

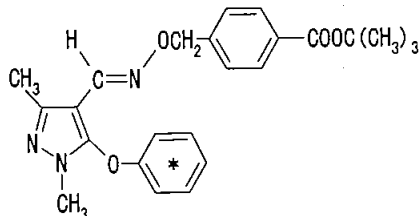
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

1) [フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたラットにおける代謝試験

(資料 No.M-1)

供試標識化合物 :



[フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-[フェニル環-¹⁴C(U)]-フェノキシピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 :

SD系ラット雄、6-7週齢、開始時体重 180~210 g

方法 :

投与 ; [フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメートの投与量は 1.5 および 15 mg/kg とした。投与溶媒としてオリーブ油を用い、投与前 16 時間絶食させたラットに 1.0 mL/ラット(4.4~23/ μ Ci/ラット)の割合で胃ゾンデにより経口投与した。

試料の採取 ; [フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメート投与ラット(1群2匹)から、投与 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144 および 168 時間後に尾静脈より採血した。また、別のラット(1群4匹)の尿、糞および呼気(捕集液:2N NaOH およびエタノール/メチルセロソルブ)を、投与後 24 時間毎に 168 時間まで採取した。

投与 168 時間後に屠殺し、血液を採取し、脳、眼球、甲状腺、胸腺、肺、心、肝、腎、脾、膵、副腎、脂肪、胃、小腸、大腸、精巣、膀胱、骨(大腿骨)および筋肉(大腿筋)を摘出した。

また、別のラット(1匹)に 1.5mg/kg を同様に 1 回経口投与し、投与 12 時間後

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

の体内分布を検討した。

放射能の測定； 尿および呼気捕集液については、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。血液、糞、臓器および組織(血液以外は、水を加えホモジナイズした)は、秤量後その一部を自動試料燃焼装置で $^{14}\text{CO}_2$ とし、Oxisorb- CO_2 に吸収させ、LSCで放射能を測定した。

代謝物の分析；

抱合型代謝物の分析；尿および糞の抽出液を β -glucuronidase および aryl sulfatase により処理した後、上記と同様に TLC/ARG で分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

血液中放射能濃度推移：

[フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメート 1.5 および 15 mg/kg 経口投与における投与 168 時間後までの血液中放射能濃度の推移を下表に示した。

[フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメート単回経口投与後の血中放射能濃度推移

投与後時間 (hr)	血液中放射能濃度(μg フェンピロキシメート当量/mL) ^a	
	1.5 mg/kg	15 mg/kg
1	0.112	0.494
3	0.099	0.314
6	0.142	0.490
9	0.131	0.919
12	0.266	1.284
24	0.135	1.730
48	0.030	0.541
72	0.024	0.282
96	0.021	0.399
120	0.024	0.292
144	0.021	0.194
168	0.012	0.104

a : 2 例の平均値

1.5 mg/kg 投与では、投与 12 時間後に、 C_{\max} (0.266 μg フェンピロキシメート当量/mL)となり、その後半減期 8.2 時間で減衰し、168 時間後は 0.012 μg フェンピロキシメート当量/mLとなった。AUC は 6.0 μg フェンピロキシメート当量・hr/mLであった。

15 mg/kg 投与では、投与 24 時間後に C_{\max} (1.730 μg フェンピロキシメート当量/mL)を示し、以後、半減期 18.6 時間で減衰した。AUC は 73.2 μg フェンピロキシメート当量・hr/mLであった。

排泄

； [フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメートを 1.5 および 15 mg/kg の用量で投与した時の尿、糞および呼気中への放射能の排泄率を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメート単回経口投与後の放射能の排泄

投与量 (mg/kg)	投与後時間 (hr)	累積排泄率〔投与量に対する割合(%)〕 ^a			
		尿	糞	呼気	合計
1.5	0~24	16.6	51.6	<0.1	68.2
	0~48	24.5	61.7	<0.1	86.2
	0~72	26.1	63.9	<0.1	90.0
	0~96	26.5	64.3	<0.1	90.8
	0~120	26.8	64.6	<0.1	91.3
	0~144	27.0	64.9	<0.1	91.9
	0~168	28.5	65.4	<0.1	93.9
15	0~24	9.3	17.1	<0.1	26.4
	0~48	27.2	43.0	<0.1	70.2
	0~72	33.8	50.9	<0.1	84.6
	0~96	34.8	53.3	<0.1	88.2
	0~120	35.3	54.4	<0.1	89.7
	0~144	35.7	54.9	<0.1	90.6
	0~168	36.2	55.4	<0.1	91.7

a : 4 例の平均値

1.5 mg/kg 投与での尿および糞への放射能の総排泄率は 24、48 および 72 時間でそれぞれ投与量の 68.2、86.2 および 90.0%であり、168 時間後では 93.9%となった。15 mg/kg 投与での尿および糞への放射能の総排泄率は 24、48 および 72 時間でそれぞれ投与量の 26.4、70.2 および 84.6%であり、168 時間後では 91.7%となった。両投与群とも糞が放射能の主排泄経路で、呼気中には放射能は検出されなかった。

体内分布 ; [フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメート 1.5 mg/kg 投与において、血液中放射能濃度がピークとなる投与 12 時間後に大腸、小腸および胃に血液中放射能濃度の約 15 倍の放射能が検出された。次いで、肝、心および腎では血液中放射能濃度の約 3~14 倍であった。その他の臓器および組織は血液中放射能濃度と同等かそれ以下であった。1.5 および 15 mg/kg 投与における投与 168 時間後の臓器および組織中の放射能濃度を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメート単回経口投与後のラット臓器・組織中放射能濃度

臓器および組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a	
	1.5 mg/kg	15 mg/kg
血液	<0.01	0.01
脳	<0.01 (<0.1)	0.01 (<0.1)
眼球	<0.01 (<0.1)	0.01 (<0.1)
甲状腺	0.03 (<0.1)	0.09 (<0.1)
胸腺	<0.01 (<0.1)	0.05 (<0.1)
肺		
心	<0.01 (<0.1)	0.02 (<0.1)
肝	0.01 (<0.1)	0.10 (<0.1)
腎	0.02 (<0.1)	0.11 (<0.1)
脾	<0.01 (<0.1)	0.02 (<0.1)
膵	0.01 (<0.1)	0.03 (<0.1)
副腎	0.01 (<0.1)	0.17 (<0.1)
脂肪	0.02	0.09
胃	} 0.01 (<0.1)	} 0.14 (0.1)
胃内容物		
小腸		
小腸内容物		
大腸		
大腸内容物		
精巣	<0.01 (<0.1)	0.04 (<0.1)
膀胱	<0.01 (<0.1)	0.03 (<0.1)
筋肉(大腿筋)	<0.01	0.02
骨(大腿骨)	<0.01	0.02

a: 4例の平均、()内は投与量に対する割合(%)

1.5mg/kg 投与では、甲状腺、腎、脂肪、肝、膵、副腎および消化管に放射能が検出されたが、その濃度は0.01~0.03 μg フェンピロキシメート当量/gであった。

15 mg/kg 投与では、副腎、消化管、腎、肝、脂肪および甲状腺で0.09~0.17 μg フェンピロキシメート当量/g、その他の組織および臓器で0.01~0.05 μg フェンピロキシメート当量/gの放射能が検出された。両投与群とも、投与168時間後における放射能濃度は低く、特定の臓器および組織へのフェンピロキシメートおよびその代謝物の蓄積は少ないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物分析 ; [フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメート 1.5 および 15 mg/kg 投与後 72 時間までの尿および糞中代謝物の同定、定量結果を下表に示した。

[フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメート単回経口投与後の尿および糞中代謝物

代謝物	記号	72時間後までに排泄された代謝物量(%) ^a			
		1.5 mg/kg		15 mg/kg	
		尿	糞	尿	糞
フェンピロキシメート	A	0.5	20.9	0.4	14.9
Z-異性体	B				
	C				
	D				
	E				
	F				
	G, L				
	H				
	I				
	J				
	K				
	O				
	V				
未同定代謝物F1					
未同定代謝物F2					
未同定代謝物F3					
未同定代謝物F4					
未同定代謝物U2					
未同定代謝物U3					
未同定代謝物U5					
未同定代謝物U6					
その他					
非抽出性放射能			6.6		3.7
合計		26.1	63.9	33.8	50.9

a: 投与量に対する割合(%)

b: 検出されず

c: ()内は硫酸抱合体の量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

尿中代謝物として、
(V)、
(K)の硫酸抱合体および
(O)の硫酸抱合体が同定された。糞中では、フェンピロキシメート(A)、
(I)および (O)の他、Z-異性体
(B)、 (C)、 (D)、 (E)、
(F)、 (G)、 (H)、
(J)および (L)が同定された。また、
(C)、 (H)、 (J)および
(O)は糞中で一部硫酸抱合体として存在した。

未同定代謝物として、尿中にU2、U3、U5 および U6 が、糞中にF1、F2、F3 および F4 が存在した。1.5 および 15 mg/kg 投与で尿および糞中代謝物に質的な差は認められなかった。

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを 1.5 mg/kg 投与したラットの投与後 72 時間までの尿および糞の代謝物を[フェニル-¹⁴C]フェンピロキシメートのそれと比較した結果、両標識体で代謝物に質的な差が認められず、ラット体内ではピラゾール環の 5 位フェノキシ基の脱離は起こらないと考えられた。

結論

： ラットに経口投与されたフェンピロキシメートは、体内で、

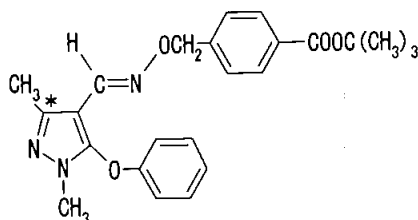
等を受けて速やかに体外へ排泄され、フェンピロキシメートおよび代謝物の組織および臓器への蓄積はないと考えられた。また、ラット体内ではピラゾール環の 5 位フェノキシ基の脱離は起こらないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートの *in vitro* 代謝ならびにラット肝および胃内代謝物分析

(資料 No.M-2)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル-(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ-[3-¹⁴C]-ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 : SD 系ラット雄、6 週齢、開始時体重 175~200 g

方法 :

a) *in vitro* 代謝 :

ラット肝ミクロゾームでの代謝:

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート(28.3 nCi, ca.10 μ g)、肝ミクロゾーム(肝 0.1 g 相当)および NADPH(2 μ mol)に 0.1M リン酸緩衝液を加えて 10mL とし、37°C 遮光下で 0、15、30、60 および 120 分間反応させた。

反応液を抽出し、抽出液を濃縮後、想定代謝物標品との二次元 co-薄層クロマトグラフィー/オートラジオグラフィー(TLC/ARG)で分析した。

人工胃液中での異性化:

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート(5.9 nCi, ca.2 μ g)を人工胃液 2mL(pH 1.2)に溶解し、37°C 遮光下で 6 時間静置後、抽出した。抽出液を濃縮後、代謝物を同様に TLC/ARG で分析した。

異性化と pH との関係:

pH1~4 の希塩酸 5 mL にフェンピロキシメート(A)あるいは Z-異性体(B)を 0.5 μ g 加え、37°C 遮光下で静置(1 時間)した後、経時的に採取し、抽出した。抽出液を濃縮後、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)でフェンピロキシメートおよび Z-異性体を定量した。

b) *in vivo* 代謝 : [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートをオリーブ油に溶解し、1.5 mg/kg(10 μ Ci/ラット)の用量で 5 匹のラットに経口投与した。投与 1、3 および 6 時間後に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

各々2、2 および 1 匹を屠殺し、胃および肝を摘出した。胃(内容物も含む)は
で抽出した。抽出液を濃縮後、想定代謝物標品との
co-TLC/ARG で分析した。肝はホモジナイズし、
抽出した。抽出液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより

画分に分画した。各溶出画分毎に濃縮後、同様に TLC/ARG で分析した。

結果

a) *in vitro* 代謝 ;

ラット肝ミクロゾームでの代謝;

TLC/ARG の結果、代謝物として (C)、 (D)、
(M)および (N)が検出された。反応開始後経時的にフェンピ
ロキシメートが減少し、 (D)が増加した。 (C)、
(M)および (N)は反応開始 15~30 分後にピークとなり、以
後減少した。

人工胃液中での異性化;

人工胃液中でフェンピロキシメートから、Z-異性体(B)、 (D)、
(E)および (G)が生成することが明らかになっ
た。Z-異性体(B)は添加放射能の %に相当した。

異性化と pH との関係;

フェンピロキシメートおよび Z-異性体(B)の異性化と pH との関係について調べ
た結果を下表に示した。

フェンピロキシメートおよび Z-異性体(B)の異性化と pH との関係

静置 時間 (hr)	化合物	濃度(ppm)							
		フェンピロキシメート添加区				Z-異性体添加区			
		pH 1	2	3	4	pH 1	2	3	4
0	フェンピロキシメート Z-異性体								
1	フェンピロキシメート Z-異性体								
3	フェンピロキシメート Z-異性体								
6	フェンピロキシメート Z-異性体								

a: 実施せず

pH1 および 2 の酸性条件下でフェンピロキシメートから Z-異性体(B)への異性
化が明らかとなった。また、同条件下で Z-異性体(B)からフェンピロキシメート
の異性化も起こることが判明した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

b) *in vivo* 代謝 ; [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート投与 1、3 および 6 時間後の胃内(内容物も含む)放射能は、投与量のそれぞれ 18.4、35.0 および 27.0%であった。
TLC/ARG の結果、Z-異性体(B)が検出され(投与量の %)、胃内での異性化が明らかとなった。投与 1、3 および 6 時間後の肝中放射能(抽出性放射能)は、投与量の 3.3、7.0 および 1.8%であった。投与 1 時間後の肝抽出液のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより得られた
および 画分(放射能
の分布率はそれぞれ 3.9、9.7、18.1 および 68.3%)の TLC/ARG により、代謝物として、Z-異性体(B)、 (D)、 (F)、
(I)および (M)が検出された。

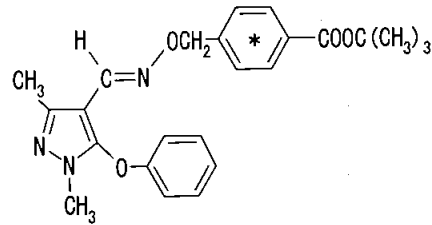
結論 : フェンピロキシメートのラット体内における初期代謝として、Z-体への異性化、
が明らかとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたラットにおける血液中濃度推移試験(低用量投与)

(資料 No.M-3)

供試標識化合物 :



[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル-(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-[ベンゼン環-¹⁴C]-トルアート (以下[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 : SD系ラット雌雄各5匹、8~10週齢、開始時平均体重 雄286g、雌222g

方法 :

投与 : [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを1% Tween 80水溶液に懸濁し、2mg/kgの用量で強制経口投与した(約10 μ Ci/ラット)。また、雌雄各1匹に溶媒のみを投与し、対照群とした。

試料の採取 : 被験物質を投与した各動物から、投与1、3、6、9、12、18、24、48、72、96、120および144時間後に、尾静脈より採血した。対照群の動物からは、投与3時間後に採血した。

放射能の分析 : 血液試料は重量を測定し、自動試料燃焼装置で燃焼させて¹⁴CO₂とし、Carbosorbに吸収させ、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。

体内動態パラメータの算出:

半減期は、血液中放射能の吸収および消失が一次指数関数的に推移していると仮定して算出した。 T_{max} および C_{max} は、個体毎のデータを平均した。AUCは、台形法で算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果 : 血液中放射能濃度の推移を下表に示した。

[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 投与後の血液中放射能濃度の推移

投与後時間 (hr)	血液中放射能濃度(μ g フェンピロキシメート当量/g) ^a	
	雄	雌
1	0.076	0.108
3	0.078	0.141
6	0.093	0.147
9	0.093	0.140
12	0.067	0.106
18	0.039	0.086
24	0.025	0.041
48	<0.001	0.001
72	nd ^b	nd
96	nd	nd
120	nd	nd
144	nd	nd

a: 5例の平均値

b: 検出されず

血液中放射能濃度は、雄で投与6~9時間後、雌で投与6時間後にピークとなった後減少し、72時間後には検出限界以下となった。

血液中放射能濃度推移から算出した体内動態パラメーターを下表に示した。

[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 投与後の体内動態パラメーター

体内動態パラメーター	雄	雌
C_{max} (μ gフェンピロキシメート当量/g)	0.097	0.181
T_{max} (hr)	7.8	7.2
半減期(hr)	6.1	7.9
AUC(μ gフェンピロキシメート当量 \cdot hr/g)	1.796	3.008

