

IX.動物および土壌における代謝分解

代謝分解試験一覧表

旧資料 No.	資料 No.	試験の種類	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	実施機関 (報告年)	記載頁
	M1 H22-12-24 提出	動物代謝	排泄/分布 ラット 雌雄各5匹 単回経口投与 0.1 mg/kg	排泄：排泄は48時間以内にほぼ完全に終了した。尿中に投与量の22%、糞中に残りが排泄された。 分布：組織残留量はほとんどの組織で検出限界(0.01 µg/g)未満であった。検出限界を超えた組織(稀に肝臓、腎臓、脾臓および心臓)では、その範囲は 0.01~0.02 µg/g であった。		m10
38	M2		排泄/分布 ラット 雌雄各5匹 単回経口投与 10 mg/kg	排泄：48時間以内に大部分が排泄され、96時間後までの回収率は雄で97%、雌で93%であった(尿中への排泄；約20%、糞中への排泄；73~78%) 分布：肝臓(0.3~0.4mg/kg)および腎臓(0.2~0.5mg/kg)で他の臓器(0.02~0.17 mg/kg)に比べ高い放射能の残留が認められた。		m13
39	M3		全身オートグラフ ラット 雌雄各5匹 単回経口投与 10 mg/kg	雌雄いずれにおいても、投与した放射能はあまり吸収されず、大部分が腸管内に残留した。投与8時間後に組織内の放射能濃度は最高値を示し(肝臓、腎臓および鼻甲介が顕著。中枢神経系に残留は認められなかった。)、24時間後には体内から消失した。		m15
41	M4		排泄/分布 ラット 雌雄各5匹 反復経口投与 10mg/kg (15日間)	排泄：48時間で93~97%が排泄された。放射能の80%以上は糞中に排泄され、尿中には20%以下であった。 分布：組織中残留濃度は全体的に低く、肝臓(約0.5mg/kg)および腎臓(0.3~0.4mg/kg)でも低値であった。他は0.3mg/kg以下であった。		m16
43	M5		血漿中動態 ラット 雌雄各5匹 単回経口投与 10mg/kg	総放射能濃度；ピーク時では雄で1.60mg/L(4時間後)、雌で1.31mg/L(6時間後)であった。以後速やかに減少した。 親化合物[A]の濃度；投与4~6時間後にピークに達し、血漿中放射能の46~48%を占めた。血漿中放射能の減少よりも速やかで、18時間後の濃度は雌雄とも約0.02mg/Lであった。半減期は雄で2.4、雌で2.5時間であった。		m18
45	M6		血漿中動態 ラット 雌雄各3匹 反復経口投与 10 mg/kg (15日間)	総放射能濃度；投与4時間後にピークに達し(雄で1.13mg/L、雌で0.69mg/L)、24時間後では雄でピーク時の17.7%、雌で20.3%に減少した。 親化合物[A]の濃度；投与4時間後にピークに達し(雄0.110mg/L、雌で0.192mg/L)、血漿中放射能の9.7~27.8%を占めた。10時間後には、雄で1.2%、雌で2.2%に減少した。半減期は1.6時間であり、1回投与時の半減期(2.4~2.5時間)よりも短かった。		m20

旧資料 No.	資料 No.	試験 の 種類	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	実施 機関 (報告年)	記載 頁
42	M7	動物代謝	排泄/代謝 ラット 単回経口投与 10mg/kg	排泄：尿中には投与量の 18%、糞中には 65%が排泄された。 代謝：親化合物[A]；尿中で 0.54%、糞中で 40.3%。 尿中の主代謝物； の 2 種類の抱合体。 また遊離の代謝物として が認められた。 (尿試料の同定には非標識の親化合物[A]を 90 日間混餌投与(9000、27000ppm)した尿と混合して分析)。 糞中の代謝物； の代謝物が 20 種類以上検出されたが同定されたものはのみであった。		m22
	M8 H22-12-24 提出		分布 ラット 雌雄各 18 匹 反復経口投与 (25 日) 20 mg/kg	分布：最大残留量(3.15～4.37 mg/kg)は肝臓において投与20～25日後に認められた。プラトーの認められた組織は肝臓、腎臓、雌の心臓、皮膚および卵巣であり、5 - 15 日後にそれに達した(1日目の値の2～4倍)。		m26
40	M9		排泄/分布 ラット 雌雄各 5 匹 単回経口投与 1000 mg/kg	排泄：48 時間以内に大部分が排泄され、96 時間後までの回収率は、雌雄とも 100%であった。尿中への排泄は 2～5%であり、大部分は糞中への排泄であった。 分布：肝臓(6～11mg/kg)および血漿(11～16mg/L)で他の臓器(0.5～12 mg/kg)に比べ高い放射能の残留が認められた。		m28
44	M10		血漿中動態 ラット 雌雄各 3 匹 単回経口投与 1000 mg/kg	血漿中動態： 総放射能濃度；ピーク時では雄で 15.6mg/L(8 時間後)、雌では 14.1mg/L(6 時間後)であった。投与 24 時間後では雌雄それぞれ 3.1 および 3.3mg/L であった。 親化合物[A]の濃度；投与 6～8 時間後にピークに達し、血漿中放射能の 47～54%を占めた。半減期は 3～4 時間であった。		m30
40-1 H3-3-4 提出	M11		分布/消失 ラット 各雌雄 3 匹 単回経口投与 10、1000 mg/kg	分布：各臓器における放射能濃度は投与後 6 時間に最高に達した。最も高い濃度を示した組織は脂肪であり、10mg/kg 投与群雌雄で 9.0～9.3mg/kg、1000mg/kg 投与群雌雄で 114～177mg/kg であったが投与後 24 時間ではそれぞれ 0.14～0.18mg/kg および 7.6～10.1mg/kg となり、速やかに消失した。 血漿中放射能濃度の半減期： 10mg/kg 投与群； 29.1～34.1 時間(推定) 1000mg/kg 投与群； 40.1～46.2 時間(推定)		m32

旧資料 No.	資料 No.	試験の種類	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	実施機関 (報告年)	記載頁
	M12 H22-12-24 提出	動物代謝	母体組織および胎児中放射能分布 妊娠ラット 5 匹 単回経口投与 妊娠 7~13 日 : 非標識 3200 mg/kg 妊娠 14 日 : 非標識 320 mg/kg 妊娠 15~19 日 : 無処理 妊娠 20 日 : ¹⁴ C 標識 10 mg/kg	分布 : 親動物 ; 脳および眼で残留放射能が最も低く (0.52~1.36 µg/g)、脂肪で最も高かった (7.70~12.78 µg/g)。脂肪での消失速度は血漿より遅いことから反復投与による脂肪組織での蓄積性が示唆された。 児動物 ; 投与後 6 時間の胎児の残留放射能はいずれの母体組織(眼および脳を除く)よりも低く胎盤を通過しにくいと思われた。消失速度は母体組織および血漿よりも遅く、反復投与による胎児中での蓄積性を示唆していると考えられた。		m35
46	M13		りんご 残留物の 生体内 利用性 (排泄) ラット 雄 2 または 4 匹	排泄 : (標識親化合物[A]0.76 または 0.82%試験液をりんごに処理、72 日後に収穫、果皮残渣をラットに混餌投与) 投与 72 時間後までに糞中に 87.6%、尿中に 3.3%排泄された。糞中へ排泄された放射能の 70~80%は、非抽出のものであった。また、各抽出液を TLC で分析したところ、ほとんどが極性の高い化合物、おそらく抱合体と考えられた。		m37
	M14 H22-12-24 提出		排泄/分布 マウス 雌雄各 3~5 匹 単回経口投与 10 mg/kg	排泄 : 大部分が最初の 24 時間で排泄され(雌 85.0±2.6%、雄 87.6±6.6%)、48 時間以内に排泄はほぼ完全に終了した。96 時間では、投与放射能の、雌で 90.6±2.1%、雄で 92.8±2.6%が排泄された。 分布 ; 最大残留量は肝臓で検出された(雄0.11±0.03 mg/kg、雌0.18±0.04 mg/kg)。残留量はほとんどの組織で<0.01 mg/kgであった。		m39
	M15 H22-12-24 提出		排泄/分布 ウサギ 雌雄各 3 匹 単回経口投与 10 mg/kg	排泄 : 投与量の 90%が最初の 48 時間で排泄され 96 時間までに排泄は完了した。尿中には 29~45%排泄された。 分布 : 投与 96 時間後における残留量は肝臓および腎臓で高く(それぞれ 0.24 および 0.09 mg/kg)、筋肉と骨で低かった(それぞれ 0.01 および 0.01 mg/kg)。血漿中の残留量は非常に低かったが、胆汁では高い残留量が認められた。		m41
47	M16		排泄/血漿中動態 /分布 イヌ 雌雄各 3 匹 単回経口投与 10 mg/kg	排泄 : 48 時間以内大部分が糞中に排泄された。 血漿中動態 : ピークはそれぞれ、雄で 4 時間後 (0.05 mg/l)、雌で 6 時間後(0.06 mg/l)に達し、雄で 48 時間後、雌で 96 時間後には、0.01mg/l 以下に減少した。 分布 : 組織中残留濃度は主に肝臓(0.14~0.29 mg/kg)、甲状腺(0.10~0.22 mg/kg)および下垂体(0.08~0.11 mg/kg)でやや高かった。		m43

旧資料 No.	資料 No.	試験の種類	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	実施機関 (報告年)	記載頁
	M17 H22-12-24 提出	動物代謝	排泄/血漿中動態/分布 イヌ 雌雄各2匹 単回静脈内投与 0.1 mg/kg	排泄：大部分が最初の48時間で排泄され、144時間以内に排泄はほぼ完了した。約70%が糞中に排出されたことから胆汁排泄が重要な役割を果たすと推察された 血漿中動態：ピークは投与後30分で認められた。投与96時間後では検出限界値である0.001 mg/l にまで減少した。 分布：投与144時間後において、肝臓(0.01±0.004 mg/kg)、胆汁(0.01±0.008 mg/kg)および下垂体(0.03±0.03 mg/kg)を除き、すべての組織で残留量は<0.01 mg/kgであった。		m46
48	M18		排泄/分布 ヒヒ雌雄各1匹 排泄試験：単回経口投与 (10mg/kg) 分布試験：56日間反復経口投与(100、200、400 mg/kg)後、単回経口投与 (10mg/kg)	排泄：48時間以内に、放射能の大部分が排泄された。96時間後までの尿中排泄率は、雄で15.4%、雌で28.5%、糞中は雄で43.2%、雌で44.3%であった。 分布：組織中放射能濃度は脂肪(0.15~0.23%)で最も高く、次いで肝臓(0.10~0.12%)および腎臓(0.06~0.07%)の順であり、筋肉および脳は検出限界以下であった。		m49
49	M19		代謝 ヒヒ雌雄各1匹 56日間反復経口投与(100、200、400 mg/kg)後、単回経口投与 (10mg/kg)	代謝：尿中の主要代謝物として代謝物のグルクロン酸抱合体が抽出画分中放射能の46~64%を占めた。または抽出画分中の12~26%を占めた。親化合物[A]は3~5%を占めた。同定には至らないがの存在も推定された。		m52
	M20 H22-12-24 提出		ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ヒヒ、仔牛の代謝比較 ラット：雌雄各3匹 10 mg/kg マウス：雌雄各3匹 10 mg/kg ウサギ：雌雄各3匹、 10 mg/kg イヌ：雌雄各3匹 10 mg/kg ヒヒ：雌雄各1匹 10 mg/kg 仔牛：雄1匹 5 mg/kg	いずれの動物種においても、主たる排泄経路は糞中であった。 イヌ：投与量の90%を超える量が糞中に排出され、尿中にはわずか1~2%であった。 ラットおよびマウス：尿中への排泄量は19~27%に増加し、マウスでの排泄量はラットよりも高い傾向が見られた。 ウサギ：最も高い尿中放射能が認められ、35%前後であった。 代謝：クロフェンテジンの代謝はいずれの動物種においても定性的に類似していたが、仔牛およびヒヒでは、であり、齧歯類およびウサギではであった。		m55

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

旧資料 No.	資料 No.	試験 の 種類	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	実施 機関 (報告年)	記載 頁
50	M21	植物代謝	代謝/同定 りんご 果実処理 0.03、0.76、 0.82%製剤 100μl/個	代謝： 0.03%製剤；処理放射能の14.20%が回収され、 濃度は果皮0.028 mg/kg、果肉0.003 mg/kg であった(処理75日後)。 0.76%製剤；処理放射能の11.54%が回収され濃 度は果皮0.931 mg/kg、果肉0.064 mg/kg であった(処理75日後) 同定： 0.03%製剤；主要代謝物は親化合物[A]であり TRRの33.2%(0.011 mg/kg)を占めた。その 他は、いずれも7.1%以下であった(処理 75日後)。 0.76%製剤；主要代謝物は親化合物[A]であり TRRの81.8%(0.814 mg/kg)を占めた。その 他代謝物が同定され、3.9%(0.039 mg/kg)を占めた(処理75日後)		m58
	M22 H22- 12-24 提出		分布/代謝 りんご 茎葉、葉柄 および 花処理 35%製剤 0.5 kg/ha	分布：放射能の大部分は枝葉の表面から回収され た(処理100日後)。繊維結合性放射能の 割合は、時間の経過と共に増加し、100日 後では17%に達した。 同定：大部分の放射能が未変化の親化合物[A]と して回収された。10日および100日後の試 料で と共にクロマトグラフさ れた物質が少量認められ葉表面での親化 合物[A]の が関与している可能性が示唆された。		m63
	M23 (GLP) H22- 12-24 提出		代謝/同定 りんご 0.06% ai (グ ラニスミス、 トップレット、ゴール デンテリヤス) 0.48% ai (グ ラニスミス) 果実処理	代謝： 0.48%製剤<グ ラニスミス>； 回収率28.3% 果皮画分中放射能の割合は93.8%であっ た(64日後)。 0.06%製剤<ゴールデンテリヤス>； 回収率42.4% 果皮画分中放射能の割合は95.9%であっ た(25日後)。 0.06%製剤<トップレット>； 回収率20.9% 果皮画分中放射能の割合は90.7%であっ た(25日後)。 0.06%製剤<グ ラニスミス>； 回収率22.7% 果皮画分中放射能の割合は91.0%であっ た(64日後)。 同定：収穫時における主要残留物は親化合物 [A](65～85%)であった。0.48%グ ラニスミスで は代謝物が同定された。		m65

