

IX. 動物、植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表(1)>

資料 No.	試験の種類 及び項目	供試 動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁																								
M-1 GLP	動物におけ る代謝試験 1)尿糞中排泄 2)胆汁中排泄 3)フア-マコネティク ス 4)組織中濃度 5)尿、糞及び 胆汁中代謝 物	SD系 雌雄ラット	¹⁴ C- D2341 10mg/kg (低用量) 1 回経口投与	1)尿糞中排泄 ・排泄は 48h までにほぼ終了 ・総回収率 (0-168h) は 90%以上 ・尿糞中排泄率： <table><tr><td></td><td>雄</td><td>雌</td></tr><tr><td>尿</td><td>24%</td><td>25%</td></tr><tr><td>糞</td><td>66%</td><td>66%</td></tr></table> 2)胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率 (0-72h)：雄 74%、雌 69% ・吸収率は雄 85%、雌 79%と推定 3)フア-マコネティクス <table><tr><td>パラメータ</td><td>雄</td><td>雌</td></tr><tr><td>Tmax (h)</td><td>5</td><td>6</td></tr><tr><td>Cmax (μg/g)</td><td>6</td><td>6</td></tr><tr><td>AUC (μg・h/g)</td><td>121</td><td>79</td></tr><tr><td>T_{1/2} (h)</td><td>12</td><td>13</td></tr></table> 4)組織中濃度 ・投与 6h 後を最高とし経時的に減衰 ・組織残留性なし 5)尿、糞及び胆汁中代謝物 ・第 1 相反応 (1) (2) ・第 2 相反応 (1) (2)		雄	雌	尿	24%	25%	糞	66%	66%	パラメータ	雄	雌	Tmax (h)	5	6	Cmax (μg/g)	6	6	AUC (μg・h/g)	121	79	T _{1/2} (h)	12	13	Ricerca, Inc. 1998 年	IX-12
	雄	雌																												
尿	24%	25%																												
糞	66%	66%																												
パラメータ	雄	雌																												
Tmax (h)	5	6																												
Cmax (μg/g)	6	6																												
AUC (μg・h/g)	121	79																												
T _{1/2} (h)	12	13																												
			¹⁴ C- D2341 1000mg/kg (高用量) 1 回経口投与	1)尿糞中排泄 ・排泄は 72h までにほぼ終了 ・総回収率 (0-168h) は 90%以上。 ・尿糞中排泄率： <table><tr><td></td><td>雄</td><td>雌</td></tr><tr><td>尿</td><td>8%</td><td>9%</td></tr><tr><td>糞</td><td>82%</td><td>83%</td></tr></table> 2)胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率 (0-72h)：雄 26%、雌 21% ・吸収率は雄 29%、雌 22%と推定 3)フア-マコネティクス <table><tr><td>パラメータ</td><td>雄</td><td>雌</td></tr><tr><td>Tmax (h)</td><td>18</td><td>24</td></tr><tr><td>Cmax (μg/g)</td><td>119</td><td>71</td></tr><tr><td>AUC (μg・h/g)</td><td>5909</td><td>4733</td></tr><tr><td>T_{1/2} (h)</td><td>12</td><td>16</td></tr></table> 4)組織中濃度 ・多くの組織では投与後、雄 18h、雌 42h を最高濃度とし、経時的に減衰 ・脾臓は 168h 後まで経時的に増加。 ・赤血球、脾臓では雌で高濃度に残留 5)尿、糞及び胆汁中代謝物 ・代謝物は低用量 (10mg/kg) と同様 ・糞から 48～61%検出		雄	雌	尿	8%	9%	糞	82%	83%	パラメータ	雄	雌	Tmax (h)	18	24	Cmax (μg/g)	119	71	AUC (μg・h/g)	5909	4733	T _{1/2} (h)	12	16		
	雄	雌																												
尿	8%	9%																												
糞	82%	83%																												
パラメータ	雄	雌																												
Tmax (h)	18	24																												
Cmax (μg/g)	119	71																												
AUC (μg・h/g)	5909	4733																												
T _{1/2} (h)	12	16																												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表 (2) >

資料 No.	試験の種類 及び項目	供試 動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁															
M-2	動物における 代謝試験 (D2341 と の比較代謝) 1)尿糞中排泄 2)7α-マコネチクス 3)組織内濃度 4)胆汁中排泄 5)尿糞及び胆汁中 代謝物 6)血漿、肝臓、脾 臓中代謝物	SD 系 雄ラット	¹⁴ C- D2341 及び 10mg/kg 1 回経口投与	1)尿糞中排泄(0～72h) ・D2341 投与；尿 29%、糞 63% ・ 投与；尿 %、糞 % 2)7α-マコネチクス <table><tr><td>パラメーター</td><td>D2341 投与</td><td></td></tr><tr><td>T_{max}(h)</td><td>5.77</td><td></td></tr><tr><td>C_{max}(μg/g)</td><td>6.96</td><td></td></tr><tr><td>AUC(μg・h/g)</td><td>121.6</td><td></td></tr><tr><td>T_{1/2}(h)</td><td>6.52</td><td></td></tr></table> 3)組織内濃度： ・D2341 及び 投与共に組織残留性 なし 4)胆汁中排泄： ・D2341 投与；24h までに 55%排泄。 吸収率は 79%と推定 ・ 5)尿、糞及び胆汁中代謝物 (>5dose) ・D2341 投与： 6)血漿、肝臓、脾臓中代謝物(>5%) ・D2341 投与：	パラメーター	D2341 投与		T _{max} (h)	5.77		C _{max} (μg/g)	6.96		AUC(μg・h/g)	121.6		T _{1/2} (h)	6.52		日産化学 工業(株) 1999 年	IX-25
パラメーター	D2341 投与																				
T _{max} (h)	5.77																				
C _{max} (μg/g)	6.96																				
AUC(μg・h/g)	121.6																				
T _{1/2} (h)	6.52																				
M-3	動物における 代謝試験 目的) 高用量 投与における 血漿、赤血球 及び脾臓中代 謝物分析	SD 系 雌雄ラット	¹⁴ C- D2341 及び ¹⁴ C- D2341 200mg/kg 1 回経口投与 6hr 後試料 10mg/kg 1 回経口投与 4hr 後試料	血漿中代謝物 200 及び 10mg/kg： 赤血球中代謝物 200mg/kg： ；D2341(記号 A)36%、 、水画分 29%、 抽出残渣 30% ；D2341(記号 A)85%、 、水画分 5%、 抽出残渣 4% 10mg/kg()：D2341(記号 A)49%、 水画分 11%、 抽出残渣 12% 脾臓中代謝物 D2341(記号 A)、 が主要。血漿及 び赤血球中代謝物の両方を反映した。	日産化学 工業(株) 2000 年 2000 年 3 月 追加提出	IX-38															
M-4	動物における 代謝試験 (D2341) 目的) の運命調 査	SD 系 雄ラット	¹⁴ C- D2341 10mg/kg 及び 1000mg/kg 1 回経口投与	尿糞中排泄： <table><tr><td>投与量</td><td>尿</td><td>糞</td><td>呼気</td></tr><tr><td>10mg/kg</td><td>5%</td><td>49%</td><td>37%</td></tr><tr><td>1000mg/kg</td><td>1%</td><td>87%</td><td>5%</td></tr></table> 尿、糞：0-72h、呼気：0-48h 組織残留(投与後 72h)： ・10 及び 1000mg/kg；組織残留性なし 尿及び糞中代謝物 (>5dose)： 尿；10 及び 1000mg/kg；なし 糞；10mg/kg；D2341(記号 A)、 1000mg/kg；D2341(記号 A)	投与量	尿	糞	呼気	10mg/kg	5%	49%	37%	1000mg/kg	1%	87%	5%	日産化学 工業(株) 1999 年	IX-46			
投与量	尿	糞	呼気																		
10mg/kg	5%	49%	37%																		
1000mg/kg	1%	87%	5%																		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表 (3)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁															
M-5	動物における代謝試験 (組織内濃度) 目的) 脾臓濃度の減衰調査	SD 系雌ラット	¹⁴ C-D2341 1000mg/kg 1 回経口投与	組織内濃度： 脾臓中放射能濃度は、投与 14 日後を最高に減少することを確認。 血球では 14 日後以降は検出限界以下に低下。	日産化学工業(株) 1999 年	IX-50															
M-6	動物における代謝試験 (門脈血漿中の検出) 目的) 経由代謝の調査	SD 系雄ラット	非標識 D2341 及び 1 回経口投与 LC/MS/MS 分析 検出限界 0.004ppm	門脈血漿分析： ・D2341 投与後門脈血漿から有意に検出 ・ 投与後門脈血漿中から D2341 及びは検出されず	日産化学工業(株) 1999 年	IX-52															
M-7 GLP	植物における代謝試験 (日本)	温州みかん	¹⁴ C-D2341 420g ai/ha 水和剤茎葉散布 処理 0、28、56 及び 84 日後に果実及び葉を採取	総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TRR)： 果実；TRR 0.1543～0.6701ppm 表面洗浄液 55～85%TRR 果皮 15～41%TRR 果肉 0.3～5%TRR 葉 ；TRR 16.5～34.1ppm 表面洗浄液 71～98%TRR 葉組織 2～29%TRR 果実中主要代謝物 (>2%TRR) 及び濃度 (ppm)： 果実；D2341 (記号 A) 50～94%TRR、0.0914～0.6323ppm 果実には D2341 (記号 A) が主要に残留、各代謝物は 10%TRR、0.01ppm 未満。	(財) 残留農業研究所 1998 年	IX-60															
M-8	植物における代謝試験 (日本) 目的) 及び標識体比較試験	温州みかん	¹⁴ C-D2341 及び ¹⁴ C-D2341 約 90μg/果実塗布 (アセトニトリル溶液) 処理 14 日後果実採取	果実中放射能分布： (%dose) <table><tr><td></td><td>標識</td><td>標識</td></tr><tr><td>表面洗浄</td><td>75.8%</td><td>81.3%</td></tr><tr><td>果皮</td><td>17.9%</td><td>9.5%</td></tr><tr><td>果肉</td><td><0.1%</td><td><0.1%</td></tr><tr><td>果実合計</td><td>93.7%</td><td>90.8%</td></tr></table> 主要残留成分は親化合物 D2341 (記号 A)。表面洗浄及び果皮中代謝分解物は両標識体で類似した。		標識	標識	表面洗浄	75.8%	81.3%	果皮	17.9%	9.5%	果肉	<0.1%	<0.1%	果実合計	93.7%	90.8%	日産化学工業(株) 2000 年 2000 年 3 月追加提出	IX-68
	標識	標識																			
表面洗浄	75.8%	81.3%																			
果皮	17.9%	9.5%																			
果肉	<0.1%	<0.1%																			
果実合計	93.7%	90.8%																			
M-9 GLP	植物における代謝試験 (米国)	レモン	¹⁴ C-D2341 420g ai/ha 及び 2240 g ai/ha (5.3 倍量) 水和剤茎葉散布	「420g ai/ha 処理 43 日後果実における結果」 総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TRR)： 果実；TRR 0.353ppm 表面洗浄液 78%TRR 果皮 20%TRR 果肉 0.9%TRR ジュース 1.2%TRR 主要代謝物 (>2%TRR) 及び濃度 (ppm)： D2341 (記号 A) 75%TRR、0.266ppm 果実には D2341 (記号 A) が主要に残留、各代謝物は 10%TRR、0.01ppm 未満。	Ricerca, Inc. 1998 年	IX-71															

＜代謝分解試験一覧表（４）＞

資料 No.	試験の種類 及び項目	供試 動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁
M-10 GLP	植物における 代謝試験 (米国)	りんご	¹⁴ C- D2341 420g ai/ha 及び 2240 g ai/ha (5.3 倍量) 水和剤茎葉 散布	「420g ai/ha 処理 101 日後果実における結果」 <u>総放射能残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TRR) :</u> 果実 ; TRR 0.084~0.091ppm 表面洗浄液 50~60%TRR 絞りかす 30~40%TRR ジュース 10~11%TRR <u>主要代謝物 (>2%TRR) 及び濃度 (ppm) :</u> D2341 (記号 A) 34%TRR、0.030ppm 果実には D2341 (記号 A) が主要に残留、各代謝物は 10%TRR、0.01ppm 未満。	Ricerca, Inc. 1998 年	IX-78
M-11	植物における 代謝試験 (日本)	なす	¹⁴ C- D2341 20 μ g/葉 (7 μ l ニトリル溶液) 処理 3、7 及び 14 日後	<u>処理 14 日後の放射能分布 (%TRR) :</u> 表面洗浄 ; 71.7%TRR 抽出液 ; 15.5%TRR <u>主要代謝物 (>2%TRR) 及び濃度 (ppm) :</u> D2341 (記号 A) 12%TRR、0.504ppm	日産化学工業(株) 2004 年	IX-85
M-12	植物における 代謝試験 (日本)	なす	¹⁴ C- D2341 100 g ai./ha 乳剤土壌処理 処理 7、14、21 及び 28 日後の果実	<u>果実中総放射能残留物濃度 (TRR) :</u> 0.005~0.008ppm 土壌処理後の果実中への移行は極めて少ない。 <u>分布比率 (%dose) :</u> 果実 ; 0.1% 地上部 (果実+茎葉等) ; 0.47%	日産化学工業(株) 1999 年	IX-90
M-13 GLP	好気土壌における代謝 (日本土壌)	静岡土壌 (軽埴土) 1) 非滅菌 及び 2) 滅菌	¹⁴ C- D2341 0.4ppm 処理 含水量 : 最大容水量の 40% 温度 : 25℃	1) 非滅菌土壌 分解速度 (半減期) : D2341 (記号 A) ; 0.5h 以内 分解生成物最大比率 (>10%dose) : ¹⁴ CO ₂ ; 17%/28 日 土壌抽出残渣 : 73%/28 日 2) 滅菌土壌 分解速度 (半減期) : D2341 (記号 A) ; 0.5h 以内 代謝分解物最大比率 (>10%dose) : ¹⁴ CO ₂ 生成せず	(財) 残留農薬研究所 1998 年	IX-97
M-14 GLP	好気土壌における代謝 (米国土壌)	Madison 土壌 (砂壤土)	¹⁴ C- D2341 0.4ppm 処理 含水量 : 9% 温度 : 25℃	分解速度 (半減期) : D2341 (記号 A) ; 0.5h 以内 代謝分解物最大比率 (>10%dose) : ¹⁴ CO ₂ ; 1%/28 日 土壌抽出残渣最大比率 : 74%/28 日	Ricerca, Inc. 1996 年	IX-106

