

農薬評価書

フェントラザミド

2008年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット① ([phe- ¹⁴ C]フェントラザミド)	8
① 血中濃度推移	8
② 排泄	8
③ 胆汁中排泄	9
④ 体内分布	9
⑤ 代謝物同定・定量	10
(2) ラット② ([cyc- ¹⁴ C]フェントラザミド)	11
① 血中濃度推移	11
② 排泄	12
③ 体内分布	12
④ 代謝物同定・定量	12
(3) 経口投与後の動物体内における消長及び動態	13
2. 植物体内運命試験	15
(1) 水稻① ([phe- ¹⁴ C]フェントラザミド)	15
(2) 水稻② ([cyc- ¹⁴ C]フェントラザミド)	16
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	17
(2) 土壌吸着試験	18
4. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験	18

(2) 水中光分解試験 (精製水)	19
(3) 水中光分解試験 (自然水)	19
5. 土壌残留試験	20
6. 作物等残留試験	20
(1) 作物残留試験	20
(2) 魚介類における最大推定残留値	20
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	22
(1) 急性毒性試験	22
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	23
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	25
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	26
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	27
(5) 28日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	27
(6) 代謝物IIの28日間亜急性毒性試験 (ラット)	28
(7) 代謝物VIの28日間亜急性毒性試験 (ラット)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	30
(3) 2年間発がん性試験 (マウス)	31
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	33
(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	34
(4) 代謝物VIの発生毒性試験 (ラット)	35
13. 遺伝毒性試験	36
14. その他の試験	37
(1) 赤血球におけるフェントラザミド及び代謝物の分析 (ラット)	37
(2) 代謝物VIの血漿中動態及び排泄試験 (ラット)	38
(3) 神経病変についての解明試験 (ラット)	38
① NTE 活性阻害能力及びその機序 (<i>in vitro</i>)	38
② 2週間混餌投与による発生機序解明試験	40
③ 神経細胞に対する影響 (<i>in vitro</i>)	41
(4) ChE 活性に及ぼす影響 (ラット)	45

① 単回経口投与による ChE 活性への影響 (<i>in vivo</i>)	45
② フェントラザミド存在下の血球及び脳 ChE 活性 (<i>in vitro</i>)	46
③ 代謝物存在下の血清及び脳 ChE 活性 (<i>in vitro</i>)	46
④ 代謝物存在下の赤血球 ChE 活性 (<i>in vitro</i>)	46
⑤ まとめ	47
(5) 甲状腺に及ぼす影響 (<i>in vitro</i>)	47
① グアヤコール酸化の測定	47
② ヨウ素生成の測定	48
③ まとめ	48
(6) 膀胱上皮過形成及び腫瘍についての解明試験 (ラット)	48
① 中期発がん性試験	48
② 初期膀胱病変及び膀胱上皮細胞増殖活性の検索試験	49
③ 亜急性毒性試験における代謝	50
④ まとめ	51
(7) ラットの肝臓、胆汁及び ChE 活性への影響	51
(8) マウスの肝臓、胆汁及び胆嚢内容物への影響	52
(9) フェントラザミド混餌投与後のマウス胆汁を用いた復帰突然変異試験	53
(10) マウス胆嚢の PCNA 免疫染色追加試験	53
(11) 肝薬物代謝酵素及び胆嚢への影響についての解明試験 (イヌ)	54
① 肝臓酵素及び胆嚢のトキシコダイナミックスの解明試験	54
② 胆汁流量、胆汁組成及び肝機能パラメータへの影響	55
③ まとめ	56
(12) ラットの胆汁流量、胆汁組成及び肝機能パラメータへの影響	56
(13) フェントラザミド及び代謝物の溶血性試験 (<i>in vitro</i>)	57
(14) フェントラザミド及び代謝物Ⅱの赤血球に対する影響 (<i>in vitro</i>)	57
(15) ラットのフェントラザミドの高用量連続投与による血液への影響	58
Ⅲ. 食品健康影響評価	60
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	64
・別紙 2: 検査値等略称	65
・別紙 3: 作物残留試験成績	67
・参照	68

