

8.11 製剤毒性

8.11.1 10%水和剤の製剤毒性

8.11.1.1 10%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-1.1)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度： 10%水和剤

試験動物： CD (SD 系)ラット、投与時 5 週齢、1 群雌雄各 10 匹
体重 雄 109~125 g、雌 91~101 g 匹

試験期間： 単回投与後 14 日間観察

試験方法： 蒸留水を媒体として用い、10 mL/kg 及び 20 mL/kg の容量で一晩絶食後に経口投与した。

試験項目： 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察。投与前、投与 7 及び 14 日目に体重を測定。観察終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果

投与量 (mg/kg)	雄雌共	2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>5000
死亡	雄雌共	なし
症状	雄雌共	なし
体重	雄雌共	順調に増加
無作用量 (mg/kg)	雄雌共	5000
LD ₀ (mg/kg)	雄雌共	5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も全く認められなかった。剖検でも検体投与に起因すると見られる変化は全く認められなかった。

8.11.1.2 10%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-1.2)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度： 10%水和剤

試験動物： CD-1 (ICR 系)マウス、投与時5週齢、1群雌雄各10匹
体重 雄 23.0~30.8 g、雌 20.4 ~24.4 g

試験期間： 単回投与後14日間観察

試験方法： 蒸留水を媒体として用い、10 mL/kg 及び 20 mL/kg の容量で約3時間絶食後に経口投与した。

試験項目： 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察。投与前、投与7及び14日目に体重を測定。観察終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共	2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>5000
死亡	雄雌共	なし
症状	雄雌共	検体投与に起因する変化なし
体重	雄雌共	順調に増加
無作用量 (mg/kg)	雄雌共	5000
LD ₀ (mg/kg)	雄雌共	5000

観察期間中に死亡例はなく、検体に起因する中毒症状も全く認められなかった。剖検でも検体投与に起因すると見られる変化は全く認められなかった。

8.11.1.3 10%水和剤ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-1.3)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度: 10%水和剤

試験動物: CD (SD 系)ラット、投与時 7~8 週齢、1 群雌雄各 10 匹
体重 雄 257~291 g、雌 188 ~219 g

試験期間: 単回投与後 14 日間観察

試験方法: 検体を蒸留水で湿らせて剃毛した背部中央 (4×5 cm)に 24 時間閉鎖貼付。

試験項目: 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察。投与前、投与 7 及び 14 日目に体重を測定。観察終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果

投与量 (mg/kg)	雄雌共	1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>2000
死 亡	雄雌共	なし
症 状	雄雌共	なし
体 重	雄雌共	順調に増加
無作用量 (mg/kg)	雄雌共	2000
LD ₀ (mg/kg)	雄雌共	2000

中毒症状はみられず、塗布部皮膚にも刺激反応は認められなかった。全動物が生残り、その剖検では雄雌共に特記すべき異常所見はなかった。

8.11.1.4 10% 水和剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. TF-1.4)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度: 10%水和剤

試験動物: 日本白色種ウサギ、13週齢、体重 2.56~2.88 kg、雌 6匹

試験期間: 単回投与 (4時間貼付)後 72時間観察。

試験方法: 各動物の背部を剃毛し、その剃毛域に2ヶ所の適用区画を設け、左側には検体 0.5 g を蒸留水 0.5 mL で湿らせ、リント布 (2.5 cm 四方) に貼付した。右側には対照としてリント布のみ貼付した。貼付時間は4時間とし、皮膚に残った検体は水、ペーパータオルで拭き取った。

試験項目: 貼付除去 1、24、48 及び 72 時間後に貼付部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等の有無を観察し、農林水産省ガイドライン「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」(59 農蚕第 4200 号)に従って採点した。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は、以下の表の通りである。

刺激性変化	最高 評点	貼 付 除 去 後 時 間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0

<表の点数は6匹の平均値>

試験期間を通して全動物に紅斑、浮腫、または他の皮膚変化も認められなかった。

以上の結果から本検体はウサギの皮膚に対して、刺激性ないと考えられた。

8.11.1.5 10%水和剤のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験 (資料 No. TF-1.5)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度： 10%水和剤

試験動物： 日本白色種ウサギ、13週齢、体重 2.58~2.84 kg、雌 9匹

試験期間： 単回投与後 72 時間観察

試験方法： 検体 0.1 g を各動物の左眼結膜嚢に投与し、右眼は無処理対照として用いた。6 匹については洗眼しなかった。3 匹は 2 分後に微温湯にて 1 分間洗眼した。

試験項目： 投与の 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩、結膜の眼刺激性変化を観察し、農林水産省が「ライン」毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針 (59 農蚕第 4200 号) に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の個体別評点の平均値は、以下の表の通りである。

群	刺激性変化	最高 評点	投 与 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜混濁	4.0	0.0	0.3	0.0	0.0
	虹 彩	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3.0	1.0	0.8	0.3	0.0
	結膜浮腫	4.0	0.7	0.0	0.0	0.0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	4.0	0.0	0.3	0.0	0.0
	虹 彩	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3.0	1.0	0.7	0.0	0.0
	結膜浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0

虹彩の刺激変化は非洗眼群及び洗眼群共に認められなかった。

非洗眼群では、適用後 1 あるいは 24 時間の観察において全例に軽微な結膜の発赤、4/6 例に結膜の腫脹、2/6 例に角膜の混濁が認められた。しかし、結膜発赤は適用 72 時間、結膜腫脹は適用 24 時間、角膜混濁は適用後 48 時間に消失した。また、適用後 5 分後の観察において全例に分泌物が認められ、適用後 5~24 時間で漸次消失した。

洗眼群では適用後 1 あるいは 24 時間の観察において全例に軽微な結膜の発赤、1/3 例に角膜の混濁が認められた。しかし、結膜発赤は適用 24~48 時間、角膜の混濁は適用後 48 時間に消失した。尚、適用後 2 時間の観察において全例に分泌物が認められ、適用後 4~5 時間で消失した。

以上の結果より本検体はウサギの眼に対して、軽度な刺激性があるが、洗眼効果が認められると考えられた。

8.11.1.6 10%水和剤の 10 倍及び 100 倍希釈液ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験
(資料 No.TF-1.6)

試験機関

報告書作成年 1988 年 [GLP 対応]

検体純度： 10%水和剤

試験動物： 日本白色種ウサギ、13 週齢、体重 2.73~3.16 kg、雌 12 匹

試験期間： 単回投与後 72 時間観察

試験方法： 検体を蒸留水にて 10 倍希釈及び 100 倍希釈し、その 0.1 mL を各動物の左眼結膜囊に投与し、右眼は無処理対照として用いた。

試験項目： 投与の 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩、結膜の眼刺激性変化を観察し、農林水産省がドライン「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」(59 農蚕第 4200 号)に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の個体別評点の平均値は、以下の表の通りである。

群	刺激性変化	最高 評点	投 与 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
10 倍希釈液 (6 匹平均)	角膜混濁	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹 彩	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3.0	1.0	0.0	0.0	0.0
	結膜浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
100 倍希釈液 (6 匹平均)	角膜混濁	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹 彩	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0

10 倍希釈群では、適用後 1 時間の観察において全例に軽微な結膜の発赤が認められた。この刺激反応は適用 24 時間には消失していた。尚、眼のその他の変化は観察されなかった。

100 倍希釈では、いずれの観察時期においても全例の眼粘膜に刺激反応は見られず、その他の変化も観察されなかった。

以上の結果より本検体の 10 倍希釈液はウサギの眼に対して、わずかな刺激性があるが、100 倍希釈液はウサギの眼に対して、刺激性なしと考えられた。

8.11.1.7 10%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. TF-1.7)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度: 10%水和剤

試験動物: ハートレー系雌モルモット、7週齢、体重、300~372g

感作性試験動物数: 検体群 : 20匹

陽性対照群 : 10匹

検体刺激対照群 : 20匹

陽性対照刺激対照群 : 10匹

試験期間: 24日間観察

試験方法: Maximization 法

感作 I ; 背部を刈毛し、5%検体液、10%検体液/70ポイントの完全7ジヨバント (FCA)、注射用蒸留水、FCA および注射用蒸留水/FCA を 0.05mL 1回皮内注射した。

一方、陽性対照群には 0.2%dinitrochlorobenzen (DNCB)オリーブ油液、0.1%DNCBオリーブ油液/FCA/注射用蒸留水、FCA、注射用蒸留水/FCA およびオリーブ油を同様に皮内注射した。

感作 II ; 感作 I の 6 日後に、50%検体液および注射用蒸留水の 0.2 mL を含むリント布を背部に 48 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照群には 1%DNCBオリーブ油液およびオリーブ油を同様に適用した。

惹起 ; 感作 II 開始の 14 日後に、50%検体液または注射用蒸留水の 0.1 mL を含むリント布で背部に 24 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照群には 0.01%DNCB オリーブ油液およびオリーブ油を同様に適用した。

観察項目: 惹起の 24、48 および 72 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を観察し、下記の基準に従って点数化した。

肉眼的に変化なし 0

軽度またはまばらな紅斑 1

中等度の紅斑 2

強度の紅斑および浮腫 3

試験結果： 各観察時間における皮膚変化がみられた動物数を下表に示す。

	試験群		動物数	皮膚反応 評点	感作反応動物数			陽性反応 動物数	陽性率 (%)
	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)			惹起後の時間				
					24	48	72		
検 体	皮内 5 経皮 50	50	20	0	20	20	20	0/20	0
				1	0	0	0		
	2	0		0	0				
	3	0		0	0				
平均				0.00	0.00	0.00			
陰性対照 (非感作)	皮内 0 経皮 0	50	20	0	20	20	20	0/20	0
				1	0	0	0		
	2	0		0	0				
	3	0		0	0				
平均				0.00	0.00	0.00			
陽性 対照	皮内 0.1 経皮 1	0.01	10	0	0	0	0	10/10	100
				1	0	0	0		
	2	2		6	10				
	3	8		4	0				
平均				2.80	2.40	2.00			
陰性対照 (非感作)	皮内 0 経皮 0	0.01	10	0	10	10	10	0/10	0
				1	0	0	0		
	2	0		0	0				
	3	0		0	0				
平均				0.00	0.00	0.00			

検体感作群では、惹起後のいずれの時間、いずれの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群においては、全動物に明瞭な紅斑および浮腫が認められた。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

8.11.2 25%顆粒水和剤の製剤毒性

8.11.2.1 25%顆粒水和剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-2.1)

試験機関

報告書作成年 1995年 [GLP 対応]

検体純度： 25%顆粒水和剤

試験動物： CD (SD 系)ラット、1群雌雄各5匹、投与時6週齢、体重雄128~163g、雌113~136g

試験機関： 単回投与後14日間観察

試験方法： 検体を脱イオン水に懸濁させ、20 mL/kgの容量で一晩中の絶食後に経口投与

試験項目： 臨床症状及び生死を14日間観察。投与直前、投与後7及び14日に体重を測定。死亡動物及び観察終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共	2458、3072、3840、4800、6000、7500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界幅)	雄	4694 (4188~5261)
	雌	4908 (4226~5700)
死亡開始終了時間	雄雌共	投与後1時間
症状発現消失時間	雄	投与後1時間目に発現、生存例では投与2日後までに消失
	雌	投与後1時間目に発現、生存例では投与3日後までに消失
体 重	雄雌共	順調に増加
無影響量 (mg/kg)	雄雌共	2458
LD ₀ (mg/kg)	雄雌共	3840

死 亡

投与量 (mg/kg)		2458	3072	3840	4800	6000	7500
死亡数	雄	0/5	0/5	0/5	3/5	5/5	5/5
	雌	0/5	0/5	0/5	3/5	4/5	5/5

臨床症状： 投与に起因する徴候は、自発運動低下、流涙及びうずくまり姿勢であった。これらの徴候は、投与1時間より発現し、生存例では投与3日後までに消失した。死亡は、投与後1時間に起こった。

剖検所見： 途中死亡例、生存例共に投与に起因する変化は見られなかった。

8.11.2.2 25%顆粒水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-2.2)

試験機関

報告書作成年 1995年 [GLP 対応]

検体純度： 25%顆粒水和剤

試験動物： CD-1 (ICR 系)マウス、1群雌雄各5匹、投与時6週齢、
体重 雄 31.6~35.2 g、雌 22.9~25.6 g

試験期間： 単回投与後14日間観察

試験方法： 検体を脱イオン水に懸濁させ、20 mL/kgの容量で約2時間の絶食後に経口投与

試験項目： 臨床症状及び生死を14日間観察。投与直前、投与後7及び14日目に体重を測定。
死亡動物及び観察終了時の全生存動物について肉眼的病理学的検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>5000
死亡	雄雌共	なし
症状	雄雌共	異常症状なし
体重	雄雌共	順調に増加
無影響量 (mg/kg)	雄雌共	5000
LD ₀ (mg/kg)	雄雌共	5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も全く認められなかった。剖検でも検体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

8.11.2.3 25%顆粒水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-2.3)

試験機関

報告書作成年 1995年 [GLP 対応]

検体純度： 25%顆粒水和剤

試験動物： CD (SD 系)ラット、1群雌雄各5匹、投与時7週齢、体重雄 235~268 g、雌 183~203 g

試験期間： 単回投与後 14 日間観察

試験方法： 剃毛した躯幹背部に、0、2000 mg/kg の投与量で脱イオン水 (0.5 mL)で湿らせたろ紙とともに 24 時間閉塞塗布。

試験項目： 臨床症状及び生死を 14 日間観察。投与直前、投与後 7 及び 14 日目に体重を測定。死亡動物及び観察終了時の全生存動物について塗布部位を含む肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>2000
死亡	雄雌共	なし
症状	雄雌共	なし
体重	雄雌共	順調に増加
無影響量 (mg/kg)	雄雌共	2000
LD ₀ (mg/kg)	雄雌共	2000

中毒症状はみられず、塗布部皮膚にも刺激反応は認められなかった。全動物が生残り、その剖検では雌雄共に特記すべき異常所見はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.2.4 25%顆粒水和剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. TF-2.4)

試験機関

報告書作成年 1995年 [GLP 対応]

検体純度： 25% 顆粒水和剤

試験動物： New Zealand White 種ウサギ、雌 6 匹、11 週齢、体重 2.52~2.86 kg

試験期間： 単回投与 (4 時間貼付)後 72 時間観察。

試験方法： 各動物の背部を剃毛し、その剃毛域に 2ヶ所の適用区画を設け、1ヶ所には検体 0.5 g を脱イオン水 0.5 mL で湿らせてリント布 (1 平方インチ)に貼付した。残り 1ヶ所には対照として脱イオン水で湿らせたリント布を貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水を用いて洗い流した。

試験項目： 貼付除去 1、24、48 及び 72 時間後に貼付部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫)の有無等の有無を観察し、Draize 法に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は、以下の通りである。

刺激性変化	最高 評点	貼 付 除 去 後 時 間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
浮 腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0

<表の点数は 6 匹の平均値>

試験期間を通して全動物に紅斑、浮腫、または他の皮膚変化も認められなかった。

以上の結果から本検体はウサギの皮膚に対して、刺激性を有しないと考えられた。

8.11.2.5 25%顆粒水和剤のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験 (資料 No. TF-2.5)

試験機関

報告書作成年 1995年 [GLP 対応]

検体純度: 25%顆粒水和剤

試験動物: New Zealand White 種ウサギ、11 週齢、体重 2.32~2.68 kg、雌 12 匹

試験期間: 単回投与後 72 時間観察

試験方法: 検体 0.1 g を各動物の左眼結膜嚢に投与し、右眼は無処理対照として用いた。3 匹は 2~3 分後 (B 群)、3 匹は 30 秒後に微温湯にて 30 秒~1 分間洗眼した (C 群)。6 匹については洗眼しなかった (A 群)。

試験項目: 投与の 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩、結膜の眼刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

試験結果: 観察した刺激性変化の個体別評点の平均値は、以下の表の通りである。

群	刺激性変化	最高 評点	投 与 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
A 群 非洗眼群 (6 匹平均)	角膜	80	0	0	0	0
	虹彩	10	0	0	0	0
	結膜	20	6.67	2.00	0.67	0
	合 計	110	6.67	2.00	0.67	0
B 群 洗眼群 (3 匹平均)	角膜	80	0	0	0	0
	虹彩	10	0	0	0	0
	結膜	20	8.00	2.67	1.33	0
	合 計	110	8.00	2.67	1.33	0
C 群 洗眼群 (3 匹平均)	角膜	80	0	0	0	0
	虹彩	10	0	0	0	0
	結膜	20	2.00	1.33	0	0
	合 計	110	2.00	1.33	0	0

角膜及び虹彩の刺激変化は非洗眼群及び洗眼群共に認められなかった。非洗眼(A)群では、適用後 1 あるいは 24 時間の観察において全例に軽微な結膜の発赤 (評点 1)、全例に浮腫 (評点 1)及び 5/6 例に分泌物 (評価 2)が認められた。しかし、結膜発赤は適用 72 時間、浮腫は適用 48 時間、分泌物は適用 24 時間までに消失した。洗眼(B)群では適用後 1 時間の観察において全例に結膜の発赤 (評価 1)、浮腫 (評価 1)及び分泌物 (評価 2)が認められた。しかし、結膜発赤は適用 72 時間、浮腫は適用後 48 時間、分泌物は 24 時間までに消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

洗眼(C)群では適用後 1 あるいは 24 時間の観察において 2/3 例に結膜の発赤 (評価 1)、浮腫 (評価 1)が認められた。しかし、結膜発赤は適用 48 時間、浮腫は適用 24 時間までに消失した。尚、C 群全例に結膜・分泌物は認められなかった。

以上の結果より本検体はウサギの眼に対して、軽度の刺激性を有するが、投与 30 秒後の洗眼には軽減効果が認められると考えられた。

8.11.2.6 25%顆粒水和剤のモルモットを用いた皮膚感作試験 (資料 No. TF-2.6)

試験機関

報告書作成年 1995年 [GLP 対応]

検体純度: 25%顆粒水和剤

試験動物: ハートレー系雌モルモット、6週齢、体重 337~398g

感作性試験動物数: 検体群 : 20匹
検体刺激対照群 : 20匹
陽性対照群 : 10匹
陽性対照刺激対照群 : 10匹

試験期間: 30日間観察

投与方法: Buehler法

感作Ⅰ: 投与前日に背部を剪毛、剃毛し、50%検体液 0.4 mL を閉塞貼付した。6時間後に閉塞貼付を除去し、残存した投与液を脱イオン水で拭い去った。
一方、陽性対照群には80%エタノール中1%DNCB溶液、検体及び陽性対照の各々の刺激対照群には、脱イオン水および80%エタノールを同様に閉塞貼付した。

感作Ⅱ: 感作Ⅰ投与後7日に行い、各群とも感作Ⅰ投与と同じ部位に同様の方法で行った。

感作Ⅲ: 感作Ⅰ投与後14日に行い、各群とも感作Ⅰ投与と同じ部位に同様の方法で行った。

惹起: 感作Ⅰ投与後28日に行った。投与前日に未処置の左右背側部を剪毛、剃毛し、2投与区画を設けた。検体及び検体刺激対照群の左側には、50%検体液 0.4 mL を、右側には脱イオン水を感作投与と同様の方法で閉塞貼付した。6時間後に閉塞貼付除去し除去し、残存した投与液を脱イオン水で拭い去った。一方、陽性対照及び陽性対照刺激対照群の左側には、アセトン中0.1%DNCB溶液 0.4 mL を、右側にはアセトンを同様に閉塞貼付した。

観察項目: 惹起の24及び48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を観察し、下記の基準に従って点数化した。

肉眼的に変化なし	0
非常に軽度の紅斑(通常散在性)	0.5
軽度の紅斑(通常び慢性)	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑(浮腫の有無を問わない)	3

試験結果： 各観察時間における皮膚変化がみられた動物数を下表に示す。

	試験群		動物数	皮膚反応評点	感作反応動物数		陽性反応動物数	陽性率 (%)
	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)			惹起後の時間			
					24	48		
検 体	経皮 50	50	20	0	20	20	0/20	0
				0.5	0	0		
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
	平均	0.0	0.0					
	経皮 0 陰性対照 (非感作)	50	20	0	19*	19*	0/19	0
				0.5	0	0		
				1	0	0		
				2	0	0		
3				0	0			
平均	0.00	0.00						
陽 性 対 照	経皮 1	0.1	10	0	0	0	10/10	100
				0.5	0	0		
				1	2	4		
				2	8	6		
				3	0	0		
	平均	1.80	1.60					
	経皮 0 陰性対照 (非感作)	0.1	10	0	9	8	0/10	0
				0.5	1	2		
				1	0	0		
				2	0	0		
3				0	0			
平均	0.05	0.10						

*：1匹が惹起投与前に死亡した。

検体に対する刺激対照群の1匹が惹起投与前に死亡した。検体感作群では、惹起後のいずれの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群においては、全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断した。

8.11.3 0.1%粒剤の製剤毒性

8.11.3.1 0.1%粒剤のラットにおける急性経口毒性試験（資料 No. TF-3.1）

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度： フラザスルフロン 0.1%粒剤

試験動物： SD系ラット、投与時雄8週齢、雌8週齢、体重雄273～283g 雌199～211g、
1群雌雄各5匹

試験期間： 1回投与後14日間観察

試験方法： 脱イオン水を媒体として用い、20 mL/kgの容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目： 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に
体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>5000
死亡	雄雌共	なし
症状	雄雌共	なし
症状の認められなかった 最大投与量 (mg/kg)	雄雌共	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共	5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も認められず、体重も順調に増加した。肉眼的病理検査でも検体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

8.11.3.2 0.1%粒剤のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-3.2)

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度： フラザスルフロン 0.1%粒剤

試験動物： ICR 系マウス、投与時雄 6 週齢、雌 6 週齢、体重 雄 29.4～34.9 g 雌 22.4～27.2 g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間： 1 回投与後 14 日間観察

試験方法： 脱イオン水を媒体として用い、20 mL/kg の容量で 2～3 時間絶食後に経口投与

試験項目： 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>5000
死 亡	雄雌共	なし
症 状	雄雌共	なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共	5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。

投与後 7 日において雌 1 例で、投与前と比べて 0.1 g の体重減少が認められたが、投与後 14 日には全例で増加した。

観察期間終了時 (投与 14 日)に行なった肉眼的病理検査でも検体投与に起因するとみられる変化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石原産業株式会社にある。

8.11.3.3 0.1%粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-3.3)

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度： フラザスルフロン 0.1%粒剤

試験動物： SD系ラット、投与時雄8週齢、雌8週齢、体重雄313~338g 雌216~241g、
1群雌雄各5匹

試験期間： 1回投与後14日間観察

試験方法： 検体を剃毛した背部中央(4×5cm)に24時間閉塞貼付した。

試験項目： 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>2000
死亡	雄雌共	なし
症状	雄雌共	なし
症状の認められなかった 最大投与量 (mg/kg)	雄雌共	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共	2000

観察期間中に死亡例はなく中毒症状も認められず、体重も順調に増加した。肉眼的病理検査では検体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

8.11.3.4 0.1%粒剤のラットにおける急性吸入毒性試験 (ダスト) (資料 No. TF-3.4)

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度: フラザスルフロン 0.1%粒剤

試験動物: SD系ラット、投与時雄雌とも8週齢、体重 雄 340~368g 雌 213~229g
1群雌雄各5匹

試験期間: 単回 (4時間)暴露後14日間観察

試験方法: 検体を7.3 mg/Lの濃度でダストを発生させ、4時間にわたり全身暴露した。

暴露条件:

実測濃度 (mg/L)	7.3
実測濃度に対する名目濃度 (mg/L)	48.5
粒子径分布 (%) *	
≥ 11.0	20.3
7.0 ~ 11.0	12.4
4.7 ~ 7.0	29.5
3.3 ~ 4.7	26.3
2.1 ~ 3.3	9.2
1.1 ~ 2.1	1.7
0.65 ~ 1.1	0.5
0.43 ~ 0.65	0.8
空気力学的質量中位径 (MMAD) (μm)	5.9
吸入可能な粒子 (10 μm 以下)の割合 (%)	82.3 (78~88)
(4 μm 以下)の割合 (%)	24.3 (23~27)
チャンバー容積 (L)	380
チャンバー内通気量 (L/分)	98~103
暴露条件	ダスト、4時間、全身暴露

*: アンダーセンサンプラーを用いて、3回測定した平均

試験項目: 空気中の検体濃度、粒度分布等の暴露条件を測定し空気力学的質量中位径(MMAD)を算出した。動物については次のように観察及び測定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

一般状態及び生死；暴露中、暴露終了時及び暴露終了 1 時間後、翌日から 14 日までは毎日観察した。

体 重； 暴露開始前、暴露 7 及び 14 日後に測定した。

剖 検； 全例について暴露 14 日後に屠殺して観察した。

試験結果：

死亡率 (死亡数/供試数)	雄雌共	0/5
LC ₅₀ (mg/L)	雄雌共	>7.3
最大無作用暴露濃度 (mg/L)	雄雌共	7.3

一般状態； 暴露終了後の臨床観察では眼瞼閉鎖が雄の 1 例、眼脂が雄の 1 例、雌の 2 例に観察されたが、暴露後 1 日までに消失した。

体 重； 雌雄とも全例が順調に増加した。

剖 検； 全例に異常は認められなかった。

結 論； 検体の空気力学的質量中位径 (MMAD)は 5.9 μm であったが、10 μm 以下の空気力学的粒子径のチェンバー内の濃度は理論上 6 mg/L となり、限界基準の 5 mg/L を充分上回っていた。

以上の結果から、本試験物質の急性吸入毒性はきわめて弱く、LC₅₀ 値 (半数致死濃度)は雄雌共 7.3 mg/L 以上であった。

8.11.3.5 0.1%粒剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. TF-3.5)

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度： フラザスルフロン 0.1%粒剤

試験動物： ニュージーランドホワイト種雌ウサギ、雌 6 匹、11 週齢、体重 2.32~2.75 kg

試験期間： 1 回適用後 72 時間観察

試験方法： 試験には微粉末化した検体をそのまま適用した。
適用前日にウサギの背部を剃毛して適用部とした。除毛した皮膚に検体 0.5g を投与し、その上に脱イオン水を 0.5 mL で湿らせたガーゼパッチ (2.5 cm 四方) を当て、非アレルギー性テープ閉塞貼付した。適用 4 時間後に除去し、残った検体を脱イオン水で拭き取った。

試験項目： 貼付除去 1、24、48 及び 72 時間後に塗布部の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し、農林水産省の指針及び Draize 法に基づいて採点した。

試験結果： 採点結果を次表に示した。
何れの観察時間においても刺激性変化は認められなかった。

刺激性変化	最高評点*	投与後の観察時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値を示す。 * : 判定基準の最高評点

結論： 以上の結果から本検体はウサギの皮膚に対して非刺激性であると結論した。

8.11.3.6 0.1%粒剤のウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料 No. TF-3.6)

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度： フラザスルフロン 0.1%粒剤

試験動物： ニュージーランドホワイト種雌ウサギ、雌 9 匹、11 週齢、体重 2.31~2.63 kg

試験期間： 1 回適用後 7 日間観察

試験方法： 試験には微粉末化した検体をそのまま適用した。
両眼の異常及び角膜損傷の無いことを確認した 9 匹の左眼結膜嚢内に 0.1 g を投与し、3 匹は 30 秒後に洗眼し、6 匹は洗眼しなかった。右眼はすべて無処理対照とした。

試験項目： 投与 1、24、48、72 時間後、4 及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省の指針及び Draize 法に従って採点し眼刺激性を評価した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点を以下の表に示した。

非洗眼群； 角膜の刺激性変化は虹彩の細部を見分けられる散在性または慢性の混濁 (評点 1) が 3/6 例に投与 24 時間の観察から認められたが、投与後 4 日までに全例回復した。虹彩の刺激性変化は虹彩の充血 (評点 1) が 1/6 例に投与後 24 時間の観察で認められたが、投与後 48 時間までに消失した。

結膜の刺激性変化は一部の血管が明らかに充血する程度の発赤 (発赤評点 1) ないし個々の血管が容易に見分けられない慢性の深紅色を呈する発赤 (発赤評点 2)、眼瞼の一部外反を伴った明らかな腫脹 (結膜浮腫評点 2) ならびに眼瞼および眼瞼に接する被毛および眼の周囲を相当範囲浸潤する分泌物 (分泌物評点 3) が全例に投与後 1 時間の観察で認められたが、投与後 7 日までにすべて消失した。

