

農薬評価書

レピメクチン (第2版)

2012年2月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	11
(2) マウス.....	25
2. 植物体内運命試験.....	30
(1) 茶.....	30
(2) みかん.....	31
(3) だいこん.....	32
(4) はつかだいこん(土壌から植物体への移行試験).....	34
3. 土壌中運命試験.....	34
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	34
(2) 土壌吸着試験.....	35
4. 水中運命試験.....	35
(1) 加水分解試験①(標識体).....	35
(2) 加水分解試験②(非標識体).....	36
(3) 水中光分解試験①(標識体).....	36
(4) 水中光分解試験②(非標識体).....	37
5. 土壌残留試験.....	37
6. 作物等残留試験.....	38
(1) 作物残留試験.....	38
(2) 乳汁移行試験.....	38
(3) 魚介類における最大推定残留値.....	38
(4) 推定摂取量.....	38

7. 一般薬理試験	39
8. 急性毒性試験	40
(1) 急性毒性試験 (原体)	40
(2) 急性毒性試験 (L. A3 及び L. A4)	40
(3) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物)	41
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	42
10. 亜急性毒性試験	42
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	42
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	43
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	44
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	45
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	46
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	46
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	47
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	48
(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	49
12. 生殖発生毒性試験	50
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	50
(2) 発生毒性試験 (ラット)	51
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	51
13. 遺伝毒性試験	52
III. 食品健康影響評価	55
・別紙 1 : 代謝物/分解物及び原体混在物略称	59
・別紙 2 : 検査値等略称	63
・別紙 3 : 作物残留試験成績	65
・別紙 4 : 推定摂取量	84
・参照	86

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2007年 2月 23日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：かんきつ、いちご、なす等）
- 2007年 3月 5日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305003号）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照1～48）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 5月 16日 第11回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2008年 6月 19日 追加資料受理（参照49）
- 2008年 8月 1日 第23回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2008年 11月 18日 第45回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 2月 12日 第273回食品安全委員会（報告）
- 2009年 2月 12日 から3月13日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 3月 25日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 3月 26日 第279回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照50）
- 2010年 5月 19日 残留農薬基準告示（参照51）、初回農薬登録

—第2版関係—

- 2011年 1月 25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適応拡大：だいず、かんしょ等）及び基準値設定依頼（魚介類）
- 2011年 3月 22日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0322第11号）（参照52）
- 2011年 3月 25日 関係書類の接受（参照53～57）
- 2011年 4月 28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 1月 13日 第79回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 2月 13日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 2月 16日 第419回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓

坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理*)

赤池昭紀

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)

佐々木有
代田眞理子

平塚 明
福井義浩

相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である「レピメクチン」 [L.A3 (CAS No. 171249-10-8) 及び L.A4 (CAS No. 171249-05-1) の混合物] について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回動物体内運命試験（マウス）、作物残留試験（だいず、かんしょ等）、及び魚介類における最大推定残留値に係る資料等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びマウス）、植物体内運命（茶、みかん、だいこん及びはつかだいこん）、作物等残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、レピメクチン投与による影響は、主に血液（溶血性貧血、骨髓造血亢進等）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び切歯伸長（マウス）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、レピメクチンに催奇形性はないと考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 1.37 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は 5.52 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 2.51 mg/kg 体重/日、最小毒性量は 12.2 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、得られた毒性所見を検討した結果、より長期の試験である 2.51 mg/kg 体重/日をイヌにおける無毒性量とするのが妥当であると判断した。また、イヌ以外の無毒性量については、ラットを用いた 2 年間発がん性試験の 2.02 mg/kg 体重/日が最小であったことから、食品安全委員会はこれを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：レピメクチン (L.A3 と L.A4 の混合物)

英名：lepimectin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

L.A3

和名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-2-オキソ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-12-イル(*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセタート

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-5',6',11,13,22-pentamethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-12-yl (*Z*)-2-methoxyimino-2-phenylacetate

L.A4

和名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-2-オキソ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-12-イル(*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセタート

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-ethyl-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-12-yl (*Z*)-2-methoxyimino-2-phenylacetate

CAS

L.A3 (No. 171249-10-8)

和名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-13-[(*Z*)-[(メトキシイミノ)フェニルアセチル]オキシ]-25-メチルミルベマイシン B

