

1. 動物体内運命に関する試験

1-1. ¹⁴C-標識検体のラットにおける動態試験

(代謝・分解 1)

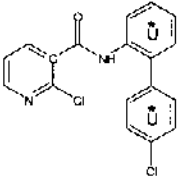
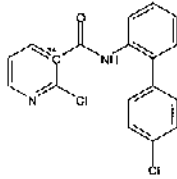
試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP対応]

報告年：2000年

供試化合物

2-chloro-N-(4'-chloro-biphenyl-2-yl)nicotinamide のジフェニル環を ¹⁴C で均一に標識したジフェニル環標識検体(「ジフェニル標識体」と、ピリジン環 3-位を ¹⁴C で標識したピリジン環標識検体(「ピリジン標識体」)の 2 種類。

略 称	ジフェニル標識体	ピリジン標識体
標識部位		
放射化学的純度		
化学的純度		

標識部位選定理由：

供試動物

種、系統： ウィスター系 (Chbb-THOM) ラット (SPF)

性： 雌雄

週 齢： ≥7 週齢(投与時)

体重(投与時)： 雄 204~304 g, 雌 164~206g

飼育環境： 入手後屠殺時まで上水道水と飼料を自由に摂取させ、温度 20~24°C、湿度 30~70%、自然の昼夜リズムの動物室で飼育した。

ケージ： 馴化期間中はⅢ型マクロロンケージ、標識体投与後は、表 1 に示すケージに個別別に收容。

投与経路、投与量、投与液の組成

投与経路： 強制経口投与

投与量： 50mg/kg(低用量)及び 500mg/kg(高用量)。

投与量設定根拠：

投与液量： 1 mL/100 g 体重

投与液の組成(懸濁液)：供試化合物を
に懸濁し、投与液とした。

試験群の配置

2種の標識体、2用量、単回経口投与と反復経口投与(非標識体1日1回、連続14日間投与後15日目にジフェニル標識体を1回投与)、雌雄から成る下表に示す合計11の試験群を設けた。

表1. 試験群

試験群No.	標識体	投与回数	投与量 mg/kg	動物数	屠殺時点	調査項目	ケージ
予備検討	非標識体	1	500	雌雄各2匹	48時間	毒性兆候	
1	ジフェニル標識	1	500	雌雄各4匹	168時間	排泄、屠殺時体内分布	総ガラス製代謝ケージ
2	ジフェニル標識	1	50	雌雄各4匹	168時間	排泄、屠殺時体内分布	
3	ヒリソソ標識	1	500	雌雄各4匹	168時間	排泄、屠殺時体内分布	
4	ジフェニル標識	15*	500	雌雄各4匹	120時間	排泄、屠殺時体内分布	
5	ジフェニル標識	1	500	雌雄各4匹	120時間	血漿、血中濃度推移	金網ケージ
6	ジフェニル標識	1	50	雌雄各4匹	120時間	血漿、血中濃度推移	
7	ジフェニル標識	1	500	雌雄各12匹	8, 18, 24, 35時間	屠殺時体内分布**	
8	ジフェニル標識	1	50	雌雄各12匹	8, 17, 21, 24時間	屠殺時体内分布**	
9	ジフェニル標識	1	500	雌雄各4匹	48時間	胆汁排泄	拘束ケージ
10	ジフェニル標識	1	50	雌雄各4匹	48時間	胆汁排泄	

*：非標識体1日1回14日間+15日目に標識体1回、

**各時点で雌雄各3匹を屠殺

試料採取

尿・糞：投与後6, 12, 24時間及び以降は屠殺時(単回投与群：168時間後、反復投与群：120時間後)まで24時間間隔で採取。

呼気：試験群1と3の各2匹で48時間後まで採取。

ケージ洗液：最終屠殺時点で採取。

臓器・組織：結果の項で示す23または24臓器・組織を採取した。

胆汁：総胆管にカニューレを挿入したラットを用い、投与48時間後まで3時間ごとに採取。

血液・血漿：試験群5と6の血液及び血漿は次の各時点で眼窩後部から1回当り100~200 μ Lを採血して得た。

0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120時間

分析方法

放射能測定：液体試料(血漿、尿、胆汁、ケージ洗液)はその一部をそのまま、その他の試料は直接または均質化したのち一部を可溶化処理し、いずれも液体シンチレーションカウンターで放射能を計測して定量した。

結 果

1. 排泄バランス(図1, 表2)

1.1. 単回経口投与

ジフェニル標識体投与群とピリジン標識体投与群のいずれの雌雄においても, 単回経口投与後 48 時間までに呼気中への有意な放射能の排泄は認められなかった。

全ての試験群とも屠殺時点(168 時間後)で投与放射能の約 95~102%が排泄物(ケージ洗液を含む)と屍体から回収された。標識部位, 性, 用量に関わりなく, ^{14}C の排泄は急速であり, 0~48 時間で投与量の 90~99%, 168 時間で 94~102%が排泄され, 0.02~0.04%が体組織から回収された。低用量では高用量に比べて糞への排泄が低下して尿への排泄が増加したが, 排泄パターンはすべての試験群で類似していた。主排泄経路は糞であり, 糞と尿への排泄は 168 時間でそれぞれ, 高用量群では投与量の 90~97%と 3~5%, 低用量群では 79~85%と 16%を占めた。

1.2. 反復経口投与

雌雄とも投与量の 98(雄)~103%(雌)が排泄物と 120 時間後の屍体から回収された。排泄パターンは雌雄とも単回経口投与の場合と類似しており, 糞への排泄が投与量の 95~98%, 尿への排泄は 3~4%であった。