洗眼群； 結膜の刺激性変化は一部の血管が明らかに充血する程度の発赤 (発赤評点 1)、正常よりわずかに腫脹 (結膜浮腫評点 1)、正常より多い分泌物 (分泌物評点 1) ないし眼瞼および眼瞼に接する被毛を浸潤する分泌物 (分泌物評点 2) が全例に投与後 1 時間の観察で認められたが、投与後 48 時間までにすべて消失した。
角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

結 論： 以上の結果から、本被験物質はウサギの眼に対して軽度の刺激性が有すると判断された。また、投与 30 秒後の洗眼では明確な効果が認められた。

表 眼反応の加重平均評点

項目*		投与後の観察時間					
		1時間	24時間	48時間	72時間	4日	7日
非洗眼群 (雌6匹)	角膜 (80)	0.0	2.5	1.7	0.8	0.0	0.0
	虹彩 (10)	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜 (20)	12.0	9.3	5.0	3.0	0.7	0.0
	合計加重 平均評点 (110)	12.0	12.7	6.7	3.8	0.7	0.0
洗眼群 30秒後 (雌3匹)	角膜 (80)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩 (10)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜 (20)	7.3	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計加重 平均評点 (110)	7.3	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0

* : Draize 法による評価点 (最高 110 点)

()内は加重評点の最高値を示した。

Draize の基準による評点を加重し、その値を動物数で除した数値で示した。

8.11.3.7 0.1%粒剤のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-3.7)

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度: フラザスルフロン 0.1%粒剤

試験動物: ハートレー系雌モルモット、6週齢、1群 20 または 10 匹、体重 雌 338~386 g

試験期間: 感作開始から惹起後の観察終了まで 29 日間

試験方法: 予備試験によって感作及び惹起に貼付適用する検体濃度を定め、Buehler 法に準じて試験を行った。投与前日に動物の腹側部の適用部を剃毛した上で感作では左腹側部に 50%濃度の検体 0.4 mL を、また惹起では右腹側部に 50%濃度の検体 0.4 mL を夫々6時間適用した。

感 作: 背部を毛刈りし、検体の 50%液の 0.4 mL、2 cm 角のパッチに塗布して7日間隔で3回、夫々6時間貼付適用した。陽性対照は 1%DNCB エタノール溶液を同様に適用した。

惹 起: 最終感作の 13 日後に検体の 50%液の 0.4 mL、2 cm 角のパッチに塗布して6時間貼付適用した。陽性対照は 0.1%DNCB アセトン溶液を同様に適用した。

試験項目及び試験結果:

皮膚反応: 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以下の基準にしたがって採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。なお、評点 1 以上を感作陽性とした。

皮膚反応の評価基準

肉眼的に変化なし	0
非常に軽度の紅斑 (通常散在性).....	0.5
軽度の紅斑 (通常び漫性).....	1
中等度紅斑	2
重度の紅斑 (浮腫の有無を問わない).....	3

結果を次表に示した。

検体感作群では惹起後の何れの時間及び何れの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方で陽性対照においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

結 論: 以上の結果から本検体はモルモットの皮膚に対する感作性は陰性であると判断した。

表 皮膚感作性試験成績

試験群		供試動物数	皮膚反応 評点	感作反応動物数		陽性 動物数	陽性率 (%)
貼付濃度				惹起後の時間			
感作	惹起			24	48		
検 体	50%	50%	20	0	20	0/20	0
				0.5	0		
				1	0		
				2	0		
				3	0		
	0% (蒸留水) (刺激対照)	50%	20	0	20		
				0.5	0		
				1	0		
2				0			
陽 性 対 照	1% (イタノール)	0.1% (7セト)	10	0	0	10/10	100
				0.5	0		
				1	2		
				2	7		
				3	1		
	0% (イタノール) (刺激対照)	0.1% (7セト)	10	0	10		
				0.5	0		
				1	0		
2				0			
			3	0			

9. 動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)>

抄録番号	資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.1	M-1.1	動物代謝 吸収排泄	雌雄 ラット	2 及び 50 mg/kg 1 回投与	7 日後に尿糞中に 95%以上が排泄され、尿が排泄の主要な経路であった。尿中排泄の割合は雌の方が大きく、糞中排泄は雄の方が大きかった。体内に残存した放射能は広く分布したが、量的にはわずかであった。どのグループも血液中で最も高かった。分布のパターンは両投与区とも類似していたが、体内に残存した放射能は雄の方が多かった。	(1994)	252
9.1.2	M-1.2	動物代謝 吸収排泄	雌雄 ラット	2 及び 50 mg/kg 1 回投与	7 日後に尿糞中に 95%以上が排泄され、尿が排泄の主要な経路であった。尿中排泄の割合は雌の方が大きく、糞中排泄は雄の方が大きかった。体内に残存した放射能は広く分布したが、量的にはわずかであった。どのグループも血液中で最も高かった。分布のパターンは両投与区とも類似していたが、体内に残存した放射能は雄の方が多かった。	(1995)	255
9.1.3	M-1.3	動物代謝 血中濃度	雌雄 ラット	2 及び 50 mg/kg 1 回投与	2 mg/kg 投与区では、雌雄とも血中濃度は 30 分で最高に達し、ついで 19~27 時間の半減期で減少した。AUC は 189~304 µg·eq/g であった。50 mg/kg 投与区では、血中濃度は 4~6 時間で最高に達し、ついで 34~36 時間の半減期で減少した。AUC は 3080~4440 µg·eq/g であった。AUC は両投与区とも雄の方が大きく、放射能濃度の減衰は雄の方が遅かった。	(1995)	258
9.1.4	M-1.4	動物代謝 血中濃度	雌雄 ラット	2 及び 50 mg/kg 1 回投与	2 mg/kg 投与区では、雌雄とも血中濃度は 4~6 時間で最高に達し、ついで 17~28 時間の半減期で減少した。AUC は 259~361 µg·eq/g であった。50 mg/kg 投与区では、血中濃度は 2~4 時間で最高に達し、ついで 17~26 時間の半減期で減少した。AUC は 5710~6630 µg·eq/g であった。AUC は両投与区とも雄の方が大きく、放射能濃度の減衰は雄の方が遅かった。	(1995)	261

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

<代謝分解試験一覧表 (2)>

抄録番号	資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁
9.1.5	M-1.5	動物代謝 吸収排泄	雌雄 ラット	2 mg/kg 反復投与 (非標識体 14 回投与後、標 識体 1回投与)	7 日後に尿糞中に 95%以上が排泄され、尿が排泄の主要な経路であった。尿中排泄の割合は雌の方が大きく、糞中排泄は雄の方が大きかった。体内に残存した放射能は広く分布したが、量的にはわずかであった。どのグループも血液中でも最も高かった。分布のパターンは両投与区とも類似していたが、体内に残存した放射能は雄の方が多かった。	(1994)	263
9.1.6	M-1.6	動物代謝 吸収排泄	雌雄 ラット	2 mg/kg 反復投与 (非標識体 14 回投与後、標 識体 1回投与)	7 日後に尿糞中に 95%以上が排泄され、尿が排泄の主要な経路であった。尿中排泄の割合は雌の方が大きく、糞中排泄は雄の方が大きかった。体内に残存した放射能は広く分布したが、量的にはわずかであった。どのグループも血液中でも最も高かった。分布のパターンは両投与区とも類似していたが、体内に残存した放射能は雄の方が多かった。	(1995)	268
9.1.7	M-1.7	動物代謝 胆汁排泄	雌雄 ラット	2 及び 50 mg/kg 1 回投与	胆汁への排泄量は、両投与区とも 10～17%であり、雌雄間にたいした差は見られなかった。尿中への排泄量は、30～63%であったが、雄より雌の方が多かった。糞中の放射能はいずれも 5%未満であった。組織中の残留放射能は、11～53%の範囲であった。	(1995)	273
9.1.8	M-1.8	動物代謝 胆汁排泄	雌雄 ラット	2 及び 50 mg/kg 1 回投与	胆汁への排泄量は、両投与区で 8～17%であったが、雄の方が雌より若干多くなる傾向にあった。尿中への排泄量は、35～52%であり、性差及び両投与区間で大した差はなかった。糞中の放射能はいずれも 5%未満であった。組織中の残留放射能は、投与量の 17～53%の範囲であった。	(1995)	276
9.1.9	M-1.9	動物代謝 吸収排泄 代謝物分析	ラット	2 及び 50 mg/kg 1 回投与 及び 2 mg/kg 反復投与 (非標識体 20 回投与後、標 識体 1回投与)	7 日後に尿糞中に 95%が排泄され、尿への排泄が多かった。体内分布は血漿に最も高く、次いで血液、肝臓、子宮、卵巣に高かった。血液中濃度は投与後 4 時間で最高に達し、漸減した。胆汁排泄は 2 日で 16.8～26.8%であった。反復投与は単回投与とほとんど同様であった。	(1988)	279

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

<代謝分解試験一覧表 (3)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁
9.1.10	M-1.10	動物代謝 組織中分布	ラット	2 mg/kg 1 回及び 反復投与 (非標識体 20 回投与後、標 識体 1 回投与)	1 回投与の場合、大部分の組織において、4 時間後に最高濃度を示した。組織の中では血漿濃度がいずれの採取時点でも高かった。その後いずれの組織も経時的に減少し、168 時間後には最高濃度の 5% 以下になった。これらの結果は、雌雄間、投与方法間でほとんど同じであった。また、血球移行率は、いずれの区でも、168 時間後で、38~44% の範囲であった。	(1995)	292
9.1.11	M-1.11	動物代謝 組織中分布	ラット	50 mg/kg 1 回投与	すべての組織において最初の測定時間である投与後 4 時間に最高濃度を示した。組織の中では血漿中濃度がいずれの採取時点でも最も高かった。その後いずれの組織も経時的に減少し、168 時間後には最高濃度の 3% 以下になった。これらの結果は、雌雄間、標識体間でほとんど同じであった。また、血球移行率は、いずれの区でも、168 時間後で、12~28% の範囲であった。	(1996)	300
9.1.12	M-1.12	動物代謝 代謝物分析	ラット		尿中の主要成分は親化合物であり、 代謝された。	(1995)	311
9.1.13	M-1.13	動物代謝 予備試験	ラット	2 及び 50 mg/kg 1 回投与	投与 48 時間後の屠殺時点における吸収排泄と組織分布の結果から、投与標識及び性の違いによる明確な差は見られなかった。また、呼気排泄は < 0.08% AD 以下であり、本試験では呼気採取は行わないこととした。	(1996)	316 B

資料 No. が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

<代謝分解試験一覧表 (4)>

抄録番号	資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	頁
9.2.1	M-2.1	植物代謝 残留・代謝	ぶどう	土壌表面 添加： 150 μ g/ポット 葉面塗布： 50 μ g/ポット 10週	土壌処理区、葉面処理区とも果実中の残留放射能は、全期間を通して0.02 ppm 未満であった。 土壌から植物体へ、又処理部位から各部位へ吸収移行した放射能は 4～6%であった。10週間後の植物体中濃度は0.12 ppm 以下であった。 処理葉中で検出されたフラザスルロンは9.6%以上で 検出された。	(1995)	317
9.2.2	M-2.2	植物代謝 果実中代謝	ぶどう	注入 0.1 μ g/粒(1g) 28日	フラザスルロンは、薬剤処理 28 日後には果実中放射能の 1.5～3.0% しか残存せず、果実中で極めて速やかに代謝された。	(1995)	326
9.2.3	M-2.3	植物代謝	ぶどう	土壌表面 50 g/ha 1、2 回処理 34 日(温室) 85 日(圃場)	成熟果実中の残留濃度は非常に低く、2.6 ppb 以下であり、果実中から 88%、葉中から 76%以上の放射能が抽出された。総残留放射能に対するフラザスルロンの割合は小さく、最大 2.4% で 検出された。	(1996)	328
9.2.4	M-2.4	植物代謝 残留・代謝	さとうきび	葉面塗布 200 μ g/ポット 及び 150 μ g/ポット 16週	茎中の残留放射能は全期間を通して0.024 ppm 以下 (1991 年試料)及び0.006 ppm 以下 (1994 年試料)であった。薬剤処理の 16 週間後において、植物体中の放射能濃度は0.12 ppm 以下 (1991 年試料)及び0.48 ppm 以下 (1994 年試料)であった。各部位へ移行した放射能は 20～30% (1991 年)、10% (1994 年)程度であった。 薬剤処理葉において、葉面洗浄液中には、フラザスルロンが 15～31% (植物体全放射能に対して)で最も多く存在した。	(1995)	332
9.2.5	M-2.5	植物代謝 幼植物代謝	さとうきび	1 ppm 水溶液 で吸収(8時間) 4日	フラザスルロンは、幼植物中で極めて速やかに代謝された (0 日後 39～46%、1 日以降 \leq 5.2%)。	(1995)	342

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

<代謝分解試験一覧表 (5)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁
9.2.6	M-2.6	植物代謝	さとうきび	土壌表面処理 75 g/ha (通常量) 及び 225 g/ha (3 倍量) 1 年	通常処理群植物中の残留濃度は処理 直後では 1 ppm 以上であったが、最 終収穫時で 0.006 ppm 以下であり、 高用量でも同様に減少した。	(1996)	345
9.2.7	M-2.7	植物代謝	トマト	50 g/ha (通常量) 及び 200 g/ha (高薬量) 12 週	果実中の残留放射能は 1.6 ppb (通常 量処理)及び 8.0 ppb (高用量処理)以 下であり、葉から果実への移行は少 なかった。	(1997)	352

<代謝分解試験一覧表 (6)>

抄録番号	資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	頁
9.3.1	M-3.1	土壌中における代謝等	土壌分解	添加 0.1 ppm 1回	フラザスルフロンは土壌中で速やかに分解し、その半減期は、11~13日であった。処理 60 日後には、95%以上のフラザスルフロンが分解した。 ¹⁴ CO ₂ は 4~9%発生した。土壌に結合した放射能は試験終了時点で 10~20%であった。	(1995)	356
9.3.2	M-3.2	土壌中における代謝等	①土壌分解	添加 0.1 ppm 1回	消失半減期は 13~16 日と処理条件による相違は余り無かった。 ¹⁴ CO ₂ は 3~8%、土壌結合放射能は 91 日間漸増した。	(1988)	361
			②土壌中移動性	添加 0.1 ppm 1回	カラムよりの溶出水中の放射エネルギーは、Non-aged 土壌カラムでは処理量の 22~74%、Aged 土壌カラムでは <1~15%であった。		
9.3.3	M-3.3	土壌中における代謝等	土壌吸脱着	添加 0.024 ppm ~0.195 ppm	吸着等温泉の型は吸脱着におけるいずれの土壌でもフロイドリッヒ式に一致したが、吸着と脱着は重ならなかった。K _{pads} は 0.742~5.90、K _{pads,oc} は 78.9~109.4 であった。	(1994)	367
9.4.1	M-4.1	加水分解	pH 5, 7, 9 の緩衝液	添加 0.1 ppm	いずれの pH でも速やかに進行し、pH 5, 7 及び 9 における半減期(25℃) はそれぞれ 3.1 日、11.3 日及び 10.2 日であった。	(1988)	370
9.4.2	M-4.2	水中光分解	純水 緩衝液 (pH7) 自然水	添加 1 ppm	光照射区の半減期は 3.2~4.8 日 (東京・春の太陽光下で 24.8~37.1 日に相当)で、自然水中での光増感作用による分解の促進は認められなかった。暗黒区の半減期は 7.9 日~12.6 日であった。このことにより、フラザスルフロンは光照射区において、光分解と同時に加水分解も受けているものと考えられる。	(1995)	374

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝分解試験の手引き

代謝分解物一覧表 (1)

記号	由来	名称 (略称)	化 学 名	構 造 式
A	親化合物	フラザ [®] スルホン	1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl) urea	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

動物試験の試験構成及び結果の要約

供試動物： Ricercia, Inc. ; Sprague-Dawley Crl. CD® BR VAF/Plus® ラット
 5～11 週令、体重 雄 128～421 g、雌 111～267 g
 第一化学薬品(株) ; SD 系 SPF ラット
 7～11 週令、体重 雄 231～280 g、雌 145～199 g

試験構成：

試験項目	試験内容		資料 No.	表 No.
吸収、排泄 及び 組織内分布 (単回投与)			M-1.1	1, 5
			M-1.2	2, 6
	投与量	2 及び 50 mg/kg	M-1.9	7, 13
	1 群ラット数	雄 5 匹、雌 5 匹	M-1.10	11, 12
	分析試料 及び 採取回数	尿： 投与後 0～168 時間まで 9 時点 糞： 投与後 0～168 時間まで 8 時点 投与後 0～168 時間まで 7 時点 組織： 投与後 0～168 時間まで 1 時点 投与後 0～168 時間まで 4 時点	M-1.11	14, 15 16, 17
吸収、排泄 及び 組織内分布 (反復投与)			M-1.5	3, 8
			M-1.6	4, 9
	投与量	非標識化合物 2 mg/kg 14 回次いで 標識化合物 2 mg/kg 1 回 非標識化合物 2 mg/kg 20 回次いで 標識化合物 2 mg/kg 1 回	M-1.9	10
	1 群ラット数	雄 5 匹、雌 5 匹 雄 5 匹のみ	M-1.10	18
	分析試料 及び 採取回数	尿： 投与後 0～168 時間まで 9 時点 糞： 投与後 0～168 時間まで 8 時点 投与後 0～168 時間まで 7 時点 組織： 投与後 0～168 時間まで 1 時点 投与後 0～168 時間まで 4 時点		
血中濃度 (単回投与)			M-1.3	19
			M-1.4	20
			M-1.9	21
	投与量	2 及び 50 mg/kg		
	1 群ラット数	雄 5 匹、雌 5 匹		
分析試料 及び 採取回数	血液： 投与後 0～168 時間まで 14 時点			

試験項目	試験内容		資料 No.	表 No.
胆汁排泄 (単回投与)			M-1.7	22
			M-1.8	23
			M-1.9	24
	投与量	2 及び 50 mg/kg		
	1 群ラット数	雄 4 匹、雌 4 匹 雄 5 匹 (2 mg/kg)、雌 3 匹 (50 mg/kg)		
分析試料 及び 採取回数	胆汁： 投与後 0～48 時間まで 6 時点 尿： 投与後 0～48 時間まで 4 時点 糞： 投与後 0～48 時間まで 3 時点			
代謝物分析 (単回及び 反復投与)			M-1.12	25, 26
				27, 28
				29
	投与量	単回投与： 2 及び 50 mg/kg 反復投与： 非標識化合物 2 mg/kg 14 回次いで 標識化合物 2 mg/kg 1 回 非標識化合物 2 mg/kg 20 回次いで 2 mg/kg 1 回		
	分析試料 及び 採取回数	単回投与 血漿： 投与後 4～48 時間まで 3 時点 尿： 投与後 0～48 時間 糞： 投与後 0～48 時間 胆汁： 投与後 0～48 時間 反復投与 血漿： 投与後 4～48 時間まで 3 時点 尿： 投与後 0～48 時間 糞： 投与後 0～48 時間		
予備試験 (単回投与)			M-1.13	30
	投与量	2 及び 50 mg/kg		
	分析試料 及び 採取回数	尿： 投与後 24, 48 時間まで 2 時点 糞： 投与後 24, 48 時間まで 2 時点 呼気, CW, 組織, GI, カーカス：投与後 48 時間		

投与放射能の回収率 (5頭の平均、投与放射能に対する%)

表 1 単回投与時の投与放射能の回収率

	低葉量 (2 mg/kg)		高葉量 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
尿	74.51	93.18	79.92	93.78
糞	21.13	10.13	23.66	9.21
組織*	3.90	0.98	1.33	0.48
ケージの洗浄液	1.06	1.21	0.34	0.67
合計	100.61	105.49	105.25	104.14

表 2 単回投与時の投与放射能の回収率

	低葉量 (2 mg/kg)		高葉量 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
尿	78.92	89.37	77.64	89.32
糞	18.14	8.65	23.93	8.87
組織*	2.06	0.17	0.76	0.21
ケージの洗浄液	0.67	0.57	0.55	0.34
合計	99.78	98.76	102.89	98.73

表 3 反復投与時の投与放射能の回収率

	低葉量 (2 mg/kg)			
	雄	雌		
尿	73.58	90.02		
糞	22.78	9.75		
組織*	2.85	0.52		
ケージの洗浄液	0.85	1.41		
合計	100.06	101.70		

表 4 反復投与時の投与放射能の回収率

	低葉量 (2 mg/kg)			
	雄	雌		
尿	73.23	91.17		
糞	22.93	9.01		
組織*	1.61	0.29		
ケージの洗浄液	1.13	0.55		
合計	98.91	101.01		

*採取した各組織 (骨、筋肉、脂肪は含まず)+死骸

表5 単回投与時の尿、糞中に排泄された放射能（累積%AD）

採取時期 (時間)	尿				糞				尿糞合計			
	2 mg/kg		50 mg/kg		2 mg/kg		50 mg/kg		2 mg/kg		50 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0-6	3.13	4.62	13.15	13.79	2.08	1.61	8.36	2.64	-	-	-	-
6-12	15.98	29.68	40.27	51.57					-	-	-	-
12-24	27.28	47.37	53.58	72.91	6.33	4.32	15.42	6.64	33.61	51.69	69.00	79.55
24-48	47.37	73.76	67.81	87.60	12.15	7.30	20.33	8.47	59.52	81.06	88.14	96.07
48-72	58.70	84.74	73.94	91.44	15.86	8.80	22.03	8.95	74.56	93.54	95.97	100.39
72-96	65.94	89.84	76.81	92.74	18.04	9.39	22.82	9.08	83.98	99.23	99.63	101.82
96-120	70.21	91.77	78.47	93.31	19.36	9.62	23.25	9.14	89.57	101.39	101.72	102.45
120-144	72.88	92.69	79.40	93.60	20.13	9.73	23.50	9.18	93.01	102.42	102.90	102.78
144-168	74.51	93.18	79.92	93.78	21.13	10.13	23.66	9.21	95.64	103.31	103.58	102.99

表6 単回投与時の尿、糞中に排泄された放射能（累積%AD）

採取時期 (時間)	尿				糞				尿糞合計			
	2 mg/kg		50 mg/kg		2 mg/kg		50 mg/kg		2 mg/kg		50 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0-6	3.53	4.43	7.57	11.73	2.65	1.47	5.87	2.54	-	-	-	-
6-12	16.66	29.35	33.66	50.24					-	-	-	-
12-24	32.89	54.90	50.21	67.81	6.00	4.70	14.28	5.96	38.89	59.60	64.49	73.77
24-48	54.73	77.56	66.37	81.75	11.19	7.16	20.16	7.93	65.92	84.72	86.53	89.68
48-72	66.73	85.31	72.71	86.47	14.50	8.10	22.13	8.53	81.23	93.41	94.84	95.00
72-96	72.61	87.76	75.57	88.22	16.22	8.42	23.09	8.73	88.83	96.18	98.66	96.95
96-120	75.88	88.72	77.00	88.85	17.15	8.56	23.53	8.80	93.03	97.28	100.53	97.65
120-144	77.78	89.13	77.93	89.15	17.76	8.61	23.78	8.84	95.54	97.74	101.71	97.99
144-168	78.92	89.37	78.49	89.32	18.14	8.64	23.93	8.87	97.06	98.01	102.42	98.19

表7 単回投与時の尿、糞中に排泄された放射能（累積%AD）

採取時期 (時間)	尿				糞				尿糞合計			
	2 mg/kg		50 mg/kg		2 mg/kg		50 mg/kg		2 mg/kg		50 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0-4	2.4	2.6	4.4	5.7	—	—	—	—	—	—	—	—
4-8	9.2	15.9	16.3	28.1	—	—	—	—	—	—	—	—
8-24	31.0	53.2	53.4	67.8	12.1	6.6	9.9	6.2	43.0	59.8	63.3	74.0
24-48	49.9	71.9	64.0	77.0	17.4	9.0	15.3	8.8	67.2	80.9	79.3	85.8
48-72	60.5	78.8	69.7	80.9	21.0	10.3	17.3	10.0	81.6	89.1	87.1	90.8
72-96	66.2	82.0	72.6	82.5	23.1	11.0	18.3	10.4	89.3	92.9	90.9	92.8
96-120	69.2	83.3	73.9	83.2	24.6	11.3	18.8	10.6	93.8	94.6	92.8	93.8
120-144	71.0	83.8	74.8	84.0	25.5	11.6	19.2	10.8	96.5	95.4	94.0	94.8
144-168	72.1	84.3	75.3	84.4	26.2	11.8	19.5	11.0	98.3	96.2	94.9	95.4

168 時間で (7 日)後における体内残存率

2 mg/kg 投与：雄 2.9%、雌 4.0%

50 mg/kg 投与：雄 1.8%、雌 0.9%

—：分析せず

表8 反復投与時の尿、糞中に排泄された放射能（累積%AD）

採取時期 (時間)	尿		糞			尿糞合計	
	2 mg/kg		2 mg/kg			2 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌		雄	雌
0-6	3.65	4.96	2.28	2.46	(0~12 時間)	—	—
6-12	15.08	32.07				—	—
12-24	30.07	53.66	8.20	5.08		38.27	58.74
24-48	48.25	74.53	15.06	7.75		63.31	82.28
48-72	59.58	83.50	18.49	8.82		78.07	92.32
72-96	66.21	87.14	20.69	9.22		86.90	96.36
96-120	70.14	88.85	21.80	9.59		91.94	98.44
120-144	72.28	89.55	22.40	9.70		94.68	99.25
144-168	73.58	90.02	22.78	9.75		96.36	99.77

表9 反復投与時の尿、糞中に排泄された放射能（累積%AD）

採取時期 (時間)	尿		糞			尿糞合計	
	2 mg/kg		2 mg/kg			2 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌		雄	雌
0-6	4.76	9.32	3.50	3.05	(0~12 時間)	—	—
6-12	17.57	35.96				—	—
12-24	32.86	63.58	9.50	5.67		42.36	69.25
24-48	52.35	83.04	15.66	8.06		68.01	91.10
48-72	62.56	88.39	18.88	8.64		81.44	97.03
72-96	67.86	90.17	20.92	8.83		88.78	99.00
96-120	70.69	90.74	22.04	8.93		92.73	99.67
120-144	72.36	91.01	22.61	8.97		94.97	99.98
144-168	73.23	91.17	22.93	9.01		96.16	100.18

表 10 反復投与時の尿、糞中に排泄された放射能（累積%AD）

採取時期 (時間)	尿		糞		尿糞合計	
	2 mg/kg		2 mg/kg		2 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0-4	2.6		—		—	
4-8	10.0		—		—	
8-24	37.3		6.4		43.7	
24-48	58.5		12.5		71.0	
48-72	68.0		15.3		83.4	
72-96	72.8		16.9		89.7	
96-120	75.7		18.0		93.7	
120-144	77.2		18.5		95.7	
144-168	78.0		18.8		96.9	

168 時間で (7 日)後における体内残存率 2.1%

— : 分析せず

表 11 単回投与後の雄ラットの組織内濃度及び分布率
($\mu\text{g eq/g}$ または mL , ()内は投与量に対する%, 5頭の平均)

(2 mg/kg)