英名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-13-

II. 安全性に係る試験の概要

レピメクチンはL.A3とL.A4の混合物であり、以下単に「レピメクチン」と表した場合L.A3とL.A4の混合物を指す。

各種運命試験[II.1~4]は、L.A3とL.A4のベンゼン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの([ben-¹⁴C]L.A3及び[ben-¹⁴C]L.A4)及びL.A4のマクロライド部分(3,4,7,8,11,12,13,14,23,24,25,31位の炭素)を¹⁴Cで標識したもの([mac-¹⁴C]L.A4)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はレピメクチンに換算した。代謝物/分解物及び原体混在物略称、検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

各種試験における試験区分は、表1に示されている。

表1 動物体内運命試験における各試験区分

試験区分	動物	投与標識体	投与量 (mg/kg 体重)	投与回数/経路
[A]	ラット	[ben- ¹⁴ C]L.A4	1	単回経口
[B]		[ben- ¹⁴ C]L.A4	10	単回経口
[C]		[ben- ¹⁴ C]L.A3	0.5	単回経口
[D]		[ben- ¹⁴ C]L.A3	5	単回経口
[E]		[mac- ¹⁴ C]L.A4	1	単回経口
[F]		[mac- ¹⁴ C]L.A4	10	単回経口
[G]		[ben- ¹⁴ C]L.A4	1	14日間反復経口
[H]		[ben- ¹⁴ C]L.A3	0.5	14日間反復経口
[I]		[ben- ¹⁴ C]L.A4	1	胆管カニユーレ/単回経口
[J]		[ben- ¹⁴ C]L.A4	10	胆管カニユーレ/単回経口
[K]		[ben- ¹⁴ C]L.A3	0.5	胆管カニユーレ/単回経口
[L]		[ben- ¹⁴ C]L.A3	5	胆管カニユーレ/単回経口
[M]		[ben- ¹⁴ C]L.A4	1	単回静脈内
[N]		マウス	[ben- ¹⁴ C]L.A4	1
[O]	[ben- ¹⁴ C]L.A4		30	単回経口
[P]	[ben- ¹⁴ C]L.A3		1	単回経口
[Q]	[ben- ¹⁴ C]L.A3		10	単回経口

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移 (単回経口投与)

Fischer ラット (一群雌雄各 6 匹) を用い、試験区分[A]~[D]により、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

血液中及び血漿中で放射能濃度の推移は同じ傾向を示し、標識体、投与量、性別にかかわらず投与 4 時間後までに C_{max} に達し、AUC は用量増加に伴って上昇した。

$T_{1/2}$ は血液中と血漿中でほぼ同じ値を示した。(参照 2)

表 2 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ (単回経口投与)

標識体		[ben- ¹⁴ C]L.A4							
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_{max} (時間)		4	4	2	2	4	4	4	4
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)		0.132	0.246	0.096	0.149	1.22	2.17	1.19	1.99
$T_{1/2}$ (時間)		26.3	24.7	20.0	19.1	23.2	21.4	17.9	17.6
AUC($\mu\text{g/g} \cdot \text{hr}$)		5.26	9.18	2.91	4.76	59.6	105	38.2	60.5
標識体		[ben- ¹⁴ C]L.A3							
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_{max} (時間)		4	4	4	4	4	4	4	4
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)		0.069	0.123	0.055	0.095	0.863	1.41	0.767	1.37
$T_{1/2}$ (時間)		24.1	23.3	22.3	21.1	31.2	31.0	27.7	25.9
AUC($\mu\text{g/g} \cdot \text{hr}$)		3.92	6.38	2.63	3.62	55.6	90.1	39.2	60.9

注) 放射能濃度は、それぞれ L.A3 または L.A4 換算濃度 ($\mu\text{g/g}$)

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④d]より得られた投与 20~28 時間 (血漿中 $T_{1/2}$) 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。L.A4 の吸収率は、雄で 33.2~39.3%、雌で 32.8~43.7%、L.A3 の吸収率は、雄で 51.6~53.1%、雌で 40.1~56.3%であった。

② 分布

a. 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]により、体内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、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	標識体	性別	T_{max} 付近 ¹⁾	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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 _{max} 付近 ¹⁾	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- ¹⁴ C] L.A3	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- ¹⁴ C] L.A4	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 _{max} 付近 ¹⁾	投与 168 時間後
	[mac- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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、斜線：測定せず

