

## IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

### <代謝動態試験一覧表>

資料 №	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
運 命 1	動物代謝 試験  定量的全身 オートラジ オグラフィ ー (QWBA) 及び排泄  [GLP]	ラット 雌雄	供試動物数： 雌雄各 8 匹  供試化合物： <sup>14</sup> C-標識体  投与量： 3mg/kg 体重  投与方法： 単回経口投与  屠殺： 投与後 1 時間、 4 時間、8 時間、 24 時間、48 時間、 72 時間及び 120 時間 (以上、雌雄各 1 匹) 投与後 168 時間 (雄 1 匹)	<u>排 泄</u> 単回経口投与された放射能は速やかに消 化管から吸収され、広範囲の臓器・組織に分 布した。 投与放射能の体外への排泄は速やかであ り、雄では投与後 48 時間以内、雌では投与 後 24 時間以内に排泄がほぼ完了した。投与 放射能の呼気排泄は無視しうる程度であつ た。主排泄経路は雌雄とも尿排泄であり、糞 排泄放射能 (投与後 120 時間) は 2.95% (雌) ~5.72% (雄) のみであつた。  <u>QWBA</u> 雌雄とも、単回経口投与後 1 時間では高 い放射能濃度が肝臓、腎臓及び血液に認めら れ、中程度の放射能濃度が肺、心筋、褐色脂 肪、皮膚、腺及び雌性生殖器に認められた。 同時点のその他の臓器・組織での放射能濃度 は低かつた。 臓器・組織内放射能濃度は雌雄とも速や かに減少し、雄では投与後 48 時間以内に肝 臓を除く全臓器・組織で検出限界値未満とな り、雌では投与後 24 時間以内に全臓器・組 織で検出限界値未満となった。 雄の肝臓では、投与後 72~120 時間にか けて極微量の放射能濃度が認められた。	(2006 年)	運 命 1 24
運 命 2	動物代謝 試験  吸収・分布・ 代謝・排泄 (ADME) 及び 薬物動力学 パラメータ  [GLP]	ラット 雌雄	供試動物数： 雌雄各 4 匹  供試化合物： <sup>14</sup> C-標識体  投与量： 低： 2mg/kg 体重 高： 100mg/kg 体重 投与方法(投与回数)： ・低投与量単回経口 投与 ・高投与量単回経口 投与 ・前投与処置後低投 与量単回経口投与 (非標識体を 2mg/kg 体重の投与量で 14 日 間反復経口投与後、標 識体を同投与量で単回 経口投与。) 屠殺：最終投与後 48 時間	<u>吸収及び排泄</u> 投与量、投与回数及び性別に係わらず、 投与放射能は急速に吸収され、広範囲の臓器 及び組織へ分布した。 吸収率は雄：89.27~93.36% 及び雌： 88.04%~96.62% であつた。投与放射能の体 外への排泄は速やかであり、全投与群及び雌 雄でも投与後 24 時間以内に排泄はほぼ完了 した。主排泄経路は、全試験群及び雌雄とも 尿であり、投与放射能の尿中排泄率は約 88 ~95% であつた。  <u>分 布</u> 屠殺時 (最終投与 2 日後) の臓器及び組 織内総放射能は全試験群及び雌雄とも極め て低く、臓器/組織内分布に雌雄間差は認め られなかつた。消化管を除く臓器及び組織で は、比較的高い残留放射能濃度が肝臓及び腎 臓に認められた。肝臓及び腎臓の残留放射能 濃度は、それぞれ約 0.002~0.18mg/kg 有効成 分当量及び 0.001~0.11 mg/kg 有効成分当量 であつた。	(2006 年)	運 命 1 31

資料 №	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
運命 2 続き	動物代謝 試験  吸収・分布・ 代謝・排泄 (ADME) 及び 薬物動力学 パラメータ  [GLP]	ラット 雌雄	供試動物数： 雌雄各4匹 供試化合物： 3- <sup>14</sup> C-標識体 投与量： 低：2mg/kg 体重 高：100mg/kg 体重 投与方法(投与回数)： ・低投与量単回経口 投与 ・高投与量単回経口 投与 ・前投与処置後低投 与量単回経口投与 (非標識体を2mg/kg 体重の投与量で14日 間反復経口投与後、標 識体を同投与量で単回 経口投与。) 屠殺：最終投与後48 時間	<u>代 謝</u> 尿及び糞中に、未変化の親化合物 スピロテトラマト【P】は認められな かった。 主要代謝物として、  が 認められた。これら主要代謝物の生成量に雌 雄差が認められ、 は雌と 比して雄で著しく高く、 は雄で著しく低かった。 微量代謝物として、  が認められた。  <u>薬物動力学パラメータ</u> 低投与量単回投与群と比して、高投与量 単回投与群の雄では投与量比に比例して最 高血漿中濃度 (C <sub>max</sub> ) が増加したが、雌では 低投与量単回投与群の値を下回った。また血 漿中濃度時間曲線下面積 (AUC <sub>(0-∞)</sub> ) は、雄 では投与量比 (100÷2=50) を上回って増加 し、雌ではほぼ投与量比と同一の増加となっ た。	(2006年)	運命   31
運命 3	動物代謝 試験  [GLP]				(2006年)	運命   47

資料 №	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
運 命 4	動物代謝 試験  [非 GLP]				(2006 年)	運 命 1 52
運 命 5	動物代謝 試験  経時的 臓器・組織内 放射能濃度 及び代謝物 濃度、排泄  [GLP]	ラット 雄	供試動物数： 12 匹/群 投与量： 低投与量： 2mg/kg 体重 高投与量： 1000mg/kg 体重  投与方法： 単回経口投与  屠殺：投与後 1 時間、 8 時間及び 24 時間 (各 4 匹)	<u>低投与量 (2mg/kg 体重) 投与群</u>  投与放射能の体内への吸収及び分布、体 外への排泄は速やかであり、排泄は主として 腎を介して投与後 24 時間以内にほぼ完了し た。  臓器・組織内投与後 1 時間で認められた 最高値から急速に減少し、投与後 24 時間の 血漿中残留放射能濃度は低かった。なお全時 点 (投与後 1 時間、8 時間及び 24 時間) にお いて、  と示唆された。精巣等のそ 他の臓器/組織の TRR は血漿 TRR と比較 して低かった。  臓器/組織 (血漿、肝臓、腎臓及び精巣) において親化合物スピロトラマト【P】は 検出されず、が主要代謝物 であった。中でも血漿及び精巣において、 は臓器・組織内 TRR の  を占めていた。	(2006 年)	運 命 1 62

資料 №	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
運 命 5  続 き	動物代謝 試験  経時的 臓器・組織内 放射能濃度 及び代謝物 濃度、排泄  [GLP]	ラット  雄	供試動物数： 12匹/群 投与量： 低投与量： 2mg/kg 体重 高投与量： 1000mg/kg 体重  投与方法： 単回経口投与  屠殺：投与後1時間、 8時間及び24時間 (各4匹)	<u>高投与量 (1000mg/kg 体重) 投与群</u>  低投与量群の結果と比較して、投与放射能の吸収及び排泄の遅延が認められた。投与後24時間では投与放射能の44.6%のみが体外に排泄された(尿排泄放射能：26.8%)。また低投与量群と比較して、臓器・組織内残留放射能濃度の経時的減少も遅く、投与後1時間及び8時間における血漿 TRR が肝臓及び腎臓 TRR を軽度の上回った。  親化合物スピロテトラマト【P】は臓器・組織(血漿、肝臓、腎臓及び精巣)から検出されず、 が臓器・組織に共通して最も多く認められた主要代謝物であった。中でも血漿及び精巣において、 は臓器・組織内 TRR の を占めて いた。	(2006年)	運 命   62
運 命 6	動物代謝 試験  [非 GLP]				(2006年)	運 命   75

資料 №	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
運 命 7	動物代謝 試験  の吸収・分 布・代謝・排 泄 (ADME) 及び 薬物動力学 パラメータ  [GLP]	ラット 雄	供試動物数：雄 4 匹 供試化合物： <sup>14</sup> C-標識  投与量：2mg/kg 体重  投与方法： 単回経口投与  屠殺： 投与後 48 時間	単回経口投与された の吸収は速やかであり、広範囲の臓 器・組織に分布すると示された。体外への放 射能排泄も速く、投与後 24 時間でほぼ終了 した。  排泄経路は尿及び糞であり、それぞれ投 与放射能の 54.45%及び 44.09%が排泄され た。  屠殺時の臓器・組織内放射能濃度は極め て低く、大部分の臓器・組織内放射能濃度は 0.01mg/kg 未満であった。比較的高い放射能 濃度が肝臓 (0.0182mg/kg) 及び腎臓 (0.0103mg/kg) に認められた。  の主要代謝経路 は への変換 であり、更に と広範囲 の代謝物へと代謝された。未変化の は投与放射能 (TAR) に対し て のみ認められた。	(2006 年)	運 命 1 79
運 命 8	動物代謝 試験  の 吸収・代謝・ 排泄及び 薬物動力学 パラメータ  [GLP]	ラット 雄	供試動物数：雄 1 匹 供試化合物： <sup>14</sup> C-標識  投与量： 0.1mg/kg 体重  投与方法： 単回経口投与  屠殺： 投与後 48 時間	単回経口投与された の吸収は速やかであり、広範囲の臓 器・組織に分布すると示された。体外への放 射能排泄も速く、投与後 24 時間でほぼ終了 した。  排泄経路は尿及び糞であり、それぞれ投 与放射能の 53.3%及び 43.7%が排泄された。 屠殺時の体内残存放射能は低く、カーカスに 認められた放射能は投与放射能に対して約 1%であった。  の主要代謝 経路は の生成であり、更に  へと代謝された。未変化の は投与放射能に対して %認め られ、その大部分は から回収された。	(2006 年)	運 命 1 88

資料 №	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
運命 9	植物代謝試験 [GLP]	りんご (果実及び葉)	代謝試験 供試化合物: $^{14}\text{C}$ -標識体 処理量: 有効成分含有量 8.90~10.80%w/w の油分散型製剤を 40 倍希釈し、りんご樹に 20 日間隔 (最終散布: 収穫 63 日前) で 2 回の散布 (累計設定処理量: 1152g 有効成分/ha) を実施。 試料採取: 果実成熟期にりんご果実及び葉を採取。	<u>果実</u> 果実の総残留放射能 (TRR) は、0.61mg/kg 有効成分当量 (以下、mg eq/kg と表記) であった。 果実 TRR に対して 10%以上生成した主要代謝物として、未変化の親化合物スピロテトラマト【P】及び が認められた。また が認められた。 また も、果実 TRR に対して 生成した。 ・代謝物生成量 (果実) 【P】: 51.3%TRR (0.32mg/kg)  <u>葉</u> 葉の TRR は 36.63mg eq/kg であった。主要代謝物として、未変化の親化合物スピロテトラマト【P】及び が認められた。その他に認められた代謝物は、何れも TRR に対して 10%未満であった。 ・代謝物生成量 (果実) 【P】: 72.0%TRR (26.37mg/kg)	(2005 年)	運命   95
運命 10	植物代謝試験 [GLP]	レタス (頭部)	代謝試験 供試化合物: $^{14}\text{C}$ -標識体 処理量: 有効成分含有量 9.89~10.90%w/w の油分散型製剤を 84.3mg (第 1 回散布用)及び 83.46mg (第 2 回散布用)を調製し、水 90.5mL で希釈してレタスに 14 日間隔で散布。(累計設定処理量: 144g 有効成分/ha)。 試料採取: 最終散布 7 日後にレタスを採取。	レタスにおける総残留放射能 (TRR) は 3.13 mg/kg 有効成分当量 (以下、mg eq/kg と表記) であった。 主要代謝物として、未変化の親化合物スピロテトラマト【P】、 10%TRR 以上生成した。また代謝物として、 も認められた。 ・代謝物生成量 【P】 : 55.9%TRR (1.75 mg/kg)	(2006 年)	運命   103

資料 №	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
運命 11	植物代謝試験  [GLP]	ばれいしょ (塊茎及び茎葉)	代謝試験 供試化合物： <sup>14</sup> C-標識体  処理量： 有効成分含有量 10.50%w/w の油分散型製剤を水で約 2 倍希釈し、14 日間隔で計 3 回の散布を実施。(累計設定処理量：288g 有効成分/ha)。 試料採取： 最終散布 14 日後にばれいしょ塊茎及び茎葉を採取。	<u>塊 茎</u> 塊茎における総残留放射能 (TRR) は 0.255 mg/kg 有効成分当量 (以下、mg eq/kg と表記) であった。  未変化の親化合物スピロテトラマト【P】は塊茎から検出されなかった。  塊茎 TRR に対して 10%以上生成した主要代謝物は <span style="float:right">で</span> あった。また微量の <span style="float:right">も認められた。</span>  <span style="float:right">に量的に次ぐ代謝物</span> として、 <span style="float:right">が認</span> められた。  これら以外に認められた代謝物の生成量は、何れも <span style="float:right">であ</span> った。 ・代謝物生成量  <u>茎 葉</u> 塊茎における TRR は 11.057 mg eq/kg であった。  茎葉 TRR に対して 10%以上生成した主要代謝物として、未変化の親化合物スピロテトラマト【P】及び <span style="float:right">が認められた。また</span>  <span style="float:right">認められた。</span> ・代謝物生成量 【P】： 49.4%TRR (5.455 mg/kg)	(2005 年)	運命 109

資料 №	試験の 種 類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
運 命 12	植物 代謝 試験  (GLP)	棉 (成熟前 植物体、 棉残体、 リント、 棉毛除去 種子)	<p>代謝試験 供試化合物： <math>^{14}\text{C}</math>-標識体</p> <p>処理量： 有効成分 240g/L フロア ブルを 96g 有効成分/ha (第 1 回散布、第 5 本 葉展開期) 及び 216g 有 効成分/ha (第 2 回散布、 第 1 回散布後 134 日) の設定処理量で散布処 理した (累計設定処理 量：312g 有効成分/ha)。</p> <p>試料採取： 成熟前植物体：第 1 回 散布 19 日後に採取。</p> <p>最終収穫 (リント、棉 残体及び棉毛除去種 子)： 最終散布 39 日後の 成熟期に採取。</p>	<p>総残留放射能 (TRR) 成熟前植物体の TRR は 2.381mg/kg 有効成分当量 (以下、mg eq./kg と表記) であり、最終収穫のリント、棉残体及 び棉毛除去種子は 1.077mg eq./kg (リ ント)、1.614mg eq./kg (棉残体) 及び 0.119mg eq./kg (棉毛除去種子) であ った。</p> <p>代謝物 成熟前植物体： 未変化の親化合物スピロテトラマ ト [P] が 46.94%TRR (1.117mg/kg) を占め、その他の代謝物は何れも であった。</p> <p>棉毛除去種子： 未変化の親化合物スピロテトラマ ト [P] は 0.42%TRR (&lt;0.001mg/kg) と極微量であり、主要代謝物は であった。また も認められた。 ・代謝物生成量 (棉毛除去種子) [P]： 0.42%TRR (&lt;0.001mg/kg)</p> <p>棉残体： 主要代謝物として、未変化の親化 合物スピロテトラマト [P]、 が 認められた。また も認められた。 ・代謝物生成量 (棉残体) [P]： 19.78%TRR (0.319mg/kg)</p> <p>リント： 認められた主要代謝物は、 と同一で あった。</p>	(2006 年)	運 命 118



資料 No	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
運命 13	植物代謝試験	りんご果実 従属栄養 細胞培養液	<i>in vitro</i> 代謝試験  供試化合物： <sup>14</sup> C-標識体  試験濃度： 747µg 有効成分/40mL  培養時間： 7 日間 (25±2°C)	本 <i>in vitro</i> 試験条件において、スピロトトラマト【P】は代謝され、次の代謝物が認められた。	(2004 年)	運命   131
運命 14	土壌中動態試験  (好氣的土壌中動態試験)  [GLP]	土壌 4 種類  米国土壌 ・砂壤土  ドイツ土壌 ・砂壤土 ・シルト質 壤 土 ・シルト	供試化合物： <sup>14</sup> C-標識体及び <sup>14</sup> C-標識体  試験温度：20±1°C  処理量：288g 有効成分/ha  土壌中濃度： 米国土壌(1 種類)： 0.127mg 有効成分/kg ドイツ土壌(1 種類) 0.741mg 有効成分/kg  培養期間： 米国土壌(1 種類)： 360 日間  ドイツ土壌(3 種類)： 50 日間  試験温度：20±1°C	好氣的土壌において、スピロトトラマト【P】は急速に分解された。 DT50 値は次のとおり算出された。  DT50 値(日) 砂壤土 (米国) 2.12 砂壤土 (ドイツ) 3.30 シルト質壤土(ドイツ) 2.99 シルト (ドイツ) 8.32  各供試土壌において、試験開始後に経時的な増加が認められた。 は、米国土壌において を示し、ドイツ 3 土壌では何れも が認められた。  また、各供試土壌とも培養開始直後から が認められ、培養開始後 にかけて の最高値が認められた。  全供試土壌において、処理放射能 (AR) に対して 10%以上生成した主要分解物は であった。	(2006 年)	運命   135

