

は血液中と血漿中でほぼ同じ値を示した。(参照2)

表2 血中放射能濃度推移(単回経口投与)

標識体		[ben- <sup>14</sup> C]LA4							
投与量		1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃 度 推 移 ( $\mu\text{g/g}$ )	投与 1 時間後	0.088	0.163	0.070	0.115	0.392	0.801	0.269	0.509
	投与 2 時間後	0.109	0.198	0.096	0.149	0.882	1.56	0.497	0.849
	投与 4 時間後	0.132	0.246	0.072	0.124	1.22	2.17	1.19	1.99
	投与 168 時間後	0.007	0.012	0.001	0.002	0.089	0.144	0.038	0.056
T <sub>max</sub> (時間)		4	4	2	2	4	4	4	4
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/g}$ )		0.132	0.246	0.096	0.149	1.22	2.17	1.19	1.99
T <sub>1/2</sub> (時間)		26.3	24.7	20.0	19.1	23.2	21.4	17.9	17.6
標識体		[ben- <sup>14</sup> C]LA3							
投与量		0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃 度 推 移 ( $\mu\text{g/g}$ )	投与 1 時間後	0.026	0.048	0.029	0.048	0.229	0.398	0.275	0.453
	投与 2 時間後	0.042	0.072	0.052	0.093	0.672	1.18	0.660	1.13
	投与 4 時間後	0.069	0.123	0.055	0.095	0.863	1.41	0.767	1.37
	投与 168 時間後	0.008	0.011	0.005	0.005	0.118	0.206	0.072	0.100
T <sub>max</sub> (時間)		4	4	4	4	4	4	4	4
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/g}$ )		0.069	0.123	0.055	0.095	0.863	1.41	0.767	1.37
T <sub>1/2</sub> (時間)		24.1	23.3	22.3	21.1	31.2	31.0	27.7	25.9

注) 放射能濃度は、それぞれ LA3 または LA4 換算濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

## ②吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた投与 20~28 時間(血漿中 T<sub>1/2</sub>)後の体内残留率及び投与後 24 時間の尿及び胆汁排泄率の合計より、吸収率が算出された。LA4 の吸収率は、雄で 33.2~39.3%、雌で 32.8~43.7%、LA3 の吸収率は、雄で 51.6~53.1%、雌で 40.1~56.3%であった。

(2) 分布

①単回経口投与

Fischer ラット（一群雌雄各 3～5 匹）を用い、試験区分[A]～[F]に準じて、分布試験が実施された。

単回経口投与における主要組織中の残留放射能濃度は、表 3 に示されている。標識位置、投与量及び性別にかかわらず、 $T_{max}$  付近では副腎、肝臓及び消化管で放射能濃度が高かったが、速やかに減少した。投与 168 時間後には皮下脂肪及び腹腔内脂肪中の放射能濃度が高かった。（参照 2）

表 3 主要組織中の残留放射能濃度(単回経口投与)

投与量	標識体	性別	$T_{max}$ 付近 <sup>1)</sup>	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- <sup>14</sup> C] L.A4	雄	消化管内容物(0.143～17.6)、副腎(3.11)、肝臓(1.75)、小腸(1.50)、胃(1.47)、脳下垂体(1.24)、腹腔内脂肪(1.17)、腎臓(1.15)、盲腸(1.08)、心臓(1.06)、甲状腺(0.990)、脾臓(0.920)、肺(0.902)、大腸(0.883)、皮下脂肪(0.832)、筋肉(0.470)、骨(0.443)、胸腺(0.365)、血漿(0.264)	腹腔内脂肪(1.20)、皮下脂肪(1.19)、消化管内容物(0.020～0.212)、副腎(0.166)、小腸(0.068)、肝臓(0.064)、甲状腺(0.058)、盲腸(0.053)、腎臓(0.047)、大腸(0.042)、胃(0.035)、心臓(0.034)、肺(0.034)、脾臓(0.033)、胸腺(0.032)、骨(0.032)、筋肉(0.024)、精囊(0.023)、血漿(0.011)
		雌	消化管内容物(0.026～58.0)、胃(1.71)、肝臓(1.57)、小腸(1.52)、副腎(1.44)、心臓(0.529)、腎臓(0.526)、甲状腺(0.518)、脾臓(0.518)、肺(0.484)、脳下垂体(0.365)、腹腔内脂肪(0.251)、卵巣(0.195)、皮下脂肪(0.185)、盲腸(0.176)、血漿(0.152)	皮下脂肪(0.493)、腹腔内脂肪(0.488)、消化管内容物(0.007～0.152)、卵巣(0.079)、副腎(0.061)、小腸(0.054)、大腸(0.039)、子宮(0.039)、肝臓(0.023)、腎臓(0.019)、骨(0.017)、盲腸(0.016)、甲状腺(0.014)、脾臓(0.013)、心臓(0.012)、胃(0.011)、肺(0.010)、筋肉(0.009)、血漿(0.003)
	[mac- <sup>14</sup> C] L.A4	雄	皮下脂肪(1.44)、腹腔内脂肪(1.40)、消化管内容物(0.019～0.260)、副腎(0.185)、甲状腺(0.099)、肝臓(0.095)、精囊(0.087)、大腸(0.086)、腎臓(0.070)、小腸(0.065)、脳下垂体(0.062)、脾臓(0.055)、心臓(0.052)、肺(0.049)、胃(0.049)、盲腸(0.048)、胸腺(0.046)、骨(0.036)、筋肉(0.034)、血漿(0.016)	