1) T_{max} : [ben-¹⁴C]L.A4 投与群雌のみ投与 2 時間後、他は投与 4 時間後

b. 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]により、体内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- ¹⁴ C] L.A4	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- ¹⁴ 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

c. 静脈内投与

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用い、試験区分[M]により、体内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 は消化管を経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- ¹⁴ Cl 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

d. 90 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 ¹⁾
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

e. 1 年間混餌投与

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）にレピメクチン（L.A4 を 81.3%、L.A3 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 ¹⁾
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

a. 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(⑪)、馬尿酸(⑫)が確認された。代謝パターンに性差並びにL.A4及びL.A3による差は認められなかった。(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、%TAR¹⁾）

試験	標識体	投与量 ²⁾	試料	親化合物 ³⁾	代謝物
排泄 試験	[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	尿	0.01~0.03 ⁴⁾	①(0.53~0.56)、⑩(0.05~0.06)、⑨(0.04~0.06)、 ⑬(0.01~0.02)、1種の未同定代謝物(0.01以下)
			糞	62.8~70.6	L.A4⑥(3.8~4.0)、L.A4⑦(1.6~1.7)、 L.A4⑧(1.3~1.6)、L.A4②(0.74~1.5)、 L.A4③(0.81~1.1)、L.A4④(0.25~0.40)、 2種の未同定代謝物(0.32~0.76)
		10	尿	0.01 ⁴⁾	①(0.42~0.58)、⑨(0.03~0.07)、 ⑩(0.04~0.05)、⑬(0.01)、 2種の未同定代謝物(0.02以下)
			糞	53.8~65.5	L.A4⑥(3.0~3.7)、L.A4③(1.7~2.3)、 L.A4⑧(1.3~1.9)、L.A4⑦(1.6~1.8)、 L.A4②(0.67~1.2)、L.A4④(0.44~0.65)、 2種の未同定代謝物(0.60~1.4)
	[mac- ¹⁴ C] L.A4	1	尿	—	4種の未同定代謝物 (0.02以下)
			糞	60.3~65.6	L.A4⑥(2.5~3.7)、L.A4⑦(1.0~1.4)、 L.A4⑧(0.97~1.2)、L.A4③(0.62~1.1)、 L.A4④(0.39~0.83)、L.A4②(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	L.A4⑥(1.9~2.5)、L.A4⑦(1.1~1.2)、 L.A4③ (0.60~0.97)、L.A4⑧(0.57~0.95)、 L.A4④(0.46~0.62)、L.A4②(0.39~0.42)、 2種の未同定代謝物(0.05~0.30)
	[ben- ¹⁴ C] L.A3	0.5	尿	—	①(0.72~0.87)、⑩(0.13~0.17)、 ⑨(0.04~0.05)
			糞	49.0~64.6	L.A3⑥(4.5~4.8)、L.A3⑦(2.4~2.7)、 L.A3②+④(0.66~1.8)、L.A3③(0.75~0.79)、 3種の未同定代謝物(0.06~1.0)
		5	尿	—	①(0.72~0.81)、⑩(0.17~0.20)、 ⑨(0.08~0.10)
			糞	32.3~34.5	L.A3⑥(3.5~4.7)、L.A3⑦(2.4~2.7)、 L.A3②+④(1.3~1.8)、L.A3③(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- ¹⁴ C] L.A4	1	胆汁	0.46~1.4	L.A4⑥(0.06~0.23)、L.A4③(0.03~0.10)、 L.A4⑦(0.02~0.05)、 3種の未同定代謝物(0.03~0.15)
		10		0.32~0.48	L.A4⑥(0.03~0.05)、L.A4③(0.01~0.03)、 L.A4⑦(0.01~0.02)、 3種の未同定代謝物(0.01~0.06)
	[ben- ¹⁴ C]	0.5		0.50~0.52	L.A3⑥(0.16~0.17)、L.A3⑦(0.05~0.06)、 L.A3③(0.03)、1種の未同定代謝物(0.02)