旧資料 No.	資料 No.	試験の種類	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	実施機関 (報告年)	記載頁
	M24 (GLP) H22-12-24 提出	植物代謝	代謝/同定 もも 0.01% ai (葉面および果実処理) 0.1% ai (果実処理)	代謝および同定： 0 日目；0.01%、0.10%処理それぞれ、表面洗浄液中に 91.2%、69.8%の放射能が検出された。総放射能残留量のほとんどが親化合物[A]であり、それぞれ 87.7 および 96.1%を占めた。 62 日目；0.01%、0.10%処理それぞれ、表面洗浄液中に 44.2%(総回収率 52.6%中)59.0%(総回収率 69.2%中)の放射能が検出された。総放射能残留量のほとんどが親化合物[A]であり、それぞれ 74.9 および 90.9%を占めた。他には親化合物[A]の光分解により が生じると推察された。		m72
51	M25		代謝/同定 レモン 0.034%製剤 350μl/葉を葉面処理	代謝：処理放射能の大部分は葉に残留し経時的に減少した。処理 0 日目に 93.08%であった放射能は 103 日後には 26.75%であった。 同定：主要代謝物である親化合物[A]は経時的に減少した。他に が認められた。		m76
52	M26	土壌代謝	埴壤土 砂壤土 15℃で インキュベート 1.89mg/kg	半減期(推定)： 埴壤土；65 日 砂壤土；85 日 67 日間での ¹⁴ CO ₂ の割合： 埴壤土；5.7% 砂壤土；2.5% 67 日間での抽出残渣中放射能： 砂壤土；20.3% 埴壤土；14.4% 同定：いずれの時期においても抽出画分中の放射能の大部分は親化合物[A]であった。分解物としては および が僅かながら検出された。		m78
53	M27		好気的および嫌気的土壌 埴土 砂壤土 埴壤土 25℃で インキュベート 1.61~2.10mg/kg	好気的条件における半減期： 埴土；約 4 週 砂壤土；約 6 週 埴壤土；約 8 週 好気的条件における 360 日間での ¹⁴ CO ₂ の割合： 埴土；38% 砂壤土；56% 埴壤土；25% 嫌気的条件における 90 日間での ¹⁴ CO ₂ の割合： 埴土；20% 砂壤土；14% 埴壤土；10% 好気的条件における 360 日間での抽出残渣中放射能： 埴土；38% 砂壤土；30% 埴壤土；40% 同定：いずれの土壌においても主要な分解物は親化合物[A]であり、微量ながら分解物が同定されたがいずれも蓄積性は認められなかった。		m80

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

旧資料 No.	資料 No.	試験の種類	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	実施機関 (報告年)	記載頁																													
54	M28	土壌代謝	砂壤土、砂土、シルト質壤土の土壌カラム、34ml/日の流速で30日間溶出	親化合物[A]は、いずれの土壌においても大部分が処理層に留まっていた。また、上から第2番目のリング後半部(1b)以下への移行は、いずれの土壌においても処理放射能の1.5%以下であった。親化合物[A]の溶出液中の放射能は最大でも0.27%であった。		m86																													
55	M29	土壌表面光分解	土壌(砂壤土)表面に4.7mg/kgを均一に処理後太陽光を照射	親化合物[A]は太陽光により、除々に分解され、31日後で処理放射能に対し87.6%に減少した。同定された分解物は分解物であり、31日後で処理放射能に対する割合は5.6%であった。その他の放射能は抽出残渣中に認められた。		M89																													
H3-2-26 提出	M30		土壌(砂壤土)表面に4.7mg/kgを均一に処理後太陽光を照射した。	親化合物[A]は太陽光により、除々に分解され、31日後で処理放射能の85.9%に減少。同定された分解物は分解物で、31日後で処理放射能に対する割合は5.5%。その他の放射能は抽出残渣中に認められた。		m91																													
H3-2-26 提出	M31-1 M31-2	加水分解	の緩衝液に標識クロフェンテジンを0.014および0.026mg/kgの濃度で添加し、でインキュベートした。	加水分解速度は、水のpH、水温、標識クロフェンテジンの濃度のすべての条件下で、1次式に従うことが示された。20℃における半減期(時間)は以下のとおりであった。 pH4.95 : 248.8 pH6.98 : 34.4 pH9.18 : 4.3 ()		m93																													
H3-2-26 提出	M32		の緩衝液に標識クロフェンテジンを0.029あるいは0.030 mg/Lの濃度で添加し、でインキュベートし、抽出後分解物を分析・同定した。	全放射能の98%以上がによって抽出された。主要な代謝物は、また分解物は、およびあった。	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">pH</th> <th colspan="4">分解物</th> </tr> <tr> <th>[A]</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 (1)</td> <td>66.7</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5 (2)</td> <td>44.7</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>42.6</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9.2</td> <td>31.9</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	pH	分解物				[A]				5 (1)	66.7				5 (2)	44.7				7	42.6				9.2	31.9				
pH	分解物																																		
	[A]																																		
5 (1)	66.7																																		
5 (2)	44.7																																		
7	42.6																																		
9.2	31.9																																		

旧資料 No.	資料 No.	試験の種類	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	実施機関 (報告年)	記載頁																																	
H3-2-26 提出	M33	水中光分解	250、1000 ml に、0.25 mg/L、0.94 mg/L の濃度で 標識クロフェンテジンを加え太陽光を照射。31 日後まで放射能を測定し、39 日目に分解物を同定した。	<p>クロフェンテジンは太陽光照射条件下で急速に分解され、その主要分解物は であった。その他、少量の が認められたが、これらは、暗条件対照区にも認められ、水溶液中の加水分解物であると考えられた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">照射時間 (日)</th> <th colspan="3">有機溶媒可溶性画分</th> <th rowspan="2">水溶性画分</th> </tr> <tr> <th>[A]</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>99.4</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>24.7</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>15.6</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>6.2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>31</td> <td>5.7</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	照射時間 (日)	有機溶媒可溶性画分			水溶性画分	[A]			0	99.4				10	24.7				18	15.6				24	6.2				31	5.7					m104
照射時間 (日)	有機溶媒可溶性画分			水溶性画分																																			
	[A]																																						
0	99.4																																						
10	24.7																																						
18	15.6																																						
24	6.2																																						
31	5.7																																						
	M34	河川水および滅菌精製水に、約 0.2mg/L の濃度でクロフェンテジンを加えキセノンランプ光を照射。照射開始時、4、8、24 および 48 時間後に試験水を分析した。	<p>明条件および暗条件とも 8 時間までは分解に差が認められなかったが、24 時間後には河川水中の減衰が速やかであり、水中微生物による分解の可能性が示唆された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">水溶液中におけるクロフェンテジン推定半減期</th> </tr> <tr> <th>試験条件</th> <th>供試水</th> <th>半減期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">明条件 (光照射)</td> <td>河川水</td> <td>0.4 日(9 時間)</td> </tr> <tr> <td>滅菌精製水</td> <td>0.7 日(16 時間)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">暗条件</td> <td>河川水</td> <td>1.5 日(36 時間)</td> </tr> <tr> <td>滅菌精製水</td> <td>5.8 日(138 時間)</td> </tr> </tbody> </table> <p>太陽光下への換算</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>供試水</th> <th>半減期</th> <th>太陽光下半減期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>河川水</td> <td>0.4 日 (9.6 時間)</td> <td>2.2 日 (52.8 時間)</td> </tr> <tr> <td>滅菌精製水</td> <td>0.7 日 (16.8 時間)</td> <td>4.1 日 (98.4 時間)</td> </tr> </tbody> </table>	水溶液中におけるクロフェンテジン推定半減期			試験条件	供試水	半減期	明条件 (光照射)	河川水	0.4 日(9 時間)	滅菌精製水	0.7 日(16 時間)	暗条件	河川水	1.5 日(36 時間)	滅菌精製水	5.8 日(138 時間)	供試水	半減期	太陽光下半減期	河川水	0.4 日 (9.6 時間)	2.2 日 (52.8 時間)	滅菌精製水	0.7 日 (16.8 時間)	4.1 日 (98.4 時間)			m107								
水溶液中におけるクロフェンテジン推定半減期																																							
試験条件	供試水	半減期																																					
明条件 (光照射)	河川水	0.4 日(9 時間)																																					
	滅菌精製水	0.7 日(16 時間)																																					
暗条件	河川水	1.5 日(36 時間)																																					
	滅菌精製水	5.8 日(138 時間)																																					
供試水	半減期	太陽光下半減期																																					
河川水	0.4 日 (9.6 時間)	2.2 日 (52.8 時間)																																					
滅菌精製水	0.7 日 (16.8 時間)	4.1 日 (98.4 時間)																																					
	M35	生物濃縮性	標識クロフェンテジンを含む試験溶液中で所定時間暴露させた後、水中および魚体中の放射能濃度測定。	<p>供試魚体内残留量は暴露 3 日後に放射能のレベルがプラトーに達した。また供試魚の可食部または非可食部のいずれの組織にも明らかな蓄積は認められなかった。内臓においては高い生物濃縮係数が得られたが、すべての蓄積残留は実質的に浄化期間の 3 日間で急速に消失した。可食部、非可食部、内臓の平均生物濃縮係数 (BCF) はそれぞれ 39,73,2294 倍であった。魚体全体の生物濃縮係数 (BCF) は 248 倍であった。</p>		m110																																	

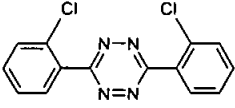
注 1：旧資料 No.が記載されている資料は、昭和 63 年 6 月 8 日の農薬登録申請時に提出。

注 2：「追加提出」と記載されている資料は、平成 3 年 2 月 26 日に提出。

注 3：「今回提出」と記載されている資料は、平成 22 年 12 月 24 日に提出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	略称(略称)	化学名	構造式
A	親化合物	クローフェジン (clofentezine)	3,6-bis(2-chlorophenyl)-1,2,4,5-tetrazine	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

1.動物体内運命に関する試験

(1) 標識クロフェンテジンを用いたラット体内における代謝試験

- 1) クロフェンテジンを 0.1 mg/kg で経口投与した雌雄ラットにおける放射標識残留物の排泄および分布(資料 No.M1)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名； 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度；

供試動物： Sprague Dawley CD系ラット、体重 雄 142～168 g 雌 約125～145 g、雌雄各5匹

試験方法：

投 与； 標識クロフェンテジンをトラガカントガム水溶液中に懸濁し、0.1 mg/kg の投与量で1回経口投与した。

試料の採取；投与17、41、65および89時間後に、尿、糞およびケージ洗浄液を採取した。89時間後に動物を屠殺し、以下の組織を採取した。

骨、脳、脂肪、生殖腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、脾臓およびカーカス

放射能の測定；採取した試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンターで測定した。尿およびケージ洗浄液は直接、糞、筋肉、脂肪、骨および細切したカーカスはオキシダイザーで燃焼後に放射能を測定した。その他の組織は水でホモジナイズ後にオキシダイザーで燃焼して測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

結 果：

尿および糞中への排泄；結果を次表に示す。

試料	投与後時間	投与量に対する割合(平均±SD、%)	
		雄	雌
尿	0~17	18.2±4.5	18.8±4.5
	17~41	2.2±1.3	1.9±1.9
	41~65	0.9±0.9	0.7±0.5
	65~89	0.4±0.3	0.3±0.2
	合計	21.7±6.7	21.6±6.8
糞	0~17	54.8±20.4	58.3±17.2
	17~41	11.5±3.9	11.7±2.8
	41~65	7.3±6.3	3.2±4.8
	65~89	2.4±3.0	1.9±2.4
	合計	75.9±11.1	75.1±10.0
総回収率		97.5±5.9	96.8±4.1

排泄は急速であり、48時間以内にほぼ完全に終了した。排泄経路および排泄割合に有意な性差は認められなかった。投与量の22%のみが尿中に、残りは糞中に排泄された。したがって、親化合物の吸収が低いか、または胆汁排泄が大部分を占めると推察された。

組織内分布；結果を次表に示す。

		残留物濃度(μg/g)									
		雄					雌				
動物 番号 組織		3J21	3J22	3J23	3J24	3J25	3J16	3J17	3J18	3J19	3J20
肝臓		0.02	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓		<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾臓		0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肺		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
心臓		0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
生殖腺		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
筋肉		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
骨		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

組織内残留量は全体的に極めて低く、ほとんどの組織で検出限界 (0.01 μg/g) 未満であった。検出限界を超えた組織 (稀に肝臓、腎臓、脾臓および心臓) では、その範囲は 0.01~0.02 μg/g 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アダマ・ジャパン株式会社にある。

以上の結果より、本剤を 0.1 mg/kg の用量で投与したラットにおける排泄は速やかであり、また組織中残留濃度は低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

2) 10 mg/kg、1 回投与における排泄および分布

(資料 No.M2)

供試標識化合物：

構造式：

*： 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； mCi/g

放射化学的純度；

供試動物：SD 系ラット、雌雄各 5 匹、体重 雄 145～156 g 雌 139～145 g

試験方法：

投 与； 標識クロフェンテジンをトラガカントガム水溶液中に懸濁し、10 mg/kg の投与量で 1 回経口投与した。

試料採取；投与後ラットをガラス製代謝ケージに収容し、24、48、72 および 96 時間後に尿および糞を採取した。96 時間後にラットを炭酸ガスで窒息死させて以下の組織を採取した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、筋肉、生殖腺、眼、副腎、皮膚、骨、腎脂肪および血漿