投与量	標識体	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	投与 168 時間後
		雌		腹腔内脂肪(0.724)、皮下脂肪(0.697)、消化管内容物(0.003~0.147)、副腎(0.109)、卵巢(0.071)、小腸(0.062)、甲状腺(0.051)、大腸(0.042)、胃(0.040)、盲腸(0.039)、子宮(0.037)、腎臟(0.035)、肝臟(0.034)、骨(0.025)、脾臟(0.024)、心臟(0.021)、肺(0.020)、筋肉(0.017)、血漿(0.006)
0.5 mg/kg 体重	[ben- <sup>14</sup> C] LA3	雄	消化管内容物(2.96~6.89)、小腸(1.45)、副腎(1.24)、肝臟(0.961)、甲状腺(0.860)、骨(0.852)、血漿(0.627)	腹腔内脂肪(0.823)、皮下脂肪(0.678)、消化管内容物(0.015~0.261)、副腎(0.131)、甲状腺(0.078)、肝臟(0.076)、脾臟(0.067)、腎臟(0.057)、盲腸(0.056)、大腸(0.053)、心臟(0.044)、小腸(0.042)、腦下垂体(0.042)、胃(0.040)、肺(0.038)、胸腺(0.030)、骨(0.028)、筋肉(0.027)、精囊(0.027)、血漿(0.013)
		雌	消化管内容物(0.530~5.57)、副腎(1.65)、骨(1.40)、甲状腺(1.02)、肝臟(0.991)、腹腔内脂肪(0.854)、小腸(0.786)、胃(0.747)、腎臟(0.672)、心臟(0.576)、皮下脂肪(0.542)、血漿(0.534)	腹腔内脂肪(0.407)、皮下脂肪(0.390)、消化管内容物(0.026~0.185)、副腎(0.070)、肝臟(0.041)、甲状腺(0.039)、卵巢(0.038)、腎臟(0.031)、盲腸(0.029)、小腸(0.029)、大腸(0.027)、心臟(0.024)、腦下垂体(0.023)、胃(0.023)、脾臟(0.022)、骨(0.019)、肺(0.019)、子宮(0.018)、胸腺(0.015)、筋肉(0.014)、血漿(0.006)
10 mg/kg 体重	[ben- <sup>14</sup> C] LA4	雄	消化管内容物(15.6~162)、副腎(26.1)、肝臟(17.1)、盲腸(15.1)、甲状腺(9.53)、腎臟(9.16)、胃(9.05)、心臟(8.82)、小腸(8.45)、腹腔内脂肪(7.35)、脾臟(7.32)、肺(6.62)、腦下垂体(6.53)、皮下脂肪(6.47)、大腸(6.04)、骨(3.47)、筋肉(3.40)、胸腺(2.76)、血漿(2.37)	皮下脂肪(12.6)、腹腔内脂肪(12.3)、消化管内容物(0.247~2.11)、副腎(1.90)、甲状腺(0.827)、小腸(0.813)、肝臟(0.735)、腎臟(0.611)、盲腸(0.535)、大腸(0.495)、脾臟(0.489)、胃(0.467)、精囊(0.455)、胸腺(0.435)、骨(0.410)、心臟(0.399)、肺(0.360)、筋肉(0.255)、血漿(0.132)
		雌	消化管内容物(0.816~1910)、肝臟(13.9)、副腎(11.1)、小腸(10.4)、胃(9.25)、甲状腺(6.23)、心臟(4.44)、腎臟(4.29)、肺(4.24)、脾臟(3.97)、腦下垂体(3.95)、腹腔内脂肪(2.11)、卵巢(1.74)、皮下脂肪(1.59)、盲腸(1.36)、骨(1.28)、血漿(1.26)	腹腔内脂肪(8.05)、皮下脂肪(7.48)、消化管内容物(0.274~2.26)、副腎(0.934)、卵巢(0.934)、甲状腺(0.821)、子宮(0.473)、盲腸(0.424)、肝臟(0.351)、腎臟(0.290)、小腸(0.283)、大腸(0.266)、骨(0.225)、胃(0.210)、脾臟(0.203)、心臟(0.197)、胸腺(0.160)、肺(0.153)、筋肉(0.116)、血漿(0.063)