経過時間 組織	0.5 時間		4 時間		24 時間		168 時間	
血 漿	12.83		13.25		7.37		0.12	
血 液	7.04	(22.87)	7.50	(24.41)	4.44	(15.90)	0.12	(0.52)
大 脳	0.12	(0.03)	0.13	(0.04)	0.11	(0.03)	0.00	(0.00)
小 脳	0.14	(0.01)	0.16	(0.01)	0.12	(0.01)	0.00	(0.00)
下 垂 体	2.03	(0.00)	2.08	(0.00)	1.38	(0.00)	N.D.	(0.00)
脊 髄	0.16		0.17		0.17		0.00	
眼 球	0.36	(0.01)	0.58	(0.03)	0.36	(0.02)	0.01	(0.00)
ハーパー腺	1.10	(0.05)	1.26	(0.06)	0.64	(0.04)	0.01	(0.00)
顎下腺	1.52	(0.14)	1.49	(0.13)	0.82	(0.07)	0.02	(0.00)
甲 状 腺	1.68	(0.00)	2.16	(0.00)	1.02	(0.00)	N.D.	(0.00)
胸 腺	0.60	(0.08)	0.66	(0.08)	0.42	(0.05)	0.01	(0.00)
心 臓	1.72	(0.32)	1.79	(0.31)	1.00	(0.17)	0.02	(0.01)
肺	2.03	(0.46)	2.18	(0.51)	1.51	(0.35)	0.05	(0.01)
肝 臓	3.05	(4.92)	3.36	(5.41)	1.49	(3.93)	0.05	(0.15)
腎 臓	1.62	(0.72)	2.03	(0.89)	1.28	(0.56)	0.11	(0.05)
副 腎	1.30	(0.01)	1.38	(0.01)	0.95	(0.01)	0.02	(0.00)
脾 臓	0.88	(0.10)	1.04	(0.12)	0.56	(0.06)	0.02	(0.00)
膵 臓	1.09	(0.12)	1.18	(0.13)	0.73	(0.08)	0.01	(0.00)
筋 肉	0.61	(12.42)	0.66	(13.37)	0.44	(9.72)	0.01	(0.25)
脂 肪	0.48	(1.21)	0.59	(1.50)	0.37	(1.03)	0.01	(0.02)
褐色脂肪	1.36		1.39		0.82		0.02	
腸間膜リンパ節	2.37		2.15		1.06		0.02	
骨 髄	1.76		1.96		1.13		0.02	
皮 膚	1.33	(14.83)	1.59	(17.76)	0.96	(11.73)	0.02	(0.29)
精 巢	0.49	(0.23)	1.64	(0.82)	1.00	(0.48)	0.02	(0.01)
精巢上体	1.09	(0.09)	2.10	(0.17)	1.30	(0.10)	0.03	(0.00)
前立腺	0.96	(0.05)	0.98	(0.04)	0.50	(0.02)	0.01	(0.00)
胃	5.62	(1.62)	2.57	(0.68)	0.73	(0.20)	0.02	(0.00)
小 腸	1.41		1.38		0.62		0.01	
大 腸	0.93		1.27		0.63		0.02	

血液、筋肉、脂肪及び皮膚の量は、夫々体重の 6.4、40、5 及び 22%と仮定した。

N.D. : 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm} \times 2$)以下

表 12 単回投与後の雌ラットの組織内濃度及び分布率
($\mu\text{g eq/g}$ または mL , ()内は投与量に対する%, 5頭の平均)

(2 mg/kg)

経過時間 組織	0.5 時間	4 時間	24 時間	168 時間
血 漿	12.45	14.73	4.16	0.08
血 液	7.52 (24.23)	7.49 (23.85)	2.61 (9.36)	0.08 (0.29)
大 脳	0.13 (0.04)	0.16 (0.06)	0.07 (0.02)	N.D. (0.00)
小 脳	0.16 (0.01)	0.21 (0.01)	0.07 (0.01)	N.D. (0.00)
下 垂 体	1.98 (0.01)	2.34 (0.01)	0.69 (0.00)	N.D. (0.00)
脊 髄	0.15	0.18	0.07	N.D.
眼 球	0.27 (0.01)	0.64 (0.04)	0.16 (0.01)	0.01 (0.00)
ハーパー腺	1.66 (0.09)	1.86 (0.10)	0.48 (0.02)	0.01 (0.00)
顎 下 腺	1.63 (0.14)	1.90 (0.16)	0.52 (0.05)	0.01 (0.00)
甲 状 腺	1.76 (0.00)	1.91 (0.01)	0.70 (0.00)	N.D. (0.00)
胸 腺	0.64 (0.08)	0.86 (0.12)	0.23 (0.03)	0.00 (0.00)
心 臓	1.76 (0.33)	2.28 (0.39)	0.60 (0.11)	0.01 (0.00)
肺	2.38 (0.55)	2.66 (0.64)	0.96 (0.25)	0.03 (0.01)
肝 臓	2.86 (4.70)	3.67 (5.63)	0.78 (2.07)	0.03 (0.08)
腎 臓	1.91 (0.77)	2.19 (0.88)	0.72 (0.32)	0.06 (0.03)
副 腎	1.55 (0.02)	1.64 (0.02)	0.51 (0.01)	0.01 (0.00)
脾 臓	0.90 (0.11)	0.97 (0.12)	0.34 (0.04)	0.01 (0.00)
膵 臓	1.06 (0.10)	1.25 (0.11)	0.42 (0.05)	0.01 (0.00)
筋 肉	0.58 (11.73)	0.62 (12.40)	0.22 (4.85)	0.00 (0.12)
脂 肪	0.44 (1.11)	0.58 (1.44)	0.23 (0.63)	N.D. (0.00)
褐色脂肪	1.65	1.67	0.53	0.01
腸間膜リンパ節	2.44	2.51	0.50	0.01
骨 髄	1.77	2.01	0.66	N.D.
皮 膚	1.19 (13.13)	1.89 (20.70)	0.58 (7.23)	0.01 (0.21)
子 宮	2.23 (0.19)	3.68 (0.27)	1.03 (0.10)	0.02 (0.00)
卵 巢	2.32 (0.07)	3.13 (0.08)	0.88 (0.02)	0.02 (0.00)
胃	3.46 (0.96)	1.94 (0.58)	0.34 (0.10)	0.01 (0.00)
小 腸	1.14	1.46	0.35	0.01
大 腸	0.90	1.44	0.32	0.01

血液、筋肉、脂肪及び皮膚の量は、夫々体重の 6.4、5、40 及び 22%と仮定した。
N.D. : 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm} \times 2$) 以下

表 13-1 単回投与後の雄ラットの組織内濃度及び分布率
($\mu\text{g-eq/g}$ または mL 、()内は投与量に対する%、5頭の平均)

(2 mg/kg)

経過時間 組織	4 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血 漿	13.57	7.81	3.82	0.27
血 液	7.58 (24.21)	4.62 (15.58)	2.37 (8.79)	0.16 (0.63)
大 脳	0.14 (0.03)	0.08 (0.02)	0.04 (0.01)	N.D. (0.00)
小 脳	0.18 (0.01)	0.10 (0.01)	0.06 (0.00)	N.D. (0.00)
下 垂 体	2.00 (0.00)	1.01 (0.00)	0.71 (0.00)	N.D. (0.00)
脊 髄	0.19	0.09	0.05	N.D.
眼 球	0.65 (0.03)	0.40 (0.02)	0.14 (0.01)	0.01 (0.00)
ハ-ター腺	1.33 (0.06)	0.77 (0.03)	0.38 (0.02)	0.02 (0.00)
顎 下 腺	1.46 (0.13)	0.87 (0.07)	0.47 (0.04)	0.03 (0.00)
甲 状 腺	1.81 (0.01)	0.97 (0.00)	0.53 (0.00)	N.D. (0.00)
胸 腺	0.69 (0.09)	0.39 (0.05)	0.23 (0.03)	0.01 (0.00)
心 臓	2.01 (0.35)	1.09 (0.18)	0.54 (0.09)	0.03 (0.01)
肺	2.55 (0.54)	1.60 (0.33)	0.78 (0.17)	0.05 (0.01)
肝 臓	3.77 (6.02)	1.45 (3.84)	0.75 (2.07)	0.06 (0.19)
腎 臓	2.15 (0.86)	1.10 (0.46)	0.52 (0.23)	0.05 (0.02)
副 腎	1.66 (0.01)	0.95 (0.01)	0.48 (0.00)	0.03 (0.00)
脾 臓	1.00 (0.11)	0.55 (0.06)	0.28 (0.03)	0.02 (0.00)
膵 臓	1.17 (0.13)	0.69 (0.09)	0.32 (0.04)	0.03 (0.00)
骨 格 筋	0.72 (14.39)	0.42 (8.90)	0.21 (4.78)	0.01 (0.31)
白色脂肪	0.58 (1.45)	0.29 (0.78)	0.19 (0.55)	0.01 (0.04)
褐色脂肪	1.55	0.86	0.41	0.02
腸間膜リンパ節	2.44	0.93	0.45	0.03
骨 髄	1.78	0.99	0.45	0.03
皮 膚	2.06 (22.64)	1.20 (13.96)	0.67 (8.57)	0.05 (0.67)
精 巢	1.34 (0.62)	0.84 (0.39)	0.47 (0.24)	0.02 (0.01)
前立腺	0.98 (0.05)	0.47 (0.02)	0.29 (0.02)	0.02 (0.00)
精巢上体	2.13 (0.17)	1.33 (0.11)	0.66 (0.06)	0.04 (0.00)
胃	1.55 (0.34)	0.54 (0.13)	0.21 (0.05)	0.03 (0.01)
小 腸	0.73	0.30	0.17	0.03
大 腸	0.82	0.47	0.19	0.02

血液、筋肉、脂肪及び皮膚の量は、夫々体重の 6.4、5、40 及び 22%と仮定した。

N.D. : 検出限界以下

表 13-2 単回投与後の雌ラットの組織内濃度及び分布率
($\mu\text{g-eq/g}$ または mL 、()内は投与量に対する%、5頭の平均)

(2 mg/kg)

経過時間 組織	4 時間		24 時間		48 時間		168 時間	
血 漿	16.22		5.23		1.87		0.12	
血 液	9.06	(28.96)	3.14	(11.35)	1.12	(3.99)	0.08	(0.29)
大 脳	0.17	(0.05)	0.05	(0.02)	0.02	(0.01)	N.D.	(0.00)
小 脳	0.23	(0.01)	0.08	(0.00)	0.03	(0.00)	N.D.	(0.00)
下 垂 体	2.38	(0.01)	0.68	(0.00)	0.28	(0.00)	N.D.	(0.00)
脊 髄	0.27		0.08		0.03		N.D.	
眼 球	0.56	(0.03)	0.25	(0.02)	0.10	(0.01)	0.00	(0.00)
ハ-ダ-腺	2.07	(0.11)	0.65	(0.03)	0.23	(0.01)	0.01	(0.00)
顎 下 腺	1.93	(0.15)	0.61	(0.05)	0.22	(0.02)	0.01	(0.00)
甲 状 腺	2.36	(0.01)	0.68	(0.00)	0.31	(0.00)	N.D.	(0.00)
胸 腺	0.80	(0.11)	0.28	(0.04)	0.10	(0.01)	N.D.	(0.00)
心 臓	2.20	(0.37)	0.77	(0.13)	0.26	(0.05)	0.01	(0.00)
肺	3.11	(0.72)	1.11	(0.26)	0.38	(0.10)	0.02	(0.01)
肝 臓	4.09	(6.54)	1.12	(2.82)	0.44	(1.17)	0.05	(0.12)
腎 臓	2.54	(0.95)	0.80	(0.34)	0.27	(0.11)	0.02	(0.01)
副 腎	1.88	(0.03)	0.66	(0.01)	0.23	(0.00)	N.D.	(0.00)
脾 臓	1.22	(0.14)	0.39	(0.05)	0.13	(0.02)	N.D.	(0.00)
膵 臓	1.47	(0.18)	0.52	(0.08)	0.16	(0.02)	0.01	(0.00)
骨 格 筋	0.74	(14.76)	0.28	(6.38)	0.09	(2.06)	N.D.	(0.00)
白色脂肪	0.83	(2.06)	0.26	(0.72)	0.12	(0.32)	N.D.	(0.00)
褐色脂肪	1.68		0.64		0.24		0.01	
腸間膜リンパ節	2.84		0.75		0.27		0.02	
骨 髄	2.15		0.69		0.27		N.D.	
皮 膚	2.20	(24.19)	0.86	(10.70)	0.33	(4.04)	0.03	(0.33)
卵 巢	3.57	(0.09)	1.17	(0.03)	0.40	(0.01)	0.03	(0.00)
子 宮	4.59	(0.38)	1.66	(0.15)	0.49	(0.05)	0.03	(0.00)
胃	1.83	(0.46)	0.35	(0.09)	0.15	(0.04)	0.01	(0.00)
小 腸	0.58		0.19		0.19		0.01	
大 腸	1.02		0.31		0.16		0.01	

血液、筋肉、脂肪及び皮膚の量は、夫々体重の 6.4、40、5 及び 22%と仮定した。
N.D. : 検出限界以下

表 14 単回投与後の雄ラットの組織内濃度及び分布率
($\mu\text{g eq/g}$ または mL , ()内は投与量に対する%, 5頭の平均)

(50 mg/kg)

経過時間 組織	0.5 時間	4 時間	24 時間	168 時間
血 漿	234.42	78.96	45.25	3.60
血 液	140.92 (18.06)	48.90 (7.24)	28.91 (4.39)	2.92 (0.45)
大 脳	3.86 (0.05)	1.47 (0.02)	0.72 (0.01)	N.D. (0.00)
小 脳	4.52 (0.01)	1.72 (0.00)	0.79 (0.00)	N.D. (0.00)
下 垂 体	50.29 (0.00)	17.54 (0.00)	7.25 (0.00)	N.D. (0.00)
脊 髄	4.63	1.71	0.80	N.D.
眼 球	17.21 (0.04)	4.41 (0.01)	2.32 (0.01)	0.23 (0.00)
ハ-ダ-腺	26.67 (0.06)	7.87 (0.02)	4.45 (0.01)	0.46 (0.00)
顎 下 腺	37.88 (0.14)	10.07 (0.04)	5.27 (0.02)	0.54 (0.00)
甲 状 腺	42.06 (0.01)	13.34 (0.00)	7.75 (0.00)	N.D. (0.00)
胸 腺	21.20 (0.15)	4.54 (0.03)	2.86 (0.02)	0.22 (0.00)
心 臓	43.50 (0.35)	11.89 (0.09)	6.35 (0.05)	0.59 (0.01)
肺	51.60 (0.49)	17.75 (0.17)	9.14 (0.09)	0.99 (0.01)
肝 臓	80.99 (5.09)	18.08 (2.09)	10.25 (1.22)	1.52 (0.11)
腎 臓	58.99 (1.08)	19.06 (0.37)	11.45 (0.23)	1.64 (0.04)
副 腎	39.20 (0.02)	10.23 (0.00)	5.46 (0.00)	0.49 (0.00)
脾 臓	30.32 (0.16)	6.73 (0.03)	3.53 (0.02)	0.42 (0.00)
膵 臓	32.74 (0.18)	8.92 (0.05)	3.84 (0.03)	0.34 (0.00)
筋 肉	18.02 (14.43)	5.17 (4.79)	2.93 (2.77)	0.26 (0.25)
脂 肪	18.92 (1.89)	4.93 (0.57)	2.48 (0.29)	0.23 (0.03)
褐色脂肪	42.37	12.75	5.74	0.42
腸間膜リンパ節	50.92	11.54	6.27	0.63
骨 髄	41.83	12.35	5.88	0.57
皮 膚	39.61 (17.45)	11.82 (6.03)	6.52 (3.40)	0.56 (0.30)
精 巢	40.01 (0.81)	11.17 (0.22)	7.35 (0.15)	0.49 (0.01)
精巢上体	45.91 (0.15)	14.21 (0.05)	7.38 (0.02)	0.73 (0.00)
前立腺	25.45 (0.03)	6.04 (0.01)	3.46 (0.01)	0.30 (0.00)
胃	38.46 (0.42)	8.37 (0.10)	4.02 (0.05)	0.30 (0.00)
小 腸	31.21	8.00	4.07	0.41
大 腸	30.77	6.17	4.27	0.48

血液、筋肉、脂肪及び皮膚の量は、夫々体重の 6.4、40、5 及び 22%と仮定した。

N.D. : 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm} \times 2$) 以下

表 15 単回投与後の雌ラットの組織内濃度及び分布率
($\mu\text{g eq/g}$ または mL , ()内は投与量に対する%, 5頭の平均)

(50 mg/kg)

経過時間 組織	4 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血 漿	273.92	65.28	26.13	1.84
血 液	154.40 (19.81)	42.27 (6.21)	16.52 (2.45)	1.65 (0.27)
大 脳	4.12 (0.07)	1.01 (0.02)	0.43 (0.01)	N.D. (0.00)
小 脳	4.81 (0.01)	1.17 (0.00)	0.51 (0.00)	N.D. (0.00)
下 垂 体	71.75 (0.01)	12.99 (0.00)	4.95 (0.00)	N.D. (0.00)
脊 髄	4.90	1.20	0.55	N.D.
眼 球	16.22 (0.04)	3.42 (0.01)	1.11 (0.00)	0.11 (0.00)
ハート腺	42.43 (0.10)	6.66 (0.02)	3.08 (0.01)	0.18 (0.00)
顎 下 腺	40.11 (0.13)	8.59 (0.03)	3.59 (0.01)	0.23 (0.00)
甲 状 腺	52.57 (0.01)	9.67 (0.00)	6.80 (0.00)	N.D. (0.00)
胸 腺	22.03 (0.13)	3.89 (0.02)	1.58 (0.01)	N.D. (0.00)
心 臓	46.78 (0.37)	10.09 (0.09)	3.77 (0.03)	0.26 (0.00)
肺	57.05 (0.60)	12.41 (0.15)	5.18 (0.06)	0.48 (0.01)
肝 臓	95.27 (6.32)	14.85 (1.63)	6.46 (0.69)	0.70 (0.07)
腎 臓	60.68 (1.04)	13.26 (0.26)	5.98 (0.12)	1.03 (0.02)
副 腎	41.53 (0.03)	8.31 (0.01)	2.90 (0.00)	N.D. (0.00)
脾 臓	31.68 (0.15)	5.22 (0.03)	2.00 (0.01)	0.24 (0.00)
膵 臓	33.37 (0.16)	7.38 (0.04)	2.28 (0.02)	0.17 (0.00)
筋 肉	19.32 (15.48)	3.60 (3.31)	1.38 (1.28)	0.11 (0.11)
脂 肪	15.92 (1.60)	4.04 (0.47)	1.51 (0.18)	N.D. (0.00)
褐色脂肪	41.45	8.47	3.22	0.21
腸間膜リンパ節	65.47	8.80	3.68	0.22
骨 髄	56.74	10.68	4.18	N.D.
皮 膚	44.43 (19.59)	8.99 (4.54)	4.00 (2.04)	0.25 (0.14)
子 宮	78.43 (0.24)	17.50 (0.07)	6.76 (0.03)	0.37 (0.00)
卵 巢	65.37 (0.08)	13.29 (0.02)	5.26 (0.01)	0.33 (0.00)
胃	43.18 (0.50)	6.65 (0.09)	2.02 (0.03)	0.14 (0.00)
小 腸	44.41	7.31	2.33	0.15
大 腸	34.92	6.56	2.55	0.17

血液、筋肉、脂肪及び皮膚の量は、夫々体重の 6.4、40、5 及び 22%と仮定した。
N.D. : 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm} \times 2$) 以下

表 16 単回投与後の雄ラットの組織内濃度及び分布率
($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ または mL , ()内は投与量に対する%, 5頭の平均)

(50 mg/kg)

経過時間 組織	4 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血 漿	249.94	90.08	49.30	2.45
血 液	141.61 (18.19)	53.75 (7.96)	29.79 (4.63)	1.66 (0.32)
大 脳	3.05 (0.04)	0.87 (0.01)	0.50 (0.01)	N.D. (0.00)
小 脳	3.71 (0.01)	1.17 (0.00)	0.59 (0.00)	N.D. (0.00)
下 垂 体	43.29 (0.00)	17.88 (0.00)	8.21 (0.00)	N.D. (0.00)
脊 髓	3.82	1.38	0.72	N.D.
眼 球	14.59 (0.03)	4.25 (0.01)	2.62 (0.01)	0.12 (0.00)
ハーター腺	28.36 (0.06)	8.31 (0.02)	4.21 (0.01)	0.24 (0.00)
顎 下 腺	33.77 (0.12)	9.94 (0.03)	5.90 (0.02)	0.31 (0.00)
甲 状 腺	41.39 (0.01)	14.23 (0.00)	6.45 (0.00)	N.D. (0.00)
胸 腺	18.91 (0.12)	5.01 (0.03)	2.75 (0.02)	N.D. (0.00)
心 臓	44.05 (0.34)	12.96 (0.10)	6.57 (0.05)	0.34 (0.00)
肺	49.77 (0.50)	17.18 (0.16)	9.68 (0.11)	0.55 (0.00)
肝 臓	84.53 (5.87)	17.77 (2.20)	9.93 (1.25)	0.93 (0.14)
腎 臓	52.98 (1.00)	14.14 (0.28)	6.59 (0.14)	0.48 (0.01)
副 腎	32.24 (0.02)	11.04 (0.00)	5.69 (0.00)	N.D. (0.00)
脾 臓	28.25 (0.14)	6.75 (0.03)	3.40 (0.02)	0.20 (0.00)
膵 臓	29.13 (0.14)	8.69 (0.05)	4.04 (0.03)	0.21 (0.00)
筋 肉	18.70 (15.01)	4.68 (4.33)	2.88 (2.80)	0.15 (0.18)
脂 肪	13.39 (1.34)	5.12 (0.59)	2.64 (0.32)	N.D. (0.00)
褐色脂肪	31.36	9.68	5.84	0.28
腸間膜リンパ節	54.84	12.14	6.38	0.29
骨 髄	38.40	10.67	5.97	N.D.
皮 膚	42.30 (18.68)	12.21 (6.21)	7.03 (3.76)	0.34 (0.22)
精 巢	40.49 (0.81)	11.00 (0.23)	6.34 (0.13)	0.29 (0.00)
精巢上体	43.89 (0.12)	15.52 (0.05)	7.66 (0.02)	0.39 (0.00)
前立腺	22.37 (0.04)	5.92 (0.01)	3.52 (0.01)	0.19 (0.00)
胃	38.15 (0.47)	9.25 (0.11)	3.89 (0.05)	0.25 (0.00)
小 腸	48.03	9.27	4.32	0.24
大 腸	29.70	7.04	3.55	0.21

血液、筋肉、脂肪及び皮膚の量は、夫々体重の 6.4、40、5 及び 22%と仮定した。

N.D. : 検出限界 (バックグランド $\text{dpm}\times 2$)以下

表 17 単回投与後の雌ラットの組織内濃度及び分布率
($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ または mL , ()内は投与量に対する%, 5頭の平均)

(50 mg/kg)

経過時間 組織	4 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血 漿	278.59	77.31	22.92	1.29
血 液	156.89 (20.00)	44.27 (6.62)	13.40 (2.01)	0.90 (0.15)
大 脳	3.48 (0.05)	0.73 (0.01)	0.20 (0.00)	N.D. (0.00)
小 脳	3.97 (0.01)	0.85 (0.00)	0.28 (0.00)	N.D. (0.00)
下 垂 体	52.17 (0.01)	13.24 (0.00)	3.11 (0.00)	N.D. (0.00)
脊 髄	4.80	1.04	0.25	N.D.
眼 球	15.83 (0.04)	3.35 (0.01)	0.93 (0.00)	N.D. (0.00)
ハ-ダ-腺	33.90 (0.07)	7.53 (0.02)	2.22 (0.01)	0.21 (0.00)
顎 下 腺	37.14 (0.12)	8.46 (0.03)	2.89 (0.01)	0.17 (0.00)
甲 状 腺	45.23 (0.01)	10.62 (0.00)	2.56 (0.00)	N.D. (0.00)
胸 腺	18.64 (0.12)	4.40 (0.03)	1.14 (0.01)	N.D. (0.00)
心 臓	43.98 (0.34)	10.88 (0.09)	3.31 (0.03)	0.19 (0.00)
肺	53.99 (0.58)	14.04 (0.16)	4.12 (0.05)	0.30 (0.00)
肝 臓	90.08 (5.67)	14.14 (1.66)	4.87 (0.53)	0.45 (0.05)
腎 臓	55.29 (0.94)	12.27 (0.24)	3.13 (0.06)	0.24 (0.01)
副 腎	37.38 (0.02)	8.83 (0.00)	2.41 (0.00)	N.D. (0.00)
脾 臓	29.54 (0.15)	5.48 (0.02)	1.57 (0.01)	N.D. (0.00)
膵 臓	31.57 (0.16)	7.48 (0.05)	1.81 (0.01)	N.D. (0.00)
筋 肉	17.75 (14.14)	3.84 (3.60)	1.01 (0.95)	N.D. (0.00)
脂 肪	15.33 (1.53)	4.14 (0.49)	1.25 (0.15)	N.D. (0.00)
褐色脂肪	36.38	8.07	2.25	0.18
腸間膜リンパ節	57.62	9.99	3.05	0.18
骨 髄	42.24	10.78	2.93	N.D.
皮 膚	40.07 (17.56)	11.63 (5.98)	3.48 (1.80)	0.19 (0.11)
子 宮	73.40 (0.28)	20.43 (0.07)	5.96 (0.03)	0.30 (0.00)
卵 巢	57.84 (0.06)	16.07 (0.02)	4.34 (0.00)	0.26 (0.00)
胃	40.96 (0.47)	7.53 (0.10)	1.74 (0.02)	0.18 (0.00)
小 腸	32.64	7.99	2.05	0.15
大 腸	26.94	6.03	1.86	0.16

血液、筋肉、脂肪及び皮膚の量は、夫々体重の 6.4、40、5 及び 22%と仮定した。
N.D. : 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm} \times 2$) 以下

表 18 反復投与後の雄ラットの組織内濃度及び単体回投与との比較
($\mu\text{g eq/g}$ または mL , ()内は単回投与に対する比、5頭の平均)

(2 mg/kg)

経過時間 組織	0.5 時間		4 時間		24 時間		168 時間	
血 漿	7.90	(0.62)	11.93	(0.90)	8.39	(1.14)	0.09	(0.75)
血 液	4.21	(0.60)	6.47	(0.86)	4.63	(1.04)	0.09	(0.75)
大 脳	0.07	(0.58)	0.13	(1.00)	0.11	(1.00)	N.D.	
小 脳	0.09	(0.64)	0.15	(0.94)	0.12	(1.00)	N.D.	
下 垂 体	0.96	(0.47)	1.56	(0.75)	1.21	(0.88)	N.D.	
脊 髓	0.08	(0.50)	0.15	(0.88)	0.12	(0.71)	N.D.	
眼 球	0.19	(0.53)	0.50	(0.86)	0.42	(1.17)	0.01	(1.00)
ハーダー腺	0.61	(0.55)	0.93	(0.74)	0.73	(1.14)	0.01	(1.00)
顎下腺	0.83	(0.55)	1.26	(0.85)	0.96	(1.17)	0.01	(0.50)
甲 状 腺	1.03	(0.61)	1.27	(0.59)	1.44	(1.41)	N.D.	
胸 腺	0.44	(0.73)	0.85	(1.29)	0.53	(1.26)	0.01	(1.00)
心 臓	0.94	(0.55)	1.53	(0.85)	1.20	(1.20)	0.02	(1.00)
肺	1.45	(0.71)	2.39	(1.10)	1.76	(1.17)	0.04	(0.80)
肝 臓	2.05	(0.67)	3.21	(0.96)	1.47	(0.99)	0.04	(0.80)
腎 臓	1.35	(0.83)	1.83	(0.90)	1.46	(1.14)	0.10	(0.91)
副 腎	0.87	(0.67)	1.33	(0.96)	0.98	(1.03)	0.01	(0.50)
脾 臓	0.56	(0.64)	0.91	(0.88)	0.61	(1.09)	0.01	(0.50)
膵 臓	0.63	(0.58)	0.98	(0.83)	0.76	(1.04)	0.01	(1.00)
筋 肉	0.36	(0.59)	0.53	(0.80)	0.36	(0.82)	0.01	(1.00)
脂 肪	0.24	(0.50)	0.36	(0.61)	0.26	(0.70)	N.D.	
褐色脂肪	0.74	(0.54)	1.18	(0.85)	0.68	(0.83)	0.01	(0.50)
腸間膜リンパ節	1.41	(0.59)	1.57	(0.73)	1.14	(1.08)	0.01	(0.50)
骨 髄	1.00	(0.57)	1.48	(0.76)	1.18	(1.04)	0.01	(0.50)
皮 膚	0.79	(0.59)	1.45	(0.91)	1.16	(1.21)	0.01	(0.50)
精 巢	0.30	(0.61)	1.31	(0.80)	1.21	(1.21)	0.02	(1.00)
精巢上体	0.52	(0.48)	1.13	(0.54)	1.05	(0.81)	0.01	(0.33)
前立腺	0.42	(0.44)	0.59	(0.60)	0.58	(1.16)	0.01	(1.00)
胃	2.72	(0.48)	3.95	(1.54)	0.81	(1.11)	0.01	(0.50)
小 腸	0.73	(0.52)	1.11	(0.80)	0.71	(1.15)	0.01	(1.00)
大 腸	0.51	(0.55)	0.91	(0.72)	0.75	(1.19)	0.01	(0.50)