C_{max} 、半減期、AUCはいずれも雄が小さく、雄の方がベンジル基部分の消失が速い傾向であった。

結論

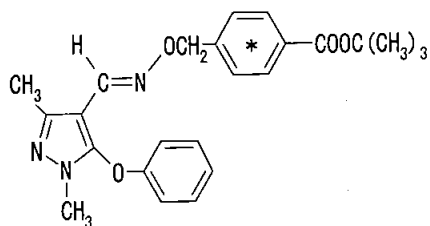
: [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを2 mg/kg 経口投与した場合、血液中放射能濃度は投与7~8時間後に最高となり、その後、雄で6.1時間、雌で7.9時間の半減期で減少し、72時間後には検出限界以下となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたラットにおける血液中濃度推移試験(高用量投与)

(資料 No.M-4)

供試標識化合物 :



[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-[ベンゼン環-¹⁴C]-トルアート (以下[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 :

SD系ラット雌雄各5匹、雄約8.5週齢、雌約10週齢
開始時平均体重 雄298g、雌220g

方法 :

投与 : [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを1% Tween 80水溶液に懸濁し、400 mg/kgの用量で強制経口投与した(約10~15 μ Ci/ラット)。また、雌雄各1匹に溶媒のみを投与し、対照群とした。

試料の採取 : 被験物質を投与した各動物から、投与1、3、6、9、12、18、24、48、72、96、120、144および168時間後に、尾静脈より採血した。対照群の動物からは、投与3時間後に採血した。

放射能の分析 : 血液試料は重量を測定し、自動試料燃焼装置で燃焼させて¹⁴CO₂とし、Carbosorbに吸収させ、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。

体内動態パラメーターの算出:

半減期は、血液中放射能の吸収および消失が一次指数関数的に推移していると仮定して算出した。T_{max}およびC_{max}は、個体毎のデータを平均した。AUC

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

は、台形法で算出した。

結果

: 血液中放射能濃度の推移を次表に示した。

[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 投与後の血液中放射能濃度の推移

投与後時間 (hr)	血液中放射能濃度(μ g フェンピロキシメート当量/g) ^a	
	雄	雌
1	nd ^b	0.146
3	nd	0.160
6	nd	nd
9	0.362	0.931
12	1.31	1.66
18	2.81	4.76
24	4.92	5.10
48	3.68	6.84
72	3.80	5.93
96	3.22	7.08
120	2.61	4.24
144	0.309	1.43
168	nd	nd

a: 5 例の平均値

b: 検出されず

血液中放射能濃度は、雄で投与 24~72 時間後、雌で投与 48~96 時間後にピークとなった後減少し、168 時間後には検出限界以下となった。

血液中放射能濃度推移から算出した体内動態パラメーターを下表に示した。

[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 投与後の体内動態パラメーター

体内動態パラメーター	雄	雌
C_{max} (μ gフェンピロキシメート当量/g)	5.10	8.88
T_{max} (hr)	28.8	86.4
半減期(hr)	47.0	35.4
AUC(μ gフェンピロキシメート当量 \cdot hr/g)	425	728

結論

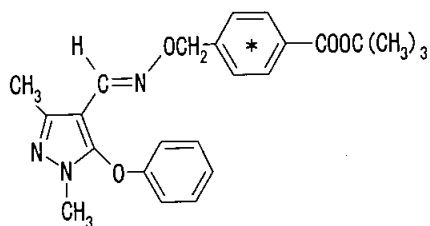
: C_{max} 、 T_{max} 、AUC はいずれも雄が小さかった。半減期は、雌の方が短く雌でベンジル基部分の消失が速い傾向であった。2 mg/kg(資料 No.M-3)の場合と比較して、400 mg/kg では吸収および消失が遅かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたラットにおける代謝試験

(資料 No.M-5)

供試標識化合物 :



[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-[ベンゼン環-¹⁴C]-トルアート (以下[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 :

SD系ラット、雄約8週齢、雌約9.5週齢、開始時平均体重 雄259g、雌217g
排泄試験群; 1群雌雄各5匹、体内分布試験群 ; 1群雌雄各3匹(400mg/kg 24時間は1群雌雄6匹)

方法:

投与

; [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを1% Tween 80に懸濁し、2あるいは400mg/kgの用量で強制単回経口投与した(約10 μ Ci/ラット)。各用量とも、排泄試験群および2群からなる体内分布試験群に投与した。
反復投与試験では2mg/kgの用量で非標識体を14日間連続経口投与した後、同用量(2mg/kg)の標識体を排泄試験群に経口投与した。

試料の採取

; 排泄試験群の各動物から、投与6、12、24、48、72、96、120、144および168時間後に尿および糞を採取した。¹⁴CO₂および揮散性有機代謝物については、予備試験で殆ど発生が認められなかったため、採取しなかった。
投与168時間後、心穿刺により採血し、血漿を遠心分離により得た。その後、放血により動物を屠殺し、脳、眼球、甲状腺、胸腺、肺、心、肝、腎、脾、膵、副腎、脂肪、胃、胃内容物、小腸、小腸内容物、大腸、大腸内容物、精巢、卵巣、子宮、膀胱、筋肉(大腿筋)、骨(大腿骨)を摘出した。
単回投与試験では各用量とも、体内分布試験群の動物を投与6および24時

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

間後に屠殺し、上記と同様の臓器・組織を摘出した。

放射能の測定 ; 尿、ケージ洗浄液および血漿については、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。糞をメタノールで抽出し、抽出液についてはそのまま、残渣は自動試料燃焼装置で $^{14}\text{CO}_2$ とし Carbosorb に吸収させ、LSCで放射能を測定した。臓器・組織については、直接あるいはホモジナイズした後に燃焼法で、脂肪組織については温ヘキサンに溶解し、それぞれ放射能を測定した。

代謝物の分析 ;

抱合型代謝物の分析 ;

尿の再溶解液および糞の抽出物を β -glucuronidase あるいは aryl sulfatase で処理した後、上記と同様に TLC/ARG で分析した。

結果:

排泄 ; 2 および 400 mg/kg の[ベンジル- ^{14}C]フェンピロキシメートを単回経口投与した後の、放射能の尿および糞への排泄率ならびに総回収率を表1に示した。

表1 [ベンジル- ^{14}C]フェンピロキシメート単回経口投与後の累積排泄率

試料	累積排泄率 (投与量に対する割合(%))							
	2 mg/kg				400 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
時間(hr)	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0 ~ 6	0.99	<0.01	0.35	<0.01	0.09	<0.01	0.06	<0.01
0 ~ 12	3.21	0.08	3.29	4.16	0.22	1.04	0.17	2.50
0 ~ 24	8.39	63.68	8.18	58.96	0.58	10.99	0.44	13.30
0 ~ 48	11.61	86.98	11.35	79.56	2.01	15.44	1.30	18.08
0 ~ 72	12.47	89.98	12.13	81.95	4.20	31.54	2.44	27.27
0 ~ 96	12.84	90.74	12.29	82.43	6.82	56.64	3.69	38.87
0 ~ 120	13.06	91.13	12.40	82.55	8.89	72.84	4.87	63.27
0 ~ 144	13.15	91.30	12.46	82.61	10.05	77.08	6.60	73.97
0 ~ 168	13.20	91.57	12.51	82.66	11.28	80.00	9.47	80.03
ケージ洗浄液	2.27		2.00		3.98		4.48	
組織中残留	0.04		0.03		0.44		0.39	
屠体	0.47		0.43		0.45		0.31	
総回収率	108		97.7		96.2		94.8	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2 mg/kg 群では、雌雄とも投与 48 時間後までに大部分の放射能が排泄された。この時点における総排泄率は雄で 98.6%、雌で 90.9%であり、168 時間後には雄で 108%、雌で 97.7%となった。主排泄経路は糞であった。

400 mg/kg 群では、2 mg/kg 群と比較して放射能の排泄が遅れ、投与 48 および 72 時間後の総排泄率は、それぞれ雄で 17.5 および 35.7%、雌で 19.4 および 29.7%と小さかった。400 mg/kg 群では、投与後 0~96 あるいは 0~120 時間の排泄物量が著しく減少しており、排泄の遅れは、フェンピロキシメートの毒性によると考えられた(マウスを用いた生体機能影響試験で、1000 mg/kg 投与群で、死亡例とともに小腸輸送能の低下が観察されている)。しかし、168 時間後には、雄で 96.2%、雌で 94.8%と殆どの放射能が排泄された。

2 mg/kg の[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを反復経口投与した後の放射能の尿および糞への排泄率ならびに総回収率を表 2 に示した。反復投与群でも雌雄ともに投与 48 時間後までに大部分の放射能が排泄され、総排泄率は雄で 86.6%、雌で 96.0%であり、168 時間後には雄で 93.7%、雌で 101.0%となった。

表 2 [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート反復経口投与後の累積排泄率

試料	累積排泄率(投与量に対する割合(%))			
	2mg/kg			
	雄		雌	
時間(hr)	尿	糞	尿	糞
0~ 6	1.09	<0.01	0.96	<0.01
0~ 12	3.17	1.71	2.53	5.07
0~ 24	8.47	59.61	5.64	70.47
0~ 48	12.05	74.51	8.17	87.87
0~ 72	13.02	76.92	8.70	89.55
0~ 96	13.30	77.63	8.93	89.92
0~120	13.49	77.80	9.04	90.07
0~144	13.65	77.89	9.16	90.19
0~168	13.76	77.95	9.22	90.24
ケージ洗浄液	1.59		1.20	
組織中残留	0.01		0.01	
屠体	0.38		0.29	
総回収率	93.7		101.0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体内分布 ; 単回経口投与試験における投与 6 および 24 時間後に屠殺した体内分布試験群ならびに投与 168 時間後に屠殺した排泄試験群の動物における放射能の体内分布を表 3、4、5 および 6 に示した。

2 mg/kg 群の組織中放射能濃度は、投与 24 時間後で最も高かった脂肪および雄の副腎を除いて、いずれの臓器・組織においても投与 6 時間後が最も高く、雄および雌の肝でそれぞれ 3.51 および 4.35 μg フェンピロキシメート当量/g であった。その後、各組織中濃度は減少し、168 時間後では殆どの臓器・組織で 24 時間後より低い値となった。脂肪(雄で 0.114 μg フェンピロキシメート当量/g、雌で 0.064 μg フェンピロキシメート当量/g)および副腎(雄で 0.018 μg フェンピロキシメート当量/g、雌で 0.025 μg フェンピロキシメート当量/g)では、168 時間後でも比較的高かった。

400 mg/kg 群では大部分の臓器・組織において投与 6 および 24 時間後に放射能濃度が高く、以後減少した。脂肪、副腎、精巣、卵巣および大腿骨(雄)で投与 168 時間後に放射能濃度が高かった。その濃度は脂肪で 14.1~21.1 μg フェンピロキシメート当量/g であったが、その他は 5.4 μg フェンピロキシメート当量/g 以下であった。血漿中放射濃度は、いずれの投与量でも血液中放射能の約 2 倍であり、血液中の放射能の殆どが、血漿中に存在することが示唆された。

2 mg/kg 反復経口投与群の投与 168 時間に屠殺した排泄試験群の動物における放射能の体内分布を表 7 に示した。

反復投与後の体内分布は単回投与(2 mg/kg)と同様にほとんどの臓器・組織で低い値となった。中では、脂肪ついで副腎が高い濃度であったが、その濃度はそれぞれ 0.045~0.049 μg フェンピロキシメート当量/g および 0.004~0.013 μg フェンピロキシメート当量/g 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日本農薬株式会社にある。

表3 [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 単回経口投与後の雄性ラット
臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雄		
	6hr ^b	24 hr ^b	168 hr ^c
血液	0.107 (0.12)	0.013 (0.01)	nd ^d
血漿	0.205	0.027	nd
脳	0.017 (<0.01)	0.007 (<0.01)	nd
眼球	0.018 (<0.01)	nd	nd
甲状腺	0.058 (<0.01)	0.026 (<0.01)	nd
胸腺	0.026 (<0.01)	0.015 (<0.01)	0.007 (<0.01)
肺	0.053 (0.01)	0.018 (<0.01)	0.005 (<0.01)
心	0.236 (0.04)	0.041 (<0.01)	<0.001 (<0.01)
肝	3.51 (8.19)	0.241 (0.61)	0.002 (<0.01)
腎	0.479 (0.22)	0.080 (0.04)	0.002 (<0.01)
脾	0.031 (<0.01)	0.004 (<0.01)	<0.001 (<0.01)
膵	0.071 (<0.01)	0.020 (<0.01)	0.010 (<0.01)
副腎	0.099 (<0.01)	0.129 (<0.01)	0.018 (<0.01)
脂肪	0.071 (<0.01)	0.168 (0.04)	0.114 (0.03)
胃	2.34 (0.72)	0.022 (<0.01)	0.008 (<0.01)
胃内容物	1.56 (7.78)	0.004 (0.02)	nd
小腸	2.69 (4.01)	0.122 (0.17)	0.007 (<0.01)
小腸内容物	6.61 (21.4)	0.643 (2.28)	nd
大腸	0.917 (0.63)	0.344 (0.21)	0.012 (<0.01)
大腸内容物	3.76 (32.2)	1.49 (8.19)	nd
精巣	0.051 (0.02)	0.008 (<0.01)	nd
卵巢			
子宮			
膀胱	0.159 (<0.01)	0.026 (<0.01)	nd
大腿筋	0.043 (<0.01)	0.016 (<0.01)	<0.001 (<0.01)
大腿骨	0.050 (<0.01)	0.008 (<0.01)	0.003 (<0.01)
屠体	0.054 (2.02)	0.028 (1.06)	0.010 (0.47)

a : ()内は投与量に対する割合(%)

b : 3匹の平均値

c : 5匹の平均値

d : 検出されず

<0.001 : 平均値が0.001以下となった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表4 [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 単回経口投与後の雌性ラット
臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雌		
	6hr ^b	24 hr ^b	168 hr ^c
血液	0.129 (0.17)	0.020 (0.03)	nd ^d
血漿	0.241	0.038	nd
脳	0.017 (<0.01)	0.005 (<0.01)	nd
眼球	0.017 (<0.01)	nd	nd
甲状腺	0.057 (<0.01)	0.021 (<0.01)	nd
胸腺	0.031 (<0.01)	0.016 (<0.01)	0.009 (<0.01)
肺	0.067 (0.01)	0.011 (<0.01)	0.004 (<0.01)
心	0.249 (0.05)	0.036 (<0.01)	<0.001 (<0.01)
肝	4.35 (9.77)	0.314 (0.78)	0.002 (<0.01)
腎	0.391 (0.17)	0.095 (0.04)	0.006 (<0.01)
脾	0.035 (<0.01)	0.005 (<0.01)	nd
膵	0.072 (0.01)	0.015 (<0.01)	0.007 (<0.01)
副腎	0.107 (<0.01)	0.064 (<0.01)	0.025 (<0.01)
脂肪	0.067 (<0.01)	0.146 (0.03)	0.064 (<0.01)
胃	4.54 (1.37)	0.042 (<0.01)	0.006 (<0.01)
胃内容物	1.07 (5.74)	0.002 (0.01)	nd
小腸	2.43 (4.58)	0.146 (0.19)	0.020 (0.02)
小腸内容物	9.55 (18.2)	0.573 (2.57)	nd
大腸	1.96 (1.30)	0.262 (0.18)	0.009 (<0.01)
大腸内容物	3.59 (32.3)	1.04 (8.68)	nd
精巣			
卵巣	0.086 (<0.01)	0.030 (<0.01)	0.010 (<0.01)
子宮	0.068 (<0.01)	0.015 (<0.01)	0.002 (<0.01)
膀胱	0.104 (<0.01)	0.041 (<0.01)	0.003 (<0.01)
大腿筋	0.049 (<0.01)	0.017 (<0.01)	<0.001 (<0.01)
大腿骨	0.030 (<0.01)	0.009 (<0.01)	0.003 (<0.01)
屠体	0.061 (2.28)	0.030 (1.14)	0.010 (0.43)

a : ()内は投与量に対する割合 (%)

b : 3匹の平均値

c : 5匹の平均値

d : 検出されず

<0.001 : 平均値が0.001以下となった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表5 [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 単回経口投与後の雄性ラット
臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雄		
	6hr ^b	24 hr ^c	168 hr ^d
血液	1.37 (<0.01)	2.75 (0.01)	nd ^e
血漿	2.68	5.20	0.078
脳	nd	0.051 (<0.01)	nd
眼球	0.357 (<0.01)	nd	nd
甲状腺	nd	nd	nd
胸腺	1.04 (<0.01)	0.714 (<0.01)	2.14 (<0.01)
肺	4.46 (<0.01)	1.63 (<0.01)	1.01 (<0.01)
心	3.26 (<0.01)	1.95 (<0.01)	0.323 (<0.01)
肝	13.9 (0.15)	23.0 (0.22)	2.32 (0.03)
腎	2.31 (<0.01)	4.02 (<0.01)	1.62 (<0.01)
脾	0.218 (<0.01)	1.07 (<0.01)	nd
膵	0.712 (<0.01)	1.28 (<0.01)	3.11 (<0.01)
副腎	nd	0.353 (<0.01)	2.45 (<0.01)
脂肪	0.609 (<0.01)	2.66 (<0.01)	21.1 (0.01)
胃	207 (0.33)	620 (0.95)	3.22 (<0.01)
胃内容物	1900 (53.1)	2850 (63.9)	2.46 (0.04)
小腸	12.9 (0.10)	18.8 (0.14)	1.58 (<0.01)
小腸内容物	118 (1.61)	143 (1.54)	4.92 (0.07)
大腸	24.1 (0.08)	40.9 (0.14)	4.08 (<0.01)
大腸内容物	325 (10.9)	181 (4.97)	5.21 (0.27)
精巣	nd	0.855 (<0.01)	0.675 (<0.01)
卵巣			
子宮			
膀胱	3.62 (<0.01)	5.17 (<0.01)	1.32 (<0.01)
大腿筋	0.481 (<0.01)	0.521 (<0.01)	0.317 (<0.01)
大腿骨	0.519 (<0.01)	0.748 (<0.01)	1.59 (<0.01)
屠体	0.961 (0.18)	1.59 (0.29)	2.53 (0.45)