投与量	標識体	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	投与 168 時間後
	[mac- <sup>14</sup> C] L.A4	雄		腹腔内脂肪(14.1)、皮下脂肪(13.9)、消化管内容物(0.144~2.91)、副腎(2.13)、甲状腺(1.25)、肝臓(1.00)、腎臓(0.770)、脳下垂体(0.761)、胃(0.731)、小腸(0.601)、大腸(0.561)、脾臓(0.560)、心臓(0.510)、盲腸(0.501)、精嚢(0.497)、肺(0.481)、胸腺(0.397)、筋肉(0.396)、骨(0.362)、精巣(0.166)、血漿(0.142)
		雌		腹腔内脂肪(9.62)、皮下脂肪(9.56)、消化管内容物(0.368~2.16)、副腎(1.73)、卵巣(1.45)、盲腸(0.822)、甲状腺(0.736)、肝臓(0.545)、腎臓(0.491)、胃(0.471)、子宮(0.470)、小腸(0.399)、脾臓(0.374)、骨(0.372)、大腸(0.361)、心臓(0.309)、胸腺(0.307)、肺(0.288)、筋肉(0.214)、脳下垂体(0.133)、血漿(0.094)
5 mg/kg 体重	[ben- <sup>14</sup> C] L.A3	雄	消化管内容物(0.701~50.2)、副腎(17.7)、甲状腺(11.8)、肝臓(11.7)、腹腔内脂肪(7.66)、腎臓(7.44)、心臓(6.80)、皮下脂肪(6.56)、小腸(5.47)、肺(5.43)、脾臓(5.20)、胃(5.19)、脳下垂体(5.19)、盲腸(4.56)、大腸(3.96)、筋肉(3.04)、骨(2.88)、胸腺(2.62)、精嚢(2.23)、血漿(1.52)	腹腔内脂肪(10.6)、皮下脂肪(9.58)、消化管内容物(0.529~3.40)、副腎(1.85)、甲状腺(1.14)、肝臓(0.987)、小腸(0.758)、腎臓(0.701)、大腸(0.684)、盲腸(0.648)、胃(0.601)、脳下垂体(0.573)、心臓(0.562)、脾臓(0.529)、精嚢(0.491)、肺(0.471)、骨(0.408)、胸腺(0.390)、筋肉(0.322)、血漿(0.155)
		雌	消化管内容物(0.264~39.9)、副腎(18.3)、肝臓(12.2)、甲状腺(9.52)、腹腔内脂肪(7.74)、心臓(7.09)、腎臓(7.08)、皮下脂肪(6.88)、小腸(6.24)、脳下垂体(5.57)、肺(5.36)、胃(5.25)、脾臓(5.20)、盲腸(5.17)、卵巣(4.47)、大腸(3.71)、筋肉(3.42)、骨(3.25)、胸腺(2.82)、子宮(1.90)、血漿(1.15)	腹腔内脂肪(10.3)、皮下脂肪(9.26)、消化管内容物(1.37~3.80)、副腎(1.77)、甲状腺(1.15)、卵巣(0.947)、肝臓(0.919)、大腸(0.663)、腎臓(0.626)、胃(0.584)、小腸(0.536)、心臓(0.517)、脳下垂体(0.498)、脾臓(0.481)、骨(0.461)、盲腸(0.460)、子宮(0.419)、肺(0.408)、胸腺(0.333)、筋肉(0.310)、血漿(0.118)