<代謝分解試験一覧表 (5)>

資料 No.	試験の種類 及び項目	供試 動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁																									
M-15	好気土壌にお ける代謝 (日本土壌)	岩手土壌 (埴壌土)	¹⁴ C- D2341 1.2ppm 処理 含水量： 最大容水量 の 60% 温度：25℃	D2341 の半減期：24h 以内 代謝分解物最大比率 (>5%dose)： ¹⁴ CO ₂ ；86%/6 日 土壌抽出残渣最大比率：3%/24h	日産化学 工業(株) 1999 年	IX-111																									
M-16 GLP	嫌気性湛水底 質における代 謝 (米国底質土)	オハイオ州北 東部の池の 底質(壤 土)と水	¹⁴ C- D2341 1ppm 湛水処理 水:底質=3:1 温度：25℃	D2341 の半減期：77.9 日 代謝分解物最大比率 (>10%dose)： ¹⁴ CO ₂ ；0.2%/12 ヶ月 土壌抽出残渣最大比率：52%/12 ヶ月 (放射能の多くがヒュ-シ画分に分布)	Ricerca, Inc. 1998 年	IX-115																									
M-17	加水分解試験 (OECD 準拠)	フタル酸緩 衝液(pH4) リン酸緩衝 液(pH7) 酢酸緩衝 液(pH9) いずれも 脱酸素後 滅菌	¹⁴ C- D2341 濃度：1ppm 温度： 25℃、35℃	D2341 の半減期： <table border="1"><tr><td rowspan="2">pH4</td><td>25℃</td><td>21.5 日</td></tr><tr><td>35℃</td><td>13.1 日</td></tr><tr><td rowspan="2">pH7</td><td>25℃</td><td>50.7h</td></tr><tr><td>35℃</td><td>16.1h</td></tr><tr><td rowspan="2">pH9</td><td>25℃</td><td>6.7h</td></tr><tr><td>35℃</td><td>3.1h</td></tr></table> 主要分解物(>10%)及び最大生成量：	pH4	25℃	21.5 日	35℃	13.1 日	pH7	25℃	50.7h	35℃	16.1h	pH9	25℃	6.7h	35℃	3.1h	日産化学 工業(株) 1999 年	IX-122										
pH4	25℃	21.5 日																													
	35℃	13.1 日																													
pH7	25℃	50.7h																													
	35℃	16.1h																													
pH9	25℃	6.7h																													
	35℃	3.1h																													
参考 資料 -1 GLP	加水分解試験	酢酸緩衝 液(pH4.5) リン酸緩衝 液(pH7) 酢酸緩衝 液(pH9) いずれも 滅菌	¹⁴ C- D2341 濃度：1ppm 温度：25℃	DT ₅₀ 及び DT ₉₀ ： <table border="1"><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">D2341</td><td rowspan="2">DT₅₀</td></tr><tr><td>DT₅₀</td><td>DT₉₀</td></tr><tr><td>pH4</td><td>218h</td><td>504h</td><td rowspan="4"></td></tr><tr><td>pH5</td><td>130h</td><td>264h</td></tr><tr><td>pH7</td><td>20h</td><td>28h</td></tr><tr><td>pH9</td><td>1.6h</td><td>2.0h</td></tr></table> 主要分解物及び最大生成量： <table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>		D2341		DT ₅₀	DT ₅₀	DT ₉₀	pH4	218h	504h		pH5	130h	264h	pH7	20h	28h	pH9	1.6h	2.0h							Ricerca, Inc. 1997 年	IX-131
	D2341		DT ₅₀																												
	DT ₅₀	DT ₉₀																													
pH4	218h	504h																													
pH5	130h	264h																													
pH7	20h	28h																													
pH9	1.6h	2.0h																													
M-18	水中光分解試 験 (日本)	滅菌蒸留 水 河川水	¹⁴ C- D2341 濃度：1ppm 温度：25℃ 光源： キノンランプ (450w/m ²)	分解半減期： <table border="1"><tr><td></td><td>光照射区</td><td>太陽光</td><td>暗所区</td></tr><tr><td>滅菌蒸留水</td><td>4.8h</td><td>21.8h</td><td>>12h</td></tr><tr><td>河川水</td><td>0.2h</td><td>0.9h</td><td>>2h</td></tr></table> 主要光分解物及び最大生成量： ・滅菌蒸留水 ・河川水		光照射区	太陽光	暗所区	滅菌蒸留水	4.8h	21.8h	>12h	河川水	0.2h	0.9h	>2h	日産化学 工業(株) 1999 年	IX-137													
	光照射区	太陽光	暗所区																												
滅菌蒸留水	4.8h	21.8h	>12h																												
河川水	0.2h	0.9h	>2h																												

<代謝分解試験一覧表(6)>

資料 No.	試験の種類 及び項目	供試 動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁																								
M-19	光分解物 の水中光分解 試験 (日本)	滅菌蒸留 水 河川水	濃度：1ppm 温度：25℃ 光源： キノンランプ [°] (450w/m ²)	<u>分解半減期</u> <u>光照射区 太陽光 暗所区</u> 滅菌蒸留水 河川水 <u>主要光分解物最大比率(>5%dose)</u> ・滅菌蒸留水 ・河川水	日産化学 工業(株) 1999 年	IX-143																								
参考 資料 -2 GLP	水中光分解試 験 (pH5 緩衝液)	pH5 滅菌酢酸 緩衝液	¹⁴ C- D2341 濃度：1ppm 温度：25℃ 光源： キノンランプ [°]	<u>DT₅₀ 及び DT₉₀：</u> <table><tr><td></td><td colspan="3">D2341</td></tr><tr><td></td><td>DT₅₀</td><td>DT₉₀</td><td>DT₅₀</td></tr><tr><td>光照射区</td><td>17h</td><td>41h</td><td></td></tr><tr><td>暗所対照区</td><td>58h</td><td>96h</td><td></td></tr></table> <u>主要光分解物及び最大生成量：</u> ¹⁴ CO ₂ 4%/照射区、1%/暗所区		D2341				DT ₅₀	DT ₉₀	DT ₅₀	光照射区	17h	41h		暗所対照区	58h	96h		Ricerca, Inc. 1997 年	IX-150								
	D2341																													
	DT ₅₀	DT ₉₀	DT ₅₀																											
光照射区	17h	41h																												
暗所対照区	58h	96h																												
参考 資料 -3 GLP	水中光分解試 験 (自然水、米国)	滅菌河川 水 pH7 滅菌リン酸 緩衝液	¹⁴ C- D2341 濃度：1ppm 温度：25℃ 光源：キノンラ ンプ [°]	<u>DT₅₀ 及び DT₉₀：</u> <table><tr><td></td><td colspan="3">D2341</td></tr><tr><td></td><td>DT₅₀</td><td>DT₉₀</td><td>DT₅₀</td></tr><tr><td>自然水、光照射</td><td>0.7h</td><td>2.5h</td><td></td></tr><tr><td>自然水、暗所対照</td><td>9.9h</td><td>11.7h</td><td></td></tr><tr><td>緩衝液、光照射</td><td>9.8h</td><td>11.8h</td><td></td></tr><tr><td>緩衝液、暗所対照</td><td>11.8h</td><td>—</td><td></td></tr></table> <u>自然水での主要光分解物及び最大生成量：</u>		D2341				DT ₅₀	DT ₉₀	DT ₅₀	自然水、光照射	0.7h	2.5h		自然水、暗所対照	9.9h	11.7h		緩衝液、光照射	9.8h	11.8h		緩衝液、暗所対照	11.8h	—		Ricerca, Inc. 1998 年	IX-155
	D2341																													
	DT ₅₀	DT ₉₀	DT ₅₀																											
自然水、光照射	0.7h	2.5h																												
自然水、暗所対照	9.9h	11.7h																												
緩衝液、光照射	9.8h	11.8h																												
緩衝液、暗所対照	11.8h	—																												
M-20	代謝分解物 の土壌吸着 (日本土壌)	重埴土 (牛久) 砂質埴壤 土(愛知) シル質埴壤 土(熊本) 壤質砂土 (宮崎)	土壌/水=1/5 5 濃度： 0.01、0.1、 0.2、0.5、 1ppm 温度：25℃	吸着平衡化時間：48h 吸着パラメーター： <table><tr><td></td><td>牛久</td><td>愛知</td><td>熊本</td><td>宮崎</td></tr><tr><td>K_F^{ads}</td><td>101</td><td>31</td><td>2518</td><td>53</td></tr><tr><td>K_F^{ads}_{OC}</td><td>3033</td><td>2793</td><td>19384</td><td>3533</td></tr></table> 移動性の区分：微移動性～非移動性		牛久	愛知	熊本	宮崎	K _F ^{ads}	101	31	2518	53	K _F ^{ads} _{OC}	3033	2793	19384	3533	日産化学 工業(株) 1999 年	IX-160									
	牛久	愛知	熊本	宮崎																										
K _F ^{ads}	101	31	2518	53																										
K _F ^{ads} _{OC}	3033	2793	19384	3533																										

<代謝分解試験一覧表 (7)>

資料 No.	試験の種類 及び項目	供試 動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁
参考 資料 -4 GLP	代謝分解物 の土壌吸脱着 (米国土壌)	泥質壤土 砂壤土 泥質埴壤 土 砂壤土 壤土(底質)	土壌/水=1/7 4 濃度 : 0.02、0.5、 1、2ppm 温度 : 25℃	吸着平衡化時間 : 24h 土壌吸着係数 : $K_f = 5 \sim 246$ 有機炭素吸着係数 : $K_{oc} = 3011 \sim 6189$ 土壌吸着平衡定数 : $K_{oc} = 6305$ 移動性の区分 : 微移動性～非移動性	Ricerca, Inc. 1997 年	IX-166
M-21 GLP	土壌カラムリ-チン グ試験 (米国土壌)	泥質壤土 砂壤土 泥質埴壤 土 砂壤土	^{14}C - D2341 土壌カラム : 4.8cm×30cm (600～840g 土壌) 100μg 処理 920ml/5 日間 温度 : 25℃	溶出液 : 放射能溶出率 <0.1～2.2%dose 土壌 : 土層分布 0～6cm ; 76～98% 6～12cm ; 0.2～11% 土壌中主要代謝物 ; D2341 (記号 A) / 0.039ppm	Ricerca, Inc. 1997 年	IX-170

試験機関所在国 :

- ・ Ricerca, Inc. ; アメリカ
- ・ 日産化学工業(株) ; 日本
- ・ (財)残留農薬研究所 ; 日本

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

＜代謝分解物一覧表（１）＞

記号	由来	略称	化学名	構造式
A	親化合物 ヒフエナート	D2341	Isopropyl 2-(4-methoxybiphenyl-3-yl)hydrazinoformate イソプロピル=2-(4-メトキシビフェニル-3-イル) ヒドラジノホルマート	<chem>CC(C)OC(=O)NNc1ccc(cc1Oc2ccccc2)</chem>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

<代謝分解物一覧表（２）>

記号	由来	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日産化学工業株式会社にある。

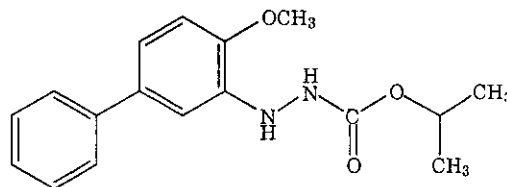
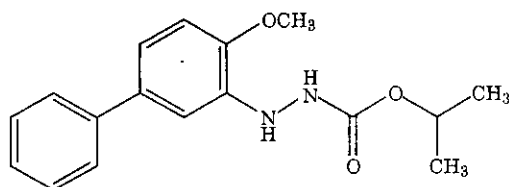
<代謝分解物一覧表（３）>

記号	由来	略称	化学名	構造式

D2341 の代謝・分解試験に使用した標識化合物について

1. 標識化合物

代謝・分解試験に供試するため、[^{14}C]D2341 と [^{14}C]D2341 の 2 種の ^{14}C 標識化合物を合成した。



また、代謝分解物を供試化合物とする代謝・分解試験を実施するために、以下の化合物を合成した。

代謝試験は、基本的に [^{14}C]D2341 を被験物質として実施した。適宜、[^{14}C]D2341、及び を供試した。

2. 標識位置設定理由

3. ^{14}C 標識化合物の名称

本抄録中では、 ^{14}C 標識化合物の名称を以下のように表記した。

[^{14}C]D2341 → D2341
[^{14}C]D2341 → D2341

4. 比放射能の表示

本抄録中では、 ^{14}C 標識化合物の比放射能は、MBq/mg 単位にて表記した。

1. 動物体内運命に関する試験

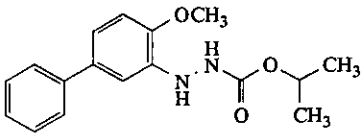
(1) ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄

(資料 No. M-1)

試験機関 : Ricerca, Inc. (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

供試標識化合物 : 以下の ^{14}C 標識化合物を供試した。

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
D2341		4.2MBq/mg	

化学名 : Isopropyl 2-(4-methoxybiphenyl-3-yl)hydrazinoformate

供試動物 : Sprague-Dawley 系雌雄ラット、7~9 週令、体重 172~287g (雄)・143~203g (雌)

試験方法 :

投与量及び投与方法

D2341 を非標識 D2341 にて希釈後コンタイルに溶解或いは懸濁させて投与液とし、単回強制経口投与した。投与量は、低用量群 10mg/3.7~7.0MBq/kg、高用量群 1000mg/3.7~7.6MBq/kg とした。

投与量設定根拠 :

試験群及び試験項目

分布・代謝・排泄試験、胆汁排泄試験、ファーマコキネティクス試験及び経時組織分布試験の 4 群の試験を実施した。各群の試験項目を以下に示した。

1) 分布・代謝・排泄試験

投与後 168 時間までの尿糞中放射能排泄率、168 時間後の組織内放射能濃度及び 0-96 時間の尿糞中代謝物を調べた。投与量、動物数及び試料採取時間を下表に示した。

投与量	動物数	試料採取時間
10mg/kg 及び 1000mg/kg	雌雄 各 5 匹	尿 : 6、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 糞 : 24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 ケージ洗液 : 6、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 組織及び屍体 : 168 時間

予備試験において 0~168 時間の呼気中放射能排泄率が、投与放射能に対し 0.5%未満であったため、本試験では呼気採取を行わなかった。

168 時間後の採取組織は以下の通りであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

脳、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、消化管と内容物、骨（大腿骨）、骨髓、筋肉（半膜様筋）、腸間膜脂肪、腸間膜リンパ節、睾丸（卵巢）、副睾丸（子宮）、膀胱、眼球、脳下垂体、下顎骨唾液腺、脾臓、膵臓、甲状腺、胸腺、全血、血漿及び赤血球

2) 胆汁排泄試験

胆管にカニューレを施したラットを用いて 72 時間までの胆汁、尿糞及び 72 時間後の屍体を採取、放射能測定し消化管吸収率を調べた。また、胆汁、尿及び糞中代謝物の分析を行った。投与量、動物数及び試料採取時間を下表に示した。

投与量	動物数	試料採取時間
10mg/kg 及び 1000mg/kg	雌雄 各 3 匹	胆汁：1、2、4、6、8、10、12、16、24、48 及び 72 時間 糞：24、48 及び 72 時間 尿：6、12、24、48 及び 72 時間 ケージ洗液：6、12、24、48 及び 72 時間 血液、消化管と内容物及び屍体：72 時間

3) ファーマコキネクス試験

頸静脈にカニューレを施したラットに経口投与後血漿中放射能濃度を測定し、ファーマコキネクスパラメータを調べた。投与量、動物数及び試料採取時間を下表に示した。

投与量	動物数	試料採取時間
10mg/kg 及び 1000mg/kg	雌雄 各 5 匹	血漿：1、2.5、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72 及び 96 時間（10mg/kg）或いは 1、3、6、12、18、24、30、36、42、48、60、72、96、120 及び 144 時間（1000mg/kg）

ファーマコキネクスパラメータ：血漿中最高放射能濃度（ C_{max} ）、血漿中最高放射能濃度到達時間（ T_{max} ）、血漿中放射能濃度-時間曲線下面積（AUC）及び血漿中放射能濃度消失半減期（ $t_{1/2}$ ）

4) 経時組織分布試験

ファーマコキネクス試験における血漿中最高放射能濃度到達時間及びそれ以降 2 時点、計 3 時点での組織内放射能濃度を測定した。投与量、屠殺時間、動物数及び試料採取時間を下表に示した。

投与量	屠殺時間	動物数	試料採取時間
10mg/kg	6 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：6 時間 組織及び屍体：6 時間
	24 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：24 時間 組織及び屍体：24 時間
	48 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：24 及び 48 時間 組織及び屍体：48 時間
1000mg/kg	18 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：18 時間 組織及び屍体：18 時間
	42 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：24 及び 42 時間 組織及び屍体：42 時間
	72 時間	雌雄 各 3 匹	尿糞及びケージ洗液：24 及び 48 時間 組織及び屍体：48 時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

採取した組織は以下の通りであった。

脳、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、消化管と内容物、骨（大腿骨）、骨髓、筋肉（半膜様筋）、腸間膜脂肪、腸間膜リンパ節、睾丸（卵巢）、副睾丸（子宮）、膀胱、眼球、脳下垂体、下顎骨唾液腺、脾臓、膵臓、甲状腺、胸腺、全血、血漿及び赤血球
経時的濃度推移は分布・代謝・排泄試験の168時間後組織内濃度結果と併せて結果を記載した。また、尿糞中放射能を測定し、各時間における放射能収支を求めた。

代謝物の分析

分布・代謝・排泄試験で投与96時間後までに採取した尿、糞及び胆汁排泄試験で投与後72時間までに採取した尿、糞及び胆汁について代謝物の分析を行った。
分析法は下記の通りであった。

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）条件：

代謝物の化学構造は、試料から単離、精製後以下の方法で決定した。

放射能の測定

試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）により測定した。糞、組織、屍体等は燃焼処理後LSC測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試験結果：

1) 分布・代謝・排泄試験

尿糞中への放射能累積排泄率及び組織、屍体中の放射能残存率を表1に、尿糞累積排泄率を図1に示した。

投与後168時間までの放射能の総回収率は、全ての投与群で94%以上であった。尿糞中への体外排泄は速く、低用量では投与後48時間、高用量では投与後96時間でほぼ終了した(図1)。主要排泄経路は糞であった。低用量での糞及び尿中排泄率はそれぞれ66%及び24~25%、高用量での糞及び尿中排泄率はそれぞれ82~83%及び8~9%であった。

投与168時間後の組織及び屍体中の残存率はいずれの投与群においても0.5%未満であった。

表1 D2341 投与後の累積尿糞中排泄率 (原報告書132~134頁 Table VIII~X)

数値は投与放射能に対する%、5匹の平均

時間(hr)	雄				雌			
	低用量 (10mg/kg)							
	尿	糞	ケージ洗液	合計	尿	糞	ケージ洗液	合計
6	1.88	NS	0.68	2.56	4.67	NS	1.65	6.32
12	10.72	NS	1.73	12.45	11.75	NS	2.91	14.66
24	19.65	54.14	2.68	76.47	20.23	49.47	3.77	73.47
48	23.43	63.47	3.05	89.95	23.84	62.49	4.00	90.33
72	24.04	65.10	3.22	92.36	24.46	65.34	4.12	93.92
96	24.18	65.59	3.25	93.02	24.58	65.93	4.12	94.63
120	24.25	65.81	3.29	93.35	24.64	66.15	4.13	94.92
144	24.30	65.93	3.30	93.53	24.70	66.26	4.13	95.09
168	24.33	66.06	3.30	93.69	24.72	66.35	4.13	95.20
組織	—	—	—	0.40	—	—	—	0.41
屍体	—	—	—	0.20	—	—	—	0.24
総回収率	—	—	—	94.29	—	—	—	95.86
時間(hr)	高用量 (1000mg/kg)							
	尿	糞	ケージ洗液	合計	尿	糞	ケージ洗液	合計
6	0.30	NS	0.07	0.37	0.44	NS	0.26	0.70
12	0.77	NS	0.35	1.12	0.80	NS	0.77	1.57
24	2.44	47.03	1.61	51.08	2.05	38.28	1.83	42.16
48	5.52	68.85	2.56	76.93	4.62	45.54	3.70	53.86
72	7.21	78.22	2.97	88.40	7.85	74.61	4.82	87.28
96	7.66	80.99	3.05	91.70	8.90	80.46	5.13	94.49
120	7.80	81.71	3.17	92.68	9.21	82.25	5.22	96.68
144	7.86	81.92	3.26	93.04	9.31	82.68	5.22	97.21
168	7.88	82.01	3.26	93.15	9.36	82.80	5.22	97.38
組織	—	—	—	0.24	—	—	—	0.32
屍体	—	—	—	0.17	—	—	—	0.18
総回収率	—	—	—	93.56	—	—	—	97.89

NS：試料採取なし、—：該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

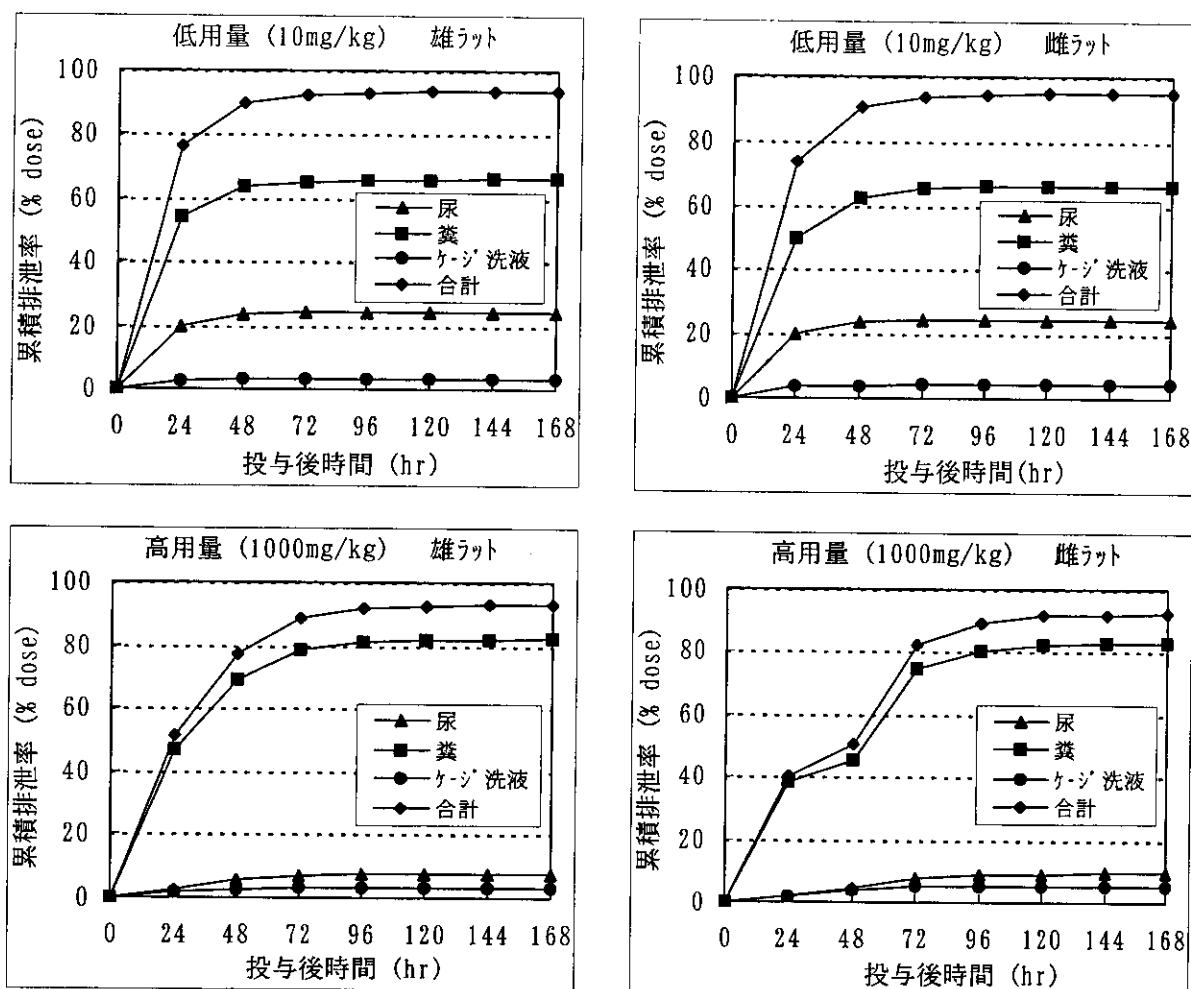


図1 D2341 投与後の尿糞中累積放射能排泄率

(原報告書 180～181 頁 Figure 1～2)

申請者注) 168 時間後組織分布の結果は、4) 経時組織分布試験の項に、尿糞中代謝物分析の結果は 5) 代謝物の項に記載した。

2) 胆汁排泄試験

胆汁、排泄物中への放射能の累積排泄率及び消化管、血液及び屍体中の放射能の残存率を表 2 に示した。

投与放射能の総回収率は、全ての投与群で 93%以上であった。低用量では、投与量の 69～74% が胆汁中に排泄され、尿及び糞中への排泄率はそれぞれ 11%及び 7～8%であった。高用量では、投与量の 57～64%が糞中に排泄された。胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ 21～26%及び 1～3%であった。

「吸収率の計算」

D2341 投与後の放射能吸収率を次式によって計算し、その結果を表 3 に示した。

吸収率＝胆汁中排泄率＋尿中排泄率

吸収率は、低用量 10mg/kg で 79～85%、高用量 1000mg/kg で 22～29%であり、用量に依存していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2 D2341 投与後の胆汁等への累積放射能排泄率
(原報告書 143～145 頁 Table XIX～XXI) 数値は投与放射能に対する%, 3 匹の平均

