

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) 動物代謝に関する試験

1) ラットにおける単回経口投与代謝試験(血液中濃度推移)

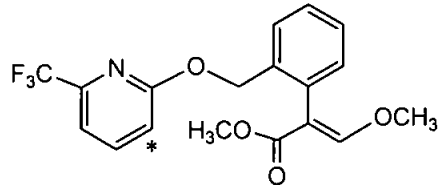
(資料 M-1)

試験機関:

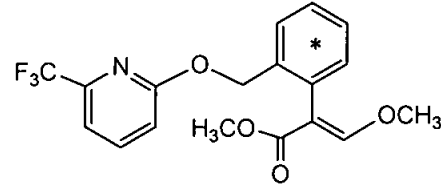
[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

供試標識化合物 :



[ピリジル環-3-¹⁴C]ピコキシストロビン



[フェニル環-(U)-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 : メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-[3-¹⁴C]-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-PY]ピコキシストロビン)

メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[(U)-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の選択理由:

供試動物 : Sprague-Dawley 系[CrI:CD(SD)]ラット(8 週齢以上)、体重; 雄 252~320 g、
雌; 188~220 g

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。

方法

投与及びサンプリング ; [^{14}C -PY]あるいは[^{14}C -U-PH]ピコキシストロピンを所定量の非標識ピコキシストロピンで希釈、ポリエチレングリコール 400 に懸濁させた。得られた懸濁液を一夜絶食した 1 群雌雄各 4 匹のラットにそれぞれ 10 あるいは 100 mg/kg の用量 (5.92 MBq/kg bw) で強制経口投与した。投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に、頸静脈より血液を採取し、遠心分離により、血漿及び血球を得た。血漿は直接、血球はサンプルオキシダイザーにより燃焼後、液体シンチレーションカウンターによる放射能濃度測定に供した。

【用量設定根拠】

結果

[^{14}C -PY]あるいは[^{14}C -U-PH]ピコキシストロピン単回経口投与後の血漿中及び血球中放射能濃度推移を表 M-1-1、M-1-2 及び図 M-1-1、M-1-2 に示す。表 M-1-1、M-1-2 にはあわせて個別動物ごとの血漿中放射能濃度結果より算出した薬物動学的 (体内動態) パラメーターを示す。また、血漿中放射能濃度の 2 標識体の平均値結果より算出した薬物動学的パラメーターを表 M-1-3 に示す。分布試験 (資料 M-2) の臓器・組織の T_{max} 相当時間 (最高血中濃度到達時間) 及び減衰中の採取時点 ($T_{\text{Cmax}/2}$) は平均値結果より算出したパラメーターより決定した。

動物の性、投与量、標識体の別に関わらず、血漿中濃度及び血球中濃度とも投与後 0.25 - 1 時間に高濃度に達し、その後一旦減衰した。その後、血漿中濃度及び血球中濃度は再度上昇に転じ、あるいは減衰が鈍化し、多くの場合、投与後 12 - 24 時間に最高濃度に達し、その後は単調に減衰した。この 2 峰性の推移は本化合物が一旦吸収、胆汁排泄された後に、再吸収され腸-肝循環することを示唆している。第 2 相の血漿中減衰半減期 (投与後 24 ~ 168 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。