注) 残留放射能濃度はそれぞれ、L.A3 または L.A4 換算濃度 (µg/g)、斜線：測定せず

1) T<sub>max</sub> : [ben-<sup>14</sup>C]L.A4 投与群雌のみ投与 2 時間後、他は投与 4 時間後

## ②反復経口投与

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用い、試験区分[G]及び[H]に準じて、分布試験が実施された。

ラット体内の最終投与 1、7 及び 21 日後における主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。標識位置、投与量、性別にかかわらず、14 日間の反復投与により皮下脂肪及び腹腔内脂肪中放射能濃度が高くなったが、投与を中止することで

速やかに減少した。(参照3)

表4 主要組織中の残留放射能濃度(反復経口投与、 $\mu\text{g/g}$ )

投与量	標識体	性別	1日後(24時間後)	7日後(168時間後)	21日後
1 mg/kg体重/日	[ben- <sup>14</sup> C] LA4	雄	腹腔内脂肪(20.9)、皮下脂肪(18.8)、消化管内容物(0.074~13.6)、副腎(3.96)、甲状腺(2.71)、肝臓(1.88)、盲腸(1.72)、腎臓(1.42)、胃(1.27)、脾臓(1.22)、心臓(1.09)、大腸(1.05)、骨(1.02)、肺(1.01)、小腸(0.949)、胸腺(0.947)、脳下垂体(0.900)、精囊(0.781)、筋肉(0.675)、血漿(0.302)	腹腔内脂肪(14.9)、皮下脂肪(11.6)、消化管内容物(0.177~2.62)、副腎(1.73)、甲状腺(1.04)、肝臓(0.806)、腎臓(0.656)、小腸(0.593)、胃(0.564)、脾臓(0.508)、心臓(0.470)、骨(0.460)、脳下垂体(0.449)、大腸(0.438)、胸腺(0.428)、肺(0.410)、精囊(0.362)、盲腸(0.339)、筋肉(0.288)、血漿(0.156)	腹腔内脂肪(5.50)、皮下脂肪(5.02)、消化管内容物(0.009~0.837)、副腎(0.530)、甲状腺(0.445)、肝臓(0.310)、腎臓(0.219)、脾臓(0.202)、骨(0.192)、小腸(0.184)、胸腺(0.182)、心臓(0.167)、肺(0.153)、胃(0.141)、脳下垂体(0.135)、大腸(0.129)、精囊(0.126)、盲腸(0.098)、筋肉(0.097)、血漿(0.049)
		雌	腹腔内脂肪(13.6)、皮下脂肪(10.9)、消化管内容物(1.07~9.41)、副腎(2.23)、甲状腺(1.62)、肝臓(1.25)、卵巣(1.00)、小腸(0.929)、腎臓(0.877)、盲腸(0.818)、骨(0.807)、胃(0.776)、大腸(0.738)、心臓(0.723)、脾臓(0.708)、胸腺(0.595)、肺(0.575)、脳下垂体(0.534)、筋肉(0.385)、子宮(0.343)、血漿(0.180)	腹腔内脂肪(7.07)、皮下脂肪(5.06)、消化管内容物(0.141~1.72)、副腎(0.560)、卵巣(0.450)、甲状腺(0.440)、脳下垂体(0.380)、肝臓(0.300)、盲腸(0.283)、胃(0.269)、骨(0.238)、大腸(0.209)、腎臓(0.197)、小腸(0.197)、心臓(0.178)、脾臓(0.177)、肺(0.144)、胸腺(0.133)、子宮(0.120)、筋肉(0.094)、血漿(0.042)	腹腔内脂肪(1.85)、皮下脂肪(1.47)、消化管内容物(0.025~0.315)、盲腸(0.137)、副腎(0.133)、卵巣(0.120)、甲状腺(0.097)、肝臓(0.080)、腎臓(0.053)、骨(0.051)、小腸(0.048)、脾臓(0.047)、心臓(0.042)、肺(0.042)、胃(0.040)、脳下垂体(0.040)、子宮(0.039)、大腸(0.039)、胸腺(0.035)、筋肉(0.023)、血漿(0.008)