<審議の経緯>

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より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0701012号）（参照1）
- 2003年 7月 3日 関係書類接受
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）
- 2003年 9月 18日 第11回食品安全委員会
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照3）
- 2008年 1月 17日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2008年 2月 5日 厚生労働大臣より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0205004号）、関係書類の接受（参照4～83、86）
- 2008年 2月 7日 第225回食品安全委員会（要請事項説明）（参照87）
- 2008年 6月 18日 第22回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照88）
- 2008年 9月 30日 第43回農薬専門調査会幹事会（参照89）
- 2008年 10月 30日 第260回食品安全委員会（報告）
- 2008年 10月 30日より11月28日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 12月 3日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 12月 4日 第265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)	(2006年12月21日から)
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	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明

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

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
西川秋佳

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4月1日から)

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

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
吉田 緑
若栗 忍

要 約

除草剤であるフェントラザミド (CAS No. 158237-07-1) 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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性 (ラット、マウス及びニワトリ)、亜急性毒性 (ラット、マウス、イヌ及びニワトリ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フェントラザミド投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害、NTE 活性阻害、肝臓及び膀胱に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

本剤投与により ChE 及び NTE 活性阻害が認められたが、症状観察において神経症状はみられず、遅発性神経毒性を示唆する所見も認められなかった。ラットで尿路上皮腫瘍及び甲状腺ろ胞上皮腫瘍が低頻度発生したが、各種メカニズム試験の結果に加え、本剤に遺伝毒性が認められないことを考慮すると、発生機序はいずれも遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.52 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0052 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フェントラザミド

英名：fentrazamide (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-(2-クロロフェニル)-*N*-シクロヘキシル-*N*-エチル-4,5-ジヒドロ
-5-オキソ-1*H*-テトラゾール-1-カルボキサミド

英名：4-(2-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-ethyl-4,5-dihydro
-5-oxo-1*H*-tetrazole-1-carboxamide

CAS (No. 158237-07-1)

和名：4-(2-クロロフェニル)-*N*-シクロヘキシル-*N*-エチル-4,5-ジヒドロ
-5-オキソ-1*H*-テトラゾール-1-カルボキサミド

英名：4-(2-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-ethyl-4,5-dihydro
-5-oxo-1*H*-tetrazole-1-carboxamide

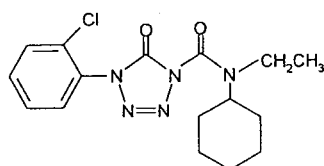
4. 分子式

$C_{16}H_{20}ClN_5O_2$

5. 分子量

349.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

フェントラザミドは、バイエルクロップサイエンス株式会社によって開発された除草剤である。作用機構は明らかでないが、クロロアセトアミド系、オキシアセトアミド系及びカルバモイルスルホニルtriaゾール系除草剤の作用と同様、植物の細胞分裂組織に作用し、細胞分裂及び伸長を阻害して雑草の生育を停止させ、枯死させると考えられている。

海外では、タイをはじめとする東南アジアの数カ国で登録されている。日本では、2000年に水稻を対象として農薬登録されており、今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1~4）は、フェントラザミドのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]フェントラザミド）及びシクロヘキシル環の 1 位炭素を ^{14}C で標識したもの（[cyc- ^{14}C]フェントラザミド）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フェントラザミドに換算した。代謝物/分解物略称及び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

(1) ラット①（[phe- ^{14}C]フェントラザミド）

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C]フェントラザミドを低用量（1.5 mg/kg 体重）または高用量（75 mg/kg 体重）で単回経口投与、または低用量で反復経口投与¹し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血漿中放射能の最高濃度到達時間（ T_{\max} ）は 29.5~72.0 分、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は 9.67~40.6 時間であったことから、経口投与された [phe- ^{14}C]フェントラザミドは速やかに吸収、排泄されることが示唆された。（参照 5）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量	単回投与				反復投与	
	低用量		高用量		低用量	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (分)	40.7	29.5	63.6	72.0	34.1	30.2
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.856	0.661	8.16	8.94	1.07	1.04
$T_{1/2}$ (時間)	35.3	40.6	14.8	9.67	37	10