間の推移から算出)は 26.6 - 39.6 時間と比較的緩やかであったが、これも腸-肝循環の影響を受けているためであると考えられた。

血漿中最高濃度、AUC 等の用量間比較から、高用量では吸収が低下し、代謝が飽和しているものと推察された。

表 M-1-1: [¹⁴C-PY]ピコキシストロピン単回経口投与後の血中放射能濃度推移

投与後時間 (時間)	血漿及び血球中放射能濃度 (µg eq./g)							
	雄				雌			
	10 mg/kg		100 mg/kg		10 mg/kg		100 mg/kg	
	血漿	血球	血漿	血球	血漿	血球	血漿	血球
0.25	1.648	0.639	7.106	2.869	3.249	1.191	5.880	2.129
0.5	2.319	0.671	9.108	2.276	4.346	1.472	8.886	3.468
1	2.927	0.987	3.967	1.697	4.361	1.987	7.340	2.875
2	2.478	0.880	2.906	1.537	2.633	1.069	5.423	2.452
4	1.720	0.653	3.891	1.699	2.118	0.937	5.256	2.214
8	1.835	0.686	6.894	2.978	1.702	0.699	6.097	2.871
12	1.963	0.732	8.966	3.740	1.616	0.760	8.536	3.795
24	1.532	0.576	10.679	4.557	1.333	0.593	8.574	4.033
48	0.794	0.298	4.255	2.184	0.436	0.256	3.669	2.163
72	0.310	0.161	2.097	1.377	0.260	0.182	1.602	1.425
96	0.169	0.112	1.799	1.241	0.206	0.135	1.532	1.191
120	0.121	0.093	0.922	0.879	0.100	0.101	0.442	0.795
144	0.064	0.073	0.701	0.749	0.057	0.079	0.260	0.663
168	0.060	0.067	0.518	0.685	0.041	0.079	0.191	0.566
T _{max} (hr)	3.0		12.2		0.6		12.2	
C _{max} (µg eq./g)	3.4		14.8		4.5		11.4	
T _{1/2} (hr) 24-168hr ^A	29.9		34.0		28.8		27.0	
AUC _{0-∞} (µg eq.·hr/g)	101.8		579.3		86.7		453.4	

斜線は算出せず
A: 申請者が算出。

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 M-1-2: [¹⁴C-U-PH]ピコキシストロピン単回経口投与後の血中放射能濃度推移

投与後時間 (時間)	血漿及び血球中放射能濃度 (µg eq./g)							
	雄				雌			
	10 mg/kg		100 mg/kg		10 mg/kg		100 mg/kg	
	血漿	血球	血漿	血球	血漿	血球	血漿	血球
0.25	3.130	1.241	5.347	2.311	1.853	0.494	11.053	3.608
0.5	4.109	1.584	5.391	2.255	1.394	0.524	11.022	3.618
1	2.447	1.456	6.435	3.152	2.163	0.755	9.296	3.312
2	2.501	1.056	4.523	2.231	1.382	0.544	8.037	2.854
4	2.568	1.408	4.576	2.175	1.983	0.753	5.946	2.336
8	1.305	0.771	8.028	3.802	2.315	1.068	10.116	4.056
12	2.106	0.922	9.855	4.592	2.346	0.965	12.436	4.941
24	1.408	0.707	10.842	5.272	1.415	0.902	14.280	6.080
48	0.592	0.403	4.847	2.903	0.368	0.252	5.301	3.151
72	0.401	0.384	2.220	2.124	0.160	0.179	2.563	2.004
96	0.285	0.167	1.539	1.627	0.137	0.193	1.379	1.343
120	0.196	0.079	0.752	1.335	0.074	0.204	0.546	1.117
144	0.119	0.153	0.469	1.199	0.048	0.165	0.322	0.943
168	0.111	0.151	0.529	1.064	0.042	0.087	0.459	0.856
T _{max} (hr)	2.2		12.3		7.1		9.3	
C _{max} (µg eq./g)	4.8		12.4		2.8		18.2	
T _{1/2} (hr) 24-168hr [^]	39.6		31.8		29.5		26.6	
AUC _{0-∞} (µg eq.·hr/g)	110.2		605.0		85.9		709.6	

斜線は算出せず

[^]: 申請者が算出。

表 M-1-3: 血漿中放射能濃度結果(2 標識体の平均値結果)より算出した薬物動力的パラメーター

	雄		雌	
	10 mg/kg	100 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg
C_{max} ($\mu\text{g eq./g}$)	3.21	10.76	2.07	11.83
$C_{max}/2$ ($\mu\text{g eq./g}$)	1.61	5.38	1.04	5.92
T_{max} (hr)	0.5	24	1	24
$T_{C_{max}/2}$ (hr)	20.8	44.6	24.6	43.6