0.5 mg/kg 体重/日	[ben- <sup>14</sup> C] L.A3	雄	腹腔内脂肪(16.1)、皮下脂肪(10.4)、消化管内容物(0.239~6.91)、副腎(3.04)、肝臓(1.77)、甲状腺(1.65)、腎臓(1.24)、大腸(1.18)、盲腸(1.09)、心臓(1.06)、脾臓(0.993)、胃(0.989)、小腸(0.944)、肺(0.906)、骨(0.860)、胸腺(0.759)、脳下垂体(0.730)、精囊(0.716)、筋肉(0.620)、血漿(0.285)	腹腔内脂肪(8.24)、皮下脂肪(5.42)、消化管内容物(0.035~2.05)、副腎(1.18)、肝臓(0.748)、甲状腺(0.721)、腎臓(0.508)、胃(0.466)、心臓(0.426)、小腸(0.422)、脾臓(0.414)、肺(0.385)、骨(0.361)、脳下垂体(0.358)、大腸(0.347)、胸腺(0.329)、筋肉(0.250)、盲腸(0.242)、精囊(0.203)、血漿(0.115)	腹腔内脂肪(1.35)、皮下脂肪(0.908)、消化管内容物(0.010~0.395)、副腎(0.218)、甲状腺(0.187)、肝臓(0.120)、大腸(0.112)、腎臓(0.093)、胃(0.091)、心臓(0.081)、脾臓(0.080)、小腸(0.080)、骨(0.079)、胸腺(0.071)、肺(0.067)、脳下垂体(0.057)、筋肉(0.052)、盲腸(0.050)、精囊(0.044)、血漿(0.019)
		雌	腹腔内脂肪(14.5)、皮下脂肪(11.5)、消化管内容物(0.321~7.13)、副腎(2.86)、肝臓(1.58)、卵巣(1.43)、甲状腺(1.20)、小腸(1.11)、腎臓(1.04)、大腸(1.03)、心臓(0.971)、脳下垂体(0.941)、脾臓(0.896)、盲腸(0.858)、胃(0.842)、肺(0.764)、骨(0.759)、子宮(0.657)、胸腺(0.623)、筋肉(0.565)、血漿(0.210)	腹腔内脂肪(5.19)、皮下脂肪(3.97)、消化管内容物(0.088~1.80)、副腎(0.823)、甲状腺(0.490)、肝臓(0.459)、小腸(0.351)、大腸(0.334)、腎臓(0.315)、卵巣(0.297)、心臓(0.280)、脳下垂体(0.279)、骨(0.277)、脾臓(0.269)、胃(0.246)、肺(0.222)、盲腸(0.218)、胸腺(0.193)、子宮(0.155)、筋肉(0.155)、血漿(0.062)	腹腔内脂肪(0.730)、皮下脂肪(0.478)、消化管内容物(0.044~0.189)、副腎(0.097)、肝臓(0.066)、大腸(0.063)、甲状腺(0.062)、盲腸(0.054)、卵巣(0.047)、小腸(0.046)、腎臓(0.041)、骨(0.038)、胃(0.038)、脾臓(0.036)、心臓(0.035)、脳下垂体(0.031)、肺(0.030)、胸腺(0.025)、筋肉(0.024)、子宮(0.016)、血漿(0.007)

注) 残留放射能濃度はそれぞれ、L.A3 または L.A4 換算濃度 (µg/g)

### ③静脈内投与

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用い、試験区分[M]に準じて、分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

雌雄ラットいずれも消化管及び消化管内容物から放射能が検出された。したがって、投与された L.A4 は消化管を經由して糞中に排泄されたものと考えられた。雌雄とも尾に高い放射能残留がみられたことを除けば体内分布に関して経口投与との違いはほとんどみられなかった。また、排泄及び体内分布とも性差はみられなかった。(参照 4)

表5 主要組織の残留放射能濃度(単回静脈内投与、 $\mu\text{g/g}$ )