時間(hr)	雄					雌				
	低用量 (10mg/kg)									
	糞	胆汁	尿	ケージ洗液	合計	糞	胆汁	尿	ケージ洗液	合計
1	NS	4.53	NS	NS	4.53	NS	3.37	NS	NS	3.37
2	NS	13.23	NS	NS	13.23	NS	9.73	NS	NS	9.73
4	NS	29.10	NS	NS	29.10	NS	28.18	NS	NS	28.18
6	NS	47.19	0.66	0.15	48.00	NS	44.46	3.91	1.09	49.46
8	NS	58.44	NS	NS	59.25	NS	55.20	NS	NS	60.20
10	NS	62.53	NS	NS	63.34	NS	60.36	NS	NS	65.37
12	NS	65.37	6.67	0.94	72.98	NS	63.17	8.61	3.42	75.20
16	NS	68.95	NS	NS	76.56	NS	65.41	NS	NS	77.44
24	6.13	71.85	9.64	1.72	89.33	6.90	66.95	9.77	3.86	87.47
48	7.22	73.33	11.14	1.87	93.55	7.65	68.16	10.22	3.98	90.00
72	7.35	73.56	11.30	1.94	94.15	7.94	68.60	10.62	4.17	91.34
屍体	—	—	—	—	1.39	—	—	—	—	1.41
消化管と内容物	—	—	—	—	0.17	—	—	—	—	0.81
血液	—	—	—	—	0.07	—	—	—	—	0.06
総回収率	—	—	—	—	95.77	—	—	—	—	93.63
時間(hr)	高用量 (1000mg/kg)									
	糞	胆汁	尿	ケージ洗液	合計	糞	胆汁	尿	ケージ洗液	合計
1	NS	0.10	NS	NS	0.10	NS	0.21	NS	NS	0.21
2	NS	0.63	NS	NS	0.63	NS	0.79	NS	NS	0.79
4	NS	1.80	NS	NS	1.80	NS	2.02	NS	NS	2.02
6	NS	3.15	0.42	0.09	3.65	NS	3.34	0.32	0.12	3.77
8	NS	4.14	NS	NS	4.64	NS	4.72	NS	NS	5.16
10	NS	5.03	NS	NS	5.53	NS	6.13	NS	NS	6.56
12	NS	5.77	0.77	0.26	6.80	NS	7.30	0.66	0.28	8.24
16	NS	7.24	NS	NS	8.27	NS	8.75	NS	NS	9.69
24	49.70	8.84	1.80	0.82	61.16	60.27	15.37	1.00	0.96	77.60
48	53.12	19.71	2.92	1.39	77.14	63.23	17.95	1.13	1.25	83.55
72	56.73	25.67	3.36	1.68	87.45	64.20	20.67	1.42	1.63	87.92
屍体	—	—	—	—	1.00	—	—	—	—	1.10
消化管と内容物	—	—	—	—	4.97	—	—	—	—	8.02
血液	—	—	—	—	0.16	—	—	—	—	0.08
総回収率	—	—	—	—	93.58	—	—	—	—	97.12

NS：試料採取なし、—：該当なし

表 3 D2341 関連放射能の吸収率 (原報告書 111 頁)

投与量(mg/kg)	性	吸収率(%)
10	雄	84.86
10	雌	79.22
1000	雄	29.03
1000	雌	22.09

3) ファーマコキネティクス試験

血漿中放射能濃度推移（原報告書 157～158 頁 Table XXXII～XXXIII 及び 266 頁 Figure 87）を図 2 に示した。非コンパトメント分析法を用いたファーマコキネティクスパラメータの計算結果を表 4 に示した。血漿中最高濃度到達時間（ T_{max} ）は、低用量の 5～6 時間に対し、高用量では 18～24 時間となった。消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、低用量で 12～13 時間、高用量で 12～16 時間であった。

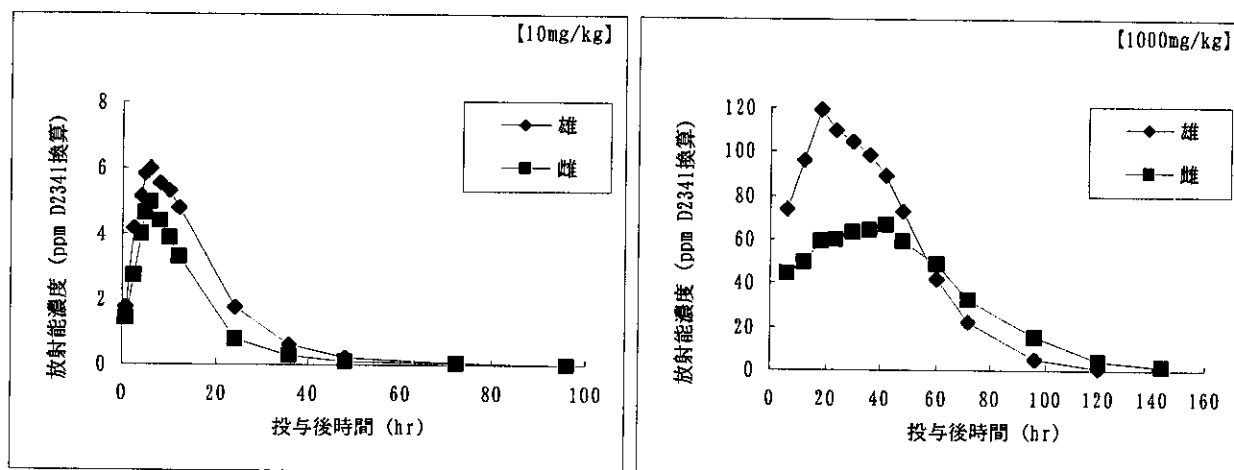


図 2 D2341 投与後の血漿中放射能濃度推移（原報告書 266 頁 Figure87）

表 4 D2341 投与後のファーマコキネティクスパラメータ（原報告書 159 頁 Table XXXIV）

数値は 5 匹の平均±標準偏差

性	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g equiv/g}$)	$AUC (0 \sim \infty \text{ hr})$ ($\mu\text{g equiv} \cdot \text{hr/g}$)	$t_{1/2}$ (hr)
雄	10	5 ± 1	6.37 ± 1.36	121 ± 28	11.5 ± 0.9
雌	10	6 ± 1	5.58 ± 0.75	79 ± 17	13.3 ± 0.9
雄	1000	18 ± 0	119.06 ± 7.32	5909 ± 1018	12.0 ± 2.2
雌	1000	24 ± 17	71.35 ± 10.40	4733 ± 1525	15.6 ± 4.2

4) 経時組織分布試験

組織、屍体、尿糞及びケージ洗液の放射能を測定した結果、投与放射能の総回収率は、全ての投与群で 89%以上であった（89.92%～98.16%、原報告書 160～161 頁 Table XXXV～XXXVI）。

分布・代謝・排泄試験の 168 時間組織中濃度結果を加えた、放射能濃度及び分布率の経時変化を表 5 に示した。また、主要組織（肝臓、腎臓、全血、心臓、脾臓及び赤血球）の放射能濃度減衰曲線を図 3 に示した（原報告書 162～165 頁 Table XXXVII～XL）。

低用量での各組織中濃度は、投与後 6 時間以降経時的に減衰した。168 時間後の各組織中濃度は、肝臓、腎臓、全血、心臓、脾臓、赤血球及び肺で 0.06～0.42ppm であり、その他は 0.03ppm 未満であった。性差は認められなかった。

高用量では、低用量に比べ減衰速度が遅くなった。特に脾臓中濃度は 168 時間まで経時的に増加した。168 時間後の各組織中濃度は、肝臓、腎臓、全血、心臓、脾臓、赤血球及び肺で 4.5～68ppm であり、その他は 2.5ppm 未満であった。赤血球及び脾臓中濃度は、雌で高い濃度を示した。

表 5 D2341 投与後の組織中濃度 (原報告書 162~179 頁 Table XXXVII~LIV、360 ~375 頁 C-19~26、514~537 頁 F-12~35 より平均値を抜粋)

・低用量 (10mg/kg)

数値は ppm(D2341 換算)、カッコ内は投与放射能分布率(%)

組織	雄				雌			
	6 時間	24 時間	48 時間	168 時間	6 時間	24 時間	48 時間	168 時間
消化管+内容物	72.112 (74.79)	8.138 (11.73)	1.257 (2.14)	0.029 (0.04)	73.268 (76.41)	10.119 (13.65)	1.023 (1.33)	0.028 (0.04)
肝臓	7.613 (2.62)	2.276 (1.28)	1.271 (0.72)	0.400 (0.21)	4.713 (1.76)	1.917 (0.97)	0.989 (0.50)	0.421 (0.21)
腎臓	3.956 (0.35)	1.473 (0.13)	0.456 (0.05)	0.195 (0.02)	3.900 (0.32)	1.190 (0.10)	0.542 (0.05)	0.204 (0.02)
全血	4.091 (2.55)	1.526 (1.07)	0.238 (0.18)	0.135 (0.11)	3.784 (2.27)	0.735 (0.52)	0.250 (0.18)	0.166 (0.13)
心臓	1.575 (0.06)	0.498 (0.02)	0.100 (<0.005)	0.068 (<0.005)	1.283 (0.04)	0.292 (0.01)	0.117 (<0.005)	0.072 (<0.005)
脾臓	0.955 (0.02)	0.264 (0.01)	0.070 (<0.005)	0.056 (<0.005)	0.795 (0.02)	0.181 (<0.005)	0.069 (<0.005)	0.072 (<0.005)
赤血球	3.399 (0.78)	0.959 (0.25)	0.339 (0.09)	0.209 (0.07)	2.614 (0.58)	0.746 (0.19)	0.444 (0.11)	0.270 (0.08)
肺	2.262 (0.11)	0.839 (0.05)	0.230 (0.01)	0.067 (<0.005)	2.069 (0.11)	0.580 (0.03)	0.238 (0.01)	0.089 (0.01)
甲状腺	1.418 (<0.005)	0.639 (<0.005)	0.136 (<0.005)	0.013 (ND)	1.506 (<0.005)	0.396 (<0.005)	0.105 (<0.005)	ND (ND)
腸間膜脂肪	2.894 (1.99)	0.450 (0.35)	0.072 (0.06)	0.003 (<0.005)	1.735 (1.15)	0.286 (0.22)	0.085 (0.07)	0.021 (0.02)
腸間膜リンパ節	1.864 (0.03)	0.344 (0.01)	0.040 (<0.005)	0.006 (<0.005)	1.514 (0.01)	0.200 (<0.005)	0.078 (<0.005)	ND (ND)
膵臓	1.365 (0.03)	0.325 (0.01)	0.049 (<0.005)	0.022 (<0.005)	0.959 (0.02)	0.173 (0.01)	0.055 (<0.005)	0.027 (<0.005)
睾丸、卵巣	0.905 (0.10)	0.348 (0.04)	0.023 (<0.005)	ND (ND)	1.813 (0.01)	0.312 (<0.005)	0.041 (<0.005)	0.014 (<0.005)
胸腺	0.507 (0.02)	0.165 (<0.005)	0.020 (<0.005)	0.008 (<0.005)	0.429 (0.01)	0.108 (<0.005)	0.014 (<0.005)	0.012 (<0.005)
膀胱	5.041 (0.05)	1.425 (0.01)	0.122 (<0.005)	0.018 (<0.005)	4.119 (0.02)	1.093 (0.01)	0.111 (<0.005)	0.017 (<0.005)
下顎骨唾液腺	1.422 (0.05)	0.411 (0.01)	0.043 (<0.005)	0.012 (<0.005)	1.152 (0.04)	0.173 (0.01)	0.040 (<0.005)	0.014 (<0.005)
脳	0.312 (0.03)	0.067 (0.01)	0.034 (<0.005)	0.025 (<0.005)	0.228 (0.02)	0.060 (0.01)	0.039 (<0.005)	0.025 (<0.005)
血漿	6.287 (2.46)	2.262 (1.00)	0.149 (0.07)	0.006 (<0.005)	4.827 (1.82)	0.739 (0.33)	0.078 (0.03)	ND (ND)
骨 (大腿骨)	0.529 (0.31)	0.165 (0.11)	0.008 (0.01)	ND (ND)	0.485 (0.27)	0.086 (0.06)	0.014 (0.01)	0.002 (<0.005)
副腎	2.247 (0.01)	0.481 (<0.005)	0.090 (<0.005)	ND (ND)	2.276 (0.01)	0.439 (<0.005)	0.185 (<0.005)	ND (ND)
眼球	0.304 (<0.005)	0.103 (<0.005)	ND (ND)	0.006 (<0.005)	0.283 (<0.005)	0.054 (<0.005)	ND (ND)	ND (ND)
筋肉(半膜様筋)	0.570 (2.51)	0.213 (1.06)	0.037 (0.20)	0.002 (0.01)	0.454 (1.94)	0.118 (0.59)	0.037 (0.19)	0.016 (0.09)
脳下垂体	1.082 (<0.005)	0.080 (<0.005)	ND (ND)	ND (ND)	0.912 (<0.005)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
骨髓	1.464 (<0.005)	0.381 (<0.005)	ND (ND)	ND (ND)	1.247 (<0.005)	0.116 (<0.005)	ND (ND)	ND (ND)
副睾丸、子宮	0.959 (0.02)	0.307 (0.01)	0.037 (<0.005)	0.003 (<0.005)	1.600 (0.04)	0.354 (0.01)	0.067 (<0.005)	0.001 (<0.005)
全組織合計 ¹	- (80.83)	- (14.38)	- (3.12)	- (0.40)	- (81.12)	- (15.33)	- (2.09)	- (0.41)
屍体	1.049 (7.58)	0.368 (2.82)	0.038 (0.31)	0.022 (0.20)	0.886 (6.11)	0.232 (1.77)	0.027 (0.21)	0.028 (0.24)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