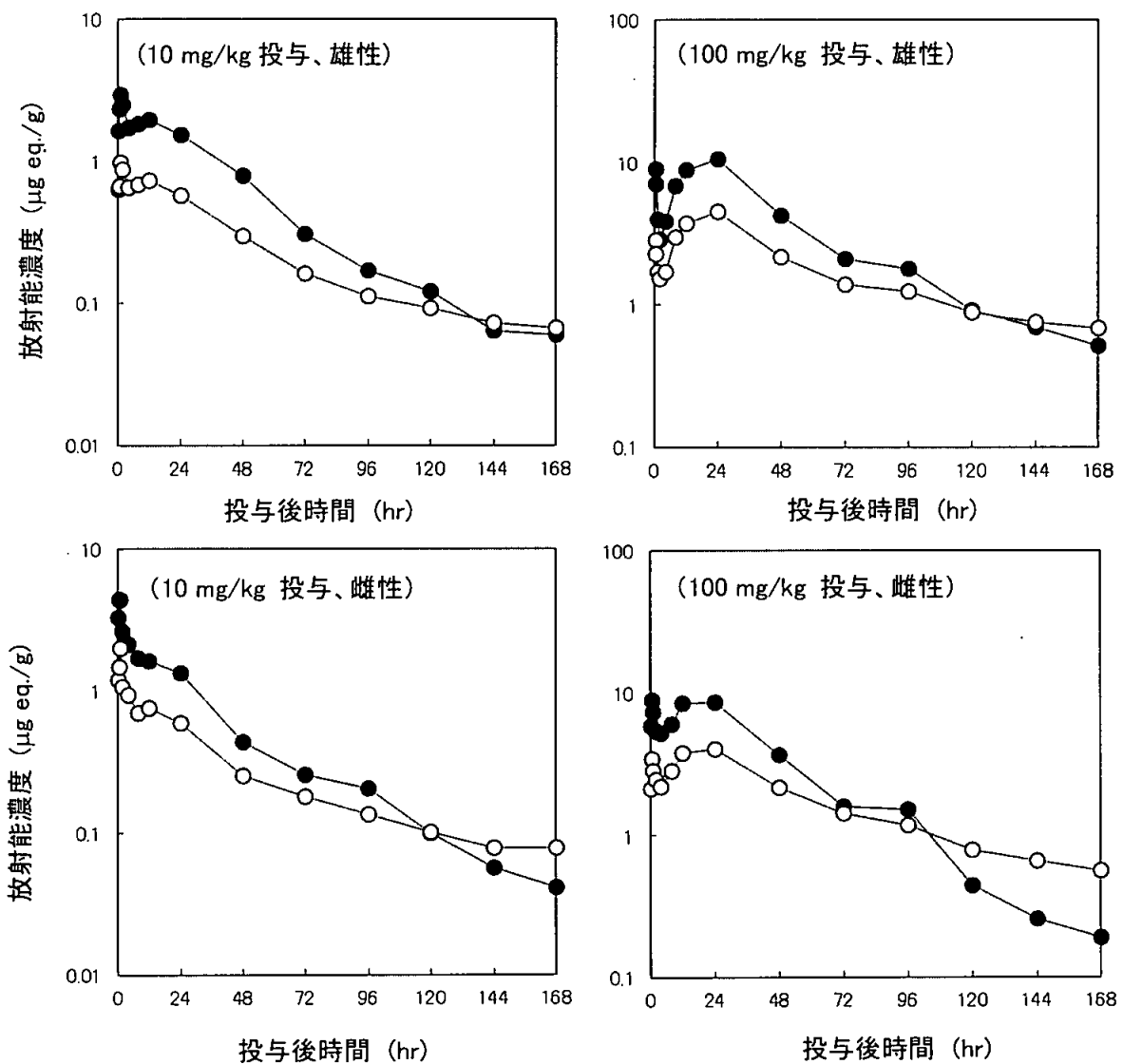


図 M-1-1: $[^{14}\text{C-PY}]$ ピコキシストロビン単回経口投与後の血中放射能濃度推移

-●-: 血漿中放射能濃度、-○-: 血球中放射能濃度

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。

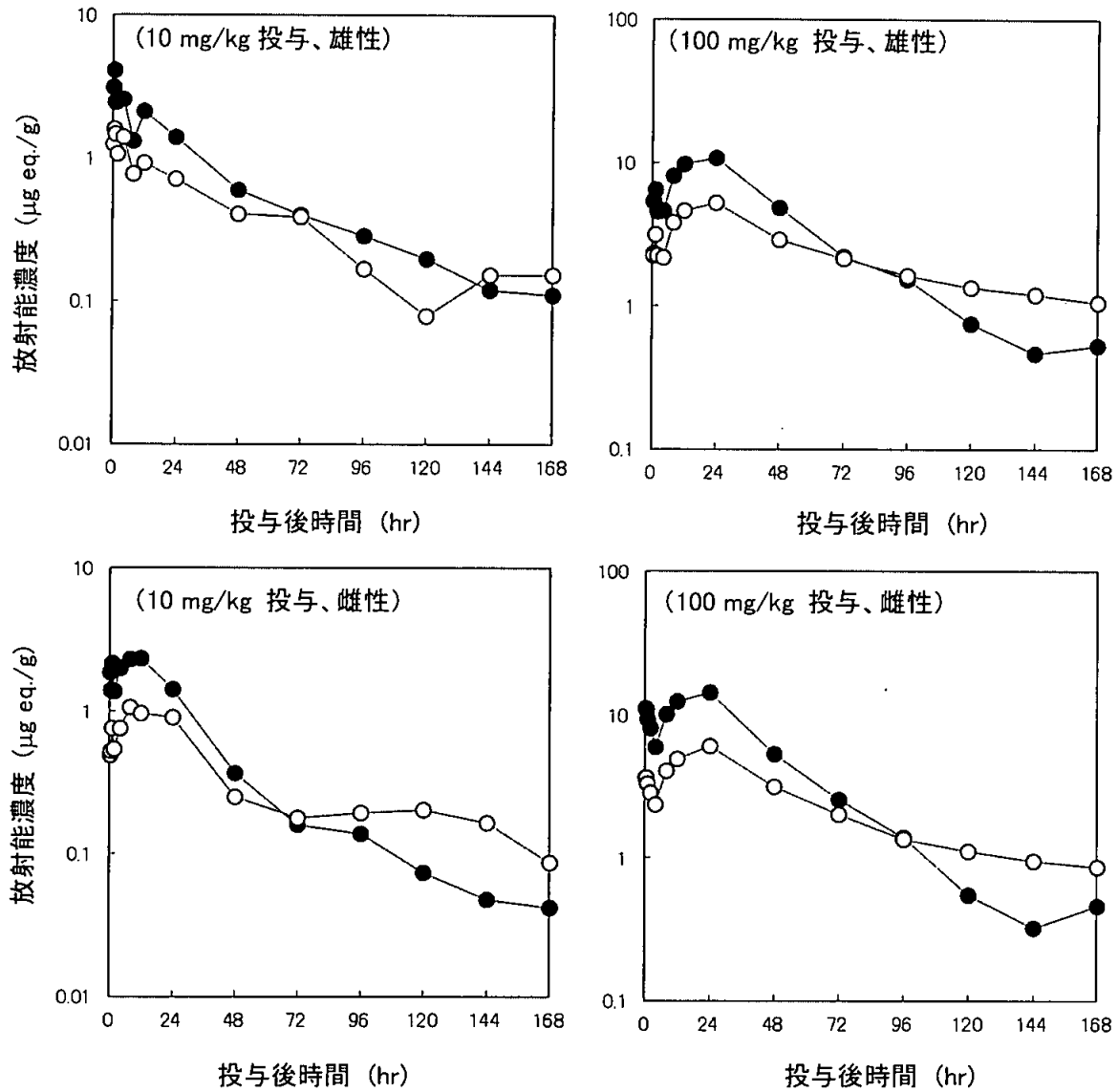


図 M-1-2: $[^{14}\text{C-U-PH}]$ ピコキシストロビン単回経口投与後の血中放射能濃度推移

—●—: 血漿中放射能濃度、—○—: 血球中放射能濃度

以上の結果から、ラットに経口投与されたピコキシストロビンは、比較的速やかに吸収され、血漿中濃度及び血球中濃度とも2峰性の推移を示し、本化合物は腸-肝循環することが示唆された。

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業株式会社にある。

2) ラットにおける単回経口投与代謝試験(排泄及び分布)

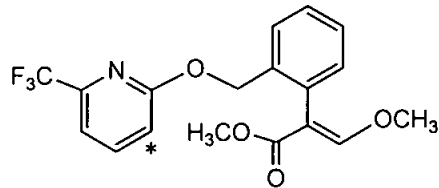
(資料 M-2)

試験機関:

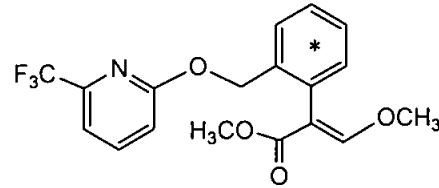
[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

供試標識化合物 :



[ピリジル環-3-¹⁴C]ピコキシストロビン



[フェニル環-(U)-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 ; メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-[3-¹⁴C]-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-PY]ピコキシストロビン)

メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[(U)-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

標識位置の選択理由;

供試動物 ; Sprague-Dawley 系[CrI:CD(SD)]ラット、体重; 雄 231~281 g、雌;162~199 g

方法 ;

投与 ; [¹⁴C-PY]と[¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビンの 1:1 混合物(放射能量として)を非標識ピコキシストロビンで希釈し、ポリエチレングリコール 400 に懸濁させた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