投与量	標識体	性別	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- <sup>14</sup> C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(2.94)、尾(2.83)、皮下脂肪(2.52)、消化管内容物(0.015~0.794)、副腎(0.436)、甲状腺(0.217)、盲腸(0.188)、肝臓(0.181)、胃(0.149)、腎臓(0.137)、大腸(0.120)、脳下垂体(0.119)、脾臓(0.106)、小腸(0.105)、心臓(0.104)、肺(0.082)、胸腺(0.076)、骨(0.066)、筋肉(0.060)、精囊(0.059)、血漿(0.029)
		雌	腹腔内脂肪(2.74)、尾(2.49)、皮下脂肪(1.79)、消化管内容物(0.159~0.792)、副腎(0.336)、卵巣(0.222)、肝臓(0.152)、甲状腺(0.134)、腎臓(0.120)、大腸(0.117)、小腸及び盲腸(0.110)、脾臓(0.093)、脳下垂体(0.091)、心臓(0.087)、胃(0.085)、肺(0.069)、骨(0.065)、胸腺(0.061)、子宮(0.059)、筋肉(0.051)、血漿(0.018)

注) 残留放射能濃度は L.A4 換算濃度

④90 日間混餌投与

Fischer ラット (一群雌雄各 18 匹) にレピメクチン (L.A4 を 84.3%、L.A3 を 11.4%含む) を 90 日間混餌 (0、20 及び 170 ppm : 平均検体摂取量は表 6 参照) 投与し、体内分布試験が実施された。90 日間の投与終了後、検体を含まない飼料で 8 週間飼育した (休薬期間)。

表6 ラット体内分布試験 (90 日間混餌) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	170 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.14	9.62
	雌	1.26	10.8

投与期間を含め試験期間中に一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

各組織中のレピメクチン濃度は表 7 に示されている。

いずれの投与群ともレピメクチン濃度は脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、血液の順となっていた。血液中濃度は投与 4 週間後には飽和状態 (一定濃度) に達したが、脂肪中濃度は雌雄ともに明確な飽和状態を確認できなかった。投与を中止することで各組織中レピメクチン濃度は速やかに減少した。(参照 5)

表7 各組織中のレピメクチン濃度(90 日間混餌投与、 $\mu\text{g/g}$ )

投与量	試験期間	4 週 (28 日)	13 週(90 日)	休薬期間後 <sup>1)</sup>	
20 ppm	雄	血液	0.10	0.11	<0.02
		脂肪	8.34	10.8	1.73
		肝臓		1.27	0.25
		腎臓		0.73	0.12

170 ppm	雌	血液	0.08	0.08	<0.02
		脂肪	7.40	9.76	0.45
		肝臓		0.97	0.06
		腎臓		0.54	<0.08
	雄	血液	1.71	1.97	0.23
		脂肪	188	286	62.0
		肝臓		27.5	9.69
		腎臓		17.5	4.99
雌	血液	1.82	2.01	0.12	
	脂肪	219	371	32.9	
	肝臓		32.8	5.55	
	腎臓		18.8	3.51	

注) 斜線：測定せず

1) 血液、脂肪では最終投与 8 週後、肝臓、腎臓では最終投与 4 週後

#### ⑤1 年間混餌投与

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）にレピメクチン（LA4 を 81.3%、LA3 を 11.1%含む）を 1 年間混餌（0、20 及び 170 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照）投与し、体内分布試験が実施された。1 年間の投与終了後、検体を含まない飼料で 8 週間飼育した（休薬期間）。

表 8 ラット体内分布試験（1 年間混餌投与）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	170 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.799	6.94
	雌	0.991	8.49

投与期間を含め試験期間中に一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

各組織中のレピメクチン濃度は表 9 に示されている。

いずれの投与群ともレピメクチン濃度は脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、血液の順となっていた。血液、腎臓及び肝臓中濃度はいずれの投与群もそれぞれ投与 1 週後、26 週後、26～37 週後には飽和状態（一定濃度）に達した。脂肪中濃度は雌雄ともに 20 ppm 投与群では投与 13 週後、170 ppm 投与群では投与 26 週後に飽和状態に達した。投与を中止することで各組織中レピメクチン濃度は速やかに減少した。（参照 6）

表9 各組織中のレピメクチン濃度(1年間混餌投与、 $\mu\text{g/g}$ )