放射能の測定；尿および血漿は直接、糞および組織は可溶化剤を加えて溶解した後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

骨はサンプルオキシダイザーで燃焼させ、 $^{14}\text{CO}_2$ をカルボソルブに吸収させた後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

試験結果：

尿および糞への排泄

試料	投与後時間	投与量に対する割合(平均±SD、%)	
		雄	雌
尿	0～24	17.7±3.6	17.8±3.8
	24～48	1.1±0.5	1.9±0.9
	48～72	0.2±0.1	0.5±0.2
	72～96	0.1±0.1	0.3±0.1
	合計	19.2±3.7	20.4±4.8
糞	0～24	71.4±11.5	57.9±10.1
	24～48	5.9±5.7	13.5±7.4
	48～72	0.5±0.3	1.0±0.4
	72～96	0.1±0.0	0.3±0.1
	合計	77.9±6.3	72.8±3.9
総回収率		97.1±4.3	93.3±3.2

投与後の排泄は速やかであり、48時間以内に大部分が排泄された。96時間後までの回収率は雄で97%、雌で93%であった。尿中への排泄は雌雄とも約20%、糞中へは雄で78%、雌で73%であり、いずれも性差は認められなかった。

組織内残留

臓器	残留濃度(mg/kg) ^{a)}		臓器	残留濃度(mg/kg) ^{a)}	
	雄	雌		雄	雌
肝臓	0.30	0.37	脂肪	0.14	0.13
腎臓	0.21	0.47	眼	0.02	0.02
心臓	0.07	0.09	脳	0.07	0.07
肺	0.09	0.11	生殖腺	0.06	0.07
副腎	0.12	0.12	血漿 ^{b)}	0.16	0.17
脾臓	0.07	0.12	骨	0.05	0.03
筋肉	0.04	0.04	カーカス	0.06	0.05
皮膚	0.11	0.13			

^{a)}：クロフェンテジン換算値

^{b)}：mg/L []

放射能の組織中残留濃度は、全体的に低かった。肝臓(0.3～0.4 mg/kg) および腎臓(0.2～0.5 mg/kg) で他の臓器に比べて高かった。性差は認められなかった。

以上の結果より、本剤を10 mg/kgの用量で投与したラットにおける排泄は速やかであり、また組織中残留濃度も低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

3) 標識クロフェンテジンを用いたラット体内における全身オートラジオグラフィー
(資料 No.M3)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； mCi/g

放射化学的純度；

供試動物： SD 系ラット、雌雄各 5 匹、体重 140～160 g

試験方法：

投 与；トラガカントガム水溶液中に懸濁した 標識クロフェンテジンを、10 mg/kg の投与量で経口投与した。

オートラジオグラムの作成；投与 15 分、1、4、8、24、48、72 および 96 時間後にラットを炭酸ガスで窒息死させ、ドライアイス/ヘキサンの凍結した。

正中面に対して平行に中心線および腎臓の部位で切断 (20 μm) を作り、X 線フィルムに感光させてオートラジオグラムを作成した。

試験結果；経口投与したクロフェンテジンは雌雄いずれにおいても、あまり吸収されず、大部分が腸内に残留した。投与 8 時間後に、組織内の放射能濃度は最高値を示したが、24 時間後には放射能は体内から消失した。

投与 8 時間後に放射能濃度が比較的高かった臓器または組織は、肝臓、腎臓および鼻甲介であった。

中枢神経系には残留は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

4) 標識クロフェンテジンを用いたラット体内における代謝試験

(10 mg/kg/day、15 日間連続投与) (資料 No.M4)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下、標識クロフェンテジン)

比放射能； mCi/g

放射化学的純度；

供試動物：SD 系ラット、雌雄各 5 匹、平均体重 雄 281 g 雌 178 g

試験方法：

投 与；非標識クロフェンテジンをトラガカントガム水溶液中に懸濁し、10 mg/kg/day の投与量で、ラットに 14 日間連続経口投与した。

試料採取； 標識クロフェンテジン投与 24、48、72 および 96 時間後に尿および糞を採取した。

ラットを CO₂ で窒息死させ、以下の組織を採取した。

肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺、脳、筋肉、生殖腺、眼、副腎、皮膚、骨、腎脂肪
および血漿

放射能の測定；尿および血漿は直接、糞、組織または臓器は可溶化剤を加えて溶解した後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

骨はサンプルオキシダイザーで燃焼させ、¹⁴CO₂ とし、これをカルボソルブに吸収させた後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

試験結果：

尿および糞中への排泄

試料	経過時間	投与量に対する割合(%)			
		雄		雌	
		連続投与	1回投与 a)	連続投与	1回投与 a)
尿	0~24	11.9±2.9	17.7±3.6	15.4±1.5	17.8±3.8
	24~48	2.0±0.6	1.1±0.5	1.6±0.7	1.9±0.9
	48~72	0.3±0.1	0.2±0.1	0.4±0.1	0.5±0.2
	72~96	0.1±0.1	0.1±0.1	0.2±0.1	0.3±0.1
	合計	14.4±2.4	19.2±3.7	17.6±1.3	20.4±4.8
糞	0~24	55.8±4.9	71.4±11.5	61.8±14.7	57.9±10.1
	24~48	22.9±5.6	5.9±5.7	18.5±10.5	13.5±7.4
	48~72	3.1±2.4	0.5±0.3	2.0±1.4	1.0±0.4
	72~96	2.0±2.8	0.1±0.0	0.5±0.5	0.3±0.1
	合計	83.7±3.8	77.9±6.3	82.9±4.0	72.8±3.9
全回収率		98.1±1.9	97.1±4.3	100.4±3.2	93.3±3.2

a) : 10 mg/kg 1回投与試験 (資料 No.M2 より転載)

本試験においても投与後の排泄は速やかで、48時間で93~97%が排泄された。

放射能の80%以上は糞中に排泄され、尿中には20%以下であった。

性差は認められなかった。

なお、1回投与試験の結果と比較して排泄はほぼ同様であった。

組織内残留

臓器	残留濃度(mg/kg)a)		臓器	残留濃度(mg/kg)a)	
	雄	雌		雄	雌
肝臓	0.46	0.49	脂肪	0.21	0.14
腎臓	0.40	0.28	眼	0.01	0.03
心臓	0.20	0.09	脳	0.18	0.04
肺	0.25	0.11	生殖腺	0.19	0.10
副腎	0.09	0.14	血漿 b)	0.06	0.05
脾臓	0.23	0.12	骨	0.02	0.04
筋肉	0.16	0.04	カーカス	0.06	0.11
皮膚	0.11	0.09			

a) : クロフェンテジン換算値としての値 b) : mg/L

組織中残留濃度は全体的に低く、肝臓 (約 0.5 mg/kg) および腎臓 (0.3~0.4 mg/kg) でも低値であった。他は 0.3 mg/kg 以下であった。

以上の結果から、クロフェンテジンの15日間連続投与における尿糞中への排泄割合、速度および組織残留濃度は1回投与の場合と変わらなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

5) 標識クロフェンテジンを用いたラットの血漿中濃度(10 mg/kg、1回投与) (資料 No.M5)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； mCi/g

供試動物：SD系ラット、雌雄各5匹、体重 雄 167～185 g 雌 158～177 g

試験方法：

投与； 標識クロフェンテジン 1.41 mg および非標識クロフェンテジン 45 mg をトラガカントガム水溶液中に懸濁し、10 mg/kg の投与量でラットに1回経口投与した。

試料の採取；投与 5、15、30 分および 1、2、4、6、8、10、12、18 時間後に後眼窩洞から採血し、遠心して血漿を分離した。

放射能の測定；液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。また、各ラットの血漿を合わせて、HPLC でクロフェンテジン画分を分取後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

試験結果：

経過時間	血漿中濃度			
	総放射能(mgクロフェンテジン当量/L)		クロフェンテジン(mg/L)	
	雄	雌	雄	雌
5分	<0.01	0.02	0.02	0.02
15	0.06	0.07	0.05	0.06
30	0.24	0.18	0.15	0.12
1時間	0.83	0.47	0.32	0.23
2	1.17	0.69	0.55	0.37
4	1.60	1.21	0.73	0.59
6	1.58	1.31	0.63	0.63
8	1.27	1.08	0.33	0.41
10	1.45	0.70	0.22	0.08
12	1.16	0.79	0.08	0.05
18	0.25	0.37	0.02	0.02

投与後、血漿中総放射能濃度は、雌雄とも除々に上昇し、ピーク時には雄で 1.60 mg/L (4 時間後)、雌で 1.31 mg/L (6 時間後) となり、以後速やかに低下した。一方、クロフェンテジンも 4~6 時間後でピークに達し、この時、クロフェンテジンは血漿中放射能の 46~48% を占めた。クロフェンテジンの減少は血漿中放射能のそれよりも速やかで、18 時間後の濃度は雌雄とも約 0.02 mg/L であった。また、血漿中クロフェンテジン濃度の半減期は雄で 2.4、雌で 2.5 時間であった。

以上の結果から、血漿中に吸収されたクロフェンテジンは速やかに分解され、消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

- 6) 標識クロフェンテジンを用いたラットにおける血漿中濃度
(10mg/kg/日、15日間連続投与)(資料 No.M6)

供試標識化合物：

構造式：

*： 標識位置

化学名 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； mCi/g

放射能化学的純度；

供試動物：SD系ラット、雌雄各3匹、体重：雄144～166g 雌128～148g

試験方法：

投与；非標識クロフェンテジンをトラガカントガム水溶液中に懸濁し、10 mg/kg/dayの投与量でラットに14日間連続経口投与した。15日後に 標識クロフェンテジン 10 mg/kgを1回経口投与した。

試料の採取； 標識クロフェンテジン投与1、2、4、6、8、10、18および24時間後にエーテル麻酔し、心臓穿刺法により採血し、遠心により血漿を分離した。

放射能の測定；血漿中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターで測定した。血漿中放射能はさらに、HPLCで分離し、クロフェンテジン画分を分取後、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

試験結果：

経過時間	血漿中濃度(mg/L)			
	総放射能 (mg クロフェンテジン換算値/L)		クロフェンテジン (mg/L)	
	雄	雌	雄	雌
1	0.39	0.35	0.048	0.048
2	0.66	0.33	0.066	0.062
4	1.13	0.69	0.110	0.192
6	0.90	0.56	0.063	0.053
8	0.90	0.62	0.040	0.041
10	1.06	0.37	0.013	0.008
18	0.24	0.21	—	—
24	0.20	0.14	—	—

—：検出限界以下

血漿中総放射能濃度は、雌雄いずれも投与4時間後にピークとなり（雄で1.13 mg/L、雌で0.69 mg/L）、24時間後では雄でピーク時の17.7%、雌で20.3%に減少した。

クロフェンテジン濃度も投与4時間後にピークとなり、雄で0.110 mg/L、雌で0.192 mg/Lであった。ピーク時クロフェンテジン濃度の総放射能濃度に占める割合は、雄で9.7%、雌で27.8%であった。10時間後には、雄で1.2%、雌で2.2%に減少した。血漿中のクロフェンテジン濃度の半減期は1.6時間であり、1回投与時の半減期（2.4時間）よりも短かった。

以上の結果から、クロフェンテジンの代謝速度は、クロフェンテジンの前投与により亢進されると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

- 7) 標識クロフェンテジンをを用いたラット体内における代謝試験
(10mg/kg、1回投与における代謝物の分析) (資料 No.M7)

供試標識化合物：

構造式：

*： 標識位置

化学名； 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

非放射能；

放射化学的純度；

供試動物：SD 系ラット (体重、動物数、週齢など記載なし。)

試験方法：

投 与； 標識クロフェンテジンをトラガカントガム水溶液中に溶解し、10 mg/kg の投与量
で1回経口投与した。

試料の採取；投与 24 時間後に尿および糞を採取した。なお、尿については単離出来る代謝物量
を増やすために、別途、非標識クロフェンテジンを 90 日間飼料混入投与 (9000 ppm
あるいは 27000 ppm) して得た尿を採取し、両者を混合して用いた。

代謝物の分析；尿は

糞は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

試験結果：

尿中代謝物

TLC バンド No.	代謝物	尿中放射能に 対する割合 (%)		投与量に対 する割合 (%)
1	クロフェンテジン[A]	3		0.54
2				
3				
4]		

a) :

[]

尿中には投与量の18%が排泄された。クロフェンテジン [A] は0.54%であり、ほとんどが代謝されていた。主代謝物は、2種類の

であり、それぞれ抱合体 A が1.98%及び を占めた。
の代謝物としては され、 された

および であった。
同定された代謝物は を占めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

糞中代謝物

画分	代謝物	糞中放射能に対する割合 (%)		投与量に対する割合 (%)
抽出画分	クロフェンテジン[A]	36.4		23.7
抽出画分	クロフェンテジン[A]	25.5	39	16.6
抽出残渣				
合計		101		65

[]

糞中へは投与量の 65%が排泄された。 および 抽出画分中放射能のほとんどはクロフェンテジン [A] (40.3%) であり、クロフェンテジンは吸収の悪いことが示された。代謝物としては が検出されたが、いずれも であり、同定されたものは および のみであった。

なお、抽出残渣の 処理では糞中放射能の された。また、抽出残渣の では糞中放射能の の され、遊離物質中には少量のクロフェンテジン [A] および が含まれていた。

以上の結果から、ラットにおける主代謝経路は 2 通りが考えられ、

経路であり、他は を経て 経路である。

表. ラットにおけるクロロフェンテジンの代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

- 8) 標識クロフェンテジンを 20 mg/kg/day で反復経口投与したラットにおける
放射標識残留物の分布および残留量(資料 No.M8)