a : ()内は投与量に対する割合 (%)

b : 3匹の平均値

c : 6匹の平均値

d : 5匹の平均値

e : 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日本農薬株式会社にある。

表 6 [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 単回経口投与後の雌性ラット
臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雌		
	6hr ^b	24 hr ^c	168 hr ^d
血液	2.32 (0.01)	2.92 (0.02)	Nd ^e
血漿	4.35	5.40	0.148
脳	nd	nd	0.146 (<0.01)
眼球	0.227 (<0.01)	0.216 (<0.01)	nd
甲状腺	nd	nd	nd
胸腺	0.569 (<0.01)	1.30 (<0.01)	0.864 (<0.01)
肺	1.15 (<0.01)	1.48 (<0.01)	0.624 (<0.01)
心	2.86 (<0.01)	2.58 (<0.01)	0.273 (<0.01)
肝	21.0 (0.23)	31.3 (0.29)	2.31 (0.03)
腎	3.01 (<0.01)	3.70 (<0.01)	1.59 (<0.01)
脾	0.279 (<0.01)	0.725 (<0.01)	nd
膵	0.892 (<0.01)	1.44 (<0.01)	1.05 (<0.01)
副腎	nd	1.95 (<0.01)	5.39 (<0.01)
脂肪	0.982 (<0.01)	2.26 (<0.01)	14.1 (<0.01)
胃	620 (1.00)	378 (0.61)	1.17 (<0.01)
胃内容物	1500 (40.0)	2510 (63.0)	0.265 (<0.01)
小腸	19.1 (0.16)	20.2 (0.15)	1.73 (<0.01)
小腸内容物	345 (8.62)	106 (1.58)	4.22 (0.07)
大腸	22.0 (0.08)	26.2 (0.08)	4.22 (0.01)
大腸内容物	231 (9.05)	100 (3.12)	9.75 (0.26)
精巢	/		
卵巣	nd	1.32 (<0.01)	1.49 (<0.01)
子宮	1.18 (<0.01)	1.86 (<0.01)	0.182 (<0.01)
膀胱	2.38 (<0.01)	1.86 (<0.01)	1.61 (<0.01)
大腿筋	0.701 (<0.01)	0.618 (<0.01)	0.167 (<0.01)
大腿骨	0.690 (<0.01)	1.44 (<0.01)	2.18 (<0.01)
屠体	1.18 (0.22)	2.20 (0.40)	1.82 (0.31)

a : ()内は投与量に対する割合 (%)

b : 3匹の平均値

c : 6匹の平均値

d : 5匹の平均値

e : 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日本農薬株式会社にある。

表 7 [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 反復経口投与後のラット
臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a	
	雄	雌
血液	nd ^b	nd
血漿	nd	nd
脳	nd	nd
眼球	nd	nd
甲状腺	nd	nd
胸腺	0.005 (<0.01)	0.004 (<0.01)
肺	0.006 (<0.01)	0.003 (<0.01)
心	<0.001 (<0.01)	nd
肝	0.003 (<0.01)	0.002 (<0.01)
腎	0.002 (<0.01)	0.004 (<0.01)
脾	<0.001 (<0.01)	nd
膵	0.008 (<0.01)	0.005 (<0.01)
副腎	0.013 (<0.01)	0.004 (<0.01)
脂肪	0.049 (<0.01)	0.046 (<0.01)
胃	0.006 (<0.01)	0.005 (<0.01)
胃内容物	nd	nd
小腸	0.005 (<0.01)	0.005 (<0.01)
小腸内容物	<0.001 (<0.01)	nd
大腸	0.009 (<0.01)	0.007 (<0.01)
大腸内容物	nd	nd
精巣	nd	
卵巣		0.015 (<0.01)
子宮		0.002 (<0.01)
膀胱	0.002 (<0.01)	0.003 (<0.01)
大腿筋	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)
大腿骨	0.003 (<0.01)	0.002 (<0.01)
屠体	0.009 (0.38)	0.007 (0.29)

a : 5匹の平均値、()内は投与量に対する割合(%)

b : 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日本農薬株式会社にある。

代謝物の分析 ; 単回経口投与試験における[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 投与後、48 時間までの尿および糞中代謝物の定量結果を表 8 に、400 mg/kg 投与後、168 時間までの尿および糞中代謝物分析結果を表 9 に示す。

2 mg/kg 投与群の尿中主要代謝物として、(S)が検出された。
 その他に、(F)および(Q)が検出された。糞中では、フェンピロキシメート(A)、(D)、E、F、Q および(X)が比較的多く検出された。雌雄間に顕著な差はなかった。

表 8 [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 単回経口投与後の尿および糞中代謝物分析

代謝物	記号	48時間後までに排泄された代謝物量(%) ^a			
		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
フェンピロキシメート	A	nd	6.51	nd	8.68
Z-異性体	B				
	D				
	E				
	F				
	Q				
	M				
	P				
	S				
	X				
未同定代謝物 BUU1					
未同定代謝物 BUU2					
未同定代謝物 BUU3					
未同定代謝物 BFU3					
原点物質					

a : 投与量に対する割合、b : 分離せず
 nd : 検出せず、()内は抱合体の量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

400 mg/kg 投与群の代謝物のパターンは2 mg/kg 群と同様で、尿中主要代謝物としてSが同定され、その他F、Q、Dも検出された。糞中ではフェンピロキシメートが大部分を占め、Z-異性体(B)が次いで多かった。その他にD、E、F、Q、PおよびXが検出された。雌雄間に顕著な差はなかった。

表9 [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 単回経口投与後の尿および糞中代謝物分析

代謝物	記号	168時間後までに排泄された代謝物量(%) ^a			
		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
フェンピロキシメート	A	nd	51.7	nd	50.2
Z-異性体	B				
	D				
	E				
	F				
	Q				
	P				
	S				
	X				
未同定代謝物 BUU1					
未同定代謝物 BUU2					
未同定代謝物 BUU3					
未同定代謝物 BFU3					
原点物質					

a : 投与量に対する割合、b : 分離せず

nd : 検出せず、()内は抱合体の量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2 mg/kg 反復経口投与後、48 時間までの尿および糞中代謝物の定量結果を表 10 に示す。

反復投与後の代謝物のパターンは単回投与群(2 mg/kg)とほぼ同様であり、尿中では S、糞中では A、D、E、F、Q および X が主代謝物として検出された。

表 10 [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 反復経口投与後の尿および糞中代謝物分析

代謝物	記号	48時間後までに排泄された代謝物量(%) ^a			
		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
フェンピロキシメート	A	nd	8.43	nd	12.9
Z-異性体	B				
	C				
	D				
	E				
	F				
	Q				
	M				
	P				
	R				
	S				
	X				
未同定代謝物 BUU1					
未同定代謝物 BUU2					
未同定代謝物 BUU3					
未同定代謝物 BFU3					
原点物質					

a : 投与量に対する割合、b : 分離せず

nd : 検出せず、()内は抱合体の量

結論

: ラットに経口投与されたフェンピロキシメートは、

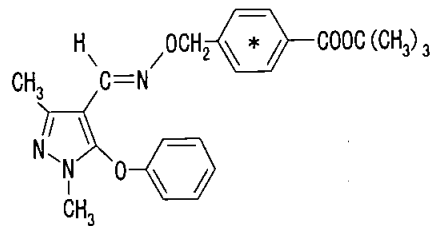
にまで代謝されて、体外に排泄された。フェンピロキシメートあるいはその代謝物の組織および臓器への蓄積はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたラットにおける代謝試験(高用量投与での体内分布)

(資料 No.M-6)

供試標識化合物 :



[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-[ベンゼン環-¹⁴C]-トルアート (以下[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 :

SD系ラット、雄約8週齢、雌約9.5週齢
開始時平均体重 雄 283 g、雌 220 g
1群雌雄各3匹

方法 :

投与 : [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを1% Tween 80に懸濁し、3群の動物に400mg/kgの用量で1回強制経口投与した(約370 KBq/ラット)

試料の採取 : 投与24、96および120時間後に各1群の動物を対象として、心穿刺により採血し、血漿を遠心分離により得た。その後、放血により動物を屠殺し、脳、眼球、甲状腺、胸腺、肺、心、肝、腎、脾、膵、副腎、脂肪、胃、胃内容物、小腸、小腸内容物、大腸、大腸内容物、精巣、卵巣、子宮、膀胱、筋肉(大腿筋)および骨(大腿骨)を摘出した。

放射能の測定 : 血漿については、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。臓器・組織については、直接あるいはホモジナイズした後に、自動試料燃焼装置で¹⁴CO₂とし Carbosorb に吸収させ、LSCで放射能を測定した。脂肪組織については温ヘキサンに溶解し、放射能を測定した。

結果 :

体内分布 : 投与24、96および120時間後に屠殺した各群の動物における放射能の体内分布を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 投与後の雄性ラット臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雄		
	24 hr	96 hr	120 hr
血液	2.72 (0.01)	2.94 (0.01)	1.00 (<0.01)
血漿	4.99	5.83	2.59
脳	nd ^b	0.251 (<0.01)	0.288 (<0.01)
眼球	nd	nd	nd
甲状腺	nd	nd	nd
胸腺	1.10 (<0.01)	1.88 (<0.01)	2.45 (<0.01)
肺	1.54 (<0.01)	2.38 (<0.01)	2.13 (<0.01)
心	1.65 (<0.01)	3.08 (<0.01)	2.05 (<0.01)
肝	24.4 (0.24)	32.2 (0.39)	22.5 (0.34)
腎	4.43 (<0.01)	5.84 (0.01)	4.91 (<0.01)
脾	1.37 (<0.01)	0.472 (<0.01)	0.275 (<0.01)
膵	1.23 (<0.01)	2.06 (<0.01)	2.07 (<0.01)
副腎	nd	6.75 (<0.01)	5.92 (<0.01)
脂肪	2.39 (<0.01)	9.74 (<0.01)	12.3 (<0.01)
胃	950 (1.47)	68.8 (0.09)	47.3 (0.08)
胃内容物	4070 (62.9)	512 (7.27)	193 (2.11)
小腸	25.7 (0.20)	28.4 (0.26)	13.7 (0.13)
小腸内容物	200 (1.64)	139 (1.87)	92.9 (1.14)
大腸	64.1 (0.22)	77.3 (0.23)	41.5 (0.15)
大腸内容物	293 (6.61)	251 (8.38)	142 (5.57)
精巢	1.09 (<0.01)	0.625 (<0.01)	0.509 (<0.01)
卵巣			
子宮			
膀胱	7.41 (<0.01)	9.16 (<0.01)	2.40 (<0.01)
大腿筋	0.405 (<0.01)	0.987 (<0.01)	1.12 (<0.01)
大腿骨	0.644 (<0.01)	1.39 (<0.01)	0.944 (<0.01)
屠体	1.69 (0.32)	3.58 (0.66)	2.97 (0.55)

a : 3匹の平均値、()内は投与量に対する割合(%)

b : 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日本農薬株式会社にある。

[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 投与後の雌性ラット臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雌		
	24 hr	96 hr	120 hr
血液	2.94 (0.02)	2.43 (0.01)	3.61 (0.02)
血漿	5.19	4.70	7.68
脳	nd ^b	0.119 (<0.01)	0.583 (<0.01)
眼球	0.432 (<0.01)	nd	nd
甲状腺	nd	nd	6.37 (<0.01)
胸腺	0.534 (<0.01)	1.83 (<0.01)	4.25 (<0.01)
肺	1.55 (<0.01)	1.79 (<0.01)	4.13 ^c (<0.01)
心	2.79 (<0.01)	2.62 (<0.01)	3.34 (<0.01)
肝	30.2 (0.25)	30.9 (0.34)	44.6 (0.47)
腎	3.50 (<0.01)	5.94 (<0.01)	8.71 (0.01)
脾	0.685 (<0.01)	0.279 (<0.01)	0.740 (<0.01)
膵	1.39 (<0.01)	1.64 (<0.01)	2.48 (<0.01)
副腎	1.40 (<0.01)	8.86 (<0.01)	6.40 (<0.01)
脂肪	1.75 (<0.01)	12.7 (0.01)	7.44 (0.01)
胃	396 (0.64)	82.8 (0.13)	67.8 (0.10)
胃内容物	3760 (69.3)	229 (2.03)	474 (12.4)
小腸	16.8 (0.13)	22.4 (0.18)	41.3 (0.28)
小腸内容物	120 (1.13)	133 (1.46)	211 (3.99)
大腸	31.4 (0.10)	37.6 (0.12)	48.3 (0.13)
大腸内容物	122 (2.59)	167 (6.28)	152 (7.04)
精巢			
卵巣	1.95 (<0.01)	3.26 (<0.01)	2.63 (<0.01)
子宮	1.96 (<0.01)	1.32 (<0.01)	1.78 (<0.01)
膀胱	1.58 (<0.01)	1.97 (<0.01)	2.47 (<0.01)
大腿筋	0.312 (<0.01)	0.511 (<0.01)	0.898 (<0.01)
大腿骨	0.408 (<0.01)	0.976 (<0.01)	1.64 (<0.01)
屠体	2.22 (0.42)	2.66 (0.49)	3.08 (0.55)

a : 3匹の平均値、()内は投与量に対する割合 (%)

b : 2匹の平均値

c : 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日本農薬株式会社にある。

400 mg/kg の[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを投与 24 時間後において投与量の 60%以上が胃に残存していた。96 時間後までには投与量の大部分が体内から消失し、残存している放射能の殆どが大腸または胃の内容物中にみられた。

雄では、投与 96 時間後に最高濃度を示す臓器・組織が多かったが、雌では殆どの臓器・組織で投与 120 時間後に最高となった。血漿中放射濃度は、いずれの時期でも血液中放射能の約 2 倍であり、血液中の放射能の殆どが、血漿中に存在することが示唆された。

結論

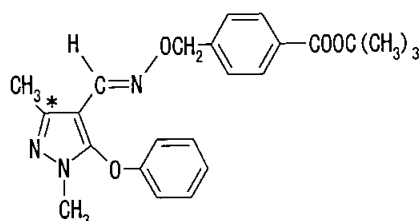
： ラットに経口投与されたフェンピロキシメートは、投与 24 時間後では投与量の 60%以上が胃に残存しており、400 mg/kg 投与においては、2mg/kg 投与の結果と比較し、フェンピロキシメートの消化管の通過が遅いことが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたラットにおける血液中濃度推移試験(低用量投与)

(資料 No.M-7)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ[3-¹⁴C]ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 :

SD系ラット、約8-10週齢
開始時平均体重 雄293g、雌228g
雌雄各5匹

方法 :

投与 ; [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを1% Tween 80に懸濁し、2mg/kgの用量で強制経口投与した(約370KBq/ラット)。また、雌雄各1匹に溶媒のみを投与し、対照群とした。

試料の採取 ; 被験物質を投与した各動物から、投与1、3、6、9、12、18、24、48、72、96、120および144時間後に、尾静脈より採血した。対照群の動物からは、投与3時間後に採血した。

放射能の分析 ; 血液試料は重量を測定し、自動試料燃焼装置で燃焼させて¹⁴CO₂とし、Carbosorbに吸収させ、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。

体内動態パラメーターの算出 ;

半減期は、血液中放射能の吸収および消失が一次指数関数的に推移していると仮定して算出した。T_{max}およびC_{max}は、個体毎のデータを平均した。AUCは、台形法で算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果 ; 血液中放射能濃度の推移を下表に示した。

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 投与後の血液中放射能濃度推移

投与後時間 (hr)	血液中放射能濃度(μg フェンピロキシメート当量/g) ^a	
	雄	雌
1	0.078	0.101
3	0.096	0.112
6	0.112	0.121
9	0.113	0.138
12	0.128	0.149
18	0.091	0.127
24	0.073	0.063
48	0.009	0.007
72	0.001	0.003
96	nd ^b	nd
120	nd	nd
144	nd	nd

a : 5例の平均値

b : 検出されず

血液中放射能濃度は、雌雄とも投与 12 時間後にピークとなった後減少し、96 時間後には検出限界以下となった。血液中の放射能濃度推移から算出した体内動態パラメーターを下表に示した。