()内の数値は、雄ラットの単回投与の各組織の濃度に対する比

N.D. : 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm} \times 2$) 以下

表 19 投与後の血液中の放射能濃度の経時的変化および薬物動態パラメーター

経過時間 (hr)	血液中の濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)*			
	2 mg/kg 投与		50 mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌
0.5	7.34	7.23	88.71	90.16
1	6.68	6.89	113.40	127.12
2	6.78	6.79	131.19	140.11
4	6.96	7.18	142.82	141.40
6	6.94	6.65	148.57	134.61
8	6.79	5.99	122.94	111.36
16	5.57	4.08	82.68	65.28
24	4.49	2.81	56.53	42.22
48	2.11	0.89	25.74	11.54
72	1.15	0.37	14.64	5.27
96	0.65	0.16	8.53	2.78
120	0.39	0.08	5.53	1.70
144	0.20	0.03	3.60	0.99
168	0.12	0.03	2.59	0.68
T1/2 (hr)	27.2	18.8	36.0	33.8
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g/hr}$)	304.0	189.0	4440.0	3080.0

*数値は、5頭のラットの平均値

表 20 投与後の血液中の放射能濃度の経時的変化および薬物動態パラメーター

経過時間 (hr)	血液中の濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)*			
	2 mg/kg 投与		50 mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌
0.5	7.86	8.84	131.85	165.04
1	7.53	8.25	137.93	165.69
2	7.38	8.57	142.60	162.03
4	8.13	9.06	138.92	169.30
6	8.05	9.15	135.22	148.01
8	7.38	8.12	128.66	118.94
16	6.39	6.12	108.77	110.75
24	5.29	4.41	104.89	108.34
48	2.73	1.14	57.87	45.10
72	1.38	0.39	23.93	11.02
96	0.82	0.16	11.83	3.93
120	0.46	0.06	6.86	1.47
144	0.24	0.03	3.70	0.62
168	0.13	0.01	1.80	0.30
T1/2 (hr)	28.0	17.0	26.0	17.0
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g/hr}$)	361.0	259.0	6630.0	5710.0

*数値は、5頭のラットの平均値

表 21 投与後の血液中の放射能濃度の経時的変化および薬物動態パラメーター

経過時間	単回投与				反復投与
	雄	雌	雄	雌	雄
	2 mg/kg		50 mg/kg		
15 分	6.20	5.68	65.66	79.38	2.49
30	7.27	7.68	117.58	115.99	2.60
1 時間	7.33	7.91	140.14	144.67	3.75
2	7.73	8.18	148.41	148.09	5.22
4	7.92	8.42	143.54	144.84	6.62
6	7.86	8.22	146.21	141.72	6.45
8	7.40	7.99	130.17	109.57	6.48
24	4.22	3.43	61.17	32.41	4.17
48	2.13	1.31	29.72	11.08	1.96
72	1.25	0.55	14.70	4.23	0.89
96	0.73	0.28	7.69	1.82	0.46
120	0.42	0.16	4.19	0.96	0.22
144	0.26	0.09	2.55	0.77	0.12
168	0.16	0.05	1.44	0.51	0.07
半減期 (時間)	28.7 (4・168 時間)	21.6 (4・168 時間)	24.1 (2・168 時間)	18.8 (2・168 時間)	24.1 (4・168 時間)
AUC (0-168 時間) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{mL}^{-1}$)	321	254	4792	3060	269

(表示は $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。5頭のラットの平均値)

表 22 経口投与における胆汁排泄

物質収支の概要

経過時間 (hr)		2 mg/kg 投与区		50 mg/kg 投与区	
		雄	雌	雄	雌
胆汁	0-2	0.82	0.21	1.03	0.32
	2-4	0.60	0.85	0.64	1.43
	4-6	1.08	0.64	1.48	1.51
	6-12	1.67	1.43	3.21	2.46
	12-24	2.49	2.07	3.71	1.73
	24-48	3.23	3.99	6.59	2.37
	小計	9.89	9.17	16.66	9.82
尿	0-6	4.27	6.92	6.13	12.31
	6-12	8.90	10.22	5.75	18.67
	12-24	7.81	10.47	7.38	15.39
	24-48	13.43	15.37	10.77	16.65
	小計	31.38	42.98	30.02	63.02
ケージ洗浄液		3.66	3.89	2.41	3.63
血液		12.51	10.92	8.84	4.63
死骸		36.31	25.85	28.21	11.70
吸収量		93.75	92.81	86.13	92.79
糞	0-12	0.28	0.65	0.23	0.96
	12-24	1.43	1.55	1.62	1.22
	24-48	1.84	1.06	1.17	0.86
	小計	3.47	3.26	2.57	3.04
消化管		4.30	3.67	13.24	2.15
非吸収量		7.77	6.93	15.81	5.19
合計		101.52	99.73	101.94	97.97

(投与量に対する百分率%。4頭のラットの平均値)

表 23 経口投与における胆汁排泄

物質収支の概要

経過時間 (hr)		2 mg/kg 投与区		50 mg/kg 投与区	
		雄 (n=3)	雌 (n=4)	雄 (n=4)	雌 (n=4)
胆汁	0-2	1.05	0.34	0.87	0.85
	2-4	1.10	0.92	0.83	0.92
	4-6	1.01	0.69	1.05	0.98
	6-12	3.39	1.56	1.81	2.19
	12-24	4.32	1.74	3.19	2.79
	24-48	6.12	3.19	5.79	3.20
	小計	16.99	8.43	13.53	10.93
尿	0-6	0.32	7.20	8.85	15.67
	6-12	12.39	12.22	8.95	14.31
	12-24	9.25	9.06	8.86	10.93
	24-48	12.66	13.77	10.87	11.46
	小計	34.62	42.25	37.51	52.37
ケージ洗浄液		3.65	4.94	3.13	4.65
血液		10.43	11.46	7.03	6.23
死骸		32.82	28.27	23.00	18.34
吸収量		98.52	95.35	84.20	92.51
糞	0-12	0.04	0.31	0.01	0.20
	12-24	2.61	1.80	0.94	1.52
	24-48	1.71	1.08	1.91	1.32
	小計	4.35	3.19	2.62	2.66
消化管		4.19	4.17	15.29	3.59
非吸収量		8.54	7.36	17.91	6.25
合計		107.06	102.70	102.11	98.76

(投与量に対する百分率%)

表 24 経口投与における胆汁排泄

物質収支の概要

経過時間 (hr)		2 mg/kg 投与区		50 mg/kg 投与区	
		雄 (n=5)	雌 (n=5)	雄 (n=3)	雌 (n=3)
胆汁	0- 2	0.2		1.4	
	2- 4	0.5		1.1	
	4- 6	0.6		3.4	
	6-12	1.9		5.1	
	12-24	6.1		9.3	
	24-48	7.5		6.5	
尿	0- 2	—		—	
	2- 4	—		—	
	4- 6	2.4		6.9	
	6-12	2.7		5.0	
	12-24	8.7		13.1	
	24-48	9.9		9.3	
死 骸		54.9		31.0	
糞	0- 2	—		—	
	2- 4	—		—	
	4- 6	—		—	
	6-12	0.0*		0.0*	
	12-24	1.1		1.7	
	24-48	0.7		0.5	
消化管内容物		2.7		1.0	
合 計		99.9		95.3	

(投与量に対する百分率%)

— : 分析せず、* : 糞は排泄されず

代謝分析（単回及び反復投与）

表 25

0～48 時間の尿及び糞中における放射能の分布（投与量%で表示）

		全 ¹⁴ C			全 ¹⁴ C		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計
単回投与							
低投与	雄	54.73	11.19	65.92	47.38	12.15	59.53
	雌	77.56	7.18	84.74	73.76	7.30	81.06
高投与	雄	66.37	20.16	86.53	67.81	20.33	88.14
	雌	81.76	7.94	89.69	87.60	8.47	96.07
複数回投与							
低投与	雄	52.35	15.66	68.02	48.25	15.06	63.31
	雌	83.06	9.28	92.33	74.53	7.75	82.28
再投与							
低投与	雄	39.52	9.67	49.19	42.17	14.10	56.27
高投与	雌	67.40	15.85	83.26	61.41	17.15	78.56

表 26

0～48 時間の尿における代謝物の分布（投与量%で表示）

		SL-160							
単回投与									
低投与	雄	28.16							
	雌	57.40							
高投与	雄	40.13							
	雌	67.43							
複数回投与									
低投与	雄	19.29							
	雌	50.95							
再投与									
低投与	雄	20.45							
高投与	雌	38.57							

表 27

0～48 時間の尿における代謝物の分布 (投与量%で表示)

		SL-160							
単回投与									
低投与	雄	30.07							
	雌	60.82							
高投与	雄	34.67							
	雌	63.65							
複数回投与									
低投与	雄	27.54							
	雌	65.95							
再投与									
低投与	雄	20.70							
高投与	雌	38.96							

表 28

0～48 時間の糞における代謝物の分布 (投与量%で表示)

		SL-160							
単回投与									
低投与	雄	4.91							
	雌	3.68							
高投与	雄	3.24							
	雌	1.79							
複数回投与									
低投与	雄	2.26							
	雌	4.74							
再投与									
低投与	雄	2.04							
高投与	雌	4.01							

表 29

0～48 時間の糞における代謝物の分布 (投与量%で表示)

		SL-160							
単回投与									
低投与	雄	2.68							
	雌	1.87							
高投与	雄	3.35							
	雌	1.94							
複数回投与									
低投与	雄	1.20							
	雌	3.68							
再投与									
低投与	雄	1.99							
高投与	雌	3.04							

表 30

投与後 48 時間までの吸収排泄、組織中の残留 (投与量%で表示)

設定投与量 (mg/kg)		2				50			
検体 \ 性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
呼吸	CO ₂	0.01	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
	揮発物質	0.01	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
	小計	0.03	0.05	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
尿	0-24 時間	34.01	39.48	22.67	41.87	35.31	58.57	33.19	52.13
	24-48 時間	21.33	24.48	21.60	27.30	20.89	14.36	21.18	20.92
	小計	55.34	63.97	44.27	69.17	56.19	72.93	54.37	73.05
糞	0-24 時間	8.07	3.40	5.08	4.55	8.03	5.35	9.27	2.68
	24-48 時間	6.90	3.97	7.26	5.16	8.71	3.03	4.80	5.77
	小計	14.97	7.38	12.35	9.71	16.74	8.38	14.07	8.44
組織	肝臓	1.66	1.04	2.18	0.74	0.94	0.35	1.38	0.52
	腎臓	0.27	0.17	0.28	0.08	0.21	0.07	0.22	0.07
	GIT	2.79	2.18	5.63	1.27	1.87	0.71	4.33	1.08
	全血	6.24	4.69	2.46	8.94	3.74	1.27	5.38	1.97
	カ-カス	14.59	10.28	19.47	6.15	8.20	3.35	13.87	4.84
	小計	25.55	18.36	30.02	17.18	14.97	5.74	25.17	8.48
総回収		100.85	97.17	93.95	104.73	90.18	97.50	101.16	100.60

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1 動物体内運命に関する試験

9.1.1 フラザスルフロンのラットにおける単回経口投与 (2 および 50 mg/kg)による吸収、排泄および組織中の残留 (資料 No. M-1.1)

試験機関

報告書作成年 1994年 [GLP 対応]

試験目的： フラザスルフロンをラットに単回投与した場合の吸収、排泄および組織内分布を調べる。

標識化合物： フラザスルフロン

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： ラット (Sprague-Dawley Crl:CD® BR VAF/Plus®)

雄；7～9 週令 体重 162～241 g

雌；7～9 週令 体重 136～179 g

各群供試ラット数：雄 5 頭/群、雌 5 頭/群

試験方法：

飼育管理；水および固形飼料は、自由に摂取させたが、検体投与前 16～20 時間および投与後 4 時間は絶食とした。温度 19-26℃、相対湿度 40-70%、明/暗周期 12 時間、換気は 1 時間当たり 10 回以上の条件で 5 日間以上馴化したのち、試験に供した。

投与溶液；0.75%メチルセルロース水溶液 (W/V)に検体を懸濁して調製した。

投与方法；標識化合物を 2 および 50 mg/kg の用量で単回経口投与した。

排泄；尿は投与後、6、12、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間まで経時的に採取した。
糞は 12、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間まで経時的に採取した。尿および糞の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

最終の採取の後、実験用代謝ケージの内側は水、次いでメタノールで洗浄した。各試料の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定し、排泄を求めた。また、採取終了後ラットを屠殺して体内残存率を求めた。

組織内濃度および分布率；投与後 168 時間（7 日間）でラットを屠殺し、組織を採取した。各試料の放射エネルギーを測定し、組織内濃度および分布を求めた。

試験結果：

投与放射エネルギーの回収率；ラットに投与した放射エネルギーの全回収率（尿、糞、組織、カーカスおよびケージ洗浄液の合計）は、雄、雌および低用量群、高用量群とも 100%以上であった。

表 1. 投与放射エネルギーの回収率（5 頭の平均、投与放射エネルギーに対する%）

	低用量 (2 mg/kg)		高用量 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
尿	74.51±4.78	93.18±2.54	79.92±2.95	93.78±7.06
糞	21.13±3.60	10.13±0.94	23.66±1.73	9.21±1.31
組織*	3.90±2.05	0.98±0.57	1.33±0.22	0.48±0.06
ケージの洗浄液	1.06±0.46	1.21±0.45	0.34±0.12	0.67±0.28
合計	100.61±2.23	105.49±2.15	105.25±1.68	104.14±6.88

*採取した各組織(骨、筋肉、脂肪は含まず)+カーカス

排泄；7 日後までにほとんどの放射エネルギーが尿および糞中に排泄された。尿が排泄の主要な経路で糞はそれに次ぐ経路だった。尿中排泄の割合は雌の方が大きく、糞中排泄の割合は雄の方が大きいといった性による差が観察された。低投与群よりも高投与区の方が尿、糞とも排泄速度が速かったが、7 日後には排泄率は同程度になった。投与放射エネルギーの約 90%が排泄される時間は、2 mg/kg 投与群で雄が 120 時間、雌が 72 時間および 50 mg/kg 投与群で雄が 48 時間、雌が 48 時間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 尿、糞中に排泄された放射能 投与量に対する割合 (%AD)の累積

採取時期 (時間)	尿				糞			
	2 mg/kg		50 mg/kg		2 mg/kg		50 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0-6	3.13	4.62	13.15	13.79	2.08	1.61	8.36	2.64
6-12	15.98	29.68	40.27	51.57				
12-24	27.28	47.37	53.58	72.91	6.33	4.32	15.42	6.64
24-48	47.37	73.76	67.81	87.60	12.15	7.30	20.33	8.47
48-72	58.70	84.74	73.94	91.44	15.86	8.80	22.03	8.95
72-96	65.94	89.84	76.81	92.74	18.04	9.39	22.82	9.08
96-120	70.21	91.77	78.47	93.31	19.36	9.62	23.25	9.14
120-144	72.88	92.69	79.40	93.60	20.13	9.73	23.50	9.18
144-168	74.51	93.18	79.92	93.78	21.13	10.13	23.66	9.21

組織内濃度および分布率；体内に残る放射能はほんのわずかだった。投与量の増加とともに組織中の放射能量も増えたが、放射能の分布のパターンは低用量グループと高用量グループでは類似しており、%AD はどのグループも血液中で最も高く、次いで筋肉、肝臓で高かった。組織中の%AD は雌よりも雄の方が高かった。

表 3. 組織中放射能の分布

組織	2 mg/kg				50 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	%AD ¹⁾	$\mu\text{g/g}^{2)}$	%AD ¹⁾	$\mu\text{g/g}^{2)}$	%AD ¹⁾	$\mu\text{g/g}^{2)}$	%AD ¹⁾	$\mu\text{g/g}^{2)}$
心臓	0.01	0.05	0.00	0.01	0.00	0.44	0.00	0.11
肺	0.02	0.08	0.01	0.03	0.01	0.75	0.00	0.24
腎臓	0.06	0.10	0.04	0.08	0.06	2.36	0.03	1.20
肝臓	0.27	0.09	0.07	0.02	0.13	0.97	0.03	0.31
脳	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.05
生殖腺	0.03	0.04	0.00	0.00	0.01	0.26	0.00	0.24
血液	0.99	0.21	0.24	0.06	0.40	2.18	0.14	0.89
脾臓	0.00	0.03	0.00	0.01	0.00	0.30	0.00	0.12
骨	0.11	0.02	0.02	0.00	0.03	0.19	0.01	0.04
筋肉	0.85	0.02	0.13	0.00	0.16	0.12	0.03	0.02
脂肪	0.10	0.02	0.01	0.00	0.01	0.05	0.00	0.02
カーカス	2.51	0.04	0.62	0.01	0.72	0.29	0.27	0.12
全組織 ³⁾	3.90	—	0.98	—	1.33	—	0.48	—

注：1) 投与量に対する割合 (%AD)、5 頭の平均値

2) 組織 1 g 当たりの μg 相当量 ($\mu\text{g-eq/g}$)、5 頭の平均値

3) 筋肉、骨および脂肪以外の全組織

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.2 ラットにおける吸収、排泄および組織中残留 (資料 No. M-1.2)

試験機関

報告書作成年 1995 年[GLP 対応]

試験目的： フラザスルフロンをラットに単回投与した場合の吸収、排泄および組織内分布を調べる。

標識化合物： フラザスルフロン

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

ロット番号： CP-1386

供試動物： ラット (Sprague-Dawley CrI:CD® BR VAF/Plus®)

雄；8 週令 体重 220～240 g

雌；8 週令 体重 149～211 g

各群供試ラット数； 雄 5 頭／群、 雌 5 頭／群

試験方法：

飼育管理；水および固形飼料は、自由に摂取させたが、検体投与前 16～20 時間および投与後 4 時間は絶食とした。温度 19～26℃、相対湿度 40～70%、明／暗周期 12 時間、換気は 1 時間当たり 10 回以上の条件で 5 日間以上馴化したのち、試験に供した。

投与溶液；0.75%メチルセルロース水溶液 (W/V)に検体を懸濁して調製した。

投与方法；雄 5 頭および雌 5 頭のラットを用い、標識検体を 2 および 50 mg/kg の用量で単回経口投与した。

尿、糞中排泄；尿は検体投与後、6、12、24 時間、以後 24 時間ごとに 168 時間まで経時的に採取した。糞は 12、24 時間、以後 24 時間ごとに 168 時間まで経時的に採取した。試料は、液体シンチレーション計測器 (LSC)を用いて放射能を測定し、尿および糞への排泄率を求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織内濃度；検体投与後 168 時間目にラットを屠殺し、組織を採取した。各試料は LSC を用いて放射能を測定し、組織内濃度および分布率を求めた。又、最終時間に、代謝ケージは水およびメタノールで洗浄し、その洗液を集めて LSC を用いて放射能を測定した。

試験結果：

投与放射能の回収率；ラットに投与した放射能の全回収率（尿、糞、組織、カーカスおよびケージ洗浄液の合計）は、雄、雌および低用量群、高用量群とも 98%以上であった。

表 1. 投与放射能の回収率（5 頭の平均、投与放射能に対する%）

	低用量 (2 mg/kg)		高用量 (50 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
尿	78.92±4.05	89.37±2.83	77.64±1.75	89.32±5.86
糞	18.14±3.36	8.65±1.47	23.93±1.54	8.87±1.28
組織*	2.06±1.29	0.17±0.15	0.76±0.60	0.21±0.13
ケージの洗浄液	0.67±0.20	0.57±0.46	0.55±0.21	0.34±0.21
合計	99.78±3.79	98.76±2.24	102.89±0.97	98.73±6.43

*採取した各組織（骨、筋肉、脂肪は含まず）+カーカス

尿、糞中排泄；検体投与後 168 時間までに、投与量に対して雄で 78%、雌で 89%が尿から排泄され、尿が主要排泄経路であることが示された。尿では検体投与後 48 時間までに全尿中排泄量の大部分が排泄された。糞では、検体投与後 168 時間までに、雄で約 20%、雌で約 9%が排泄された。尿中への排泄は、雌の方が雄より多く、糞では雄の方が多かった。又、投与量によって尿および糞中への排泄率の差は見られなかった。投与放射能の約 90%が排泄される時間は、2 mg/kg 投与群で雄が 96 時間、雌が 48 時間および 50 mg/kg 投与群で雄が 72 時間、雌が 48 時間であった。

表 2. 尿、糞中に排泄される放射能 投与に対する割合 (%AD)の累積

採取時期 (時間)	尿				糞			
	2 mg/kg		50 mg/kg		2 mg/kg		50 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0-6	3.53	4.43	7.57	11.73	2.65	1.47	5.87	2.54
6-12	16.66	29.35	33.66	50.24				
12-24	32.89	54.90	50.21	67.81	6.00	4.70	14.28	5.96
24-48	54.73	77.56	66.37	81.75	11.19	7.16	20.16	7.93
48-72	66.73	85.31	72.71	86.47	14.50	8.10	22.13	8.53
72-96	72.61	87.76	75.57	88.22	16.22	8.42	23.09	8.73
96-120	75.88	88.72	77.00	88.85	17.15	8.56	23.53	8.80
120-144	77.78	89.13	77.93	89.15	17.76	8.61	23.78	8.84
144-168	78.92	89.37	78.49	89.32	18.14	8.64	23.93	8.87

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織内濃度および分布率；検体投与後 168 時間目の体内に残った放射能は、広く組織に分布したが、量的にはわずかであった。投与量の増加にともなって、組織中の残留濃度は高くなったが、組織への分布パターンは投与量に関係なく類似していた。組織中の放射能濃度は、いずれのグループもほぼ血液で最も高く、次いで肝臓で高かった。又、組織中の放射能濃度は、雌よりも雄の方が高かった。

表 3. 組織中放射能の分布

組織	2 mg/kg				50 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	%AD ¹⁾	$\mu\text{g/g}^{2)}$	%AD ¹⁾	$\mu\text{g/g}^{2)}$	%AD ¹⁾	$\mu\text{g/g}^{2)}$	%AD ¹⁾	$\mu\text{g/g}^{2)}$
心臓	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.20	0.00	0.02
肺	0.01	0.05	0.00	0.00	0.00	0.44	0.00	0.07
腎臓	0.02	0.04	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00	0.04
肝臓	0.15	0.06	0.02	0.01	0.08	0.75	0.03	0.28
脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.04
生殖線	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00	0.01
血液	0.51	0.12	0.03	0.01	0.19	1.03	0.04	0.25
脾臓	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.07	0.00	0.02
骨	0.06	0.02	0.01	0.00	0.04	0.26	0.02	0.10
筋肉	0.42	0.01	0.05	0.00	0.15	0.11	0.04	0.03
脂肪	0.05	0.01	0.02	0.00	0.08	0.42	0.01	0.08
カーカス	1.36	0.03	0.12	0.00	0.48	0.19	0.14	0.06
全組織 ³⁾	2.06	—	0.17	—	0.76	—	0.21	—

注：1) 投与量に対する割合 (%AD)、5 頭の平均値

2) 組織 1 g 当たりの μg 相当量 ($\mu\text{g-eq/g}$)、5 頭の平均値

3) 筋肉、骨および脂肪以外の全組織

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.3 ラットの血液中における フラザスルフロンの薬物動態学的研究 (資料 No. M-1.3)

試験機関

報告書作成年 1995年 [GLP 対応]

試験目的： フラザスルフロンをラットに単回投与した場合の血液中の挙動を調べる。

標識化合物： フラザスルフロン

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： ラット(Sprague-Dawley CrI:CD® BR VAF/Plus®)

雄；8週令 体重 204～239 g

雌；8週令 体重 171～184 g

各群供試ラット数：雄 5頭/群、雌 5頭/群

試験方法：

飼育管理：水及び固型飼料は自由に摂取させ、5日間以上馴化したのち試験に供した。検体投与前 16～20時間及び投与後 4時間は絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 65～78° F (18～25℃)、相対湿度 40～70%および 12時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1時間当たり少なくとも 10回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液：¹⁴C 標識検体と非標識検体を混ぜ合わせ、溶媒を留去したのち、0.75% (w/v)メチルセルロース水溶液を加えて均一な分散液とした。投与溶液は、低用量および高用量投与用を夫々調製した。

投与方法：ラット体重 1 kg 当たり 10 mL の投与溶液を、ゾンデを用いて単回経口投与した。投与量は、低用量投与で約 2 mg/kg および高用量投与で約 50 mg/kg であった。

血液中濃度；検体を経口投与したのち、飼育ケージに収め、168 時間に亘って眼窩洞から経時的に血液を採取した。試料は液体シンチレーション計測器 (LSC)を用いて放射能を測定し、血液中の推移を調べた。

試験結果： フラザスルフロンを 2 mg/kg で単回経口投与した場合、血中の放射能濃度は雄、雌とも 30 分で最高に達した (雄で 7.34 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で 7.23 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)。次いで雄で 27 時間、雌で 19 時間の排出半減期 ($T_{1/2}$)で減少した。薬剤投与 168 時間後の血中濃度は、雄で最高血中濃度 (C_{max})の 1.6%、雌で 0.3%まで減少した。血中濃度曲線下面積 (AUC)は、雄および雌で夫々、304 および 189 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}\cdot\text{hr}$ であった。50 mg/kg 投与の場合には、血中の放射能濃度は、雄で 6 時間、雌で 4 時間で最高に達した (雄で 148.57 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で 141.40 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)。全期間を通じた $T_{1/2}$ は、雄および雌で夫々、36 および 34 時間であった。薬剤投与 168 時間後の血中濃度は、雄で C_{max} の 1.7%および雌で 0.5%まで減少した。AUC は雄および雌で夫々、4440 および 3080 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}\cdot\text{hr}$ であった。AUC は低用量および高用量投与とも、雌より雄の方が大きかった。放射能の排出は雌より雄の方が遅かった。投与量が増すにつれ、ピーク時間および $T_{1/2}$ は長くなり、又、 C_{max} および AUC は増加した。

表 1. 血液中の放射能濃度の経時的变化

経過時間 (hr)	血液中の濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)*			
	2 mg/kg 投与		50 mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌
0.5	7.34	7.23	88.71	90.16
1	6.68	6.89	113.40	127.12
2	6.78	6.79	131.19	140.11
4	6.96	7.18	142.82	141.40
6	6.94	6.65	148.57	134.61
8	6.79	5.99	122.94	111.36
16	5.57	4.08	82.68	65.28
24	4.49	2.81	56.53	42.22
48	2.11	0.89	25.74	11.54
72	1.15	0.37	14.64	5.27
96	0.65	0.16	8.53	2.78
120	0.39	0.08	5.53	1.70
144	0.20	0.03	3.60	0.99
168	0.12	0.03	2.59	0.68

*：数値は、5 頭のラットの平均値

表 2. 薬物動態学的パラメータのまとめ (平均値)

投与量	性	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}\cdot\text{hr}$)
2 mg/kg	雄	0.5	7.34	27	304
	雌	0.5	7.23	19	189
50 mg/kg	雄	6	148.57	36	4440
	雌	4	141.40	34	3080

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.4 ラットの血液中における フラザスルフロンの薬物動態学的研究 (資料 No. M-1.4)

試験機関

報告書作成年 1995 年 [GLP 対応]

試験目的： フラザスルフロンをラットに単回投与した場合の血液中の挙動を調べる。

標識化合物： フラザスルフロン

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： ラット(Sprague-Dawley CrI:CD® BR VAF/Plus®)

雄；8週令 体重 194～235 g

雌；8週令 体重 196～226 g

各群供試ラット数：雄 5頭/群、雌 5頭/群

試験方法：

飼育管理；水及び固型飼料は自由に摂取させ、5日間以上馴化したのち試験に供した。検体投与前 16～20 時間及び投与後 4 時間は絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 65～78° F (18～25℃)、相対湿度 40～70%および 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり少なくとも 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液；¹⁴C 標識検体と非標識検体を混ぜ合わせ、溶媒を留去したのち、0.75%メチルセルロース水溶液を加えて均一な分散液とした。投与溶液は、低用量および高用量投与用を夫々調製した。