供試標識化合物：

構造式：

*： 標識位置

化学名； 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度；

供試動物： Sprague Dawley CD系ラット、体重 120～135 g、雌雄各18匹

試験方法：

投 与； 標識クロフェンテジンをカルボキシメチルセルロースに懸濁し、20 mg/kgの投与量で25日間、反復経口投与した。

試料の採取； 投与 1、5、10、15、20および25日後に、雌雄各3匹から以下の組織を採取した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、筋肉、生殖器、眼、副腎、皮膚、骨、精巣上体、腎脂肪、血液および血漿、尿、糞およびケージ洗浄液

放射能の測定； 採取した試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンターで測定した。血液および血漿は直接、骨はオキシダイザーで燃焼後に測定した。皮膚、副腎、眼、卵巣、筋肉はSHT試薬で可溶化して、また、その他の組織は水と共にホモジナイズし、SHT試薬で可溶化して測定した。

結 果； 放射性残留物の組織内分布を下表に示す。最大残留量は肝臓において投与20～25日後に認められ、雄ラットでは20日後に4.37 mg/kgであり、雌ラットでは25日後に3.15 mg/kgであった。肝臓、腎臓、雌の心臓、皮膚および卵巣においては5～15日後に残留量はプラトーに達し、その値は1日後の値に比較して2～4倍高かった。副腎、筋肉、肺、脂肪および雄の心臓においても残留量は増加したが、明らかなプラトーは認められなかった。骨、脳、眼、脾臓、精巣、血液および血漿に、明らかな蓄積傾向は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

組織	性別	平均残留量*(mg/kg)±標準偏差					
		1日目	5日目	10日目	15日目	20日目	25日目
肝臓	雌	1.07±0.12	2.62±0.17	3.10±0.14	2.95±0.40	3.13±0.59	3.15±0.11
	雄	1.21±0.30	2.38±0.18	2.61±0.15	2.19±0.12	4.37±1.04	3.93±0.97
腎臓	雌	1.71±1.24	1.58±0.24	2.10±0.16	2.04±0.72	2.43±0.45	2.24±0.18
	雄	0.84±0.14	1.24±0.05	1.37±0.17	1.21±0.09	2.87±1.03	2.11±0.34
脾臓	雌	3.36±2.92	3.45±0.07	3.37±0.36	1.01±0.48	2.67±1.39	1.99±0.41
	雄	2.81±0.85	1.82±0.40	1.89±0.77	0.93±0.12	1.42±0.45	3.74±2.84
心臓	雌	0.23±0.11	0.24±0.11	0.26±0.08	0.38±0.24	0.39±0.02	0.38±0.04
	雄	0.18±0.07	0.19±0.01	0.16±0.01	0.18±0.05	0.25±0.07	0.38±0.13
肺	雌	<0.3	0.40±0.05	0.64±0.12	1.13±0.14	0.82±0.13	0.67±0.03
	雄	<0.3	0.33±0.09	0.52±0.33	0.43±0.06	0.82±0.23	0.63±0.20
脳	雌	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
	雄	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
筋肉	雌	0.19±0.10	0.24±0.21	0.41±0.26	0.26±0.12	0.34±0.19	0.46±0.29
	雄	0.11±0.12	0.21±0.05	0.25±0.23	0.30±0.22	0.49±0.36	0.42±0.34
生殖腺	雌	<0.1	0.14±0.07	0.60±0.30	0.73±0.14	0.77±0.20	0.77±0.07
	雄	0.25±0.13	0.15±0.02	0.11±0.01	0.11±0.01	0.18±0.06	0.13±0.02
眼	雌	<0.1	<0.1	0.11±0.04	<0.1	0.12±0.02	0.19±0.07
	雄	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.19±0.06	0.12±0.03
副腎	雌	0.14±0.01	0.45±0.02	0.48±0.08	0.64±0.25	0.90±0.09	0.76±0.12
	雄	0.26±0.22	0.26±0.03	0.47±0.15	0.36±0.08	0.93±0.34	0.63±0.11
皮膚	雌	0.39±0.21	0.45±0.02	0.46±0.03	0.43±0.04	0.51±0.06	0.75±0.15
	雄	0.20±0.04	0.38±0.06	0.39±0.08	0.31±0.02	0.66±0.17	0.51±0.10
骨	雌	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3
	雄	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3
精巣上体	雌	0.02±0.01	0.18±0.15	0.92±0.99	0.42±0.31	2.11±1.14	0.46±0.24
	雄	0.03±0.00	0.37±0.54	0.08±0.04	0.91±0.99	2.46±1.77	1.23±0.12
腎脂肪	雌	0.14±0.05	1.26±0.65	1.19±0.94	0.64±0.41	1.03±0.40	1.76±1.27
	雄	0.17±0.05	0.028**	0.54±0.13	0.31±0.14	1.65±1.16	0.84±0.53
血液	雌	2.41±0.69	-	0.81±0.03	1.66±0.32	2.55±0.34	1.55±0.12
	雄	1.89±0.24	-	0.57±0.09	0.99±0.15	2.51±0.32	1.36±0.30
血漿	雌	<0.2	0.43±0.40	0.32±0.05	0.34±0.19	1.19±0.19	0.54±0.02
	雄	<0.2	0.41±0.11	<0.2	<0.2	1.19±0.40	0.50±0.64

*: 数値はカフェンジンに換算した値である。 **: 1検体のみ -: 試料を採取せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

9) 標識クロフェンテジンを用いたラット体内における代謝試験

(1000 mg/kg、1 回投与における吸収、排泄) (資料 No.M9)

供試標識化合物：

構造式：

*： 標識位置

化学名； 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； mCi/g

放射化学的純度；

供試動物：SD 系ラット、雌雄各 5 匹、平均体重 雄 178 g 雌 157 g

試験方法：

投 与； 標識クロフェンテジン 1000 mg/kg をトラガカントガム水溶液中に懸濁し 1 回経口投与した。

試料採取；投与後ラットをガラス製代謝ケージに収容し、24、48、72 および 96 時間後に尿および糞を採取した。96 時間後にラットを炭酸ガスで窒息死させ、以下の組織を採取した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、筋肉、生殖腺、眼、副腎、皮膚、骨、腎脂肪および血漿

放射能の測定；尿および血漿は直接、糞および組織は可溶化剤を加えて溶解した後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。骨はサンプルオキシダイザーで燃焼させ、 $^{14}\text{CO}_2$ としてカルボソルブに吸収させた後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

試験結果：

尿および糞中への排泄；結果を次表に示す。

試料	投与後時間	投与量に対する割合(平均±SD、%)	
		雄	雌
尿	0～24	0.8±0.1	0.6±0.5
	24～48	0.7±0.4	1.0±0.4
	48～72	0.4±0.3	2.5±1.8
	72～96	0.1±0.2	0.2±0.1
	合計	2.0±0.9	4.5±1.9
糞	0～24	77.0±26.4	58.0±26.6
	24～48	12.9±6.7	26.1±17.1
	48～72	7.8±16.4	9.5±9.3
	72～96	1.0±2.1	2.2±1.6
	合計	98.8±4.0	95.9±3.0
総回収率		100.8±3.2	100.4±3.0

投与後の排泄は速やかであり、48時間以内に大部分が排泄された。96時間後までの回収率は、雌雄とも100%であった。尿中への排泄は2～5%であり、大部分は糞中への排泄であった。

組織内残留；結果を次表に示す。

臓器	残留濃度(mg/kg)a)		臓器	残留濃度(mg/kg)a)	
	雄	雌		雄	雌
肝臓	6.4	11.3	脂肪	8.5	5.7
腎臓	3.1	4.0	眼	1.0	1.3
心臓	1.6	2.6	脳	2.4	2.7
肺	1.3	3.3	生殖腺	2.5	3.1
副腎	6.6	12.0	血漿 b)	10.7	15.8
脾臓	0.5	2.0	骨	0.3	1.7
筋肉	2.6	2.7	カーカス	2.2	1.9
皮膚	3.5	3.9			

a)：クロフェンテジン換算値 b)：mg/L

組織中残留濃度は、全体的に低かったが、肝臓(6～11 mg/kg)および血漿(11～16 mg/L)で他の臓器に比べて高かった。性差は認められなかった。

以上の結果から、クロフェンテジン 1000 mg/kg を投与したラットにおける排泄は速やかであり、また組織中残留濃度は低値であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

10) 標識クロフェテジンをういたラットの血漿中濃度(1000 mg/kg、1回投与) (資料 No.M10)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； , mCi/g

放射化学的純度；

供試動物：SD系ラット、雌雄各3匹、体重 雄 144～167 g 雌 125～152 g

試験方法：

投与； 標識クロフェンテジン 5.5 mg および非標識クロフェンテジン 10.6 g をトラガカントガム水溶液中に懸濁し、1000 mg/kg の投与量でラットに1回経口投与した。

試料の採取；投与1、2、4、6、8、10、18 および24時間後にエーテル麻酔し、心臓穿刺法で採血し、遠心して血漿を分離した。

放射能の測定；血漿中の放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターで測定した。血漿はさらに HPLC で分離し、クロフェンテジン画分を分取後、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

試験結果：

投与後時間	血漿中濃度			
	総放射能 (mg クロフェンテジン/L)		クロフェンテジン (mg/L)	
	雄	雌	雄	雌
1	5.8	5.8	2.3	1.6
2	7.5	8.1	3.4	2.5
4	10.1	7.9	8.1	2.8
6	12.8	14.1	6.5	6.6
8	15.6	11.2	8.5	5.5
10	13.3	12.6	7.6	4.7
18	4.5	2.3	0.9	0.2
24	3.3	3.1	0.9	0.1

血漿中総放射能濃度は、雌雄とも投与後徐々に上昇し、雄では投与8時間後に15.6 mg/L、雌では投与6時間後に14.1 mg/Lとなりピークに達した。その後、経時的に低下し、投与24時間後では雌雄それぞれ3.1 および3.3 mg/Lであった。一方、血漿中のクロフェンテジン濃度も、投与6～8時間後にピークに達し、その値は総放射能の47～54%であった。

血漿中のクロフェンテジン濃度の半減期は3～4時間であった。

以上の結果から、1000 mg/kg 経口投与においても、血漿中に吸収されたクロフェンテジンは10 mg/kg 経口投与と同様に分解され、消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

- 11) 標識クロフェンテジンをを用いたラット体内における代謝試験
(10 および 1000 mg/kg、単回経口投与における組織内分布および消長) (資料 No.M11)

供試標識化合物：

構造式：

*： 標識位置

化学名； 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度；

供試動物； SD 系ラット、雌雄各 3 匹、体重範囲 141～173 g

試験方法：

投 与； 標識および非標識クロフェンテジンを均一に混合し、1%トラガカントガム水溶液中に懸濁後、投与群 A には 10 mg/kg、投与群 B には 1000 mg/kg を単回経口投与した。

試料採取；各投与群 (A および B) とともに、雌雄各 3 匹を、投与 6、24、48、72、96 および 144 時間後に、エーテル麻酔下放血致死させ、次の臓器/組織を採取し分析した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、筋肉、生殖腺、甲状腺、眼、副腎、骨、脂肪 (肝臓周辺)、カーカス、血液および血漿

放射能の測定；

血漿－適量を採取し、直接シンチレータを加えて液体シンチレーションカウンターで測定した。

血液/骨－液体シンチレーションカウンターで測定するため、血液/骨を適量採取して、サンプルオキシダイザーで燃焼させ、生じた $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して、測定した。

下垂体/甲状腺/副腎/眼/筋肉/脂肪－小臓器の場合には全体を、比較的大きな臓器の場合には、その適量を採り可溶化剤で完全に可溶化後塩酸々性とし、シンチレータを加え、測定した。

その他の臓器/組織－組織を水で麻酔後、その一部を採り可溶化し、塩酸々性としシンチレータを加え、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アダマ・ジャパン株式会社にある。

試験結果：臓器/組織内分布および消長

1) 10 mg/kg 投与における消長

単位：mg (クロフェンテジン換算値) /kg

臓器/組織	性別	投与後経過時間(時間)					
		6	24	48	72	96	144.
血液	雄	0.551	0.084	0.095	0.059	0.050	0.057
	雌	0.580	0.071	0.122	0.072	0.074	0.065
血漿	雄	0.627	0.115	0.075	0.031	0.020	0.006
	雌	0.635	0.156	0.105	0.052	0.042	0.008
肝臓	雄	3.269	0.633	0.413	0.322	0.220	0.125
	雌	3.622	0.587	0.405	0.286	0.212	0.125
腎臓	雄	2.302	0.366	0.266	0.147	0.087	0.064
	雌	2.825	0.466	0.284	0.165	0.147	0.080
副腎	雄	1.580	0.055	0.034	0.026	0.018	0.012
	雌	2.118	0.092	0.062	0.042	0.041	0.026
甲状腺	雄	0.688	0.015	0.010	0.004	0.012	0.004
	雌	0.457	0.016	0.009	0.003	0.004	0.003
脂肪	雄	9.349	0.183	0.088	0.036	0.041	0.023
	雌	8.956	0.142	0.107	0.030	0.044	0.020

2) 1000 mg/kg 投与における消長

単位：mg (クロフェンテジン換算値) /kg

臓器/組織	性別	投与後経過時間(時間)					
		6	24	48	72	96	144.
血液	雄	6.420	1.221	1.453	1.925	1.373	0.908
	雌	8.450	1.373	2.511	1.607	1.150	1.846
血漿	雄	7.007	3.350	1.837	1.990	1.186	0.308
	雌	9.084	3.727	2.820	1.620	0.967	0.462
肝臓	雄	8.007	3.008	2.055	3.083	2.285	0.880
	雌	8.242	2.529	2.576	1.799	1.245	1.621
腎臓	雄	4.026	2.244	1.152	1.810	1.272	0.421
	雌	5.114	2.181	1.782	1.151	0.837	0.770
副腎	雄	18.664	1.803	0.732	0.980	0.826	0.246
	雌	36.787	2.156	1.645	1.093	0.880	1.693
甲状腺	雄	5.540	0.807	0.358	0.649	0.179	0.035
	雌	10.207	0.941	0.665	0.445	0.280	0.112
脂肪	雄	113.63	10.136	2.696	3.804	3.416	0.545
	雌	176.84	7.567	3.656	2.512	1.547	1.786