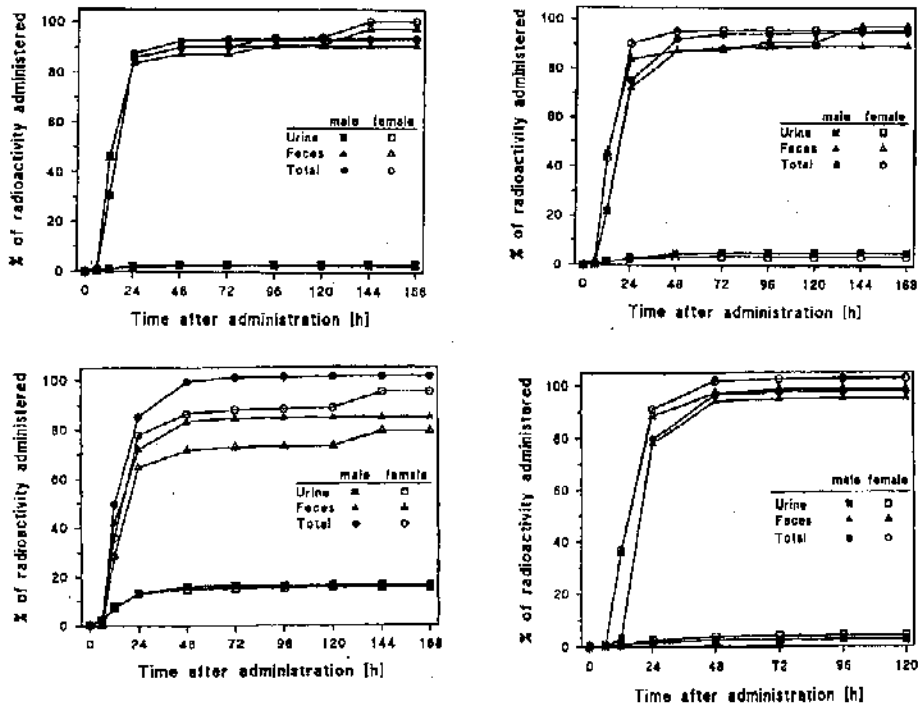


図1. 経口投与後の尿, 糞への ^{14}C -排泄パターン

左上: ジフェニル標識体高用量単回経口投与, 右上: ピリジン標識体高用量単回経口投与,
 左下: ジフェニル標識体低用量単回経口投与, 右下: ジフェニル標識体高用量反復経口投与

表 2. ¹⁴C-検体経口投与後最終屠殺時点における ¹⁴C-排泄バランス (投与量%)

		単回経口投与						反復経口投与**	
		ピリジン標識体		ジフェニル標識体				ジフェニル標識体	
		高用量		高用量		低用量		高用量	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0~24時間	2.89	2.59	1.81	2.35	13.43	13.32	1.60	2.56
	0~48時間	4.72	3.44	2.59	2.80	15.88	14.95	2.46	3.77
	0~最終屠殺時*	5.21	3.80	2.73	2.88	16.38	15.72	2.64	3.99
糞	0~24時間	72.34	87.66	85.96	83.78	71.92	64.61	77.96	88.49
	0~48時間	87.34	91.63	90.12	87.45	83.43	71.52	94.05	98.01
	0~最終屠殺時*	89.61	92.15	90.69	97.35	84.86	79.27	94.88	98.47
ケージ洗液		0.10	0.30	0.41	0.04	0.26	1.03	0.11	0.18
屍体*		0.04	0.02	0.04	0.02	0.04	0.04	0.11	0.11
合計*		94.96	96.27	93.87	100.29	101.54	96.06	97.74	102.75

*: 単回経口投与では168時間後, 反復経口投与では120時間後, **: 非標識体 x 14回 + 標識体1回

2. 胆汁排泄

48 時間でジフェニル標識体投与量の, 高用量群では 11~12%, 低用量群では 39~40%が胆汁に排泄された。

尿排泄量及び屍体と胆汁排泄量の合計を吸収率と推定したとき, 高用量では投与放射能の約 14~15%, 低用量では約 56%が吸収されたと推定された。

表 3. 胆汁排泄 (投与量%)

0~48時間	ジフェニル標識体			
	高用量単回		低用量単回	
	雄	雌	雄	雌
尿	2.73	2.88	16.38	15.72
胆汁	10.69	11.93	39.29	39.92
屍体	0.04	0.02	0.04	0.04
推定吸収率	13.46	14.83	55.71	55.68

3. 血漿, 血中濃度キネティクス (図 2, 表 4, 5)

血漿中濃度推移は高用量群と低用量群のいずれの雌雄においても 2 峰性を示し, 最初のピークは高用量群では投与後 0.5~1 時間, 低用量群では 0.5 時間に, 第 2 のピークは両用量群とも 8 時間に出現した。最初のピークは投与懸濁液に溶解していた検体の吸収によるもの, 第 2 のピークは溶解していなかった検体が腸管通過中に溶解して吸収されたことによるか, 及び/または腸肝循環によるものと推測された。

この第 2 のピークののち, 血漿中濃度は 2 相性の消失を示した。

群平均値に基づく血漿中 ¹⁴C-濃度の Cmax, Tmax, 半減期, AUC は雌雄の間, Tmax 及び半減期は両用量群ならびに雌雄の間で類似していた。高用量群の AUC は低用量群のその約 3 倍 (雄 3.1 倍, 雌 3.2 倍) であり, 前述 (表 3) の吸収率推定値に対応していた。