投与方法；ラット体重 1 kg 当たり 10 mL の投与溶液を、ゾンデを用いて単回経口投与した。投与量は、低用量投与で約 2 mg/kg および高用量投与で約 50 mg/kg 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石原産業株式会社にある。

血液中濃度；検体を経口投与したのち、飼育ケージに収め、168 時間に亘って眼窩洞から経時的に血液を採取した。試料は液体シンチレーション計測器 (LSC)を用いて放射能を測定し、血液中の推移を調べた。

試験結果： フラザスフロンを 2 mg/kg で単回経口投与した場合、平均の最高血中濃度 (Cmax)は雄および雌で夫々、8.13 および 9.15 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。平均のピーク時間は雄で 4 時間、雌では 6 時間であった。血中濃度は、雄で 28 時間および雌で 17 時間の排出半減期で減少した。薬剤投与 168 時間後の血中濃度は、雄で Cmax の 1.6%、雌で 0.1%まで減少した。血中濃度曲線下面積 (AUC)は、雄および雌で夫々、361 および 259 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}\cdot\text{hr}$ であった。

50 mg/kg 投与の場合には、平均 Cmax は、雄および雌で夫々、142.60 および 169.30 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であり、薬剤投与後 2~4 時間で到達した。排出半減期は、雄で 26 時間、雌で 17 時間であった。薬剤投与 168 時間後の血中濃度は、雄で Cmax の 1.2%、雌で 0.2%まで減少した。AUC は、雄および雌で夫々、6630 および 5710 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}\cdot\text{hr}$ であった。

血液中の最高濃度および AUC は、低濃度投与より高濃度投与の方が非常に高かったが、ピーク時間および排出半減期は両投与の間で大きな相違は見られなかった。雄では雌に比べて放射能の排出は非常に遅かった。

表 1. 血液中の放射能濃度の経時的変化

経過時間 (hr)	血液中の濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)*			
	2 mg/kg 投与		50 mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌
0.5	7.86	8.84	131.85	165.04
1	7.53	8.25	137.93	165.69
2	7.38	8.57	142.60	162.03
4	8.13	9.06	138.92	169.30
6	8.05	9.15	135.22	148.01
8	7.38	8.12	128.66	118.94
16	6.39	6.12	108.77	110.75
24	5.29	4.41	104.89	108.34
48	2.73	1.14	57.87	45.10
72	1.38	0.39	23.93	11.02
96	0.82	0.16	11.83	3.93
120	0.46	0.06	6.86	1.47
144	0.24	0.03	3.70	0.62
168	0.13	0.01	1.80	0.30

*：数値は、5頭のラットの平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 薬物動態学的データのまとめ (平均値)

投与量	性	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}\cdot\text{hr}$)
2 mg/kg	雄	4	8.13	28	361
	雌	6	9.15	17	259
50 mg/kg	雄	2	142.60	26	6630
	雌	4	169.30	17	5710

表 3. フラザスルフロンの投与時の血液中放射能濃度の経時的変化
(資料 No. M-1.3 表 1 及び資料 No. M-1.4 表 1 の投与 8 時間後までの再掲。)

経過時間 (hr)	血液中の濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)							
	2mg/kg 投与				50mg/kg 投与			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.5	7.34	7.23	7.86	8.84	88.71	90.16	131.85	165.04
1	6.68	6.89	7.53	8.25	113.40	127.12	137.93	165.69
2	6.78	6.79	7.38	8.57	131.19	140.11	142.60	162.03
4	6.96	7.18	8.13	9.06	142.82	141.40	138.92	169.30
6	6.94	6.65	8.05	9.15	148.57	134.61	135.22	148.01
8	6.79	5.99	7.38	8.12	122.94	111.36	128.66	118.94

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.5 ラットへの反復投与による フラザスルフロンの分布および排泄 (資料 No. M-1.5)

試験機関

報告書作成年 1994年 [GLP 対応]

試験目的： フラザスルフロンをラットに反復投与した場合の吸収、排泄および組織内分布を調べる。

標識化合物： フラザスルフロン

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： ラット(Sprague-Dawley CrI:CD® BR VAF/Plus®)
雄；(実験開始時点) 5週令 体重 128～187 g
(標識検体投与時点) 7週令 体重 206～271 g
雌；(実験開始時点) 5週令 体重 111～154 g
(標識検体投与時点) 7週令 体重 126～185 g
各群供試ラット数：雄 5頭、雌 5頭

試験方法：

飼育管理；水および固型飼料は自由に摂取させ、8日間馴化したのち試験に供した。標識検体投与前 16～20 時間から投与後 4 時間は絶食とした。検体投与後、ラットは個々に代謝ケージに入れ、温度 65～78° F (18～25℃)、相対湿度 40～70%および 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物実験室は、1 時間当たり少なくとも 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液；非標識検体の投与液は、0.75% (W/V)メチルセルロースに懸濁させて調製した。標識検体の投与液は、アセトニトリルに溶かした非標識検体で標識検体を希釈したのち溶媒を留去し、0.75% (W/V)メチルセルロースに懸濁させて調製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与方法；雄5頭および雌5頭のラットを用い、非標識投与液を2 mg/10 mL/kgで1日1回、14日間経口投与したのち、標識投与液を2 mg/10 mL/kgで1回経口投与した。

尿、糞中排泄；標識検体投与後、168時間に亘って尿および糞を経時的に採取した。試料は液体シンチレーション計測器(LSC)を用いて放射能を測定し、尿および糞への排泄率を調べた。

体内分布；尿および糞を採取したラットを、標識検体投与後168時間目に屠殺し、血液、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、生殖腺、後脚の筋肉、腸間膜の脂肪、脳および骨を採取した。又、ラットを取り除いた代謝ケージは水およびメタノールで洗浄し、その洗液を集めた。ラットの各組織、残ったカーカスおよびケージ洗液はLSCを用いて放射能を測定した。

試験結果：

投与放射能の回収率；ラットに投与した放射能の全回収率(尿、糞、組織、カーカスおよびケージ洗液の合計)は、全ラットで投与放射能の94.20~106.41%の範囲にあった。平均の回収率は、雄で100.06%、雌で101.70%であった。

表1. 投与放射能の回収率(5頭の平均。投与放射能に対する%)

性	尿	ケージ洗液	糞	組織*	合計
雄	73.58	0.85	22.78	2.85	100.06
雌	90.02	1.41	9.75	0.52	101.70

*採取した各組織(骨、筋肉、脂肪は含まず)+カーカス

尿中排泄；検体投与後168時間までに、投与量に対して雄で平均73.58%、雌で90.02%が尿から排泄され、尿が主要排泄経路であることを示した。雌では検体投与後48時間以内に全尿中排泄量の約80%が排泄されたのに対し、雄では同量が排泄されるのに72時間かかった。尿排泄において雄より雌の方が速かったことは、雌雄間でSL-160の代謝に相違があることを示唆した。

表2. 尿中排泄(5頭の平均。投与量に対する%)

採取時期 (時間)	雄		雌	
	各採取時期の値	累積値	各採取時期の値	累積値
0-6	3.65	3.65	4.96	4.96
6-12	11.43	15.08	27.12	32.07
12-24	14.99	30.07	21.58	53.66
24-48	18.18	48.25	20.87	74.53
48-72	11.32	59.58	8.97	83.50
72-96	6.63	66.21	3.64	87.14
96-120	3.93	70.14	1.71	88.85
120-144	2.14	72.28	0.70	89.55
144-168	1.30	73.58	0.47	90.02
合計	73.58		90.02	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

糞中排泄；検体投与後 168 時間までに、投与量に対して雄で平均 22.78%、雌で 9.75%が糞から排泄された。雌では、検体投与後 48 時間以内に全糞中排泄量の 80%が排泄されたが、雄では同量が排泄されるのに 72 時間かかった。尿排泄と同じく糞排泄でも、雄より雌の方が速かった。投与放射能の約 90%が排泄される時間は雄が 120 時間、雌が 72 時間であった。

表 3. 糞中排泄 (5 頭の平均。投与量に対する%)

採取時期 (時間)	雄		雌	
	各採取時期の値	累積値	各採取時期の値	累積値
0-12	2.28	2.28	2.46	2.46
12-24	5.91	8.20	2.63	5.08
24-28	6.86	15.06	2.67	7.75
48-72	3.43	18.49	1.07	8.82
72-96	2.20	20.69	0.40	9.22
96-120	1.12	21.80	0.37	9.59
120-144	0.59	22.40	0.11	9.70
144-168	0.39	22.78	0.05	9.75
合計	22.78		9.75	

組織中分布；検体投与後 168 時間目にラットを屠殺した時点で体内に残存した放射能は少なく、雄の平均で投与量の 2.85%、雌の平均で 0.52%であった。放射能は、分析したほとんどの組織中に低レベルで分布した。血液中の放射能濃度は、雄および雌で夫々 0.19 および 0.04 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。腎臓中の濃度は、雄雌とも血液中のそれと同程度であった。他の組織中濃度は、雄雌とも血液中より低かった。全ての組織中濃度は、雄より雌の方がわずかに低かった。

表 4. 組織中分布 (5 頭の平均)

組織	雄		雌	
	投与量に対する%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)	投与量に対する%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)
心臓	0.01	0.04	0.00	0.00
肺	0.02	0.09	0.00	0.02
腎臓	0.13	0.28	0.02	0.05
肝臓	0.23	0.10	0.04	0.01
脳	0.00	0.01	0.00	0.00
生殖腺	0.02	0.03	0.00	0.00
血液	0.74	0.19	0.16	0.04
脾臓	0.00	0.03	0.00	0.01
骨	0.07	0.02	0.01	0.00
筋肉	0.45	0.01	0.03	0.00
脂肪	0.03	0.01	0.02	0.00
カーカス	1.70	0.03	0.30	0.01
組織の合計*	2.85	—	0.52	—

*：採取した各組織 (骨、筋肉、脂肪は含まず)+カーカス

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

単回投与および反復投与の比較；今回実施した 2 mg/kg で反復投与した結果を、2 mg/kg で単回投与した試験（資料 No. M-1.1）と比較した。その結果、投与放射能の全回収率、尿および糞の排泄率、および組織中分布にほとんど差は無かった。これらの結果は、フラザスルフロンの排泄が、薬剤を投与した後も迅速で且つ完全に行われることを示している。

表 5. 投与放射能の回収率（5 頭の平均。投与放射能に対する%）

試料	雄		雌	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
尿	74.51	73.58	93.18	90.02
ケージ洗液	1.06	0.85	1.21	1.41
糞	21.13	22.78	10.13	9.75
組織*	3.90	2.85	0.98	0.52
合計	100.61	100.06	105.49	101.70

*：採取した各組織（骨、筋肉、脂肪は含まず）+カーカス

表 6. 尿および糞中排泄（5 頭の平均。投与量に対する%。累積値で表示）

採取時期 (時間)	尿				糞			
	雄		雌		雄		雌	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
0-6	3.13	3.65	4.62	4.96	2.08	2.28	1.61	2.46
6-12	15.98	15.08	29.68	32.07				
12-24	27.28	30.07	47.37	53.66	6.33	8.20	4.32	5.08
24-48	47.37	48.25	73.76	74.53	12.15	15.06	7.30	7.75
48-72	58.70	59.58	84.74	83.50	15.86	18.49	8.80	8.82
72-96	65.94	66.21	89.84	87.14	18.04	20.69	9.39	9.22
96-120	70.21	70.14	91.77	88.85	19.36	21.80	9.62	9.59
120-144	72.88	72.28	92.69	89.55	20.13	22.40	9.73	9.70
144-168	74.51	73.58	93.18	90.02	21.13	22.78	10.13	9.75

表 7. 組織中分布（5 頭の平均。μg-eq/g 表示）

組織	雄		雌	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
心臓	0.05	0.04	0.01	0.00
肺	0.08	0.09	0.03	0.02
腎臓	0.10	0.28	0.08	0.05
肝臓	0.09	0.10	0.02	0.01
脳	0.01	0.01	0.00	0.00
生殖腺	0.04	0.03	0.00	0.00
血液	0.21	0.19	0.06	0.04
脾臓	0.03	0.03	0.01	0.01
カーカス	0.04	0.03	0.01	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石原産業株式会社にある。

9.1.6 ラットへの反復投与による フラザスルフロンの分布および排泄 (資料 No. M-1.6)

試験機関

報告書作成年 1995年 [GLP 対応]

試験目的： フラザスルフロンをラットに反復投与した場合の吸収、排泄および組織内分布を調べる。

標識化合物： フラザスルフロン

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： ラット(Sprague-Dawley CrI:CD® BR VAF/Plus®)
雄；(標識検体投与時点) 8週令 体重 243~300 g
雌；(標識検体投与時点) 8週令 体重 176~201 g
各群供試ラット数：雄 5頭、雌 5頭

試験方法：

飼育管理；水および固型飼料は自由に摂取させ、6日間馴化したのち試験に供した。標識検体投与前 16~20 時間から投与後 4 時間は絶食とした。検体投与後、ラットは個々に代謝ケージに入れ、温度 65~78° F (18~25°C)、相対湿度 40~70%および 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物実験室は、1 時間当たり少なくとも 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液；非標識検体の投与液は、0.75% (W/V)メチルセルロースに懸濁させて調製した。標識検体の投与液は、アセトニトリルに溶かした非標識検体で標識検体を希釈したのち溶媒を留去し、0.75% (W/V)メチルセルロースに懸濁させて調製した。

投与方法；雄 5 頭および雌 5 頭のラットを用い、非標識投与液を 2 mg/10 mL/kg で 1 日 1 回、14 日間経口投与したのち、標識投与液を 2 mg/10 mL/kg で 1 回経口投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿、糞中排泄；標識検体投与後、168 時間に亘って尿および糞を経時的に採取した。試料は液体シンチレーション計測器 (LSC)を用いて放射能を測定し、尿および糞への排泄率を調べた。

体内分布；尿および糞を採取したラットを、標識検体投与後 168 時間目に屠殺し、血液、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、生殖腺、後脚の筋肉、腸間膜の脂肪、脳および骨を採取した。又、ラットを取り除いた代謝ケージは水およびメタノールで洗浄し、その洗液を集めた。ラットの各組織、残ったカーカスおよびケージ洗液は LSC を用いて放射能を測定した。

試験結果：

投与放射能の回収率；ラットに投与した放射能の全回収率（尿、糞、組織、カーカスおよびケージ洗液の合計）は、全ラットで投与放射能の 96.63～103.22%の範囲にあった。平均の回収率は、雄で 98.91%、雌で 101.01%であった。

表 1. 投与放射能の回収率 (5 頭の平均。投与放射能に対する%)

性	尿	ケージ洗液	糞	組織*	合計
雄	73.23	1.13	22.93	1.61	98.91
雌	91.17	0.55	9.01	0.29	101.01

*：採取した各組織（骨、筋肉、脂肪は含まず）+カーカス

尿中排泄；標識検体投与後 168 時間までに、投与量に対して雄で平均 73.23%、雌で 91.17%が尿から排泄され、尿が主要排泄経路であることを示した。雌では検体投与後 48 時間以内に全尿中排泄量の 90%が排泄されたのに対し、雄では同量が排泄されるのに 96 時間かかった。尿排泄において雄より雌の方が速かったことは、雌雄間で SL-160 の代謝に相違があることを示唆した。

表 2. 尿中排泄 (5 頭の平均。投与量に対する%)

採取時期 (時間)	雄		雌	
	各採取時期の値	累積値	各採取時期の値	累積値
0-6	4.76	4.76	9.32	9.32
6-12	12.80	17.57	26.64	35.96
12-24	15.29	32.86	27.62	63.58
24-48	19.49	52.35	19.46	83.04
48-72	10.21	62.56	5.35	88.39
72-96	5.30	67.86	1.77	90.17
96-120	2.84	70.69	0.58	90.74
120-144	1.67	72.36	0.26	91.01
144-168	0.87	73.23	0.16	91.17
合計	73.23		91.17	

糞中排泄；標識検体投与後 168 時間までに、投与量に対して雄で平均 22.93%、雌で 9.01%が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

糞から排泄された。雌では検体投与後 48 時間以内に全糞中排泄量の 90%が排泄されたが、雄では同量が排泄されるのに 96 時間かかった。尿排泄と同じく糞排泄でも、雄より雌の方が速かった。投与放射能の約 90%が排泄される時間は雄で 96 時間、雌で 48 時間であった。

表 3. 糞中排泄 (5 頭の平均。投与量に対する%)

採取時期 (時間)	雄		雌	
	各採取時期の値	累積値	各採取時期の値	累積値
0-12	3.50	3.50	3.05	3.05
12-24	6.01	9.50	3.84	5.67
24-48	6.16	15.66	2.39	8.06
48-72	3.22	18.88	0.57	8.64
72-96	2.04	20.92	0.20	8.83
96-120	1.12	22.04	0.09	8.93
120-144	0.58	22.61	0.04	8.97
144-168	0.32	22.93	0.04	9.01
合計	22.93		9.01	

組織中分布；標識検体投与後 168 時間目にラットを屠殺した時点で体内に残存した放射能は少なく、雄の平均で投与量の 1.61%、雌の平均で 0.29%であった。放射能は、分析したほとんどの組織中に低レベルで分布した。血液中の放射能濃度は、雄および雌で夫々0.09 および 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。肝臓中の濃度は、雄雌とも血液中のそれと同程度であった。他の組織中濃度は、雄雌とも血液中より低かった。全ての組織中濃度は、雄より雌の方がわずかに低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 組織中分布 (5 頭の平均)

組織	雄		雌	
	投与量に対する%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	投与量に対する%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)
心臓	0.01	0.03	0.00	0.00
肺	0.01	0.04	0.00	0.00
腎臓	0.02	0.03	0.00	0.01
肝臓	0.14	0.05	0.04	0.02
脳	0.00	0.01	0.00	0.00
生殖腺	0.01	0.02	0.00	0.00
血液	0.35	0.09	0.02	0.01
脾臓	0.00	0.01	0.00	0.00
骨	0.07	0.02	0.02	0.01
筋肉	0.37	0.01	0.10	0.00
脂肪	0.02	0.00	0.00	0.00
カーカス	1.08	0.02	0.23	0.00
組織の合計*	1.61	—	0.29	—

*: 採取した各組織 (骨、筋肉、脂肪は含まず)+カーカス

単回投与および反復投与の比較; 今回実施した 2 mg/kg で反復投与した結果を、2 mg/kg で単回投与した試験 (資料 No. M-1.2) と比較した。その結果、投与放射能の全回収率、尿および糞の排泄率、および組織中分布にほとんど差は無かった。これらの結果は、フラザスルフロンの排泄が、薬剤を投与した後も迅速で且つ完全に行われることを示している。

表 5. 投与放射能の回収率 (5 頭の平均。投与放射能に対する%)

試料	雄		雌	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
尿	78.92	73.23	89.37	91.17
ケージ洗液	0.67	1.13	0.57	0.55
糞	18.14	22.93	8.65	9.01
組織*	2.06	1.61	0.17	0.29
合計	99.78	98.91	98.76	101.01

*: 採取した各組織 (骨、筋肉、脂肪は含まず)+カーカス

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6. 尿および糞中排泄 (5 頭の平均。投与量に対する%。累積値で表示)

採取時期 (時間)	尿				糞			
	雄		雌		雄		雌	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
0-6	3.53	4.76	4.43	9.32	2.65	3.50	1.47	3.05
6-12	16.66	17.57	29.35	35.96				
12-24	32.89	32.86	54.90	63.58	6.00	9.50	4.71	5.67
24-48	54.73	52.35	77.56	83.04	11.19	15.66	7.18	8.06
48-72	66.73	62.56	85.31	88.39	14.50	18.88	8.11	8.64
72-96	72.61	67.86	87.76	90.17	16.22	20.92	8.43	8.83
96-120	75.88	70.69	88.72	90.74	17.15	22.04	8.57	8.93
120-144	77.78	72.36	89.13	91.01	17.76	22.61	8.62	8.97
144-168	78.92	73.23	89.37	91.17	18.14	22.93	8.65	9.01

表 7. 組織中分布 (5 頭の平均。μg-eq/g 表示)

組織	雄		雌	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
心臓	0.03	0.03	0.00	0.00
肺	0.05	0.04	0.00	0.00
腎臓	0.04	0.03	0.00	0.01
肝臓	0.06	0.05	0.01	0.02
脳	0.00	0.01	0.00	0.00
生殖腺	0.02	0.02	0.00	0.00
血液	0.12	0.09	0.01	0.01
脾臓	0.01	0.01	0.00	0.00
骨	0.02	0.02	0.00	0.01
筋肉	0.01	0.01	0.00	0.00
脂肪	0.01	0.00	0.00	0.00
カーカス	0.03	0.02	0.00	0.00

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.7 Sprague-Dawley ラットへの フラザスルフロン経口投与における胆汁排泄
(資料 No. M-1.7)

試験機関

報告書作成年 1995 年 [GLP 対応]

試験目的： フラザスルフロンをラットに単回投与した場合の胆汁排泄を調べる。

標識化合物： フラザスルフロン

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： ラット(Sprague-Dawley Crl:CD® BR VAF/Plus®)

雄；11 週令 体重 296～333 g 各群ラット供試数 4 頭

雌；11 週令 体重 204～245 g 各群ラット供試数 4 頭

試験方法：

飼育管理；水および飼料は自由に摂取させ、温度 65～78° F (18～25℃)、湿度 40～70%の条件で 5 日間以上馴化したのち、カニキュレ処置を行った。薬剤投与前の術後の回復期間を、雄で 1.5～2 週間、雌で 3 週間置いた。投与 16～20 時間前から投与 4 時間までは絶食とした。又、照明／暗黒サイクルは 12 時間毎に行った。

投与溶液；¹⁴C 標識検体に非標識検体を混ぜ、そこに 0.75%メチルセルロース水溶液を加え、充分すりつぶして均質な懸濁液を調製した。

投与方法；胆管および十二指腸カニキュレ処置後、ラット体重 1 kg 当たり 10 mL の投与液を単回経口投与した。投与レベルとして約 2 mg/kg と 50 mg/kg を雌雄のラットに各々投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試料採取：薬剤投与後、胆汁、尿および糞を48時間に亘り経時的に採取し、液体シンチレーション計測器（以下LSCと略記）を用いて放射能を測定し、各排泄率を調べた。又、薬剤投与48時間後にラットを屠殺し、血液およびカーカスを採取し、燃焼後LSCを用いて血中の放射能およびカーカス中の残存放射能を測定した。更に飼育ケージを水およびメタノールで洗浄し、その洗浄液の放射能をLSCで測定した。

試験結果：

胆汁への排泄；2 mg/kg 投与区で雄、雌共胆汁への排泄量は、投与量の約10%であった。50 mg/kg 投与区では、雄で17%、雌で10%であった。胆汁への排泄においては、投与レベル間および雌雄間での差は大きなものではなかった。

尿中への排泄；尿中への排泄量は、雄で2および50 mg/kg 投与区共に投与量の約30%であるのに対し、雌では2 mg/kg 投与区で約43%、50 mg/kg 投与区で約63%であった。尿中への排泄は、雄より雌の方が多くなる傾向であった。

糞および消化管中の放射能；雄の50 mg/kg 投与区の2例を除き、糞および消化管中の放射能は、投与量の5%未満であった。

組織中の残留放射能；組織中の残留放射能は、投与量の11～53%の範囲であった。

物質収支；物質収支は、投与量の $100.29 \pm 3.72\%$ と良好な結果であった。

吸収率；吸収率は86～94%であった。

表1. 投与量（平均±S.D.、4頭の平均）

投与レベル	性	体重 (g)	mg/kg	μ Ci/kg	mL/kg
2 mg/kg 区	雄	306±10	2.0±0.1	54.5±4.3	9.0±0.5
2 mg/kg 区	雌	223±14	2.0±0.1	60.4±1.6	10.4±0.3
50 mg/kg 区	雄	326±6	45.8±1.7	51.8±4.1	9.4±0.2
50 mg/kg 区	雌	230±15	54.0±1.2	58.8±1.3	9.8±0.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 物質収支の概要 (投与量に対する百分率%, 平均±S.D., 4頭の平均)

経過時間 (hr)	2 mg/kg 投与区		50 mg/kg 投与区		
	雄	雌	雄	雌	
胆汁	0-2	0.82±0.51	0.21±0.21	1.03±1.73	0.32±0.24
	0-4	1.42±0.85	1.06±0.90	1.67±2.40	1.75±1.01
	0-6	2.50±1.23	1.69±1.66	3.15±3.54	3.26±1.91
	0-12	4.17±1.52	3.12±3.26	6.36±6.07	5.72±3.10
	0-24	6.66±1.54	5.18±5.13	10.07±7.69	7.45±4.23
	0-48	9.89±1.69	9.17±8.54	16.66±7.90	9.82±4.44
尿	0-6	4.27±2.01	6.92±2.18	6.13±2.76	12.31±6.20
	0-12	12.10±2.33	17.13±6.00	11.88±4.52	30.97±6.75
	0-24	17.96±4.63	27.61±11.18	19.25±7.34	46.36±8.57
	0-48	31.38±5.43	42.98±15.98	30.02±5.39	63.02±3.94
ケージ洗浄液	3.66±1.25	3.89±1.19	2.41±1.15	3.63±2.49	
血液	12.51±1.14	10.92±2.36	8.84±1.35	4.63±1.81	
カーカス	36.31±1.71	25.85±6.15	28.21±3.98	11.70±4.12	
吸収量	93.75±5.23	92.81±0.96	86.13±14.36	92.79±3.90	
糞	0-12	0.28±0.45	0.65±0.67	0.23±0.08	0.96±1.04
	0-24	1.64±0.47	2.20±0.78	1.86±0.78	2.18±1.01
	0-48	3.47±0.73	3.26±0.63	2.57±1.50	3.04±1.02
消化管	4.30±0.66	3.67±1.12	13.24±15.41	2.15±1.15	
非吸収量	7.77±0.88	6.93±0.82	15.81±13.99	5.19±1.29	
合計	101.52±4.50	99.73±1.69	101.94±3.51	97.97±4.56	

胆汁、尿、糞の数値は採取時間までの累積値で表示

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.8 Sprague-Dawley ラットへの フラザスルフロンの経口投与における胆汁排泄
(資料 No. M-1.8)

試験機関

報告書作成年 1995 年 [GLP 対応]

試験目的： フラザスルフロンをラットに単回投与した場合の胆汁排泄を調べる。

標識化合物： フラザスルフロンの

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： ラット(Sprague-Dawley Crl:CD® BR VAF/Plus®)

雄；11 週令 体重 268～421 g 各群供試ラット数 4 頭

雌；11 週令 体重 189～267 g 各群供試ラット数 4 頭

試験方法：

飼育管理；水および飼料は自由に摂取させ、温度 65-78° F (18～25℃)、湿度 40～70%の条件で 5 日間以上馴化したのち、カニューレ処置を行った。薬剤投与前の術後の回復期間を、雌雄共約 2 週間置いた。投与 16～20 時間前から投与 4 時間までは絶食とした。又、照明/暗黒サイクルは 12 時間毎に行った。

投与溶液；¹⁴C 標識検体に非標識体を混ぜ、そこに 0.75%メチルセルロース水溶液を加え、充分すりつぶして均質な懸濁液を調製した。

投与方法；胆管および十二指腸カニューレ処置後、ラット体重 1 kg 当り 10 mL の投与液を単回経口投与した。投与レベルとして約 2 mg/kg と 50 mg/kg を雌雄のラットに各々投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試料採取；薬剤投与後、胆汁、尿および糞を48時間に亘り経時的に採取し、液体シンチレーション計測器（以下LSCと略記）を用いて放射能を測定し、各排泄率を調べた。又、薬剤投与48時間後にラットを屠殺し、血液およびカーカスを採取し、燃焼後LSCを用いて血中の放射能およびカーカス中の残存放射能を測定した。更に飼育ケージを水およびメタノールで洗浄し、その洗浄液の放射能をLSCで測定した。

試験結果：

胆汁への排泄；2 mg/kg 投与区で雄および雌の胆汁への排泄量は、投与量の約17%および8%であった。50 mg/kg 投与区では、雄で14%、雌で11%であった。胆汁への排泄量は、雄のラットの方が、雌よりも若干多くなる傾向であった。

尿中への排泄；尿中への排泄量は、投与量の35～52%であり、雌雄間および投与レベル間での差は、統計学上有為性を持たなかった。

糞および消化管中の放射能；雄の50 mg/kg 投与区の2例を除き、糞および消化管中の放射能は、それぞれ投与量の6%未満および8%未満であった。

組織中の残留放射能；組織中の残留放射能は、投与量の17～53%の範囲であった。

物質収支；物質収支は、投与量の $102.36 \pm 4.33\%$ (96.43～110.79%)と良好な結果であった。

吸収率；吸収率は84～98%であった。

表1. 薬剤投与量 (平均±S.D.)