資料 №	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
運命 15	の好気的土壌中動態試験 [GLP]	土壌 4 種類 米国土壌・砂壤土 ドイツ土壌・砂壤土・シルト質壤土・シルト	供試化合物： <sup>14</sup> C-標識及び <sup>14</sup> C-標識  試験土壌中濃度： ・米国土壌：0.13mg ai/kg ・ドイツ土壌：0.31 mg ai/kg  培養期間：119 日間  試験温度：20±1℃	は好気的土壌中で急速に速やかに分解された。 の分解は二相性を示し、処理後 1 日以内の第一相で処理放射能 (AR) の 80%AR 以上が分解し、第二相では最高 6.0%AR が分解された。 の DT <sub>50</sub> 値は、供試 4 種類土壌において 0.02 日 (0.48 時間) ~0.2 日 (4.8 時間) であった。  主要分解物は全供試土壌を通じてであり、処理にかけて 最高生成量が認められた。  本試験条件下におけるの DT <sub>50</sub> 値は、であり、供試土壌において速やかに分解された。	(2006 年)	運命   148
運命 16	土壌中動態試験 (屋外での好気的土壌中運命試験) [GLP]	土壌 2 種類 米国土壌・砂壤土 ドイツ土壌・シルト質壤土	供試化合物： <sup>14</sup> C-標識体及び <sup>14</sup> C-標識体  処理量：288g 有効成分/ha  試験系維持： ガラス屋根下の開放系及び降雨の影響の無い栽培エリア  試験 (試料採取) 期間： 処理後 127 日間	屋外条件での好気的土壌において、スピロテトラマト [P] の分解は急速であり、両土壌とも処理後第 28 日には処理放射能 (AR) に対して 5%未満となった。DT <sub>50</sub> 値は次のとおり算出された。  DT <sub>50</sub> 値(日) 砂壤土 (米国) 2.12 シルト質壤土 (ドイツ) 2.99  また、各供試土壌とも処理直後から が認められ、最高値は処理後に認められた。  全供試土壌において、処理放射能 (AR) に対して 10%以上生成した主要分解物はであった。	(2006 年)	運命   161

資料 №	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁												
運命 17	加水分解動態 [GLP]	滅菌緩衝液 (pH 4, 7, 9)	<p>供試化合物：  <sup>14</sup>C-標識体及び  <sup>14</sup>C-標識体</p> <p>供試緩衝液：                      pH 4: 0.01M 酢酸緩衝液                      pH 7: 0.02M トリス緩衝液                      pH 9: 0.01M ホウ酸緩衝液</p> <p>試験濃度：1mg/L</p> <p>試験温度及び培養期間：                      予備試験：50℃ (pH4：12日間及びpH7：2日間) 及び 30℃ (pH 9：7時間)                      本試験：25℃ (pH4：31日間、pH7：29日間及びpH9：30日間)                      追加試験：20℃ (pH4及び7：30日間)</p>	<p>スピロテトラマト【P】の加水分解性には pH 依存性が認められ、アルカリ性域での分解速度が速かった。本試験 (25℃) での DT50 及び DT90 値は次のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DT50</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 4</td> <td>32.5 日</td> <td>108 日</td> </tr> <tr> <td>pH 7</td> <td>8.6 日</td> <td>29 日</td> </tr> <tr> <td>pH 9</td> <td>7.6 時間</td> <td>25 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>が予備試験、本試験及び追加試験を通じて認められた唯一の主要加水分解物であり、培養終了時まで経時的に増加した。</p>		DT50	DT90	pH 4	32.5 日	108 日	pH 7	8.6 日	29 日	pH 9	7.6 時間	25 時間	(2004年)	運命   167
	DT50	DT90																
pH 4	32.5 日	108 日																
pH 7	8.6 日	29 日																
pH 9	7.6 時間	25 時間																
運命 18	水中光分解動態 [GLP]	滅菌緩衝液	<p>試化合物：  <sup>14</sup>C-標識体及び  <sup>14</sup>C-標識体</p> <p>供試緩衝液：                      0.01M 酢酸緩衝液(pH 5)</p> <p>試験濃度：1mg/L                      試験温度：25±1℃                      照射光源：キセノンランプ                      光強度：989.5W/m<sup>2</sup> (300～800nm)                      照射期間：7日間</p>	<p>スピロテトラマト【P】は pH 5 の滅菌緩衝液中で光分解を受け、実験条件下及び北緯 35 度 (春期 4～6 月) の太陽光下の各 DT50 は次のとおり算出された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>実験下</th> <th>太陽光下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DT50</td> <td>2.7 日</td> <td>27.02 日</td> </tr> </tbody> </table> <p>処理放射能に対して 10%以上生成した主要光分解物として、                      が認められた。</p> <p>また暗対照区において、                      が認められた。</p>		実験下	太陽光下	DT50	2.7 日	27.02 日	(2005年)	運命   174						
	実験下	太陽光下																
DT50	2.7 日	27.02 日																

資料 №	試験の 種 類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁																																																								
運 命 19	水中 光分解 動態  [GLP]	滅菌自然水	<p>試化合物：  <sup>14</sup>C-標識体及び  <sup>14</sup>C-標識体</p> <p>供試自然水：  滅菌河川水  (pH 7.93)</p> <p>試験濃度：1mg/L  試験温度：25±1℃  照射光源：  キセノンランプ  光強度：700W/m<sup>2</sup>  (300～800nm)  照射期間：10日間</p>	<p>スピロテトラマト【P】は滅菌河川水  中で光分解を受け、実験条件下及び北  緯35度（春期4～6月）の太陽光下の  各DT50は次のとおり算出された。</p> <p style="text-align: center;">実験下    太陽光下  DT50    3.68日    1.35日</p> <p>処理放射能に対して10%以上生成し  た主要光分解物として、</p> <p style="text-align: right;">が認めら  れた。</p> <p style="text-align: right;">は処理放射能（AR）  に対して照射開始後    に最高値  となり、照射期間終了時  には    となった。</p> <p style="text-align: right;">主要光分解  物は経時的に増加し、照射終了時に    となった。</p> <p>また暗対照区において、照射終了時に  スピロテトラマト【P】は全て  へと加水分解されていた。</p>	(2005年)	運 命   181																																																								
運 命 20	土 壤 吸着性/ 脱着性  [GLP]	<p>土壌5種類</p> <p>No.1：壤質砂土  No.2：砂壤土  No.3：質壤土  No.4：砂壤土  No.5：壤土</p> <p>(No.1～3：  ドイツ  No.4：米国、  No.5：カナダ)</p>	<p>被験物質：3-<sup>14</sup>C-標識体</p> <p>吸着性及び脱着性</p> <p>吸着性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>吸着平衡化時間：3時間</li> <li>土壌/水比：1/10</li> <li>試験濃度（高次試験）：  1.0, 0.3, 0.1, 0.03 及び  0.01mg/L</li> <li>試験温度：20±1℃</li> </ul> <p>脱着性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>吸着平衡化時間：3時間</li> <li>土壌/水比：1/10</li> <li>試験濃度（高次試験）：  1.0, 0.3, 0.1, 0.03 及び  0.01mg/L</li> <li>試験温度：20±1℃</li> </ul>	<p>フロイントリッヒ吸着/脱着等温線  パラメータ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>吸着性</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌 No.</th> <th><math>K_F^{ads}</math></th> <th>1/n</th> <th><math>K_F^{ads}_{\infty}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>No.1</td><td>4.794</td><td>1.001</td><td>201.4</td></tr> <tr><td>No.2</td><td>3.784</td><td>0.892</td><td>434.9</td></tr> <tr><td>No.3</td><td>4.097</td><td>0.945</td><td>175.8</td></tr> <tr><td>No.4</td><td>4.046</td><td>0.823</td><td>435.0</td></tr> <tr><td>No.5</td><td>3.703</td><td>1.042</td><td>158.9</td></tr> <tr><td>(平均)</td><td>4.085</td><td>1.042</td><td>281.2</td></tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>脱着性</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌 No.</th> <th><math>K_F^{des}</math></th> <th>1/n</th> <th><math>K_F^{des}_{\infty}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>No.1</td><td>40.690</td><td>1.207</td><td>1709.7</td></tr> <tr><td>No.2</td><td>22.782</td><td>0.985</td><td>2618.7</td></tr> <tr><td>No.3</td><td>14.209</td><td>0.952</td><td>609.8</td></tr> <tr><td>No.4</td><td>33.632</td><td>0.949</td><td>3616.3</td></tr> <tr><td>No.5</td><td>23.010</td><td>1.315</td><td>987.5</td></tr> <tr><td>(平均)</td><td>26.865</td><td>1.082</td><td>1908.4</td></tr> </tbody> </table>	土壌 No.	$K_F^{ads}$	1/n	$K_F^{ads}_{\infty}$	No.1	4.794	1.001	201.4	No.2	3.784	0.892	434.9	No.3	4.097	0.945	175.8	No.4	4.046	0.823	435.0	No.5	3.703	1.042	158.9	(平均)	4.085	1.042	281.2	土壌 No.	$K_F^{des}$	1/n	$K_F^{des}_{\infty}$	No.1	40.690	1.207	1709.7	No.2	22.782	0.985	2618.7	No.3	14.209	0.952	609.8	No.4	33.632	0.949	3616.3	No.5	23.010	1.315	987.5	(平均)	26.865	1.082	1908.4	(2005年)	運 命   187
土壌 No.	$K_F^{ads}$	1/n	$K_F^{ads}_{\infty}$																																																											
No.1	4.794	1.001	201.4																																																											
No.2	3.784	0.892	434.9																																																											
No.3	4.097	0.945	175.8																																																											
No.4	4.046	0.823	435.0																																																											
No.5	3.703	1.042	158.9																																																											
(平均)	4.085	1.042	281.2																																																											
土壌 No.	$K_F^{des}$	1/n	$K_F^{des}_{\infty}$																																																											
No.1	40.690	1.207	1709.7																																																											
No.2	22.782	0.985	2618.7																																																											
No.3	14.209	0.952	609.8																																																											
No.4	33.632	0.949	3616.3																																																											
No.5	23.010	1.315	987.5																																																											
(平均)	26.865	1.082	1908.4																																																											
運 命 21	土 壤 吸着性  [GLP]	<p>土壌1種類  (火山灰土壌)</p> <p>砂壤土</p>	<p>被験物質：5-<sup>14</sup>C-標識体</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>吸着平衡化時間：6時間</li> <li>土壌/水比：1/10</li> <li>試験濃度（高次試験）：  1.1, 0.3, 0.1, 0.03 及び  0.01mg/L</li> <li>試験温度：25±2℃</li> </ul>	<p>フロイントリッヒ吸着等温線  パラメータ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>吸着性</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><math>K_F^{ads}</math></th> <th>1/n</th> <th><math>K_F^{ads}_{\infty}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td></td><td>6.617</td><td>0.9272</td><td>154</td></tr> </tbody> </table>		$K_F^{ads}$	1/n	$K_F^{ads}_{\infty}$		6.617	0.9272	154	(2009年)	運 命   193																																																
	$K_F^{ads}$	1/n	$K_F^{ads}_{\infty}$																																																											
	6.617	0.9272	154																																																											

資料 No	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																																				
運命 22	の加水分解性	滅菌緩衝液 (pH 4, 7, 9)	<p>供試化合物: <math>^{14}\text{C}</math>-標識</p> <p>供試緩衝液:                      pH 4: 0.01M 酢酸緩衝液                      pH 7: 0.02M トリス緩衝液                      pH 9: 0.01M ホウ酸緩衝液</p> <p>試験濃度: 1mg/L</p> <p>試験温度及び培養期間:                      試験 1: 50°C                      (pH4: 7 日間、pH9: 72 時間及び pH9: 240 分間)</p> <p>試験 2: 25°C                      (pH4, 7, 9: 30 日間)</p> <p>試験 3: 20°C                      (pH7 及び pH9: 30 日間)</p>	<p>は酸性 (pH 4) で安定であった。加水分解性には pH 依存性が認められ、アルカリ性域 (pH 9) で最も分解された。主要分解物であった。</p> <p>試験 1 (50°C)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DT50</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 4</td> <td>安定</td> <td>安定</td> </tr> <tr> <td>pH 7</td> <td>32.7 時間</td> <td>109 時間</td> </tr> <tr> <td>pH 9</td> <td>71.3 分</td> <td>237 分</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験 2 (25°C)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DT50</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 4</td> <td>安定</td> <td>安定</td> </tr> <tr> <td>pH 7</td> <td>82.7 日</td> <td>275 日</td> </tr> <tr> <td>pH 9</td> <td>4.9 日</td> <td>16.3 日</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験 3 (20°C)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DT50</th> <th>DT90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 7</td> <td>333 日</td> <td>&gt;1000 日</td> </tr> <tr> <td>pH 9</td> <td>15.6 日</td> <td>51.8 日</td> </tr> </tbody> </table>		DT50	DT90	pH 4	安定	安定	pH 7	32.7 時間	109 時間	pH 9	71.3 分	237 分		DT50	DT90	pH 4	安定	安定	pH 7	82.7 日	275 日	pH 9	4.9 日	16.3 日		DT50	DT90	pH 7	333 日	>1000 日	pH 9	15.6 日	51.8 日	(2009 年)	運命   197																																																			
	DT50	DT90																																																																																								
pH 4	安定	安定																																																																																								
pH 7	32.7 時間	109 時間																																																																																								
pH 9	71.3 分	237 分																																																																																								
	DT50	DT90																																																																																								
pH 4	安定	安定																																																																																								
pH 7	82.7 日	275 日																																																																																								
pH 9	4.9 日	16.3 日																																																																																								
	DT50	DT90																																																																																								
pH 7	333 日	>1000 日																																																																																								
pH 9	15.6 日	51.8 日																																																																																								
運命 23	の土壤吸着性試験 (GLP)	<p>土壤 5 種類</p> <p>No.1: シルト質壤土                      No.2: 砂壤土                      No.3: シルト質壤土                      No.4: 砂壤土                      No.5: 埴壤土</p> <p>(No.1~3: ドイツ                      No.4: 米国、                      No.5: カナダ)</p>	<p>供試化合物: <math>^{14}\text{C}</math>-標識                      ケトヒドロキシ体</p> <p>吸着性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>吸着平衡化時間: 24 時間</li> <li>土壤/水比: 1/1 又は 1/2</li> <li>試験濃度 (高次試験): 1.0, 0.3, 0.1, 0.03 及び 0.01mg/L</li> <li>試験温度: 20±1°C</li> </ul> <p>脱着性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>吸着平衡化時間: 2 時間</li> <li>試験濃度 (高次試験): 1.0, 0.3, 0.1, 0.03 及び 0.01mg/L</li> <li>脱着操作: 1.0mg/L: 1 回及び 3 回                      その他: 1 回</li> <li>試験温度: 20±1°C</li> </ul>	<p>フロイントリッヒ吸着/脱着等温線パラメータ</p> <p>・吸着性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壤 No.</th> <th><math>K_F^{ads}</math></th> <th>1/n</th> <th><math>K_F^{ads}_{oc}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No.1</td> <td>4.794</td> <td>0.9273</td> <td>41.2</td> </tr> <tr> <td>No.2</td> <td>0.5329</td> <td>0.9199</td> <td>28.2</td> </tr> <tr> <td>No.3</td> <td>0.5158</td> <td>0.9287</td> <td>23.0</td> </tr> <tr> <td>No.4</td> <td>0.8618</td> <td>0.9177</td> <td>99.1</td> </tr> <tr> <td>No.5</td> <td>2.2059</td> <td>0.9152</td> <td>90.4</td> </tr> <tr> <td>(平均)</td> <td>1.0389</td> <td>0.9218</td> <td>56.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>・脱着性 (脱着操作: 1 回)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壤 No.</th> <th><math>K_F^{des}</math></th> <th>1/n</th> <th><math>K_F^{des}_{oc}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No.1</td> <td>1.602</td> <td>0.9830</td> <td>61.2</td> </tr> <tr> <td>No.2</td> <td>0.6679</td> <td>0.9332</td> <td>35.3</td> </tr> <tr> <td>No.3</td> <td>0.7133</td> <td>0.9994</td> <td>31.8</td> </tr> <tr> <td>No.4</td> <td>1.4745</td> <td>0.9990</td> <td>169.5</td> </tr> <tr> <td>No.5</td> <td>2.8375</td> <td>0.9969</td> <td>116.3</td> </tr> <tr> <td>(平均)</td> <td>1.4590</td> <td>0.9313</td> <td>82.82</td> </tr> </tbody> </table> <p>・脱着性 (脱着操作: 3 回)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壤 No.</th> <th><math>K_F^{des}</math></th> <th>1/n</th> <th><math>K_F^{des}_{oc}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No.1</td> <td>0.9224</td> <td>0.5811</td> <td>35.2</td> </tr> <tr> <td>No.2</td> <td>0.4424</td> <td>0.5661</td> <td>23.4</td> </tr> <tr> <td>No.3</td> <td>0.4148</td> <td>0.5221</td> <td>18.5</td> </tr> <tr> <td>No.4</td> <td>0.6356</td> <td>0.3121</td> <td>73.1</td> </tr> <tr> <td>No.5</td> <td>1.5066</td> <td>0.5088</td> <td>61.7</td> </tr> <tr> <td>(平均)</td> <td>0.7844</td> <td>0.4980</td> <td>42.38</td> </tr> </tbody> </table>	土壤 No.	$K_F^{ads}$	1/n	$K_F^{ads}_{oc}$	No.1	4.794	0.9273	41.2	No.2	0.5329	0.9199	28.2	No.3	0.5158	0.9287	23.0	No.4	0.8618	0.9177	99.1	No.5	2.2059	0.9152	90.4	(平均)	1.0389	0.9218	56.4	土壤 No.	$K_F^{des}$	1/n	$K_F^{des}_{oc}$	No.1	1.602	0.9830	61.2	No.2	0.6679	0.9332	35.3	No.3	0.7133	0.9994	31.8	No.4	1.4745	0.9990	169.5	No.5	2.8375	0.9969	116.3	(平均)	1.4590	0.9313	82.82	土壤 No.	$K_F^{des}$	1/n	$K_F^{des}_{oc}$	No.1	0.9224	0.5811	35.2	No.2	0.4424	0.5661	23.4	No.3	0.4148	0.5221	18.5	No.4	0.6356	0.3121	73.1	No.5	1.5066	0.5088	61.7	(平均)	0.7844	0.4980	42.38	(2005 年)	運命   203
土壤 No.	$K_F^{ads}$	1/n	$K_F^{ads}_{oc}$																																																																																							
No.1	4.794	0.9273	41.2																																																																																							
No.2	0.5329	0.9199	28.2																																																																																							
No.3	0.5158	0.9287	23.0																																																																																							
No.4	0.8618	0.9177	99.1																																																																																							
No.5	2.2059	0.9152	90.4																																																																																							
(平均)	1.0389	0.9218	56.4																																																																																							
土壤 No.	$K_F^{des}$	1/n	$K_F^{des}_{oc}$																																																																																							
No.1	1.602	0.9830	61.2																																																																																							
No.2	0.6679	0.9332	35.3																																																																																							
No.3	0.7133	0.9994	31.8																																																																																							
No.4	1.4745	0.9990	169.5																																																																																							
No.5	2.8375	0.9969	116.3																																																																																							
(平均)	1.4590	0.9313	82.82																																																																																							
土壤 No.	$K_F^{des}$	1/n	$K_F^{des}_{oc}$																																																																																							
No.1	0.9224	0.5811	35.2																																																																																							
No.2	0.4424	0.5661	23.4																																																																																							
No.3	0.4148	0.5221	18.5																																																																																							
No.4	0.6356	0.3121	73.1																																																																																							
No.5	1.5066	0.5088	61.7																																																																																							
(平均)	0.7844	0.4980	42.38																																																																																							