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 投与後の体内動態パラメーター

体内動態パラメーター	雄	雌
C _{max} (μgフェンピロキシメート当量/g)	0.152	0.176
T _{max} (hr)	11.0	11.4
半減期(hr)	8.9	8.9
AUC(μgフェンピロキシメート当量・hr/g)	3.494	3.772

体内動態パラメーターには、いずれも性差はみられなかった。

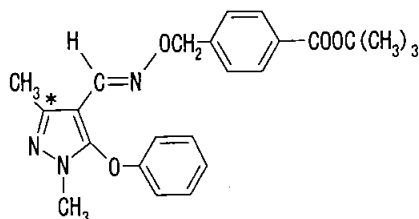
結論 : [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを 2 mg/kg 経口投与した場合、血液中放射能濃度は投与約 11 時間後に最高となり、その後、雌雄とも 8.9 時間の半減期で減少し、96 時間後には検出限界以下となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

8) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたラットにおける血液中濃度推移試験 (高用量投与)

(資料 No.M-8)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ[3-¹⁴C]ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 :

SD系ラット、雄: 約 8.5 週齢、雌: 約 10 週齢
開始時平均体重 雄 305 g、雌 212 g
雌雄各 5 匹

方法 :

投与 ; [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを 1% Tween 80 に懸濁し、400 mg/kg の用量で強制経口投与した(約 370~555KBq/ラット)。また、雌雄各 1 匹に溶媒のみを投与し、対照群とした。

試料の採取 ; 被験物質を投与した各動物から、投与 1、3、6、9、12、18、24、48、72、96、120、144 および 168 時間後に、尾静脈より採血した。雄 1 匹については、投与 168 時間後においても放射能が血液中に検出されたため、投与 192 および 216 時間後にも採血した。対照群の動物からは、投与 3 時間後に採血した。

放射能の分析 ; 血液試料は重量を測定し、自動試料燃焼装置で燃焼させて ¹⁴CO₂ とし、Carbosorb に吸収させ、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。

体内動態パラメーターの算出;

半減期は、血液中放射能の吸収および消失が一次指数関数的に推移していると仮定して算出した。T_{max} および C_{max} は、個体毎のデータを平均した。AUC は、台形法で算出した。

結果 :

血液中放射能濃度の推移を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 投与後の血液中放射能濃度推移

投与後時間 (hr)	血液中放射能濃度(μgフェンピロキシメート当量/g)	
	雄 ^a	雌 ^b
1	nd	0.166
3	nd	nd
6	nd	nd
9	nd	nd
12	0.203	0.568
18	1.25	1.92
24	1.67	2.64
48	2.59	2.87
72	3.20	3.93
96	4.05	4.61
120	2.04	2.30
144	1.35	1.10
168	0.779	nd
192	1.394 ^c	—
216	nd ^d	—

a : 5 匹の平均値

b : 1 匹が投与 6 時間後の採血時に死亡したため、以後の数値は 4 匹の平均値

c : 1 匹のみの値、 d : 検出されず

血液中放射能濃度は、緩やかに上昇し、雌雄とも投与 96 時間後にピークとなった後減少した。雄の 1 例を除いて 168 時間後には検出限界以下となった。血液中の放射能濃度推移から算出した体内動態パラメーターを下表に示した。

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 投与後の体内動態パラメーター

体内動態パラメーター	雄	雌
C _{max} (μgフェンピロキシメート当量/g)	4.67	4.69
T _{max} (hr)	100	90.0
半減期(hr)	48.7	45.3
AUC (μgフェンピロキシメート当量・hr/mL)	377	411

体内動態パラメーターには、いずれも性差はみられなかった。2mg/kg 投与(資料 No.M-7)の場合と比較し、400 mg/kg 投与では吸収および消失が遅かった。

結論

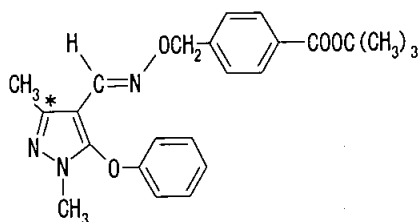
; [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを 400 mg/kg 経口投与した場合、血液中放射能濃度は投与 90~100 時間後に最高となり、その後 45~49 時間の半減期で減少し、216 時間後には全例で検出限界以下となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

9) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたラットにおける代謝試験

(資料 No.M-9)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル-(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ[3-¹⁴C]ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 :

SD系ラット、雄 約8週齢、雌 約9.5週齢

開始時平均体重 雄 254 g、雌 215 g

排泄試験群: 1群雌雄各5匹、体内分布試験群 ; 1群雌雄各3匹(400 mg/kg 24時間は1群雌雄6匹)

方法 :

投与

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを1% Tween 80に懸濁し、2あるいは400 mg/kgの用量で強制単回経口投与した(約10 μ Ci/ラット)。各用量とも、排泄試験群および2群の体内分布試験群に投与した。

反復投与試験では2 mg/kgの用量で非標識体を14日間連続経口投与した後、同用量(2 mg/kg)の標識体を排泄試験群に経口投与した。

試料の採取 :

排泄試験群の各動物から、投与6、12、24、48、72、96、120、144および168時間後に尿および糞を採取した。¹⁴CO₂および揮散性有機代謝物については、予備試験において殆ど発生が認められなかったため、採取しなかった。投与168時間後、心穿刺により採血し、血漿を遠心分離により得た。その後、放血により動物を屠殺し、脳、眼球、甲状腺、胸腺、肺、心、肝、腎、脾、膵、副腎、脂肪、胃、胃内容物、小腸、小腸内容物、大腸、大腸内容物、精巣、卵巣、子宮、膀胱、筋肉(大腿筋)および骨(大腿骨)を摘出した。

単回経口投与試験では各用量とも、体内分布試験群の動物を投与12および24時間後に屠殺し、上記と同様の臓器・組織を摘出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

放射能の測定：尿、ケージ洗浄液および血漿については、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。糞を、
で抽出し、抽出液についてはそのまま、残渣は自動試料燃焼装置で¹⁴CO₂としCarbosorbに吸収させ、それぞれLSCで放射能を測定した。臓器・組織については、直接あるいはホモジナイズした後に燃焼法で、脂肪については
に溶解し、それぞれ放射能を測定した。

代謝物の分析：

抱合型代謝物の分析：

尿の再溶解液および糞の抽出液を、β-glucuronidase あるいは aryl sulfatase で処理した後、上記と同様に TLC/ARG で分析した。

結果：

排泄：排泄試験群に2あるいは400mg/kgの[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを単回経口投与した後の尿および糞への放射能の排泄率および総回収率を表1に示した。

表1 [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート投与後の放射能の排泄率(単回投与)

試料	累積排泄率および回収率(投与量に対する割合(%))							
	2mg/kg				400mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
時間(hr)	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0~6	0.91	0.03	1.56	<0.01	0.09	0.01	0.13	<0.01
0~12	2.77	0.86	3.72	<0.01	0.28	0.10	0.35	1.38
0~24	8.45	70.66	11.51	53.10	0.66	8.45	0.70	11.17
0~48	11.13	82.76	16.23	67.40	1.92	16.77	1.54	16.73
0~72	11.68	84.09	17.35	69.14	3.47	32.67	2.74	25.16
0~96	11.91	84.47	17.61	69.50	5.02	52.77	4.16	33.29
0~120	12.06	84.64	17.76	69.63	6.31	62.97	5.55	42.54
0~144	12.16	84.74	17.82	69.68	8.45	72.38	7.79	59.14
0~168	12.20	84.78	17.85	69.72	10.77	76.76	11.72	75.04
ケージ洗浄液	2.17		6.10		4.94		4.01	
組織中残留	0.01		<0.01		0.81		2.76	
屠体	0.10		0.07		0.15		0.24	
総回収率	99.3		93.8		93.4		93.8	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2 mg/kg 群では雌雄とも投与 48 時間後までに大部分の放射能が排泄された。この時の総排泄率は、雄で 93.9%、雌で 83.6%であり、168 時間後には雄で 99.3%、雌で 93.8%となった。主排泄経路は糞であった。

400mg/kg 群では、2mg/kg と比較して放射能の排泄が遅れ、投与 48 および 72 時間後の総排泄率は、それぞれ雄で 18.7 および 36.1%、雌で 18.3 および 27.9%と小さかった。400 mg/kg 群では、投与後 0~96 あるいは 0~120 時間の排泄物の量が著しく減少しており、排泄の遅れは、フェンピロキシメートの毒性によると考えられた(マウスを用いた生体機能影響試験で、1000 mg/kg 投与群で、死亡例とともに小腸輸送能の低下が観察されている)。しかし、168 時間後には、雄で 93.4%、雌で 93.8%と殆どの放射能が排泄された。

2 mg/kg の[ピラゾール-¹⁴C] フェンピロキシメートを反復経口投与した後の放射能の尿および糞への排泄率ならびに総回収率を表 2 に示した。反復投与群においても雌雄ともに投与 48 時間後までに大部分の放射能が排泄され、総排泄率は雄で 84.4%、雌で 91.5%であり、168 時間後には雄で 91.2%、雌で 98.7%となった。

表 2 [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート反復投与後の累積排泄率

試料	累積排泄率(投与量に対する割合(%))			
	2 mg/kg			
	雄		雌	
時間(hr)	尿	糞	尿	糞
0~ 6	0.91	<0.01	0.87	<0.01
0~ 12	2.37	0.06	2.94	5.97
0~ 24	8.04	51.86	10.98	58.17
0~ 48	11.61	72.76	15.56	75.97
0~ 72	12.61	74.71	16.60	78.23
0~ 96	12.95	75.22	17.12	78.59
0~120	13.16	75.39	17.31	78.76
0~144	13.30	75.51	17.44	78.83
0~168	13.37	75.59	17.50	78.94
ケージ洗浄液	2.04		2.20	
組織中残留	0.01		<0.01	
屠体	0.14		0.05	
総回収率	91.2		98.7	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体内分布 ; 単回経口投与試験における投与 12 および 24 時間後に屠殺した体内分布試験群および投与 168 時間後に屠殺した排泄試験群の動物における放射能の体内分布を表 3、4、5 および 6 に示した。

2 mg/kg 群の組織中放射能濃度は、いずれの組織・臓器においても 12 時間後で最も高かった。消化管およびその内容物に高濃度の放射能が検出された他、肝で比較的高かった。各組織の放射能濃度はその後減少し、168 時間後では殆どの組織で検出限界以下となった。

400 mg/kg 群では、消化管およびその内容物の一部を除く大部分の臓器・組織において、24 時間後に放射能濃度が最も高くなり、その後減少した。脂肪では、168 時間後で最も高かった。臓器・組織中濃度の推移が 2mg/kg 群と比較して遅れた。いずれの投与量においても、血漿中濃度は血液中濃度のほぼ 2 倍であり、血液中放射能の殆どが血漿中に存在すると考えられた。

反復投与後の体内分布は単回投与 (2 mg/kg) と同様にほとんどの臓器・組織で低い濃度となった。中では、脂肪が最も高い濃度であったが、その濃度は 0.008~0.016 μ g フェンピロキシメート当量/g 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日本農薬株式会社にある。

表3 [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 単回経口投与後の雄性ラット
臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雄		
	12 hr ^b	24 hr ^b	168 hr ^c
血液	0.051 (0.06)	0.024 (0.03)	nd ^d
血漿	0.099	0.045	nd
脳	0.008 (<0.01)	0.001 (<0.01)	nd
眼球	0.006 (<0.01)	nd	nd
甲状腺	0.048 (<0.01)	0.008 (<0.01)	nd
胸腺	0.010 (<0.01)	0.004 (<0.01)	nd
肺	0.028 (<0.01)	0.012 (<0.01)	0.002 (<0.01)
心	0.132 (0.02)	0.033 (<0.01)	nd
肝	0.620 (1.59)	0.199 (0.45)	0.003 (<0.01)
腎	0.210 (0.09)	0.086 (0.03)	nd
脾	0.010 (<0.01)	0.005 (<0.01)	nd
膵	0.032 (<0.01)	0.020 (<0.01)	<0.001 (<0.01)
副腎	0.028 (<0.01)	0.015 (<0.01)	nd
脂肪	0.062 (<0.01)	0.057 (<0.01)	0.025 (<0.01)
胃	0.265 (0.08)	0.064 (0.02)	nd
胃内容物	0.166 (0.93)	0.010 (0.04)	nd
小腸	0.519 (0.78)	0.245 (0.35)	nd
小腸内容物	1.60 (7.85)	0.727 (2.57)	<0.001 (<0.01)
大腸	1.07 (0.63)	0.294 (0.20)	0.001 (<0.01)
大腸内容物	2.48 (20.8)	0.633 (7.72)	nd
精巣	0.021 (0.01)	0.011 (<0.01)	nd
卵巣			
子宮			
膀胱	0.436 (0.01)	0.070 (<0.01)	nd
大腿筋	0.038 (<0.01)	0.012 (<0.01)	nd
大腿骨	0.015 (<0.01)	0.006 (<0.01)	nd
屠体	0.054 (2.05)	0.020 (0.75)	0.002 (0.10)

a : ()内は投与量に対する割合 (%)

b : 3匹の平均値

c : 5匹の平均値

d : 検出されず

<0.001 : 平均値が0.001以下となった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表4 [ピラゾール-¹⁴C] フェンピロキシメート 2 mg/kg 単回経口投与後の雌性ラット臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雌		
	12 hr ^b	24 hr ^b	168 hr ^c
血液	0.038 (0.05)	0.020 (0.03)	nd ^d
血漿	0.073	0.037	nd
脳	0.006 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	nd
眼球	0.004 (<0.01)	0.001 (<0.01)	nd
甲状腺	0.048 (<0.01)	nd	nd
胸腺	0.021 (<0.01)	0.006 (<0.01)	nd
肺	0.025 (<0.01)	0.010 (<0.01)	<0.001 (<0.01)
心	0.135 (0.03)	0.025 (<0.01)	nd
肝	0.951 (2.44)	0.322 (0.70)	0.003 (<0.01)
腎	0.210 (0.09)	0.103 (0.04)	0.002 (<0.01)
脾	0.008 (<0.01)	0.005 (<0.01)	nd
膵	0.023 (<0.01)	0.012 (<0.01)	0.001 (<0.01)
副腎	0.039 (<0.01)	0.025 (<0.01)	nd
脂肪	0.053 (<0.01)	0.037 (<0.01)	0.011 (<0.01)
胃	0.964 (0.27)	0.036 (<0.01)	nd
胃内容物	0.702 (3.41)	nd	nd
小腸	0.506 (0.72)	0.237 (0.33)	nd
小腸内容物	2.18 (8.73)	0.697 (3.24)	<0.001 (<0.01)
大腸	0.655 (0.44)	0.335 (0.23)	nd
大腸内容物	4.68 (26.0)	0.819 (9.62)	nd
精巣			
卵巣	0.022 (<0.01)	0.019 (<0.01)	nd
子宮	0.023 (<0.01)	0.013 (<0.01)	nd
膀胱	0.068 (<0.01)	0.119 (<0.01)	nd
大腿筋	0.037 (0.01)	0.014 (<0.01)	nd
大腿骨	0.012 (<0.01)	0.006 (<0.01)	nd
屠体	0.038 (1.49)	0.016 (0.58)	0.001 (0.07)

a : ()内は投与量に対する割合(%)

b : 3匹の平均値

c : 5匹の平均値

d : 検出されず

<0.001 : 平均値が0.001以下となった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表5 [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 単回経口投与後の雄性ラット臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雄		
	12 hr ^b	24 hr ^c	168 hr ^d
血液	1.18 (<0.01)	1.92 (<0.01)	0.565 (<0.01)
血漿	2.27	4.03	0.751
脳	nd ^e	0.049 (<0.01)	nd
眼球	nd	nd	nd
甲状腺	nd	nd	nd
胸腺	0.664 (<0.01)	0.619 (<0.01)	nd
肺	0.851 (<0.01)	1.24 (<0.01)	0.268 (<0.01)
心	1.26 (<0.01)	2.31 (<0.01)	0.362 (<0.01)
肝	16.1 (0.18)	29.1 (0.26)	5.30 (0.07)
腎	2.37 (<0.01)	3.64 (<0.01)	2.29 (<0.01)
脾	0.285 (<0.01)	0.543 (<0.01)	nd
膵	0.992 (<0.01)	1.14 (<0.01)	0.103 (<0.01)
副腎	nd	nd	nd
脂肪	0.950 (<0.01)	2.98 (<0.01)	3.66 (<0.01)
胃	136 (0.23)	241 (0.34)	1.61 (<0.01)
胃内容物	1190 (43.6)	2320 (56.9)	1.44 (0.03)
小腸	13.9 (0.11)	26.5 (0.21)	2.51 (0.01)
小腸内容物	74.3 (1.25)	203 (2.34)	14.2 (0.22)
大腸	24.3 (0.09)	34.4 (0.12)	5.09 (0.01)
大腸内容物	133 (5.55)	102 (5.25)	18.5 (0.45)
精巣	0.426 (<0.01)	0.551 (<0.01)	nd
卵巣			
子宮			
膀胱	2.32 (<0.01)	4.41 (<0.01)	0.767 (<0.01)
大腿筋	0.127 (<0.01)	0.464 (<0.01)	0.075 (<0.01)
大腿骨	0.208 (<0.01)	0.349 (<0.01)	0.141 (<0.01)
屠体	0.896 (0.17)	1.46 (0.27)	0.910 (0.15)