投与レベル	性	体重 (g)	mg/kg	μ Ci/kg	mL/kg
2 mg/kg 区	雄	371±63	1.9±0.1	43.0±0.1	7.3±0.1
2 mg/kg 区	雌	232±36	2.0±0.1	47.5±5.9	7.9±0.8
50mg/kg 区	雄	286±18	50.1±1.1	55.5±1.1	8.8±0.2
50mg/kg 区	雌	201±10	51.2±0.8	56.8±0.9	9.0±0.2

2 mg/kg 投与区雄は3頭の平均値、他は4頭の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 物質収支の概要 (投与量に対する百分率%, 平均±S.D.)

経過時間 (hr)	2 mg/kg 投与区		50 mg/kg 投与区		
	雄	雌	雄	雌	
胆汁	0-2	1.05±0.58	0.34±0.26	0.87±0.76	0.85±0.50
	2-4	1.10±0.89	0.92±0.55	0.83±0.54	0.92±0.59
	4-6	1.01±0.64	0.69±0.26	1.05±0.93	0.98±0.45
	6-12	3.39±1.38	1.56±0.56	1.81±0.62	2.19±0.88
	12-24	4.32±2.58	1.74±0.50	3.19±0.92	2.79±1.45
	24-48	6.12±1.31	3.19±0.69	5.79±2.23	3.20±2.74
小計	16.99±6.38	8.43±1.83	13.53±4.99	10.93±5.32	
尿	0-6	0.32±0.20	7.20±5.57	8.85±1.69	15.67±9.09
	6-12	12.39±2.00	12.22±1.43	8.95±5.52	14.31±7.17
	12-24	9.25±2.42	9.06±2.00	8.86±3.20	10.93±4.29
	24-48	12.66±4.76	13.77±4.20	10.87±2.61	11.46±5.56
小計	34.62±8.78	42.25±9.77	37.51±10.84	52.37±18.86	
ケージ洗浄液	3.65±1.46	4.94±3.49	3.13±1.05	4.65±0.59	
血液	10.43±2.12	11.46±5.11	7.03±0.68	6.23±2.74	
カーカス	32.82±9.13	28.27±6.66	23.00±2.40	18.34±9.52	
吸収量	98.52±4.19	95.35±3.64	84.20±8.43	92.51±2.53	
糞	0-12	0.04±0.06	0.31±0.51	0.01±0.01	0.20±0.16
	12-24	2.61±0.82	1.80±0.69	0.94±1.02	1.52±0.12
	24-48	1.71±0.73	1.08±0.40	1.91±0.56	1.32±1.07
小計	4.35±1.36	3.19±0.37	2.62±1.45	2.66±0.79	
消化管	4.19±2.01	4.17±1.64	15.29±11.01	3.59±2.13	
非吸収量	8.54±1.45	7.36±1.89	17.91±10.54	6.25±2.50	
合計	107.06±3.31	102.70±3.31	102.11±5.36	98.76±1.00	

2 mg/kg 投与区雄は 3 頭の平均値、他は 4 頭の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.9 ラットにおける代謝試験（吸収、排泄、血中濃度、組織分布、代謝物分析）（資料 No. M-1.9）

試験機関

報告書作成年 1989 年

試験目的： ラットに フラザスルフロンを経口投与し、吸収、分布、排泄についての知見を得る。また、尿、糞、胆汁および血液中の代謝物を検索して、ラット体内での代謝経路を調べる。投与は単回投与の他、反復投与も行って比較する。

標識化合物： フラザスルフロン

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： SD 系 SPF ラット 雄；7～8 週令 体重 248～280g
雌；7～8 週令 体重 175～199 g

上記ラットを以下の試験に供した。

試験項目	投与量 (mg/kg)	各群供試ラット匹数
(単回経口投与)		
尿、糞中排泄率	2、50	雄 5、雌 5
血液中濃度	2、50	雄 5、雌 5
胆汁中排泄	2、50	雄 5 (2mg/kg)、雄 3 (50mg/kg)
組織内分布	2	雄 5、雌 5
全身オートラジオグラフィ	2	雄 1、雌 1
(反復経口投与)		
尿、糞中排泄率	非標識検体 2×20 回 ¹⁴ C 標識検体 2×1 回	雄 5
血液中濃度		雄 5
組織内分布		雄 5
全身オートラジオグラフィ		雄 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石原産業株式会社にある。

供試試料： 代謝物同定のために、以下の様な試料および動物を用いた。

投与方法	試料	各群供試ラット匹数
単回経口投与		
¹⁴ C 標識検体 2 mg/kg	血漿 4、24、48 時間	雄 5、雌 5
	尿 0～48 時間	雄 5、雌 5
	糞 0～48 時間	雄 5、雌 5
	胆汁 0～48 時間	雄 5
反復経口投与		
非標識検体 2 mg/kg×20 ¹⁴ C 標識検体 2 mg/kg×1	血漿 4、24、48 時間	雄 5
	尿 0～48 時間	雄 5
	糞 0～48 時間	雄 5

試験方法：

飼育管理：動物には水および固型飼料を自由に摂取させ、室温 23±2℃、湿度 55±10%の条件で 1 週間以上、馴化したのち試験に供した。単回投与の場合、投与前一晩絶食し、投与後 4 時間目より給餌を行った。反復投与の場合には、非標識検体投与（20 日間）時は絶食処置を施さず、¹⁴C 標識検体投与時のみ投与前一晩絶食し、投与後 4 時間目より給餌を行った。

投与方法：

単回投与：¹⁴C 標識検体に非標識検体を加えて所定の比放射能にしたのちコーンオイルに懸濁し、2 mg/2 mL/kg および 50 mg/2 mL/kg を、ゾンデを用いて経口投与した。

反復投与：非標識検体をコーンオイルに懸濁し、2 mg/2 mL/kg で 1 日 1 回、所定時間に 20 日間経口投与したのち、最終投与後 24 時間に ¹⁴C 標識検体のコーンオイル懸濁液を 2 mg/2 mL/kg 経口投与した。

尿糞中排泄：検体を経口投与したのち代謝ケージに収め、薬剤投与後 7 日間に亘り、経時的に尿糞を採取し、LSC を用いて放射能を測定して排泄率を調べた。7 日後にラットを屠殺し、ラット体内の放射能を測定して体内残存率も求めた。

血中濃度：検体を経口投与したのち、飼育ケージに収め、経時的に尾静脈より 7 日間に亘り血液を採取した。試料は LSC で放射能を測定して血液中濃度の推移を求めた。

胆汁排泄：雄ラットの総胆管にポリエチレンチューブを挿入して胆汁が採取できるように処置してボールマンケージに収めた。検体を経口投与後 2 日間に亘り経時的に胆汁、尿、糞を採取した。試料は LSC で放射能を測定して排泄率を調べた。2 日後にラットを屠殺し、消化管内容物と、それ以外のカーカスに分け、夫々の放射能を測定して体内残存率を求めた。

組織内分布：検体を経口投与後飼育ケージに収め、薬剤投与後 7 日間に亘り経時的に屠殺して、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、脊髄、眼球、ハーダー腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、骨格筋(大腿部より採取)、白色脂肪(腎周辺より採取)、褐色脂肪、腸間膜リンパ節、骨髄、皮膚、胃、小腸、大腸、および雄ラットでは、精巣、前立腺、精巣上体を、雌ラットでは卵巣、子宮を採取した。各試料はLSCを用いて放射能を測定して組織内濃度および分布率を調べた。

全身オートラジオグラフィー：検体を経口投与したのち飼育ケージに収め、7日間に亘り経時的に屠殺して凍結し、切片を作成した。試料はX線フィルムを密着させ、全身オートラジオグラムを作製した。

試験結果：

尿糞中排泄；雄ラットに検体を2 mg/kg 投与した場合、1日以内に投与量のほぼ1/2が尿・糞から排泄され、7日後までには投与量のほぼ98%が尿・糞中に排泄された。尿では、7日後までに72%、糞へは26%が排泄され、尿が主要な排泄経路であった。50 mg/kg 投与群も、ほぼ同様な結果であったが、尿への排泄が若干速く、7日後には尿への排泄が約3%多く、糞中へは約7%少なかった。雌ラットでは、2および50 mg/kg 投与とも、7日後の尿・糞への排泄は雄とほぼ同じ程度であり、主要な排泄経路は尿であった。しかし、7日後の尿中への排泄は雄に比べて9~12%多く、糞中への排泄は8~14%少なかった。一方、雄ラットへの反復投与では、単回投与とほぼ同様の結果であり、投与後7日までの尿および糞中総排泄率は投与量の96.9%であった。7日後の体内残存率は2.1%であった。雄ラットの2 mg/kg 単回投与と比べると、尿中への排泄が速く、7日後では尿中への排泄が5.9%多く、糞中への排泄が7.4%少なかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. フラザスルフロンの反復投与による尿糞中排泄；雄ラットにおける累積値
(表示は投与量%。5匹の平均値)

経過時間	尿	糞	合計
0・4 時間	2.6	—	—
8	10.0	—	—
24	37.3	6.4	43.7
48	58.5	12.5	71.0
72	68.0	15.3	83.4
96	72.8	16.9	89.7
120	75.7	18.0	93.7
144	77.2	18.5	95.7
168	78.0	18.8	96.9

168 時間 (7 日)後における体内残存率 2.1%

—：分析せず

血液中濃度；雄ラットに検体を 2 mg/kg 投与した場合、投与 4 時間後に最高濃度 (7.92 μ g/mL) を示し、7 日後には最高濃度の 2%に減少した。半減期は 28.7 時間、AUC は 321 μ g·hr/mL であった。50 mg/kg 投与では投与 2 時間後に最高濃度 (148.41 μ g/mL) を示し、7 日後には最高濃度の 1%に減少した。半減期は 24.1 時間、AUC は 4792 μ g·hr/mL であった。雌ラットでは 2 mg/kg および 50 mg/kg 投与とも雄ラットとほぼ同様な結果であったが、消失は雄ラットより速い傾向を示した。一方、雄ラットへの反復投与では、単回投与とほぼ同様な結果であったが、血中の最高濃度が若干低く、消失もやや速い傾向を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. フラザスルフロンの血液中濃度 (表示は $\mu\text{g/mL}$ 。5 匹の平均値)

経過時間	単 回 投 与				反復投与
	雄		雌		雄
	2 mg/kg	50 mg/kg	2 mg/kg	50 mg/kg	
15 分	6.20	65.66	5.68	79.38	2.49
30	7.27	117.58	7.68	115.99	2.60
1 時間	7.33	140.14	7.91	144.67	3.75
2	7.73	148.41	8.18	148.09	5.22
4	7.92	143.54	8.42	144.84	6.62
6	7.86	146.21	8.22	141.72	6.45
8	7.40	130.17	7.99	109.57	6.48
24	4.22	61.17	3.43	32.41	4.17
48	2.13	29.72	1.31	11.08	1.96
72	1.25	14.70	0.55	4.23	0.89
96	0.73	7.69	0.28	1.82	0.46
120	0.42	4.19	0.16	0.96	0.22
144	0.26	2.55	0.09	0.77	0.12
168	0.16	1.44	0.05	0.51	0.07
半減期(時間)	28.7 (4-168 時間)	24.1 (2-168 時間)	21.6 (4-168 時間)	18.8 (2-168 時間)	24.1 (4-168 時間)
AUC(0-168 時間) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	321	4792	254	3060	269

胆汁中排泄；雄ラットに検体を 2 mg/kg 投与した場合、胆汁中に投与後 48 時間までに 16.8% が排泄された。同時に採取した尿および糞中には投与後 48 時間までに夫々 23.7%、1.8% が排泄された。又、この時点の消化管内容物およびカーカスには夫々、2.7%、54.9% が認められた。一方、50 mg/kg 投与では、2 mg/kg 投与に比べて投与後 12 時間までの胆汁および尿中への排泄速度が速く、かつ 48 時間までにいずれも約 10% 多く排泄された。

吸収率；胆汁中および尿中に排泄された放射能およびカーカス中の放射能の含量を吸収とした。

2 mg/kg 投与区 (雄)： 95.4%

50 mg/kg 投与区 (雄)： 92.1%

表 5. フラザスルフロンの胆汁中排泄：雄ラットにおける累積値（表示は投与量%）

経過時間	2 mg/kg			50 mg/kg		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-2 時間	0.2	—	—	1.4	—	—
4	0.7	—	—	2.5	—	—
6	1.3	2.4	—	5.9	6.9	—
12	3.2	5.1	0.0*	11.0	11.9	0.0*
24	9.3	13.8	1.1	20.3	25.0	1.7
48	16.8	23.7	1.8	26.8	34.3	2.2
消化管内容物	2.7			1.0		
カーカス	54.9			31.0		

2 mg/kg 投与区は、5 匹の平均値。50 mg/kg 投与区は、3 匹の平均値。

—：分析せず

*：糞は排泄されず

組織内分布；雄ラットに検体を 2 mg/kg 投与した場合、いずれの組織も投与後 4 時間に最高濃度を示した。血漿に最も高く (13.57 μ g/mL)、次いで血液、肝臓（血漿中濃度の夫々、56%、28%）に高かった。大脳、小脳および脊髄は最も低く、血漿中濃度の 1%であった。その後いずれの組織も血漿と同様に消失し、投与後 168 時間には最高濃度の 4%以下に減少した。組織内分布率は投与後 4 時間では血液、皮膚および骨格筋に投与量の 24~14%、肝臓に 6%が認められたが、他の組織は 1%以下であった。その後、いずれの組織も経時的に減少し、168 時間後には、いずれの組織も投与量の 1%以下になった。一方、雌ラットに 2 mg/kg 投与した場合も、いずれの組織も投与後 4 時間に最高濃度を示した。血漿に最も高く (16.22 μ g/mL)、次いで血液、子宮、肝臓および卵巣に高かった（血漿中濃度の 56%~22%）。大脳、小脳および脊髄は最も低かった。その後いずれの組織も減少した。組織内分布率は、雄ラットとほぼ同様であった。雄ラットに検体を反復投与した場合、単回投与と比べて組織内濃度に顕著な相違は認められなかったが、投与後 168 時間における濃度は単回投与群より低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6. フラザスルフロンの単回投与による組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$ または mL)
および分布率 (カッコ内表示、投与量%) (5 匹の平均)

組織	雄				雌			
	4 時間	24 時間	48 時間	168 時間	4 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血漿	13.57	7.81	3.82	0.27	16.22	5.23	1.87	0.12
血液	7.58 (24.21)	4.62 (15.58)	2.37 (8.79)	0.16 (0.63)	9.06 (28.96)	3.14 (11.35)	1.12 (3.99)	0.08 (0.29)
大脳	0.14 (0.03)	0.08 (0.02)	0.04 (0.01)	N.D. (0.00)	0.17 (0.05)	0.05 (0.02)	0.02 (0.01)	N.D. (0.00)
小脳	0.18 (0.01)	0.10 (0.01)	0.06 (0.00)	N.D. (0.00)	0.23 (0.01)	0.08 (0.00)	0.03 (0.00)	N.D. (0.00)
下垂体	2.00 (0.00)	1.01 (0.00)	0.71 (0.00)	N.D. (0.00)	2.38 (0.01)	0.68 (0.00)	0.28 (0.00)	N.D. (0.00)
脊髄	0.19	0.09	0.05	N.D.	0.27	0.08	0.03	N.D.
眼球	0.65 (0.03)	0.40 (0.02)	0.14 (0.01)	0.01 (0.00)	0.56 (0.03)	0.25 (0.02)	0.10 (0.01)	0.00 (0.00)
ハート腺	1.33 (0.06)	0.77 (0.03)	0.38 (0.02)	0.02 (0.00)	2.07 (0.11)	0.65 (0.03)	0.23 (0.01)	0.01 (0.00)
顎下腺	1.46 (0.13)	0.87 (0.07)	0.47 (0.04)	0.03 (0.00)	1.93 (0.15)	0.61 (0.05)	0.22 (0.02)	0.01 (0.00)
甲状腺	1.81 (0.01)	0.97 (0.00)	0.53 (0.00)	N.D. (0.00)	2.36 (0.01)	0.68 (0.00)	0.31 (0.00)	N.D. (0.00)
胸腺	0.69 (0.09)	0.39 (0.05)	0.23 (0.03)	0.01 (0.00)	0.80 (0.11)	0.28 (0.04)	0.10 (0.01)	N.D. (0.00)
心臓	2.01 (0.35)	1.09 (0.18)	0.54 (0.09)	0.03 (0.01)	2.20 (0.37)	0.77 (0.13)	0.26 (0.05)	0.01 (0.00)
肺	2.55 (0.54)	1.60 (0.33)	0.78 (0.17)	0.05 (0.01)	3.11 (0.72)	1.11 (0.26)	0.38 (0.10)	0.02 (0.01)
肝臓	3.77 (6.02)	1.45 (3.84)	0.75 (2.07)	0.06 (0.19)	4.09 (6.54)	1.12 (2.82)	0.44 (1.17)	0.05 (0.12)
腎臓	2.15 (0.86)	1.10 (0.46)	0.52 (0.23)	0.05 (0.02)	2.54 (0.95)	0.80 (0.34)	0.27 (0.11)	0.02 (0.01)
副腎	1.66 (0.01)	0.95 (0.01)	0.48 (0.00)	0.03 (0.00)	1.88 (0.03)	0.66 (0.01)	0.23 (0.00)	N.D. (0.00)
脾臓	1.00 (0.11)	0.55 (0.06)	0.28 (0.03)	0.02 (0.00)	1.22 (0.14)	0.39 (0.05)	0.13 (0.02)	N.D. (0.00)
睪臓	1.17 (0.13)	0.69 (0.09)	0.32 (0.04)	0.03 (0.00)	1.47 (0.18)	0.52 (0.08)	0.16 (0.02)	0.01 (0.00)
骨格筋	0.72 (14.39)	0.42 (8.90)	0.21 (4.78)	0.01 (0.31)	0.74 (14.76)	0.28 (6.38)	0.09 (2.06)	N.D. (0.00)
白色脂肪	0.58 (1.45)	0.29 (0.78)	0.19 (0.55)	0.01 (0.04)	0.83 (2.06)	0.26 (0.72)	0.12 (0.32)	N.D. (0.00)
褐色脂肪	1.55	0.86	0.41	0.02	1.68	0.64	0.24	0.01
腸間膜リンパ節	2.44	0.93	0.45	0.03	2.84	0.75	0.27	0.02
骨髄	1.78	0.99	0.45	0.03	2.15	0.69	0.27	N.D.
皮膚	2.06 (22.64)	1.20 (13.96)	0.67 (8.57)	0.05 (0.67)	2.20 (24.19)	0.86 (10.70)	0.33 (4.04)	0.03 (0.33)
精巣	1.34 (0.62)	0.84 (0.39)	0.47 (0.24)	0.02 (0.01)	—	—	—	—
前立腺	0.98 (0.05)	0.47 (0.02)	0.29 (0.02)	0.02 (0.00)	—	—	—	—
精巣上体	2.13 (0.17)	1.33 (0.11)	0.66 (0.06)	0.04 (0.00)	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	3.57 (0.09)	1.17 (0.03)	0.40 (0.01)	0.03 (0.00)
子宮	—	—	—	—	4.59 (0.38)	1.66 (0.15)	0.49 (0.05)	0.03 (0.00)
胃	1.55 (0.34)	0.54 (0.13)	0.21 (0.05)	0.03 (0.01)	1.83 (0.46)	0.35 (0.09)	0.15 (0.04)	0.01 (0.00)
小腸	0.73	0.30	0.17	0.03	0.58	0.19	0.19	0.01
大腸	0.82	0.47	0.19	0.02	1.02	0.31	0.16	0.01

N.D.: 検出されず

血液、脂肪、筋肉および皮膚の量は、夫々体重の 6.4、5、40 および 22%と仮定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 7. フラザスルフロンの反復投与による組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$ または mL 。5 匹の平均)

組織	4 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血漿	13.45	7.30	3.94	0.12
血液	7.62	4.05	2.24	0.08
大脳	0.14	0.08	0.04	N.D.
小脳	0.17	0.10	0.05	N.D.
下垂体	3.70	1.21	0.64	N.D.
脊髄	0.21	0.12	0.06	N.D.
眼球	0.53	0.28	0.17	0.00
ハーダー腺	1.46	0.68	0.34	0.01
顎下腺	1.45	0.84	0.42	0.01
甲状腺	2.02	0.96	0.50	N.D.
胸腺	0.77	0.44	0.23	0.01
心臓	1.82	0.90	0.50	0.01
肺	2.73	1.55	0.88	0.03
肝臓	3.56	1.38	0.80	0.05
腎臓	2.10	1.13	0.60	0.03
副腎	1.61	0.88	0.49	N.D.
脾臓	1.17	0.53	0.26	0.01
膵臓	1.10	0.67	0.30	0.01
骨格筋	0.55	0.30	0.16	N.D.
白色脂肪	0.29	0.18	0.09	N.D.
褐色脂肪	1.01	0.56	0.31	0.01
腸間膜リンパ節	1.70	0.84	0.50	0.02
骨髄	1.71	0.92	0.48	N.D.
皮膚	2.01	1.17	0.57	0.02
精巣	1.29	1.26	0.42	0.02
前立腺	0.65	0.45	0.23	0.01
精巣上体	1.51	0.97	0.47	0.02
胃	7.56	0.78	0.31	0.01
小腸	2.10	0.89	0.49	0.01
大腸	1.53	0.82	0.41	0.01

N.D. : 検出されず

全身オートラジオグラム;雄ラットに検体を 2 mg/kg 投与した場合、投与後 4 時間で腸内容物、胃内容物、血液、リンパ球、歯髄、筋膜、肝臓、肺が最も高い放射活性を示した。胸腺、骨格筋には低い放射活性が認められ、脳、眼球は最も低かった。放射活性は経時的に減少し、168 時間後では血液、肝臓、皮膚に痕跡程度の放射活性が認められたのみであった。雌ラットでは、雄ラットと比較して生殖組織を除く組織の放射活性には顕著な相違は認められなかった。又、反復投与の場合も、単回投与と比べてほぼ同様な結果であったが、168 時間後の放射活性は単回投与群より低かった。

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石原産業株式会社にある。

血漿： 雄ラットに検体を単回投与した場合、4～48時間の血漿中には未変化体が94～96%認められた。

雌ラットの場合、雄ラットとほぼ同様な結果であった。又、反復投与の場合も、単回投与とほぼ同様な結果であった。

表 1. 血漿中のフラザスルフロンの代謝物（血漿中放射能に対する%。5匹の平均）

代謝物	単回投与						反復投与		
	雄			雌			雄		
	4時間	24時間	48時間	4時間	24時間	48時間	4時間	24時間	48時間
フラザスルフロンの(A)	93.7	95.6	96.4	95.5	97.4	96.3	91.5	92.4	92.8

尿：

雌ラットの場合、雄ラットと比較して代謝物の種類には相違は認められなかったが、その割合が少なく、未変化体(A)が多く認められた。又、反復投与の場合、雄の単回投与の結果とほぼ同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-1. 尿中のフラザスルフロンのおよび代謝物（尿中放射能に対する%。5匹の平均）

代謝物	単回投与		反復投与
	雄	雌	雄
フラザスルフロンの(A)	57.9	74.7	61.6

表 2-2. 尿中のフラザスルフロンのおよび代謝物（投与放射能に対する%。5匹の平均）

代謝物	単回投与		反復投与
	雄	雌	雄
フラザスルフロンの(A)	28.9	53.7	36.0

糞； 雄ラットに検体を単回投与した場合、48時間までに排泄された糞中には未変化体(A)が23.8%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石原産業株式会社にある。

表 3-1. 糞中のフラザスルフロンのおよび代謝物（糞中放射能に対する%。5匹の平均）

代謝物	単回投与		反復投与
	雄	雌	雄
フラザスルフロンの(A)	23.8	47.4	30.3

申請者注：投与放射能に対する%を下記表 3-2 に追記する。

表 3-2. 糞中のフラザスルフロンのおよび代謝物 投与放射能に対する%。5匹の平均）

代謝物	単回投与		反復投与
	雄	雌	雄
フラザスルフロンの(A)	4.1	4.3	3.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

胆汁； 雄ラットに検体を単回投与した場合、48時間までに排泄された胆汁中には未変化体(A)が4.9%認められた。

表4. 胆汁中のフラザスルフロンの平均
(5匹の平均)

代謝物	単回投与：雄	
	胆汁中放射能に対する%	投与放射能に対する%*
フラザスルフロンの平均(A)	5.5	0.9

なお、血漿、尿、糞および胆汁中の未知代謝物については、次の様に符号を付してある。すなわち、すべての試料に共通して認められた未知代謝物には M、尿でのみ認められたものには U、糞でのみ認められたものには F、胆汁でのみ認められたものには B の頭文字を付した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.10 ラットにおける フラザスルフロンの代謝試験（血中濃度、組織分布）
（資料 No. M-1.10）

試験機関

報告書作成年 1995 年

試験目的： フラザスルフロンをラットに単回および反復投与した場合の組織内分布を調べる。

標識化合物： フラザスルフロン

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： SD 系 SPF ラット

雄；7 週令 体重 231～260 g、各群ラット数 5 頭

雌；7 週令 体重 168～189 g、各群ラット数 5 頭

上記ラットを以下の試験に供した。

試験項目	投与量 (mg/kg)	各群供試ラット匹数	採取時間(時間)
(単回経口投与)			
組織内分布	2	雄 5、雌 5	0.5、4、24、168
血球分布率		雄 5、雌 5	0.5、4、24、168
(反復経口投与)			
組織内分布	非標識検体 2×20 回	雄 5	0.5、4、24、168
血球分布率	¹⁴ C 標識検体 2×1 回	雄 5	0.5、4、24、168

試験方法：

飼育管理；水および固型飼料は自由に摂取させ、1 週間以上馴化したのち試験に供した。標識検体投与の一晩前から投与後 4 時間は絶食とした。ラットは、温度 23±2℃ 相対湿度 55±15% および 12 時間の明暗サイクル（照明時間は午前 6 時～午後 6 時）の室内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

に保った。動物実験室は、1時間当たり15回以上の換気を行った。

投与溶液；非標識検体の投与液は、コーンオイルに懸濁させて調製した。標識検体の投与液は、非標識検体を加えて所定の比放射能にしたのち、コーンオイルに懸濁させて調製した。

投与方法；

単回投与；標識検体の投与液を2 mg/2 mL/kgの割合でゾンデを用いて経口投与した。

反復投与；非標識検体の投与液を2 mg/2 mL/kgの割合で1日1回、20日間経口投与したのち、最終投与後24時間に標識検体の投与液を2 mg/2 mL/kgの割合で1回経口投与した。

組織中濃度、分布率の測定；

単回投与；検体投与後、168時間に亘って経時的に採血致死させ、次の組織を摘出した。

血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、脊髄、眼球、ハーター腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、骨格筋(大腿部)、白色脂肪(腎臓周辺部)、褐色脂肪、腸間膜リンパ節、骨髄、皮膚(側腹部)、胃、小腸、大腸、および精巣、精巣上体、前立腺(以上雄ラット)、子宮、卵巣(以上雌ラット)。