② 排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C]フェントラザミドを低用量または高用量で単回経口投与、または低用量で反復経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 48 時間の糞及び尿中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群も、投与後 48 時間の糞尿中に総投与放射能（TAR）の 94.4~106%が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 48 時間の尿中に低用量群では 78.6~93.8%TAR、高用量群では 40.9~49.4%TAR が排泄された。性差は大きくなかったが、投与量による差が認められ、高用量群では糞への排泄率が高かった。また、呼気への排泄は極微量であり、 CO_2 やその他の揮発性物質には

¹ 非標識体を 14 日間連続投与後、[phe- ^{14}C]フェントラザミドを単回経口投与。②排泄、④体内分布も同じ。

代謝されないと考えられた。反復投与による影響は認められなかった。(参照 5)

表 2 投与後 24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	単回投与								反復投与			
	低用量				高用量				低用量			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	糞		尿		糞		尿		糞		尿	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
24 時間	11.2	83.3	11.0	93.0	54.5	40.5	42.8	46.6	15.3	83.3	13.1	77.0
48 時間	11.3	84.1	11.9	93.8	55.4	40.9	48.8	49.4	15.6	83.6	15.8	78.6

③ 胆汁中排泄

胆管カニューレを施した Wistar ラット (雄 6 匹) に、[phe-¹⁴C]フェントラザミドを低用量で十二指腸内投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中に 41.3%TAR、糞中に 2.2%TAR、尿中に 62.1%TAR が排泄され、そのほとんど (98~100%) が投与後 24 時間以内に排泄された。

経口投与群 [1. (1)②] と比較して尿中排泄率が低いことから、経口投与群では腸肝循環により尿中排泄が上昇しているものと考えられ、投与された [phe-¹⁴C]フェントラザミドは、胆汁とともに十二指腸に分泌された後、腸肝循環、代謝を受け、最終的に大部分が尿中から体外に排泄されると考えられた。(参照 5)

④ 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]フェントラザミドを低用量または高用量で単回経口投与、または低用量で反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

投与 48 時間後のラット体内における放射能残留量は、胃腸管を除く動物体合計で 0.06~0.18%TAR とわずかであった。最も高い放射能濃度を示したのは肝臓であり、低用量群で 0.0061~0.0127 µg/g、高用量群で 0.985~1.10 µg/g であった。体内分布においても、反復投与の影響は認められなかった。

表 3 投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量		雄	雌
単回投与	低用量	肝臓(0.0069)、胃腸管(0.0033)、腎臓(0.0027)、赤血球(0.0011)、皮膚(0.0008)、骨(0.0007)、脾臓(0.0006)、心臓、肺及びカーカス(いずれも 0.0004)、筋肉(0.0003)、精巣、脳及び血漿(いずれも 0.0002)	肝臓(0.0061)、胃腸管(0.0028)、腎臓(0.0025)、赤血球(0.0018)、カーカス(0.0008)、骨及び肺(いずれも 0.0007)、脾臓及び皮膚(いずれも 0.0006)、心臓(0.0005)、筋肉及び血漿(いずれも 0.0003)
	高用量	肝臓(0.985)、腎臓(0.183)、赤血球(0.158)、胃腸管(0.0969)、心臓(0.0701)、骨(0.0638)、肺(0.0563)、血漿(0.0447)	肝臓(1.10)、胃腸管(0.778)、赤血球(0.651)、腎臓(0.315)、脾臓(0.189)、肺(0.182)、心臓(0.126)、骨(0.0706)、カーカス(0.0570)、皮

			膚(0.0555)、血漿(0.0527)
反復投与	低用量	肝臓(0.0122)、腎臓(0.0035)、胃腸管(0.0018)、赤血球(0.0013)、脾臓及び骨(いずれも 0.0006)、肺(0.0005)、心臓(0.0004)、筋肉、脳及び血漿(いずれも 0.0003)	肝臓(0.0127)、胃腸管(0.0120)、腎臓(0.0053)、赤血球(0.0048)、皮膚(0.0016)、肺(0.0014)、脾臓(0.0013)、骨(0.0010)、心臓(0.0010)、カーカス(0.0008)、血漿(0.0007)