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

資料 №	試験の 種 類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
運 命 24	の 土壌 吸着性 試験 [GLP]	土壌 1 種類 (火山灰土壌)  砂壤土	供試化合物： <sup>14</sup> C-標識  ・吸着平衡化時間：24 時間 ・土壌/水比：1/10 ・試験濃度（高次試験）： 1.0, 0.3, 0.1, 0.03 及び 0.01mg/L ・試験温度：25±2℃	フロイントリッヒ吸着等温線 パラメータ  ・吸着性 $K_F^{ads}$ $1/n$ $K_F^{ads}_{OC}$ 4.233    0.8747    98	(2009 年)	運 命   208

資料 No	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
参考 3	土壌中動態試験 (好氣的培養後の嫌氣的土壌中運命試験)  [GLP]	ドイツ土壌・砂壤土	供試化合物： 14C-標識体及び 14C-標識体  処理量:302g 有効成分/ha  土壌中濃度： 0.804mg ai/kg  培養： 土壌への処理後に 4.8 時間の好氣的培養を行い、その後、脱イオン水を加えて水深 3cm とし、嫌氣的条件下で 180 日間にわたって培養。  試験温度：20℃	水層及び土壌層の酸化還元電位はそれぞれ嫌氣的培養開始後第 6 日 (土壌層) 及び第 14 日 (水層) にマイナスとなり、嫌氣的状態が開始された。 嫌氣的培養開始後の水相からの回収放射能は経時的に増加し、培養終了時には処理放射能 (AR) に対して最高値 58.7% となった。これに対して土壌からの抽出放射能は経時的に減少した。 土壌結合型残留は、嫌氣的培養開始時にであった。土壌結合型残留は嫌氣的培養開始後第 日に最高値を示し、嫌氣的培養終了時にはへと減少した。 スピロテトラマト [P] は好氣的培養条件下で急速に分解され、嫌氣的培養開始後第 0.6 日には 9.4%AR となった。DT50 値 (試験系: 水層及び土壌層) は 0.06 日と算出された。 本試験条件下における主要分解物は  であった。は、嫌氣的培養開始後第 日に最高値 ( ) となり、以降の嫌氣的培養において で推移した。 は嫌氣的培養開始後第 日に最高値 ( ) となり、以降の嫌氣的培養で経時的に減少した。	(2006 年)	運命   212
参考 4	土壌表面光分解性  [GLP]	砂壤土	供試化合物： 14C-標識体及び 14C-標識体  処理量及び土壌中濃度： 288g 有効成分/ha, 1.9mg 有効成分/kg  試験温度：25±1℃ 照射光源：キセノンランプ 光強度 (300~800nm)： ・1115W/m <sup>2</sup> (3-14C-標識体処理試料) ・1132W/m <sup>2</sup> (5-14C-標識体処理試料) 照射期間：7 日間	スピロテトラマト [P] は光分解を受け、光照射試料における DT50 値は 2.4 日 ( 14C-標識体処理試料) ~5.0 日 ( 14C-標識体処理試料) であった。 また、暗対照試料においてもスピロテトラマト [P] の分解が認められ、暗対照試料での DT50 値は 0.6 日 ( 14C-標識体処理試料) ~1.2 日 ( 14C-標識体処理試料) であった。  光照射試料において処理放射能 (AR) に対して 10% 以上生成した主要分解物として、  であった。	(2005 年)	運命   221

注：資料 No. 参考 1~参考 2 (家畜代謝試験成績) は、農薬抄録 pp40~59 に記載。

資料 №	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
参 考 5	の 好氣的 土壤中 動態試験 [GLP]	土壤3種類  米国土壤 ・壤質砂土  ドイツ土壤 ・壤土 ・シルト質 壤土	試化合物： 14C-標識  試験土壤中濃度： 0.133 被験物質/kg  培養期間：3日間(米国土壤) 及び14日間(ドイツ土壤)  試験温度：20±1℃	は好氣的土壤において急速に分解され、全試験土壤における DT50 は1日未満 (<1日) であった。全試験土壤において、急速なが認められ、土壤結合型残留は処理後第 日に処理放射能 (AR) に対してとなり、培養終了時まで変動はあるがで推移した。主要分解物は、経時的に増加したであった。	(2006年)	運 命   230
参 考 6	加水 分解性 試験 [GLP]	滅菌 緩衝液 (pH 4, 7, 9)	供試化合物： 14C-標識 及び 14C-標識  供試緩衝液： ・0.01M 酢酸緩衝液(pH 4) ・0.02M トリス緩衝液(pH 7) ・0.01M ホウ酸緩衝液(pH 9)  試験濃度：1mg/L  試験温度及び培養期間： ・予備試験：50℃/5日間 ・本試験：25℃/31日間	の分解は何れの pH 及び温度において認められなかった。25℃、pH 4, 7 及び 9 におけるの加水分解性は認められず、DT50 値は何れも「1年以上」と考えられた。	(2005年)	運 命   236
参 考 7	の 水中 光分解性 試験 [GLP]	滅菌 緩衝液	供試化合物：  供試緩衝液： 0.01M リン酸緩衝液  試験濃度：5.03mg/L 試験温度：25±1℃ 照射光源：水銀ランプ (290nm 以下の波長を除去) 照射期間：500分  実験回数：2反復	本試験条件下でのの水中光分解性が認められ、DT50 は、26.8~39.9 時間であった。	(2004年)	運 命   241

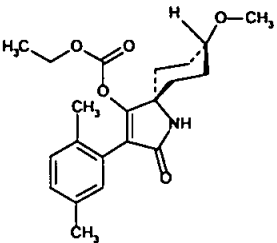


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 №	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
参 考 ⑧	の 土壌 吸着性 試験 (予備試験)  [GLP]	土壌5種類  No.1 : シルト質 壤土 No.2 : シルト質 壤土 No.3 : 砂壤土 No.4 : 砂壤土 No.5 : 壤土  (No.1~3 : ドイツ、 No.4 : 米国、 No.5 : カナダ)	供試化合物 : $^{14}\text{C}$ -標識エノール体  土壌 No.1 及び No.4 を用い て次の予備試験を実施。  ・ 0.01M 塩化カルシウム溶 液中での安定性 ・ 吸着平衡化時間の測定用 の土壌/水比の測定 ・ 吸着平衡化時間の測定 (最長 48 時間)	被験物質は土壌非存在下の0.01M塩 化カルシウム溶液中で安定であっ た。  土壌/水比を「1:2」で行った吸着平 衡化時間の測定において、48 時間の 吸着平衡化時間でも吸着平衡に到 達せず、また被験物質の への分解が示された。 これにより、被験物質の物質収支が 得られず、高次試験は実施不可能と 考えられた。	(2005 年)	運 命   243

申請者註：資料 No.に下線\_\_\_\_\_を付した試験成績は、既に食品安全委員会において評価されている。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (報告書での略称)	化学名	構造式
P	親化 合物	スピロテトラマト (BYI 08330)	シス-4-(エトキシカルボニルオキシ)-8-メトキシ-3-(2,5-キシリル)-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン  <i>cis</i> -4-(ethoxycarbonyloxy)-8-methoxy-3-(2,5-xylyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	

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

記号	由来	名称 (報告書での略称)	化学名	構造式

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

記号	由来	名称 (報告書での略称)	化学名	構造式

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

記号	由来	名称 (報告書での略称)	化学名	構造式

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

記号	由来	名称 (報告書での略称)	化学名	構造式

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

記号	由来	名称 (報告書での略称)	化学名	構造式

## I. 動物体内運命試験

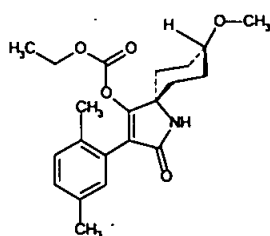
### 1. [<sup>14</sup>C]標識スピロテトラマトを用いたラット体内における代謝試験 (定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) 及び排泄)

(資料 No. 運命 1)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2006 年

供試標識化合物：

構造式：



比放射能： $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  (  $\text{MBq}/\text{mg}$  )  
放射化学的純度： $\%$  (HPLC 及び TLC)

\*：標識位置

化学名：シス-4-(エトキシカルボニルオキシ)-8-メトキシ-3-(2,5-キシリル)-1-アザスピロ  
[4.5]デカ-3-エン-2-オン  
(以下、<sup>14</sup>C-標識体とする。)

標識位置設定理由：

動物体内運命試験での供試標識化合物の標識位置は、スピロテトラマトの化学構造上、  
動物体内において安定と考えられるアザスピロデセニル環の  $\text{C-8}$  を標識位置とした。

供試動物：

Wistar Hsd/Cpb: WU ラット、雄 8 週齢 及び 雌 11~12 週齢、  
標識体投与群：雌雄各 8 匹、  
非標識体投与群 (QWBA のケモグラフィック chemo-graphic 補正用)：雌雄各 1 匹  
体重：雌雄ともおよそ 200g

#### 【試験方法】

投与溶液の調製及び投与：

窒素流下で乾固させた <sup>14</sup>C-標識体を 0.5% 水性カルボキシメチルセルロース溶液  
(雄) 0.5% 水性トラガカント (雌) に懸濁させて投与溶液を調製し、設定投与量  
3mg/kg 体重 (実投与量：雄 2.63 mg/kg 体重、雌：2.73 mg/kg 体重) を動物に強制単回  
経口投与した。

試料採取及び屠殺：

投与後、尿、糞及び呼気を分離収集できる Markrolon 代謝ケージに動物を収容した。  
呼気の収集として、代謝ケージ内の空気を 2L/分 の速度で換気し、ケージから排出さ  
れた空気をエタノールアミン/エタノール混合液 (1/1, v/v) で捕集した。  
標識体投与動物を所定の投与後経過時点で屠殺し、定量的全身オートラジオグラ  
フィー (QWBA) に供した。また尿、糞及び呼気試料を所定の時点で採取した。標識  
体投与群の屠殺時点及び試料採取時点を下表に示す。  
非標識体投与群は投与後 4 時間で屠殺した。



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

標識体投与群の屠殺時点及び試料採取時点

屠殺時点 (投与後 経過時間)	屠 殺 動物数	採取試料			
		QWBA 用切片	尿 (#)	糞 (#)	呼気 (#)
1 時間	雌雄各 1	作成	1hr	採取せず	採取せず
4 時間	雌雄各 1	作成	4hr	採取せず	採取せず
8 時間	雌雄各 1	作成	8hr	採取せず	採取せず
24 時間	雌雄各 1	作成	8, 24hr	24hr	採取せず
48 時間	雌雄各 1	作成	4, 8, 24, 48hr	24, 48hr	24, 48hr
72 時間	雌雄各 1	作成	4, 8, 24, 48, 72hr	24, 48, 72hr	24, 48hr
120 時間	雌雄各 1	作成	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120hr	24, 48, 72, 96, 120hr	24, 48hr
168 時間(*)	雄 1	作成	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168hr	24, 48, 72, 96, 120, 144, 168hr	24, 48hr

(\*) : 投与後 168 時間で屠殺を予定した雌 1 匹に投与後 8 時間から呼吸困難が認められ、投与後 27 時間で屠殺した。この動物は本試験から除外した。

(#) : 数値は投与後経過時間 (hr) を示す。

定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) 及び全身オートラジオグラフィー :

屠殺した動物を鋳型に伸展体位で固定し、約-70℃で凍結させた。カルボキシメチルセルロースのスラリーに動物体を埋め込み、各動物からクリオミクロームで厚さ 50µm の関連臓器及び組織を含む切片 (計 4~5 切片/動物) を作成した。

画像化プレートを 48~120 時間にわたって切片に曝露させ、Fuji BAS 画像化分析器で画像プレートを読みとった。

定量的全身オートラジオグラフィーにおける定量 (ラジオルミノグラフィー) は、Tina ソフトウェアを用いて行った。

また各屠殺時点の雄ラットを用いて、全身オートラジオグラフィーを行った。

試料 (尿、糞及び呼気) の放射能測定 :

液体シンチレーションカウンター (LSC) で試料中の放射能を測定した。

【試験結果】

放射能排泄 (表 1) :

単回経口投与後の放射能排泄を表 1 に示す。

呼気への排泄は無視しうる量であり、投与放射能に対して 0.01% 未満であった。投与放射能の大部分は尿を介して排泄され、投与後 120 時間までの糞排泄放射能は投与放射能に対して 2.95% (雌) ~5.72% (雄) であった。尿及び糞を介した体外への放射能排泄は速やかであり、投与後 24 時間以内にほぼ終了した。

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

表 1 : 単回経口投与後の放射能排泄 (数値は投与放射能に対する%、n=1 の値)

性 別		雄								雌							
屠殺時点 (投与後経過 時間, hr)		1	4	8	24	48	72	120	168	1	4	8	24	48	72	120	
試 料 及 び 採 取 時 点	呼 気	24				0.003	0.002	0.001	0.002					0.001	0.002	0.002	
		48				0.001	0.001	0.001	0.001					0.001	0.001	0.001	
		計					0.004	0.003	0.002	0.003					0.002	0.003	0.003
	尿	1	5.17								39.55						
		4		9.07			47.36	51.32	41.79	32.03		33.76			81.32	25.33	74.29
		8			80.63	79.40	19.56	23.91	35.12	36.04			83.61	73.58	6.72	54.50	19.99
		24				19.63	30.69	19.44	31.02	38.36				19.19	5.69	11.92	5.98
		48					0.33	0.60	0.77	0.39					0.39	0.72	0.45
		72						0.14	0.20	0.20						0.28	0.08
		96							0.09	0.05							0.04
		120							0.09	0.03							0.05
		144								0.05							
		168								0.02							
		計	5.17	9.07	80.63	99.03	97.94	95.41	109.08	107.17	39.55	33.76	83.61	92.77	94.12	92.75	100.88
	糞	24				7.11	4.56	5.44	6.84	5.38				1.80	1.72	2.21	2.84
		48					0.22	0.23	0.34	0.27					0.29	0.09	0.08
		72						0.04	0.04	0.03						0.02	0.01
		96							0.01	0.01							0.01
		120							0.01	0.01							0.01
		144								0.01							
		168								0.01							
	計				7.11	4.78	5.71	7.24	5.72				1.80	2.01	2.32	2.95	
	呼 気 + 尿 + 糞	1	5.17								39.55						
		4		9.07			47.36	51.32	41.79	32.03		33.76			81.32	25.33	74.29
		8			80.63	79.40	19.56	23.91	35.12	36.04			83.61	73.58	6.72	54.50	19.99
		24				26.74	35.25	24.88	37.86	43.74				20.99	7.41	14.13	8.82
		48					0.55	0.83	1.11	0.66					0.68	0.81	0.53
72							0.18	0.24	0.23						0.30	0.09	
96								0.10	0.06							0.05	
120								0.10	0.04							0.06	
168									0.03								
総排泄量		5.17	9.07	80.63	106.13	102.73	101.11	116.33	112.90	39.55	33.76	83.61	94.57	96.13	95.08	103.83	

空欄：該当無し。

吸収 (表 1) :

尿及び糞排泄放射能の推移から、投与された被験物質の 90%以上が吸収されたと考えられた。

オートラジオグラフィー（雄ラット）：

投与1時間後では、ほとんどの臓器及び組織への放射能分布が認められた。

胃、膀胱、肝臓及び腎臓に強い黒化が認められ、次いで血液、心臓及び肺にも黒化が認められた。その他の臓器及び組織の黒化は弱く、鼻粘膜、脳、脊髄及び眼（硝子体）にも僅かな黒化が認められた。これらの結果から、投与放射能の速やかな吸収及び全身への分布が示された。

投与後4時間では、投与後1時間の結果と比較して臓器及び組織への放射能分布は類似していたが、黒化は軽度に減少した。高濃度の放射能（強い黒化）は肝臓、腎臓及び膀胱及び消化管に認められた。

投与後8時間以降では臓器・組織内放射能は大きく減少し、投与後48時間には腎臓及び肝臓でのみ放射能が識別可能となった。

臓器及び組織内分布（表2及び表3）：

定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）における臓器及び組織内分布を、表2（雄）及び表3（雌）にそれぞれ示す。

雌雄とも、何れの臓器・組織内において投与後1時間に残留濃度のピークが認められた。

最高残留濃度は腎臓に認められ、雄では腎髄質 12.7  $\mu\text{g eq./g}$  及び腎皮質 10.6  $\mu\text{g eq./g}$ 、雌では腎髄質 7.3  $\mu\text{g eq./g}$  及び腎皮質 5.1  $\mu\text{g eq./g}$  であった。次いで肝臓（雄 7.4  $\mu\text{g eq./g}$  及び雌 4.5  $\mu\text{g eq./g}$ ）、血液（雄 2.7  $\mu\text{g eq./g}$  及び雌 1.2  $\mu\text{g eq./g}$ ）の順に臓器・組織内濃度が高かった。また以降の時点でも、血液中残留濃度と比較して腎臓及び肝臓の残留濃度が高かった。