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

投与 6 時間後に各臓器における放射能濃度は最高に達し、最も高い濃度を示した組織は脂肪であり、10 mg/kg 投与の場合には雌雄で 9.0~9.3 mg/kg、1000 mg/kg 投与の場合には雌雄で 114~177 mg/kg であった。投与 24 時間後では、前者の場合 0.14~0.18mg/kg および後者の場合 7.6~10.1 mg/kg となり、速やかに消失した。血液、血漿を含むその他の臓器/組織中放射能濃度も、同様に投与 6 時間後で最高となり、以後速やかに消失した。

血漿中放射能濃度の半減期も、10 mg/kg の投与の場合 29.1~34.1 時間と推定され、1000 mg/kg の投与の場合 40.1~46.2 時間と推定された。高投与量の場合、推定半減期がやや長時間となる傾向が認められたことは、血漿中代謝物の分布が異なることを反映しているものと推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

12) ラットを用いた経口投与後の母体組織および胎児中放射能分布

(資料 No.M12)

供試標識化合物:

構造式;

* 標識位置

化学名; 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能; $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

供試動物: Sprague Dawley CO 系妊娠ラット 1 群 5 匹

試験の目的:

試験方法:

投 与; 予備試験から得た妊娠ラットを用い、無標識の検体を妊娠 7~13 日に 3200 mg/kg 体重、妊娠 14 日に 320 mg/kg で経口投与し、妊娠 15~19 日は無処理のままとした。妊娠 20 日に 0.5%カルボキシメチルセルロースに懸濁した 標識検体を 10 mg/kg 体重で単回経口投与した。

試料作製; 投与 6 時間後に 2 匹および 24 時間に 3 匹の動物を屠殺し、以下の組織を採取した。

肝臓、腎臓、脾臓、生殖腺、心臓、肺、副腎、筋、脂肪、眼、脳、皮膚・被毛、胎児、胎盤、羊水

羊水および血漿は直接液体シンチレータに添加した。母体組織、胎児および胎盤は SHT 可溶化剤を用いて溶解し、溶解物を硝酸で酸性化した後、液体シンチレータに添加した。

測 定; 液体シンチレーションカウンターを用いて試料の放射能濃度を測定した。

結 果; 結果を次表に示す。

検体は経口投与後速やかに吸収され、全身に分布することが認められた。母体の残留放射能は脳および眼で最も低く、脂肪で最も高かった。脂肪での消失速度は血漿より遅いことから反復投与による脂肪組織での蓄積性が示唆された。

投与 6 時間後の胎児の残留放射能はいずれの母体組織 (眼および脳を除く) よりも低く、胎盤を通過しにくいと思われるが、消失速度は母体組織および血漿よりも遅く、反復投与による胎児中での蓄積性を示唆していると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

クロフェンテジン換算濃度分布

組織	クロフェンテジン換算濃度(μg/g 組織またはμg/ml 体液)				
	投与 6 時間後		投与 24 時間後		
	9J1	9J2	9J3	9J4	9J5
血漿	3.68	6.43	1.15	0.70	0.33
肝臓	4.64	5.62	2.09	1.69	0.99
腎臓	3.56	6.23	4.32	1.31	1.00
脾臓	0.82	1.49	0.27	0.45	0.15
卵巣	3.85	5.13	0.97	0.53	0.12
心臓	1.32	1.87	0.19	0.12	0.25
肺	1.50	2.69	0.23	0.17	0.43
副腎	3.21	9.76	0.59	0.37	0.19
筋	2.63	4.12	0.28	紛失	0.12
脂肪	7.70	12.77	6.90	2.80	2.00
眼	0.52	0.75	0.10	0.04	0.03
脳	0.77	1.36	0.12	0.04	0.03
皮膚・被毛	2.88	6.51	0.37	0.37	0.32
胎盤(平均±SD)					
右	0.90±0.12 (8)*	1.50±0.08 (11)	0.41±0.17 (9)	0.42±0.16 (7)	0.22±0.08 (7)
左	0.84±0.06 (7)	1.56±0.06 (2)	0.35±0.10 (5)	0.39±0.11 (6)	0.23±0.05(9)
胎児(平均±SD)					
右	0.75±0.04 (8)	1.18±0.22 (11)	0.60±0.12 (9)	0.45±0.02 (7)	0.04±0.003 (7)
左	0.88±0.18 (7)	1.09±0.10 (2)	0.53±0.03 (5)	0.45±0.03 (6)	0.05±0.01 (9)
羊水(平均±SD)					
右	0.33±0.14 (5)	0.28±0.05 (9)	0.07±0.01 (9)	0.05±0.01 (7)	0.02±0.01 (7)
左	0.19 (1)	0.29±0.03 (2)	0.06±0.01 (5)	0.05±0.01 (6)	0.02±0.01 (9)

9J1～9J5：動物番号

*括弧内は個々の分析試料数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

13) クロフェンテジン由来のりんご 残留物（抽出残渣）のラットにおける
生体内利用性（資料 No.M13）

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名； 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； mCi/g

放射化学的純度；

供試動物； SD 系ラット、雄 2 匹および 4 匹、体重 180～400 g

試験方法：

投 与； 0.76 または 0.82% (実用濃度の約 25 または 27 倍) の 標識クロフェンテジン試験液を調製してりんごに処理し、72 日後に成熟果実を収穫した。このりんごの果皮を、
および で抽出し、残渣を 3 : 1 の割合で飼料に混合し、ラットに 1 時間摂食させた。
抽出残渣中の放射能残留量は果実 kg あたりクロフェンテジン換算値で約 0.09 mg であった。

試料の採取； 投与後代謝ケージで飼育管理し、尿および糞を別々に 24 時間ごとに、24～72 時間まで採取した。

放射能の測定； 0.82% 標識クロフェンテジンを処理したりんごの抽出残渣を摂食させたラッチから得た尿および糞について尿は直接、糞は水と共にホモジナイズし可溶化後、いずれも液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

糞中に排泄された放射能の分析； 0.76% 標識クロフェンテジンを処理したりんごの抽出残渣を摂食させたラットから得た糞を
および

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

試験結果：

尿および糞中への排泄

試料	投与量に対する割合(%)				全回収率 (%)
	0~24hr	24~48hr	48~72hr	合計	
尿	1.44	1.27	0.62	3.32	90.9
糞	34.7	43.8	9.1	87.6	

ラット 2 匹の平均値

[]

投与 72 時間後までに、大部分の放射能 (87.6%) は、糞中に排泄され、尿中の排泄された放射能は投与量の 3.3% に過ぎなかった。

糞中に排泄された放射能の分析

画分	糞中の排泄放射能に対する割合(%)	
	0~24hr a)	24~48hr b)
溶媒抽出		
非抽出 ()		

a) : ラット 4 匹の平均値

b) : ラット 2 匹の平均値

糞中へは排泄された放射能の大部分 (70~80%) は、非抽出の のものであった。また、各抽出液を TLC で分析したところ、ほとんどが極性の高い化合物、おそらく抱合体と考えられた。

以上の結果から、クロフェンテジン由来のりんご

残留物 (抽出残渣) の生体内利用性は極めて低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

14) 10 mg/kg を単回経口投与した雌雄マウスにおける 標識クロフェンテジンの
排泄および残留 (資料 No.M14)

供試標識化合物：

構造式：

*： 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度；

供試動物：CD-1系マウス、体重 21～36 g

A群雌5匹、B群雄5匹およびC群雌雄各3匹の3群を使用した。なおC群での試験は、A群とB群の間で認められた尿中排泄割合の顕著な雌雄差を確認するために、同一の投与懸濁液を用いて実施したものである。

試験方法：

投 与；トラガカントガム水溶液に懸濁し、10 mg/kg を経口投与した。

試料の採取；投与24、48、72および96時間後に尿および糞を採取した。投与96時間後に、A群およびB群のマウスから血液、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、筋肉、皮膚、脂肪、眼、脳、生殖腺、骨および消化管とその内容物を採取した。C群では尿および糞のみを採取した。

放射能の測定；採取した試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンターで測定した。尿は直接、骨はサンプルオキシダイザーで燃焼後に放射能を測定した。脾臓、眼、生殖腺およびカーカスはそのまま可溶化し、糞およびその他の組織はホモジナイズ後に可溶化して測定した。

結 果：

排 泄；尿および糞中への排泄を、投与量に対するパーセント割合として表1に示す。

マウスにおけるクロフェンテジンの排泄は急速であり、投与量の大部分は最初の24時間で排泄され (雌 $85.0\pm 2.6\%$ 、雄 $87.6\pm 6.6\%$)、48時間以内に排泄はほぼ完全に終了した。96時間では、投与放射能の雌で $90.6\pm 2.1\%$ 、雄で $92.8\pm 2.6\%$ が排泄された。総排泄量は雌雄で明らかに類似していたものの、A群およびB群の結果からは、雄に比較して雌で、より高い割合で尿中に排泄されることが推察された。この点を確認するため、同一の投与懸濁液を使用し、同じ日にすべてのマウスに投与したC群の結果では、雌雄共に尿中排泄は $26.1\pm 6.7\%$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

であり、性差は認められなかった。

表1 投与後0～96時間における尿および糞中への排泄

動物群	排泄率(投与量に対する%)					
	A 群		B 群		C 群	
	雌		雄		雌雄	
投与後時間	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24	43.1 ± 1.1	41.8 ± 3.3	23.0 ± 3.0	64.6 ± 7.8	23.6 ± 5.8	62.5 ± 11.4
48	2.0 ± 0.7	2.1 ± 1.0	1.4 ± 1.1	2.9 ± 3.0	1.8 ± 2.5	4.4 ± 4.2
72	0.8 ± 0.6	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.2	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.4	0.7 ± 0.7
96	0.3 ± 0.3	0.4 ± 0.4	0.1 ± 0	0.1 ± 0.1	0.4 ± 0.4	0.5 ± 0.8
合計	46.2 ± 2.1	44.4 ± 2.8	24.7 ± 4.0	68.0 ± 4.9	26.1 ± 6.7	68.1 ± 6.7
尿糞合計	90.5 ± 2.5		92.8 ± 2.6		94.1 ± 1.3	

残留量；残留放射能の組織内分布をクロフェンテジンに換算した値として表2に示す。

残留量は全体的に非常に低く、ほとんどの組織で0.01 mg/kg未満であった。最も高い残留量は肝臓で検出された（雄0.11±0.03 mg/kg、雌0.18±0.04 mg/kg）。組織残留物の濃度および分布は雌雄で類似していた。

表2 投与後96時間における放射能の組織内分布

組織	残留量(mg/kg)	
	雄	雌
血漿	**	<0.01
肝臓	0.11 ± 0.03	0.18 ± 0.04
腎臓	0.01 ± 0.01	0.03 ± 0.02
心臓(2)	<0.01	<0.01
肺(2)	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.01
消化管	0.01 ± 0.01	0.04 ± 0.04
脾臓	<0.01	0.02 ± 0.01
筋肉	<0.01	<0.01
皮膚	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.01
脂肪	<0.01	0.01 ± 0.01
眼(1)	<0.01	<0.01
脳	<0.01	<0.01
生殖腺*	<0.01	0.02 ± 0.01
骨(2)	<0.01	0.02 ± 0.01
カーカス	<0.01	0.01 ± 0.01

カッコ内の数値は分析回数を示す。記載がない場合の分析回数は3回である。

* 雌生殖腺：1連 雄生殖腺：2連

** 試料が少量のため分析不能

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

15) 10 mg/kgを単回経口投与した雌雄ウサギにおける 標識クロフェンテジンの排泄
および残留 (資料No.M15)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度；

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、体重 2.65～3.08 kg、週齢 約14週、雌雄各3匹

試験方法：

投 与；トラガカントガム水溶液に懸濁した 標識クロフェンテジンを 10 mg/kg で胃挿管により単回経口投与した。

試料の採取；尿、糞およびケージ洗浄液を投与24、48、72および96時間後に採集した。肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、副腎、甲状腺、生殖腺、皮膚、筋肉、脂肪、骨、眼、脳、胆汁、胃、小腸および大腸を投与96時間後に採取した。消化管組織は内容物と共に分析した。

放射能の測定；採取した試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンターで測定した。血漿、胆汁および尿は直接、放射能を測定した。骨は燃焼後に、眼、筋肉、脂肪、副腎、皮膚および雌の生殖腺はSHT試薬で可溶化後に測定した。その他の組織は水でホモジナイズ後に、SHT試薬で可溶化して測定した。

結 果：

排 泄；投与 0～96 時間後における排泄を表 1 に示す。投与量の大部分が最初の 48 時間で排泄され (90%)、96 時間までに排泄は完了した。イヌまたはラットとは異なり、ウサギでは 標識クロフェンテジンは比較的高い割合で尿中に排泄された (29～45%)。排泄パターンに明らかな雌雄差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表1. 投与後0~96時間における排泄物中の放射能分布

動物 投与後時間		排泄率(投与量に対する%)						平均±SD
		雌			雄			
		No.7	No.9	No.11	No.8	No.10	No.12	
尿	24	33.7	25.4	29.3	29.9	25.8	34.4	29.8±3.79
	48	3.8	2.2	5.7	5.1	3.1	9.1	4.8±2.5
	72	0.7	0.9	1.1	0.7	0.5	1.4	0.9±0.3
	96	0.4	0.4	0.4	0.5	0.7	0.6	0.5±0.1
	合計	38.7	28.9	36.1	36.1	30.0	45.4	35.8±6.0
糞	24	40.5	53.7	28.5	44.0	58.7	22.4	41.3±14.0
	48	10.2	9.8	14.0	12.4	8.1	14.8	11.6±2.6
	72	2.0	2.1	5.3	3.0	2.0	4.4	3.1±1.4
	96	0.8	0.9	2.3	1.1	0.7	2.2	1.3±0.7
	合計	53.5	62.3	50.1	60.5	69.4	43.9	57.3±9.8
ケージ洗浄液		4.3	3.5	5.8	4.4	2.5	8.2	4.8±2.0
消化管内容物		1.5	1.1	2.5	1.9	0.8	1.8	1.6±0.6
回収率		97.8	99.6	94.4	102.9	102.7	99.2	99.4±3.2