また、Wistar ラット (雄 6 匹) に、[phe-¹⁴C]フェントラザミドを低用量で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィによる経時的な体内分布解析が実施された。

投与 1 時間後には、最高濃度の放射能が胃や小腸に認められた。血液含量が多い肺、心臓 (心房内)、腎臓及び肝臓には全身よりも高い濃度が観察され、速やかな吸収と投与直後からの腎排泄が示唆された。脂肪、精巣及び筋肉では低く、中枢神経系、眼球及び大腸下部では非常に低い濃度であったことから、[phe-¹⁴C]フェントラザミドは初回通過効果により極性化合物に代謝され、血液脳関門を通過しないと考えられた。

投与 4 時間後には、肝臓及び腎臓で高い濃度を示し、腸肝循環が示唆された。心臓や肺などの血液含量の多い組織では体内濃度と比較して高く、脊髄、脳及び大腸下部では低かった。

投与 8 時間後には、胃や腸を除くと、肝臓、腎臓、血液及び肺を含め非常に低い濃度であったことから、[phe-¹⁴C]フェントラザミドの大部分が大腸へ排泄される過程であることが示唆された。

投与 24 時間後には、腸、肝臓及び腎臓を除き、体内には放射能の残留は認められなかった。投与 48 時間後でも 24 時間後と同じオートラジオグラムが得られ、速やかな体内消失が示された。(参照 5)

⑤ 代謝物同定・定量

排泄試験 [1. (1)②] で得られた投与後 48 時間の尿及び投与後 24 時間の糞、胆汁中排泄試験 [1. (1)③] で得られた投与後 1 時間の胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 4 に示されている。

尿中に親化合物は検出されなかった。主要代謝物はⅡ及びⅩであった。Ⅱ及びⅩの合計で尿中排泄率の 91%以上 (低用量群)、74%以上 (高用量群)、82%以上 (反復投与群) を占めた。尿中代謝物の種類及び生成割合に反復投与の影響は認められなかった。

糞中では親化合物が主要成分であった。代謝物は、尿と同様にⅡ及びⅩが各 0.1~2.9% TAR 検出された他、Ⅲ及びⅨが少量検出された。反復投与量群の糞は分析されなかった。

胆汁中に親化合物は検出されなかった。主要代謝物は尿中と同様にⅡ及びⅩであ

り、その他にⅧが検出された。また、いずれの試料においても、未同定代謝物で単一の成分として4%TARを超えるものは認められなかった。

ラットに[phe-¹⁴C]フェントラザミドを投与した場合の主要代謝経路は、テトラゾリノン環窒素とカルボニルの C-N 結合の開裂によるⅡの生成であった。Ⅱはグルクロン酸抱合を受けてXとなり、両者とも主として尿中に排泄された。(参照5)

表4. 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	フェントラザミド	代謝物	
単回 経口投与	低用量	雄	尿	n.d.	X(63.5)、Ⅱ(13.1)
			糞	1.6	Ⅱ(0.4)、Ⅲ(0.2)、Ⅸ(0.2)、X(0.2)
		雌	尿	n.d.	Ⅱ(45.4)、X(39.4)
			糞	0.6	Ⅱ(0.6)、Ⅲ(0.2)、Ⅸ(0.2)、X(0.1)
	高用量	雄	尿	n.d.	X(25.7)、Ⅱ(6.2)
			糞	28.5	Ⅱ(2.9)、Ⅸ(0.8)、X(0.6)
		雌	尿	n.d.	X(23.3)、Ⅱ(13.4)
			糞	8.9	Ⅱ(2.6)、Ⅲ(1.3)、Ⅸ(0.8)、X(1.1)
反復 経口投与	低用量	雄	尿	X(56.0)、Ⅱ(12.6)	
		雌	尿	X(39.2)、Ⅱ(25.6)	
単回 十二指腸投与	低用量	雄	胆汁	n.d.	Ⅱ(4.3)、Ⅷ(3.7)、X(1.5)

n.d.: 検出されず

(2) ラット② ([cyc-¹⁴C]フェントラザミド)