投与後1時間の時点では、雄でおよそ 1~2  $\mu\text{g eq./g}$  の残留濃度が副腎、唾液腺、下垂体、甲状腺、松果体、褐色脂肪、皮膚、肺及び心筋に認められ、雌でおよそ 0.5~1  $\mu\text{g eq./g}$  の残留濃度が副腎、唾液腺、下垂体、甲状腺、松果体、褐色脂肪、皮膚、肺、卵巣、子宮及び心筋に認められた。

その後、雄の臓器・組織内残留は肝臓及び腎臓（腎皮質及び髄質）を除いて投与後24時間以内に減少した。雄では投与後72時間に 0.006  $\mu\text{g eq./g}$  が認められた肝臓を除き、投与後48時間に全ての臓器・組織で定量限界値（バックグランド放射能の2倍）未満となった。

また雌では、投与後8時間以内の臓器・組織内残留が急速に減少し、投与後24時間には全ての臓器・組織で検出限界値（約 10dpm、バックグランド放射能で補正後）未満となった。

表 2 : 雄の臓器/組織内分布 (表中の数値は  $\mu\text{g/g}$  有効成分当量、 $n=1$ )

臓器・組織	屠殺時点 (投与後経過時間, hr)							
	1	4	8	24	48	72	120	168
血液	2.711	1.285	0.277	<LOQ	---	---	---	---
肝臓	7.437	5.439	1.173	0.017	<LOQ	0.006	<LOD	<LOD
腎皮質	10.635	4.811	1.429	0.008	<LOD	---	---	---
腎髄質	12.723	7.614	2.391	0.008	<LOD	---	---	---
褐色脂肪	1.247	0.626	0.177	---	---	---	---	---
腎周囲脂肪	---	0.076	0.043	<LOD	---	---	---	---
骨格筋	0.658	0.331	0.064	---	---	---	---	---
心筋	1.611	0.738	0.177	<LOD	---	---	---	---
肺	1.097	0.501	0.196	<LOD	---	---	---	---
脾臓	0.537	0.255	0.065	<LOD	---	---	---	---
膵臓	0.591	0.306	0.068	<LOD	---	---	---	---
骨髄	0.681	0.298	0.088	---	---	---	---	---
精巣	0.509	0.404	0.088	<LOD	---	---	---	---
脳	0.102	0.056	0.012	<LOD	---	---	---	---
脊髄	0.106	0.058	0.011	---	---	---	---	---
下垂体	0.966	0.599	0.101	---	---	---	---	---
松果体	1.023	0.479	0.106	---	---	---	---	---
副腎	2.005	0.683	0.168	---	---	---	---	---
胸腺	0.579	0.236	0.053	<LOD	---	---	---	---
甲状腺	1.412	0.639	0.142	---	---	---	---	---
唾液腺	1.222	0.506	0.100	---	---	---	---	---
鼻粘膜	0.439	0.319	0.061	---	---	---	---	---
皮膚	0.955	0.572	0.106	---	---	---	---	---
硝子体 (眼)	0.146	0.037	0.024	---	---	---	---	---

--- : ラットの解剖において通常認められる臓器又は組織であるが、ラジオリノグラフィーでは (放射能が低く) 識別不可。

LOQ : 定量限界値 (バックグラウンド放射能の 2 倍)

LOD : 検出限界値 (約 10dpm、バックグラウンド放射能で補正後)

表3：雌の臓器／組織内分布（表中の数値は  $\mu\text{g/g}$  有効成分当量、 $n=1$ ）

臓器・組織	屠殺時点（投与後経過時間, hr）						
	1	4	8	24	48	72	120
血液	1.195	0.365	0.088	---	---	---	---
肝臓	4.497	1.318	0.397	<LOD	---	---	---
腎皮質	5.148	1.489	0.438	---	---	---	---
腎髄質	7.306	2.624	0.913	---	---	---	---
褐色脂肪	0.530	0.116	0.037	---	---	---	---
腎周囲脂肪	0.108	0.053	0.010	---	---	---	---
骨格筋	0.247	0.070	0.018	---	---	---	---
心筋	0.749	0.198	0.052	---	---	---	---
肺	0.823	0.116	0.043	---	---	---	---
脾臓	0.241	0.068	0.017	---	---	---	---
膵臓	0.281	0.074	0.021	---	---	---	---
骨髄	0.268	0.089	0.020	---	---	---	---
卵巣	0.595	0.111	0.028	---	---	---	---
子宮	0.759	0.170	0.045	---	---	---	---
脳	0.047	0.013	<LOD	---	---	---	---
脊髄	0.051	0.014	<LOD	---	---	---	---
下垂体	0.476	0.134	0.032	---	---	---	---
松果体	0.504	0.122	0.038	---	---	---	---
副腎	0.877	0.216	0.065	---	---	---	---
胸腺	0.214	0.066	0.015	---	---	---	---
甲状腺	0.567	0.162	0.036	---	---	---	---
唾液腺	0.578	0.147	0.031	---	---	---	---
鼻粘膜	0.172	0.074	0.014	---	---	---	---
皮膚	0.564	0.140	0.032	---	---	---	---
硝子体（眼）	0.060	0.040	0.009	---	---	---	---

---：ラットの解剖において通常認められる臓器又は組織であるが、ラジオルミノグラフィーでは（放射能が低く）識別不可。

LOQ：定量限界値（バックグラウンド放射能の2倍）

LOD：検出限界値（約10dpm、バックグラウンド放射能で補正後）

本試験の結果を以下に要約する。

- ・ 単回経口投与されたスピロテトラマト【P】（投与量：3mg/kg 体重）は速やかに消化管から吸収され、広範囲の臓器／組織に分布したことが定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）から示された。また投与放射能の90%以上が消化管から吸収された。
- ・ 投与放射能の体外への排泄は速やかであり、雄では投与後48時間以内、雌では投与後24時間以内に排泄が終了した。主要排泄経路は雌雄とも腎排泄であり、投与後120時間までの糞排泄放射能は投与放射能の2.95%（雌）～5.72%（雄）のみであった。なお呼気排泄は投与放射能に対して0.01%未満であり、無視しうるものであった。
- ・ 定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）では、雌雄とも単回経口投与後1時間に高い残留放射能濃度が肝臓、腎臓及び血液に認められ、中程度の残留放射能濃度が肺、心筋、褐色脂肪、皮膚、腺及び（雌のみの）生殖臓器に認められた。その他の臓器／組織での残留放射能濃度は低かった。
- ・ 臓器／組織における残留放射能濃度は雌雄とも速やかに減少し、雄では投与後48時間以内に肝臓を除く臓器／組織で検出限界値未満となり、雌では投与後24時間以内に全臓器／組織で検出限界値未満となった。雄の肝臓では、投与後72時間～120時間にかけて微量の残留放射能濃度が認められた。

## I. 動物体内運命試験

2. [ <sup>14</sup>C]標識スピロテトラマトを用いたラット体内における代謝試験  
(吸収・分布・代謝・排泄及び薬物動力学パラメータ)

(資料 No. 運命 2)

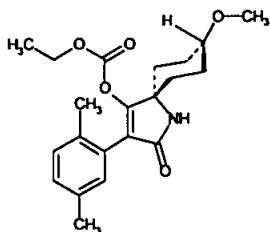
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

供試標識化合物:

構造式:



比放射能:                    μCi/mg (                    MBq/mg)  
放射化学的純度:            % (HPLC 及び TLC)

\* : 標識位置

化学名: シス-4-(エトキシカルボニルオキシ)-8-メトキシ-3-(2,5-キシリル)-1-アザスピロ  
[4.5]デカ-3-エン-2-オン  
(以下、<sup>14</sup>C-標識体とする。)

供試動物:

Wistar Hsd/Cpb: WU ラット、雄 9~10 週齢 及び 雌 12~13 週齢、

体重: 雌雄ともおよそ 200g

### 【試験方法】

投与溶液の調製:

低投与量群の投与溶液は、窒素流下で乾固させたアザスピロデセニル標識体を 0.5% 水性トラガカントに懸濁させて調製した。高投与量群の投与溶液は、非標識体で放射能希釈を行った <sup>14</sup>C-標識体を 0.5% 水性トラガカントに懸濁させた。

投与量設定根拠:

投与、試料採取及び試験群構成:

本試験では、低投与量 (2mg/kg 体重) 単回経口投与群及び高投与量 (100mg/kg 体重) 単回経口投与群を設け、それぞれの投与量を単回強制経口投与した。

またこれらの 2 試験群に加え、「(前投与処置後) 低投与量単回経口投与群」として非標識体を 2mg/kg 体重の用量で 14 日間反復経口投与 (前投与) し、第 15 日に <sup>14</sup>C-標識体の低投与量 (2mg/kg 体重) を単回強制経口投与した。

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

標識体の投与後、排泄物（尿及び糞）の分別収集が可能な Markrolon 代謝ケージに動物を収容した。

排泄物（尿及び糞）試料及び血漿試料（尾静脈穿刺で得た血液を遠心分離）を標識体投与後 48 時間にわたって採取した。

標識体投与後 48 時間にペントバルビタール Na で動物を麻酔し、頸部血管から放血させて屠殺した。屠殺時の血液試料を赤血球と血漿に分離し、また次の臓器・組織を採取した。

#### 採取臓器・組織

赤血球、血漿、脾臓、消化管、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪、副腎、精巣、卵巣、子宮、骨格筋、大腿骨、心臓、肺、脳、甲状腺、皮膚及びカーカス（残屠体）

以下の表に試験群の構成及び検討項目を示す。

#### ・試験群の構成及び検討項目

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	投与回数及 び投与方法	匹数	試験群共通	
				検討項目	採取試料及び試料採取時間(間隔) (最終投与後時間)
低投与量単回 投与群	2	単回経口投与	雌雄 各 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・吸収</li> <li>・体内分布</li> <li>・代謝</li> <li>・排泄</li> <li>・薬物動力学 パラメータ</li> </ul>	排泄物 尿：0～4（雌雄），4～8（雌雄）， 8～12（雄），12～24（雄），8 ～24（雌）及び 24～48 時間（雌 雄） 糞（雌雄共通）：0～24 及び 24～ 48 時間 血漿（雌雄共通）：0.08, 0.17, 0.33, 0.67, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 24.0, 32.0 及び 48.0 時間 臓器・組織：48 時間
高投与量単回 投与群	100	単回経口投与	雌雄 各 4		
(前投与処置後) 低投与量単回 投与群	2	非標識体を 2mg/kg 体 重で 14 日間反復経口 投与後、標識体を単回 経口投与。	雌雄 各 4		

#### 試料の放射能測定：

液体試料は液体シンチレーションカクテルと混合し、また固体試料は燃焼後に生成した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>をシンチレータに捕集し、それぞれの放射能測定は液体シンチレーションカウンター（LSC）にて行った。

#### 代謝物の定量、同定及び特徴付け：

投与後 0～24 時間後の尿試料（低投与量単回経口投与群を除く）及び糞試料をそれぞれプールし、代謝物の定量、同定及び特徴付けに供した。低投与量単回経口投与群の尿試料は試料採取間隔毎に供した。尿試料は抽出を行わずに分析に直接供した。糞試料はアセトニトリル/水混合液（8/2 v/v）で抽出し、濃縮後に n-ヘキサンで分配して得られた水性相を分析に供した。



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

代謝物の定量は、放射能検出器付き逆相高速液体クロマトグラフィー（ラジオ逆相 HPLC）で行った。なお HPLC 条件は次のとおりであった。

HPLC 条件


同定及び特徴付けとして、ラジオ逆相 HPLC 及び順相薄層クロマトグラフィー（順相 TLC）における想定代謝物の認証済標準品とのコクロマトグラフィーを行い、必要に応じて液体クロマトグラフィー-質量分析（LC-MS 又は LC-MS/MS）を行った。

薬物動学的パラメータの算出：

各採取時点での血漿中放射能濃度に基づき、次の薬物動学的パラメータを算出した。

薬物動態パラメータ

略号	定義
AUC <sub>(0-∞)</sub>	時間 0 から無限大に外挿した血漿中放射能濃度-時間曲線下面積
t <sub>1/2a</sub>	最高血漿中濃度の 50%到達時間（報告書では吸収に関する半減期、half-life of absorption と記載）
t <sub>1/2e (1)</sub>	第 1 消失相＝初期消失相の半減期
t <sub>1/2e (2)</sub>	第 2 消失相＝終末消失相の半減期
t <sub>lag a</sub>	投与から吸収開始までの時間のずれ（遅延時間）
CL/f	完全吸収と仮定した血漿からの放射能総クリアランス
CL <sub>R</sub>	放射能の腎クリアランス（CL <sub>R</sub> = CL×尿中排泄%×0.01）
t <sub>max</sub>	最高血漿中放射能濃度到達時間
C <sub>max</sub>	投与時に血漿で認められる最高血漿中濃度
k <sub>1e</sub>	消失速度定数 （中枢コンパートメントから末梢コンパートメントへの排泄）
MRT	平均滞留時間：薬物の体内滞在時間（消失 及び/又は 代謝）
MRT <sub>abs</sub>	吸収に関する平均滞留時間
MRT <sub>disp</sub>	体内動態に関する平均滞留時間
V <sub>ss</sub>	血漿中における化合物関連放射能が定常状態である場合の分布容積

【試験結果】

物質収支及び吸収・排泄：

物質収支（表 1）

標識体投与 48 時間後の屠殺時点での物質収支を表 1 に示す。

投与量、投与回数及び性別にかかわらず、屠殺時点（標識体投与 48 時間後）で投与放射能の 90%以上が排泄物（尿及び糞試料の合計）から回収された。

排泄物中放射能及び体内残存放射能を合わせた物質収支は、投与放射能に対して 91.44%～99.78%であった。

表 1：物質収支（表中の数値は対投与放射能%、n=4 の平均値）

試験群		低投与量単回投与群		高投与量単回投与群		(前投与処置後) 低投与量単回投与群	
投与量 [mg/kg 体重]		2		100		2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
排泄物	尿	93.34	87.92	89.14	93.78	91.48	94.78
	糞	5.11	3.34	10.51	2.98	6.59	1.78
	合計 (①)	98.45	91.26	99.65	96.76	98.07	96.56
体内 (消化管を 除く)	皮膚	0.004	0.070	0.015	0.014	0.011	0.024
	臓器合計	0.019	0.058	0.112	0.021	0.067	0.036
	合計	0.023	0.129	0.126	0.035	0.078	0.060
消化管 (GIT)		0.014	0.043	0.012	0.012	0.035	0.024
体内 (計) (②)		0.038	0.171	0.138	0.047	0.113	0.083
物質収支 (①+②)		98.49	91.44	99.78	96.81	98.19	96.65

吸 収 (表 2)

表 2 に、吸収率を示す。なお表 2 の吸収率は、申請者が表 1 の尿排泄放射能及び(消化管を除く)体内残存放射能に基づき推定した。

各試験群の吸収率は雄：89.27～93.36%及び雌：88.04%～96.62%であり、投与量、投与回数及び性別にかかわらず投与量の大部分が吸収された。

表 2：吸収率（表中の数値は対投与放射能%、n=4 の平均値）

試験群		低投与量単回投与群		高投与量単回投与群		(前投与処置後) 低投与量単回投与群	
投与量 [mg/kg 体重]		2		100		2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
吸収率		93.36	88.04	89.27	93.82	91.56	96.62

排 泄 (表 3)

表 3 に、尿及び糞中への経時的放射能排泄パターン（累積値）を示す。

何れの試験群においても投与放射能の尿及び糞中への排泄は投与後 24 時間でほぼ完了し、放射能の排泄は速やかであった。

主排泄経路は、投与量、投与回数及び性別にかかわらず全試験群とも尿であった。尿には投与放射能の約 88%~95%が排泄され、対して糞には約 2%~11%が排泄された。

表 3 : 尿及び糞中への経時的放射能排泄パターン

(表中の n=4 の平均値且つ累積値であり、単位は対投与放射能%)

試験群		低投与量単回投与群		高投与量単回投与群		(前投与処置後) 低投与量単回投与群	
投与量 [mg/kg 体重]		2		100		2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0~4 hr	34.48	36.50	17.95	55.19	40.65	56.35
	0~8 hr	77.48	45.10	50.87	78.95	77.77	57.55
	0~12 hr	89.95	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	0~24 hr	92.96	85.68	88.32	93.03	90.86	93.16
	0~48 hr	93.34	87.92	89.14	93.78	91.48	94.78
糞	0~24hr	4.89	2.30	9.95	2.79	5.94	1.44
	0~48hr	5.11	3.34	10.51	2.98	6.59	1.78
合計	0~48hr	98.45	91.27	99.64	96.76	98.08	96.56

N.S. : 試料の採取を行わず。

薬物動学的パラメータ (図 1~図 2、表 4~表 5) :

血漿中放射能濃度の経時的推移を図 1 (雄) 及び図 2 (雌) にそれぞれ示す。また、3-コンパートメントモデルに基づく薬物動学的パラメータを表 4 に、血漿中放射能濃度を表 5 に示す。

投与量、投与回数及び性別にかかわらず、最高血漿中濃度の 50%到達時間 ( $t_{1/2a}$ ) は<0.01 時間 (低投与量単回経口投与群の雌雄) ~0.17 時間 (高投与量単回経口投与群)、遅延時間 ( $t_{lag}$ ) は<0.01 時間 (低投与量単回経口投与群の雄) ~0.08 時間 (低投与量単回経口投与群の雌) と何れも短く、吸収は投与直後から開始され且つ速やかであった。