組織分布；投与96時間後における放射能の組織内分布を表2に示す。消化管組織を除き、残留量は肝臓および腎臓で高く(それぞれ0.24および0.09 mg/kg)、筋肉と骨で低かった(それぞれ0.01および0.01 mg/kg)。血漿中の残留量は非常に低かったが、胆汁では高い残留量が認められた。組織残留濃度および分布に明らかな雌雄差は認められなかった。

表2. 投与96時間後における放射能の組織内分布

動物 組織		排泄率(投与量に対する%)						平均±SD
		雌			雄			
		No.7	No.9	No.11	No.8	No.10	No.12	
肝臓		0.22	0.15	0.48	0.20	0.15	0.23	0.24±0.13
腎臓		0.07	0.10	0.15	0.08	0.05	0.10	0.09±0.03
心臓		0.03	0.02	0.03	0.04	0.02	0.02	0.03±0.01
肺		0.02	0.02	0.05	0.02	0.03	0.03	0.03±0.01
脾臓		0.02	0.02	0.02	0.05	0.01	0.03	0.03±0.01
副腎		0.03	0.03	0.04	0.06	0.04	0.03	0.04±0.01
甲状腺		0.04	0.03	0.06	0.03	0.01	0.03	0.03±0.02
生殖腺		0.02	紛失	0.04	0.01	0.01	0.02	0.02±0.01
皮膚		0.09	0.03	0.06	0.06	0.02	0.09	0.06±0.03
筋肉		0.02	0.01	0.01	0.02	<0.01	0.01	0.01±0.00
脂肪		0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02±0.00
骨		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
眼		0.03	<0.01	0.01	0.04	0.01	0.01	0.02±0.01
脳		0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02±0.01
胆汁		0.63	0.58	0.28	紛失	1.41	0.79	0.74±0.42
血漿		0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	0.01	0.01±0.01
胃		0.76	0.16	1.29	0.37	0.33	0.98	0.65±0.44
小腸		0.11	0.11	0.10	0.07	0.07	0.11	0.10±0.02
大腸		1.71	0.84	1.73	0.77	0.56	1.23	1.14±0.50

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

16) 標識クロフェンテジンを用いたイヌ体内における代謝試験

(資料 No.M16)

供試標識化合物：

* 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； mCi/g

放射化学的純度；

供試動物：ビーグル犬、雌雄各 3 匹、23～26 週齢、体重 9.2～10.6 kg

試験方法：

投 与；非標識クロフェンテジンで希釈し調製した 標識クロフェンテジン (比放射能 mCi/g) をゼラチンカプセルに入れ、10 mg/kg の投与量で 1 回経口投与した。

試料採取；投与 1、2、4、6、8、12、24、48、72 および 96 時間後に頸静脈から採血した。

尿および糞は、投与後 24 時間ごとに 96 時間まで採取した。96 時間後に屠殺し、以下の臓器を採取した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、副腎、甲状腺、下垂体、生殖腺、皮膚、筋肉、脂肪、骨、水晶体、眼房水、硝子体液、結膜、網膜、脈絡膜、鞏膜、大脳、小脳、延髄、髄液、胆汁、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸および結腸

放射能の測定；尿および液体試料は可溶化剤で溶解後、糞および組織はホモジナイズし、可溶化剤で溶解後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。血漿は直接、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

試験結果：

尿および糞中への排泄

試料	経過時間	投与量に対する割合(%)	
		雄	雌
尿	0~24	1.04±0.26	0.73±0.23
	24~48	0.55±0.15	0.39±0.24
	48~72	0.11±0.01	0.58±0.76
	72~96	0.02±0.02	0.52±0.87
	合計	1.72±0.69	2.23±1.64
糞	0~24	38.04±48.67	62.24±54.00
	24~48	54.09±47.80	12.90±15.90
	48~72	1.44±1.70	10.91±16.15
	72~96	0.19±0.10	10.84±17.32
	合計	93.75±4.51	96.89±4.70
全回収率		96.02±3.50	102.77±6.07

投与後の排泄は速やかであり、48時間以内大部分が排泄された。

また、性差は認められなかった。

血漿中濃度

経過時間	血漿中濃度(mg/L) ^{a)}	
	雄	雌
1	0.02±0.01	0.02±0.02
2	0.03±0.01	0.02±0.02
4	0.05±0.03	0.05±0.03
6	0.04±0.02	0.06±0.04
8	0.04±0.01	0.05±0.03
12	0.03±0.01	0.04±0.02
24	0.03±0.02	0.03±0.01
48	0.01±0.01	0.03±0.04
72	—	0.02±0.03
96	—	0.01±0.01

a)：クロフェンテジン換算値

—：検出限界以下

血漿中濃度は雄で4時間後、雌で6時間後にピークに達し（それぞれ0.05および0.06 mg/L）、雄で48時間後、雌で96時間後には、0.01 mg/L以下に減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

組織内残留

臓器	残留濃度(mg/kg) ^{a)}		臓器	残留濃度(mg/kg) ^{a)}	
	雄	雌		雄	雌
肝臓	0.14	0.29	硝子体液	0.07	—
腎臓	0.03	0.05	結膜	0.02	0.02
心臓	0.02	0.02	網膜+脈絡膜	—	0.03
肺	0.03	0.03	鞏膜	—	0.02
脾臓	0.01	0.03	大腸	—	0.01
副腎	0.06	0.05	小腸	0.01	0.02
甲状腺	0.10	0.22	延髄	0.02	0.02
下垂体	0.11	0.08	髄液	—	—
生殖腺	0.02	0.09	胆汁	0.44	2.68
皮膚	0.01	0.02	胃	0.03	0.07
筋肉	0.02	0.02	十二指腸	0.02	0.05
脂肪	0.02	0.02	空腸	0.02	0.04
骨	—	—	回腸	0.02	0.05
水晶体	0.01	0.01	盲腸	0.03	0.05
眼房水	—	—	結腸	0.03	0.03

a) : クロフェンテジン換算値

— : 検出限界以下

肝臓、甲状腺、下垂体、副腎および腎臓中の残留濃度は他の臓器および組織に比べやや高かった。

また、性差は認められなかった。

以上の結果から、イヌにおけるクロフェンテジンの排泄は速やかで、投与 48 時間後までに、その大部分が糞中に排泄された。組織中残留濃度は主に肝臓、甲状腺および下垂体でやや高かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

17) 標識クロフェンテジンを 0.1 mg/kg で単回静脈内投与した雌雄イヌにおける
排泄および組織残留 (資料 No.M17)

供試標識化合物 :

構造式 :

* : 標識位置

化学名 ; 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能 ; $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

供試動物 : イヌ (ビーグル犬)、体重 9.8~11.3 kg、月齢 9カ月~10カ月、雌雄各2匹

試験方法 :

投 与 ; 少量のエタノールに溶解し、プロピレングリコールおよび水を加えて調製した 標識クロフェンテジンを、0.1 mg/kg の用量で焼側皮静脈内に投与した。

試料の採取 ; 血液試料を、投与0.5、1、2、4、6、8、12および24時間後、その後は144時間後まで24時間毎に頸静脈から採取した。尿と糞は24時間毎に採取した。ケージ洗浄液を尿および糞とは別に採取した。投与144時間後に肝臓、心臓、肺、脾臓、腎臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、副腎、甲状腺、生殖腺、下垂体、大脳、小脳、延髄、水晶体、網膜+脈絡膜、房水、硝子体液、強膜、結膜、皮膚、腎脂肪、大腿骨と筋肉 (左大腿)、胆汁および脳脊髄液を採取した。個々の消化管部位の内容物も分析用に採取した。

放射能の測定 ; 採取した試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンターで測定した。血漿は直接、尿、胆汁、脳脊髄液、房水、硝子体液および消化管内容物 (結腸内容物を除く) はホモジナイザーで完全に混合して放射能を測定した。ケージ洗浄液はSHT試薬で可溶化し、糞およびその他の組織は水でホモジナイズ後に、SHT試薬で可溶化して放射能を測定した。

結 果 :

排 泄 ; 尿、糞および消化管中への排泄を、投与量に対するパーセント割合として表 1 に示す。投与量の大部分が最初の 48 時間で排泄され、144 時間以内に排泄は完了した。投与 144 時間後に消化管内に留まっていた投与化合物の割合はごくわずかであった。排泄パターンは雌雄で類似していた。静脈内投与した供試標識化合物の約 70%が糞中に認めら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

れたことから、排出には胆汁排泄が重要な役割を果たすと推察された。

表 1. 投与後 0~144 時間における尿、糞および消化管中への排泄

排泄率(投与量に対する%)			
尿			
投与後時間	雄平均	雌平均	全体平均±SE
24	19.50	19.45	19.48±2.28
48	1.65	1.26	1.46±0.78
72	0.55	0.55	0.55±0.22
96	0.43	0.25	0.34±0.26
120	0.38	0.12	0.25±0.29
144	0.08	0.03	0.07±0.06
尿合計	22.60	21.67	22.14±1.09
糞			
投与後時間	雄平均	雌平均	全体平均±SE
24	54.40	30.44	42.42±28.41
48	10.57	37.52	24.04±25.57
72	1.00	1.72	1.36±0.82
96	0.20	0.54	0.37±0.30
120	0.22	0.17	0.19±0.09
144	0.15	0.37	0.26±0.21
糞合計	66.52	70.76	68.64±4.37
ケージ洗浄液合計	6.05	6.62	6.34±2.80
消化管内容物			
消化管	雄平均	雌平均	全体平均±SE
胃	<0.01	<0.01	<0.01
十二指腸	<0.01	<0.01	<0.01
空腸	<0.01	<0.01	<0.01
回腸	<0.01	<0.01	<0.01
盲腸	<0.01	<0.01	<0.01
結腸	0.11	0.02	0.06±0.08
腸管内容物合計	0.13	0.04	0.08±0.08
総回収率	95.31	99.08	97.19±3.09

血漿中の残留物濃度；クロフェンテジンに換算した値を表2に示す。最高血漿濃度は投与後30分で認められた。その後、時間の経過と共に次第に減少し、投与96時間後では信頼性における限界値である0.001 mg/Lにまで減少した。雌雄差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表2. 投与後0～144時間における血漿中の残留物濃度

投与後時間	血漿中の残留物濃度(mg/L)		
	雄	雌	
	平均	平均	全体平均±SE
0.5	0.048	0.048	0.048±0.013
1	0.037	0.038	0.037±0.008
2	0.027	0.027	0.027±0.004
4	0.016	0.017	0.017±0.003
6	0.011	0.011	0.011±0.003
8	0.009	0.010	0.009±0.002
12	0.007	0.008	0.007±0.002
25.5	0.004	0.005	0.004±0.001
49.5	0.002	0.003	0.002±0.000
73	0.002	0.002	0.002±0.000
97	0.002	0.002	0.002±0.000
120	0.001	0.001	0.001±0.000
144	0.001	0.001	0.001±0.000

残留物の分布；投与144時間後において、肝臓（0.01±0.004 mg/kg）、胆汁（0.01±0.008 mg/kg）および下垂体（0.03±0.03 mg/kg）を除き、すべての組織で残留量は0.01 mg/kg未満であり、バックグラウンド値との間に有意な差は認められなかった。雌雄差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

18) 標識クロフェテジンをを用いたヒヒにおける代謝試験（排泄および組織内分布）

(資料 No.M18)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名； 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； mCi/g

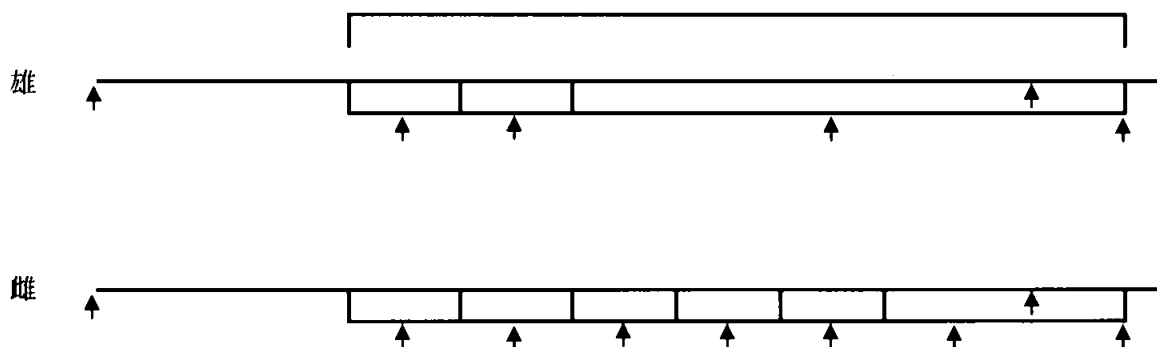
放射化学的純度；

供試動物：野生ヒヒ (Papio spp.)、4～5才、雌雄各1匹、体重6～7.3 kg

試験方法：

投 与；

試験の概要を以下に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

試料の採取；排泄試験用には 標識クロフェンテジン投与 96 時間後までの尿および糞を採取した。

組織内分試験用には、 標識クロフェテジン投与 96 時間後に屠殺し、肝臓、腎臓、脳、精巣/卵巣、筋肉、腎脂肪、精巣上体脂肪（雄）、血液および血漿を採取した。

試料の調製および放射能の測定；糞およびケージ内の木製チップ（床敷）中放射能はアセトンで抽出し、抽出物と残渣とに分けた。臓器および組織ホモジネート、血液、血漿、糞および床敷の抽出残渣は乾燥セルロース粉末と混合し、サンプルオキシダイザーで燃焼した。発生した $^{14}\text{CO}_2$ をカルボソルブに吸収した後、放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