得られた懸濁液を1群雌雄各4匹のラットにそれぞれ10 mg/kg(低用量)あるいは100 mg/kg(高用量)で強制経口投与した。試験群の構成及び各群における検討項目の概要を以下に示す。

用量 (mg/kg)	動物数	検討 項目	採取 試料	試料採取時間 (投与後時間)
10	雌雄各4匹	分布	臓器・組織	1 ^A 、24 ^A 、120
100	雌雄各4匹	分布	臓器・組織	24 ^A 、48 ^A 、120
10	雌雄各4匹	排泄	尿 糞	6、12、24、48、72、96、120 6、12、24、48、72、96、120
100	雌雄各4匹	排泄	尿 糞	6、12、24、48、72、96、120 6、12、24、48、72、96、120

^A: 臓器・組織の T_{max} 相当時間(最高血中濃度到達時間)及び減衰中の1時点の採取時点は、資料 M-1 の表 M-1-3 に示した薬物動学的パラメーターより決定。

分布 : 1群雌雄4匹のラットに10 mg/kg あるいは100 mg/kg の用量で投与した。血中濃度推移試験(資料 M-1)にて得られた T_{max} (最高血中濃度到達時間)相当時間、減衰中の1時点($T_{C_{max}/2}$)及び排泄試験終了時点、すなわち、投与後1時間(T_{max})、24時間及び120時間(10 mg/kg)、ならびに投与後24時間(T_{max})、48時間及び120時間(100 mg/kg)にラットを屠殺し下記の臓器・組織を採取した。得られた臓器・組織及び屠体は均質化し、一部をサンプルオキシダイザーによる燃焼後、液体シンチレーションカウンター(LSC)による放射能測定に供した。

皮膚、血液(血漿、血球)、骨髓、脳、脂肪、心、肺、脾、肝、腎、消化管、消化管内容物、下垂体、甲状腺、胸腺、卵巣、精巣、睪、副腎、子宮、筋肉、膀胱、骨、屠体

排泄 : 1群雌雄4匹のラットに10 mg/kg あるいは100 mg/kg の用量で投与した。尿及び糞を投与後6及び12時間、それ以降、投与後120時間まで24時間毎に採取した。最終サンプリング後にはケージ内に残存する飼料を回収し、また、ケージを界面活性剤/蒸留水(50/50 v/v)、蒸留水、アセトンで洗浄しケージ洗浄液を得た。尿及びケージ洗浄液は直接、糞及び残存飼料は蒸留水で均質化し一部をサンプルオキシダイザーによる燃焼後、液体シンチレーションカウンター(LSC)による放射能測定に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

排泄

;表 M-2-1 に経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を示す。
いずれの性、投与量の組み合わせにおいても、投与放射能はほぼ定量的に回収された。尿及び糞中への排泄は投与後 120 時間で、それぞれ投与放射能の 21.29~41.04%及び 40.03~58.95%であった。

表 M-2-1: 単回経口投与後の放射能の排泄

投与後時間 (時間)	累積排泄率(投与放射能量に対する割合%)							
	雄				雌			
	10 mg/kg		100 mg/kg		10 mg/kg		100 mg/kg	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-6	10.68	0.039	2.24	0.65	9.26	0.019	3.89	1.03
0-12	18.44	7.31	5.57	1.43	19.68	2.33	9.10	1.29
0-24	25.87	31.34	10.21	11.36	30.67	22.96	23.49	10.21
0-48	30.99	45.82	18.09	38.23	36.74	40.83	35.52	27.61
0-72	32.54	50.27	19.93	52.99	38.42	46.56	38.92	36.82
0-96	33.19	52.52	20.85	56.77	39.21	48.38	40.38	38.91
0-120	33.53	53.26	21.29	58.95	39.62	49.42	41.04	40.03
ケージ洗浄 ^A	3.33		7.48		1.97		9.10	
飼料中残留 ^A	1.49		1.62		1.38		0.67	
組織 ^A +屠体 ^A	1.69		4.25		1.84		2.01	
総回収率	93.3		93.6		94.2		92.8	

^A: 投与後 120 時間に採取。

分布

;投与後 1、24、120 時間(低用量群)、及び 24、48、120 時間(高用量群)における主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-2-2 及び M-2-3 に示した。
放射能の臓器・組織分布に性差、用量間差はなく、投与後初期には、ほとんどが消化管内容物に、つづいて消化管及び肝に分布した。
臓器・組織中放射能濃度(投与放射能に対する割合)は、低用量群では 65.9~70.1% (T_{max} 、1 時間)から 1.7~1.9%(120 時間)、高用量群では 48.1~52.1% (T_{max} 、24 時間)から 2.0~4.2%(120 時間)に減衰し、ピコキシストロピン及びその代謝物の蓄積性は低いものと考えられた。