- a : ()内は投与量に対する割合(%)
 b : 3匹の平均値
 c : 6匹の平均値
 d : 5匹の平均値
 e : 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日本農薬株式会社にある。

表6 [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 単回経口投与後の雌性ラット臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雌		
	12 hr ^b	24 hr ^c	168 hr ^d
血液	0.968 (<0.01)	2.20 (0.01)	0.468 (<0.01)
血漿	1.93	4.54	0.730
脳	nd ^e	nd	nd
眼球	nd	nd	nd
甲状腺	nd	nd	nd
胸腺	0.152 (<0.01)	0.665 (<0.01)	nd
肺	0.641 (<0.01)	1.14 (<0.01)	0.111 (<0.01)
心	1.26 (<0.01)	2.15 (<0.01)	0.401 (<0.01)
肝	18.7 (0.21)	35.2 (0.36)	8.83 (0.10)
腎	2.11 (<0.01)	3.18 (<0.01)	2.37 (<0.01)
脾	0.258 (<0.01)	0.352 (<0.01)	nd
膵	0.637 (<0.01)	1.12 (<0.01)	0.369 (<0.01)
副腎	nd	1.46 (<0.01)	nd
脂肪	1.34 (<0.01)	2.40 (<0.01)	7.34 (<0.01)
胃	208 (0.31)	428 (0.70)	1.80 (<0.01)
胃内容物	1250 (42.4)	1920 (53.4)	0.171 (<0.01)
小腸	11.8 (0.09)	24.2 (0.21)	3.79 (0.01)
小腸内容物	34.5 (0.83)	131 (1.75)	18.6 (0.42)
大腸	28.7 (0.10)	21.2 (0.08)	13.1 (0.04)
大腸内容物	81.5 (3.60)	76.9 (3.31)	57.0 (2.18)
精巣			
卵巣	nd	0.667 (<0.01)	1.15 (<0.01)
子宮	0.176 (<0.01)	1.15 (<0.01)	0.325 (<0.01)
膀胱	nd	7.21 (<0.01)	1.75 (<0.01)
大腿筋	0.123 (<0.01)	0.447 (<0.01)	nd
大腿骨	0.123 (<0.01)	0.250 (<0.01)	0.338 (<0.01)
屠体	0.563 (0.11)	1.66 (0.31)	1.42 (0.24)

- a : ()内は投与量に対する割合 (%)
b : 3匹の平均値
c : 6匹の平均値
d : 5匹の平均値
e : 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日本農薬株式会社にある。

表 7 [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mh/kg 反復投与後の雌性ラット
臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a	
	雄	雌
血液	nd ^b	nd
血漿	nd	nd
脳	nd	nd
眼球	nd	nd
甲状腺	nd	nd
胸腺	<0.001 (<0.01)	nd
肺	nd	nd
心	<0.001 (<0.01)	nd
肝	0.005 (0.01)	0.003 (<0.01)
腎	0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)
脾	nd	nd
膵	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)
副腎	nd	nd
脂肪	0.016 (<0.01)	0.008 (<0.01)
胃	nd	nd
胃内容物	nd	nd
小腸	nd	nd
小腸内容物	0.002 (<0.01)	nd
大腸	0.001 (<0.01)	nd
大腸内容物	nd	nd
精巣	nd	
卵巣		<0.001 (<0.01)
子宮		nd
膀胱	nd	nd
大腿筋	nd	nd
大腿骨	nd	<0.001 (<0.01)
屠体	0.003 (0.14)	0.001 (0.05)

a : 5匹の平均値、()内は投与量に対する割合(%)

b : 検出されず

代謝物の分析 ; 単回経口投与試験における[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 投与後 48 時間までの尿および糞中代謝物の定量結果を表 8 に、400 mg/kg 投与後 168 時間までの尿および糞中代謝物の定量結果を表 9 に示した。

2 mg/kg 投与群の尿中主代謝物として (I)とその抱合体および (V)が同定された。その他に (K)、 (D)および (F)等が抱合体として検出された。糞中では、主要代謝物としてフェンピロキシメート(A)、 (L)が検出された。その他、 (E)、F、 (G)、 (L)および (X)等が検出された。

400 mg/kg 投与群の尿中主代謝物として I とその抱合体および V が同定さ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

れた。糞中では、フェンピロキシメート(A)が最も多く存在した。主要な代謝物として、B、D、G、L および X が検出された。2 mg/kg 投与群と代謝のパターンは同様であり、雌雄間で顕著な差はみられなかった。

表 8 [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 単回経口投与後の尿および糞中代謝物分析

代謝物	記号	48時間後までに排泄された代謝物量(%) ^a			
		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
フェンピロキシメート	A	nd ^b	6.95	nd	6.32
Z-異性体	B				
	C				
	D				
	E				
	F				
	G				
	H				
	I				
	J				
	K				
	L				
	N				
	O				
	V				
	X				
未同定代謝物 PUU1					
未同定代謝物 PUU2					
未同定代謝物 PUU3					
未同定代謝物 PFU1					
未同定代謝物 PFU2					
未同定代謝物 PFU3					
原点物質					

a : 投与量に対する割合(%), b : 検出されず

c : ()内は抱合体の量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 9 [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 単回経口投与後の尿および糞中代謝物分析

代謝物	記号	168時間後までに排泄された代謝物量(%) ^a			
		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
フェンピロキシメート	A	nd ^b	51.9	nd	52.4
Z-異性体	B				
	D				
	G				
	H				
	I				
	J				
	K				
	L				
	N				
	V				
	X				
未同定代謝物 PUU1					
未同定代謝物 PUU2					
未同定代謝物 PUU3					
未同定代謝物 PFU1					
未同定代謝物 PFU2					
未同定代謝物 PFU3					
原点物質					

a : 投与量に対する割合(%), b : 検出されず

c : ()内は抱合体の量

2 mg/kg 反復経口投与後、48 時間までの尿および糞中代謝物の定量結果を表 10 に示す。

反復投与後の代謝物のパターンは単回投与群(2 mg/kg)とほぼ同様であり、尿中ではIおよびV、糞中ではA、D、E、F、G、LおよびXが主代謝物として検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 10 [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 2 mg/kg 反復経口投与後の尿および糞中代謝物分析

代謝物	記号	48時間後までに排泄された代謝物量(%) ^a			
		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
フェンピロキシメート	A	nd ^b	10.8	nd	20.2
Z-異性体	B				
	C				
	D				
	E				
	F				
	G				
	H				
	I				
	J				
	K				
	L				
	N				
	O				
	V				
	X				
未同定代謝物 PUU1					
未同定代謝物 PUU2					
未同定代謝物 PUU3					
未同定代謝物 PFU1					
未同定代謝物 PFU2					
未同定代謝物 PFU3					
原点物質					

a : 投与量に対する割合(%)、 b : 検出されず

c : ()内は抱合体の量

結論

: ラットに経口投与されたフェンピロキシメートは、

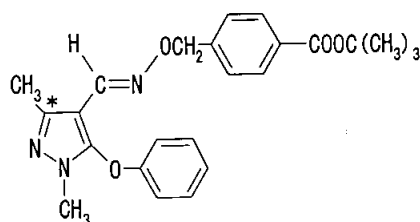
を受けて、速やかに体外へ排泄された。フェンピロキシメートおよび代謝物の組織および臓器への蓄積はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

10) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたラットにおける代謝試験(高用量投与での体内分布)

(資料 No.M-10)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 : *tert*-ブチル-(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ[3-¹⁴C]ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 : SD系ラット、雄 約8週齢、雌 約9.5週齢
開始時平均体重 雄 289 g、雌 225 g
1群雌雄各3匹

方法 :

投与 : [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを1% Tween 80に懸濁し、3群の動物に400 mg/kgの用量で強制経口投与した(約370 KBq/ラット)。

試料の採取 : 投与24、96および120時間後に各1群の動物を対象として、心穿刺により採血し、血漿を遠心分離により得た。その後、放血により動物を屠殺し、脳、眼球、甲状腺、胸腺、肺、心、肝、腎、脾、膵、副腎、脂肪、胃、胃内容物、小腸、小腸内容物、大腸、大腸内容物、精巣、卵巣、子宮、膀胱、筋肉(大腿筋)および骨(大腿骨)を摘出した。

放射能の測定 : 血漿については、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。臓器・組織については、直接あるいはホモジナイズした後に、自動試料燃焼装置で¹⁴CO₂とし Carbosorb に吸収させ、LSCで放射能を測定した。脂肪については温ヘキサンに溶解し、放射能を測定した。

体内分布 : 投与24、96および120時間後に屠殺した各群の動物における放射能の体内分布を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 投与後の雄性ラット臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雄		
	24 hr	96 hr	120 hr
血液	1.97 (<0.01)	3.59 (<0.01)	2.40 (0.01)
血漿	4.20	7.02	4.59
脳	nd ^b	1.31 (<0.01) ^c	0.119 (<0.01)
眼球	nd	nd	nd
甲状腺	nd	nd	nd
胸腺	0.451 (<0.01)	0.756 (<0.01)	0.432 (<0.01)
肺	1.04 (<0.01)	1.96 (<0.01)	1.24 (<0.01)
心	2.06 (<0.01)	2.70 (<0.01)	1.90 (<0.01)
肝	28.5 (0.24)	45.7 (0.46)	20.1 (0.21)
腎	3.60 (<0.01)	7.83 (0.02)	4.33 (<0.01)
脾	0.533 (<0.01)	0.826 (<0.01)	0.333 (<0.01)
膵	1.14 (<0.01)	1.83 (<0.01)	1.28 (<0.01)
副腎	nd	2.33 (<0.01)	1.87 (<0.01)
脂肪	2.93 (<0.01)	5.77 (<0.01)	9.31 (<0.01)
胃	248 (0.32)	132 (0.19)	63.8 (0.11)
胃内容物	3230 (66.4)	683 (7.91)	106 (1.22)
小腸	29.7 (0.24)	41.7 (0.29)	18.1 (0.14)
小腸内容物	296 (2.42)	484 (3.95)	196 (1.19)
大腸	43.2 (0.14)	86.5 (0.23)	26.3 (0.08)
大腸内容物	98.5 (4.13)	210 (7.45)	110 (4.14)
精巣	0.346 (<0.01)	1.21 (<0.01)	0.550 (<0.01)
卵巣			
子宮			
膀胱	5.65 (<0.01)	7.63 (<0.01)	2.96 (<0.01)
大腿筋	0.340 (<0.01)	0.724 (<0.01)	0.368 (<0.01)
大腿骨	0.277 (<0.01)	0.872 (<0.01)	0.510 (<0.01)
屠体	1.78 (0.33)	2.47 (0.43)	1.58 (0.29)

a : 3匹の平均値、()内は投与量に対する割合(%)

b : 検出されず

c : 2匹の平均値(試料不足のため)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート 400 mg/kg 投与後の雌性ラット臓器・組織中放射能体内分布

臓器・組織	放射能濃度: μg フェンピロキシメート当量/g or mL (%) ^a		
	雌		
	24 hr	96hr	120hr
血液	1.83 (0.01)	2.13 (0.01)	2.13 (0.01)
血漿	4.18	3.26	4.13
脳	nd ^b	0.761 (<0.01)	nd
眼球	nd	nd	0.968 (<0.01)
甲状腺	nd	nd	nd
胸腺	0.461 (<0.01)	nd	nd
肺	1.10 (<0.01)	1.16 (<0.01)	1.01 (<0.01)
心	2.15 (<0.01)	1.51 (<0.01)	1.58 (<0.01)
肝	32.1	26.0	27.0
腎	3.09 (<0.01)	5.53 (<0.01)	5.05 (<0.01)
脾	0.205 (<0.01)	0.385 (<0.01)	0.341 (<0.01)
膵	0.926 (<0.01)	1.33 (<0.01)	1.26 (<0.01)
副腎	1.22 (<0.01)	1.17 (<0.01)	1.43 (<0.01)
脂肪	1.73 (<0.01)	4.60 (<0.01)	10.8 (<0.01)
胃	325 (0.48)	21.0 (0.03)	37.0 (0.05)
胃内容物	2510 (56.0)	55.1 (0.51)	251 (2.36)
小腸	26.5 (0.22)	17.5 (0.15)	18.1 (0.13)
小腸内容物	151 (1.49)	102 (1.35)	161 (1.67)
大腸	22.5 (0.08)	41.6 (0.13)	31.4 (0.09)
大腸内容物	98.2 (2.90)	167 (8.67)	102 (4.92)
精巣			
卵巣	0.527 (<0.01)	2.65 (<0.01)	1.51 (<0.01)
子宮	1.00 (<0.01)	1.19 (<0.01)	1.29 (<0.01)
膀胱	5.23 (<0.01)	4.80 (<0.01)	10.8 (<0.01)
大腿筋	0.324 (<0.01)	0.118 (<0.01)	0.349 (<0.01)
大腿骨	0.248 (<0.01)	0.276 (<0.01)	0.381 (<0.01)
屠体	2.25 (0.43)	1.34 (0.25)	1.40 (0.24)

a : 3匹の平均値、()内は投与量に対する割合 (%)

b : 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日本農薬株式会社にある。

投与 24 時間後において投与量の 55%以上が胃に残存していた。96 時間後までには投与量の殆どは体内から消失した。雄では殆どの臓器・組織で投与 96 時間後に最高濃度を示し、雌では投与 96 あるいは 120 時間後に最高濃度を示した。

いずれの投与量においても、血漿中濃度は血液中濃度のほぼ 2 倍であり、血液中放射能の殆どが血漿中に存在すると考えられた。

結論

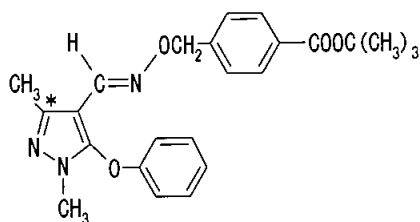
： ラットに経口投与されたフェンピロキシメートは、投与 24 時間後では投与量の 55%以上が胃に残存しており、400 mg/kg 投与においては、2 mg/kg 投与の結果と比較し、フェンピロキシメートの消化管の通過が遅いことが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

11) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートのラットにおける胆汁排泄試験

(資料 No.M-11)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 : *tert*-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ[3-¹⁴C]ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物 : SD系ラット、雄 約8週齢
開始時平均体重 雄 230~250 g
1群雄各3匹

方法 :

飼育管理 : 投与前16時間は絶食し、総胆管にカニューレを施した。投与後、代謝ケージに固定した。この間5%グルコース水溶液を自由に摂取させた。

投与 : [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートの投与量は1.5 mg/kgとした。投与溶媒としてオリーブ油を用い、1.0 mL/ラット(240.5 KBq/ラット)の割合で胃ゾンデにより経口投与した。

試料の採取 : [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート投与ラットの胆汁を投与後0~6、6~12、12~24、24~36 および 36~48 時間に採取した。自然排泄された尿および糞は、投与後24 および 48 時間に採取した。投与48時間後に屠殺し、消化管を摘出後、消化管内容物を取り出した。

放射能の測定 : 胆汁および尿については、その一部を用いて液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。糞および消化管内容物(水を加えホモジナイズ)は、秤量後その一部を自動試料燃焼装置で¹⁴CO₂としOxisorbに吸収させ、LSCで放射能を測定した。

代謝物の分析 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

排泄 ; [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート投与ラットの胆汁、糞および尿中への放射能の排泄率ならびに投与 48 時間後の消化管内容物に残存した放射能の割合を次表に示した。

投与後時間 (hr)	排泄率および残留量(投与量に対する割合(%)) ^a					合計
	胆汁	糞	尿	消化管内容物	その他 ^b	
0~6	9.1	19.7	1.3	-	-	42.6
6~12	5.0			-	-	
12~24	7.0			-	-	
24~36	5.0	8.8	0.9	-	-	17.7
36~48	3.1			-	-	
屠殺時	-	-	-	11.7	0.4	12.1
合計	29.1	28.5	2.2	11.7	0.4	71.9

a : 3 例の平均値、 b : 代謝ケージの拭き取りによる放射能

投与 48 時間後までに胆汁中には投与放射能の 29.1%、尿および糞中には投与放射能のそれぞれ 2.2 および 28.5%が排泄された。屠殺時の消化管内容物には投与放射能の 11.7%が残存していた。