血中濃度は血漿中濃度と同様な推移を示し、投与後 24 時間までは血漿中濃度の方が高く、放射能が主に血漿に分布し、血球成分と結合していないことを示していた。

表 4. ジフェニル標識 ^{14}C -検体単回経口投与後血漿及び血中 ^{14}C -濃度の推移

投与後時間 (hr)	血漿中濃度 ($\mu\text{g Eq/g}$)				血中濃度 ($\mu\text{g Eq/g}$)			
	高用量		低用量		高用量		低用量	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.5	2.56	3.52	0.99	1.40	1.29	1.75	0.54	0.69
1.0	2.61	2.24	0.90	0.94	1.58	1.18	0.52	0.54
2.0	2.48	1.68	0.85	0.75	1.24	0.94	0.42	0.39
4.0	2.51	1.76	0.85	0.65	1.32	0.98	0.42	0.36
8.0	4.46	3.77	1.54	1.58	2.23	2.06	0.69	0.53
24	0.70	1.20	0.15	0.27	0.52	0.82	0.12	0.13
48	0.13	0.18	0.03	0.05	0.27	0.24	0.06	0.06
72	0.07	0.12	0.02	0.02	0.15	0.27	0.04	0.04
96	0.04	0.06	0.01	0.01	0.10	0.15	0.03	0.03
120	0.01	0.03	0.01	0.01	0.09	0.09	0.03	0.02

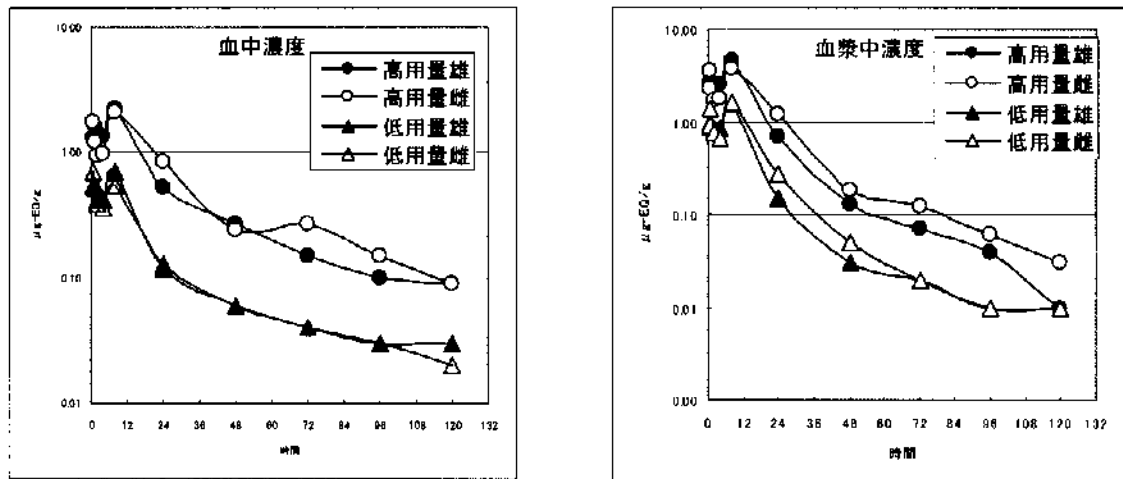


図 2. ジフェニル標識 ^{14}C -検体単回経口投与後血漿及び血中 ^{14}C -濃度の推移
左：血漿中濃度 右：血中濃度

表 5. ジフェニル標識体単回経口投与後血漿中 ^{14}C -濃度キネティックパラメーター

	高用量		低用量	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} ($\mu\text{g Eq/g}$)	4.46	3.77	1.54	1.58
T_{max} (hr)	8	8	8	8
半減期-1 (hr)	8.0	9.1	7.2	8.2
半減期-2 (hr)	20.2	27.4	41.7	30.1
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{Eq} \cdot \text{hr/g}$)	68.4	75.5	21.2	24.4

4. 体内分布

4.1. 単回経口投与(表 6-1~6-4)

低用量と高用量の雌雄でジフェニル標識体の体内分布を最高血漿中濃度(Cmax), その1/2, 1/4, 1/8に対応する時点と168時間後で調査したほか, ピリジン標識体についても168時間後の体内分布を調査した。

概して, 同一用量, 時間の雌雄, ならびに2種標識体投与群の組織中放射能レベルは同一の幅に入っていた。種々の臓器・組織中の分布とその消失のパターンも雌雄で類似していた。組織中濃度は経時的に, かつ血漿中濃度と似た速度で低下した。雌雄とも投与後初期の時点においては, 消化管とその内容物ならびに残部屍体を除けば, 高用量群では肝臓, 脂肪組織, 甲状腺, 腎臓, 卵巣中濃度が高く, 168時間後では甲状腺, 骨髄, 肝臓中濃度が高かった。低用量群も概ね同様であった。

4.2. 反復経口投与(表 7)

168時間後の体内分布パターンは雌雄とも単回経口投与後の分布と同一であり, 濃度も類似していた。

ま と め

懸濁液として経口投与した¹⁴C-BAS 510 Fは消化管から急速に吸収された。吸収率は用量増加に伴って低下し, 低用量では約56%, 高用量では約14~15%と推定された。吸収後放射能は全臓器・組織に分布し, 組織中濃度は投与後8時間で最大に達したのち急速に低下した。排泄は速やかで, 吸収分は胆汁への排泄(低用量11~12%, 高用量約40%)を介して糞(低用量80~85%, 高用量90~97%)に排泄されたほか尿(低用量約16%, 高用量4~5%)にも排泄された。¹⁴C-検体の動態は低用量, 高用量とも雌雄の間で類似しており, 標識部位の違いによる差も認められなかった。高用量の反復経口投与による代謝動態の顕著な変動は単回経口投与に比し認められなかった。

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

表 6-1 高用量 ¹⁴C-検体単回経口投与後の体内分布(投与量%)