尿、ケージ洗浄液および溶媒抽出液中の放射能は直接、液体シンチレーションカウンターで測定した。

試験結果：

尿および糞中への排泄

性	試料	投与量に対する割合(%)					合計
		0~24	24~48	48~72	72~96	0~96 時間	
雄	尿	8.9	5.2	1.2	0.1	15.4	67.6
	ケージ洗浄					1.4	
	糞	24.6	16.2	2.1	0.3	43.2	
	ケージ残渣	4.8	1.0	1.0	0.8	7.6	
雌	尿	22.9	5.2	0.3	0.04	28.5	81.5
	ケージ洗浄					0.4	
	糞	36.4	7.1	0.7	0.07	44.3	
	ケージ残渣	6.7	1.4	0.1	0.1	8.3	

標識クロフェンテジン投与後、48 時間以内に、放射能の大部分が排泄された。96 時間後までの尿中排泄率は、雄で 15.4%、雌で 28.5%、糞中は雄で 43.2%、雌で 44.3% 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アダマ・ジャパン株式会社にある。

組織内残留

臓器	投与量に対する割合(%)		対血漿中濃度比	
	雄	雌	雄	雌
肝臓	0.10	0.12	4.3	4.5
腎臓	0.06	0.07	2.7	2.7
脳	<0.03	0.03	<1.1	1.1
精巣	<0.06	-	<2.2	-
卵巣	-	<0.06	-	<2.2
筋肉	<0.03	<0.03	<1.1	<1.0
脂肪(腎)	0.23	0.15	9.8	5.6
脂肪(精巣上体)	0.16	-	6.5	-
血液	0.02	0.03	0.97	1.2
血漿	0.02	0.03	1	1

組織中放射能濃度は脂肪で最も高く、次いで肝臓および腎臓の順であり、筋肉および脳は検出限界以下であった。性差は認められなかった。

以上の結果から、ヒヒにおけるクロフェンテジンは、48時間以内に大部分が排泄され、ヒヒの場合においてもラットと同様に、尿中に比べ糞中への排泄率が高かった。組織内残留濃度は、脂肪で最も高く、次いで肝臓および腎臓の順であった。また、性差も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

19) 標識クロフェンテジンを用いたヒヒにおける代謝試験

(資料 No.M19)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； mCi/g

放射化学的純度；

供試動物：野生ヒヒ (Papio spp.)、4~5才 雌雄各1匹、体重 6~7.3 kg

試験方法：本試験には資料 No.18 で調製した試料を用いた。

投 与；予め非標識クロフェンテジンを 100、200 および 400 mg/kg の投与量で 1日4回、56日間投与した。投与開始 52 日後に 標識クロフェンテジンを 10 mg/kg の投与量で経口投与した。

試料の採取； 標識クロフェンテジン投与 96 時間後までの尿を採取した。

代謝物の分析；

試験結果：

TLC バンド No.	化合物名	抽出画分中割合(%)	
		雄	雌
1	クロフェンテジン[A]	3	5
2			
3			
4			
5			
6			

a)：

[]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

尿抽出物は TLC により、6 本の主要バンドに分離され、この中で
であり、 を占めた。この構造は
と同定された。 ()
) は、 と同定された。バンド No.1 は、ク
ロフェンテジン [A] として確認された () また、 は同定までには
至らなかったが、 され ()、
と推定された。なお、
を通してているこ
とが確認された。

以上の結果から、クロフェンテジンのヒヒにおける主代謝経路は、
、そしてさらに、 である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表. ヒヒにおける代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

20) ラット、マウス、ウサギ、仔牛、イヌおよびヒヒにおけるクロフェンテジン代謝の比較

(資料 No.M20)

供試標識化合物：

構造式：

*： 標識位置

化学名； 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度；

供試動物：

ラット	：	Sprague Dawley CD	雌3、雄3
マウス	：	CD1	雌3、雄3
ウサギ	：	ニュージーランド白色種	雌3、雄3
イヌ	：	ビーグル	雌3、雄3
ヒヒ	：	捕獲した野生ヒヒ (<i>Papio spp.</i>)	雌1、雄1
仔牛	：	フリージアン種 (<i>Bos taurus</i>)	雄1

試験方法：

試料の採取；クロフェンテジンの各種排泄試験から、尿および糞試料を得た。ラット、マウス、ウサギ、イヌおよびヒヒには 標識クロフェンテジンを10 mg/kgで投与し尿および糞を、24時間ごとに96時間まで採集した。仔牛には 標識クロフェンテジンを5 mg/kgで投与し、投与11時間後に尿を採集した。

放射能の測定；尿試料は直接、糞試料はホモジナイズ後に可溶化して、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

代謝物の同定；

結 果：

排泄率；尿および糞中への排泄を、投与量に対するパーセント割合として下表に示す。

[]

投与後時間	排泄率(投与量に対する%)									
	ラット		マウス		ウサギ		イヌ		ヒヒ	
	5*♂	5*♀	3*♂	3*♀	3*♂	3*♀	3*♂	3*♀	1*♂	1*♀
尿										
0-24	17.7±3.6	17.8±3.8	25.0±8.8	22.1±0.4	30.0±4.3	29.5±4.2	1.0±0.3	0.7±0.2	8.9	22.9
24-48	1.1±0.5	1.9±0.9	1.0±0.7	2.7±3.7	5.8±3.1	3.9±1.8	0.6±0.2	0.4±0.2	5.2	5.2
48-72	0.2±0.1	0.5±0.2	0.2±0.1	0.5±0.6	0.9±0.5	0.9±0.2	0.1±0.01	0.6±0.8	1.2	0.3
72-96	0.1±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.1±0.0	0.6±0.1	0.4±0.0	LS	0.5±0.9	0.1	LS
合計	19.2±3.7	20.4±4.8	26.5±9.6	25.7±4.4	37.2±7.8	34.6±5.1	1.7±0.7	2.2±1.6	15.4	28.5
糞										
0-24	71.4±11.5	57.9±10.1	64.7±12.8	60.3±12.2	41.7±18.3	40.9±12.6	38.0±48.7	62.2±54.0	24.6	36.4
24-48	5.9±5.7	13.5±7.4	3.4±3.3	5.3±5.6	11.8±3.4	11.3±2.3	54.1±47.8	12.9±15.9	16.2	7.1
48-72	0.5±0.3	1.0±0.4	0.4±0.2	0.9±1.1	3.1±1.2	3.1±1.9	1.4±1.7	10.9±16.1	2.1	0.7
72-96	0.1±0.0	0.3±0.1	0.2±0.1	0.9±1.1	1.3±0.8	1.3±0.8	0.2±0.1	10.8±17.3	0.3	0.1
合計	77.9±6.3	72.8±3.9	68.7±9.5	67.4±4.5	57.9±12.9	56.7±8.7	93.8±4.5	96.9±4.7	43.2	44.3
総回収率**	97.1±4.3	93.2±3.2	95.2±0.3	93.1±1.1	101.6±2.1	97.2±2.6	96.0±3.5	102.8±6.1	67.6	81.5

* 数字は1群の動物数を示す。

** 総回収率にはケージ破片およびケージ洗浄液での数値を含む。

LS 0.1未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

いずれの動物種においても、主たる排泄経路は糞中であつた。イヌでは、90%を超える投与量が糞中に排出され、尿中にはわずか1~2%であつた。ラットおよびマウスでは、尿中への排泄量は19~27%に増加し、マウスでの排泄量はラットよりも高い傾向が認められた。ウサギでは、最も高い尿中放射能が認められ、35%前後であつた。排泄速度はいずれの動物種においても類似しており、投与した放射能の大部分は最初の48時間で排出された。排泄経路および速度に明らかな性差は認められなかつた。

代謝の比較；薄層クロマトグラフィーの結果から、クロフェンテジンの代謝はいずれの動物種においても定性的に類似しており、

であることが明らかにされた。

において形成された。

また、動物種間における定量的な差が明らかに認められた。仔牛およびヒヒでは

であり、

であ

つたが、齧歯類およびウサギでは、後者の経路が、より顕著に認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

2. 植物体内運命に関する試験

1) 標識クロフェンテジンを用いたりんごにおける代謝試験 (資料 No.M21)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名； 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度；

供試植物：りんご樹 (Cox orange pippin 種)、若木 5 本

試験方法：

処 理； 標識クロフェンテジンおよび して
0.03%の製剤 (実用濃度) を調製し、1 本のりんご樹の 25 個の果実に処理した。また、
別に 標識および非標識クロフェンテジンと して 0.76%
の製剤を調製し、2 本のりんご樹の 50 個の果実に処理した。さらに、 標識、非標
識および 標識クロフェンテジンと して 0.82%
の製剤を調製し、100 μl /個の処理量で 2 本のりんご樹の 50 個の果実に処理した。

試料の採取； 処理直後 (1 時間後) に 0.03%製剤処理の試料用に 3 個、処理 72 日後に残りすべ
ての果実を収穫した。収穫後 3 日間完熟させた。

試料の調製および代謝物の分析；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

放射能の測定；各抽出液およびTLCから得られたサンプル中の放射能は、液体シンチレーションカウンターで測定した。

抽出残渣および非抽出物質（ ）中の放射能はサンプルオキシダイザーで燃焼させ、 $^{14}\text{CO}_2$ とし、これをカルボソルブに吸収させた後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

試験結果：

果実中残留

処理	画分		処理放射能に対する割合(%)			
			0日		75日	
0.03% 製剤	抽出画分 ^{a)}	果皮	106.9	107.0	7.08	14.20
		果肉			1.31	
	抽出残渣	果皮	0.1		5.44	
		果肉			0.37	
0.76% 製剤	抽出画分 ^{a)}	果皮	—	—	9.79	11.54
		果肉	—		0.68	
	抽出残渣	果皮	—		1.01	
		果肉			0.06	

a)： 洗浄後、抽出の合計値
—：測定せず

処理75日後に収穫した果実中残留放射能の割合は、0.03%製剤処理で処理量の14.20%、0.76%製剤処理で11.54%であった。また、果肉中残留放射能は果皮の7~13%であった。

処理	試料	残留濃度(mg/kg) ^{a)}	
		0日	75日
0.03% 製剤	果皮	0.880	0.028
	果肉		0.003
0.76% 製剤	果皮	—	0.931
	果肉		0.064

a)：クロフェンテジン当量としての値
—：測定せず

実用濃度の0.03%製剤処理の場合、処理75日後の残留濃度は果皮および果肉で、それぞれ0.028および0.003 mg/kgに過ぎなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

代 謝；

処理	処理後 日数	代謝物または画分	残留放射能に 対する割合 (%)	残留濃度 (mg/kg) ^{a)}
0.03% 製剤	0	クロフェンテジン[A]	96.6	0.851
	75	クロフェンテジン[A]	33.2	0.011
0.76% 製剤	75	クロフェンテジン[A]	81.8	0.814

a) : クロフェンテジン当量としての値

* : その後の分析、同定により

と判明した。

抽出画分では、0.03%処理の場合、処理 75 日後の果実中の残留放射能は主にクロフェンテジン [A] であり、その割合は 33.2% (0.011 mg/kg) であった。その他は、いずれも %以下であった。0.76%処理でも主要成分はクロフェンテジン [A] であり、残留放射能の 81.8% (0.814 mg/kg) を占めた。それ以外には %以上の代謝物は認められなかった。

抽出残渣では、0.03%処理果皮で 、果肉で であり、25 倍濃度の 0.76%処理果皮で 、果肉で であった。

0.76%処理 75 日後の試料の および

をさらに、

分析した結果、

が同定され、その割合は

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アダマ・ジャパン株式会社にある。

抽出残渣の分析：

画分	0.76%製剤		0.82%製剤	
	残渣中の割合(%)	残留濃度 (mg/kg) ^{a)}	残渣中の割合(%)	残留濃度 (mg/kg) ^{a)}

a)：クロフェンテジン当量としての値

抽出残渣中の放射能をさらに、
放射能の
た。

した結果、残渣中
主体を占め

した。抽出画分の中では

代謝物として

のみが同定された。

されたが、同定までには至らなかつ

た。非抽出画分 () 中の放射能は

であった。

以上の結果から、クロフェンテジン処理りんご果実中の残留放射能の大部分はクロフェンテジン [A] であり、しかもその濃度は低かった。

代謝分解物では

が 検出されたのみであった。

なお、本化合物は光分解により生成したものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

2) 標識クロフェンテジンを用いたりんご枝葉における代謝試験

(資料 No.M22)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度；

供試植物：りんご (品種：コックス種)

試験方法：

処理の部位と方法；直径0.7メートルの円筒容器内の中間ローム土壌で個別に生育させた樹高約5フィートの幼樹3本を使用した。 標識クロフェンテジンを35% WPとして0.5 kg/ヘクタールの割合で、開花直後の樹木2本の葉、小枝、葉柄および花に塗布した。未処理の木、1本を対照とした。

試料の採取；処理10、25、50および100日後に、処理部分すべての小枝および葉を採取した。

残留物の抽出； で試料表面を洗浄後、 した。その後、 抽出し、抽出後の を40℃のオーブン中で16時間乾燥した。したがって、 洗浄液、 抽出液、 抽出液および乾燥 の4種の試料が得られた。

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で測定した。可能な限り直接計数したが、過度なクエンチが認められた場合や乾燥 はオキシダイザーで燃焼後に放射能を測定した。