#### 低投与量単回投与群

最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ 、モデル値) は、雌雄とも 4.15 $\mu$ g/g (雌) ~4.4 $\mu$ g/g (雄) とほぼ同一であった。最高血漿中濃度到達時点 ( $t_{max}$ 、モデル値) は 0.89 時間 (雄) 及び 0.09 時間 (雌) であり、投与放射能の吸収は雄でやや遅かった。

初期消失相 (第一消失相の半減期  $t_{1/2c(1)}$ ) は雄が速く (雄 : 0.3 時間、雌 : 4.8 時間)、終末消失相 (第二消失相の半減期  $t_{1/2c(2)}$ ) は雌雄とも中程度の値 (雄 : 20.1 時間、雌 : 29.7 時間) であった。

血漿中放射能濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) から、雌と比して雄で軽度が高い全身曝露が認められた (雄 : 16.4 $\mu$ g/g\*hr、雌 : 10.2 $\mu$ g/g\*hr)。排泄速度定数 ( $k_{1e}$ ) は雌雄とも 246/h~258/h と類似し、平均滞留時間 (MRT) は雌と比して雄で短かった (雄 : 3.39 時間、雌 : 9.68 時間)。

#### (前投与処置後)低投与量単回投与群

最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ 、モデル値) は 5.21 $\mu$ g/g (雄) 及び 2.98 $\mu$ g/g (雌) であり、最

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

高血漿中濃度到達時点 ( $t_{max}$ 、モデル値) は 0.45 時間 (雄) 及び 0.35 時間 (雌) であった。

初期消失相 ( $t_{1/2\alpha(1)}$ ) は雄で遅く (雄: 3.62 時間、雌: 0.47 時間)、終末消失相 ( $t_{1/2\beta(2)}$ ) でも雄で遅かった (雄: 92.7 時間、雌: 13.2 時間)。

また血漿中放射能濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) は雄:  $14.6 \mu\text{g/g}\cdot\text{hr}$  及び雌:  $7.64 \mu\text{g/g}\cdot\text{hr}$  であり、低投与量単回投与群 (雄:  $16.4 \mu\text{g/g}\cdot\text{hr}$ 、雌:  $10.2 \mu\text{g/g}\cdot\text{hr}$ ) と比較して全身曝露は軽度に低下した。

### 高投与量単回投与群

最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ 、モデル値) は雄で顕著に高く、雄の  $210 \mu\text{g/g}$  に対して雌で  $117 \mu\text{g/g}$  であった。低投与量単回経口投与群の最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ 、雄:  $4.41 \mu\text{g/g}$  及び雌:  $4.15 \mu\text{g/g}$ ) と比較して、雄では投与量比に比例して最高血漿中濃度が増加したが、雌では低投与量単回投与群の値を下回った。

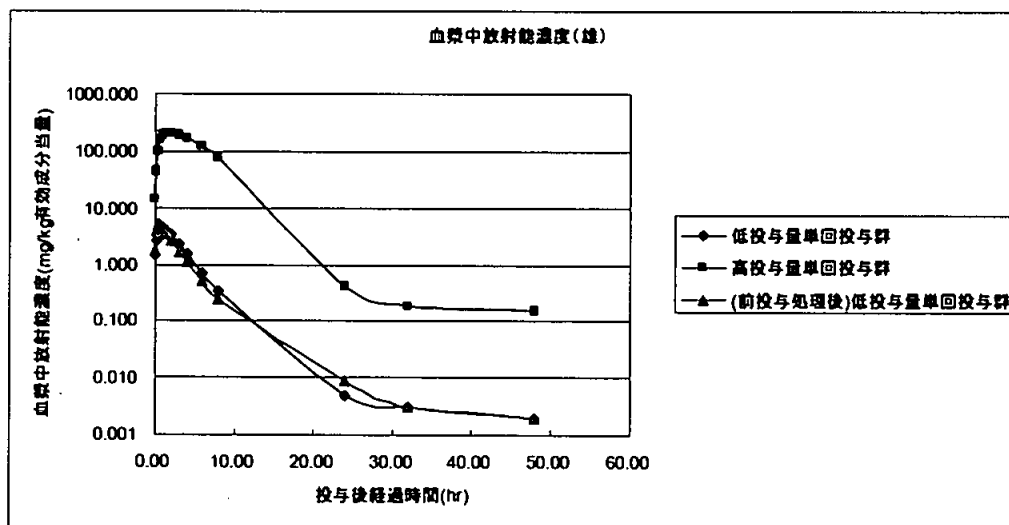
最高血漿中濃度到達時点 ( $t_{max}$ 、モデル値) は 2.03 時間 (雄) 及び 0.77 時間 (雌) であり、低投与量単回経口投与群の値 (雄: 0.89 時間及び雌: 0.09 時間) と比して遅延した。

血漿中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) は、雄及び雌でそれぞれ  $1380 \mu\text{g/g}\cdot\text{hr}$  及び  $451 \mu\text{g/g}\cdot\text{hr}$  と示された。低投与量単回投与群の同パラメータ値 (雄:  $16.4 \mu\text{g/g}\cdot\text{hr}$ 、雌:  $10.2 \mu\text{g/g}\cdot\text{hr}$ ) と比して、高用量単回投与群ではそれぞれ 84 倍及び 44 倍の値となり、雄では投与量比 ( $100 \div 2 = 50$ ) を上回って増加し、雌ではほぼ投与量比と同一の増加となった。高投与量投与時でも吸収過程が(過)飽和しなかったと示唆された。

低投与量単回投与群と同様に吸収後に速やかな初期消失相 ( $t_{1/2\alpha(1)}$ : 雄 1.70 h、雌 0.19 h) と中程度の最終消失相 ( $t_{1/2\beta(2)}$ : 雄 17.5 h、雌: 27.2 h) が認められた。消失速度定数 ( $k_{1e}$ ) は  $0.98 \text{ 1/h}$  (雄)  $\sim 3.53 \text{ 1/h}$  (雌) であり、低投与量単回経口投与群及び (前投与処置後) 低投与量単回経口投与群と比較して低かった。平均滞留時間 (MRT) は 4.26 (雌)  $\sim 4.90$  (雄) であり、低投与量単回経口投与群と同程度であった。

なお低投与量単回投与群と比較して、血漿中放射能濃度曲線の形状が非線形性を示した。

図 1: 血漿中放射能濃度の経時的推移 (雄)



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

図 2 : 血漿中放射能濃度の経時的推移 (雌)

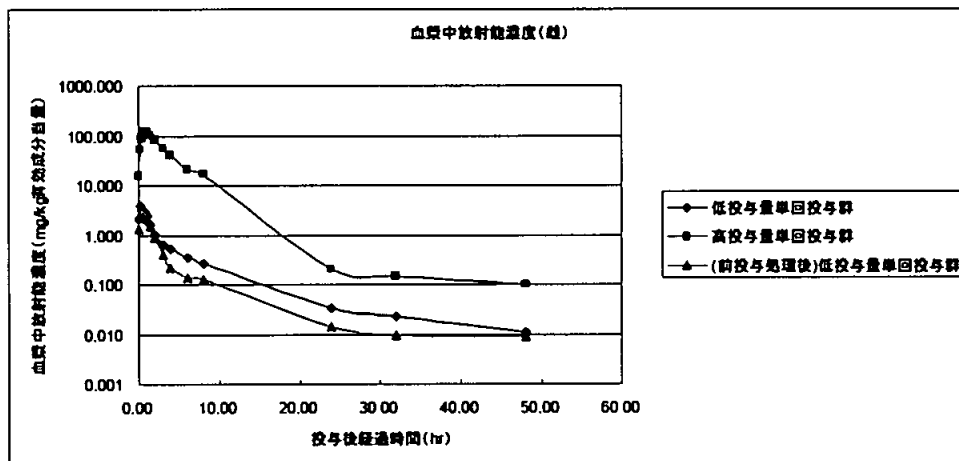


表 4 : 薬物動力学のパラメータ

試験群		低投与量単回 経口投与群		高投与量単回 経口投与群		(前投与処置後)低投与 量単回経口投与群	
投与量 [mg/kg 体重]		2		100		2	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (モデル)	µg/g	4.41	4.15	210	117	5.21	2.98
t <sub>max</sub> (モデル)	hr	0.89	0.09	2.03	0.77	0.45	0.35
C <sub>max</sub> (実験)	mg/g	4.40	3.84	204	116	4.96	2.69
t <sub>max</sub> (実験)	hr	1.00	0.17	1.50	0.66	0.66	0.66
t <sub>1/2 a</sub>	hr	<0.01	<0.01	0.17	0.06	0.10	0.07
t <sub>1/2 c(1)</sub>	hr	0.31	4.79	1.70	0.19	3.62	0.47
t <sub>1/2 c(2)</sub>	hr	20.1	29.7	17.5	27.2	92.7	13.2
t <sub>lag a</sub>	hr	<0.01	0.08	0.06	0.05	0.03	0.03
AUC (0-∞)	µg/g * h	16.4	10.2	1380	451	14.6	7.46
k <sub>1e</sub>	1/h	246	258	0.98	3.53	5.61	8.53
CL/f	mL/min/kg	2.03	3.27	1.21	3.70	2.28	4.36
CL <sub>R</sub>	mL/min/kg	1.89	2.89	1.08	3.47	2.09	4.13
MRT	hr	3.39	9.68	4.90	4.26	5.29	4.38
MRT <sub>abs</sub>	hr	2.55	1.16	2.53	2.99	1.91	1.94
MRT <sub>disp</sub>	h	0.84	8.52	2.37	1.27	3.38	2.24
V <sub>ss</sub>	L	0.10	1.67	0.17	0.28	0.46	0.64
重み関数 * コンパートメント 数		g=1 3	g=1/y 3	g=1 3	g=1/y 3	g=1 3	g=1 3

\* : より適合した線形回帰のために、数データ時点について重み関数を使用した。

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

表 5 : 血漿中放射能濃度 (mg eq./kg、n=4 の平均値)

試験群		低投与量単回 経口投与群		高投与量単回 経口投与群		(前投与処置後) 低投与量 単回経口投与群	
投与量		2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
実測濃度							
標識 体投 与後 経過 時間 (hr)	0.08	1.435	2.225	14.436	16.071	1.784	1.389
	0.17	2.568	3.836	45.424	52.592	3.935	2.301
	0.33	3.396	3.239	101.600	89.249	4.891	2.673
	0.67	4.139	2.925	157.374	116.044	4.962	2.687
	1.00	4.402	2.394	189.735	115.816	4.383	2.179
	1.50	4.004	1.598	204.390	100.464	3.401	1.531
	2.00	3.390	1.067	201.130	87.011	2.581	0.929
	3.00	2.358	0.659	194.017	58.094	1.661	0.395
	4.00	1.558	0.515	168.045	40.126	1.114	0.229
	6.00	0.676	0.356	122.464	21.094	0.495	0.142
	8.00	0.327	0.280	78.375	16.608	0.246	0.132
	24.00	0.005	0.035	0.415	0.204	0.009	0.014
	32.00	0.003	0.023	0.189	0.150	0.003	0.010
	48.00	0.002	0.011	0.154	0.098	0.002	0.009
投与量で相対化した濃度							
標識 体投 与後 経過 時間 (hr)	0.08	0.708	1.204	0.156	0.189	1.080	0.743
	0.17	1.267	<u>2.079</u>	0.490	0.619	2.383	1.231
	0.33	1.676	1.759	1.096	1.050	2.964	1.430
	0.67	2.044	1.590	1.697	<u>1.366</u>	<u>3.007</u>	<u>1.438</u>
	1.00	<u>2.175</u>	1.301	2.045	1.363	2.654	1.166
	1.50	1.979	0.868	<u>2.203</u>	1.181	2.059	0.825
	2.00	1.676	0.579	2.169	1.023	1.562	0.497
	3.00	1.165	0.357	2.093	0.682	1.005	0.211
	4.00	0.770	0.280	1.814	0.470	0.673	0.123
	6.00	0.335	0.193	1.323	0.247	0.299	0.076
	8.00	0.163	0.151	0.847	0.195	0.149	0.070
	24.00	<u>0.002</u>	<u>0.019</u>	<u>0.004</u>	<u>0.002</u>	<u>0.005</u>	<u>0.008</u>
	32.00	0.002	0.012	0.002	0.002	0.002	0.006
	48.00	0.001	0.006	0.002	0.001	0.001	0.005
C <sub>max</sub> /C <sub>(24h)</sub>		1087.5	109.4	550.8	683	601.4	179.8

C<sub>max</sub>/C<sub>(24h)</sub> : 投与量で相対化したピーク/トラフ値比

臓器／組織内濃度分布（図3～図4、表6～表7）：

屠殺時（標識体投与後48時間）における臓器／組織内分布を表5に示す。また異なる投与量の臓器／組織内濃度を同次元で比較可能とするため、投与量（D）で相対化した臓器／組織内濃度（相対化臓器／組織内濃度CN,  $CN=C \div D$ ）を表6、図3（雄）及び図4（雌）に示す。

何れの試験群でも、投与後48時間後の臓器及び組織内残留は低く、甲状腺では検出限界値未満であった。また臓器／組織内残留に雌雄間差は認められなかった。高値を示した臓器／組織は、薬物の代謝分解及び排泄に関与する肝臓（0.002～0.008mg 有効成分当量/kg(以下、mg eq./kgと記す)）及び腎臓（0.001～0.11mg eq./kg）であった（表5）。

図3：相対化臓器／組織内濃度（雄）

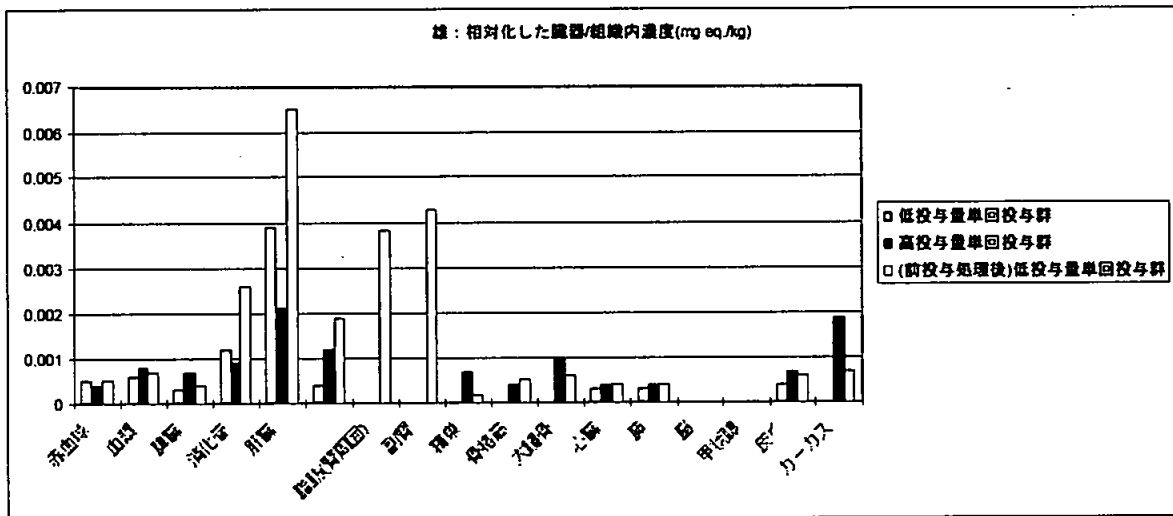
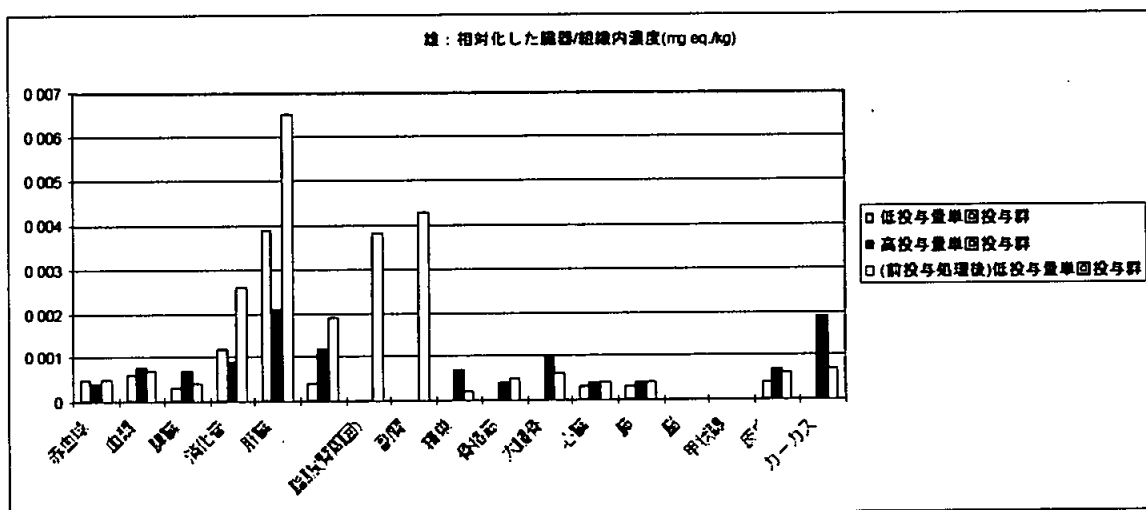


図4：相対化臓器／組織内濃度（雌）



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

表 6 : 臓器・組織内分布 (n=4 の平均値)