	ジフェニル標識体										ピリジン標識体	
	雄					雌					雄	雌
	8時間	18時間	24時間	35時間	168時間	8時間	18時間	24時間	35時間	168時間	168時間	168時間
血 球	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血 漿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
肺	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心 臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾 臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腎 臓	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
副 腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
精巣/卵巣	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
子 宮	-	-	-	-	-	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
筋 肉	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脂肪組織	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨 髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲 状 腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾 臓	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胃内容物	0.44	0.03	0.12	0.01	0.00	0.25	0.06	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00
胃	0.13	0.01	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
腸管内容物	69.29	2.66	0.72	0.36	0.00	68.77	2.53	1.42	0.08	0.00	0.00	0.00
腸 管	1.30	0.27	0.11	0.01	0.00	1.62	0.24	0.16	0.01	0.00	0.00	0.00
肝 臓	0.35	0.06	0.03	0.01	0.00	0.20	0.04	0.03	0.01	0.00	0.01	0.00
皮 膚	0.27	0.05	0.04	0.02	0.01	0.26	0.02	0.02	0.01	0.00	0.01	0.00
残部屍体	10.07	0.26	0.20	0.03	0.04	4.01	0.25	0.27	0.03	0.02	0.02	0.02

表 6-2 高用量 ¹⁴C-検体単回経口投与後の体内分布(¹⁴C-濃度 μg EQ/g)

	ジフェニル標識体										ピリジン標識体	
	雄					雌					雄	雌
	8時間	18時間	24時間	35時間	168時間	8時間	18時間	24時間	35時間	168時間	168時間	168時間
血 球	1.74	0.37	0.31	0.22	0.14	1.35	0.48	0.43	0.17	0.13	0.21	0.19
血 漿	3.52	0.45	0.40	0.09	0.02	2.84	0.58	0.51	0.09	0.01	0.05	0.03
肺	4.31	0.72	0.68	0.34	0.18	3.76	0.80	0.88	0.29	0.13	0.23	0.15
心 臓	3.14	0.54	2.50	0.12	0.07	2.74	1.14	0.38	0.12	0.08	0.15	0.11
脾 臓	2.01	0.46	0.29	0.10	0.10	1.86	0.40	0.44	0.09	0.13	0.18	0.14
腎 臓	11.96	1.88	1.53	0.51	0.27	16.11	2.22	2.07	0.40	0.36	0.50	0.41
副 腎	8.47	2.50	2.31	0.53	0.37	8.79	1.57	3.18	0.42	0.20	0.28	0.28
精巣/卵巣	0.31	4.22	0.18	0.09	0.04	10.94	1.79	2.25	1.74	0.08	0.07	0.15
子 宮	-	-	-	-	-	5.64	1.18	3.03	1.01	0.07	-	0.10
筋 肉	2.46	0.28	0.74	0.57	0.04	2.82	0.40	0.85	0.35	0.03	0.11	0.09
脳	1.16	0.86	0.18	0.11	0.08	0.48	1.87	0.26	0.07	0.04	0.28	0.06
脂肪組織	32.80	31.38	3.05	0.76	0.10	6.01	4.57	3.88	0.63	0.14	0.15	0.15
骨	1.26	0.36	0.32	0.22	0.08	1.91	0.33	0.49	0.70	0.08	0.14	0.14
骨 髄	15.78	0.97	1.21	0.22	2.09	5.06	1.24	3.49	0.71	0.92	0.66	0.83
甲 状 腺	15.02	26.80	1.70	1.53	3.03	17.11	1.87	1.32	1.08	1.21	1.65	1.48
脾 臓	7.24	1.30	1.71	0.74	0.07	5.47	2.35	1.15	0.30	0.07	0.18	0.17
胃内容物	411.40	9.49	19.90	3.26	0.25	433.92	13.81	28.54	1.05	0.24	0.54	0.34
胃	103.82	4.21	3.06	0.95	0.07	77.11	5.36	6.60	0.54	0.08	0.21	0.14
腸管内容物	6373.27	221.09	64.95	53.67	0.36	9216.82	244.34	138.38	7.23	0.21	0.55	0.21
腸 管	202.97	39.18	18.39	2.07	0.07	256.61	42.13	25.56	1.41	0.09	0.23	0.17
肝 臓	38.12	4.96	2.86	1.11	0.45	22.65	4.14	3.17	0.70	0.30	0.90	0.47
皮 膚	8.06	1.59	1.08	0.56	0.16	8.51	0.95	0.88	0.27	0.09	0.20	0.16
残部屍体	101.82	2.59	1.96	0.32	0.35	39.18	2.43	2.70	0.32	0.15	0.18	0.16

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

表 6-3 低用量ジフェニル標識 ¹⁴C-検体単回経口投与後の体内分布(投与量%)

	雄					雌				
	8時間	17時間	21時間	24時間	168時間	8時間	17時間	21時間	24時間	168時間
血 球	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
血 漿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
肺	0.03	0.01	0.00	0.00	0.00	0.03	0.01	0.01	0.00	0.00
心 臓	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
脾 臓	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
腎 臓	0.11	0.02	0.01	0.01	0.00	0.15	0.02	0.02	0.00	0.00
副 腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00
精巣/卵巣	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
子 宮	-	-	-	-	-	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
筋 肉	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
脂肪組織	0.09	0.02	0.01	0.01	0.00	0.07	0.01	0.01	0.01	0.00
骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨 髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲 状 腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾 臓	0.03	0.01	0.00	0.01	0.00	0.03	0.01	0.01	0.01	0.00
胃内容物	2.09	0.17	0.37	0.19	0.00	1.91	0.11	0.10	0.01	0.00
胃	0.93	0.02	0.01	0.01	0.00	0.69	0.02	0.01	0.01	0.00
腸管内容物	85.02	7.06	5.56	2.62	0.00	82.60	4.52	5.33	3.74	0.00
腸 管	5.13	0.99	0.44	0.42	0.00	5.81	0.67	0.76	0.53	0.00
肝 臓	1.61	0.21	0.19	0.14	0.01	1.38	0.18	0.15	0.13	0.01
皮 膚	1.13	0.09	0.09	0.07	0.01	0.89	0.06	0.09	0.11	0.01
残部屍体	14.53	1.00	0.36	0.67	0.02	4.33	0.82	0.52	0.91	0.02