・高用量 (1000mg/kg)

数値は ppm D2341 換算、カッコ内は投与放射能%分布率(%)

組織	雄				雌			
	18 時間	42 時間	72 時間	168 時間	18 時間	42 時間	72 時間	168 時間
消化管+内容物	4202.868 (46.37)	802.190 (9.56)	211.778 (2.95)	1.771 (0.03)	3698.717 (39.05)	2540.385 (26.63)	344.913 (3.76)	3.451 (0.05)
肝臓	66.822 (0.33)	54.041 (0.32)	34.405 (0.23)	11.116 (0.06)	35.478 (0.18)	54.716 (0.33)	37.333 (0.21)	18.037 (0.10)
腎臓	73.631 (0.06)	41.216 (0.04)	19.930 (0.02)	10.782 (0.01)	33.549 (0.03)	46.449 (0.04)	20.330 (0.02)	14.617 (0.02)
全血	81.223 (0.52)	63.951 (0.42)	27.588 (0.20)	15.375 (0.12)	44.957 (0.29)	59.441 (0.38)	34.498 (0.23)	14.817 (0.11)
心臓	28.757 (0.01)	19.162 (0.01)	9.162 (<0.005)	4.863 (<0.005)	16.605 (0.01)	19.091 (0.01)	10.565 (<0.005)	7.883 (<0.005)
脾臓	17.847 (<0.005)	21.057 (0.01)	19.236 (0.01)	25.255 (0.01)	9.857 (<0.005)	21.608 (0.01)	32.322 (0.01)	68.243 (0.04)
赤血球	57.386 (0.14)	60.543 (0.15)	42.855 (0.11)	28.926 (0.09)	38.109 (0.09)	66.215 (0.16)	61.196 (0.15)	47.163 (0.13)
肺	36.031 (0.02)	25.631 (0.01)	11.032 (0.01)	4.490 (<0.005)	21.190 (0.01)	25.005 (0.01)	10.820 (0.01)	6.080 (<0.005)
甲状腺	28.386 (<0.005)	16.222 (<0.005)	3.199 (<0.005)	ND (ND)	9.033 (<0.005)	20.119 (<0.005)	4.627 (<0.005)	ND (ND)
腸間膜脂肪	114.469 (0.81)	25.708 (0.19)	7.316 (0.06)	0.848 (0.01)	27.419 (0.19)	36.448 (0.26)	9.074 (0.07)	2.195 (0.02)
腸間膜リンパ節	66.705 (<0.005)	21.202 (<0.005)	4.951 (<0.005)	ND (ND)	15.269 (<0.005)	24.933 (<0.005)	8.159 (<0.005)	0.407 (<0.005)
脾臓	40.126 (0.01)	13.568 (<0.005)	3.699 (<0.005)	1.497 (<0.005)	14.505 (<0.005)	16.650 (0.01)	3.943 (<0.005)	2.240 (<0.005)
睾丸、卵巣	16.462 (0.02)	8.810 (0.01)	0.951 (<0.005)	0.660 (<0.005)	22.528 (<0.005)	32.180 (<0.005)	1.684 (<0.005)	1.613 (<0.005)
胸腺	12.583 (<0.005)	8.004 (<0.005)	2.543 (<0.005)	0.325 (<0.005)	6.479 (<0.005)	6.798 (<0.005)	2.784 (<0.005)	2.140 (<0.005)
膀胱	57.375 (<0.005)	46.611 (<0.005)	11.657 (<0.005)	ND (ND)	73.010 (<0.005)	56.527 (<0.005)	13.461 (<0.005)	ND (ND)
下顎骨唾液腺	26.992 (0.01)	13.760 (<0.005)	3.725 (<0.005)	0.826 (<0.005)	12.403 (<0.005)	13.372 (<0.005)	3.988 (<0.005)	1.248 (<0.005)
脳	7.119 (0.01)	2.366 (<0.005)	0.292 (<0.005)	ND (ND)	2.250 (<0.005)	3.199 (<0.005)	1.052 (<0.005)	0.427 (<0.005)
血漿	105.001 (0.43)	65.747 (0.27)	11.953 (0.05)	ND (ND)	48.875 (0.20)	51.301 (0.21)	11.498 (0.05)	ND (ND)
骨 (大腿骨)	11.222 (0.07)	6.404 (0.04)	1.006 (0.01)	ND (ND)	4.919 (0.03)	7.063 (0.04)	1.014 (0.01)	0.129 (<0.005)
副腎	39.835 (<0.005)	19.624 (<0.005)	ND (ND)	ND (ND)	19.740 (<0.005)	24.961 (<0.005)	8.933 (<0.005)	0.680 (ND)
眼球	4.932 (<0.005)	2.153 (<0.005)	ND (ND)	ND (ND)	1.004 (<0.005)	2.167 (<0.005)	ND (ND)	ND (ND)
筋肉(半膜様筋)	29.029 (1.31)	7.798 (0.36)	2.235 (0.11)	ND (ND)	16.734 (0.74)	7.119 (0.32)	3.687 (0.18)	0.129 (0.01)
脳下垂体	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
骨髓	18.044 (<0.005)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	7.352 (<0.005)	ND (ND)	ND (ND)
副睾丸、子宮	28.293 (<0.005)	19.025 (<0.005)	6.654 (<0.005)	0.075 (<0.005)	23.335 (0.01)	25.870 (0.01)	6.751 (<0.005)	0.042 (<0.005)
全組織合計 ¹	(47.36)	(10.40)	(3.42)	(0.24)	(39.58)	(27.45)	(4.24)	(0.32)
屍体	68.449 (4.76)	16.016 (1.14)	0.409 (0.03)	1.940 (0.17)	10.784 (0.76)	47.067 (3.31)	5.296 (0.38)	2.287 (0.18)

ND：検出されず（検出限界以下）

¹：赤血球、血漿、腸間膜脂肪、骨及び筋肉を除くすべての組織の合計

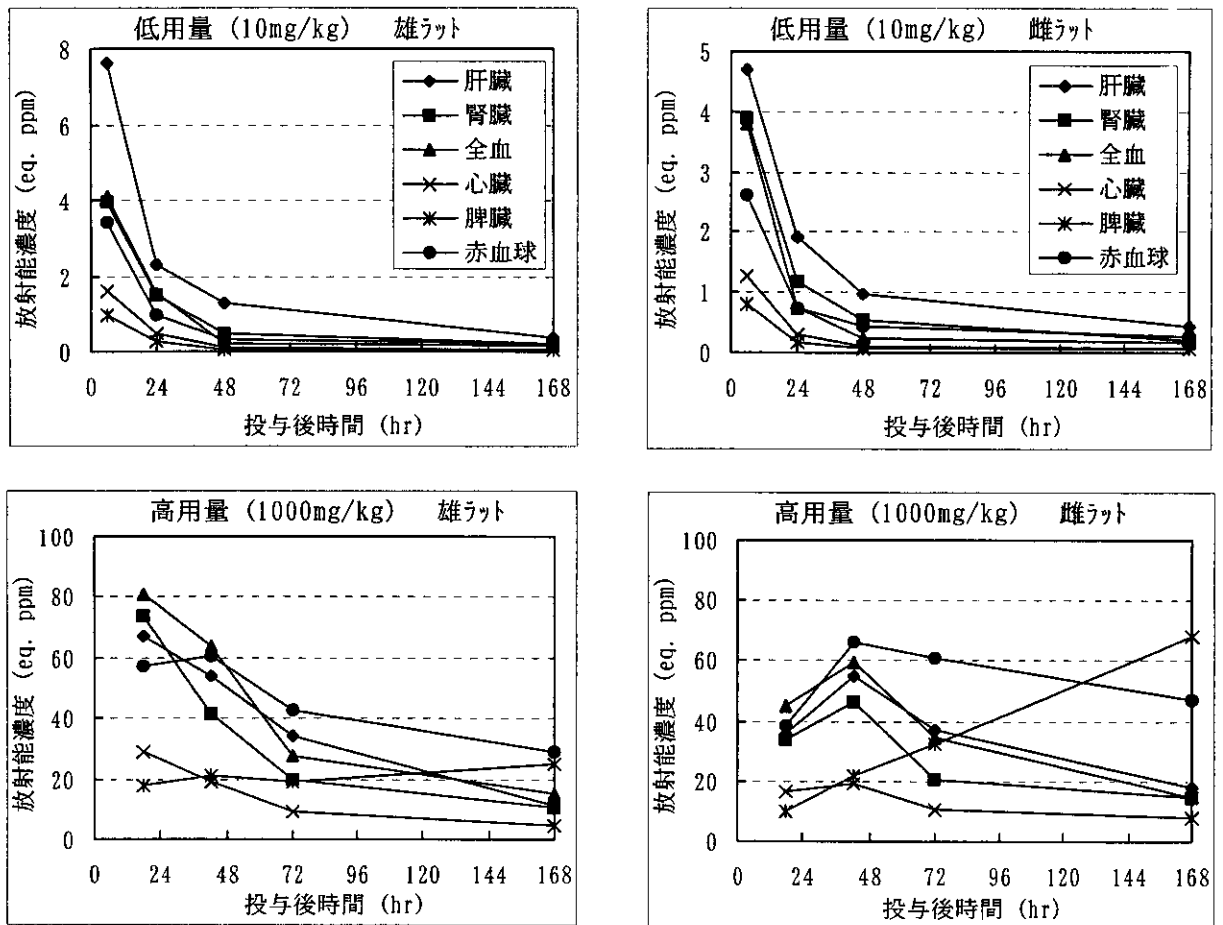


図3 D2341 投与後の主要組織中放射能濃度推移
(原報告書 162～165 頁 Table XXXVII～XL)

5) 代謝物—分布・代謝・排泄試験及び胆汁排泄試験—

5-1) 糞中代謝物

分布・代謝・排泄試験における 0～96 時間の糞中代謝物分析結果を表 6 に示した。

低用量：投与量の 10%以上を占める代謝物は検出されなかった。5～10%を占める代謝物として、D2341 (未変化体、記号 A)、

が同定され

た。5%未満の代謝物として
が同定された。

高用量：未変化の D2341 (記号 A) が 48～61%を占めた。各代謝物の比率は 8%未満であった。

5%以上の代謝物として、

が同定された。その他に同定された代謝物の種類は低用量投与群と同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 6 D2341 投与後の糞中代謝物

(原報告書 135～138 頁 Table XI～XIV より平均値を抜粋)

数値は投与放射能に対する%

画分	低用量 (10mg/kg)		高用量 (1000mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
糞試料 ¹	64.18	66.25	84.22	79.31
抽出画分(合計)	47.88	50.91	74.95	68.33
D2341 (記号 A)	7.21	4.82	61.26	47.88
未抽出画分	14.61	14.92	10.20	11.61
合計	62.49	65.84	85.16	79.93

ND：検出されず（検出限界以下）

¹24、48、72 及び 96 時間の糞試料の合計、

の合計

5-2) 尿中代謝物

分布・代謝・排泄試験における 0～96 時間の尿中代謝物分析結果を表 7 に示した。

低用量：投与量の 10%以上を占める代謝物として、が同定され
た（9～12%）。10%未満の代謝物として、が 0～5%、
が 4～9%検出された。

高用量：低用量と同じ代謝物が認められた。が主代謝物であり、
投与量の 4～5%を占めた。
は 2%以下であった。

表 7 D2341 投与後の尿中代謝物

(原報告書 139～142 頁 Table XV～XVIII より平均値を抜粋)

数値は投与放射能に対する%

画分	低用量 (10mg/kg)		高用量 (1000mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
尿試料 ¹	25.38	23.92	8.47	9.40
同定画分(合計)	20.76	18.59	7.44	5.81
合計	25.38	23.92	8.47	9.40

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

ND：検出されず（検出限界以下）

¹⁶6、12、24、48、72 及び 96 時間の尿試料の合計、の合計

5-3) 胆汁中代謝物

胆汁排泄試験における、低用量 0～24 時間及び高用量 0～72 時間の胆汁を分析に供試した。これらの試料には、それぞれ胆汁中放射能の 90%以上が含まれた。これらの分析において、多数の が観察された（原報告書 149～150 頁 Table XXV～XXVI）。

成分を分析した結果を表 8 に示した。

低用量：酵素処理により、 が投与放射能の 生
成した。酵素分解を受け難い はそのまま 検
出された。10%未満の代謝物として、 が 、
が 同定された。 は であった。

高用量： が主代謝物であった 。その他低用量と同
様の代謝物が の比率で検出された。 は検出されなかつ
た。0.5%検出された D2341（記号 A）は、pH5 での化学的加水分解により
から生成したと推定された。

表 8 D2341 投与後の胆汁中代謝物
（原報告書 151～152 頁 Table XXVII～XXVIII より抜粋）

画分	数値は投与放射能に対する%			
	低用量 (10mg/kg)		高用量 (1000mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
プ ^o -ル胆汁試料 ¹	71.86	66.94	25.67	20.67
D2341（記号 A）	ND	ND	0.59	0.42
合計	71.86	66.94	25.67	20.67