試験	標識体	投与量 ²⁾	試料	親化合物 ³⁾	代謝物
	L.A3	5		0.04~0.07	L.A3⑥(0.02~0.04)、L.A3⑦(0.01以下)、 L.A3③(0.01未満)、1種の未同定代謝物(0.01)
体内 分布 試験	[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	血漿	77.4~78.9	L.A4⑦(2.2~5.8)、L.A4⑥(3.6~5.5)、 L.A4②(0.76~0.96)、L.A4④(0.47~0.64)、 2種の未同定代謝物(0.44~2.6)
			腎臓	0.35~0.84	L.A4⑥(0.02~0.06)、L.A4⑦(0.01~0.03)、 L.A4③(0.01~0.02)、L.A4⑧(0.01~0.02)、 L.A4④(0.01以下)、L.A4②(0.01未満)、 1種の未同定代謝物(0.01)
			肝臓	4.3~5.5	L.A4⑥(0.15~0.39)、L.A4⑧(0.13~0.17)、 L.A4⑦(0.10~0.17)、L.A4③(0.08~0.13)、 L.A4④(0.03~0.04)、L.A4②(0.01)、 1種の未同定代謝物(0.06~0.09)
			脂肪	87.8~94.7	L.A4⑦(0.81~2.0)、L.A4⑧(0.85~1.4)、 2種の未同定代謝物(0.69~2.3)
		10	血漿	79.2~81.5	L.A4⑥(3.3~4.0)、L.A4⑦(2.5~2.8)、 L.A4②(0.85~1.1)、L.A4④(0.59~0.69)、 2種の未同定代謝物(0.61~2.0)
			腎臓	0.32~0.68	L.A4⑥(0.01~0.04)、L.A4⑦(0.01~0.02)、 L.A4⑧(0.01~0.02)、L.A4③(0.01)、 L.A4④(0.01未満)、L.A4②(0.01未満)、 1種の未同定代謝物(0.01)
			肝臓	3.9~5.9	L.A4⑥(0.15~0.29)、L.A4⑦(0.11~0.13)、 L.A4⑧(0.09~0.13)、L.A4③(0.08~0.09)、 L.A4④(0.02~0.03)、L.A4②(0.01~0.02)、 1種の未同定代謝物(0.07~0.09)
			脂肪	86.8~96.0	L.A4⑦(0.60~1.2)、L.A4⑧(0.58~0.79)、 2種の未同定代謝物(0.71~1.4)
	[mac- ¹⁴ C] L.A4	1	脂肪	98.5~99.3	—
		10	脂肪	98.9~99.4	—
	[ben- ¹⁴ C] L.A3	0.5	血漿	72.9~82.5	L.A3⑥(3.4~7.3)、L.A3⑦(3.3~4.4)、 L.A3②+④(1.8~2.7)、L.A3③(1.5~2.1)
			腎臓	0.69~1.1	L.A3⑥(0.03)、L.A3⑦(0.03)、 L.A3②+④(0.01)、L.A3③(0.01以下)、 1種の未同定代謝物(0.01~0.02)
			肝臓	5.5~6.4	L.A3⑥(0.12~0.20)、L.A3⑦(0.08~0.21)、 L.A3②+④(0.06~0.18)、L.A3③(0.06)、 1種の未同定代謝物(0.11~0.16)
			脂肪	96.7~97.1	L.A3②+⑥(1.9~2.6)
5		血漿	73.4~83.0	L.A3⑥(4.3~5.0)、L.A3⑦(3.3~4.5)、 L.A3③(0.97~2.1)L.A3②+④(1.3~1.5)、	

試験	標識体	投与量 ²⁾	試料	親化合物 ³⁾	代謝物
			腎臓	0.93~1.2	L.A3⑥(0.04~0.05)、L.A3⑦(0.02~0.04)、 L.A3③(0.02~0.03)、L.A3②+④(0.01~0.02)、 1種の未同定代謝物(0.02)
			肝臓	7.1~7.4	L.A3⑥(0.37~0.43)、L.A3⑦(0.33~0.34)、 L.A3②+④(0.10~0.26)、L.A3③(0.14~0.17)、 1種の未同定代謝物(0.16~0.31)
			脂肪	97.3~98.1	L.A3②+⑥(1.2~1.9)、 1種の未同定代謝物(0.87)

注) - : 検出されず

1) 血漿、脂肪 : %TRR

2) 単位は、mg/kg 体重

3) L.A4 または L.A3

4) 糞由来の L.A4 が混入したと考えられる。

b. 反復経口投与

体内分布試験[1. (2)②]及び排泄試験[1. (4)①b.]での尿、糞、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、血漿及び組織における代謝物は表 11 に示されている。