代謝物分析 ; 胆汁中に未変化のフェンピロキシメートは検出されず、多くは抱合型代謝物であった。

β -glucuronidase および aryl sulfatase 処理の結果、代謝物として

(D)、

(F)、

(I)および糞中未同定代

謝物 F1 が顕著に増加した。これらはすでに糞中主代謝物として報告されており、胆汁中ではその多くはグルクロン酸抱合体として存在すると考えられた。

次表に胆汁中放射能の分析結果を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物	記号	48時間までに排泄された代謝物量(%) ^a	
		0~12時間	12~48時間
フェンピロキシメート	A	nd	nd
	D		
	F		
	I		
	L		
未同定代謝物 F1			
その他			
原点物質			
合計		14.1	15.0

a : 投与量に対する割合(%), 抱合体を含む

D、F、IおよびF1の4代謝物を合わせると胆汁中放射能の %を占めた。その他、Lも検出された。糞中放射能は殆ど未変化体のフェンピロキシメートであった。

結論

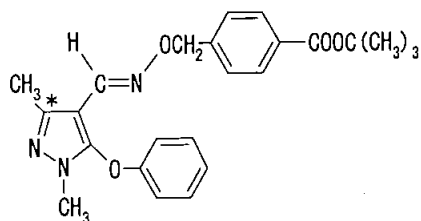
: ラットにフェンピロキシメートを経口投与すると、48時間後までに胆汁中に投与量の29.1%の放射能が排泄された。胆汁中にはフェンピロキシメートは検出されず、放射能の %はD、F、I、F1およびこれら4代謝物の抱合体であった。糞中放射能の殆どはフェンピロキシメートであった。

以上の結果より、ラットに経口投与されたフェンピロキシメートは、その一部が未吸収のまま糞中に排泄され、吸収されたフェンピロキシメートは代謝・分解・抱合を受け、胆汁を経由して糞中に排泄されることが示唆された。

12) [ピラゾール-¹⁴C] フェンピロキシメートのラットにおける胆汁排泄試験

(資料 No. M-27)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 : *tert*-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ-[3-¹⁴C]-ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物: Sprague-Dawley系雌雄ラット、年齢;雄8~9週齢 雌9-10週齢、体重;雄273~300g
雌188~225g、1群雌雄各6匹

方法

投与方法: 標識化合物及び非標識化合物を1% Tween 80水溶液に添加し、均一な投与液を調製し、2 mg/kg濃度で経口投与した。エーテル麻酔下でラットの胆管にポリエチレン製チューブ(PE-10)をカニューレションした。投与8時間後までは1時間ごと、それ以降は投与12時間後、24時間後、36時間後、48時間後に胆汁を採取した。糞尿は投与24時間後および48時間後に採取した。

総放射エネルギーの測定: 糞、胆汁、尿各々について、液体シンチレーション・カウンターで総放射エネルギー量を測定した。

代謝物分析:

結果:

排泄: [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート投与後の胆汁、尿および糞中への放射能の排泄率を下表に示した。

投与 48 時間後までに雄および雌それぞれ胆汁中には投与放射能の 55.2%および 46.6%、尿には 5.3%および 9.7%、糞には 27.7%および 17.1 %が排泄された。胆汁、尿および糞中への合計排泄率は雄および雌それぞれ 88.3%および 73.4%であった。排泄パターンに顕著な性差は認められなかった。

[ピラゾール-¹⁴C] フェンピロキシメート経口投与後の胆汁、尿および糞中への排泄率

ラット ID No.	性別	排泄率(投与放射能に対する割合(%))			
		胆汁(%)	尿(%)	糞(%)	合計(%)
21	雄	57.333	6.127	27.229	90.69
22		60.212	5.164	28.641	94.02
23		70.842	6.663	16.570	94.07
24		60.972	8.583	24.712	94.27
25		37.649	2.276	24.277	64.20
26		43.981	3.195	45.064	92.24
平均		55.165	5.335	27.749	88.25
標準偏差		11.117	2.118	8.633	10.83
31	雌	43.192*	9.225	25.950	78.37
32		36.445	7.751	0.018	44.21
33		41.277	14.094	30.244	85.62
34		53.854	7.391	27.588	88.83
35		55.392	13.372	17.995	86.76
36		49.162	6.514	1.010	56.69
平均		46.554	9.725	17.134	73.41
標準偏差		6.826	2.952	12.333	16.94

*胆汁が生成されなかったため、36~48時間のデータは欠落。ただし、全動物で投与後24時間以内に排泄されるため結果には影響ない。

吸収率の推定^{a)}: 胆汁および尿中へ排泄された放射能の総和として算出した吸収率は雄および雌においてそれぞれ 60.5%および 56.3%と推定された。

a) 申請者が報告値を用いて算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物分析：胆汁および糞中代謝物分析結果ならびに胆汁のスルファターゼおよびβ-グルクロニダーゼ処理後の代謝物分析結果を以下に示した。

投与後 0-48 時間の胆汁中において、D/E、F、X、原点に位置する放射能は、それぞれ投与放射能の %であった。未変化のフェンピロキシメートは胆汁中にはなかった。以上の結果から、

がラット

で生じることが示された。投与量の 30%を超える放射能(TLC では適用した放射能の約 67-89%を示す)が原点に留まった。このデータから、抱合化またはイオン化のどちらかを受けた、かなり極性のある化合物が胆汁中に存在することが示された。その他に投与量の 0.1%を超える放射能を示す未同定スポットが複数検出された。

糞では、放射能の約 80%(すなわち、投与後 0-48 時間で投与放射能の約 14-22%)が未変化のフェンピロキシメートであった。投与後 0-48 時間で投与放射能の 0.1%を上回る他のスポットは、B、G、L、X、原点および複数の未同定代謝物であった。

[ピラゾール-¹⁴C] フェンピロキシメート経口投与後の胆汁中代謝物分析

測定 時間 (hr)	代謝物量(投与放射能に対する割合(%))																	合計	
	C	D/E	F	G	I	N	O	X	U-2	U-3	U-4	U-5	U-5a	U-6	U-7	U-9	原点		
0-24																			42.7
雄 24-48																			4.18
0-48																			46.88
0-24																			34.42
雌 24-48																			7.42
0-48																			41.84

ND: 検出されなかった(<0.01%)

D/E: TLC 分析で D および E が分離しなかったため、D・E をまとめて分析した数値。

[ピラゾール-¹⁴C] フェンピロキシメート経口投与後の糞中代謝物分析

測定 時間 (hr)	代謝物量(投与放射能に対する割合(%))													合計
	FPX A	B	D/E	G	I	L	X	U-3	U-4	U-5	U-10	U-11	原点	
0-24	10.52													12.01
雄 24-48	11.44													13.34
0-48	21.97													25.35
0-24	4.64													5.46
雌 24-48	9.04													10.66
0-48	13.68													16.12

FPX: フェンピロキシメート、ND: 検出されなかった(<0.01%)

D/E: TLC 分析で D および E が分離しなかったため、D・E をまとめて分析した数値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

加水分解：スルファターゼによる加水分解後、D/E、G、J、O、U-5a の各スポットでは放射能がわずかに増加した半面、原点での放射能は約 %減少した。この変化は硫酸抱合体の加水分解によるか、あるいは pH の差や抽出効果の結果としてイオン化形態の未抱合代謝物が減少したことによるとみられる。

β -グルクロニダーゼによる加水分解後、D/E、F、I のスポットにおける放射能の増加は、それぞれ投与放射能の %であった。G、H、J、K、N、O の各スポット上でも放射能は投与量の %増加した。U-5 および U-5a を中心に、いくつか未同定のスポットでも放射能の増加がみられた半面、原点では投与放射能の約 %が減少した。大多数の放射能(投与放射能の約 %、すなわち TLC プレート上で適用した放射能の %)は、酵素加水分解後も原点に留まったままである。

本試験の結果から、フェンピロキシメートの硫酸抱合代謝物は少量が胆汁へ排泄され、グルクロニド抱合代謝物は投与放射能の最大 9%が胆汁中に存在する可能性が高いことが示された。

スルファターゼによる加水分解後の胆汁中代謝物分析

測定時間 (hr)	代謝物量(投与放射能に対する割合(%))									
	C	D/E	F	G	H	I	J	M	O	X
雄 0-24										
雄 24-48										
雄 0-48										
雌 0-24										
雌 24-48										
雌 0-48										

(下表に続く)

U-2	U-3	U-4	U-5	U-5a	U-6	U-7	U-9	U-10	U-11	U-13	原点	合計
												45.11
												3.88
												48.99
												33.99
												7.45
												41.45

ND: 検出されなかった(<0.01%)

D/E: TLC 分析で D および E が分離しなかったため、D・E をまとめて分析した数値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

β-グルクロニダーゼによる加水分解後の胆汁中代謝物分析

測定 時間 (hr)	代謝物量(投与放射エネルギーに対する割合%)										
	C	D/E	F	G	H	I	J	K	N	O	X
雄	0-24										
	24-48										
	0-48										
雌	0-24										
	24-48										
	0-48										

(下表
に続く)

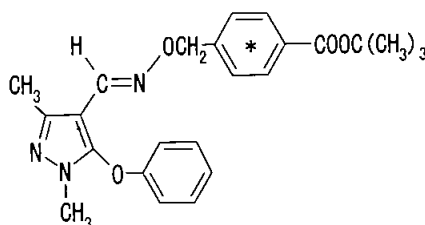
U-2	U-3	U-4	U-5	U-5a	U-6	U-7	U-9	U-10	U-11	U-13	原点	合計
												43.76
												3.71
												47.46
												35.67
												7.22
												42.89

ND: 検出されなかった(<0.01%)
D/E: TLC 分析で D および E が分離しなかったため、D・E をまとめて分析した数値。

13) [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたラットにおける胆汁排泄試験

(資料 No.M-28)

供試標識化合物



[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名

: *tert*-ブチル-(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-[ベンゼン環-¹⁴C]-トルアート (以下[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試動物

: Sprague-Dawley 系雌雄ラット、年齢:雄 8~9 週齢 雌 8~9 週齢、体重:雄 287~300g 雌 202~225g、雄 6 匹、雌 5 匹

方法

投与方法

: 標識化合物および非標識化合物を 1% Tween 80 水溶液に添加し、均一な投与液を調製し、2mg/kg 濃度で経口投与した。エーテル麻酔下でラットの胆管にポリエチレン製チューブ(PE-10)をカニューレーションした。投与 8 時間後までは 1 時間ごと、それ以降は投与 12 時間後、24 時間後、36 時間後、48 時間後に胆汁を採取した。糞尿は投与 24 時間後および 48 時間後に採取した。

総放射エネルギーの測定: 糞、胆汁、尿各々について、液体シンチレーション・カウンターで総放射エネルギーを測定した。

代謝物分析:

結 果 :

排 泄 : [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート投与後の胆汁、尿および糞中への放射能の排泄率を下表に示した。

投与 48 時間後までに雄および雌それぞれ胆汁中には投与放射能の 51.0%および 46.6%、尿には 6.2%および 8.0%、糞には 40.0%および 28.5%が排泄された。胆汁、尿および糞中への合計排泄率は雄および雌それぞれ 97.2%および 83.0%であった。排泄パターンに顕著な性差は認められなかった。

[ベンジル-¹⁴C] フェンピロキシメート経口投与後の胆汁、尿および糞中への排泄率

ラット ID No.	性別	排泄率(投与放射能量に対する割合(%))			
		胆汁(%)	尿 (%)	糞 (%)	合計 (%)
12	雄	42.169	4.478	53.498	100.15
13		41.098	4.409	36.555	82.06
14		53.521	8.962	36.521	99.00
15		58.417	5.081	39.399	102.90
16		51.788	8.640	39.522	99.95
17		58.871	5.469	34.615	98.96
平均		50.977	6.173	40.018	97.17
標準偏差	7.071	1.895	6.268	6.88	
41	雌	35.016	10.598	33.582	79.20
42		51.307	11.023	36.017	98.35
43		51.935	4.528	31.483	87.95
44		59.298	8.533	23.874	91.71
45		35.253	5.207	17.317	57.78
平均		46.562	7.978	28.455	82.99
標準偏差		9.745	2.684	6.895	14.05

吸収率の推定 ^{a)}: 胆汁および尿中へ排泄された放射能の総和として算出した吸収率は雄および雌においてそれぞれ 57.2%および 54.5%と推定された。

a) 申請者が報告値を用いて算出した。

代謝物分析：胆汁および糞中代謝物分析結果ならびに胆汁のスルファターゼおよびβ-グルクロニダーゼ処理後の分析結果を以下に示した。

投与後 0-48 時間の胆汁中において、D/E、F、X、原点に位置する放射能は、それぞれ投与放射能の %であった。未変化のフェンピロキシメートは胆汁中にはなかった。以上の結果から、

がラットで生じることが示された。投与量の 30%を超える放射能(TLC では適用した放射能の約 70-83%を示す)が原点に留まった。このデータから、抱合化またはイオン化のどちらかを受けた、かなり極性のある化合物が胆汁中に存在することが示された。その他に投与量の 0.1%を超える放射能を示す未同定スポットが複数検出された。

糞では、放射能の約 72-83% (投与後 0-48 時間で投与放射能の約 21-33%)が未変化のフェンピロキシメートであった。投与後 0-48 時間において投与放射能の 0.1%を上回る他のスポットは、B、D/E、P、X、原点および複数の未同定代謝物であった。

[ベンジル-¹⁴C] フェンピロキシメート経口投与後の胆汁中代謝物分析

測定 時間 (hr)	代謝物量(投与放射能に対する割合(%))															合計	
	C	D/E	F	X	U-1	U-2	U-3	U-4	U-5	U-5a	U-6	U-7	U-8	U-9	原点		
0-24																	40.67
雄 24-48																	5.32
0-48																	45.99
0-24																	30.84
雌 24-48																	8.36
0-48																	39.20

ND: 検出されなかった(<0.01%)

D/E: TLC 分析で D および E が分離しなかったため、D・E をまとめて分析した数値。

[ベンジル-¹⁴C] フェンピロキシメート経口投与後の糞中代謝物分析

測定 時間 (hr)	代謝物量(投与放射能に対する割合(%))										合計	
	FPX A	B	D/E	P	X	U-3	U-4	U-5	U-10	U-11		原点
0-24	20.73											23.83
雄 24-48	12.09											13.93
0-48	32.81											37.76
0-24	3.37											4.29
雌 24-48	17.97											21.16
0-48	21.34											25.45

FPX: フェンピロキシメート、ND: 検出されなかった(<0.01%)

D/E: TLC 分析で D および E が分離しなかったため、D・E を1つまとめて分析した数値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

加水分解： スルファターゼによる加水分解後、D/E、F、S、U-5a の各スポットでは放射能がわずかに増加した半面、原点での放射能は約 %減少した。この変化は硫酸抱合体の加水分解によるか、あるいは pH の差や抽出効果の結果としてイオン化形態の未抱合代謝物が減少したことによるとみられる。

β -グルクロニダーゼによる加水分解後、D/E および F のスポットにおける放射能の増加は、それぞれ投与量の %であった。U-5 および U-5a を中心に、いくつか未同定のスポットでも放射能の増加がみられた半面、原点では投与放射能の %が減少した。大多数の放射能(投与放射能の約 %、すなわち TLC プレート上で適用した放射能の %)は、酵素加水分解後も原点に留まったままである。

本試験の結果から、フェンピロキシメートの硫酸抱合代謝物は少量が胆汁へ排泄され、グルクロニド抱合代謝物は投与放射能の最大 5%が胆汁中に存在する可能性が高いことが示された。

スルファターゼによる加水分解後の胆汁中代謝物分析

測定 時間 (hr)	代謝物量(投与放射能に対する割合(%))								
	C	D/E	F	S	X	U-1	U-2	U-3	U-4
雄	0-24								
	24-48								
	0-48								
雌	0-24								
	24-48								
	0-48								

U-5	U-5a	U-6	U-7	U-9	U-10	U-11	U-12	原点	合計
									39.93
									5.23
									45.15
									31.11
									8.12
									39.23

ND: 検出されなかった(<0.01%)

D/E: TLC 分析で D および E が分離しなかったため、D・E を1つまとめて分析した数値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

β-グルクロニダーゼによる加水分解後の胆汁中代謝物分析

測定 時間 (hr)	代謝物量(投与放射能に対する割合%)											
	C	D/E	F	Q	X	U-1	U-2	U-3	U-4			
雄	0-24											
	24-48											
	0-48											
雌	0-24											
	24-48											
	0-48											
U-5	U-5a	U-6	U-7	U-8	U-9	U-10	U-11	U-12	U-13	原点	合計	
											42.14	
											5.35	
											47.49	
											32.50	
											7.99	
											40.49	

ND: 検出されなかった(<0.01%)

D/E: TLC 分析でDおよびEが分離しなかったため、D・Eを1つまとめて分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

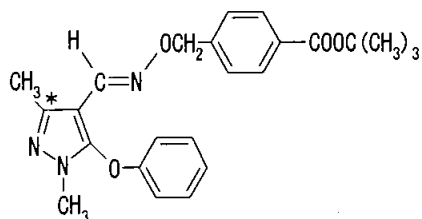
動物体中における体謝・分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 植物体内運命に関する試験