ND：検出されず（検出限界以下）

¹0～24 時間（低用量）或いは 0～72 時間（高用量）の胆汁試料
の合計

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

5-4) 代謝分解経路

D2341 のラットにおける想定代謝分解経路を図 4 に示した。

図 4 D2341 のラットにおける想定代謝分解経路 (原報告書 265 頁 Figure 86)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(2) D2341 のラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄

(資料 No. M-2)

試験機関 : 日産化学工業 (株)

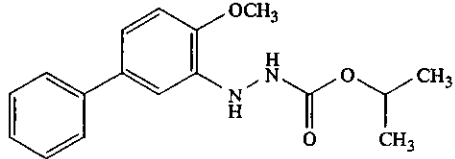
報告書作成年 : 1999 年

目的) 本試験実施の目的は、以下の 2 点である。

1) 資料 No. M-1 の補足試験。組織 (血漿、肝臓及び脾臓) 中代謝物の分析を実施した。

2) D2341 と の比較代謝試験。その残留毒性に係る安全性評価試験として実施した。

供試標識化合物 : 以下の ^{14}C 標識化合物を供試した。

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
D2341		4.1MBq/mg	

化学名 : D2341 ; Isopropyl 2-(4-methoxybiphenyl-3-yl)hydrazinoformate

供試動物 : Sprague-Dawley 系雄ラット、6~7.5 週令、体重 156~232g

試験方法 :

投与量及び投与方法

D2341 をそれぞれの非標識体にて希釈後コンオイルに溶解或いは懸濁させて投与液とし、ラットに 1 回強制経口投与した。

試験投与量は 10mg/kg、投与放射能は 1~2MBq/kg とした。

試験項目

D2341 投与後、1) 尿糞中排泄、2) ファーマコネティクス、3) 組織内濃度、4) 胆汁中排泄及び 5) 代謝物の 5 項目の試験を実施した。

各試験項目の試料採取時間及び使用ラット数を下表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与群	試験項目	試料及び採取時間	ラット数
D2341 10mg/kg 1回経口	尿糞中排泄	・ 0-24、24-48、48-72 時間の尿及び糞	2 匹
	ファーマコキネティクス	・ 1、2、4、6、8、10、12、24、48 及び 72 時間後の血漿中濃度（尾静脈採血）	2 匹
	組織内濃度	・ 6 及び 72 時間後の組織内濃度 ¹	2 匹
	胆汁中排泄	・ 0-3、3-6、6-24 時間の胆汁 ・ 0-24 時間の尿及び糞 ・ 24 時間後の消化管、肝臓及び屍体	2 匹 (胆管カニューレラット)
	代謝物	・ 0-48 時間尿中代謝物（酵素処理） ・ 0-72 時間糞中代謝物 （尿糞中排泄の試料を分析） ・ 0-24 時間胆汁中代謝物（酵素処理） （胆汁中排泄の試料を分析） ・ 1、4 時間 ³ 血漿、肝臓及び脾臓中代謝物	各時間 2 匹

¹ 摘出組織：血液、脾臓、膵臓、脂肪、精巣、副腎、肺、心臓、胸腺、眼球、大脳、小脳、腎臓及び肝臓

放射能の測定

試料中放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定した。放射能測定のための試料調製は、乳化系シンチレーターを直接加えるか、もしくは燃焼処理により行った。

燃焼処理は全自動試料燃焼装置を用いて行った。

代謝物の分析

尿、糞、胆汁、血漿、肝臓及び脾臓は、次頁に示したフローに従い分析した。各試料の抽出液は以下の条件による TLC 或いは HPLC 分析に供した。代謝物は標準品とのコクロマトグラフィーにより同定した。

薄層クロマトグラフィー（TLC）条件：

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）条件：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試料中放射能の抽出及び代謝物分析70-

試験結果：

1) D2341 投与後の動態

1-1) 尿糞中排泄

D2341 を 10mg/kg の割合で雄ラットに 1 回経口投与した後の尿糞中への放射能の排泄率を表 1 に示した。

72 時間までの排泄率は 92.3%であり、尿及び糞中にそれぞれ 28.8%及び 62.8%排泄された。

表 1 D2341 投与尿糞中累積排泄率（原報告書 表 2 より平均値を抜粋）

数値は投与放射能に対する%、2 匹平均

時間 (hr)	尿	糞	ケージ洗液	合計
0～24	22.1	43.2	—	65.3
～48	27.7	60.5	—	88.2
～72	28.8	62.8	0.7	92.3

—：ケージ洗浄せず

1-2) ファーマコキネクス

D2341 を 10mg/kg の割合で雄ラットに 1 回経口投与した後の血漿中濃度を図 1 に示した。各血漿中濃度を 1-コンパートメントモデルに回帰して求めたファーマコキネクスパラメータを表 2 に示した。最高血漿中濃度 (Cmax) 6.96µg/g、最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) 5.77 時間を経たのち、半減期 (T_{1/2}) 6.52 時間で消失した。濃度曲線下面積 (AUC) は 121.6µg・hr/g であった。

図 1 D2341 投与後血漿中濃度
(原報告書 図 2)

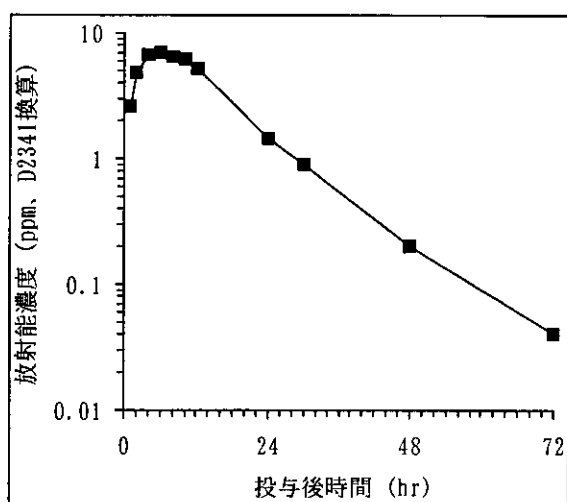


表 2 ファーマコキネクスパラメータ（原報告書 表 3）

Cmax (µg/g)	6.96
Tmax (hr)	5.77
T _{1/2} (hr)	6.52
AUC (µg・hr/g)	121.6

1-3) 組織内濃度

D2341 を 10mg/kg の割合で雄ラットに 1 回経口投与した後、6 時間及び 72 時間の組織内濃度を表 3 に示した。

投与後 6 時間では血漿が最も高く、次いで肝臓、血液、副腎、腎臓、脂肪、肺の順であった。

投与後 72 時間では肝臓で最も高かったが、その濃度は 0.72µg 相当量/g でしかなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

特定の組織への放射能残留は認められなかった。

表 3 D2341 投与組織内濃度（原報告書 表 4 より平均値を抜粋）

数値は μg 相当量/g、カッコ内は投与放射能に対する%、2 匹平均

組織	6 時間	72 時間
血液	6.23	0.17
血漿	8.32	0.04
肝臓	6.55 (2.70)	0.72 (0.52)
腎臓	3.51 (0.37)	0.34 (0.04)
脾臓	1.15 (0.04)	0.06 (< 0.01)
膵臓	1.45 (0.02)	0.04 (< 0.01)
脂肪	2.75	< 0.06
精巣	1.21 (0.13)	0.02 (< 0.01)
副腎	3.61 (0.01)	0.09 (< 0.01)
肺	2.59 (0.14)	0.18 (0.01)
心臓	1.68 (0.08)	0.07 (< 0.01)
胸腺	0.58 (0.02)	0.01 (< 0.01)
眼球	0.58 (0.01)	< 0.01 (< 0.01)
大脳	0.30 (0.02)	0.04 (< 0.01)
小脳	0.32 (0.01)	0.04 (< 0.01)

1-4) 胆汁中排泄

D2341 を 10mg/kg の割合で雄ラットに 1 回経口投与した後の胆汁中排泄率を表 4 に示した。

投与後 24 時間までの胆汁中への排泄は投与放射能の 55.4%であり、主要な排泄経路は胆汁であった。胆汁中排泄の結果から、吸収率（胆汁+尿+肝臓+残りの屍体）は約 79%と推定された。

$$\text{吸収率} = 55.4 + 17.8 + 1.0 + 4.7 = 78.9(\%)$$

表 4 D2341 投与胆汁中排泄（原報告書 表 5 より平均値を抜粋）

数値は投与放射能に対する%、2 匹平均

試料	時間(hr)	% dose
胆汁	0- 3	18.1
	0- 6	35.6
	0-24	55.4
尿	0-24	17.8
糞	0-24	6.8
消化管（含内容物）	24	9.5
肝臓	24	1.0
残りの屍体	24	4.7
合計	0-24	95.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

1-5) 代謝物

尿、糞及び胆汁中代謝物

D2341 を 10mg/kg の割合で雄ラットに 1 回経口投与した後の尿、糞及び胆汁中代謝物比率を表 5 に示した。

表 5 D2341 投与尿、糞及び胆汁中代謝物比率 (原報告書 表 6 及び 7)

数値は投与放射能に対する%、2 匹平均

画分	尿 (0-48 時間)		糞 (0-72 時間)	胆汁 (0-24 時間)	
	酵素*処理前	酵素*処理後		酵素*処理前	酵素*処理後
ジクロロメタン可溶画分	1.3	16.1	34.7	5.7	35.2
D2341 (記号 A)	< 0.1	0.1	5.8	0.1	3.2
水可溶画分	26.4	11.6	13.1	49.7	20.2
抽出残渣	NA	NA	15.0	NA	NA
合計	27.7	27.7	62.8	55.4	55.4

NA : 適用なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

組織（血漿、肝臓、脾臓）中代謝物

D2341 を 10mg/kg の割合で雄ラットに 1 回経口投与した後の組織中代謝物を表 6 に示した。

血漿中代謝物

肝臓中代謝物

脾臓中代謝物

表 6 D2341 投与 4 時間後の組織中代謝物比率
(原報告書 表 9～11 より 4 時間後合計の比率を抜粋)

数値は組織中放射能に対する%、2 匹平均

画分	血漿	肝臓	脾臓
放射能濃度 (μg/g)	8.94	7.66	1.37
酢酸エチル可溶	63.6	55.5	83.9
D2341 (記号 A)	0.5	5.3	22.9
水可溶	38.1	6.4	6.2
抽出残渣	-	38.1	9.9
合計	100.0	100.0	100.0

ND：検出されず、-：該当なし、¹：分離できず合値で記載

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

3) D2341 のラット体内動態の比較

尿糞中排泄

D2341 投与共に 48 時間後の総排泄率は 90%であり、いずれも速やかに体外排泄された。

D2341 投与では尿中排泄に比べ糞中排泄が多かったが、では尿中と糞中でほぼ同等の排泄率であり、排泄経路に若干の差がみられた。

ファーマコキネティクス

血漿最高濃度到達時間 (Tmax) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) は、D2341 投与で共に類似した。血漿最高濃度 (Cmax) 及び時間-濃度曲線下面積 (AUC) は、で D2341 投与の約 2 倍であった。

組織内濃度

D2341 投与 ともに放射能の組織残留性(投与後 72 時間)は認められなかった。

胆汁中への排泄は のほうが少なく、尿中への排泄が多い傾向がみられた。この結果は、尿糞中排泄の結果に反映していた。胆汁中排泄の結果から計算した吸収率は D2341 投与でやや高かったが、いずれの投与においても 10mg/kg の投与量では高い割合で消化管から吸収されるものと考えられた。

D2341 をラットに経口投与した後の推定代謝分解経路を図 3 に示した。
D2341 投与の場合、血漿、肝臓及び脾臓から D2341 が検出されたことより、D2341 として吸収されると考えられた。D2341 は
続く 形成後、胆汁を介し糞中に排泄された。また、
も糞中に排泄された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

図 3 D2341 のラットにおける推定代謝分解経路（原報告書 図 15）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(3) ラットにおける血漿、赤血球及び脾臓中代謝物 (200 及び 10mg/kg)

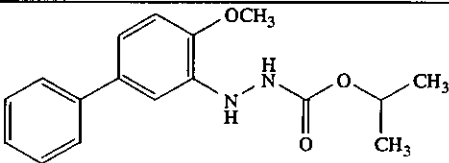
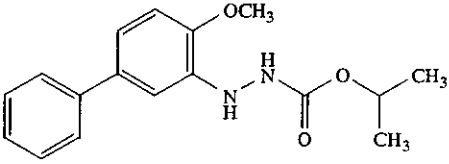
(資料 No.M-3)

試験機関 : 日産化学工業 (株)

報告書作成年 : 2000 年

目的 : D2341 の高用量 200mg/kg 及び低用量 10mg/kg 投与におけるラットでの血漿、赤血球及び脾臓中代謝物を調べる。

供試標識化合物 : 以下の ^{14}C 標識化合物を供試した。

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
D2341		4.1MBq/mg	
D2341		7.1MBq/mg	

化学名 : Isopropyl 2-(4-methoxybiphenyl-3-yl)hydrazinoformate

供試動物 : Sprague-Dawley 系雌雄ラット、6 週令、体重 雄 ; 149.7-177.2g、雌 ; 123.0-137.5g

試験方法 :

投与量及び投与方法

D2341 あるいは D2341 を非標識 D2341 にて希釈後コンオイルに溶解あるいは懸濁させて投与液とし、ラットに 1 回強制経口投与した。投与量は 200mg/kg あるいは 10mg/kg、投与放射能は 624-962kBq/匹とした。