以上の結果、ラットに経口投与されたピコキシストロピンは、120 時間後にはほぼ定量的に排泄された。臓器・組織分布に性差はなく、ほとんどが消化管内容物に、つづいて消化管及び肝に分布した。

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。

表 M-2-2: 雄性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度 (µg eq./g)					
	雄					
	10 mg/kg			100 mg/kg		
	1 hr	24 hr	120 hr	24 hr	48 hr	120 hr
屠体	1.289 [9.821]	0.277 [2.183]	0.035 [0.314]	2.975 [2.226]	1.392 [1.107]	0.339 [0.308]
皮膚	0.603 [1.1469]	0.220 [0.4624]	0.041 [0.0943]	2.235 [0.4643]	1.499 [0.3283]	0.377 [0.0897]
血液	1.479 [1.0953]	0.539 [0.4409]	0.113 [0.1009]	5.274 [0.4268]	3.240 [0.2765]	0.906 [0.0838]
血漿	2.572	0.868	0.097	7.913	4.171	0.820
血球	0.834	0.357	0.129	3.886	2.385	1.009
骨髓	0.487 [0.1121]	0.162 [0.0411]	0.024 [0.0066]	1.716 [0.0432]	0.794 [0.0210]	0.183 [0.0053]
脳	0.233 [0.0182]	0.053 [0.0039]	0.010 [0.0007]	0.691 [0.0057]	0.282 [0.0023]	0.083 [0.0007]
脂肪	0.748 [0.5252]	0.350 [0.2702]	0.048 [0.0405]	4.737 [0.3631]	1.549 [0.1249]	0.336 [0.0294]
心	1.079 [0.0492]	0.296 [0.0122]	0.047 [0.0021]	3.013 [0.0125]	1.597 [0.0073]	0.410 [0.0019]
肺	1.474 [0.0790]	0.326 [0.0172]	0.055 [0.0032]	3.399 [0.0203]	1.872 [0.0125]	0.454 [0.0029]
脾	0.730 [0.0140]	0.143 [0.0027]	0.035 [0.0009]	1.497 [0.0030]	0.846 [0.0017]	0.258 [0.0006]
肝	12.098 [4.3255]	3.504 [1.8630]	0.484 [0.2649]	26.301 [1.3445]	14.809 [0.9313]	4.071 [0.2622]
腎	2.836 [0.2567]	0.914 [0.0818]	0.189 [0.0182]	8.561 [0.0734]	5.146 [0.0498]	1.267 [0.0130]
消化管	48.944 [11.062]	5.813 [1.320]	0.203 [0.049]	62.697 [1.5903]	24.394 [0.6591]	5.468 [0.1404]
消化管内容物	87.104 [45.455]	31.683 [32.435]	1.063 [1.002]	372.090 [47.574]	134.433 [16.508]	27.877 [3.493]
下垂体	0.662 [0.00025]	1.178 [0.00009]	-	4.941 [0.00008]	-	-
甲状腺	1.671 [0.00087]	2.688 [0.00031]	0.097 [0.00005]	7.025 [0.00018]	3.063 [0.00012]	0.878 [0.00006]
胸腺	0.413 [0.0087]	0.107 [0.0016]	0.027 [0.00050]	1.430 [0.0032]	0.783 [0.0015]	0.149 [0.00029]
精巣	0.319 [0.0314]	0.129 [0.0122]	0.019 [0.0020]	1.379 [0.0150]	0.718 [0.0080]	0.154 [0.0018]
膵	3.751 [0.1074]	0.328 [0.0087]	0.041 [0.0014]	2.857 [0.0080]	1.685 [0.0068]	0.382 [0.0013]
副腎	1.519 [0.0032]	0.278 [0.00041]	0.046 [0.00009]	3.786 [0.00070]	1.772 [0.00024]	0.430 [0.00008]
筋肉	0.362 [1.4644]	0.097 [0.4308]	0.018 [0.0880]	1.067 [0.4717]	0.542 [0.2523]	0.151 [0.0763]
膀胱	6.228 [0.0234]	1.041 [0.0029]	0.080 [0.00024]	31.870 [0.0092]	7.766 [0.0027]	0.622 [0.00022]
骨	0.192 [0.0955]	0.079 [0.0434]	0.016 [0.0098]	0.861 [0.0471]	0.468 [0.0270]	0.121 [0.0076]
総計(% TAR)	[65.874]	[37.451]	[1.685]	[52.476]	[19.221]	[4.208]