① 血中濃度推移

Wistar ラットに[cyc-¹⁴C]フェントラザミドを低用量 (1.5 mg/kg 体重、一群雌雄各5匹) または高用量 (75 mg/kg 体重、一群雄5匹) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表5に示されている。

血漿中放射能の T_{1/2} は 16.1~37.0 時間であり、経口投与された[cyc-¹⁴C]フェントラザミドの排泄は速やかであると考えられた。(参照6)

表5 血漿中放射能濃度推移

投与量	低用量		高用量
	雄	雌	雄
T _{max} (分)	66.0	100	137
C _{max} (µg/g)	1.01	1.71	6.38
T _{1/2} (時間)	16.1	37.0	16.4

② 排泄

Wistar ラットに[cyc-¹⁴C]フェントラザミドを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 48 時間の糞及び尿中排泄率は表 6 に示されている。

いずれの投与群も、投与後 48 時間の糞尿中に 85.7～95.7%TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 48 時間の尿中に低用量群（雌雄）では 68.2～76.2%TAR、高用量群（雄）では 40.6%TAR が排泄された。高用量群では糞への排泄が高く、投与された[cyc-¹⁴C]フェントラザミドの多くが吸収されずに排泄されたと考えられた。また、呼気への排泄は極微量であり、CO₂やその他の揮発性物質には代謝されないと考えられた。（参照 6）

表 6 投与後 24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	低用量				高用量	
	雄		雌		雄	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間	63.0	16.7	70.5	12.5	38.5	53.8
48 時間	68.2	17.5	76.2	13.8	40.6	55.1

③ 体内分布

Wistar ラットに[cyc-¹⁴C]フェントラザミドを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

投与 48 時間後のラット体内における放射能残留量は、胃腸管（及び放射能の汚染の恐れのある皮膚）を除く動物体合計で 2.3～5.4%TAR であったが、雌の方が約 2 倍高かった。最も高い放射能濃度を示したのは肝臓であり、低用量群で 0.690～1.16 µg/g、高用量群で 7.20 µg/g であった。次いで腎臓の放射能濃度が高く、主要排泄経路が尿中であることに起因すると考えられた。（参照 6）

表 7 投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	雄	雌
低用量	肝臓(0.690)、腎臓(0.147)、肺(0.119)、血漿(0.0867)	肝臓(1.16)、腎臓(0.332)、肺(0.289)、甲状腺(0.151)、血漿(0.137)
高用量	肝臓(7.20)、甲状腺(4.29)、腎臓(2.32)、赤血球(1.62)、肺(1.29)、血漿(1.20)	

④ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)②]で得られた投与後 48 時間の尿及び投与後 24 時間の糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 8 に示されている。

尿中に親化合物は検出されず、主要代謝物はX IIであった。次いで多く認められた代謝物はX I及びXIVであった。その他、6種類の微量代謝物が尿中からのみ検出され、その量は雌雄、投与量による差はなく0.2~2.9% TARであった。

糞中では、親化合物が低用量群で0.4~0.6% TAR、高用量群では未吸収と考えられる分を含めて18.8% TARが検出された。主要代謝物は、低用量群ではX II、高用量群ではX Iであり、他に少量のXIVが検出された。

ラットに経口投与された[cyc-¹⁴C]フェントラザミドは、テトラゾリノン環側鎖のカルボニル基が水酸基により求核攻撃を受け、テトラゾリノン環の窒素とカルボニルのC-N結合が開裂した後、脱炭酸を受けてX IやX IIが生成する一方、カルボニルが生体内有機酸によって求核攻撃を受けて抱合体が生成するものと考えられた。(参照6)

