謝される。

フェンアミドンの主要動物代謝物として、

及び

が同定された。

排 泄

ラット体外への $[^{14}\text{C}]$ 標識フェンアミドン（CP 標識体／NP 標識体）の排泄は速やかである。低用量投与時では、投与量の大部分が胆汁排泄された。

「試験Ⅳ：胆汁排泄試験の結果」及び「試験Ⅰ：ADME試験における回収放射能（尿/糞排泄放射能）」の比較から、低用量（3mg/kg）を単回経口投与した場合に糞から回収された放射能の大部分は、胆汁排泄によるものと考えられた。また、胆汁排泄された放射能の一部は再吸収（腸管循環）され、その後尿中に再排泄されると考えられた。

薬物動力学的パラメーター

「試験Ⅱ：血中動態試験」から得られたフェンアミドンの薬物動力学的パラメーターは、以下の通りであった。

フェンアミドンの 薬物動力学的 パラメーター	CP 標識体					NP 標識体	
	高用量単回投与			低用量単回投与		低用量単回投与	
	雄	雌		雄	雌	雄	雌
算出に用いた投与後の最終時点	168 h	168 h	336 h	168 h	168 h	168 h	168 h
最高血中濃度 C _{MAX} (当量 μg/組織g)	12.16	17.70	17.70	0.29	0.31	0.34	0.31
最高血中濃度到達時間 T _{MAX} (hour)	14.64	25.68	25.68	4.29	3.71	3.02	2.63
血中濃度半減期 T _{1/2} (hour)	71.98	83.5	103.48	61.50	72.84	109.24	129.60
血中濃度-時間曲線下面積 AUC _{0-∞} (当量 μg・h/g)	775.66	1674.82	2194.36	12.79	16.61	15.37	17.59

C_{MAX} ：最高血中濃度、 T_{MAX} ：最高血中濃度到達時間、 $T_{1/2}$ ：血中濃度半減期

本試験に基づいた、フェンアミドンの想定動物代謝経路を次頁に記す。

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

ラットにおけるフェンアミドンの(想定)代謝経路

—→ : 直接経路, --→ : 間接経路 (複数の中間体を經由して), [] : 想定代謝物