試験群		低投与量単回 経口投与群		高投与量単回 経口投与群		(前投与処置後)低投与量 単回経口投与群	
投与量 [mg/kg]		2		100		2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
赤血球	mg eq./kg	0.0010	0.0013	0.0385	0.0250	0.0007	0.0007
	% dose	0.0006	0.0008	0.0005	0.0004	0.0007	0.0004
血漿	mg eq./kg	0.0011	0.0015	0.0703	0.0267	0.0009	0.0010
	% dose	0.0007	0.0009	0.0011	0.0003	0.0006	0.0006
脾臓	mg eq./kg	0.0006	0.0009	0.0626	N.D.	0.0006	0.0006
	% dose	0.0001	0.0001	0.0002	N.D.	0.0001	0.0001
消化管	mg eq./kg	0.0024	0.0094	0.0809	0.0999	0.0035	0.0046
	% dose	0.0142	0.0427	0.0115	0.0123	0.0350	0.0236
肝臓	mg eq./kg	0.0076	0.0035	0.1792	0.0502	0.0094	0.0019
	% dose	0.0168	0.0069	0.0097	0.0026	0.0280	0.0036
腎臓	mg eq./kg	0.0009	0.0040	0.1065	0.0609	0.0024	0.0027
	% dose	0.0003	0.0014	0.0009	0.0005	0.0013	0.0009
脂肪 (腎周囲)	mg eq./kg	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.0047	N.D.
	% dose	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.0005	N.D.
副腎	mg eq./kg	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.0062	N.D.
	% dose	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.0001	N.D.
精巣	mg eq./kg	0.0008	/	0.0622	/	0.0003	/
	% dose	0.0005	/	0.0010	/	0.0003	/
卵巣	mg eq./kg	/	N.D.	/	N.D.	/	N.D.
	% dose	/	N.D.	/	N.D.	/	N.D.
子宮	mg eq./kg	/	N.D.	/	N.D.	/	0.0015
	% dose	/	N.D.	/	N.D.	/	0.0003
骨格筋	mg eq./kg	N.D.	0.0013	0.0377	N.D.	0.0006	N.D.
	% dose	N.D.	0.0006	0.0003	N.D.	0.0003	N.D.
大腿骨	mg eq./kg	N.D.	0.0030	0.0855	0.0534	0.0009	N.D.
	% dose	N.D.	0.0005	0.0003	0.0002	0.0002	N.D.
心臓	mg eq./kg	0.0006	0.0010	0.0322	0.0189	0.0006	0.0005
	% dose	0.0001	0.0002	0.0001	0.0001	0.0002	0.0001
肺	mg eq./kg	0.0005	0.0011	0.0327	0.0220	0.0006	0.0007
	% dose	0.0002	0.0003	0.0002	0.0001	0.0002	0.0002
脳	mg eq./kg	N.D.	0.0005	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	% dose	N.D.	0.0002	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	mg eq./kg	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	% dose	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
皮膚	mg eq./kg	0.0008	0.0060	0.0567	0.0529	0.0008	0.0022
	% dose	0.0088	0.0704	0.0148	0.0135	0.0111	0.0239
カーカス	mg eq./kg	N.D.	0.0015	0.1649	0.0257	0.0009	0.0010
	% dose	N.D.	0.0463	0.0973	0.0167	0.0342	0.0299

% dose : 対投与放射能%、N.D. : 検出されず。



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

表 7：臓器・組織内分布（投与量で相対化した臓器／組織内濃度、mg eq./kg、n=4 の平均値）

試験群	低投与量単回 経口投与群		高投与量単回 経口投与群		(前投与処置後)低投与量 単回経口投与群	
	2		100		2	
投与量 [mg/kg]						
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
赤血球	0.0005	0.0007	0.0004	0.0003	0.0005	0.0004
血漿	0.0006	0.0008	0.0008	0.0003	0.0007	0.0005
脾臓	0.0003	0.0005	0.0007	N.D.	0.0004	0.0003
消化管	0.0012	0.0050	0.0009	0.0012	0.0026	0.0021
肝臓	0.0039	0.0018	0.0021	0.0006	0.0065	0.0010
腎臓	0.0004	0.0021	0.0012	0.0007	0.0019	0.0014
脂肪(腎周囲)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.0038	N.D.
副腎	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.0043	N.D.
精巣	0.0004		0.0007		0.0002	
卵巣		N.D.		N.D.		N.D.
子宮		N.D.		N.D.		0.0008
骨格筋	N.D.	0.0007	0.0004	N.D.	0.0005	N.D.
大腿骨	N.D.	0.0016	0.0010	0.0006	0.0006	N.D.
心臓	0.0003	0.0005	0.0004	0.0002	0.0004	0.0003
肺	0.0003	0.0006	0.0004	0.0003	0.0004	0.0003
脳	N.D.	0.0003	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
皮膚	0.0004	0.0032	0.0007	0.0006	0.0006	0.0012
カーカス	N.D.	0.0008	0.0019	0.0003	0.0007	0.0005

N.D.：検出されず。

代 謝（表 8～表 10）：

尿及び糞中代謝物として、次の 6 成分が同定された。

構造式						

代謝物プロファイルをそれぞれ表 8（尿排泄放射能）、表 9（糞排泄放射能）及び表 10（尿及び糞の合計：同定した代謝物のみ）に示す。

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

尿（表 8）及び糞（表 9）中における代謝物プロファイルは、全試験群とも定性的に類似していた。親化合物スピロテトラマト【代謝分解物記号 P】は尿及び糞中に認められず（表 8 及び表 9）、主要代謝物として認められた。は全試験群の雌雄を通じて最も多く認められた主要代謝物であり、がこれに次いだ（表 10）。

これら 主要代謝物の生成量（定量的分布）に性差が認められた。の生成量は で高く、（対投与量%）に対して（対投与量%）であった。対して の生成量は で高く、（対投与量%）に対して（対投与量%）であった。

また微量代謝物として、 が認められた。これら微量代謝物の生成量は、糞及び尿を合わせて（対投与量%）であった。

得られた代謝物プロファイルに、投与量及び投与回数による差は認められなかった。

表 8：尿中代謝物プロファイル（数値は投与放射能に対する百分率）

試験群		低投与量単回 経口投与群		高投与量単回 経口投与群		(前投与処置後)低投与量 単回経口投与群	
投与量 [mg/kg 体重]		2		100		2	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿排泄放射能 (0~48 時間累積値)		93.34	87.92	89.14	93.78	91.48	94.78
同 定 代 謝 物							
	合計	90.81	85.39	85.83	92.66	88.90	92.69
未同定放射能 (計) (#)		2.15 [ ]	0.29 [ ]	2.49 [ ]	0.37 [ ]	1.96 [ ]	0.47 [ ]
未分析尿 (24~48 時間)		0.38	2.24	0.82	0.75	0.62	1.62
合計		93.34	87.92	89.14	93.78	91.48	94.78

(#)：複数の成分で構成され、括弧 [ ] 内の数値は個別ピークの最大値を示す。

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

表9：糞中代謝物プロフィール（数値は投与放射能に対する百分率）

試験群		低投与量単回 経口投与群		高投与量単回 経口投与群		(前投与処置後)低投与量 単回経口投与群	
投与量 [mg/kg 体重]		2		100		2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
糞排泄放射能 (0~48 時間累積値)		5.11	3.34	10.51	2.98	6.59	1.78
抽出放射能		4.58	2.30	8.71	1.97	5.43	1.33
同定代謝物							
	合計	3.88	2.01	7.70	1.93	4.48	1.21
未同定放射能 (計) (#)		0.70 [ ]	0.11 [ ]	1.01 [ ]	0.04 [ ]	0.95 [ ]	0.12 [ ]
未分析試料 (有機相)		0.07	0.07	0.85	0.73	0.24	0.03
抽出固体残渣		0.23	0.11	0.39	0.09	0.27	0.09
未分析糞 (24~48 時間)		0.22	1.05	0.56	0.19	0.66	0.34
合計		5.11	3.34	10.51	2.98	6.59	1.78

(#)：複数の成分で構成され、括弧 [ ] 内の数値は個別ピークの最大値を示す。

表 10：代謝物プロファイル（尿及び糞の合計）（数値は投与放射能に対する百分率）

試験群		低投与量単回 経口投与群		高投与量単回 経口投与群		(前投与処置後)低投与量 単回経口投与群	
投与量 [mg/kg 体重]		2		100		2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿及び糞排泄放射能 (0~48 時間累積値)		98.45	91.27	99.65	96.76	98.07	96.56
同 定 代 謝 物							
	合計	94.69	87.40	93.52	94.59	93.37	93.89
未同定放射能 (計) (#)		2.85 [ ]	0.40 [ ]	3.51 [ ]	0.41 [ ]	2.92 [ ]	0.60 [ ]
未分析糞試料 (有機相)		0.07	0.07	0.85	0.73	0.24	0.03
糞抽出固体残渣		0.23	0.11	0.39	0.09	0.27	0.09
未分析尿 (24~48 時間)		0.38	2.24	0.82	0.75	0.62	1.62
未分析糞 (24~48 時間)		0.22	1.05	0.56	0.19	0.66	0.34
合計		98.45	91.26	99.65	96.76	98.07	96.56

(#)：複数の成分で構成され、括弧 [ ] 内の数値は個別ピークの最大値を示す。

代謝経路：

代謝物プロファイルから、親化合物スピロトラマト【P】は  
 を受けて へに変換され、更に  
 により へと変換されると示された。  
 には性差が認められ、 の生成量は  
 で著しく高かった。

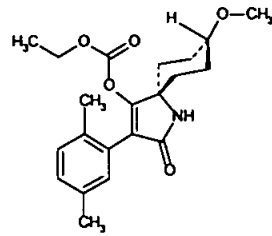
その他の副代謝反応として、

の生成、  
 の生成が認められた。



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

ラットにおける推定代謝経路



スピロテトラマト【P】

## I. 動物体内運命試験

3.

(資料 No. 運命 3)

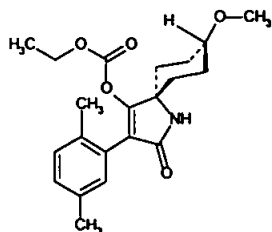
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

供試標識化合物:

構造式:



比放射能: MBq/mg

放射化学的純度: % (HPLC)

\*: 標識位置

化学名: シス-4-(エトキシカルボニルオキシ)-8-メトキシ-3-(2,5-キシリル)-1-アザスピロ  
[4.5]デカ-3-エン-2-オン  
(以下、<sup>14</sup>C-標識体とする。)

標識位置設定理由:

試験系:

試験濃度:

【試験方法】

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

【試験結果】

得られた代謝物プロファイルを、それぞれ表1  
に示す。

及び表2

(表1)

表1: 代謝物プロファイル




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

(表 2)

表 2: 代謝物プロファイル


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

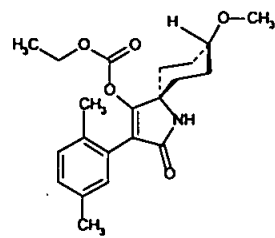
以上の

以下に、  
経路を示す。

代謝

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

### 代謝経路



スピロテトラマト【P】

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

## I. 動物体内運命試験

4.

(資料 No.運命 4)

試験機関：

(ドイツ) [非 GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

申請者注

### 【試験方法】

表 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1 (続き) :


表 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

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


【試験結果】


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

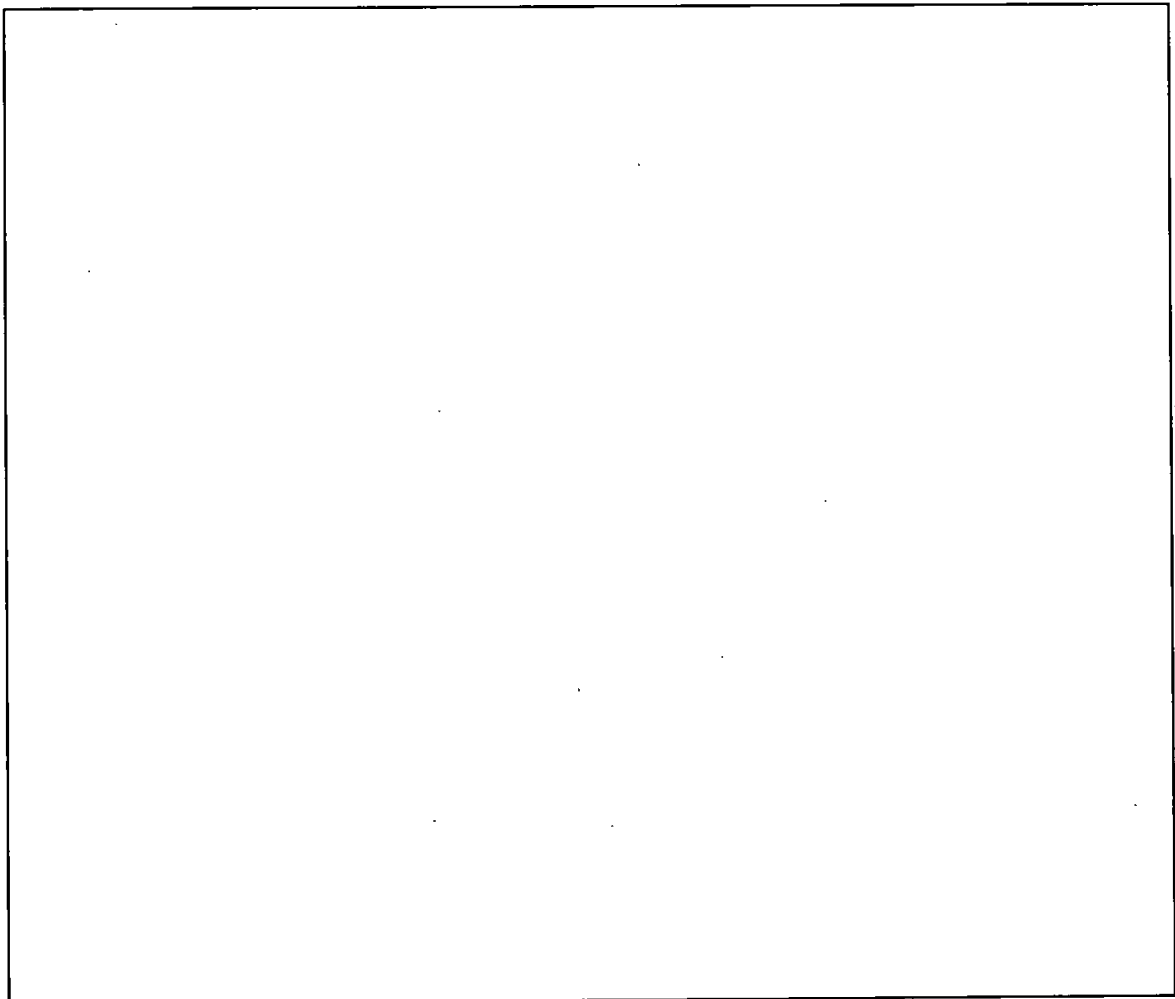




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1:


図 1:



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

表 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図 2 :

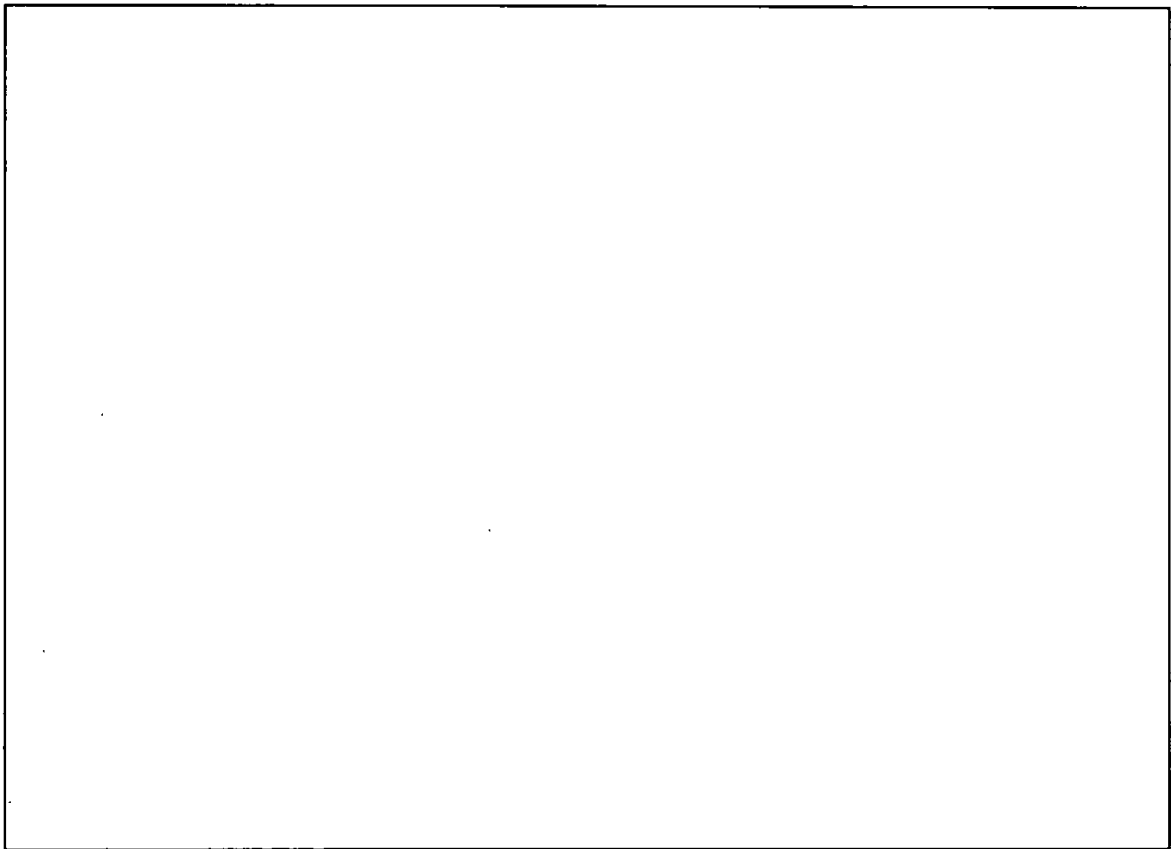


図 3 :

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

図 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上の結果、

以下に要約する。

•

•

•

•

## I. 動物体内運命試験

5. [  $^{14}\text{C}$  ] 標識スピロテトラマトを用いた ラット体内における代謝試験  
(経時的臓器・組織内分布及び代謝)