結果は単回経口投与試験と同様であり、反復経口投与による影響はみられなかった。尿中放射能を除き、各試料中放射能の主成分は親化合物 (L.A4 または L.A3) であり、主要代謝物は L.A4 (L.A3) -⑥及び L.A4 (L.A3) -⑦であった。反復投与における代謝経路は 26、27 及び 30 位の酸化、オキシム部位の異性化及び側鎖部分のエステル結合の加水分解と考えられ、単回経口投与時との違いはみられなかった。(参照 3)

表 11 尿、糞、血漿及び組織における代謝物 (反復経口投与、%TAR¹⁾)

標識体	投与量 ²⁾	試料	親化合物 ³⁾	代謝物
[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	尿	-	⑨(29.9~31.4)、⑬(27.4~29.9)、 ⑩(23.5~23.6)、⑪(12.4~14.8)、 1種の未同定代謝物(1.5)
		糞	79.9~83.5	L.A4⑥(2.6~3.0)、L.A4③(1.2~2.1)、 L.A4②+④(1.3~1.9)、L.A4⑧(1.0~1.6)、 L.A4⑦(0.91~1.5)、 1種の未同定代謝物(0.72~1.1)
		血漿	77.0~77.9	L.A4⑦(4.8~5.3)、L.A4③(3.9~4.7)、 L.A4⑥(3.7~4.0)、L.A4②+④(2.9~3.5)、 4種の未同定代謝物(0.48~1.8)
		腎	81.9~88.0	L.A4⑥(4.1~4.7)、L.A4⑦(3.3)、 L.A4②+④(1.2~3.3)、L.A4③(1.1~1.5)、 3種の未同定代謝物(0.37~0.84)

標識体	投与量 ²⁾	試料	親化合物 ³⁾	代謝物
		肝	77.5~82.5	L.A4⑥(4.8~5.2)、L.A4②+④(2.2~4.5)、 L.A4⑦(2.8~2.9)、L.A4③(1.6~2.0)、 3種の未同定代謝物(0.33~1.3)
		脂肪	97.6~98.0	1種の未同定代謝物(1.4~1.7)
[ben- ¹⁴ C] L.A3	0.5	尿	—	⑬(35.1~42.5)、⑩(21.9~22.9)、 ⑨(16.8~17.6)、⑪(12.0~18.1)、 1種の未同定代謝物(2.6以下)
		糞	72.5~73.6	L.A3⑥(5.4~5.8)、L.A3⑦(4.0~4.2)、 L.A3②+④(1.5~1.7)、L.A3③(1.1~1.3)、 2種の未同定代謝物(0.96~2.0)
		血漿	84.5~86.9	L.A3②+④(4.7~5.7)、L.A3⑦(3.4~3.8)、 L.A3⑥(1.8~2.6)、1種の未同定代謝物(1.1)
		腎	89.0~89.1	L.A3⑦(2.9~3.4)、L.A3⑥(2.6~3.2)、 L.A3②+④(1.9~3.0)
		肝	88.2~88.9	L.A3②+④(2.0~3.1)、L.A3⑥(2.2~2.9) L.A3⑦(2.3~2.9)
		脂肪	97.7~98.4	1種の未同定代謝物(1.1~1.5)

注) — : 検出されず

1) 血漿、脂肪: %TRR 2) 単位は、mg/kg 体重/日 3) L.A4 または L.A3

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄 (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]により、排泄試験が実施された。

24 及び 168 時間後の尿及び糞中排泄率は、表 12 に示されている。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず、いずれの投与群も投与放射能の大部分は糞中に排泄された。投与 168 時間後において、4.1~29.9 %TAR が体内に残存した。

表 12 尿及び糞中排泄率 (単回経口投与、%TAR)

標識体	[ben- ¹⁴ C]L.A4							
	1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
投与量	雄		雌		雄		雌	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間後	0.74	47.1	0.73	57.1	0.75	46.0	0.70	43.3
168 時間後	1.1	85.4	1.1	91.3	1.3	76.4	1.1	91.8
標識体	[mac- ¹⁴ C]L.A4							
投与量	1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞

24 時間後	0.07	55.1	0.03	61.5	0.04	57.8	0.03	54.6
168 時間後	0.20	81.9	0.08	85.3	0.16	80.3	0.07	84.8
標識体	[ben- ¹⁴ C]L.A3							
投与量	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間後	1.2	35.1	1.1	39.7	1.2	18.7	1.2	9.06
168 時間後	1.6	76.2	1.5	87.2	1.7	63.2	1.9	68.6