[]内は投与量に対する割合(%) -: 検出限界未滿

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 M-2-3: 雌性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度 (µg eq./g)					
	雌					
	10 mg/kg			100 mg/kg		
	1 hr	24 hr	120 hr	24 hr	48 hr ^A	120 hr
屠体	1.955 [14.402]	0.232 [1.772]	0.028 [0.248]	3.238 [2.358]	1.020 [0.791]	0.401 [0.342]
皮膚	1.581 [2.9708]	0.224 [0.4529]	0.033 [0.0736]	2.893 [0.5733]	1.046 [0.2227]	0.416 [0.0925]
血液	3.419 [2.5023]	0.530 [0.4170]	0.091 [0.0793]	6.092 [0.4704]	2.462 [0.2042]	1.170 [0.1013]
血漿	6.175	0.820	0.075	9.124	2.994	0.853
血球	1.742	0.346	0.103	4.074	2.062	1.441
骨髓	1.135 [0.2583]	0.191 [0.0464]	-	2.309 [0.0555]	0.739 [0.0193]	-
脳	0.677 [0.0655]	0.060 [0.0064]	0.008 [0.0009]	1.022 [0.0106]	0.277 [0.0030]	0.134 [0.0014]
脂肪	2.232 [1.5458]	0.406 [0.3020]	0.070 [0.0578]	8.854 [0.6508]	2.151 [0.1683]	0.774 [0.0631]
心	2.897 [0.1248]	0.248 [0.0108]	0.046 [0.0023]	4.123 [0.0172]	1.389 [0.0068]	0.593 [0.0030]
肺	3.402 [0.2415]	0.340 [0.0206]	0.045 [0.0034]	4.311 [0.0287]	1.556 [0.0117]	0.601 [0.0042]
脾	1.060 [0.0207]	0.128 [0.0026]	0.028 [0.0007]	1.694 [0.0038]	0.713 [0.0018]	0.356 [0.0008]
肝	19.713 [6.9575]	2.362 [1.1046]	0.296 [0.1544]	31.950 [1.6414]	10.386 [0.6141]	2.731 [0.1536]
腎	5.643 [0.4880]	0.735 [0.0666]	0.170 [0.0163]	9.317 [0.0863]	3.750 [0.0378]	1.704 [0.0184]
消化管	37.216 [12.5718]	4.808 [1.1959]	0.215 [0.0630]	79.451 [2.1069]	18.890 [0.5749]	2.534 [0.0698]
消化管内容物	69.708 [38.761]	32.968 [29.365]	1.482 [1.330]	404.331 [41.758]	167.411 [18.423]	14.106 [1.385]
下垂体	3.749 [0.00074]	1.025 [0.00013]	-	13.051 [0.00018]	4.851 [0.00008]	-
甲状腺	2.684 [0.0019]	0.735 [0.00033]	-	6.581 [0.00029]	3.695 [0.00013]	-
胸腺	0.970 [0.0251]	0.127 [0.0029]	0.014 [0.00032]	1.671 [0.0041]	0.530 [0.0013]	0.182 [0.00045]
卵巣	2.371 [0.0130]	0.368 [0.0020]	0.044 [0.00028]	5.887 [0.0027]	2.494 [0.0009]	0.465 [0.00024]
脾	2.168 [0.0556]	0.217 [0.0087]	0.035 [0.0016]	2.869 [0.0112]	1.118 [0.0050]	0.337 [0.0013]
副腎	4.091 [0.0143]	0.253 [0.00089]	0.044 [0.00014]	3.758 [0.0011]	1.477 [0.00039]	0.521 [0.00015]
子宮	2.452 [0.0615]	0.320 [0.0063]	0.030 [0.0008]	4.037 [0.0065]	1.597 [0.0038]	0.424 [0.0010]
筋肉	0.784 [3.1339]	0.090 [0.3852]	0.016 [0.0753]	1.405 [0.5911]	0.473 [0.2142]	0.205 [0.0969]
膀胱	10.519 [0.0382]	0.740 [0.0025]	0.044 [0.00019]	34.584 [0.0043]	3.336 [0.0012]	0.628 [0.00028]
骨	0.549 [0.2714]	0.076 [0.0403]	0.010 [0.0061]	1.099 [0.0573]	0.353 [0.0198]	0.146 [0.0085]
総計(% TAR)	[70.124]	[33.429]	[1.866]	[48.082]	[20.528]	[2.002]