投与量	試験期間		4週	1年(52週)	休薬期間後 <sup>1)</sup>
20 ppm	雄	血液	0.12	0.12	0.02
		脂肪	8.65	10.2	2.76
		肝臓		1.24	0.17
		腎臓		0.63	0.08
	雌	血液	0.08	0.07	<0.02
		脂肪	5.60	6.98	0.41
		肝臓		0.74	0.03
		腎臓		0.37	<0.08
170 ppm	雄	血液	2.22	2.23	0.72
		脂肪	260	366	125
		肝臓		40.1	8.90
		腎臓		18.1	4.43
	雌	血液	2.10	2.03	0.67
		脂肪	234	384	116
		肝臓		31.4	5.69
		腎臓		15.6	4.00

注) 斜線: 測定せず

1) いずれの組織も最終投与8週後

### (3) 代謝物同定・定量

#### ①単回経口投与

体内分布試験[1. (2)①]、排泄試験[1. (4)①a.]及び胆汁中排泄試験[1. (4)②]での尿、糞、胆汁、血漿、腎、肝及び脂肪における代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血漿及び組織における代謝物は表10に示されている。

代謝物として、親化合物の酸化体[L.A4(L.A3)-③、④、⑥、⑦、⑧]、オキシム部位の異性体[L.A4(L.A3)-②]、側鎖エステル部分の加水分解物(⑨、⑩)、安息香酸(⑬)、馬尿酸(⑪)が確認された。代謝パターンには性差ならびにL.A4及びL.A3による差も認められなかった。(参照2)

表 10 尿、糞、胆汁、血漿及び組織における代謝物 (単回経口投与、%TAR<sup>1)</sup>)

試験	標識体	投与量 <sup>2)</sup>	試料	親化合物 <sup>3)</sup>	代謝物
排泄 試験	[ben- <sup>14</sup> C] LA4	1	尿	0.01~0.03 <sup>4)</sup>	⑪(0.53~0.56)、⑩(0.05~0.06)、⑨(0.04~0.06)、 ⑱(0.01~0.02)、1種の未同定代謝物(0.01以下)
			糞	62.8~70.6	LA4⑥(3.8~4.0)、LA4⑦(1.6~1.7)、 LA4⑧(1.3~1.6)、LA4②(0.74~1.5)、 LA4③(0.81~1.1)、LA4④(0.25~0.40)、 2種の未同定代謝物(0.32~0.76)
		10	尿	0.01 <sup>4)</sup>	⑪(0.42~0.58)、⑨(0.03~0.07)、 ⑩(0.04~0.05)、⑱(0.01)、 2種の未同定代謝物(0.02以下)
			糞	53.8~65.5	LA4⑥(3.0~3.7)、LA4③(1.7~2.3)、 LA4⑧(1.3~1.9)、LA4⑦(1.6~1.8)、 LA4②(0.67~1.2)、LA4④(0.44~0.65)、 2種の未同定代謝物(0.60~1.4)
	[mac- <sup>14</sup> C] LA4	1	尿	—	4種の未同定代謝物(0.02以下)
			糞	60.3~65.6	LA4⑥(2.5~3.7)、LA4⑦(1.0~1.4)、 LA4⑧(0.97~1.2)、LA4③(0.62~1.1)、 LA4④(0.39~0.83)、LA4②(0.39~0.47)、 2種の未同定代謝物(0.09~0.39)
		10	尿	—	3種の未同定代謝物(0.01以下)
			糞	61.0~65.3	LA4⑥(1.9~2.5)、LA4⑦(1.1~1.2)、 LA4③(0.60~0.97)、LA4⑧(0.57~0.95)、 LA4④(0.46~0.62)、LA4②(0.39~0.42)、 2種の未同定代謝物(0.05~0.30)
	[ben- <sup>14</sup> C] LA3	0.5	尿	—	⑪(0.72~0.87)、⑩(0.13~0.17)、 ⑨(0.04~0.05)
			糞	49.0~64.6	LA3⑥(4.5~4.8)、LA3⑦(2.4~2.7)、 LA3②+④(0.66~1.8)、LA3③(0.75~0.79)、 3種の未同定代謝物(0.06~1.0)
		5	尿	—	⑪(0.72~0.81)、⑩(0.17~0.20)、 ⑨(0.08~0.10)
			糞	32.3~34.5	LA3⑥(3.5~4.7)、LA3⑦(2.4~2.7)、 LA3②+④(1.3~1.8)、LA3③(1.3~1.4)、 2種の未同定代謝物(0.19~0.88)
胆汁中 排泄 試験	[ben- <sup>14</sup> C] LA4	1	胆汁	0.46~1.4	LA4⑥(0.06~0.23)、LA4③(0.03~0.10)、 LA4⑦(0.02~0.05)、 3種の未同定代謝物(0.03~0.15)
		10		0.32~0.48	LA4⑥(0.03~0.05)、LA4③(0.01~0.03)、 LA4⑦(0.01~0.02)、 3種の未同定代謝物(0.01~0.06)
	[ben- <sup>14</sup> C]	0.5	0.50~0.52	LA3⑥(0.16~0.17)、LA3⑦(0.05~0.06)、 LA3③(0.03)、1種の未同定代謝物(0.02)	