- 1) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いた温室内でのミカンにおける代謝試験 -放射能の推移-
(資料 No.M-12)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 : *tert*-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ-[3-¹⁴C]-ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試植物 : ミカン(*Citrus nobilis*)

方法 :

処理および栽培 : 植木鉢に植えられた 5 年生のミカンに[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートの 5%乳剤 1000 倍希釈液(50 ppm)を 400 mL/木の割合で散布し、温室内で 65 日間栽培した。処理放射能は、0、1、7、14 および 28 日後に試料採取する樹では 38.2 μ Ci/樹、65 日後に試料採取する樹では 409.6 μ Ci/樹であった。

試料の採取 : 散布 0、1、7、14、28 日後に各 2 本、65 日後に 4 本の植物(葉、果皮および果肉)と土壌(表層 5cm)を採取した。

放射能の測定 : 葉、果皮および果肉は少量のドライアイスと共に破碎し、それぞれ自動試料燃焼装置で ¹⁴CO₂ とし、Carbosorb に吸収させ、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。土壌はよく攪拌して均一にし、同様に燃焼法で放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

植物中の残留 ; [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート散布後のミカンの各部における放射能の残留濃度を下表に示した。

試料		残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)					
		0日	1日	7日	14日	28日	65日
葉		13.76	12.24	12.07	13.24	11.24	14.263
果実	果皮	0.96	0.97	1.04	1.36	1.10	1.026
	果肉	nd	nd	nd	nd	nd	0.022

nd:検出されず

処理後0から28日の間に得られた葉および果皮での放射能は、それぞれフェンピロキシメート当量として11.24~13.76および0.96~1.36 ppmの範囲で残留した。果肉では検出限界(0.13 ppm)以下であった。65日後(収穫期)における葉、果皮および果肉での放射能の残留濃度は、それぞれフェンピロキシメート当量として14.263、1.026および0.022 ppmであり、果肉中の放射能は僅かであった。

土壌中の残留 ; [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート散布後の土壌での放射能の残留を下表に示した。

試料	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)					
	0日	1日	7日	14日	28日	65日
土壌	3.33	3.14	4.28	3.48	3.83	4.842

土壌における放射能の残留量は3.14~4.842 ppmの範囲であり、殆ど変化はなかった。

結論

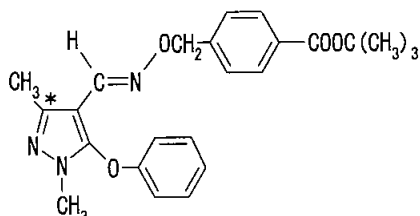
: 温室内のミカンの木に[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを散布した後、65日まで葉、果皮および土壌の放射能は減少しなかった。果肉への放射能の移行は殆どなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いた温室内でのミカンにおける代謝試験
-代謝物の同定および定量-

(資料 No.M-13)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 : *tert*-ブチル-(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ-[3-¹⁴C]-ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試植物 : ミカン(*Citrus nobilis*)

方法 :

分析用試料 : 温室内でのミカンにおける代謝試験(資料 No.M-12)において採取した葉、果皮および土壌を用いた。果肉中の放射能濃度は極めて低いので代謝物の分析は行なわなかった。

放射能の抽出 : 破碎した葉および果皮中の放射能を で抽出し、濃縮後、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定し、代謝物の分析に供した。残渣は風乾後、その一部を秤り採り、放射能を自動試料燃焼装置で¹⁴CO₂とし Oxisorb-2[®]に吸収させ、LSC で測定した。土壌は、圧縮しペレットとした後、燃焼法により同様に放射能を測定した。

代謝物の分析 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

放射能の抽出 ; 各試料の抽出性および非抽出性の放射能濃度を下表に示した。

試料		残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)				
		0日	7日	14日	28日	65日
葉	抽出性放射能	13.21 (96.0) ^a	8.47 (70.2)	9.80 (74.0)	9.08 (80.8)	10.15 (71.2)
	非抽出性放射能	0.55 (4.0)	3.60 (29.8)	3.44 (26.0)	2.16 (19.2)	4.11 (28.8)
	総放射能	13.76	12.07	13.24	11.24	14.26
果皮	抽出性放射能	0.88 (91.8)	0.94 (90.7)	1.25 (91.9)	0.99 (89.8)	0.92 (89.1)
	非抽出性放射能	0.08 (8.2)	0.10 (9.3)	0.11 (8.1)	0.11 (10.2)	0.11 (10.9)
	総放射能	0.96	1.04	1.36	1.10	1.02
土壌	抽出性放射能	—	—	—	—	3.99 (82.4)
	非抽出性放射能	—	—	—	—	0.85 (17.6)
	総放射能	3.33	4.28	3.48	3.83	4.84

a : ()内の値は試料中総放射能に対する割合(%)

— : 分析せず

葉における抽出性放射能の総放射能に対する割合は7日後で70.2%にまで減少し、非抽出性放射能が増加した。その後の抽出率は70~80%であった。果皮における抽出性放射能の割合は全期間を通じて約90%であった。65日後において、葉および果皮の抽出性放射能はそれぞれ総放射能の71.2および89.1%であり、フェンピロキシメート当量で10.15および0.92 ppmであった。土壌中の抽出性放射能の濃度はフェンピロキシメート当量で3.99 ppm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日本農薬株式会社にある。

植物中の代謝物分析:

葉および果皮の
を下表に示した。

抽出物中の代謝物を同定、定量した結果

代謝物	記号	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)					
		葉					果皮
		0日	7日	14日	28日	65日	65日
フェンピロキシメート	A	12.02 (87) ^a	5.25 (43)	4.21 (32)	3.63 (32)	4.44 (31)	0.60 (59)
Z-異性体	B						
	D						
	G						
	I						
	J						
	L						
	M						
	N						
	T						
その他							
原点物質							

a : ()内の値は試料中残留総放射能に対する割合%(資料中の値から申請者が算出した)

nd: 検出されず、<0.08, <0.02: trace

葉および果皮にはフェンピロキシメートが最も多く存在し、主要な代謝物として Z-異性体(B)と (M)が検出された。葉におけるフェンピロキシメートの半減期は 18.2 日であった。65 日後のフェンピロキシメートの濃度は葉および果皮においてそれぞれ 4.44 および 0.60 ppm であり、試料中総放射能の 31 および 59%であった。代謝物 B および M は葉においてそれぞれ および フェンピロキシメート当量 ppm、果皮においてはそれぞれ および フェンピロキシメート当量 ppm 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日本農薬株式会社にある。

土壌中代謝物分析： 65 日後の土壌中の代謝物を下表に示した。

代謝物	記号	残留濃度 (フェンピロキシメート当量 ppm)
フェンピロキシメート	A	2.97 (61) ^a
Z-異性体	B	
	D	
	G	
	I	
	J	
	L	
	M	
	N	
	T	
	U	
その他		
原点物質		

a : ()内の値は試料中残留総放射能に対する割合(%)
(申請者注： 資料中の値から申請者が算出した)

土壌中にはフェンピロキシメートが試料中総放射能の 61%存在し、代謝物 B、D、I、M および T がそれぞれ総放射能の %以上検出された。

結論

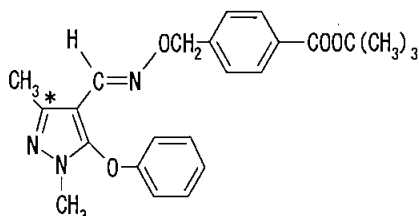
: 温室内ミカンにおいて、[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートは代謝分解され経時的に減少し、葉での半減期は 18.2 日であった。葉および果皮の主要な代謝物として Z-異性体(B)および (M)が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いた屋外でのミカンにおける代謝試験
-放射能の推移-

(資料 No.M-14)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 : *tert*-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ-[3-¹⁴C]-ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試植物 : 温州ミカン (*Citrus unshiu*)

方法 :

処理および栽培 : 植木鉢に植えられた 5-6 年生のミカンに[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートの 5%乳剤 1000 倍希釈液(50 ppm)を 400 mL/樹の割合で散布し、屋外で 137 日間栽培した。処理放射能は、0、3、7、14 および 28 日後に試料採取する樹では 61.9 μ Ci/樹、137 日後に試料採取する樹では 704.7 μ Ci/樹であった。

試料の採取 : 散布 0、3、7、14、28 および 137 日後に 3 本の植物(葉、果皮および果肉)と土壌(鉢内の全量)を採取した。

放射能の測定 : 葉、果皮および果肉はドライアイスと共に破碎し、それぞれ自動試料燃焼装置で ¹⁴CO₂とし、Carbosorb に吸収させ、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。土壌はよく攪拌して均一にし、同様に燃焼法で放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

植物中の残留 ; [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート散布後のミカン各部位の放射能の残留濃度を下表に示した。

試料		残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)					
		0日	3日	7日	14日	28日	137日
葉		5.33	5.54	3.37	2.27	1.78	1.371
果実	果皮	0.49	0.63	0.52	0.48	0.49	0.361
	果肉	nd	nd	nd	nd	nd	0.004

nd:検出されず

散布後0から28日の間に葉の放射能はフェンピロキシメート当量として5.33 ppmから1.78 ppmに減少した。果皮では0.49~0.63 ppmの範囲で残留が認められ放射能の減少は僅かであった。果肉の放射能は検出限界以下であった。

137日後(収穫期)における葉、果皮および果肉での残留量は、それぞれフェンピロキシメート当量として1.371、0.361および0.004 ppmであり、果肉に放射能が認められたが検出限界値であった。

土壌中の残留 ; 土壌における残留濃度を下表に示した。

試料	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)					
	0日	3日	7日	14日	28日	137日
土壌	5.50	8.40	7.04	5.91	7.42	4.594

土壌中放射能の濃度は4.594~8.40 ppmの範囲であり、殆ど変化はなかった。

結論

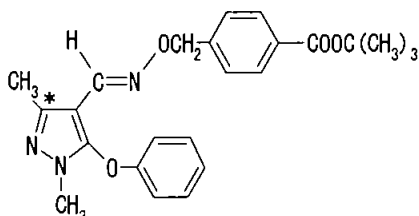
: 屋外のミカンにおいて[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを散布した後の葉の放射能は経時的に減少した。果皮の放射能の減少は緩やかであり、果肉中の放射能は極めて僅かであった。土壌中放射能の濃度は殆ど変化しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いた屋外でのミカンにおける代謝試験
-代謝物の同定および定量-

(資料 No.M-15)

供試標識化合物 :



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 : *tert*-ブチル-(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ-[3-¹⁴C]-ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試植物 : 温州ミカン(*Citrus unshiu*)

方法 :

分析用試料 : 屋外でのミカンにおける代謝試験(資料 No.M-14)において採取した葉および果皮を用いた。果肉の放射能は検出限界と同レベル(0.004 ppm)であったため、代謝物の分析は行わなかった。

放射能の抽出 : 破碎した葉および果皮を で抽出して、濃縮後、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定し、代謝物の分析に供した。残渣は風乾後、その一部を秤り採り、放射能を試料自動燃焼装置で ¹⁴CO₂とし、Oxisorb-CO₂に吸収させ、LSC で測定した。

代謝物の分析 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

結果

放射能の抽出 ; 葉および果皮の抽出性および非抽出性放射能濃度を下表に示した。

試料		残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)					
		0日	3日	7日	14日	28日	137日
葉	抽出性放射能	5.28 (99.1) ^a	4.89 (88.3)	2.58 (76.6)	1.53 (67.4)	1.33 (74.7)	1.05 (76.6)
	非抽出性放射能	0.05 (0.9)	0.65 (11.7)	0.79 (23.4)	0.74 (32.6)	0.45 (25.3)	0.32 (23.4)
	総放射能	5.33	5.54	3.37	2.27	1.78	1.371
果皮	抽出性放射能	0.49 (100)	0.62 (98.4)	0.50 (96.2)	0.46 (95.8)	0.46 (93.9)	0.33 (91.9)
	非抽出性放射能	0.00 (0)	0.01 (1.6)	0.02 (3.8)	0.02 (4.2)	0.03 (6.1)	0.03 (8.1)
	総放射能	0.49	0.63	0.52	0.48	0.49	0.361

a : ()内の値は試料中残留総放射能に対する割合(%)

葉の抽出性放射能の割合は7日後に76.6%まで減少し、非抽出性放射能が増加した。137日後において葉の抽出性放射能はフェンピロキシメート当量で1.05 ppmであり、試料中残留総放射能の76.6%であった。137日後の果皮の抽出性放射能はフェンピロキシメート当量で0.33 ppmであり、残留総放射能の91.9%であった。

代謝物の分析 ; 葉および果皮の抽出物中の代謝物を同定、定量した結果を次頁の表に示した。

葉および果皮におけるフェンピロキシメートの半減期はそれぞれ8.8日および38.4日と算出された。葉および果皮中の主要な代謝物としてZ-異性体(B)と(M)が検出された。葉における代謝物BとMは3日後に最も高い濃度を示し、それぞれ および ppmであった。その後、Bはほぼ一定に、Mは減少していた。その他に10種の代謝物(C、D、G、I、J、L、N、O、T、U)が検出された。137日後のフェンピロキシメートの濃度は葉および果皮においてそれぞれ0.24 および 0.12 ppmであり、総放射能の18 および 33%であった。代謝物B および Mの濃度は葉においてそれぞれ および ppm、果皮においてはそれぞれ および ppmであった。その他の同定された代謝物はいずれも ppm以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

葉の代謝物

代謝物	記号	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)					
		0日	3日	7日	14日	28日	137日
フェンピロキシメート	A	4.88 (92) ^a	3.37 (61)	1.01 (30)	0.56 (25)	0.51 (29)	0.24 (18)
Z-異性体	B						
	C						
	D						
	G						
	I						
	J						
	L						
	M						
	N						
	O						
	T						
	U						
その他							
原点物質							

a : ()内の値は試料中残留総放射能に対する割合(%)(資料中の値から申請者が算出した)

b : 検出されず、<0.06, <0.01: trace

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

果皮の代謝物

代謝物	記号	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)					
		0日	3日	7日	14日	28日	137日
フェンピロキシメート	A	0.44 (90) ^a	0.52 (83)	0.42 (81)	0.32 (67)	0.30 (61)	0.12 (33)
Z-異性体	B						
	C						
	D						
	G						
	I						
	J						
	L						
	M						
	N						
	O						
	T						
	U						
その他							
原点物質							

a : ()内の値は試料中総放射能に対する割合(%)(資料中の値から申請者が算出した)

b : 検出されず、<0.02, <0.01: trace

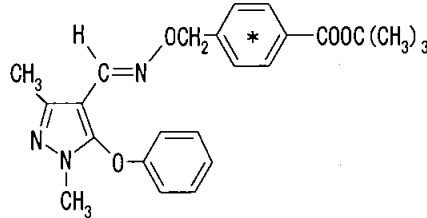
結論 : 屋外のミカンに散布された[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートは代謝分解され、経時的に減少した。葉および果皮でのフェンピロキシメートの半減期はそれぞれ 8.8 および 38.4 日であった。主な代謝物は、Z-異性体(B)と (M)であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いたミカンにおける代謝試験

(資料 No.M-16)

供試標識化合物 :



[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-[ベンゼン環-¹⁴C]-トルアート (以下[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試植物 :

ミカン(*Citrus unshiu*)

方法 :

処理および栽培; 植木鉢に植えられた3年生のミカンに[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートの乳化液の希釈液(50 ppm)を20 mL/樹の割合で散布し、太陽光下(網室)で98日間栽培した。処理放射能は、0、3、7、14および28日後に試料採取する樹で10 μ Ci/樹、98日後に試料採取する木では35 μ Ci/樹であった。

試料の採取 ; 散布0、3、7、14、28日後に各2本および98日後に3本の植物(葉、果皮および果肉)を採取した。

放射能の測定および抽出;

果肉は細断し、その一部を秤り採り、自動試料燃焼装置で¹⁴CO₂とし、Oxisorb-CO₂に吸収させ、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。細断した葉および果皮は で抽出し、濃縮後、LSCによる放射能の測定および代謝物の分析に供した。残渣は風乾後、その一部を秤り採り、放射能を燃焼法で¹⁴CO₂とし、LSCで放射能を測定した。

代謝物の分析 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果 :

放射能の抽出 : 葉、果皮および果肉中の放射能とその抽出結果を下表に示した。

試料		残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)					
		0日	3日	7日	14日	28日	98日
葉	抽出性放射能	9.77 (100) ^a	9.11 (99)	6.30 (98)	4.08 (96)	2.32 (94)	0.62 (72)
	非抽出性放射能	0.03 (<1)	0.06 (1)	0.10 (2)	0.15 (4)	0.15 (6)	0.24 (28)
	総放射能	9.80	9.17	6.40	4.23	2.47	0.86
果皮	抽出性放射能	1.12 (99)	1.24 (99)	0.98 (96)	1.05 (94)	0.76 (87)	0.17 (81)
	非抽出性放射能	0.01 (1)	0.01 (1)	0.04 (4)	0.08 (6)	0.11 (13)	0.04 (19)
	総放射能	1.13	1.25	1.02	1.13	0.87	0.21
果肉中総放射能		nd	nd	nd	nd	nd	nd

a : ()内の値は総放射能に対する割合(%), nd : 検出されず

散布後 28 日の葉中の残留濃度は、フェンピロキシメート当量として 2.47 ppm へ減少した。果皮では 0.87~1.25 ppm の範囲で残留が認められた。果肉では検出限界以下であった。98 日後における葉および果皮での放射能の残留濃度は、それぞれフェンピロキシメート当量として 0.86 および 0.21 ppm であり、果肉に放射能は認められなかった。葉および果皮の抽出性放射能は経時的に減少し、試料中残留総放射能に対する割合は、98 日後でそれぞれ 72 および 81%であった。