表 6-4. 低用量ジフェニル標識 ¹⁴C-検体単回経口投与後の体内分布(¹⁴C-濃度 μg EQ/g)

	雄					雌				
	8時間	17時間	21時間	24時間	168時間	8時間	17時間	21時間	24時間	168時間
血 球	0.78	0.13	0.13	0.12	0.03	0.78	0.14	0.15	0.13	0.02
血 漿	1.14	0.27	0.20	0.14	0.01	1.52	0.29	0.20	0.17	0.00
肺	2.15	0.36	0.40	0.30	0.04	1.82	0.35	0.36	0.31	0.05
心 臓	1.35	0.16	0.10	0.08	0.01	1.25	0.14	0.12	0.09	0.01
脾 臓	1.13	0.25	0.11	0.19	0.02	1.04	0.47	0.19	0.31	0.02
腎 臓	5.96	1.05	0.87	0.58	0.07	7.87	1.06	0.80	0.67	0.06
副 腎	3.10	0.35	0.55	0.45	0.03	3.05	0.44	0.33	0.28	0.03
精巣/卵巣	0.89	0.10	0.08	0.05	0.01	4.38	1.40	0.98	1.75	0.02
子 宮	-	-	-	-	-	3.28	1.60	0.86	1.41	0.01
筋 肉	1.15	0.10	0.09	0.06	0.01	0.85	0.09	0.08	0.06	0.01
脳	0.79	0.08	0.03	0.03	0.01	0.75	0.04	0.04	0.04	0.00
脂肪組織	16.91	3.30	1.39	1.05	0.01	15.67	2.16	2.11	1.46	0.02
骨	0.37	0.11	0.07	0.05	0.02	0.35	0.07	0.06	0.08	0.01
骨 髄	1.57	0.54	0.33	0.20	0.06	1.66	0.29	0.45	0.66	0.06
甲 状 腺	3.82	1.36	0.96	0.78	0.20	2.80	1.09	0.88	1.01	0.23
脾 臓	5.32	1.74	0.22	0.99	0.02	4.62	1.61	1.34	1.63	0.02
胃内容物	194.79	9.64	5.34	4.21	0.08	176.31	2.75	2.10	0.54	0.11
胃	78.89	1.75	1.12	0.94	0.02	40.56	1.91	0.70	0.79	0.02
腸管内容物	852.09	56.08	46.68	21.09	0.05	717.02	35.09	40.03	30.90	0.07
腸 管	74.87	18.46	7.31	8.68	0.03	87.13	12.65	13.82	10.10	0.04
肝 臓	16.41	1.76	1.71	1.16	0.13	13.62	1.45	1.40	1.13	0.10
皮 膚	3.10	0.28	0.25	0.22	0.03	2.97	0.20	0.30	0.36	0.04
残部屍体	14.13	0.91	0.35	0.63	0.02	4.17	0.78	0.49	0.82	0.02

表 7. 高用量 ¹⁴C-検体反復経口投与 120 時間後の体内分布
(高用量非標識体 14 回 + 高用量ジフェニル標識体 1 回)

	投与量%		濃度: $\mu\text{g Eq/g}$	
	雄	雌	雄	雌
血 球	0.00	0.00	0.68	0.41
血 漿	0.00	0.00	0.04	0.06
肺	0.00	0.00	0.25	0.24
心 臓	0.00	0.00	0.10	0.13
脾 臓	0.00	0.00	0.15	0.17
腎 臓	0.00	0.00	0.38	0.36
副 腎	0.00	0.00	0.38	0.41
精巣/卵巣	0.00	0.00	0.05	0.23
子 宮	-	0.00	-	0.14
筋 肉	0.00	0.00	0.11	0.11
脳	0.00	0.00	0.06	0.06
脂肪組織	0.00	0.00	0.22	0.24
骨	0.00	0.00	0.63	0.69
骨 髄	0.00	0.00	4.86	4.96
甲 状 腺	0.00	0.00	1.46	2.61
膵 臓	0.00	0.00	0.20	0.22
胃内容物	0.00	0.00	2.19	0.49
胃	0.00	0.00	0.23	0.19
腸管内容物	0.01	0.00	1.49	0.55
腸 管	0.00	0.00	0.41	0.34
肝 臓	0.01	0.01	1.00	0.67
皮 膚	0.01	0.01	0.27	0.23
残部屍体	0.08	0.09	0.75	0.77

1-2. ¹⁴C-標識検体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 農業研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

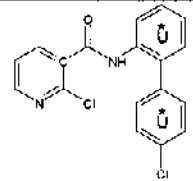
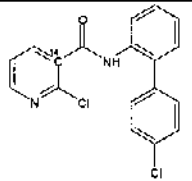
報告年：2001年

試験目的：

ラットにおける動態試験(代謝・分解 1)で得た尿、糞、胆汁中の代謝物、ならびに当試験で調製する血漿、肝臓、腎臓中の代謝物を同定、定量する。

供試化合物：

2-chloro-N-(4'-chloro-biphenyl-2-yl)nicotinamide のジフェニル環を ¹⁴C で均一に標識したジフェニル環標識検体(「ジフェニル標識体」と、ピリジン環 3-位を ¹⁴C で標識したピリジン環標識検体(「ピリジン標識体」)の 2 種類。

略 称	ジフェニル標識体	ピリジン標識体
標識部位		
放射化学的純度		
化学的純度		

標識部位選定理由：

供試動物(当試験で新規飼育した動物)：

種、系統：ウイスター系(Chbb-THOM)ラット(SPF)

性：雌雄

週 齢：≥7 週齢(投与時)