注)168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

b. 尿及び糞中排泄（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]により、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 13 に示されている。

標識位置、投与量、性別にかかわらず、投与放射能の大部分は糞中に排泄され、最終投与後 21 日の尿中排泄量は 2.3%TAR 以下であった。投与終了後も放射能の排泄は継続し、投与後 21 日で尿糞中の排泄量は 94.7~98.7%TAR に達した。

表 13 尿及び糞中排泄率（反復経口投与、%TAR）

標識体		[ben- ¹⁴ C]L.A4				[ben- ¹⁴ C]L.A3			
投与量		1 mg/kg 体重/日				0.5 mg/kg 体重/日			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投 与 後 日 数	1 日	1.33	76.6	1.19	81.2	2.02	68.0	1.68	73.4
	7 日	1.43	86.0	1.28	89.5	2.17	84.1	1.82	88.4
	21 日	1.50	93.3	1.29	93.4	2.25	94.5	1.86	96.9

c. 尿及び糞中排泄（静脈内投与）

Fischer ラットを用い、試験区分[G]及び[H]により、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は、表 14 に示されている。

静脈内投与の場合も経口投与と同様に、投与された大部分の放射能は糞中に排泄された。投与 168 時間後の体内残量が多くなったのは、投与部位である尾での高い放射能残留がみられたため、すべてが血流に移行しきれずに、投与部位付近の組織に留まったためと考えられた。

表 14 尿及び糞中排泄率（単回静脈内投与、%TAR）

標識体		[ben- ¹⁴ C]L.A4			
投与量		1 mg/kg 体重			
性別		雄		雌	
試料		尿	糞	尿	糞
投与後 時間	24 時間	0.38	4.1	0.45	7.8
	168 時間	1.2	60.8	1.3	64.3
体内残量		31.1		25.3	

注) 168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

d. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）を用い、試験区分 [I]～[L]により、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

胆汁中に排泄された放射能は [ben-¹⁴C]L.A4 投与群で 1.0～4.5%TAR、[ben-¹⁴C]L.A3 投与群で 0.3～1.9%TAR であった。本試験では胆管カニューレ挿入ラットをケージに固定したため、摂餌量及び糞の排泄量自体が少なく、糞中への放射能排泄が少なくなったと考えられた。（参照 2）

表 15 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[ben- ¹⁴ C]L.A4			
投与量	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	4.5	1.2	1.2	1.0
尿	2.4	0.42	1.0	0.44
糞	9.6	<0.01	6.4	<0.01
標識体	[ben- ¹⁴ C]L.A3			
投与量	0.5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	1.9	1.5	0.41	0.28
尿	2.1	0.82	0.47	0.62
糞	10	4.4	0.54	0.65

(2) マウス

① 吸収

尿及び糞中排泄試験[1. (2)④]より得られた投与 168 時間後の尿中排泄率及び体内残存率の合計より吸収率が算出された。LA4 の吸収率は、雄で 5.88～6.61%、雌

で 3.31~5.5%、LA3 の吸収率は、雄で 6.46~6.64%、雌で 4.51~6%であった。

② 分布

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用い、試験区分[N]~[Q]により、体内分布試験が実施された。

単回経口投与 168 時間後における主要組織中の残留放射能濃度は、表 16 に示されている。

標識体、投与量及び性別にかかわらず、皮下脂肪及び腹腔内脂肪中の放射能濃度が高かった。また、脂肪組織以外では、副腎、胆嚢、肝臓及び消化管で放射能濃度が高かった。（参照 54、55）