放射能成分の分析；シリカゲルプレートを用いた薄層クロマトグラフィー上で標準物質とクロマトグラフすることにより成分を同定した。

結 果：

放射能分布；各抽出液中に回収された放射能を表1に示す。数値は2連で行った測定の平均パーセントである。放射能分布に明確な時間との相関は認められず、処理100日後においても放射能の大部分は枝葉の表面から回収された。 性放射能の割合は、時間の経過とともに着実に上昇し、100日後では17%に達した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表1. 溶媒抽出液中の放射能分布 (%)

画分	施用後日数			
	10	25	50	100

放射能成分の分析；抽出液中の放射能成分の特徴付けを表2に示す。数値は2連で行った測定
 の平均パーセントである。大部分の放射能が未変化のクロフェンテジン [A] として回
 収された。10日および100日後の試料で、 と共にコク
 ロマトグラフされた物質が 認められた。これには葉表面でのクロフェンテジン [A]
 の が関与している可能性が考えられた。25日および50
 日後の試料に が認められなかった理由としては、より
 水溶性の高い が10日後の試料採取後の大量の降雨で葉
 の表面から洗い流されてしまったこと、およびその当時の気候条件が影響し、生成速
 度が遅かったことが考えられる。

表2. 小枝および葉での放射能成分 (%)

化合物	施用後日数			
	10	25	50	100
クロフェンテジン[A]	81.9	86.8	78.4	65.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

3) 標識クロフェンテジン処理後のりんご果実における 残留物に関する試験
(資料 No.M23)

供試標識化合物：
構造式；

*： 標識位置

化学名；3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)
比放射能； mCi/g
放射化学的純度；

供試植物：りんご (品種：ゴールドデンデリシャス、トップレッドおよびグラニースミス種)

試験方法：

処理の部位と方法； 標識クロフェンテジンを50 SCとして調製し、通常の圃場使用濃度の2倍 (0.06% ai)、およびその16倍 (0.48% ai) で直径3~4 cmのりんご果実表面を処理した。

試料の採取；りんご収穫の概要を下表に示す。

クロフェンテジン濃度	暴露日数	個数	品種
0.48% ai	64	30	グラニースミス
0.06% ai	64	19	グラニースミス
0.06% ai	25	22	トップレッド
0.06% ai	25	19	ゴールドデンデリシャス

残留物の抽出；りんごを果皮と果肉に分離し、果皮を で洗浄した。その後、果皮および果肉をそれぞれ およびして3回抽出し、濾過液をプールした。 は風乾した。したがって、以下の成分が得られた。

1. 果皮 -
2. 果皮 -
3. 果皮 -
4. 果皮 -
5. 果肉 -

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

6. 果肉 -

7. 果肉 -

放射能の測定；液体シンチレーションカウンターで測定した。抽出液中の放射能は直接測定し、中の放射能は燃焼後に $^{14}\text{CO}_2$ として測定した。

放射能成分の分析；薄層クロマトグラフィー (TLC) および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分析した。TLCまたはHPLCで標準物質とコクロマトグラフすることで残留物成分を同定した。果皮からの放射能の遊離には、加水分解および化学的加水分解を用いた。

結 果：

放射能の回収および分布；結果の概要を表1~4に示す。数値は、平均値±標準偏差 (n=3) または2連の平均値である。残留量はクロフェンテジン換算値 (mg/kg) として表してある。

表1. 0.48% aiで64日間暴露後のグラニースミスにおける放射能分布

抽出	施用放射能に対する割合(%)	放射能の回収率 (%)	残留量 (mg/kg)
果皮			
合計			
果肉			
合計			
合計			

0.48%クロフェンテジンで処理 64 日後のグラニースミスりんごで回収された総残留量は であり、これは適用した放射能の の回収率に相当した。この放射能の大部分 () は果皮画分に存在し、 に抽出された。残留物は、総放射能の を占め、ほとんどが果皮に結合して存在した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表2. 0.06% aiで25日間暴露後のゴールデンデリシャスにおける放射能分布

抽出	施用放射能に対する割合(%)	放射能の回収率(%)	残留量(mg/kg)
果皮			
合計			
果肉			
合計			
合計			

表3. 0.06% aiで25日間暴露後のトップレッドにおける放射能分布

抽出	施用放射能に対する割合(%)	放射能の回収率(%)	残留量(mg/kg)
果皮			
合計			
果肉			
合計			
合計			

0.06%で処理した場合、25日後における施用放射能の回収率は、ゴールデンデリシャスおよびトップレッド種でそれぞれ および であった。これらの差は、2品種のクチクラワックスの組成の違いに基づくクロフェンテジンのりんご表面への結合度の差を反映していると考えられた。りんご中の総残留量は低く（ゴールデンデリシャス = 、トップレッド = ）、放射能の大部分は抽出性代謝物として果皮画分に存在した。 残留物の量は2品種で類似しており（ゴールデンデリシャス = 、トップレッド = ）、収穫時の果実に存在する総放射能のそれぞれ および に相当した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 4. 0.06% ai で 64 日間暴露後のグラニースミスにおける放射能分布

抽出	施用放射能に 対する割合(%)	放射能の回収率 (%)	残留量 (mg/kg)
果皮			
合計			
果肉			
合計			
合計			

0.06% ai で処理したグラニースミスりんごには、暴露 64 日後で、
 の総残留物が含まれており、 残留物は総放射能の であつた。

抽出性成分の分析；収穫したりんご中の代謝物分布を表 5 に示す。収穫時における主要残留物はクロフェンテジン（65～85%）であつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表5. 成熟時に収穫したりんご中の代謝物の特性

処理濃度	残留量(mg/kg)			
	0.48%処理	0.06%処理		
品種	グラニースミス	トップレッド	ゴールドン デリシャス	グラニースミス
暴露日数	64日	25日	25日	64日
特性				
クロフェンテジン [A]	0.642 (84.0%)	0.070 (72.0%)	0.190 (85.4%)	0.052 (65.0%)
合計				

残留量はクロフェンテジン換算値 (mg/kg) として表し、括弧内に放射能回収率を示した。

数値は、りんご3個を1組として測定して得られた2組の平均値である。

ND：測定せず

結合性残留物の分析；各種化学的加水分解法を果皮からの放射能遊離に関して検討した結果、で優れた抽出性が得られた（表6）。

表6. 果皮からの化学的加水分解による放射能の抽出

加水分解条件	結合放射能%			
	抽出分	残分の ソックスレ ー抽出分	残分	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アダマ・ジャパン株式会社にある。

加水分解物の TLC および HPLC での分析から、反応生成物は
 および
 であることが明らかとな
 った。化学的加水分解には破壊的要素があることから、
 を試みた
 (表 7)。

表7. 0.48% aiで64日間暴露したりんご果皮 の 加水分解

処理	放射能		代謝物 (放射能に対する%)			
	%	mg/kg	クロフェ ンテジン [A]			
			0.5			
			0.0			
			0.1			
			ND			
抽出合計			0.6			
総回収率						

により、
 が、主に
 として遊
 離され、未変化クロフェンテジン [A] および
 も検出された。
 では、
 であった。
 これら2つの極性画分を
 で加水分解し、TLC で分析した結果、
 で得られた極性画分では
 および
 の2個の代謝物が同定されたが、
 で得られた極性画分では
 が唯一の代謝物であった (表 8)。

表8. 果皮 (0.48% ai、64日間暴露) の
 で得られた極性画分の酸加水分解

処理	果皮 中の放射能%				残留量 (mg/kg)
				合計	
				5.4	0.001
				2.7	0.001

結 論 : 通常の圃場使用量の2倍および16倍の
 標識クロフェンテジンで処理したりんごに
 おいて、収穫時における主要残留物はクロフェンテジン (65~85%) であると同定さ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

れた。回収された残留物は、
が果皮に付随していた。結合性残留物は大部分が果皮画分に限定されており、回収された放射能の
に相当した。この割合はりんごの品種によって異なった。

することにより効率的に遊離され、
および
を用いた
により一部が可溶化された。加水分解された放射能を検討した結果、結合性残留物は未変化クロフェンテジン [A]、および果皮成分中に取り込まれた
などクロフェンテジンの光分解産物
から成ることが明らかにされた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

4) もも果実におけるクロフェンテジンの代謝試験

(資料 No.M24)

供試標識化合物：

構造式；

*： 標識位置

化学名； 3,6-bis (2-chlorophenyl) -1,2,4,5-tetrazine (以下 標識クロフェンテジン)

比放射能； $\mu\text{Ci/g}$

放射化学的純度；

供試植物： もも (品種： ロッチェスター種)

試験方法：

処理の部位と方法； 標識クロフェンテジンを 50 SC として調製し、温室内の円筒容器で個別に生育させたももの木の未成熟果実を、通常の圃場使用濃度 (0.01% ai)、およびその 10 倍 (0.1% ai) で処理した。0.01% ai で処理した木では、未処理果実に隣接する葉に対する処理も同濃度で行った。別に生育させた未処理の木を対照とした。0.01% ai で処理した果実のいくつかを、初回処理の 62 日後に同濃度で再処理した。

試料の採取； 処理 0、62 および 70 日後にももを採取した。概要を表 1 に示す。

表 1. 標識クロフェンテジン処理後のももの収穫

処理	暴露期間	収穫したももの個数		
		0 日	62 日	70 日
対照		-	18	9
葉処理(0.01%)		-	3	-
果実処理(0.01%×1)		6	45	-
果実処理(0.01%×2)		-	3	19
果実処理(0.1%×1)		6	9	16

残留物の抽出；

0日目の果実－

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

収穫時の果実

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で測定した。液体試料は直接、繊維試料はオキシダイザーで燃焼後に測定した。

放射能成分の分析；薄層クロマトグラフィー (TLC) および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分析した。TLCまたはHPLCで標準物質とコクロマトグラフすることで成分を同定し、質量分析で確認した。

結 果：

0日目のももの分析；結果を表2に要約する。0.01%の処理割合では、大部分の放射能が
 による表面洗浄液中に、また0.1%の処理割合では、
 および
 に存在することが明らかとなった。TLCによる分析から、
 総放射能残留量のほとんどがクロフェンテジンであることが示された。

表2. 0.01%または0.1%で処理直後のもも果実の分析

処理(% ai)	総残留量		クロフェンテジン	
	mg/kg*	回収率%	mg/kg*	回収率%
0.01%				
	合計			
0.10%				
	合計			

*：数値は新鮮時の重量1 kgあたりのmgクロフェンテジン当量、2連で測定した値の平均値

収穫時のももの分析；総放射能残留量を表3に、0.01%または0.1%で処理62日後における成分の分析結果を表4および表5にそれぞれ要約する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表3. 標識クロフェンテジン処理後のもも果実における総残留量

処理法(% ai)	残留量(mg/kg)	
	62 日後	70 日後
対照	0.0001±0.0001	—
葉処理(0.01%)	0.0005±0.0001	—
果実処理(0.01%×1)	0.047±0.006	—
果実処理(0.01%×2)	—	0.355 (0.357, 0.353)
果実処理(0.1%×1)	0.701±0.167	0.377 (0.371, 0.383)

葉面適用で処理したももにおける残留量はごくわずかであり (0.0005 mg/kg)、食用果実中の総残留量に影響を与えるとは考え難かった。

表4. 0.01% 標識クロフェンテジン処理62日後のもも果実の分析

	総残留量			クロフェンテジン [A]			
	mg/kg*	回収率%	処理量に 対する%	mg/kg*	回収率%	mg/kg*	回収率%
				0.036± 0.007	74.9±5.3		
				—	—		
				—	—		
				—	—		
合計				0.036± 0.007	74.9±5.3		

* : 数値は新鮮時の重量1 kgあたりのmgクロフェンテジン換算値、3連で測定した値の平均値

表5. 0.1% 標識クロフェンテジン処理62日後のもも果実の分析

	総残留量			クロフェンテジン [A]			
	mg/kg*	回収率%	処理量に 対する%	mg/kg*	回収率%	mg/kg*	回収率%
				0.554± 0.145	79.0±8.4		
				0.083± 0.046	11.9±7.1		
				—	—		
				—	—		
合計				0.636± 0.149	90.9±1.3		

* : 数値は新鮮時の重量1 kgあたりのmgクロフェンテジン換算値、3連で測定した値の平均値

0.01% または0.1% 標識クロフェンテジンで62日間処理したもも果実には、適用し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

た放射能の52.6%および69.2%がそれぞれ含まれていた。両処理濃度において、残留物の大部分は果実表面に結合していた。0.01% 処理濃度では、回収された放射能の74.9%がクロフェンテジン [A]、 が と同定された。0.1%ではこれらの数値は、クロフェンテジン [A] が90.9%、 が であった。これら以外の代謝物は同定されなかった。 () が繊維結合性であった。クロフェンテジンが果実表面で光分解を受け、 が生じると推察された。

70日目に収穫したももをクロフェンテジンに関して残留法で分析し、放射クロマトグラフィーで得られた数値と比較した結果を表6に示す。0.01%処理では87.3%の放射能が残留法により抽出され、同一の方法で調製した抽出物を放射クロマトグラフィーで測定した場合の値は94.8%であった。一方、0.1%処理では95.5%の放射能が残留法により抽出され、放射クロマトグラフィーで測定した場合の値は81.0%であった。

表6. 放射クロマトグラフィー法および残留法によるクロフェンテジン残留量の比較

	処理割合			
	0.01%(2回)		0.1%	
	mg/kg	回収率%	mg/kg	回収率%
放射クロマトグラフィーによる分析				
合計				
標識クロフェンテジン ¹	0.326	94.8	0.295	81.0
残留法による分析				
補正前クロフェンテジン ²	0.30	84.5	0.33	87.5
補正後クロフェンテジン ³	0.31	87.3	0.36	95.5

表中の数値は2連の値の平均である。

mg/kg で表した数値は、種を除いた果肉 1 kg あたりの mg クロフェンテジン換算値である。

¹ TLC の 2 つの系で測定

² スパイクの回収率に対して未補正

³ スパイクの回収率に対して補正済み