試料は液体シンチレーション計測器(LSC)を用いて放射能を測定し、夫々の組織中濃度および分布率を求めた。

又、血液については、ヘマトクリット値を測定し、血球移行率を求めた。

反復投与；検体投与後、168時間に亘って上記と同じ組織を経時的に採取し、組織中濃度および分布率、又、血球移行率を求めた。

試験結果；

単回投与試験；雄ラットに フラザスルフロンを2 mg/kg 経口投与した場合、大部分の組織では投与後4時間で最高濃度を示した。組織の中で血漿が、いずれの採取時点でも最高濃度を示し、投与後30分では血漿に次いで血液、胃で高かった(夫々、血漿中濃度の55%および44%が、他の組織では1~24%程度であった。投与後4時間でも同様の傾向を示した。その後いずれの組織も血漿と同様に消失し、投与後168時間には最高濃度の5%以下に減少した。組織内分布率は、投与後30分および4時間とも血液、皮膚および骨格筋に投与量の12~24%程度、肝臓に5%が認められ、他の組織は2%以下であった。その後いずれの組織も経時的に減少し、投与後168時間では血液、皮膚、肝臓などに0.2~0.5%が認められたが、他の組織ではいずれも0.05%以下であった。又、血球移行率は投与後24時間および168時間に2.3%および38.3%であった。

一方、雌ラットの場合も、大部分の組織が投与後4時間で最高濃度を示した。組織の中で血漿がいずれの採取時点でも最高濃度を示し、投与後30分では血漿に次いで血液に高く、血漿中濃度の60%を示したが、他の組織では1~28%であった。投与後4時間でも同様の傾向を示した。その後いずれの組織も血漿と同様に消失し、投与後168時間には最高濃度の3%以下に減少した。組織内分布率は、投与後30分お

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

よび 4 時間とも血液、皮膚、骨格筋に投与量の 12~24%、肝臓に 5%程度が認められ、他の組織は 1%以下であった。その後いずれの組織も経時的に減少し、投与後 168 時間では血液、皮膚、骨格筋、肝臓に投与量の 0.1~0.3%が認められたが、他の組織はいずれも 0.03%以下であった。又、血球移行率は投与後 30 分から 24 時間までは 2.8~4.4%、投与後 168 時間では 39.9%であった。

雄ラットに比べて生殖腺を除く組織の放射能分布には顕著な差は認められなかったが、各組織からの放射能の消失は雄ラットより速い傾向を示した。

反復投与試験；雄ラットに 2 mg/kg を反復投与した場合、大部分の組織では投与後 4 時間で最高濃度を示した。組織の中で血漿がいずれの採取時点でも最高濃度を示し、投与後 30 分および 4 時間では、血漿に次いで血液、胃に高かった。(夫々、血漿中濃度の 53~54%および 33~34%)が、他の組織では 1~27%程度であった。その後いずれの組織も血漿と同様に消失し、投与後 168 時間には最高濃度の 5%以下に減少した。又、血球移行率は投与後 30 分から 24 時間までは 0.9~1.3%、投与後 168 時間は 43.8%であった。単回投与の場合と比べて、各組織内濃度に顕著な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石原産業株式会社にある。

表 1. 雄ラットへ単回投与した後の組織中濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 又は mL。5頭の平均)

組織	経過時間							
	0.5時間		4時間		24時間		168時間	
血漿	12.83	(1.00)	13.25	(1.00)	7.37	(1.00)	0.12	(1.00)
血液	7.04	(0.55)	7.50	(0.57)	4.44	(0.60)	0.12	(1.00)
大脳	0.12	(0.01)	0.13	(0.01)	0.11	(0.01)	0.00	(0.00)
小脳	0.14	(0.01)	0.16	(0.01)	0.12	(0.02)	0.00	(0.00)
下垂体	2.03	(0.16)	2.08	(0.16)	1.38	(0.19)	N.D.	
脊髄	0.16	(0.01)	0.17	(0.01)	0.17	(0.02)	0.00	(0.00)
眼球	0.36	(0.03)	0.58	(0.04)	0.36	(0.05)	0.01	(0.08)
ハーター腺	1.10	(0.09)	1.26	(0.10)	0.64	(0.09)	0.01	(0.08)
顎下腺	1.52	(0.12)	1.49	(0.11)	0.82	(0.11)	0.02	(0.17)
甲状腺	1.68	(0.13)	2.16	(0.16)	1.02	(0.14)	N.D.	
胸腺	0.60	(0.05)	0.66	(0.05)	0.42	(0.06)	0.01	(0.08)
心臓	1.72	(0.13)	1.79	(0.14)	1.00	(0.14)	0.02	(0.17)
肺	2.03	(0.16)	2.18	(0.16)	1.51	(0.20)	0.05	(0.42)
肝臓	3.05	(0.24)	3.36	(0.25)	1.49	(0.20)	0.05	(0.42)
腎臓	1.62	(0.13)	2.03	(0.15)	1.28	(0.17)	0.11	(0.92)
副腎	1.30	(0.10)	1.38	(0.10)	0.95	(0.13)	0.02	(0.17)
脾臓	0.88	(0.07)	1.04	(0.08)	0.56	(0.08)	0.02	(0.17)
膵臓	1.09	(0.08)	1.18	(0.09)	0.73	(0.10)	0.01	(0.08)
筋肉	0.61	(0.05)	0.66	(0.05)	0.44	(0.06)	0.01	(0.08)
脂肪	0.48	(0.04)	0.59	(0.04)	0.37	(0.05)	0.01	(0.08)
褐色脂肪	1.36	(0.11)	1.39	(0.10)	0.82	(0.11)	0.02	(0.17)
腸間膜リンパ節	2.37	(0.18)	2.15	(0.16)	1.06	(0.14)	0.02	(0.17)
骨髄	1.76	(0.14)	1.96	(0.15)	1.13	(0.15)	0.02	(0.17)
皮膚	1.33	(0.10)	1.59	(0.12)	0.96	(0.13)	0.02	(0.17)
精巣	0.49	(0.04)	1.64	(0.12)	1.00	(0.14)	0.02	(0.17)
精巣上体	1.09	(0.08)	2.10	(0.16)	1.30	(0.18)	0.03	(0.25)
前立腺	0.96	(0.07)	0.98	(0.07)	0.50	(0.07)	0.01	(0.08)
胃	5.62	(0.44)	2.57	(0.19)	0.73	(0.10)	0.02	(0.17)
小腸	1.41	(0.11)	1.38	(0.10)	0.62	(0.08)	0.01	(0.08)
大腸	0.93	(0.07)	1.27	(0.10)	0.63	(0.09)	0.02	(0.17)

()内の数値は、血漿の濃度に対する各組織の濃度の比

N.D. : 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm}\times 2$)以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 雄ラットへ単回投与した後の組織内分布率 (投与量に対する%。5頭の平均)

組織	経過時間			
	0.5時間	4時間	24時間	168時間
血液	22.87	24.41	15.90	0.52
大脳	0.03	0.04	0.03	0.00
小脳	0.01	0.01	0.01	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.01	0.03	0.02	0.00
ハーター腺	0.05	0.06	0.04	0.00
顎下腺	0.14	0.13	0.07	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.08	0.08	0.05	0.00
心臓	0.32	0.31	0.17	0.01
肺	0.46	0.51	0.35	0.01
肝臓	4.92	5.41	3.93	0.15
腎臓	0.72	0.89	0.56	0.05
副腎	0.01	0.01	0.01	0.00
脾臓	0.10	0.12	0.06	0.00
膵臓	0.12	0.13	0.08	0.00
筋肉	12.42	13.37	9.72	0.25
脂肪	1.21	1.50	1.03	0.02
皮膚	14.83	17.76	11.73	0.29
精巣	0.23	0.82	0.48	0.01
精巣上部	0.09	0.17	0.10	0.00
前立腺	0.05	0.04	0.02	0.00
胃	1.62	0.68	0.20	0.00

血液、筋肉、脂肪および皮膚の量は、夫々体重の6.4、40、5および22%と仮定した。

表 3. 雄ラットへの単回投与した後の血球移行率 (5頭の平均)

時間	ヘマトクリット値 (%)	放射能比 (%)
0.5時間	41	0.0
4	42	0.0
24	41	2.3
168	39	38.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 雌ラットへ単回投与した後の組織中濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 又は mL。5 頭の平均)

組織	経過時間							
	0.5 時間		4 時間		24 時間		168 時間	
血漿	12.45	(1.00)	14.73	(1.00)	4.16	(1.00)	0.08	(1.00)
血液	7.52	(0.60)	7.49	(0.51)	2.61	(0.63)	0.08	(1.00)
大脳	0.13	(0.01)	0.16	(0.01)	0.07	(0.02)	N.D.	
小脳	0.16	(0.01)	0.21	(0.01)	0.07	(0.02)	N.D.	
下垂体	1.98	(0.16)	2.34	(0.16)	0.69	(0.17)	N.D.	
脊髄	0.15	(0.01)	0.18	(0.01)	0.07	(0.02)	N.D.	
眼球	0.27	(0.02)	0.64	(0.04)	0.16	(0.04)	0.01	(0.13)
ハーパー腺	1.66	(0.13)	1.86	(0.13)	0.48	(0.12)	0.01	(0.13)
顎下腺	1.63	(0.13)	1.90	(0.13)	0.52	(0.13)	0.01	(0.13)
甲状腺	1.76	(0.14)	1.91	(0.13)	0.70	(0.17)	N.D.	
胸腺	0.64	(0.05)	0.86	(0.06)	0.23	(0.06)	0.00	(0.00)
心臓	1.76	(0.14)	2.28	(0.15)	0.60	(0.14)	0.01	(0.13)
肺	2.38	(0.19)	2.66	(0.18)	0.96	(0.23)	0.03	(0.38)
肝臓	2.86	(0.23)	3.67	(0.25)	0.78	(0.19)	0.03	(0.38)
腎臓	1.91	(0.15)	2.19	(0.15)	0.72	(0.17)	0.06	(0.75)
副腎	1.55	(0.12)	1.64	(0.11)	0.51	(0.12)	0.01	(0.13)
脾臓	0.90	(0.07)	0.97	(0.07)	0.34	(0.08)	0.01	(0.13)
膵臓	1.06	(0.09)	1.25	(0.08)	0.42	(0.10)	0.01	(0.13)
筋肉	0.58	(0.05)	0.62	(0.04)	0.22	(0.05)	0.00	(0.00)
脂肪	0.44	(0.04)	0.58	(0.04)	0.23	(0.06)	N.D.	
褐色脂肪	1.65	(0.13)	1.67	(0.11)	0.53	(0.13)	0.01	(0.13)
腸間膜リンパ節	2.44	(0.20)	2.51	(0.17)	0.50	(0.12)	0.01	(0.13)
骨髄	1.77	(0.14)	2.01	(0.14)	0.66	(0.16)	N.D.	
皮膚	1.19	(0.10)	1.89	(0.13)	0.58	(0.14)	0.01	(0.13)
子宮	2.23	(0.18)	3.68	(0.25)	1.03	(0.25)	0.02	(0.25)
卵巣	2.32	(0.19)	3.13	(0.21)	0.88	(0.21)	0.02	(0.25)
胃	3.46	(0.28)	1.94	(0.13)	0.34	(0.08)	0.01	(0.13)
小腸	1.14	(0.09)	1.46	(0.10)	0.35	(0.08)	0.01	(0.13)
大腸	0.90	(0.07)	1.44	(0.10)	0.32	(0.08)	0.01	(0.13)

()内の数値は、血漿の濃度に対する各組織の濃度の比

N.D. : 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm} \times 2$) 以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5. 雌ラットへ単回投与した後の組織内分布率 (投与量に対する%。5頭の平均)

組織	経過時間			
	0.5時間	4時間	24時間	168時間
血液	24.23	23.85	9.36	0.29
大脳	0.04	0.06	0.02	0.00
小脳	0.01	0.01	0.01	0.00
下垂体	0.01	0.01	0.00	0.00
眼球	0.01	0.04	0.01	0.00
ハーター腺	0.09	0.10	0.02	0.00
顎下腺	0.14	0.16	0.05	0.00
甲状腺	0.00	0.01	0.00	0.00
胸腺	0.08	0.12	0.03	0.00
心臓	0.33	0.39	0.11	0.00
肺	0.55	0.64	0.25	0.01
肝臓	4.70	5.63	2.07	0.08
腎臓	0.77	0.88	0.32	0.03
副腎	0.02	0.02	0.01	0.00
脾臓	0.11	0.12	0.04	0.00
膵臓	0.10	0.11	0.05	0.00
筋肉	11.73	12.40	4.85	0.12
脂肪	1.11	1.44	0.63	0.00
皮膚	13.13	20.70	7.23	0.21
子宮	0.19	0.27	0.10	0.00
卵巣	0.07	0.08	0.02	0.00
胃	0.96	0.58	0.10	0.00

血液、筋肉、脂肪および皮膚の量は、夫々体重の 6.4、40、5 および 22%と仮定した。

表 6. 雌ラットへ単回投与した後の血球移行率 (5頭の平均)

時間	ヘマトクリット値 (%)	放射能の比 (%)
0.5時間	41	2.8
4	44	2.9
24	40	4.4
168	41	39.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 7. 雄ラットへ反復投与した後の組織中濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$ 又は mL 。5 頭の平均)

組織	経過時間							
	0.5 時間		4 時間		24 時間		168 時間	
血漿	7.90	(0.62)	11.93	(0.90)	8.39	(1.14)	0.09	(0.75)
血液	4.21	(0.60)	6.47	(0.86)	4.63	(1.04)	0.09	(0.75)
大脳	0.07	(0.58)	0.13	(1.00)	0.11	(1.00)	N.D.	
小脳	0.09	(0.64)	0.15	(0.94)	0.12	(1.00)	N.D.	
下垂体	0.96	(0.47)	1.56	(0.75)	1.21	(0.88)	N.D.	
脊髄	0.08	(0.50)	0.15	(0.88)	0.12	(0.71)	N.D.	
眼球	0.19	(0.53)	0.50	(0.86)	0.42	(1.17)	0.01	(1.00)
ハーパー腺	0.61	(0.55)	0.93	(0.74)	0.73	(1.14)	0.01	(1.00)
顎下腺	0.83	(0.55)	1.26	(0.85)	0.96	(1.17)	0.01	(0.50)
甲状腺	1.03	(0.61)	1.27	(0.59)	1.44	(1.41)	N.D.	
胸腺	0.44	(0.73)	0.85	(1.29)	0.53	(1.26)	0.01	(1.00)
心臓	0.94	(0.55)	1.53	(0.85)	1.20	(1.20)	0.02	(1.00)
肺	1.45	(0.71)	2.39	(1.10)	1.76	(1.17)	0.04	(0.80)
肝臓	2.05	(0.67)	3.21	(0.96)	1.47	(0.99)	0.04	(0.80)
腎臓	1.35	(0.83)	1.83	(0.90)	1.46	(1.14)	0.10	(0.91)
副腎	0.87	(0.67)	1.33	(0.96)	0.98	(1.03)	0.01	(0.50)
脾臓	0.56	(0.64)	0.91	(0.88)	0.61	(1.09)	0.01	(0.50)
膵臓	0.63	(0.58)	0.98	(0.83)	0.76	(1.04)	0.01	(1.00)
筋肉	0.36	(0.59)	0.53	(0.80)	0.36	(0.82)	0.01	(1.00)
脂肪	0.24	(0.50)	0.36	(0.61)	0.26	(0.70)	N.D.	
褐色脂肪	0.74	(0.54)	1.18	(0.85)	0.68	(0.83)	0.01	(0.50)
腸間膜リンパ節	1.41	(0.59)	1.57	(0.73)	1.14	(1.08)	0.01	(0.50)
骨髄	1.00	(0.57)	1.48	(0.76)	1.18	(1.04)	0.01	(0.50)
皮膚	0.79	(0.59)	1.45	(0.91)	1.16	(1.21)	0.01	(0.50)
精巣	0.30	(0.61)	1.31	(0.80)	1.21	(1.21)	0.02	(1.00)
精巣上体	0.52	(0.48)	1.13	(0.54)	1.05	(0.81)	0.01	(0.33)
前立腺	0.42	(0.44)	0.59	(0.60)	0.58	(1.16)	0.01	(1.00)
胃	2.72	(0.48)	3.95	(1.54)	0.81	(1.11)	0.01	(0.50)
小腸	0.73	(0.52)	1.11	(0.80)	0.71	(1.15)	0.01	(1.00)
大腸	0.51	(0.55)	0.91	(0.72)	0.75	(1.19)	0.01	(0.50)

()内の数値は、雄ラットの単回投与の各組織の濃度に対する比

N.D. : 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm} \times 2$) 以下

表 8. 雄ラットへ反復投与した後の血球移行率 (5 頭の平均)

時間	ヘマトクリット値 (%)	放射能の比 (%)
0.5 時間	46	0.9
4	46	1.3
24	44	1.3
168	43	43.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本試験の結果を、フラザスルフロンのピリミジン環に標識したフラザスルフロンによるラット代謝試験（資料 No. M-1.9 および M-1.11）と比較した場合、生体内の放射能分布にほとんど差が認められなかった。このことより、本試験はフラザスルフロンのラット代謝試験で示した代謝経路（資料 No. M-1.9）を支持する結果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石原産業株式会社にある。

9.1.11 ラットにおける フラザスルフロンの代謝試験（血中濃度、組織分布）
（資料 No. M-1.11）

試験機関

報告書作成年 1996 年

試験目的： フラザスルフロンをラットに単回投与した場合の組織内分布を調べる。

標識化合物： フラザスルフロン(I)

フラザスルフロン(II)

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： SD 系 SPF ラット

雄；7 週令 体重 189～227 g、各群ラット数 5 頭

雌；7 週令 体重 145～189 g、各群ラット数 5 頭

試験方法：

飼育管理；水および固型飼料は自由に摂取させ、1 週間以上馴化したのち試験に供した。標識検体投与の一晚前から投与後 4 時間は絶食とした。ラットは、温度 23±2℃ 相対湿度 55±15% および 12 時間の明暗サイクル（照明時間は午前 6 時～午後 6 時）の室内に保った。動物実験室は、1 時間当たり 15 回以上の換気を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与溶液；標識検体の投与液は、非標識検体を加えて所定の比放射能にしたのち、コーンオイルに懸濁させて調製した。

投与方法；標識検体の投与液を 50 mg/2 mL/kg の割合でゾンデを用いて単回経口投与した。

組織内濃度、分布率の測定；検体投与後、168 時間に亘って経時的に採血致死させ、次の組織を摘出した。

血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、脊髄、眼球、ハーダー腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、骨格筋(大腿部)、白色脂肪(腎臓周辺部)、褐色脂肪、腸間膜リンパ節、骨髄、皮膚(側腹部)、胃、小腸、大腸、および精巣、精巣上体、前立腺(以上雄ラット)、子宮、卵巣(以上雌ラット)

試料は液体シンチレーション計測器(LSC)を用いて放射能を測定し、夫々の組織中濃度および分布率を求めた。又、血液については、ヘマトクリット値を測定し、血球移行率を求めた。

試験結果：

組織内濃度 ((I)投与群)；雄ラットに フラザスルフロンを 50 mg/kg 経口投与した場合、すべての組織において投与後 4 時間が最高濃度を示した。組織の中で血漿が、いずれの採取時点でも最高濃度を示し、投与後 4 時間では血漿に次いで血液、肝臓が高かった(夫々、血漿中濃度の 60%および 35%)が、他の組織では 2~25%程度であった。投与後 24 時間でも同様の傾向を示した。その後いずれの組織も血漿と同様に消失し、投与後 168 時間には最高濃度の 3%以下に減少した。組織内分布率は、投与後 4 時間では血液、皮膚および骨格筋に投与量の 14~18%程度、肝臓に 5%が認められ、他の組織は 2%以下であった。その後いずれの組織も経時的に減少し、投与後 168 時間では血液、皮膚、骨格筋および肝臓に 0.1~0.5%が認められたが、他の組織ではいずれも 0.04%以下であった。又、血球移行率は投与後 48 時間までは 3.3%以下であり、168 時間に 25.8%であった。

一方、雌ラットの場合も、すべての組織において投与後 4 時間が最高濃度を示した。組織の中で血漿がいずれの採取時点でも最高濃度を示し、投与後 4 時間では血漿に次いで血液および肝臓が高く、血漿中濃度の 56%および 35%を示したが、他の組織では 2~29%であった。投与後 24 時間でも同様の傾向を示した。その後いずれの組織も血漿と同様に消失し、投与後 168 時間には最高濃度の 2%以下に減少した。組織内分布率は、投与後 4 時間では血液、皮膚、骨格筋に投与量の 15~20%、肝臓に 6%程度が認められ、他の組織は 2%以下であった。その後いずれの組織も経時的に減少し、投与後 168 時間では血液、皮膚、骨格筋に投与量の 0.1~0.3%が認められたが、他の組織はいずれも 0.07%以下であった。又、血球移行率は投与後 48 時間までは 6.3%以下、投与後 168 時間では 28.2%であった。雄ラットと比較して、生殖組織を除く組織への放射能分布および消失には顕著な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石原産業株式会社にある。

組織内濃度 ((II)投与群) ; 雄ラットに フラザスルフロンを 50 mg/kg 経口投与した場合、すべての組織において投与後 4 時間が最高濃度を示した。組織の中で血漿が、いずれの採取時点でも最高濃度を示し、投与後 4 時間では血漿に次いで血液および肝臓が高かった (夫々、血漿中濃度の 57%および 34%)が、他の組織では 2~22%程度であった。投与後 24 時間でも同様な傾向を示した。その後いずれの組織も血漿と同様に消失し、投与後 168 時間には 1%以下に減少した。組織内分布率は、投与後 4 時間では血液、皮膚および骨格筋に投与量の 15~19%程度、肝臓に 6%が認められ、他の組織は 1%以下であった。その後いずれの組織も経時的に減少し、投与後 168 時間では血液、皮膚、骨格筋および肝臓に 0.1~0.3%が認められたが、他の組織ではいずれも 0.01%以下であった。又、血球移行率は投与後 48 時間までは 2.4%以下であり、168 時間では 12.1%であった。

(I)投与群と比較して、各組織への放射能分布および消失には顕著な差は認められなかった。

一方、雌ラットの場合も、すべての組織において投与後 4 時間が最高濃度を示した。組織の中では血漿がいずれの採取時点でも最高濃度を示し、投与後 4 時間では血漿に次いで血液および肝臓が高く、血漿濃度の 56%および 32%を示したが、他の組織では 2~26%であった。投与後 24 時間でも同様の傾向を示した。その後いずれの組織も血漿と同様に消失し、投与後 168 時間には最高濃度の 1%以下に減少した。組織内分布率は、投与後 4 時間では血液、皮膚、骨格筋に投与量の 14~20%、肝臓に 6%が認められ、他の組織は 2%以下であった。その後いずれの組織も経時的に減少し、投与後 168 時間では血液、皮膚に投与量の 0.2%および 0.1%が認められたが、他の組織はいずれも 0.05%以下であった。又、血球移行率は投与後 48 時間までは 1.5%以下、投与後 168 時間では 12.8%であった。

雄ラットと比較して、生殖組織を除く組織の放射能分布には顕著な差は認められなかったが、48 時間までの各組織からの放射能の消失が雄性ラットより速い傾向を示した。また(I)投与群と比較して、各組織への放射能分布および消失には顕著な差は認められなかった。

表 1. 雄ラットへ単回投与した後の組織中濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 又はmL。5頭の平均) (標識化合物(I))

組織	経過時間							
	4時間		24時間		48時間		168時間	
血漿	234.42	(1.00)	78.96	(1.00)	45.25	(1.00)	3.60	(1.00)
血液	140.92	(0.60)	48.90	(0.62)	28.91	(0.64)	2.92	(0.81)
大脳	3.86	(0.02)	1.47	(0.02)	0.72	(0.02)	N.D.	
小脳	4.52	(0.02)	1.72	(0.02)	0.79	(0.02)	N.D.	
下垂体	50.29	(0.21)	17.54	(0.22)	7.25	(0.16)	N.D.	
脊髄	4.63	(0.02)	1.71	(0.02)	0.80	(0.02)	N.D.	
眼球	17.21	(0.07)	4.41	(0.06)	2.32	(0.05)	0.23	(0.06)
ハーター腺	26.67	(0.11)	7.87	(0.10)	4.45	(0.10)	0.46	(0.13)
顎下腺	37.88	(0.16)	10.07	(0.13)	5.27	(0.12)	0.54	(0.15)
甲状腺	42.06	(0.18)	13.34	(0.17)	7.75	(0.17)	N.D.	
胸腺	21.20	(0.09)	4.54	(0.06)	2.86	(0.06)	0.22	(0.06)
心臓	43.50	(0.19)	11.89	(0.15)	6.35	(0.14)	0.59	(0.16)
肺	51.60	(0.22)	17.75	(0.22)	9.14	(0.20)	0.99	(0.28)
肝臓	80.99	(0.35)	18.08	(0.23)	10.25	(0.23)	1.52	(0.42)
腎臓	58.99	(0.25)	19.06	(0.24)	11.45	(0.25)	1.64	(0.46)
副腎	39.20	(0.17)	10.23	(0.13)	5.46	(0.12)	0.49	(0.14)
脾臓	30.32	(0.13)	6.73	(0.09)	3.53	(0.08)	0.42	(0.12)
膵臓	32.74	(0.14)	8.92	(0.11)	3.84	(0.08)	0.34	(0.09)
筋肉	18.02	(0.08)	5.17	(0.07)	2.93	(0.06)	0.26	(0.07)
脂肪	18.92	(0.08)	4.93	(0.06)	2.48	(0.05)	0.23	(0.06)
褐色脂肪	42.37	(0.18)	12.75	(0.16)	5.74	(0.13)	0.42	(0.12)
腸間膜リンパ節	50.92	(0.22)	11.54	(0.15)	6.27	(0.14)	0.63	(0.18)
骨髄	41.83	(0.18)	12.35	(0.16)	5.88	(0.13)	0.57	(0.16)
皮膚	39.61	(0.17)	11.82	(0.15)	6.52	(0.14)	0.56	(0.16)
精巣	40.01	(0.17)	11.17	(0.14)	7.35	(0.16)	0.49	(0.14)
精巣上体	45.91	(0.20)	14.21	(0.18)	7.38	(0.16)	0.73	(0.20)
前立腺	25.45	(0.11)	6.04	(0.08)	3.46	(0.08)	0.30	(0.08)
胃	38.46	(0.16)	8.37	(0.11)	4.02	(0.09)	0.30	(0.08)
小腸	31.21	(0.13)	8.00	(0.10)	4.07	(0.09)	0.41	(0.11)
大腸	30.77	(0.13)	6.17	(0.08)	4.27	(0.09)	0.48	(0.13)

()内の数値は、血漿の濃度に対する各組織の濃度の比

N.D. : 検出限界 (バックグラウンド dpm \times 2)以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 雄ラットへ単回投与した後の組織内分布率 (投与量に対する%。5頭の平均)
(標識化合物(I))

組織	経過時間			
	4時間	24時間	48時間	168時間
血液	18.06	7.24	4.39	0.45
大脳	0.05	0.02	0.01	0.00
小脳	0.01	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.04	0.01	0.01	0.00
ハーダー腺	0.06	0.02	0.01	0.00
顎下腺	0.14	0.04	0.02	0.00
甲状腺	0.01	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.15	0.03	0.02	0.00
心臓	0.35	0.09	0.05	0.01
肺	0.49	0.17	0.09	0.01
肝臓	5.09	2.09	1.22	0.11
腎臓	1.08	0.37	0.23	0.04
副腎	0.02	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.16	0.03	0.02	0.00
膵臓	0.18	0.05	0.03	0.00
筋肉	14.43	4.79	2.77	0.25
脂肪	1.89	0.57	0.29	0.03
皮膚	17.45	6.03	3.40	0.30
精巣	0.81	0.22	0.15	0.01
精巣上体	0.15	0.05	0.02	0.00
前立腺	0.03	0.01	0.01	0.00
胃	0.42	0.10	0.05	0.00

血液、筋肉、脂肪および皮膚の量は、夫々体重の6.4、40、5および22%と仮定した。

表 3. 雄ラットへ単回投与した後の血球移行率 (5頭の平均) (標識化合物(I))

時間	ハマトクリット値 (%)	放射能比 (%)
4時間	42	3.3
24	37	1.8
48	36	0.4
168	40	25.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 雌ラットへ単回投与した後の組織中濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$ 又はmL。5頭の平均)(標識化合物(I))