体重(投与時)：雄 204~304 g, 雌 164~206g

飼育環境：入手後屠殺時まで上水道水と飼料を自由に摂取させ、温度 20~24°C、湿度 30~70%、自然の昼夜リズムの動物室で飼育した。

ケージ：馴化期間中はⅢ型マクロロンケージ、標識体投与後は代謝ケージに個体別に収容。

投与経路、投与量、投与液の組成(当試験で新規飼育した動物)

投与経路：強制経口投与

投与量：50mg/kg(低用量)及び 500mg/kg(高用量)。

投与液量：1.15mL/匹

投与液の組成：13%アセトン含有オリーブ油

試験群の配置

表 1 の試験群を設けた。投与群 DX (尿糞中代謝物の単離及び同定用) と、投与群 V, W (血漿, 肝臓, 腎臓中代謝物分析用) はこの試験で追加した試験群であり, 試験群 B, C, D, R, S は動態試験 (代謝・分解 I) の試験群 1, 2, 4, 8, 9, 10 である。

表 1. 試験群及び代謝物分析用試料

投与群*	標識体	性	動物数	投与量	投与回数	代謝物分析試料と目的
B (2)	ジフェニル	雌雄	各4	50mg/kg	¹⁴ Cx 1	尿, 糞: 代謝物パターン分析
C (4)	ジフェニル	雌雄	各4	500mg/kg	¹² Cx14+ ¹⁴ Cx 1	
D (1)	ジフェニル	雌雄	各4	500mg/kg	¹⁴ Cx 1	
D (2)	ピリジン	雌雄	各4	500mg/kg	¹⁴ Cx 1	
DX	ジフェニル	雌雄	各10	500mg/kg	¹⁴ Cx 1	尿, 糞: 代謝物の単離・同定
	ピリジン	雌雄	各10	500mg/kg	¹⁴ Cx 1	
R (10)	ジフェニル	雌雄	各4	50mg/kg	¹⁴ Cx 1	胆汁: 代謝物パターン分析
S (9)	ジフェニル	雌雄	各4	500mg/kg	¹⁴ Cx 1	
V	ピリジン	雌雄	各4	50mg/kg**	¹⁴ Cx 1	血漿, 肝臓, 腎臓: 代謝物パターン分析
W	ピリジン	雌雄	各4	500mg/kg**	¹⁴ Cx 1	

*: 括弧内の番号は動態試験における試験群番号

** : 実際に投与された量は表示値の約70%, その他の投与群では表示値±5%の範囲内

試料採取及び代謝物分析用試料:

表 2 に示す試料を代謝物分析用試料とした。

尿及び糞: 投与群 B, C, D の尿と糞は投与後 6, 12, 24, 72, 96, 120, 144, 168 時間に, 投与群 DX では 24, 48, 72, 96 時間で採取した。すべての試験群とも糞は 24 時間単位の混成試料にまとめた。尿, 糞とも 48 時間までの試料を代謝物分析用試料とした。

胆汁: 3 時間ごとに 48 時間まで採取した。雄ラット試料を 0-48 時間の混成試料にまとめ, 代謝物分析用試料とした。

血液及び臓器: 投与後 8 時間 (血漿中濃度及び肝臓, 腎臓中濃度最高時点) に採取し, 雌雄別にまとめ, 分析用試料とした。

表 2. 代謝物分析用試料 (特記以外の数値はすべて投与量%)

試料	採取間隔 (時間)	B(低用量単回)		C(高用量反復)		D(高用量単回)				DX(高用量単回)			
		ジフェニル		ジフェニル		ジフェニル		ピリジン		ジフェニル		ピリジン	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0~6*	2.7	5.4	0.3	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4				
	6~12*	5.0	6.1	0.4	0.8	0.6	0.8	0.7	0.9	2.4	3.7	3.9	3.5
	12~24*	5.7	10.3	0.9	1.4	0.9	1.9	1.8	1.3				
	24~48*	2.5	3.3	0.9	1.2	0.8	2.2	1.8	0.9	1.0	1.3	0.7	0.9
	48~72					0.1	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2
	72~96	0.5	0.7	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
	96~120												
	120~168			NS	NS								
小計	16.4	25.7	2.6	4.0	2.7	5.7	5.2	3.8	3.6	5.3	4.8	4.6	
糞	0~24*	71.9	68.2	78.0	88.5	86.0	70.3	72.3	87.7	82.9	72.9	94.5	73.2
	24~48*	11.5	11.3	16.1	9.5	4.2	13.9	15.0	4.0	16.2	22.5	5.9	12.3
	48~72					0.4	2.7	1.5	0.3	1.3	1.3	0.3	0.6
	72~96	1.4	1.1	0.9	0.5	0.3	0.3	0.8	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1
	96~120												
	120~168			NS	NS								
小計	84.9	80.5	94.9	98.5	90.7	87.3	89.6	92.2	101.5	96.8	100.8	86.2	
排泄量合計**		101.5	106.3	97.6	102.6	93.8	93.1	94.9	96.3	105.6	102.5	105.8	91.1

NS: 採取せず, * : 代謝物分析対象試料, ** : ケージ洗液を含む。

分析 法 :

放射能測定 : 液体試料は直接, 固形試料は燃焼処理または可溶解化剤で処理した後に
いずれも液体シンチレーションカウンターで放射能を計測して定量した。

代謝物分析法 :

結 果：

投与後 48 時間までの尿、糞、胆汁ならびに投与後 8 時間の肝臓、腎臓、血漿を分析し、投与量の 0.01% 以上の代謝物をすべて同定した。同定した尿及び糞中代謝物(含む未変化体)の合計は投与量の 82~102%に相当した。

1. 排泄物中代謝物

糞中代謝物(表 3)：

投与群 B, C, D の試料中の各 1 点を除く全ての試料で、糞中放射能の 90% 以上が MeOH で抽出された。投与群 B(24-48 時間, 雄)での抽出率が最も低く約 78%であった。