表 16 主要組織中の残留放射能濃度(単回経口投与、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	標識体	性別	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(0.507)、皮下脂肪(0.342)、脳下垂体(<0.175)、副腎(0.103)、胆嚢(0.096)、大腸内容物(0.088)、盲腸内容物(0.055)、肝臓(0.046)、小腸内容物(0.030)、胸腺(0.024)、甲状腺(0.023)、大腸(0.023)、腎臓(0.022)、盲腸(0.019)、肺(0.018)、心臓(0.018)、胃(0.017)、胃内容物(0.016)、小腸(0.015)、筋肉(0.012)、精巣(0.011)、脾臓(0.011)、血漿(0.011)
		雌	腹腔内脂肪(0.177)、皮下脂肪(0.092)、脳下垂体(<0.087)、甲状腺(<0.058)、副腎(0.041)、胆嚢(0.039)、大腸内容物(0.035)、肝臓(0.023)、盲腸内容物(0.021)、卵巣(0.020)、胸腺(0.015)、肺(0.010)、腎臓(0.009)、盲腸(0.009)、小腸内容物(0.009)、子宮(0.008)、心臓(0.008)、胃(0.008)、筋肉(0.007)、小腸(0.007)、大腸(0.007)、脾臓(0.005)、胃内容物(0.005)、骨(0.003)、血液(0.003)、血漿(0.003)
	[ben- ¹⁴ C] L.A3	雄	腹腔内脂肪(0.210)、皮下脂肪(0.138)、脳下垂体(0.109)、胆嚢(0.063)、大腸内容物(0.058)、盲腸内容物(0.032)、肝臓(0.031)、副腎(0.029)、小腸内容物(0.025)、胸腺(0.019)、腎臓(0.018)、甲状腺(0.017)、胃内容物(0.016)、盲腸(0.015)、肺(0.014)、胃(0.014)、心臓(0.012)、小腸(0.011)、大腸(0.010)、精嚢(0.009)、筋肉(0.009)、血漿(0.009)
		雌	腹腔内脂肪(0.148)、脳下垂体(0.122)、甲状腺(0.102)、皮下脂肪(0.081)、大腸内容物(0.057)、副腎(0.043)、胆嚢(0.039)、盲腸内容物(0.037)、肝臓(0.025)、卵巣(0.021)、小腸内容物(0.021)、腎臓(0.013)、胸腺(0.010)、胃内容物(0.010)、肺(0.009)、心臓(0.009)、胃(0.009)、盲腸(0.009)、大腸(0.009)、小腸(0.008)、子宮(0.007)、血漿(0.007)

投与量	標識体	性別	投与 168 時間後
30 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(12.0)、皮下脂肪(7.42)、 大腸内容物(2.09)、副腎(2.04)、胆嚢(1.72)、盲腸内容物 (1.34)、肝臓(1.17)、胸腺(0.795)、甲状腺(0.758)、腎臓 (0.726)、盲腸(0.713)、小腸内容物(0.568)、肺(0.562)、心臓 (0.516)、胃(0.503)、大腸(0.434)、小腸(0.380)、胃内容物 (0.322)、精嚢(0.320)、筋肉(0.319)、精巣(0.302)、血漿(0.285)
		雌	腹腔内脂肪(7.34)、皮下脂肪(4.12)、胆嚢(2.00)、大腸内容物 (1.39)、副腎(1.28)、甲状腺(1.14)、盲腸内容物(0.981)、肝臓 (0.798)、胸腺(0.658)、小腸内容物(0.539)、胃内容物(0.468)、 盲腸(0.420)、卵巣(0.397)、腎臓(0.377)、肺(0.323)、心臓 (0.293)、胃(0.290)、小腸(0.248)、筋肉(0.228)、大腸(0.224)、 子宮(0.210)、脾臓(0.136)、血漿(0.129)
10 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A3	雄	腹腔内脂肪(3.02)、胆嚢(1.68)、皮下脂肪(1.30)、脳下垂体 (0.928)、副腎(0.850)、大腸内容物(0.729)、小腸内容物 (0.496)、甲状腺(0.448)、盲腸内容物(0.417)、肝臓(0.361)、 胸腺(0.226)、盲腸(0.170)、腎臓(0.144)、大腸(0.114)、胃 (0.103)、小腸(0.103)、肺(0.088)、心臓(0.086)、血漿(0.080)
		雌	腹腔内脂肪(1.92)、皮下脂肪(1.05)、大腸内容物(0.688)、胆 嚢(0.584)、盲腸内容物(0.527)、副腎(0.432)、甲状腺(0.385)、 肝臓(0.325)、脳下垂体(0.216)、小腸内容物(0.183)、卵巣 (0.163)、盲腸(0.134)、胸腺(0.128)、腎臓(0.125)、胃内容物 (0.117)、大腸(0.110)、子宮(0.088)、胃(0.085)、肺(0.077)、小 腸(0.071)、心臓(0.064)、血漿(0.064)