組織	経過時間							
	4時間		24時間		48時間		168時間	
血漿	273.92	(1.00)	65.28	(1.00)	26.13	(1.00)	1.84	(1.00)
血液	154.40	(0.56)	42.27	(0.65)	16.52	(0.63)	1.65	(0.90)
大脳	4.12	(0.02)	1.01	(0.02)	0.43	(0.02)	N.D.	
小脳	4.81	(0.02)	1.17	(0.02)	0.51	(0.02)	N.D.	
下垂体	71.75	(0.26)	12.99	(0.20)	4.95	(0.19)	N.D.	
脊髄	4.90	(0.02)	1.20	(0.02)	0.55	(0.02)	N.D.	
眼球	16.22	(0.06)	3.42	(0.05)	1.11	(0.04)	0.11	(0.06)
ハート腺	42.43	(0.15)	6.66	(0.10)	3.08	(0.12)	0.18	(0.10)
顎下腺	40.11	(0.15)	8.59	(0.13)	3.59	(0.14)	0.23	(0.13)
甲状腺	52.57	(0.19)	9.67	(0.15)	6.80	(0.26)	N.D.	
胸腺	22.03	(0.08)	3.89	(0.06)	1.58	(0.06)	N.D.	
心臓	46.78	(0.17)	10.09	(0.15)	3.77	(0.14)	0.26	(0.14)
肺	57.05	(0.21)	12.41	(0.19)	5.18	(0.20)	0.48	(0.26)
肝臓	95.27	(0.35)	14.85	(0.23)	6.46	(0.25)	0.70	(0.38)
腎臓	60.68	(0.22)	13.26	(0.20)	5.98	(0.23)	1.03	(0.56)
副腎	41.53	(0.15)	8.31	(0.13)	2.90	(0.11)	N.D.	
脾臓	31.68	(0.12)	5.22	(0.08)	2.00	(0.08)	0.24	(0.13)
膵臓	33.37	(0.12)	7.38	(0.11)	2.28	(0.09)	0.17	(0.09)
筋肉	19.32	(0.07)	3.60	(0.06)	1.38	(0.05)	0.11	(0.06)
脂肪	15.92	(0.06)	4.04	(0.06)	1.51	(0.06)	N.D.	
褐色脂肪	41.45	(0.15)	8.47	(0.13)	3.22	(0.12)	0.21	(0.11)
腸間膜リンパ節	65.47	(0.24)	8.80	(0.13)	3.68	(0.14)	0.22	(0.12)
骨髄	56.74	(0.21)	10.68	(0.16)	4.18	(0.16)	N.D.	
皮膚	44.43	(0.16)	8.99	(0.14)	4.00	(0.15)	0.25	(0.14)
子宮	78.43	(0.29)	17.50	(0.27)	6.76	(0.26)	0.37	(0.20)
卵巣	65.37	(0.24)	13.29	(0.20)	5.26	(0.20)	0.33	(0.18)
胃	43.18	(0.16)	6.65	(0.10)	2.02	(0.08)	0.14	(0.08)
小腸	44.41	(0.16)	7.31	(0.11)	2.33	(0.09)	0.15	(0.08)
大腸	34.92	(0.13)	6.56	(0.10)	2.55	(0.10)	0.17	(0.09)

()内の数値は、血漿の濃度に対する各組織の濃度比

N.D.: 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm} \times 2$)以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5. 雌ラットへ単回投与した後の組織内分布率 (投与量に対する%。5頭の平均)
(標識化合物(I))

組織	経過時間			
	4時間	24時間	48時間	168時間
血液	19.81	6.21	2.45	0.27
大脳	0.07	0.02	0.01	0.00
小脳	0.01	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.01	0.00	0.00	0.00
眼球	0.04	0.01	0.00	0.00
ハーター腺	0.10	0.02	0.01	0.00
顎下腺	0.13	0.03	0.01	0.00
甲状腺	0.01	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.13	0.02	0.01	0.00
心臓	0.37	0.09	0.03	0.00
肺	0.60	0.15	0.06	0.01
肝臓	6.32	1.63	0.69	0.07
腎臓	1.04	0.26	0.12	0.02
副腎	0.03	0.01	0.00	0.00
脾臓	0.15	0.03	0.01	0.00
膵臓	0.16	0.04	0.02	0.00
筋肉	15.48	3.31	1.28	0.11
脂肪	1.60	0.47	0.18	0.00
皮膚	19.59	4.54	2.04	0.14
子宮	0.24	0.07	0.03	0.00
卵巣	0.08	0.02	0.01	0.00
胃	0.50	0.09	0.03	0.00

血液、筋肉、脂肪および皮膚の量は、夫々体重の6.4、40、5および22%と仮定した。

表 6. 雌ラットへ単回投与した後の血球移行率 (5頭の平均) (標識化合物(I))

時間	ハマトクリット値 (%)	放射能比 (%)
4時間	42	0.0
24	39	6.3
48	38	3.9
168	38	28.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表7. 雄ラットへ単回投与した後の組織中濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$ 又はmL。5頭の平均) (標識化合物(II))

組織	経過時間							
	4時間		24時間		48時間		168時間	
血漿	249.94	(1.00)	90.08	(1.00)	49.30	(1.00)	2.45	(1.00)
血液	141.61	(0.57)	53.75	(0.60)	29.79	(0.60)	1.66	(0.68)
大脳	3.05	(0.01)	0.87	(0.01)	0.50	(0.01)	N.D.	
小脳	3.71	(0.01)	1.17	(0.01)	0.59	(0.01)	N.D.	
下垂体	43.29	(0.17)	17.88	(0.20)	8.21	(0.17)	N.D.	
脊髄	3.82	(0.02)	1.38	(0.02)	0.72	(0.01)	N.D.	
眼球	14.59	(0.06)	4.25	(0.05)	2.62	(0.05)	0.12	(0.05)
ハーター腺	28.36	(0.11)	8.31	(0.09)	4.21	(0.09)	0.24	(0.10)
顎下腺	33.77	(0.14)	9.94	(0.11)	5.90	(0.12)	0.31	(0.13)
甲状腺	41.39	(0.17)	14.23	(0.16)	6.45	(0.13)	N.D.	
胸腺	18.91	(0.08)	5.01	(0.06)	2.75	(0.06)	N.D.	
心臓	44.05	(0.18)	12.96	(0.14)	6.57	(0.13)	0.34	(0.14)
肺	49.77	(0.20)	17.18	(0.19)	9.68	(0.20)	0.55	(0.22)
肝臓	84.53	(0.34)	17.77	(0.20)	9.93	(0.20)	0.93	(0.38)
腎臓	52.98	(0.21)	14.14	(0.16)	6.59	(0.13)	0.48	(0.20)
副腎	32.24	(0.13)	11.04	(0.12)	5.69	(0.12)	N.D.	
脾臓	28.25	(0.11)	6.75	(0.07)	3.40	(0.07)	0.20	(0.08)
膵臓	29.13	(0.12)	8.69	(0.10)	4.04	(0.08)	0.21	(0.09)
筋肉	18.70	(0.07)	4.68	(0.05)	2.88	(0.06)	0.15	(0.06)
脂肪	13.39	(0.05)	5.12	(0.06)	2.64	(0.05)	N.D.	
褐色脂肪	31.36	(0.13)	9.68	(0.11)	5.84	(0.12)	0.28	(0.11)
腸間膜リンパ節	54.84	(0.22)	12.14	(0.13)	6.38	(0.13)	0.29	(0.12)
骨髄	38.40	(0.15)	10.67	(0.12)	5.97	(0.12)	N.D.	
皮膚	42.30	(0.17)	12.21	(0.14)	7.03	(0.14)	0.34	(0.14)
精巣	40.49	(0.16)	11.00	(0.12)	6.34	(0.13)	0.29	(0.12)
精巣上体	43.89	(0.18)	15.52	(0.17)	7.66	(0.16)	0.39	(0.16)
前立腺	22.37	(0.09)	5.92	(0.07)	3.52	(0.07)	0.19	(0.08)
胃	38.15	(0.15)	9.25	(0.10)	3.89	(0.08)	0.25	(0.10)
小腸	48.03	(0.19)	9.27	(0.10)	4.32	(0.09)	0.24	(0.10)
大腸	29.70	(0.12)	7.04	(0.08)	3.55	(0.07)	0.21	(0.09)

()内の数値は、血漿の濃度に対する各組織の濃度の比

N.D. : 検出限界 (バックグラウンド $\text{dpm} \times 2$)以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 8. 雄ラットへ単回投与した後の組織内分布率 (投与量に対する%。5頭の平均)
(標識化合物(II))

組織	経過時間			
	4時間	24時間	48時間	168時間
血液	18.19	7.96	4.63	0.32
大脳	0.04	0.01	0.01	0.00
小脳	0.01	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.03	0.01	0.01	0.00
ハート腺	0.06	0.02	0.01	0.00
顎下腺	0.12	0.03	0.02	0.00
甲状腺	0.01	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.12	0.03	0.02	0.00
心臓	0.34	0.10	0.05	0.00
肺	0.50	0.16	0.11	0.00
肝臓	5.87	2.20	1.25	0.14
腎臓	1.00	0.28	0.14	0.01
副腎	0.02	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.14	0.03	0.02	0.00
膵臓	0.14	0.05	0.03	0.00
筋肉	15.01	4.33	2.80	0.18
脂肪	1.34	0.59	0.32	0.00
皮膚	18.68	6.21	3.76	0.22
精巣	0.81	0.23	0.13	0.00
精巣上部	0.12	0.05	0.02	0.00
前立腺	0.04	0.01	0.01	0.00
胃	0.47	0.11	0.05	0.00

血液、筋肉、脂肪および皮膚の量は、夫々体重の 6.4、40、5 および 22%と仮定した。

表 9. 雄ラットへ単回投与した後の血球移行率 (5頭の平均) (標識化合物(II))

時間	ヘマトクリット値 (%)	放射能比 (%)
4 時間	43	1.1
24	39	2.4
48	37	0.0
168	38	12.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 10. 雌ラットへ単回投与した後の組織中濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 又はmL. 5頭の平均) (標識化合物(II))

組織	経過時間							
	4時間		24時間		48時間		168時間	
血漿	278.59	(1.00)	77.31	(1.00)	22.92	(1.00)	1.29	(1.00)
血液	156.89	(0.56)	44.27	(0.57)	13.40	(0.58)	0.90	(0.70)
大脳	3.48	(0.01)	0.73	(0.01)	0.20	(0.01)	N.D.	
小脳	3.97	(0.01)	0.85	(0.01)	0.28	(0.01)	N.D.	
下垂体	52.17	(0.19)	13.24	(0.17)	3.11	(0.14)	N.D.	
脊髄	4.80	(0.02)	1.04	(0.01)	0.25	(0.01)	N.D.	
眼球	15.83	(0.06)	3.35	(0.04)	0.93	(0.04)	N.D.	
ハーター腺	33.90	(0.12)	7.53	(0.10)	2.22	(0.10)	0.21	(0.16)
顎下腺	37.14	(0.13)	8.46	(0.11)	2.89	(0.13)	0.17	(0.13)
甲状腺	45.23	(0.16)	10.62	(0.14)	2.56	(0.11)	N.D.	
胸腺	18.64	(0.07)	4.40	(0.06)	1.14	(0.05)	N.D.	
心臓	43.98	(0.16)	10.88	(0.14)	3.31	(0.14)	0.19	(0.15)
肺	53.99	(0.19)	14.04	(0.18)	4.12	(0.18)	0.30	(0.23)
肝臓	90.08	(0.32)	14.14	(0.18)	4.87	(0.21)	0.45	(0.35)
腎臓	55.29	(0.20)	12.27	(0.16)	3.13	(0.14)	0.24	(0.19)
副腎	37.38	(0.13)	8.83	(0.11)	2.41	(0.11)	N.D.	
脾臓	29.54	(0.11)	5.48	(0.07)	1.57	(0.07)	N.D.	
膵臓	31.57	(0.11)	7.48	(0.10)	1.81	(0.08)	N.D.	
筋肉	17.75	(0.06)	3.84	(0.05)	1.01	(0.04)	N.D.	
脂肪	15.33	(0.06)	4.14	(0.05)	1.25	(0.05)	N.D.	
褐色脂肪	36.38	(0.13)	8.07	(0.10)	2.25	(0.10)	0.18	(0.14)
腸間膜リンパ節	57.62	(0.21)	9.99	(0.13)	3.05	(0.13)	0.18	(0.14)
骨髄	42.24	(0.15)	10.78	(0.14)	2.93	(0.13)	N.D.	
皮膚	40.07	(0.14)	11.63	(0.15)	3.48	(0.15)	0.19	(0.15)
子宮	73.40	(0.26)	20.43	(0.26)	5.96	(0.26)	0.30	(0.23)
卵巣	57.84	(0.21)	16.07	(0.21)	4.34	(0.19)	0.26	(0.20)
胃	40.96	(0.15)	7.53	(0.10)	1.74	(0.08)	0.18	(0.14)
小腸	32.64	(0.12)	7.99	(0.10)	2.05	(0.09)	0.15	(0.12)
大腸	26.94	(0.10)	6.03	(0.08)	1.86	(0.08)	0.16	(0.12)

()内の数値は、血漿の濃度に対する各組織の濃度比

N.D. : 検出限界 (バックグラウンド dpm \times 2)以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 11. 雌ラットへ単回投与した後の組織内分布率 (投与量に対する%。5頭の平均)
(標識化合物(Ⅱ))

組織	経過時間			
	4時間	24時間	48時間	168時間
血液	20.00	6.62	2.01	0.15
大脳	0.05	0.01	0.00	0.00
小脳	0.01	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.01	0.00	0.00	0.00
眼球	0.04	0.01	0.00	0.00
ハーパー腺	0.07	0.02	0.01	0.00
顎下腺	0.12	0.03	0.01	0.00
甲状腺	0.01	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.12	0.03	0.01	0.00
心臓	0.34	0.09	0.03	0.00
肺	0.58	0.16	0.05	0.00
肝臓	5.67	1.66	0.53	0.05
腎臓	0.94	0.24	0.06	0.01
副腎	0.02	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.15	0.02	0.01	0.00
膵臓	0.16	0.05	0.01	0.00
筋肉	14.14	3.60	0.95	0.00
脂肪	1.53	0.49	0.15	0.00
皮膚	17.56	5.98	1.80	0.11
子宮	0.28	0.07	0.03	0.00
卵巣	0.06	0.02	0.00	0.00
胃	0.47	0.10	0.02	0.00

血液、筋肉、脂肪および皮膚の量は、夫々体重の6.4、40、5および22%と仮定した。

表 12. 雌ラットへの単回投与した後の血球移行率 (5頭の平均) (標識化合物(Ⅰ))

時間	ハマトクリット値(%)	放射能比(%)
4時間	44	1.5
24	39	0.0
48	39	0.0
168	39	12.8

雄性ラットに 50 mg/kg 経口投与した際の投与後 4 時間における組織内分布は、2 mg/kg 投与群 (抄録 No. 9.1.9 および 9.1.10) とほぼ同様に、いずれの組織も血漿より低い濃度を示し、その後の消失においても標識位置の違いによる顕著な相違は認められなかった。しかしながら、組織内分布率は 2 mg/kg 投与群に比較して有意に低い値を示した。雌ラットでもほぼ同様な傾向が見られたが、未変化体の代謝が雄性ラットに比較して遅く、未変化体の体外への排泄はその代謝物より速やかであるため、結果体外への排泄が速やかになる推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.12 ラットにおける代謝物の同定および定性試験 (資料 No. M-1.12)

試験機関

報告書作成年 1995 年

試験目的： ラットに フラザスルフロンを経口投与し、尿、糞および胆汁中の代謝物の同定を行い、ラット体内での代謝経路を推定する。投与方法として単回投与のほか、反復投与も行って比較する。

標識化合物： フラザスルフロン(I)

フラザスルフロン(II)

化学名： 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： Sprague-Dawley Crl:CD® BR VAF/Plus® ラット

雄；7～11 週令 体重 162～421 g

雌；7～11 週令 体重 126～267 g

試験方法：

供試試料：代謝物の同定および定性試験には、Ricerca 社で実施した以下の 6 種類の試験で得られた尿、糞および胆汁のうち、検体投与後 48 時間までの試料を用いた。各試料は、標識位置 (Py および Pm 標識体)、投与方法 (単回および複数回投与)、投与量 (低投与：2 mg/kg、高投与：50mg/kg)および性 (雄および雌)毎に集めた。

資料 No.	表 題	
M-1.1	ラットにおける ¹⁴ C]-SL-160 の分布及び排泄試験	
M-1.2	ラットにおける ¹⁴ C]-SL-160 の分布及び排泄試験	
M-1.5	ラットへの反復投与による ¹⁴ C]-SL-160 の分布及び排泄試験	
M-1.6	ラットへの反復投与による ¹⁴ C]-SL-160(Pm)の分布及び排泄試験	
M-1.7	Sprague-Dawley ラットへの ¹⁴ C]-SL-160(Py)経口投与における胆汁排泄試験	
M-1.8	Sprague-Dawley ラットへの ¹⁴ C]-SL-160 経口投与における胆汁排泄試験	

放射能の測定；尿、胆汁および糞抽出物（アセトニトリル：水＝3：1で抽出）などの液体試料はそのまま、又、糞および糞の抽出残渣の様な固体試料は、オキシダイザーで燃焼させたのち、液体シンチレーション計測器を用いて試料中の放射能を測定した。

放射能の単離、精製；尿はそのまま、もしくは凍結乾燥したのち、残留物をメタノールで抽出し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて単離、精製した。胆汁は1-ブタノールで分配し、水層を凍結乾燥したのち残留物をメタノールで抽出し、HPLCで単離、精製した。

代謝物の同定；尿および胆汁から単離、精製した代謝物は、標準品との HPLC コクロマトグラフィー、サーモスプレー型液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー（LC/MS）、マススペクトロメトリー（MS、直接導入または CI）、核磁気共鳴（NMR）およびβ-グルクロニダーゼを用いた酵素加水分解を用いて同定を行った。

試験結果：

放射能の分布；ラットは 48 時間以内に放射能の大部分を尿（40～88%AD）および糞（7～20%AD）に排泄した。糞中の放射能の大部分は、抽出可能（6～20%AD）であり、わずか 0～5%AD が糞中に結合し抽出されなかった。雌ラットは、雄ラットに比べてより多く尿中へ放射能を排出した。一方、糞へは雄ラットの方がより多く排泄した。Py および Pm 標識体における放射能分布は非常に似ていた。又、単回投与および複数回投与の間にも大した差はなかった。分析試料を凍結保存した際の安定性を調べるため行った再投与試験の試料と、従来から保存していた試料を比較した場合、夫々の値にたいした差がなかったことより、試料が凍結保存中に安定であったことを示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. 0～48 時間の尿および糞中における放射能の分布 (投与量に対する%)

	全 ¹⁴ C						全 ¹⁴ C					
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
単回投与												
低投与・雄	54.73	11.19	65.92				47.38	12.15	59.53			
低投与・雌	77.56	7.18	84.74				73.76	7.30	81.06			
高投与・雄	66.37	20.16	86.53				67.81	20.33	88.14			
高投与・雌	81.76	7.94	89.69				87.60	8.47	96.07			
複数回投与												
低投与・雄	52.35	15.66	68.02				48.25	15.06	63.31			
低投与・雌	83.06	9.28	92.33				74.53	7.75	82.28			
低投与・雄	39.52	9.67	49.19				42.17	14.10	56.27			
高投与・雄	67.40	15.85	83.26				61.41	17.15	78.56			

5 頭の平均値

代謝物の定量および分布；

尿： フラザスルフロン(A)は 19～67%AD の範囲にあった。

糞： 糞中の代謝物の分布パターンは尿のそれによく似ていた。フラザスルフロン(A)は 5%AD 以下であったが、主要な成分であった。

胆汁： 胆汁試料には放射能が少量のみ含まれていた(<17%AD)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 0～48 時間の尿における代謝物の分布 (投与量に対する%)

	7mg	7mg(A)							
単回投与									
低投与・雄		28.16							
低投与・雌		57.40							
高投与・雄		40.13							
高投与・雌		67.43							
複数回投与									
低投与・雄		19.29							
低投与・雌		50.95							
再投与									
低投与・雄		20.45							
高投与・雄		38.57							

表 3. 0～48 時間の尿における代謝物の分布 (投与量に対する%)

	7mg	7mg(A)							
単回投与									
低投与・雄		30.07							
低投与・雌		60.82							
高投与・雄		34.67							
高投与・雌		63.65							
複数回投与									
低投与・雄		27.54							
低投与・雌		65.95							
再投与									
低投与・雄		20.70							
高投与・雄		38.96							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 0～48 時間の糞における代謝物の分布 (投与量に対する%)

		7mg/kg 70(A)							
単回投与									
低投与・雄		4.91							
低投与・雌		3.68							
高投与・雄		3.24							
高投与・雌		1.79							
複数回投与									
低投与・雄		2.26							
低投与・雌		4.74							
再投与									
低投与・雄		2.04							
高投与・雄		4.01							

表 5. 0～48 時間の糞における代謝物の分布 (投与量に対する%)

		7mg/kg 70(A)							
単回投与									
低投与・雄		2.68							
低投与・雌		1.87							
高投与・雄		3.35							
高投与・雌		1.94							
複数回投与									
低投与・雄		1.20							
低投与・雌		3.68							
再投与									
低投与・雄		1.99							
高投与・雄		3.04							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6. 0～48 時間の胆汁における代謝物の分布 (投与量に対する%)

		75% 70(A)								
単回投与										
低投与・雄		0.87								
低投与・雌		0.63								
高投与・雄		1.53								
高投与・雌		2.22								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.13 ラットにおける代謝試験(予備試験)

(資料 No. M-1.13)

試験機関

報告書作成年 1996 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式：

(I) フラザスルフロン

(II) フラザスルフロン

化学名； 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット [CrI:CD BR VAF/Plus]

体重：雄 181~238 g、雌 148~171 g (投与時)

週齢：7~9 週

試験方法：

飼育管理； ラットは納入後ステンレス製ケージにて 5 日以上馴化させ、投与後はガラス製の代謝ケージにて個別飼育した。飼育は温度 $21 \pm 3^\circ\text{C}$ (65-78F)、相対湿度 40-70% 及び 12 時間の明暗サイクルのよく換気 (10 回/時間以上) された環境にて実施した。ラットはそれぞれ個別飼育を行い、検体投与前に耳介タグをつけて判別した。

投与溶液； ^{14}C 標識検体と非標識検体 (化学純度 99.8%) とを計画した比放射能となるように溶媒中で混合し、溶媒を留去したのち、0.75% (w/v) メチルセルロース水溶液に均一に再懸濁することにより、投与液を調製した。

投与方法； シリンジを用いて単回経口投与した。投与量は低用量投与で 2 mg/kg 及び高用量投与で 50 mg/kg とした。実際の投与量は投与前後のシリンジ重量差と放射能濃度から計算した。

試験群； 試験群の構成を表 1 に示す。

表 1. 試験群の構成

試験名	群番号	投与標識体	投与回数	投与量 (mg/kg)	動物数	採取試料及び採取時点(時間)	屠殺時間(時間)
予備試験 低用量群	IA		単回	2	雄雌 各 3 匹	尿：24, 48 糞：24, 48 CW：48	48
	IB						
	IC			0	雄雌 各 1 匹	呼気：12, 24, 48 組織, GI, カーカス：48	
予備試験 高用量群	IIA		単回	50	雄雌 各 3 匹	尿：24, 48 糞：24, 48 CW：48	48
	IIB						
	IIC			0	雄雌 各 1 匹	呼気：12, 24, 48 組織, GI, カーカス：48	

採取試料、時点及び方法：

- 尿； ドライアイスで冷却した尿捕集容器に集め、投与後 24、48 時間に採取した。
- 糞； ドライアイスで冷却した糞捕集容器に集め、投与後 24、48 時間に採取した。
- 呼気； 二酸化炭素と揮発性有機物を捕集するため、検体投与後に 10%水酸化カリウム水溶液と活性化ポリマー(Chromosorb)の 2 種のトラップを連結して代謝ケージに接続し、投与後 0-12、12-24、24-48 時間で 48 時間までの呼気を捕集した。
- ケージ洗浄液；投与後 48 時間の最終屠殺後に、ケージ内をメタノールと水で洗浄し、この洗浄液を合わせてケージ洗浄液とした。
- 全血； 動物は 48 時間後にエーテル麻酔下で腹部大動脈からの放血により屠殺する際に採取した。
- 組織； 全血採取後に肝臓、腎臓、消化管及びその内容物 (以下、GIT と略記)、カーカスを採取した。

試験結果： 各試験の結果を以下に示す。

投与： 投与液中の放射能純度は投与前が 97.7～98.8%で投与後は 95.0～97.9%の範囲内であった。実際の投与量は低用量投与群で 2.03～2.39 mg/kg、高用量投与群で 45.79～49.94 mg/kg の範囲内であった。投与した放射能は 51.28～64.78 $\mu\text{Ci/kg}$ の範囲内であった。

表 3. 投与群毎の平均実投与量

群番号	設定投与量 (mg/kg)		雌雄	体重 (kg)	投与放射能 ($\mu\text{Ci/kg}$)	実投与量 (mg/kg)
IA	2		雄	0.216	64.42	2.03
			雌	0.161	56.42	2.04
IIA	50		雄	0.186	52.86	49.23
			雌	0.150	52.21	45.79
IB	2		雄	0.221	63.04	2.36
			雌	0.167	63.69	2.39
IIB	50		雄	0.228	54.30	47.83
			雌	0.160	56.70	49.94

吸収排泄・組織残留；

¹⁴C-フラザスルフロンを投与したラットにおける吸収排泄試験の総放射能回収率は 90.2～104.7%AD の範囲内であった。呼気中への排泄は<0.08%AD 以下と無視できる量であったため、本試験における呼気採取の必要はないと判断された。尿中への排泄は最も主要な排泄経路で、44.27～73.05%AD の範囲であり、投与標識や投与量の間で明確な違いは見られなかったが、雌の方が雄より尿排泄量が多かった。糞中への排泄は 7.38～16.74%AD の範囲内であり、投与標識や投与量の間で明確な違いは見られなかったが、雄の方が雌より糞排泄量が多かった。

組織中の残留量は雄で 15.0～30.0%AD、雌で 5.7～18.4%AD の範囲内と性差及び用量間で若干の違いが見られたが、投与標識体間での差は見られなかった。残留放射能はカーカス、全血、GIT、肝臓、腎臓の順に多く、投与 48 時間後では投与化合物の消失や排泄は完了していないと考えられた。全血中の放射能濃度は低用量投与群で標識体間差が見られた。

表 4. ¹⁴C-フラザスルフロンを投与したラットにおける 48 時間までの吸収排泄結果 (AD%)

設定投与量 (mg/kg)		2				50			
		投与標識体							
検体	\ 性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
		呼気	CO ₂	0.01	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01
揮発物質	0.01		0.01	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
小計	0.03		0.05	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
尿	0-24 時間	34.01	39.48	22.67	41.87	35.31	58.57	33.19	52.13
	24-48 時間	21.33	24.48	21.60	27.30	20.89	14.36	21.18	20.92
	小計	55.34	63.97	44.27	69.17	56.19	72.93	54.37	73.05
糞	0-24 時間	8.07	3.40	5.08	4.55	8.03	5.35	9.27	2.68
	24-48 時間	6.90	3.97	7.26	5.16	8.71	3.03	4.80	5.77
	小計	14.97	7.38	12.35	9.71	16.74	8.38	14.07	8.44
組織	肝臓	1.66	1.04	2.18	0.74	0.94	0.35	1.38	0.52
	腎臓	0.27	0.17	0.28	0.08	0.21	0.07	0.22	0.07
	GIT	2.79	2.18	5.63	1.27	1.87	0.71	4.33	1.08
	全血	6.24	4.69	2.46	8.94	3.74	1.27	5.38	1.97
	カーカス	14.59	10.28	19.47	6.15	8.20	3.35	13.87	4.84
	小計	25.55	18.36	30.02	17.18	14.97	5.74	25.17	8.48
総回収		100.85	97.17	93.95	104.73	90.18	97.50	101.16	100.60

代謝物分析；

HPLC による尿と糞における代謝物プロファイルの予備的な分析を行った結果、プロファイルに違いが見られた。

上記の吸収排泄及び代謝物の分析結果より、本試験では両標識体を用いて実施する事とした。