試験	標識体	投与量 <sup>2)</sup>	試料	親化合物 <sup>3)</sup>	代謝物
	LA3	5		0.04~0.07	LA3⑥(0.02~0.04)、LA3⑦(0.01以下)、 LA3③(0.01未満)、1種の未同定代謝物(0.01)
体内 分布 試験	[ben- <sup>14</sup> C] LA4	1	血漿	77.4~78.9	LA4⑦(2.2~5.8)、LA4⑥(3.6~5.5)、 LA4②(0.76~0.96)、LA4④(0.47~0.64)、 2種の未同定代謝物(0.44~2.6)
			腎臓	0.35~0.84	LA4⑥(0.02~0.06)、LA4⑦(0.01~0.03)、 LA4③(0.01~0.02)、LA4⑧(0.01~0.02)、 LA4④(0.01以下)、LA4②(0.01未満)、 1種の未同定代謝物(0.01)
			肝臓	4.3~5.5	LA4⑥(0.15~0.39)、LA4⑧(0.13~0.17)、 LA4⑦(0.10~0.17)、LA4③(0.08~0.13)、 LA4④(0.03~0.04)、LA4②(0.01)、 1種の未同定代謝物(0.06~0.09)
			脂肪	87.8~94.7	LA4⑦(0.81~2.0)、LA4⑧(0.85~1.4)、 2種の未同定代謝物(0.69~2.3)
		10	血漿	79.2~81.5	LA4⑥(3.3~4.0)、LA4⑦(2.5~2.8)、 LA4②(0.85~1.1)、LA4④(0.59~0.69)、 2種の未同定代謝物(0.61~2.0)
			腎臓	0.32~0.68	LA4⑥(0.01~0.04)、LA4⑦(0.01~0.02)、 LA4⑧(0.01~0.02)、LA4③(0.01)、 LA4④(0.01未満)、LA4②(0.01未満)、 1種の未同定代謝物(0.01)
			肝臓	3.9~5.9	LA4⑥(0.15~0.29)、LA4⑦(0.11~0.13)、 LA4⑧(0.09~0.13)、LA4③(0.08~0.09)、 LA4④(0.02~0.03)、LA4②(0.01~0.02)、 1種の未同定代謝物(0.07~0.09)
			脂肪	86.8~96.0	LA4⑦(0.60~1.2)、LA4⑧(0.58~0.79)、 2種の未同定代謝物(0.71~1.4)
	[mac- <sup>14</sup> C] LA4	1	脂肪	98.5~99.3	—
		10	脂肪	98.9~99.4	—
	[ben- <sup>14</sup> C] LA3	0.5	血漿	72.9~82.5	LA3⑥(3.4~7.3)、LA3⑦(3.3~4.4)、 LA3②+④(1.8~2.7)、LA3③(1.5~2.1)
			腎臓	0.69~1.1	LA3⑥(0.03)、LA3⑦(0.03)、 LA3②+④(0.01)、LA3③(0.01以下)、 1種の未同定代謝物(0.01~0.02)
肝臓			5.5~6.4	LA3⑥(0.12~0.20)、LA3⑦(0.08~0.21)、 LA3②+④(0.06~0.18)、LA3③(0.06)、 1種の未同定代謝物(0.11~0.16)	
脂肪			96.7~97.1	LA3②+⑥(1.9~2.6)	
5		血漿	73.4~83.0	LA3⑥(4.3~5.0)、LA3⑦(3.3~4.5)、 LA3③(0.97~2.1) LA3②+④(1.3~1.5)、	