雌雄、標識体、用量に係りなく、すべての試料で親化合物 BAS 510 F が糞中の主成分であった。親化合物の投与後 0~48 時間の排泄量は、高用量群である投与群 DX, C, D で投与量のそれぞれ、57~80%, 76~85%, 68~80%を、低用量群である投与群 B では 30~41%を占めた。

全ての投与群で糞中の主要代謝物は F01 と F06 であった。その他、微量代謝物として F05, F11, F20, F48, F63 が検出・同定された。雌雄ラットにおける糞中代謝物のパターンに有意な差は認められなかった。

尿中代謝物(表 3)：

雌雄及び両標識体を比較した結果、雌雄及び標識体間で代謝物のパターンに顕著な差は認められなかった。

雌雄及び標識体を問わず、ほぼ全ての投与群で 2 種の代謝物 F01 と F02 が主要な代謝物であった。F01 は投与群 DX 及び D(雌)以外では尿中の主代謝物であり、投与群 DX と D では F02 が主代謝物であった。F01 は 0-48 時間で投与量の 0.5~3% (高用量投与群 DX, C, D) 及び 10~16% (低用量投与群 B) を占めた。F02 は同期間で投与量の 0.1~2.7% (投与群 DX, C, D) 及び 3~4% (投与群 B) であった。その他微量代謝物として F03, F04, F05, F12, F20, M42, F48 が検出・同定された。ピリジン標識群では痕跡量の F47() が同定されたが、ジフェニル標識群では は検出されなかった。

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

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

2. 胆汁中代謝物(表4) :

胆汁中の主要代謝物は F02とF05であった。F02は平均で投与量の5%(高用量投与群S)~19%(低用量投与群R), F05は同様に4%(投与群S)~14%(投与群R)を占めた。その他微量代謝物としてF01, F03, F22/F23, F57/F58が同定された。

表4. 投与後0~48時間胆汁中の代謝物の組成(投与群 R, S: ジフェニル標識体)

同定代謝物	R	S
	低用量	高用量

- : 不検出

3. 組織中代謝物

肝臓中代謝物(表5) :

肝臓中放射能の80~85%(高用量投与群V)及び78~102%(低用量投与群W)が抽出され, 更に 肝臓中放射能の9~12%が追加抽出された。抽出残渣の 処理で更に約5%が遊離し, 最終残渣に残った放射能は肝臓中の放射能の<4%(2.0~3.6%)であった。抽出液と 抽出液を代謝物分析した。

抽出液からは親化合物, F01, F02, F05, F06, F42, F43, F45, F46が, 抽出液からはF02, F43, F46がそれぞれ検出され, 同定された。肝臓中の代謝物パターンに各投与群の間及び雌雄の間で有意な差は認められず, 主要な代謝物はF46, F02, F43であった。

腎臓中代謝物(表5) :

で腎臓中放射能の96~100%が抽出された。用量及び性に係りなく, 親化合物, F01, F02, F03, F05, F06, F48が検出された。主代謝物は雄ラットではF02, 雌ラットではF05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 BASF アグロ株式会社にある。

まとめ

50mg/kg と 500mg/kg で経口投与された検体のラット消化管からの吸収は高用量で約 15%、低用量で約 60%程度で、用量が高くなると吸収率は低下した。吸収後検体はラット体内で

- ① (F01) と (F46) を生成する経路及び
- ② (F43) を生成する経路

の 2 つの主要な代謝経路で徹底的に代謝され、尿のほか胆汁を介して糞にも排泄された。
極めて微量な経路であった。

排泄物中の代謝物パターンに雌雄の間で有意差は認められなかった。また、単回経口投与群と反復経口投与群の間でも類似しており、反復投与による代謝亢進は認められなかった。

ラットで認められた代謝経路は植物、土壌、水中から同定された代謝物・分解物を包含していた。

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

1-3. ^{14}C -標識検体のラットにおける動態試験

(代謝・分解 14)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

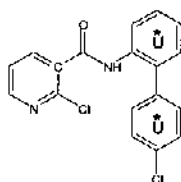
[GLP対応]

報告年：2003年

供試化合物

2-chloro-*N*-(4'-chloro-biphenyl-2-yl)nicotinamide のジフェニル環を ^{14}C で均一に標識したジフェニル環標識検体(「ジフェニル標識体」)を用いた。

構造式：



比放射能：

放射化学的純度：

化学的純度：

標識部位選定理由：

供試動物

種、系統： ウィスター系(CriGlxBrIHan:Wi)ラット

性： 雌雄

週齢： 7週齢(投与時)

体重(投与時)： 雄 176.4~198.3g, 雌 132.6~150.0g

飼育環境： ラットに非標識化合物(純度 95.7%)を1日1回14又は28日間投与後、標識化合物の実験が可能な施設に搬送し、標識化合物を単回経口投与後、代謝ケージに個体別に收容した。

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

投与方法

投与経路： 強制経口投与

投与量： 500mg/kg/日

投与量設定根拠：

投与液量： 1 mL/100 g 体重

投与液の組成： 供試化合物を
た、

懸濁し、投与液とし

試験群の構成

試験群	投与回数		投与量 mg/kg	動物数	屠殺時点
	非標識体	標識体			
0	0*	1	500	雌雄各4匹	最終投与48時間後
1	14	1			
2	28	1			

*：賦形剤のみ 14 回投与した。

試料採取

尿： 投与後 0～48 時間ドライアイス冷却下で採取

糞： 投与後 0～48 時間室温下で採取

尿及び糞を採取後、性別及び群別に試料を合わせた。糞は乾燥後均質化した。

分析方法

放射能の測定：尿はその一部を 3 反復で、糞はその 1 部を燃焼して発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、捕集液の一部を 5 反復で、液体シンチレーションカウンターを用い放射能を計測した。