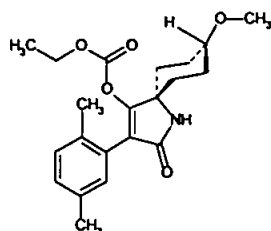
(資料 No. 運命 5)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2006 年

申請者注：

供試標識化合物：

構造式：



比放射能： $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  ( MBq/mg)  
放射化学的純度： $\%$  (HPLC 及び TLC)

\*：標識位置

化学名：シス-4-(エトキシカルボニルオキシ)-8-メトキシ-3-(2,5-キシリル)-1-アザスピロ[4.5]  
デカ-3-エン-2-オン  
(以下、 $^{14}\text{C}$ -標識体とする。)

供試動物：

Wistar Hsd/Cpb: WU ラット、1 群雄 12 匹、雄 8 週齢、体重：およそ 200g

試験方法：

投与量設定根拠：

投与溶液の調製：

低投与量 (2mg/kg 体重) 群の投与溶液は、窒素流下で乾固させた  $^{14}\text{C}$ -標識体を 0.5% 水性トラガカントに懸濁させて調製した。高投与量 (1000mg/kg 体重) 群の投与溶液は、非標識体で放射能希釈を行った  $^{14}\text{C}$ -標識体を 0.5% 水性トラガカントに懸濁させた。

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

投与、試料採取及び試験群構成：

所定の投与量（低投与量群：2mg/kg 体重、高投与量群：1000mg/kg 体重）をそれぞれ単回強制経口投与した。なお実投与量は低投与量群及び高投与量群でそれぞれ1.83mg/kg 体重及び934mg/kg 体重であった。

投与後1時間、8時間及び24時間に各4匹を屠殺し、精巣及び血液を含む臓器・組織を採取し、血液は遠心分離により血漿と赤血球に分けた。また所定の試料採取間隔で尿及び糞試料を採取した。

試験群の構成を下表に示す。

試験群

試験群	動物数	屠殺時点 (屠殺動物数)	尿試料採取間隔	採取臓器・組織
低投与量群	雄 12	投与後1時間 (雄 4)	尿：投与後0～1時間	血液（血漿及び赤血球）、精巣、肝臓、腎臓、消化管（糞を含む）、皮膚及びカーカス
		投与後8時間 (雄 4)	尿：投与後0～4時間及び4～8時間	
		投与後24時間 (雄 4)	尿：投与後0～4時間、4～8時間及び8～24時間 糞：投与後0～24時間	血液（血漿及び赤血球）、精巣、肝臓、腎臓、消化管、皮膚及びカーカス
高投与量群	雄 12	投与後1時間 (雄 4)	尿：投与後0～1時間	血液（血漿及び赤血球）、精巣、肝臓、腎臓、消化管（糞を含む）、皮膚及びカーカス
		投与後8時間 (雄 4)	尿：投与後0～4時間及び4～8時間	
		投与後24時間 (雄 4)	尿：投与後0～4時間、4～8時間及び8～24時間 糞：投与後0～24時間	血液（血漿及び赤血球）、精巣、肝臓、腎臓、消化管、皮膚及びカーカス

採取試料の放射能測定：

試料中放射能の測定は、液体シンチレーションカウンター（LSC）で行った。液体試料はその容量を測定し、その一部をシンチレーションカクテルと混合して放射能を測定した。固体試料はオキシダイザーにて燃焼させ、燃焼生成物（CO<sub>2</sub>）を捕集して測定した。

尿中及び臓器・組織（血漿、精巣、肝臓及び腎臓）中の放射性成分の分析及び同定：

血漿を5%ギ酸と混合し、遠心分離後の上澄み液を採取した。精巣、肝臓及び腎臓を細断し、消泡剤を含むアセトニトリル/水混合液で冷浸抽出を行った。

尿及び臓器（精巣、肝臓及び腎臓）抽出物及び血漿上澄み液を、それぞれ資料 No. 運命 2 で採用した放射能検出器付き逆相高速液体クロマトグラフィー（ラジオ逆相 HPLC）により行った。

なお低投与量群の投与後24時間の臓器・組織（血漿、精巣、肝臓及び腎臓）については、残留放射能が低かったため放射性成分の分析及び同定を行わなかった。

尿中代謝物の同定は、資料 No. 運命 2 で得られた尿の HPLC 溶出パターンとの比較して行った。また非放射性標識の標準品との HPLC コクロマトグラフィーにより尿中及び肝臓中の代謝物を同定した他、尿/血漿及び臓器抽出物の HPLC プロファイル（保持時間）を比較した。

試験結果：

物質収支及び放射能排泄（表 1）：

物質収支及び放射能排泄を表 1 に示す。

物質収支は、投与放射能に対して低投与量群 100.3～121.8%及び高投与量群 94.8～98.9%であった。

低投与量群

尿中への放射能排泄は速やかであり、投与後 8 時間で投与量（投与放射能）の 65.7%が尿中排泄され、投与後 24 時間でほぼ完了した。投与後 24 時間以内に尿排泄された放射能は、総回収放射能の約 92%を占めた。投与後 24 時間での糞排泄放射能は 9.5% AR（%AR：投与放射能に対する%）であった。

投与後 1 時間で投与放射能の 33.1%AR が臓器・組織内（赤血球、血漿、肝臓、腎臓及び精巣）に存在し、カーカス及び消化管にはそれぞれ 28.3%AR 及び 32.1%AR が認められた。投与放射能の速やかな体外排泄に伴い、臓器・組織内（赤血球、血漿、肝臓、腎臓及び精巣）及び消化管の放射能は、投与後 8 時間でそれぞれ 12.3%AR 及び 8.6%AR となり、投与後 24 時間には 0.08%AR 及び 0.205%AR となった。

高投与量群

投与後 24 時間の尿中への放射能排泄は 26.8%AR と低投与量群と比して著しく遅く、高投与量群において吸収の遅延が考えられた。

臓器・組織内（赤血球、血漿、肝臓、腎臓及び精巣）放射能は、投与後 1 時間の 2.4%AR から投与後 24 時間の 0.7%AR へと減少し、低投与量群と比較して臓器・組織内放射能の減少は遅かった。カーカス及び消化管の放射能は、それぞれ投与後 1 時間の 5.9%AR 及び 85.9%AR から投与後 8 時間の 6.1%AR 及び 72.9%AR となった。

表 1：物質収支及び放射能排泄（表中の数値は投与放射能に対する%）

試験群		低投与量群 (2mg/kg 体重)			高投与量群 (1000mg/kg 体重)		
投与方法		単回強制経口			単回強制経口		
屠殺時点 (投与後経過時間)		1 h	8 h	24 h	1 h	8 h	24 h
尿	0～1 時間	12.5	—	—	1.6	—	—
	1～4 時間	—	20.1	37.3	—	4.9	6.0
	4～8 時間	—	45.6	39.4	—	10.9	9.4
	8～24 時間	—	—	35.3	—	—	11.4
	合計	12.5	65.7	111.9	1.6	15.8	26.8
糞		*	*	9.5	*	*	17.8
臓器・組織	赤血球	1.4	0.3	0.003	0.3	0.2	0.1
	血漿	3.5	1.0	0.003	0.5	0.4	0.1
	肝臓	22.9	9.2	0.067	1.2	0.9	0.4
	腎臓	4.8	1.5	0.005	0.3	0.2	0.1
	精巣	0.4	0.2	0.002	0.1	0.1	<0.1
	小計	33.1	12.3	0.080	2.4	1.8	0.7
皮膚	皮膚	12.7	3.2	0.031	3.0	2.4	0.7
	カーカス	28.3	10.6	0.097	5.9	6.1	1.8
	消化管	32.1	8.6	0.205	85.9	72.9	47.0
物質収支		118.7	100.3	121.8	98.7	98.9	94.8

\*：1 時間及び 8 時間の動物については、消化管に糞を含めた。—：該当無し。



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

各屠殺時点での臓器・組織内残留放射能（表 2）：

各屠殺時点での消化管を除く臓器・組織内残留放射能（臓器・組織内 TRR）を表 2 に示す。

#### 低投与量群

血漿、肝臓及び腎臓の TRR は、投与後 1 時間でそれぞれ 4.527mg eq./kg (3.52%AR)、11.740mg eq./kg (22.92%AR) 及び 11.220mg eq./kg (4.83%AR) であり、投与後 8 時間では何れも投与後 1 時間と比して 1/2 以下となった。投与後 24 時間の血漿、肝臓及び腎臓の TRR は、それぞれ 0.004mg eq./kg (0.003%AR、血漿)、0.024mg eq./kg (0.013%AR、肝臓) 及び 0.011mg eq./kg (0.006%AR、腎臓) へと減少した。

血漿と比較して、精巣、血液、皮膚及びカーカスの残留放射能は投与後 1～8 時間で著しく低く、投与後 24 時間での残留放射能濃度は血漿とほぼ同等 (0.003～0.004 mg eq./kg) となった。

#### 高投与量群

投与後 1 時間及び 8 時間の血漿 TRR はそれぞれ 352.5mg eq./kg (0.52%AR) 及び 271.4mg eq./kg (0.42%AR) であり、投与後 24 時間では 102.0mg eq./kg (0.14%AR) であった。投与後 1 時間及び 8 時間の肝臓及び腎臓 TRR は、それぞれ肝臓：315.2mg eq./kg (1.21%AR) 及び 245.9mg eq./kg (0.86%AR)、腎臓：307.9mg eq./kg (0.26%AR) 及び 221.7mg eq./kg (0.18%AR) であった。投与後 24 時間での肝臓及び腎臓 TRR は、それぞれ 109.0mg eq./kg (0.38%AR) 及び 85.3 mg eq./kg (0.07%AR) となった。

低投与量群と比較して、高投与量群の肝臓及び腎臓 TRR と血漿 TRR 間に差が認められた。即ち、高投与量群の投与後 1～8 時間の肝臓及び腎臓 TRR は血漿 TRR よりも軽度に低く、投与後 24 時間でも腎臓 TRR が血漿 TRR を下回った。また低投与量群と比較して、臓器・組織内放射能残留の減少は投与後 1～8 時間にかけて軽微であり、投与後 24 時間で軽度に減少した。

また精巣 TRR は、血漿と比較して何れの屠殺時点でも低かった。

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

表 2：屠殺時点での臓器・組織内残留放射能

試験群	低投与量群 (2mg/kg 体重)			高投与量群 (1000mg/kg 体重)		
投与方法	単回強制経口			単回強制経口		
屠殺時点 (投与後経過時間)	1 h	8 h	24 h	1 h	8 h	24 h
残留放射能 (mg eq./kg)						
赤血球	1.723	0.412	0.003	199.2	147.9	47.1
血漿	4.527	1.242	0.004	352.5	271.4	102.0
肝臓	11.740	5.073	0.024	315.2	245.9	109.0
腎臓	11.220	3.517	0.011	307.9	221.7	85.3
精巣	0.668	0.342	0.004	66.5	77.4	28.5
皮膚	0.978	0.259	0.003	119.2	93.4	31.7
カーカス	0.906	0.355	0.003	97.8	103.3	33.2
投与量で相対化した残留放射能 (mg eq./kg)						
赤血球	0.951	0.220	0.003	0.212	0.156	0.045
血漿	2.498	0.663	0.003	0.376	0.287	0.098
肝臓	6.487	2.701	0.013	0.336	0.260	0.105
腎臓	6.197	1.873	0.006	0.328	0.235	0.082
精巣	0.369	0.182	0.002	0.071	0.082	0.028
皮膚	0.540	0.138	0.001	0.127	0.099	0.031
カーカス	0.500	0.190	0.002	0.104	0.110	0.032
投与放射能に対する% (%AR)						
赤血球	1.42	0.34	0.003	0.28	0.23	0.06
血漿	3.52	0.98	0.003	0.52	0.42	0.14
肝臓	22.92	9.23	0.067	1.21	0.86	0.38
腎臓	4.83	1.48	0.005	0.26	0.18	0.07
精巣	0.42	0.24	0.002	0.08	0.09	0.04
皮膚	12.71	3.22	0.031	2.97	2.37	0.71
カーカス	28.30	10.55	0.097	5.87	6.10	1.81

尿中代謝物 (表 3) :

尿中代謝物プロファイルを表 3 に示す。

低投与量群

投与後 24 時間尿において、がそれ  
 ぞれ約 )  
 は「 ) %AR 認められ、その比率 ( )  
 は「 ) 」であった。

高投与量群

投与後 24 時間尿において、がそれ  
 ぞれ約 ) %AR 認められ、その比率 ( ) は「 ) 」であった。

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

表3：尿中代謝物プロファイル（表中の数値は投与放射能に対する%）

試験群		低投与量群 (2mg/kg 体重)			高投与量群 (1000mg/kg 体重)		
投与方法		単回強制経口			単回強制経口		
屠殺時点 (投与後経過時間)		1 h	8 h	24 h	1 h	8 h	24 h
同定代謝物							
	合計	12.4	64.2	109.4	1.6	15.6	26.3
未同定代謝物 (*)		0.10 [ ]	1.5 [ ]	2.5 [ ]	N.D.	0.2 [ ]	0.5 [ ]
合計		12.5	65.7	111.9	1.6	15.8	26.8

(\*)：合計で10種類の成分で構成。括弧 [ ] 内の数値は個別成分の最大値。N.D.：検出限界値未満

臓器・組織（血漿、肝臓、腎臓及び精巣）中の代謝物（表4～表7）：

臓器・組織（血漿、肝臓、腎臓及び精巣）における代謝物プロファイルを、表4～表5（低投与量群）及び表6～表7（高投与量群）にそれぞれ示す。

なお表4（低投与量群）及び表6（高投与量群）では単位「mg 有効成分当量/kg（以下、mg eq./kg と記す）」及び「投与放射能に対する%（%AR）」で示し、表5（低投与量群）及び表7（高投与量群）では単位「当該臓器・組織の総残留放射能に占める%（%TRR）」で示した。

#### 低投与量群

親化合物スピロテトラマト【P】は血漿、肝臓、腎臓及び精巣から検出されなかった。

が臓器・組織（血漿、肝臓、腎臓及び精巣）に共通して最も多く認められた主要代謝物であった。

各臓器・組織におけるは、投与後1時間では血漿：  
、肝臓：、腎臓：  
及び精巣： であ  
った。また投与後8時間には、 は血漿：  
、肝臓：、腎臓：  
及び精巣： へとそれぞ  
れ減少した（表4）。

代謝物として、  
が認められた。血漿、肝臓及び精巣では  
の順に多く、一方、腎臓では  
に多かった。

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

各臓器・組織における の存在比（  
）は

。このことから、 は肝臓で生成され、  
と比較して速やかに尿排泄されたと考えられた。

その他に

が認められたが、これらの生成量は何れの臓器・組織にお  
いても微量または検出限界未満であった。

#### 高投与量群

低投与量群と同様に、親化合物スピロテトラマト【P】は各臓器・組織（血漿、肝臓、  
腎臓及び精巣）から検出されず、また が各臓器・組織で最も多く認  
められた主要代謝物であった。

各臓器・組織における は、投与後 1～8 時間の順にそれぞれ血漿：  
、肝臓：

、腎臓：

及び精巣：

であった。投与後 24 時間には、それぞれ血漿：  
肝臓：

、腎臓：

及び精巣：

へと経時的に減少した。

は、血漿及び精巣において臓器 TRR の （血漿）及び  
（精巣）を占め、肝臓及び腎臓では当該臓器 TRR の を占めた  
（表 5）。また血漿における

。

低投与量群と同様に  
が認められた。血漿、肝臓及び精巣では  
の順に多く、一方、腎臓では  
の順に多かった。

その他に

が認められたが、低投与量群と同様に  
であった。

#### 代謝経路：

親化合物スピロテトラマトの

スピロテトラマト【P】の主代謝反応は、

の生成であり、次いで

へと代謝された。また、

の生成も認められた。

微量代謝物として

が、

も認められた  
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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4 : 低投与量 (2mg/kg 体重) 群の血漿、肝臓、腎臓及び精巣における代謝物プロファイル

代謝物	単位	血漿		肝臓		腎臓		精巣	
		屠殺時点 (投与後経過時間, hr)		屠殺時点 (投与後経過時間, hr)		屠殺時点 (投与後経過時間, hr)		屠殺時点 (投与後経過時間, hr)	
		1h	8h	1h	8h	1h	8h	1h	8h
未同定代謝物(*)	mg/kg	N.D.	N.D.	0.249	0.063	0.308	0.064	N.D.	0.034
	%TAR			( )	( )	( )	( )		( )
抽出残渣 (未分析固相)	mg/kg	-	-	0.407	0.175	0.054	0.010	0.001	0.002
	%TAR			0.79	0.32	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
合 計	mg/kg	4.527	1.242	11.740	5.073	11.220	3.517	0.668	0.342
	%TAR	3.52	0.98	22.92	9.23	4.83	1.47	0.42	0.24

注) 投与後 24 時間の臓器・組織 (血漿、精巣、肝臓及び腎臓) の残留放射能が低かったため、放射性成分の分析及び同定を行わなかった。

単位) mg/kg : mg eq./kg、%TAR : 投与放射能に占める%。 (\*) : 複数の成分で構成。括弧( )内の数値は個別成分の最大値

N.D. : 検出されず。 - : 該当無し。

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

表 5 : 低投与量 (2mg/kg 体重) 群の血漿、肝臓、腎臓及び精巣における代謝物プロファイル

代謝物	単位	血漿		肝臓		腎臓		精巣	
		屠殺時点 (投与後経過時間, hr)		屠殺時点 (投与後経過時間, hr)		屠殺時点 (投与後経過時間, hr)		屠殺時点 (投与後経過時間, hr)	
		1h	8h	1h	8h	1h	8h	1h	8h
小 計	%TRR	100.0	100.0	94.4	95.3	86.8	97.9	99.9	89.4
未同定代謝物(*)	%TRR	N.D.	N.D.	2.1 ( )	1.2 ( )	2.7 ( )	1.8 ( )	N.D.	10.0 ( )
抽出残渣 (未分析固相)	%TRR	—	—	3.5	3.5	0.5	0.3	0.1	0.6
合 計	%TRR	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