代謝物の分析 : 葉および果皮の

抽出物中の代謝物を定量した結果を次表

に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物	記号	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)						
		葉						果皮
		0日	3日	7日	14日	28日	98日	98日
フェンピロキシメート	A	9.75 (99) ^a	6.40 (70)	3.09 (48)	1.75 (41)	1.07 (43)	0.21 (24)	0.09 (43)
Z-異性体	B							
	C							
	D							
	M							
	P							
	Q							
	R							
	S							
	T							
	U							
その他								
原点物質								

a : ()内の値は試料中残留総放射能に対する割合(%) (申請者注:資料中の値から申請者が算出した)

nd :検出されず、<0.01 :trace

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

また果皮におけるフェンピロキシメート、Z-異性体(B)、(M)および(R)の、散布 28 日後までの推移を下表に示した。

代謝物	記号	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)			
		0 日	7日	14 日	28 日
フェンピロキシメート	A	1.12 (99) ^a	0.81 (79)	0.83 (73)	0.53 (61)
Z-異性体	B				
	M				
	R				

a : ()内の値は試料中残留総放射能に対する割合(%) (資料中の値から申請者が算出した)

nd: 検出されず

葉におけるフェンピロキシメートは、散布後 28 日まで半減期 9.1 日で減少した。98 日後のフェンピロキシメートの濃度は、葉および果皮においてそれぞれ 0.21 および 0.09 ppm であり、総放射能の 24 および 43%であった。葉および果皮中の主要な代謝物として B および M が検出された。98 日後における残留濃度は葉でそれぞれ および ppm、果皮で および ppm であった。葉では R も多く検出されたが、98 日後には検出限界以下となった。その他の代謝物はいずれも ppm 以下であった。

結論

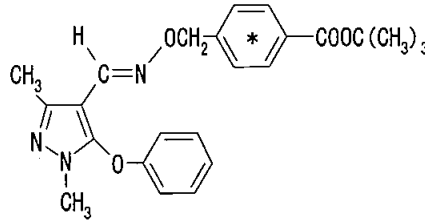
: 屋外のミカンにおいて、[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートは葉での半減期が 9.1 日で代謝分解された。主な代謝物は Z-異性体(B)と (M)であった。果肉への放射能の移行は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

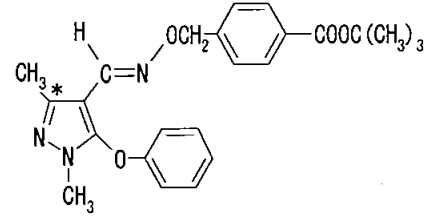
6) [ベンジル-¹⁴C]および[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを用いた茶における代謝試験

(資料 No.M-17)

供試標識化合物 :



[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート



[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート

*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-[ベンゼン環-¹⁴C]-トルアート (以下[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート)

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ-[3-¹⁴C]-ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試植物 : 茶(*Thea sinensis* L, cultivar, yabukita)

方法 :

処理および栽培: 植木鉢に植えられた3年生の茶樹に[ベンジル-¹⁴C]あるいは[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートの乳化液の希釈液(50 ppm)を20 mL/樹の割合で散布し、ガラス温室内で3日間、続いて太陽光下(網室)で栽培した。

試料の採取 : 散布0、3、7、14 および28日後に各2本の植物の葉を全て採取した。

放射能の抽出および測定:

採取した葉を細断後、で抽出し濃縮後、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定し、代謝物の分析に供した。残渣の放射能は自動試料燃焼装置で¹⁴CO₂とし、Oxisorb-CO₂に吸収させ、LSCで測定した。

代謝物の分析 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

a) [ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートの代謝

放射能の抽出 ; 残留放射能の推移および放射能の抽出の結果を下表に示した。

処理直後の残留総放射能濃度はフェンピロキシメート当量として 16.61 ppm であり、28 日後では 1.96 ppm に減少した。抽出性放射能は、28 日後には総放射能の 81% であった。

試料	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)				
	0日	3日	7日	14日	28日
抽出性放射能	16.58 (100) ^a	11.95 (99)	7.96 (97)	3.86 (93)	1.58 (81)
非抽出性放射能	0.03 (<1)	0.11 (1)	0.23 (3)	0.29 (7)	0.38 (19)
総放射能	16.61	12.06	8.19	4.15	1.96

a : ()内の値は試料中残留総放射能に対する割合(%)

代謝物の分析 ; 葉の抽出物中の代謝物を同定、定量した結果を次表に示した。

葉のフェンピロキシメートは、半減期 5.7 日で減少し、28 日後の濃度は 0.44 ppm であった。主要な代謝物として Z-異性体(B)と (M)が検出され、散布 3 日後に最も多かったが、その後減少し、28 日後の濃度はそれぞれ および ppm(それぞれ試料中総放射能の および %)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日本農薬株式会社にある。

代謝物	記号	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)				
		0日	3日	7日	14日	28日
フェンピロキシメート	A	16.36 (98) ^a	6.24 (52)	3.81 (47)	1.64 (40)	0.44 (22)
Z-異性体	B					
	C					
	D					
	M					
	P					
	Q					
	R					
	S					
	T					
	U					
未同定代謝物 P-1						
その他						
原点物質						

a : ()内の値は試料中残留総放射能に対する割合(%) (資料中の値から申請者が算出した)

nd: 検出されず、<0.01:trace

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

b) [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートの代謝

放射能の抽出 ; 残留放射能の推移および放射能の抽出の結果を下表に示した。

処理直後の残留総放射能濃度は、フェンピロキシメート当量として 13.44 ppm であったが 28 日後では 2.75 ppm に減少した。抽出性放射能は、28 日後には総放射能の 85%に減少した。

試 料	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)				
	0 日	3 日	7 日	14 日	28 日
抽出性放射能	13.40 (100) ^a	9.57 (98)	8.42 (93)	3.79 (88)	2.34 (85)
非抽出性放射能	0.04 (<1)	0.23 (2)	0.65 (7)	0.50 (12)	0.41 (15)
総放射能	13.44	9.80	9.07	4.29	2.75

a : ()内は残留総放射能に対する割合(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物の分析 ; 茶の抽出物中の代謝物を同定、定量した結果を下表に示した。

代謝物	記号	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)				
		0日	3日	7日	14日	28日
フェンピロキシメート	A	13.10 (98) ^a	4.17 (43)	3.29 (36)	1.12 (26)	0.53 (19)
Z-異性体	B					
	C					
	D					
	G					
	I					
	J					
	L					
	M					
	N					
	O					
	T					
	U					
未同定代謝物 P-i						
その他						
原点物質						

a : ()内の値は試料中残留総放射能に対する割合(%) (資料中の値から申請者が算出した)

nd: 検出されず、<0.01:trace

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

散布直後および 28 日後のフェンピロキシメートの濃度は葉においてそれぞれ 13.10 および 0.53 ppm であり、28 日後の濃度は残留放射能の 19%であった。フェンピロキシメートの半減期は 6.6 日であった。主要な代謝物として Z-異性体(B)と (M)が検出された。

それぞれ および ppm(それぞれ試料中総放射能の および %)であった。また、C、D および G がそれぞれ および ppm 検出された。

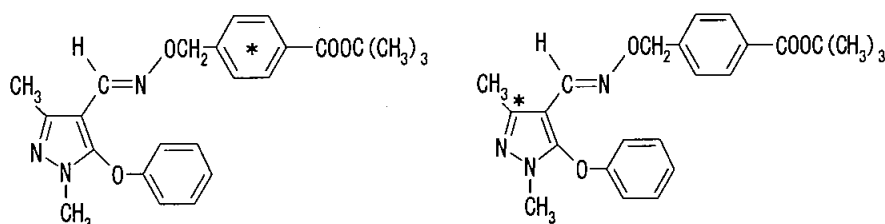
結論

: 屋外の茶樹に散布した[¹⁴C]フェンピロキシメートは速やかに代謝分解し、[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートの半減期は 5.7 日、[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートの半減期は 6.6 日であった。主な代謝物は Z-異性体(B)と (M)であり、その他 11 種の代謝物が同定された。

7) キュウリおよびミカンにおける吸収移行性

(資料 No.M-18)

供試標識化合物 :



[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート
*:¹⁴C 標識位置

化学名 :

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-[ベンゼン環-¹⁴C]-トルアート (以下[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート)

tert-ブチル=(*E*)- α -(1,3-ジメチル-5-フェノキシ-[3-¹⁴C]-ピラゾール-4-イルメチレンアミノオキシ)-*p*-トルアート (以下[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート)

供試植物 : キュウリ(*Cucumis sativus* L.cultivar,Suyo)、ミカン(*Citrus unshiu*)

方法 :

a) キュウリの根部処理(水耕法)

処理および栽培: 2~3葉期のキュウリの根部を[¹⁴C]フェンピロキシメートを加えた Half Hoagland 氏水耕液 100 mL に浸漬した。添加放射能は[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートでは 0.12 μ Ci(2.2 μ g)、[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートでは 0.063 μ Ci(2.5 μ g)とした。

試料の採取 : 処理 1 時間後、1、3、7 および 14 日後に植物を採取し、地上部と根部に分け、水耕液と共に放射能の測定に用いた。植物体を採取し、オートラジオグラムを作製した。

放射能の抽出および測定:

キュウリの根部および地上部をそれぞれ細断し、抽出し、濃縮後、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。残渣の放射能は、自動試料燃焼装置で ¹⁴CO₂ とし、Oxisorb-CO₂ に吸収させ、LSC で測定した。水耕液の放射能は、抽出し、さらに pH 2 で抽出した。この抽出液を合わせ濃縮後、放射能を LSC で測定した。水層の放射能は、その一部を取り LSC で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物の分析 ;

b) キュウリの茎葉塗布

処理および栽培 ; 2~3 葉期のキュウリに ^{14}C フェンピロキシメートをアセトンに溶解し塗布した。塗布部位は、葉面塗布では第2葉中央大脈付近、茎部塗布では地際部から2~4cmの範囲とした。塗布量は $2\mu\text{g}$ とし、塗布放射エネルギーは[ピラゾール- ^{14}C]フェンピロキシメートでは $0.092\mu\text{Ci}$ 、[ベンジル- ^{14}C]フェンピロキシメートでは $0.049\mu\text{Ci}$ とした。

試料の採取 ; ^{14}C フェンピロキシメートを塗布1時間後、1、3、7および14日後に植物を採取した。放射能測定のために、処理部、その他の茎葉部および根部に分けた。[ピラゾール- ^{14}C]フェンピロキシメートの場合はオートラジオグラフィーのための植物体標本作製した。

オートラジオグラフィー ;

植物体標本を ^3H 用フィルムに密着させ、約2週間、感光させた後、現像定着させた。

放射能の抽出 ; 根、地上部(塗布部およびその他の茎葉)をそれぞれ細断し、放射能を抽出し、濃縮後、代謝物の分析に用いた。

代謝物の分析 ;

c) ミカンの茎部塗布

処理および栽培 ; 3年生のミカンの葉或いは枝に[ピラゾール- ^{14}C]フェンピロキシメートを塗布した。塗布量は $2\mu\text{g}$ とし、塗布放射エネルギーは $0.092\mu\text{Ci}$ とした。

試料の採取 ; 処理7および28日後に植物体を採取した。オートラジオグラフィーのために植物体標本作製した。

オートラジオグラフィー ;

植物体標本を ^3H 用フィルムに密着させ、約2週間感光させた後、フィルムを現像定着した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

a) キュウリの根部処理(水耕法)

オートラジオグラフィー；

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートの処理 1 時間後には、黒化は根部にのみ認められ、1 日および 3 日後においては下位の茎部にかすかな黒化が認められた。7 日後には第 1 および第 2 葉の葉柄および葉脈に弱い黒化が観察され、14 日後には植物体全体に弱い黒化が観察された。

放射能の分布 ; キュウリにおける放射能の分布を下表に示した。

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート処理では、根部に処理 1 時間後では 33.2%、1 日後に 58.6%の放射能が分布した。茎葉部には 3 日後まで放射能は検出されず、7 日後に 0.1%、14 日後に 0.8%検出された。[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート処理でも同様に分布し、7 日後に、茎葉部に 0.2%の放射能が検出された。この様に放射能の根からの吸収移行は 7~14 日後に僅かに認められた。

試料		放射能[添加放射能に対する割合(%)]								
		[ピラゾール- ¹⁴ C]						[ベンジル- ¹⁴ C]		
		処理前	1時間	1日	3日	7日	14日	処理前	1時間	7日
根	抽出性放射能	—	32.9	58.3	75.6	62.1	65.6	—	12.1	56.9
	非抽出性放射能	—	0.3	0.3	0.7	1.5	2.7	—	0.4	1.4
	総放射能 ^a	—	33.2	58.6	76.3	63.16	68.3	—	12.5	58.3
茎葉	抽出性放射能	—	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.5	—	<0.1	<0.1
	非抽出性放射能	—	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.3	—	<0.1	0.2
	総放射能 ^a	—	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.8	—	<0.1	0.2
水耕液中放射能		100.0	49.9	29.1	14.9	23.2	24.8	100.0	82.1	23.2
総放射能		100.0	83.2	87.7	91.2	86.9	93.9	100.0	94.6	81.7

a: 資料の値から申請者が算出

—: 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物の分析 ; キュウリ根部の代謝物を TLC/ARG により同定し、下表に示した。

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメート処理後のキュウリ根部のフェンピロキシメート濃度は処理 3 日後まで増加し、その後減少し 14 日後には 0.66 ppm となった。根部に検出された主な代謝物は B で、14 日後には ppm 検出された。14 日後の水耕液中には、フェンピロキシメートが 0.004 ppm、B が ppm 検出された。

[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート処理後の根部のフェンピロキシメート濃度は処理 7 日後で 0.96 ppm であった。主な代謝物 B は 7 日後に ppm であり、その他に R が検出された。

代謝物	記号	残留濃度(フェンピロキシメート当量 ppm)						
		[ピラゾール- ¹⁴ C]					[ベンジル- ¹⁴ C]	
		1時間	1日	3日	7日	14日	1時間	7日
フェンピロキシメート	A	0.59 (99.1) ^a	1.32 (98.5)	1.42 (98.3)	0.71 (92.1)	0.66 (88.1)	0.39 (96.0)	0.96 (92.8)
Z-異性体	B							
	D							
	G							
	I							
	M							
	R							
	U							
その他								
原点物質								

a : ()内の値は試料中残留総放射能に対する割合(%) (資料中の値から申請者が算出した)

nd: 検出されず、<0.001:trace、- : 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

b) キュウリの茎葉塗布

オートラジオグラフィー；

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートの葉面塗布1および3日後では、塗布部位およびその先端の葉脈に弱い黒化がみられた。14日後には塗布部から葉の先端にかけての葉脈に弱い黒化がみられた。しかし塗布葉以外の茎葉部および根部には黒化は認められなかった。

茎部塗布では1日後では塗布部位にのみ黒化が認められた。3および7日後には塗布した部位の上部の茎、第1葉と第2葉の葉柄部分および新しく展開している葉にも弱い黒化がみられた。14日後には黒化が明瞭となり、植物体全体にも弱い黒化が観察された。

代謝物の同定： [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートを塗布した葉の放射能を抽出した結果、7および14日後で塗布量の69および72%が回収されたTLC/ARGでフェンピロキシメートと9種の代謝物が同定された。

[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメート塗布7および14日後の葉からは、それぞれ塗布量の75および65%抽出され、TLC/ARGにより、フェンピロキシメート、B、C、D、M、およびRが検出された。いずれの標識体においても主な代謝物はBおよびMであった。

c) ミカンでの茎葉塗布

オートラジオグラフィー；

[ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートの塗布7および28日後に、放射能による黒化は塗布部位にのみ認められ、その他の部位には検出されなかった。

結論： [ピラゾール-¹⁴C]フェンピロキシメートおよび[ベンジル-¹⁴C]フェンピロキシメートを用い、水耕法および茎葉塗布法で、植物での吸収移行性を調べた。キュウリおよびミカンにおいて、処理部位に放射能の大部分が存在し、フェンピロキシメートの吸収移行性は起こらないと考えられた。キュウリでの主代謝物はBおよびMであり、その他に9種の代謝物が同定された。