代謝物のパターン分析法：条件の異なる HPLC 2 系を用い分析した。

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

尿： 、HPLC で代謝物パターンを分析した。

糞：
抽出液の一部を HPLC で代謝物パターンを分析した。

代謝物の同定: LC-MS 及び LC-MS/MS を用いて代謝物を同定し、ラットの代謝試験(資料 代謝・分解 2 参照)で得られた代謝物のプロフィールと保持時間を比較して同定した。

結 果

1. 排泄量

非標識体を 14 回あるいは 28 回投与後、標識体を単回投与し、投与 48 時間内に排泄された放射能の割合を標識体のみ単回投与した場合と比較して表 1 に示す。

投与後 48 時間以内に、約 80~90%が尿及び糞から排泄され、その大部分は糞から排泄(68~76%)された。尿及び糞中の放射能の排泄割合に非標識体前投与の影響はみられず、いずれの群ともにほぼ同様の排泄であった。

表 1. 標識体投与 0~48 時間後までの排泄量の比較(投与放射能に対する回収率%)

群	0 (賦形剤 14 回投与+ 標識体 1 回投与)		1 (非標識体 14 回+ 標識体 1 回投与)		2 (非標識体 28 回+ 標識体 1 回投与)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	10.21	17.68	8.61	13.97	10.53	14.76
糞	75.54	71.55	75.65	69.19	67.67	69.84
ケージ洗液	0.53	0.97	0.55	0.42	0.51	0.91
合計	86.28	90.20	84.81	83.53	78.71	85.81

2. 排泄物中の代謝物の同定

尿：主要ピークは F02 及び F01 と同定された。この他に、F42, F20 及び F03 が同定された。

糞：主要ピークは親化合物であった。この他に、F01 及び F20 が同定された。

3. 排泄物中の代謝物の比較

非標識体を 14 回あるいは 28 回投与後、標識体を単回投与(それぞれ群 1 及び 2)し、投与 48 時間内に排泄された尿及び糞における代謝物の割合を標識体のみ単回投与した場合(群 0)と比較して表 2 及び図 1~2(尿)、3~4(糞)に示す。

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

F02 及び F42 は、尿中において、雄ラットでは群 0 と比較して、群 1 及び 2 で僅かに増加していたのに対して、雌では顕著な差は認められなかった。しかし、糞中ではこれらの代謝物は検出されなかった。

糞中では主要成分は親化合物で、代謝物として F01 が多かったが、群間に顕著な差はみられなかった。

表 2. 尿・糞中代謝物の比較(投与放射能に対する割合%)

試料	群	0 (標識体 1 回投与)		1 (非標識体 14 回+ 標識体 1 回投与)		2 (非標識体 28 回+ 標識体 1 回投与)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
		尿	BAS510F*	-	-	-	-
糞	BAS510F*						
同定代謝物の合計							

*: 親化合物 -: 検出されず

以上の結果から、非標識体を 28 回投与後、標識体を単回投与したときの代謝物のパターンは、非標識体を 14 回投与後、標識体を単回投与しとき、あるいは標識体のみ単回投与したときの代謝物のパターンと類似していた。

(F02 及び F42) は、尿中においてのみ検出され、雄ラットでは単回投与と比較して、反復投与で僅かに増加していたのに対して、雌では顕著な差は認められなかった。

従って、顕著な性差はなく、又代謝物のパターンに検体の前投与の影響は認められなかった。

Figure 17: Comparison of metabolite patterns (HPLC system LC01) in urine (0-48 h) of male rats of test group 0 (above), test group 1 (middle) and test group 2 (below)

図 1: 雄の尿(投与後 0~48 時間)中における代謝物のパターンの比較(代表例)
上図: 試験群 0(賦形剤 14 回投与+標識体 1 回投与)
中図: 試験群 1(非標識体 14 回投与+標識体 1 回投与)
下図: 試験群 2(非標識体 28 回投与+標識体 1 回投与)

Figure 19: Comparison of metabolite patterns (HPLC system LC01) in urine (0-48 h) of female rats of test group 0 (above), test group 1 (middle) and test group 2 (below)

図 2: 雌の尿(投与後 0~48 時間)中における代謝物のパターンの比較(代表例)

上図: 試験群 0(賦形剤 14 回投与+標識体 1 回投与)

中図: 試験群 1(非標識体 14 回投与+標識体 1 回投与)

下図: 試験群 2(非標識体 28 回投与+標識体 1 回投与)

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。

Figure 22: Comparison of metabolite patterns (HPLC system LC02) in feces extracts (0-48 h) of male rats of test group 0 (above), test group 1 (middle) and test group 2 (below)

図 3: 雄の糞(投与後 0~48 時間)抽出物中における代謝物のパターンの比較(代表例)

上図: 試験群 0(賦形剤 14 回投与+標識体 1 回投与)

中図: 試験群 1(非標識体 14 回投与+標識体 1 回投与)

Figure 24: Comparison of metabolite patterns (MPLC system LC62) in feces extracts (0-48 h) of female rats of test group 0 (above), test group 1 (middle) and test group 2 (below)

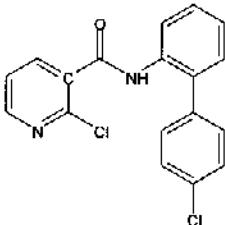
図 4: 雌の糞(投与後 0~48 時間)抽出物中における代謝物のパターンの比較(代表例)

上図: 試験群 0(賦形剤 14 回投与+標識体 1 回投与)

中図: 試験群 1(非標識体 14 回投与+標識体 1 回投与)

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。

検出された代謝物の構造式

代謝物記号	構造式	尿	糞
BAS 510F 親化合物			
F01			
F02			
F03			
F20			
F42			

－：検出されず

＋：検出

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。

図 1 検体のラットにおける推定代謝経路