注) 投与後 24 時間の臓器・組織 (血漿、精巣、肝臓及び腎臓) の残留放射能が低かったため、放射性成分の分析及び同定を行わなかった。

単位) %TRR : 総残留放射能に占める%。 (\*) : 複数の成分で構成。括弧( )内の数値は個別成分の最大値

N.D. : 検出されず。 — : 該当無し。

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

表 6 : 高投与量 (1000mg/kg 体重) 群の血漿、肝臓、腎臓及び精巣における代謝物プロファイル

代謝物	単位	血漿			肝臓			腎臓			精巣		
		屠殺時点 (投与後経過時間, hr)			屠殺時点 (投与後経過時間, hr)			屠殺時点 (投与後経過時間, hr)			屠殺時点 (投与後経過時間, hr)		
		1h	8h	24hr	1h	8h	24hr	1h	8h	24hr	1h	8h	24hr
小 計	mg/kg	352.5	271.4	102.0	301.5	238.9	105.1	303.5	218.3	83.9	66.3	77.0	28.2
	%TAR	0.52	0.42	0.14	1.16	0.84	0.37	0.26	0.18	0.07	0.08	0.09	0.04
未同定代謝物	mg/kg	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	3.6	2.8	1.0	N.D.	N.D.	N.D.
	<0.01							<0.01	<0.01				
抽出残渣 (未分析固相)	mg/kg	—	—	—	13.7	7.0	3.9	0.8	0.6	0.4	0.2	0.4	0.2
	%TAR	—	—	—	0.05	0.02	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
合 計	mg/kg	352.5	271.4	102.0	315.2	245.9	109.0	307.9	221.7	85.3	66.5	77.4	28.5
	%TAR	0.52	0.42	0.14	1.21	0.86	0.38	0.26	0.18	0.07	0.08	0.09	0.04

単位) mg/kg : mg eq./kg、%TAR : 投与放射能に占める%。 N.D. : 検出されず。 — : 該当無し。

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

表 7 : 高投与量 (1000mg/kg 体重) 群の血漿、肝臓、腎臓及び精巣における代謝物プロファイル

代謝物	単位	血漿			肝臓			腎臓			精巣		
		屠殺時点 (投与後経過時間, hr)			屠殺時点 (投与後経過時間, hr)			屠殺時点 (投与後経過時間, hr)			屠殺時点 (投与後経過時間, hr)		
		1h	8h	24hr	1h	8h	24hr	1h	8h	24hr	1h	8h	24hr
小 計	%TRR	100.0	100.0	100.0	95.6	97.1	96.4	98.6	98.5	98.4	99.7	99.5	99.1
未同定代謝物	%TRR	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.2	1.3	1.2	N.D.	N.D.	N.D.
抽出残渣 (未分析固相)	%TRR	—	—	—	4.4	2.9	3.6	0.3	0.3	0.5	0.3	0.5	0.9
合 計	%TRR	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

単位) mg/kg : mg eq./kg、%TRR : 臓器・組織内放射能に占める%。 N.D. : 検出されず。 — : 該当無し。



本試験結果を以下に要約する。

低投与量 (2mg/kg 体重) 投与群の結果は、資料 No. 運命 2 の結果と良く一致していた。投与放射能の体内への吸収及び分布、体外への排泄は速やかであり、排泄は主として腎を介して投与後 24 時間以内にほぼ完了した。

また、臓器/組織における残留放射能濃度も投与後 1 時間で認められた最高値から急速に減少し、投与後 24 時間の血漿中残留放射能濃度は低かった。なお全時点 (投与後 1 時間、8 時間及び 24 時間) において、腎臓及び肝臓の臓器・組織内残留放射能が血漿の値を上回り、投与放射能が能動輸送機構により血漿から排泄臓器 (腎臓及び肝臓) に移行されると示唆された。精巢の臓器・組織内残留放射能は血漿の値と比較して低かった。

低投与量 (2mg/kg 体重) 投与群の尿における代謝物プロファイルは、資料 No. 運命 2 で得られた結果と類似していた。

臓器/組織 (血漿、肝臓、腎臓及び精巢) において親化合物スピロテトラマト【P】は検出されず、  
が主要代謝物であった。

一方、高投与量 (1000mg/kg 体重) 投与群では、低投与量群の結果と比較して吸収及び排泄の遅延が認められ、投与後 24 時間では投与放射能の 44.6% が体外に排泄された (尿排泄放射能 : 26.8%)。また低投与量群と比較して、臓器・組織内残留放射能の経時的減少も遅く、投与後 1 時間及び 8 時間における血漿の値が肝臓及び腎臓の値を軽度の上回り、能動輸送機構の飽和が考えられた。

低投与量群と同様に、高投与量群においても親化合物スピロテトラマト【P】は臓器・組織 (血漿、肝臓、腎臓及び精巢) から検出されず、  
が臓器・組織に共通して最も多く認められた主要代謝物であった。中でも  
を占めていた。

スピロテトラマト【P】の主要代謝経路は、

へと代謝された。

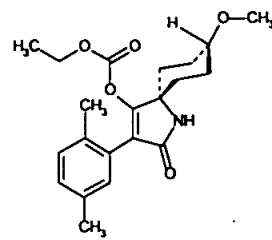
副代謝経路として、

は枝葉な経路であった。

次頁にラットにおける想定代謝経路を示す。

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

### ラットにおける代謝経路



スピロテトラマト【P】

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

## I. 動物体内運命試験

6. の解析  
(資料 No.運命 6)

試験機関：  
(ドイツ) [非 GLP 対応]  
報告書作成年：2006 年

申請者注

試験方法：

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






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


## 1. 動物体内運命試験

7. のラット体内における代謝試験  
(吸収・分布・代謝・排泄及び薬物動力学パラメータ)  
(資料 No. 運命 7)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2006 年

申請者注：

供試標識化合物：  
構造式：

比放射能： MBq/mg  
放射化学的純度： (HPLC)

\*：標識位置

化学名：

(以下、標識体とする。)

供試動物：

Wistar Hsd/Cpb: WU ラット、雄 4 匹 (8 週齢)、体重：207g (平均)

試験方法：

投与溶液の調製：

標識体をアセトニトリルに溶解し、濃度 0.183mg/mL の保存原液を調製した。保存原液 11.803mL (被験物質：2.16mg) を窒素流下で乾固させ、10.8mL の 0.5%水性トラガカントに懸濁させた。

投与量及び投与方法：

2 mg/kg 体重の投与量を雄ラットに単回強制経口投与した。  
投与後、動物を排泄物 (尿及び糞) の分別収集が可能な Markrolon 代謝ケージに収容した。

試料採取

以下に示す時点 (間隔) で試料 (尿及び糞、血液) を採取した。なお血液は尾静脈穿刺により採血し、血漿と他の血液成分 (主として赤血球) に遠心分離した。

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

採取試料	採取時点（間隔）
尿	投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～48 時間
糞	投与後 0～24 時間、24～48 時間
血液（血漿）	投与後 0.08 時間、0.16 時間、0.33 時間、0.66 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、24 時間、32 時間、48 時間

投与後 48 時間の時点でペントバルビタール Na の過剰量投与により動物を屠殺し、次の臓器及び組織を採取した。

#### 採取臓器・組織

血液（血漿及び赤血球）、脾臓、消化管、肝臓、腎臓、脂肪（腎周囲）、副腎、精巣、骨格筋、大腿骨、心臓、肺、脳、甲状腺、皮膚、カーカス

#### 試料の放射能測定：

液体試料は液体シンチレーションカクテルと混合し、また固体試料は燃焼後に生成した<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>をシンチレータに捕集し、それぞれの放射能測定は液体シンチレーションカウンター（LSC）にて行った。

#### 代謝物の定量、同定及び特徴付け：

投与後 0～24 時間後の尿試料及び糞試料をそれぞれプールし、代謝物の定量、同定及び特徴付けに供した。尿試料は抽出を行わずに分析に供した。糞試料はアセトニトリル/水混合液（4/1 v/v）で連続して 3 回抽出し、SPE での精製及び濃縮後に得られた水性相を分析に供した。

代謝物の定量は、放射能検出器付き逆相高速液体クロマトグラフィー（ラジオ逆相 HPLC）で行った。なお HPLC 条件は次のとおりであった。

#### HPLC 条件


同定及び特徴付けとして、ラジオ逆相 HPLC における想定代謝物の認証済標準品とのコクロマトグラフィーを行い、必要に応じて液体クロマトグラフィー-質量分析（LC-MS 又は LC-MS/MS）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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

薬物動学的パラメータの算出：

各採取時点での血漿中放射能濃度に基づき、次の薬物動学的パラメータを算出した。

薬物動態パラメータ

略号	定義
AUC <sub>(0-∞)</sub>	時間0から無限大に外挿した血漿中放射能濃度-時間曲線下面積
t <sub>1/2a</sub>	最高血漿中濃度の50%到達時間（報告書では吸収に関する半減期、half-life of absorption と記載）
t <sub>1/2e</sub>	消失相の半減期
t <sub>lag a</sub>	投与から吸収開始までの時間のずれ（遅延時間）
CL/f	完全吸収と仮定した血漿からの放射能総クリアランス
CL <sub>R</sub>	放射能の腎クリアランス（CL <sub>R</sub> = CL × 尿中排泄% × 0.01）
t <sub>max</sub>	最高血漿中放射能濃度到達時間
C <sub>max</sub>	投与時に血漿で認められる最高血漿中濃度
k <sub>te</sub>	消失速度定数 （中枢コンパートメントから末梢コンパートメントへの排泄）
MRT	平均滞留時間：薬物の体内滞在時間（消失及び/又は代謝）
MRT <sub>abs</sub>	吸収に間する平均滞留時間
MRT <sub>disp</sub>	体内動態に関する平均滞留時間
V <sub>ss</sub>	血漿中における化合物関連放射能が定常状態である場合の分布容積

試験結果：

物質収支及び排泄（表1及び表2）：

標識体投与48時間後の屠殺時点での物質収支を表1に示す。また尿及び糞中排泄放射能（累積値）を表2に示す。

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

表 1：物質収支

投与量 [mg/kg 体重]		2	
性別		雄	
単位		投与放射能に対する%	回収放射能に対する%
排泄物	尿		
	糞		
合計			
体内 (消化管を除く)	皮膚		
	臓器合計		
合計			
消化管 (GIT)			
体内 (計)			
物質収支			

表 2：尿及び糞中排泄放射能

投与量 [mg/kg 体重]		2	
性別		雄	
単位		投与放射能に対する%	回収放射能に対する%
尿中排泄放射能	0~4hr		
	0~8hr		
	0~12hr		
	0~24hr		
	0~48hr		
糞中排泄放射能	0~24hr		
	0~48hr		
合計	0~48hr		

薬物動態パラメータ及び吸収 (表 3 及び表 4) :

薬物動態パラメータを表 3 に示し、血漿中放射能濃度を表 4 に示す。

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

表 3 : 薬物動力的パラメータ

投与量 [mg/kg 体重]		2
性 別		雄
C <sub>max</sub> (model)	μg/g	
t <sub>max</sub> (model)	hr	
C <sub>max</sub> (experiment)	μg/g	
t <sub>max</sub> (experiment)	hr	
t <sub>1/2 a</sub>	hr	
t <sub>1/2 e(1)</sub>	hr	
t <sub>lag a</sub>	hr	
AUC (0-∞)	μg/g * hr	
k <sub>1e</sub>	1/hr	
CL/f	mL/min/kg	
CL <sub>R</sub>	mL/min/kg	
MRT	hr	
MRT <sub>abs</sub>	hr	
MRT <sub>disp</sub>	hr	
V <sub>ss</sub>	L	
重み関数 *		
コンパートメント	数	

表 4 : 血漿中放射能濃度

投与後経過時間(hr)	放射能濃度(mg/kg)	用量正規化放射能濃度(mg/kg)
0.08		
0.16		
0.33		
0.66		
1.00		
1.50		
2.00		
3.00		
4.00		
6.00		
8.00		
24.00		
32.00		
48.00		

臓器・組織内分布 (表 5) :

屠殺時 (投与後 48 時間) における臓器・組織内分布を表 5 に示す。

投与放射能 (AR) の臓器・組織への分布率では、  
の放射能分布が認められた。

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

臓器・組織内濃度では、分解及び糞排泄に係る肝臓(0.0182 $\mu\text{g/g}$ )及び消化管(0.0103 $\mu\text{g/g}$ )に比較的高い濃度が認められた。その他の臓器・組織内濃度は何れも0.01 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

表 5：臓器・組織内分布

臓器・組織	濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	投与量で 正規化した濃度	分布率 (対投与放射能%)
赤血球			
血漿			
脾臓			
消化管			
肝臓			
腎臓			
脂肪(腎周囲)			
副腎			
精巣			
骨格筋			
大腿骨			
心臓			
肺			
脳			
甲状腺			
皮膚			
カーカス			

<LOD：定量限界値

未満

代謝(表6)：

表6に、投与後0~24時間のプール尿及び糞試料中の代謝物プロファイルを示す。

LC-MS及びHPLCコクロマトグラフィーにより、代謝物として

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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

の想定代謝経路

## I. 動物体内運命試験

8. [ のラット体内における代謝試験  
(吸収・代謝・排泄及び薬物動力学パラメータ)  
(資料 No. 運命 8)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2006 年

申請者注：

供試標識化合物：  
構造式：

比放射能：2.96MBq/mg  
放射化学的純度： % (HPLC)

\*：標識位置

化学名：

(以下、標識体とする。)

供試動物：

Wistar Hsd/Cpb: WU ラット、雄 1 匹 (8 週齢)、体重：199g

試験方法：

投与溶液の調製：

投与量及び投与方法：

mg/kg 体重の投与量を雄ラットに単回強制経口投与した。  
投与後、動物を排泄物 (尿及び糞) の分別収集が可能な Markrolon 代謝ケージに収容した。





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

薬物動態パラメータ

略号	定義
AUC <sub>(0-∞)</sub>	時間 0 から無限大に外挿した血漿中放射能濃度-時間曲線下面積
t <sub>1/2a</sub>	吸収に関する半減期
t <sub>1/2e</sub>	最高血漿中濃度の 50% 到達時間 (報告書では吸収に関する半減期、half-life of absorption と記載)
t <sub>lag a</sub>	投与から吸収開始までの時間のずれ (遅延時間)
CL/f	完全吸収と仮定した血漿からの放射能総クリアランス
CL <sub>R</sub>	放射能の腎クリアランス (CL <sub>R</sub> = CL × 尿中排泄% × 0.01)
t <sub>max</sub>	最高血漿中放射能濃度到達時間
C <sub>max</sub>	投与時に血漿で認められる最高血漿中濃度
k <sub>1c</sub>	消失速度定数 (中枢コンパートメントから末梢コンパートメントへの排泄)
MRT	平均滞留時間: 薬物の体内滞在時間 (消失 及び/又は 代謝)
MRT <sub>abs</sub>	吸収に関する平均滞留時間
MRT <sub>disp</sub>	体内動態に関する平均滞留時間
V <sub>ss</sub>	血漿中における化合物関連放射能が定常状態である場合の分布容積

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

試験結果：

物質収支及び排泄（表 1 及び表 2）：

標識体投与 48 時間後の屠殺時点での物質収支を表 1 に示す。また尿及び糞中排泄放射能（累積値）を表 2 に示す。

表 1：物質収支

投与量 [mg/kg 体重]		雄	
性別		雄	
単位		投与放射能に対する%	回収放射能に対する%
排泄物	尿	53.3	54.3
	糞	43.7	44.5
	合計	<u>97.1</u>	<u>98.8</u>
体内 (消化管を除く)	皮膚	0.09	0.09
	カーカス	0.99	1.00
	合計	1.07	1.09
消化管 (GIT)		0.11	0.12
体内 (計)		<u>1.19</u>	<u>1.21</u>
物質収支		<u>98.3</u>	<u>100.0</u>

表 2：尿及び糞中排泄放射能

投与量 [mg/kg 体重]		雄	
性別		雄	
単位		投与放射能に対する%	
尿中排泄放射能	0~4hr		
	0~8hr		
	0~24hr		
	0~48hr		
糞中排泄放射能	0~24hr		
	0~48hr		
合計	0~48hr		

薬物動態パラメータ及び吸収（表 2、表 3）：

薬物動態パラメータ及び血漿中放射能濃度をそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

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

表 2 : 薬物動学的パラメータ

投与量 [mg/kg 体重]		
性 別		雄
$C_{max}$ (model)	$\mu\text{g/g}$	
$t_{max}$ (model)	hr	
$C_{max}$ (experiment)	$\mu\text{g/g}$	
$t_{max}$ (experiment)	hr	
$t_{1/2 a}$	hr	
$t_{1/2 e(1)}$	hr	
$t_{lag a}$	hr	
$AUC_{(0-\infty)}$	$\mu\text{g/g} \cdot \text{hr}$	
$k_{1e}$	1/hr	
$CL/f$	mL/min/kg	
$CL_R$	mL/min/kg	
MRT	hr	
$MRT_{abs}$	hr	
$MRT_{disp}$	hr	
$V_{ss}$	L	
重み関数 *		
コンパートメント	数	

表 3 : 血漿中放射能濃度

投与後経過時間(hr)	放射能濃度(mg/kg)	用量正規化放射能濃度(mg/kg)
0.08		
0.16		
0.33		
0.66		
1.00		
1.50		
2.00		
3.00		
4.00		
6.00		
8.00		
24.00		
32.00		
48.00		

N.D. : 放射能が検出されず。



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

- ・ ラット体内における  の想定代謝経路を示す。