注) 残留放射能濃度はそれぞれ L.A3 又は L.A4 換算濃度

③ 代謝物同定・定量

体内分布試験 [1. (2) ①] における脂肪及び排泄試験 [1. (2) ③] における尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 72 時間における尿、糞及び脂肪中代謝物は表 17 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、⑬、⑭]、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 (⑮) 及び馬尿酸 (⑯) が確認された。代謝パターンには性差並びに L.A4 及び L.A3 による差は認められなかった。(参照 54、55)

表 17 投与後 72 時間における尿、糞及び脂肪中代謝物 (単回経口投与、%TAR¹⁾)

標識体	投与量 ²⁾	試料	親化合物 ³⁾	代謝物
[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	尿	0.01~0.05 ^{d)}	⑩(0.20~0.23)、⑪(0.12~0.20)、⑨(0.10~0.17)、 3種の未同定代謝物(0.01~0.06)

標識体	投与量 ²⁾	試料	親化合物 ³⁾	代謝物
	30	糞	28.2~31.7	L.A4⑥(8.35~9.70)、L.A4⑦(7.78~8.58)、 L.A4③+②(3.40~6.08)、L.A4⑧(2.16~2.76)、 L.A4②+④(0.67~0.94)、L.A4⑨(0.38~0.53)、 3種の未同定代謝物(0.10~3.75)
		尿	0.01~0.02 ⁴⁾	⑩(0.06~0.15)、⑩(0.04~0.11)、⑨(0.03~0.05)、 6種の未同定代謝物(<0.01~0.02)
		糞	44.2~61.1	L.A4⑦(2.97~5.13)、L.A4⑥(2.81~4.50)、 L.A4③+②(2.08~4.92)、L.A4⑧(0.98~1.73)、 L.A4②+④(0.68~0.90)、L.A4⑨(0.36~0.46)、 3種の未同定代謝物(0.23~1.23)
[ben- ¹⁴ C] L.A3	1	尿	0.01~0.04 ⁴⁾	⑩(0.36~0.41)、⑩(0.10~0.23)、⑨(0.11~0.12)、 6種の未同定代謝物(0.02~0.11)
		糞	23.8~32.7	L.A3⑦(18.3~18.5)、L.A3⑥(9.01~10.7)、 L.A3③(2.86~3.09)、L.A3②+④(0.60~0.61)、 4種の未同定代謝物(0.14~4.08)
	10	尿	0.01~0.05 ⁴⁾	⑩(0.33~0.44)、⑩(0.12~0.24)、⑨(0.06~0.08)、 5種の未同定代謝物(0.01~0.17)
		糞	16.5~20.0	L.A3⑦(17.5~21.4)、L.A3⑥(7.67~7.88)、 L.A3③(4.01~4.09)、L.A3②+④(0.33~0.96)、 6種の未同定代謝物(0.33~4.96)
[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	脂肪	56.2~83.4	L.A4⑦パルミチン酸抱合体(3.24~10.3)、 L.A4⑦リノール酸抱合体(1.00~3.19)、 L.A4⑥パルミチン酸抱合体(1.53~3.05)、 L.A4⑦オレイン酸抱合体(0.62~1.98)、 L.A4⑥オレイン酸抱合体(0.89~1.78)、 L.A4⑥リノール酸抱合体(0.46~0.93)、 7種の未同定代謝物(0.22~8.20)
	30		73.7~89.5	L.A4⑦パルミチン酸抱合体(1.95~5.97)、 L.A4⑥パルミチン酸抱合体(1.02~2.00)、 L.A4⑦リノール酸抱合体(0.60~1.85)、 L.A4⑥オレイン酸抱合体(0.60~1.17)、 L.A4⑦オレイン酸抱合体(0.37~1.15)、 L.A4⑥リノール酸抱合体(0.31~0.61)、 7種の未同定代謝物(0.15~4.77)
[ben- ¹⁴ C] L.A3	1	脂肪	71.2~98.7	6種の未同定代謝物(0.58~8.56)
	10		59.4~86.5	L.A3⑥パルミチン酸抱合体(1.13~2.82)、 L.A3⑥オレイン酸抱合体(1.07~2.66) L.A3⑥リノール酸抱合体(0.33~0.81) 8種の未同定代謝物(0.13~11.4)

1) 脂肪：%TRR

2) 単位は、mg/kg 体重

3) L.A4 または L.A3

4) 安息香酸⑩との含量値として記載 (分離定量できず)