試験項目

1)ファーマコネティクス(PK)試験 (200mg/kg 投与のみ) 及び 2)血漿、赤血球及び脾臓中代謝物分析試験の 2 試験を実施した。尚、PK 試験は、200mg/kg 代謝物分析試験の屠殺時間を決定するために実施した。試験設計を下表に示した。

試験項目	標識体	動物	投与量	内容
1)PK 試験		雌雄ラット	200mg/kg	投与後 72 時間まで経時的に血漿中濃度測定
2)代謝物分析試験		雌雄ラット	200 及び 10mg/kg	200mg/kg は 6 時間後、10mg/kg は 4 時間後の血漿、赤血球及び脾臓中代謝物分析
		雄ラット	200mg/kg	6 時間後の赤血球中代謝物分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

1) PK 試験

2) 代謝物分析試験

試料の採取

代謝物の分析

血漿中代謝物の分析法を以下に示した（原報告書 Figure 1）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

血漿の中性水画分については以下の方法で別途酵素分解を行った（原報告書 Figure 2）。

赤血球中代謝物の分析法を以下に示した（原報告書 Figure 3）。

(1) 赤血球の遠心分離後の水画分については以下の方法で別途酵素分解及びメタノール抽出を行った（原報告書 Figure 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日産化学工業株式会社にある。

(2) 赤血球の遠心分離後の残渣については以下の方法で酸性／アルカリ性下加熱分解を行った（原報告書 Figure 5）。

脾臓中代謝物の分析法を以下に示した（原報告書 Figure 6）。

放射能の測定

試料中放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定した。放射能測定のための試料調製は、乳化系シンチレーターを直接加えるか、あるいは燃焼処理により行った。

薄層クロマトグラフィー（TLC）条件

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試験結果：

1) PK 試験

D2341 を 200mg/kg の割合で雌雄ラットに 1 回経口投与した後の血漿中濃度推移を表 1 に示した。

雄では投与後 10 時間(T_{max})に最高濃度 85.2 μ g eq/g(C_{max})に達した。雌では 6 時間後の 55.7 μ g eq/g であった。代謝物分析のための屠殺時間を 6 時間とした。

表 1 D2341、200mg/kg 経口投与後のラット血漿中放射能濃度推移
(原報告書 Table 3、雌雄各 3 匹の平均値を抜粋)

投与後時間 (hr)	濃度(μ g eq. D2341/g)	
	雄	雌
1	23.8	31.3
3	54.2	42.8
6	80.9	55.7
10	85.2	42.9
24	58.0	32.2
32	35.6	18.7
48	5.9	2.7
72	0.9	0.6

2) 代謝物分析試験

試料中放射能濃度

D2341 を 200mg/kg あるいは 10mg/kg の割合で雌雄ラットに 1 回経口投与した後の血漿、赤血球及び脾臓中濃度を表 2 に示した。

200mg/kg 投与後の各組織中濃度は、10mg/kg 投与後濃度の約 10 倍であった。

表 2 D2341 を 200mg/kg あるいは 10mg/kg の割合で雌雄ラットに 1 回経口投与した後の血漿、赤血球及び脾臓中濃度(ppm、 μ g eq. D2341/g) (原報告書 Table 5)

標識化合物	投与量	血漿		赤血球		脾臓	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
	200mg/kg	67.7ppm	45.3ppm	11.7ppm	10.2ppm	12.2ppm	5.8ppm
	10mg/kg	8.9ppm	5.7ppm	1.3ppm	0.70ppm	1.2ppm	0.60ppm

—：測定せず。

D2341／高用量 200mg/kg 投与後の組織中代謝物

高用量 200mg/kg 投与後 6 時間の雌雄ラット組織における代謝物比率を表 3 に示した。

血漿では、酸性下酢酸エチル画分に 47.3-49.0%と主要に検出された。中性水画
分(血漿中放射能の 96.6%)について酵素分解した結果、91.3%が として遊離した
ことから、血漿中代謝物の殆どは であると考えられた

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(表5)。このことは表3における酸性下抽出

であることを示唆した。

赤血球では、D2341(記号A)が35-36%と主要に検出された。が 見られ、
この他の酢酸エチル可溶代謝物は殆ど検出されなかった。水画分に25-32%が、残渣に27-33%の
放射能が認められた。水画分は70℃で分解及び凍結乾燥/メタノール抽出を、残渣は酸性/アルカリ
性下加熱加水分解を試みたが、いずれの処理においても放射性化合物は殆ど遊離しなかった
(原報告書 Table 10 及び 11)。

脾臓では、D2341(記号A)が44-48%(中性及び酸性抽出合計)、が と主
要であった。は酸性抽出画分でのみ検出されたことから血漿中同様
と考えられた。が、 が 検出された。TLC
原点部の極性代謝物として7-8%(中性及び酸性抽出合計)、抽出残渣に11%が認められた。

表3 D2341、高用量200mg/kg投与6時間後の組織中代謝物比率
(原報告書 Table 7) (試料中放射能に対する%)

	血漿		赤血球		脾臓	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
80%アセトニトリル抽出	-	-	-	-	89.3	88.7
酢酸エチル画分(中性抽出)	N.D.	N.D.	40.7	41.9	54.0	51.7
D2341(記号A)	-	-	36.2	35.4	46.3	42.2
酢酸エチル画分(酸性抽出)	51.6	56.2	N.D.	N.D.	35.3	37.0
D2341(記号A)	N.D.	N.D.	-	-	2.2	2.3
水画分	48.4	43.8	31.9	25.2	N.D.	N.D.
抽出残渣	-	-	27.4	32.9	10.7	11.3

ND: 検出されず、-: 該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

D2341／低用量 10mg/kg 投与後の組織中代謝物

低用量 10mg/kg 投与後 4 時間の雌雄ラット組織における代謝物比率を表 4 に示した。

血漿では、 が 検出された。D2341 (記号 A) や が検出されたが、 未満と微量であった。水溶性代謝物は 34-37%であった。中性水画分の酵素処理により、血漿中成分の 84.2%は であることが判明した (表 5)。よって酸性下抽出の であることが示唆された。

赤血球では、D2341 (記号 A) が 48-50%と主要に検出された。 は 、水溶性代謝物や抽出残渣は 9-13%であった。

脾臓では、 が と主要であり、次いで D2341 (記号 A) が 17-27%、 検出された。その他の代謝物や TLC 原点部代謝物に約 10-14%が認められ、抽出残渣は 6-8%であった。

表 4 D2341、低用量 10mg/kg 投与 4 時間後の組織中代謝物比率

(原報告書 Table 8)

(試料中放射能に対する%)

	血漿		赤血球		脾臓	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
80%アセトニトリル抽出	-	-	-	-	92.3	94.3
酢酸エチル画分 (中性抽出)	3.1	2.7	74.1	80.5	45.8	34.8
D2341 (記号 A)	0.8	0.4	47.5	49.6	26.8	16.6
酢酸エチル画分 (酸性抽出)	59.7	63.8	N.D.	N.D.	42.4	59.4
D2341 (記号 A)	N.D.	N.D.	-	-	N.D.	N.D.
水画分	37.2	33.5	12.7	8.5	4.1	N.D.
抽出残渣	-	-	13.2	11.0	7.7	5.7

ND：検出されず、-：該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 5 D2341、高用量 200mg/kg 及び低用量 10mg/kg 投与後雄ラット血漿の中性水画分酵素処理後の代謝物比率
(原報告書 Table 9) (試料中放射能に対する%)

	200mg/kg		10mg/kg	
	酵素ブランク	酵素処理	酵素ブランク	酵素処理
酢酸エチル画分(中性)	3.4	3.4	2.2	2.2
酢酸エチル画分(インキュベ-ト後)	7.4	93.9	6.7	88.9
水画分(インキュベ-ト後)	89.2	2.6	91.1	8.9

D2341／高用量 200mg/kg 投与後の赤血球中代謝物

を高用量 200mg/kg 投与後 6 時間の雄ラット赤血球における代謝物比率を表 6 に示した。

投与の場合は、D2341(記号 A)が 85.4%と赤血球中代謝物の大部分を占めた。
が 検出された他、水画分及び残渣の比率はそれぞれ 4.8%及び 4.1%と小さかった。

表 6 D2341、高用量 200mg/kg 投与 6 時間後の赤血球中代謝物比率
(原報告書 Table 12) (試料中放射能に対する%)

	ラット No. 022	ラット No. 023	平均*
酢酸エチル画分	90.0	92.3	91.2
D2341(記号 A)	87.8	83.1	85.4
水画分	6.0	3.6	4.8
残渣	4.0	4.1	4.1

*：平均値は申請者が算出して記載した。

血漿、赤血球及び脾臓中代謝物の種類には高用量及び低用量の投与量間で顕著な差は認められなかった。また、性差についても殆ど認められなかった。

血漿では が主要代謝物であった。
赤血球では D2341(記号 A)が主要であり、 が認められた。

また、酵素分解や酸／アルカリ分解によっても遊離しないことから、これは赤血球成分に強固に結合していると考えられた。
脾臓中の代謝物は血漿及び赤血球両方の代謝物を反映した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(4) D2341 のラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄

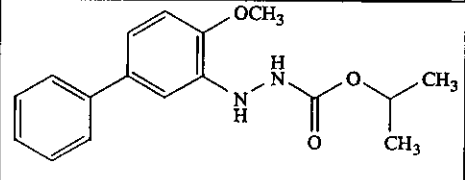
(資料 No. M-4)

試験機関 : 日産化学工業 (株)

報告書作成年 : 1999 年

目的)

供試標識化合物 : 以下の ^{14}C 標識化合物を供試した。

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
D2341		7.1MBq/mg	

化学名 : D2341 ; Isopropyl 2-(4-methoxybiphenyl-3-yl)hydrazinoformate

供試動物 : Sprague-Dawley 系雄ラット、6 週令、体重 172~176g

試験方法 :

投与量及び投与方法

D2341 を非標識体にて希釈後コンオイルに溶解或いは懸濁させて投与液とし、ラットに 1 回強制経口投与した。

試験投与量は低用量 10mg/kg 或いは高用量 1000mg/kg とし、投与放射能は 1MBq/kg とした。

尿糞及び呼気中排泄

2 匹ずつの雄ラットに D2341 を 10 或いは 1000mg/kg の割合で 1 回経口投与し、呼気捕集系を接続した閉鎖系のガラス代謝ケージに収容した。呼気はモ/エタノールアミンにて捕集し、投与後 2、4、6、24 及び 48 時間後に一部を採取し、放射能を測定した。尿及び糞は 24 時間毎に 72 時間まで分別採取し、放射能を測定した。

組織残留

投与後 72 時間にラットをと殺し、以下の組織を摘出、燃焼処理後放射能を測定した。

血液、脾臓、膀胱、脂肪、精巣、副腎、肺、心臓、胸腺、眼球、大脳、小脳、腎臓及び肝臓

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

尿糞中代謝物の分析

尿糞中放射能の抽出及び代謝物の分析70-を以下に示した。

放射能の測定

試料中放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定した。放射能測定のための試料調製は、乳化系シンチレーターを直接加えるか、もしくは全自動試料燃焼装置による燃焼処理により行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試験結果：

1) 尿糞及び呼気中排泄

D2341 投与後の尿糞及び呼気中への放射能の排泄率を表 1 に示した。

低用量：48 時間までに呼気中に 37%が排泄された。72 時間までの尿及び糞中に 5%及び 49%が排泄され、主要な排泄経路は糞及び呼気中であつた。

高用量：48 時間までに呼気中に 5%が排泄された。72 時間までの尿及び糞中に 1%及び 87%が排泄され、主要な排泄経路は糞中であつた。

部分は代謝分解により炭酸ガスとなり、呼気中に排泄されることが示唆された。

表 1 D2341 投与後尿、糞及び呼気中累積放射能排泄率(原報告書 表 2 より抜粋)

数値は投与放射能に対する%、2 匹平均

時間(hr)	低用量(10mg/kg)				高用量(1000mg/kg)			
	尿	糞	呼気	合計	尿	糞	呼気	合計
0～ 2	—	—	7.8	7.8	—	—	0.4	0.4
～ 4	—	—	16.4	16.4	—	—	0.6	0.6
～ 6	—	—	19.3	19.3	—	—	0.7	0.7
～24	3.8	41.1	32.0	76.9	0.3	76.5	2.6	79.4
～48	4.5	48.2	36.8	89.5	0.6	85.8	4.9	91.3
～72	4.7	49.3	36.8*	90.8	0.7	86.9	4.9*	92.5
ケージ洗液	—	—	—	0.1	—	—	—	0.3
合計	—	—	—	90.9	—	—	—	92.8

—：試料採取なし或いは該当なし、*：48～72 時間の呼気測定は実施していない

2) 組織残留

D2341 投与後 72 時間の組織内濃度を表 2 に示した。

低用量及び高用量投与ともに組織内濃度及び分布率は小さく組織残留性は認められなかった。

表 2 D2341 投与 72 時間後の組織内濃度 (原報告書 表 3 より抜粋)

数値はμg 相当量/g、カッコ内は投与放射能に対する%、2 匹平均

組織	低用量(10mg/kg)		高用量(1000mg/kg)	
血液	0.02		<1.9	
血漿	0.02		<1.9	
肝臓	0.27	(0.17)	4.2	(0.03)
腎臓	0.07	(0.01)	1.2	(< 0.01)
脾臓	0.04	(<0.01)	<0.9	(< 0.01)
膵臓	0.04	(<0.01)	<1.4	(< 0.01)
脂肪	<0.08		<7.4	
精巣	0.03	(<0.01)	0.5	(< 0.01)
副腎	<0.10	(<0.01)	<8.6	(< 0.01)
肺	0.03	(<0.01)	0.6	(< 0.01)
心臓	0.02	(<0.01)	<0.6	(< 0.01)
胸腺	0.06	(<0.01)	<0.9	(< 0.01)
眼球	<0.02	(<0.01)	<2.0	(< 0.01)
大脳	0.02	(<0.01)	<0.7	(< 0.01)
小脳	<0.02	(<0.01)	<1.9	(< 0.01)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