表8 尿及び糞における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	フェントラザミド	代謝物	
単回 経口投与	低用量	雄	尿	n.d.	X II(36.5)、XIV(11.4)、X I(8.1)、XIX(1.4)、XX I(1.4)、XVIII(1.3)、X V(1.2)、XX II(1.0)
			糞	0.6	X II(7.5)、X I(1.6)、XIV(1.0)
		雌	尿	n.d.	X II(25.2)、X I(16.9)、XIV(12.9)、XIX(2.9)、XX I(2.9)、XVIII(2.6)、XX II(1.9)、XVI(1.2)、X V(1.1)
			糞	0.4	X II(5.1)、X I(1.4)、XIV(0.5)
	高用量	雄	尿	n.d.	X II(25.1)、XIV(4.2)、XVIII(2.2)、X I(1.5)、XX II(0.9)、XX I(0.8)、XIX(0.2)
			糞	18.8	X I(6.0)、X II(4.6)、XIV(0.1)

n.d.: 検出されず

(3) 経口投与後の動物体内における消長及び動態

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に[phe-¹⁴C]フェントラザミドまたは[cyc-¹⁴C]フェントラザミドを低用量 (1.5 mg/kg 体重) で単回経口投与し、ラット体内における消長及び動態について検討された。

と殺時における放射能の分布は表9に、尿、血漿、肝臓及び腎臓における代謝物は表10に示されている。

血漿では、[phe-¹⁴C]フェントラザミド投与群で投与60分後、[cyc-¹⁴C]フェントラザミド投与群で投与120分後に最大濃度となり、その後いずれも減少したが、[phe-¹⁴C]フェントラザミドに比べて[cyc-¹⁴C]フェントラザミドの血漿クリアランスは小さいことが示唆された。検出、同定された代謝物は、[phe-¹⁴C]フェントラザミドではII及びX、[cyc-¹⁴C]フェントラザミドではX I、X II、XIV及びX X IIであった。

肝臓では、血漿と同様、[phe-¹⁴C]フェントラザミド投与群で投与 60 分後、[cyc-¹⁴C]フェントラザミド投与群で投与 120 分後に最大濃度となった後に減少した。検出、同定された代謝物は、[phe-¹⁴C]フェントラザミドではⅡ、Ⅷ及びⅩであり、Ⅹが優先的に検出され、経時的な消長は認められなかった。[cyc-¹⁴C]フェントラザミドでは、血漿中で検出されたⅩⅠ、ⅩⅡ、ⅩⅣ及びⅩⅩⅡの他に、ⅩⅩⅠ及びⅩⅨが認められた。最も多く検出された代謝物はⅩⅡであり、次いで量的に多い代謝物はⅩⅣ及びⅩⅠであった。

腎臓では、[phe-¹⁴C]フェントラザミド及び[cyc-¹⁴C]フェントラザミドともに、投与 60 分後に最大濃度となった後に減少した。検出、同定された代謝物は血漿と同じであったが、[phe-¹⁴C]フェントラザミドの代謝物Ⅹと、[cyc-¹⁴C]フェントラザミドの代謝物ⅩⅠは増加傾向が認められた。

尿中で検出、同定された代謝物は、血漿及び腎臓で検出された種類と同様であり、回収量に対して高い割合で検出された。(参照 7)

表 9 経口投与後のと殺時における放射能の分布 (%TAR) *

標識体		[phe- ¹⁴ C]フェントラザミド			[cyc- ¹⁴ C]フェントラザミド		
投与後経過時間 (分)		30	60	180	60	120	360
尿		3.8	32.8	49.7	4.9	14.6	21.5
糞		0	0	0	0	0	0.2
血漿	(%TAR)	1.4	0.7	0.2	0.9	0.9	0.6
	(µg/g)	0.64	0.99	0.17	0.65	0.80	0.44
肝臓	(%TAR)	0.9	2.5	0.6	4.4	8.8	6.5
	(µg/g)	0.35	0.96	0.18	1.64	3.43	2.59
腎臓	(%TAR)	1.5	2.2	0.5	1.4	1.1	0.7
	(µg/g)	2.75	4.30	0.96	2.43	2.00	1.23
皮膚		8.1	5.1	1.3	2.9	3.4	2.5
胃腸管		51.1	30.7	27.3	59.7	63.5	34.6
カーカス		13.6	9.1	2.6	10.4	11.6	9.9
合計		80.4	83.1	82.2	84.4	103.9	76.5

* : 血漿、肝臓及び腎臓については、下段に放射能濃度 (µg/g) を示した。