3) 尿及び糞中代謝物

D2341 投与後の尿及び糞中代謝物比率を表 3 に示した。

低用量：糞中に D2341 (記号 A)、が 5～7%検出された。

高用量：糞中では、未吸収と考えられる D2341 (記号 A) が殆どを占めた。

表 3 D2341 投与後尿及び糞中代謝物比率 (原報告書 表 4～5 より抜粋)

数値は投与放射能に対する%、2 匹平均

画分	低用量 (10mg/kg)			高用量 (1000mg/kg)	
	尿 (0-24 時間)		糞** (0-48 時間)	尿** (0-24 時間)	糞** (0-48 時間)
	酵素 処理前	酵素 処理後			
ジクロロメタン可溶画分	0.3	1.4	35.9	0.1	83.8
D2341 (記号 A)	< 0.1	< 0.1	7.1	0.1	77.0
水可溶画分	3.5	2.4	8.1	0.3	1.2
抽出残渣	NA	NA	4.2	NA	0.8
合計	3.8	3.8	48.2	0.4	85.8

NA：適用なし、

**酵素処理は実施していない

D2341 をラットに経口投与した後の推定代謝経路を図に示した。

図 D2341 のラットにおける推定主要代謝分解経路 (原報告書 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日産化学工業株式会社にある。

(5) 雌ラットにおける組織内濃度

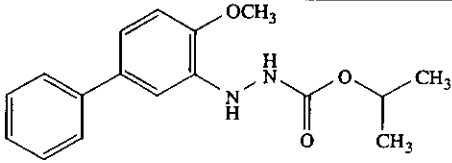
(資料 No. M-5)

試験機関 : 日産化学工業 (株)

報告書作成年 : 1999 年

目的) 資料 No. M-1 の経時組織分布試験において高用量 1000mg/kg 投与後 168 時間まで脾臓中放射能濃度は増加傾向にあった。特に雌ラットではこの傾向が大きかった。脾臓での放射能濃度の減衰を調べることを目的として本試験を実施した。血液、血漿、血球及び肝臓濃度も併せて調べた。

供試標識化合物 : 以下の ^{14}C 標識化合物を供試した。

名称	構造式	比放射能	放射化学的純度
D2341		4.1MBq/mg	

化学名 : D2341 ; Isopropyl 2-(4-methoxybiphenyl-3-yl)hydrazinoformate

供試動物 : Sprague-Dawley 系雌ラット、6 週令、体重 124~143g

試験方法 :

投与量及び投与方法

D2341 を非標識体にて希釈後コンオイルに溶解或いは懸濁させて投与液とし、ラットに 1 回強制経口投与した。

試験投与量は 1000mg/kg とし、投与放射能は 2MBq/kg とした。

組織内濃度

ラットに投与後 1、7、14、21 及び 30 日目に各日 2 匹ずつと殺し、血液 (血漿、血球)、脾臓及び肝臓を摘出し、燃焼処理後放射能を測定した。

放射能の測定

全自動試料燃焼装置で燃焼処理後、液体シンチレーションカウンタ (LSC) にて放射能を測定した。

試験結果：

組織内濃度

D2341 を 1000mg/kg の割合で雌マウスに 1 回経口投与した後の組織内濃度推移を表及び図に示した。

脾臓中濃度は経時的に増加したが、14 日後で最高濃度（46.7 μ g 相当量/g）となり、以降減少傾向が認められた。30 日後の濃度は 13.1 μ g 相当量/g であった。

血液、血漿及び血球中濃度は投与後 1 日が最高濃度であり、以後減衰して 14 日後には検出限界以下となった。

肝臓中濃度は投与後 1 日で最高濃度（75.8 μ g 相当量/g）となり、30 日後には 1.3 μ g 相当量/g となった。

表 D2341 投与後の組織内濃度推移（原報告書 表より平均値抜粋）

数値は μ g 相当量/g、カッコ内は投与放射能に対する%、2 匹平均

投与後日数	脾臓	肝臓	血液	血漿	血球
1 日	22.2 (0.01)	75.8 (0.41)	71.8	69.6	48.8
7 日	26.7 (0.02)	9.5 (0.06)	14.0	1.4	26.9
14 日	46.7 (0.02)	7.4 (0.05)	<1.2	<1.2	<1.5
21 日	35.9 (0.02)	2.0 (0.02)	<1.2	<1.2	<1.5
30 日	13.1 (0.01)	1.3 (0.01)	<1.2	<1.2	<1.5

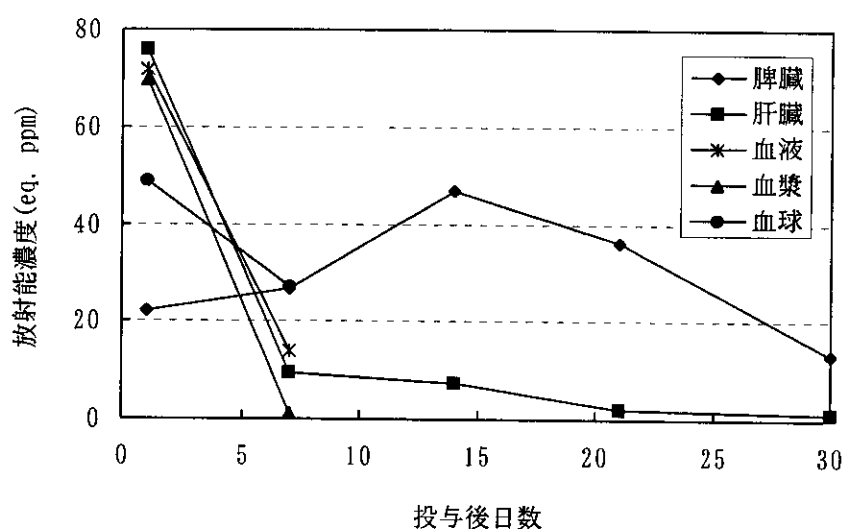


図 D2341 投与後組織内濃度推移（原報告書の図を合わせて記載した）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(6) ラット門脈血漿中 D2341 及び の分析

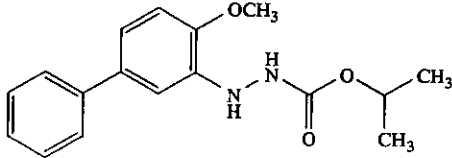
(資料 No. M-6)

試験機関 : 日産化学工業 (株)

報告書作成年 : 1999 年

目的) は、D2341 の植物代謝試験 (資料 No. M-6、M-7 及び M-8) において検出される主要な代謝物である。D2341 投与後のラットにおける の生成を確認するため本試験を実施した。また、 投与後の検出についても実施し、比較検討した。

供試化合物 : 以下の化合物を供試した。

名称	構造式	ロット番号	化学的純度*
D2341 (記号 A)		2228-008-CAV	

* : LC/MS/MS (MRM) 分析値

化学名 : D2341 ; Isopropyl 2-(4-methoxybiphenyl-3-yl)hydrazinoformate

供試動物 : Sprague-Dawley 系雄ラット、6～8 週令

試験方法 :

投与量及び投与方法

D2341 或いは をコーン油に溶解させて投与液とし、10mg/kg の割合でラットに 1 回強制経口投与した。

門脈血漿の採取

D2341 及び は、肝臓において速やかに代謝分解されることが示唆された (資料 No. M-2)。よって分析試料は、肝臓に至る前の門脈血漿とした。

D2341 投与 0.5、1 及び 2 時間後 1 時間後に、エーテル麻酔下ラットより、門脈血を採取した。遠心により血漿を分離し分析に供した。なお、操作は氷冷下で行った。

試料分析

試料中の D2341 及び の分析70-を以下に示した (原報告書 図 1)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

検量線

0.5、0.01 及び 0.0005ppm の D2341 或いは アトトリル溶液 (DPH 40ug を含む) を調製し、検量線を作成した。検量線の相関係数は 1.000 であった (原報告書 図 2 及び 3)。

回収試験

コーン油のみを投与したラット門脈血漿を用いて回収試験を行った。添加時期は血漿直接添加及び酢酸エチル画分添加の 2 時点、添加率は各成分 1ppm (血漿比重 1 として計算) とした。

- ・直接添加

・酢酸エチル画分添加

$$\text{存在率}\% = 100 \times \frac{\text{D2341 検出濃度}}{\text{D2341 検出濃度} + 100 \times \frac{\text{検出濃度}}{\text{D2341 検出濃度} + 100 \times \dots}}$$

	無添加	直接添加		酢酸1%画分添加	
		D2341 添加	添加	D2341 添加	添加
D2341 検出	<0.004ppm	99.6% ¹⁾ (98.3%) ³⁾	7.7% ²⁾	103.4% ¹⁾	13.7% ²⁾
合計	—	101.3%	15.4%	105.3%	101.3%

IX-54

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与後 0.5 時間の D2341 濃度は 0.123～0.266ppm であり、で
あった。

投与後 1 時間の D2341 及び はそれぞれ 0.045～0.478ppmで
あった

投与後 2 時間の D2341 濃度はそれぞれ 0.027～0.741ppmで
あった。

表 2 D2341 投与後門脈血漿中 D2341 及び 濃度（原報告書 表 3）

・投与 0.5 時間

ラット番号	1	2	3	4	5
D2341 (ppm)	0.266	0.178	0.219	0.123	0.208
合計 (ppm)	0.270	0.178	0.223	0.123	0.208

・投与 1 時間

ラット番号	6	7	8	9	10	11	12
D2341 (ppm)	0.478	0.169	0.045	0.162	0.088	0.090	0.058
合計 (ppm)	0.654	0.169	0.055	0.172	0.088	0.090	0.058

・投与 2 時間

ラット番号	13	14	15	16	17	18
D2341 (ppm)	0.143	0.741	0.027	0.104	0.181	0.060
合計 (ppm)	0.194	0.777	0.027	0.104	0.188	0.060

表 3 D2341 投与後門脈血漿中 D2341 及び の存在率（原報告書 表 4）

・投与 0.5 時間

ラット番号	1	2	3	4	5
D2341 (%)	98.5	100	98.2	100	100

・投与 1 時間

ラット番号	6	7	8	9	10	11	12
D2341 (%)	73.1	100	81.8	94.2	100	100	100

・投与 2 時間

ラット番号	13	14	15	16	17	18
D2341 (%)	73.7	95.4	100	100	96.3	100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

ラット代謝試験のまとめ（資料 No. M-1～M-5）

（１）D2341 のラット代謝

D2341 或いは D2341 を雌雄ラットに低用量（10mg/kg）或いは高用量（1000mg/kg）で１回経口投与した後の吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施した。また、10及び200mg/kg投与後の組織内代謝物についても検討した。試験結果の概要について以下にまとめた。

吸収（血漿中薬物動態）（資料 No. M-1）

D2341 を低用量投与したとき、投与５～６時間後に最高血漿中濃度（Cmax）に達し、血漿中からの放射能消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、12～13時間であった。高用量投与したときは、Cmaxが18～24時間、半減期 $t_{1/2}$ が12～16時間であった。Cmax及び血漿中濃度曲線下面積（AUC）は投与量の増加に伴い増大した。

尿中及び胆汁中排泄率より計算された吸収率は、低用量投与で79～85%、高用量投与で22～29%であった。性差は認められなかった。

分布（資料 No. M-1、M-4）

D2341 を低用量投与したとき、各組織とも投与６時間後が最高濃度となり、特に肝臓、血液、腎臓で高い値を示した。以後経時的に減少し、168時間後の組織残留性は認められなかった。

高用量投与したとき、雄ラットでは多くの組織で投与18時間後が最高値であったが、雌ラットでは、42時間後に最高値に達した。以後、大部分の組織内濃度は経時的に減少したが、脾臓では168時間後まで経時的に増加した。特に雌ラットでこの傾向が大きかったため、別途168時間（7日）以降の濃度を調べた。その結果、14日後を最高値として21日及び30日後では減少した。

を投与したとき、組織残留性は認められなかった。

代謝（資料 No. M-1、M-2、M-2-2、M-3 及び M-5）

親化合物 D2341（記号 A）はラット体内において速やかに代謝されることが示唆された。

排泄（資料 No. M-1、M-2 及び M-3）

D2341 を低用量投与したとき、48 時間以内の総排泄量は 90%に達し、主たる排泄経路は糞中であつた。胆汁への排泄は、約 70%であつた。高用量経口投与では、96 時間以内の総排泄量は 92～94%であり、その殆どが糞中に排泄された。胆汁への排泄は約 25%であつた。低用量では胆汁を経由する糞中排泄が主であり、高用量では一部胆汁を経由するが多くは未吸収による糞中排泄が主であると考えられた。

D2341 を低用量投与したとき、呼気中に 37%が排泄された。

（2） のラット代謝（資料 No. M-2 及び M-5）

D2341 の作物残留成分として、 が検出された。 の安全性評価のため、 を雄ラットに低用量 (10mg/kg) 1 回経口投与した後の吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施した。試験結果の概要について以下にまとめ、D2341 投与後の動態と比較した。

吸収（血漿中薬物動態）

代謝

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

排泄