[]内は投与量に対する割合(%) -: 検出限界未満 ^A: 3匹の平均

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) ラットにおける単回経口投与代謝試験(排泄及び分布、低用量)

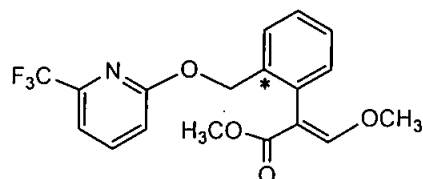
(資料 M-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

供試標識化合物 :



[フェニル環-2-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 ; メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[2-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

標識位置の選択理由 ;

供試動物 : Wistar 系[Alpk:AP_rSD]ラット(週齢不明)、体重; 雄 199~235 g、
雌 185~213 g

方法 :

投与 ; [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビンに所定量の非標識ピコキシストロビンを加え、
ポリエチレングリコール 600 に懸濁し、10 mg/kg の用量(4.5~5.2 MBq/kg bw)
で 1 群雌雄各 5 匹のラットに強制経口投与した。

【用量設定根拠】

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。

排泄 ; 投与 6 時間後に尿を採取し、それ以降、12、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に尿及び糞を採取した。最終サンプリング後に、ケージをエタノール/水 (1/1 v/v) で洗浄しケージ洗浄液を得た。尿及びケージ洗浄液は直接、糞は抽出し、抽出液及び抽出残渣に分け、それぞれ直接またはサンプルオキシダイザーによる燃焼後、液体シンチレーションカウンター (LSC) による放射能濃度測定に供した。なお、0-120 時間累積の尿・糞を、後述の代謝物分析 (資料 M-6) に供した。

分布 ; 投与 120 時間後にラットを屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。血液の一部は遠心分離し血漿を得た。全血及び骨に関してはサンプルオキシダイザーによる燃焼後、肝及び脂肪は均質化し組織溶解剤処理後、その他臓器・組織については均質化せず組織溶解剤処理後に、LSC による放射能濃度測定に供した。

脳、消化管 (及び内容物)、心、腎、肝、肺、脾、生殖腺 (精巣、卵巢)、脂肪 (腹部)、骨 (大腿部)、筋肉 (大腿部)

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

;表 M-3-1 に¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を示す。

本化合物の主たる排泄経路は雌雄共に糞中への排泄であり、投与後 120 時間までに投与放射能の 61.17~77.78%が糞中に排泄された。一方、尿中への排泄は 20.97~33.77%であり、投与放射能の総回収率は雄で 99.28%、雌では 95.76%と定量的に回収された。

表 M-3-1: [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン 10 mg/kg 単回経口投与後の放射能の排泄

投与後時間 (時間)	累積排泄率(投与放射エネルギーに対する割合%) ^B			
	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
0-6	4.50	9.51	6.21	3.56
0-12	10.02		14.91	
0-24	15.60	48.88	23.53	33.68
0-36	17.65	60.23	27.04	40.44
0-48	18.92	68.33	29.21	50.33
0-72	20.11	73.90	31.77	55.58
0-96	20.67	76.00	33.07	57.82
0-120	20.97	77.78	33.77	61.17
ケージ洗浄 ^A	0.54		0.83	
消化管内容物 ^A	0.41		0.76	
総回収率	99.28		95.76	

^A: 投与後 120 時間に採取 ^B: 申請者算出

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。

分布 ; [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン投与後 120 時間における主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-3-2 に示した。

臓器・組織に加え屠体残部をあわせた残留放射能量は、雄では投与放射能の 0.763%、雌では 0.867%と共に低く、特異的に放射能の貯留する臓器・組織は認められないことから、本化合物の臓器・組織中への蓄積性は低いものと考えられた。

表 M-3-2: [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン 10 mg/kg 単回経口投与後の臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度: $\mu\text{g eq./g}$ (%) [^]			
	雄		雌	
脳	0.009	(0.001)	0.008	(0.001)
消化管	0.113	(0.068)	0.216	(0.110)
生殖腺	0.026	(0.003)	0.040	(<0.001)
心	0.045	(0.002)	0.042	(0.002)
腎	0.198	(0.018)	0.184	(0.016)
肝	0.400	(0.246)	0.248	(0.141)
肺	0.054	(0.003)	0.053	(0.003)
脾	0.034	(0.001)	0.031	(0.001)
脂肪(腹部)	0.055	/	0.062	/
骨(大腿部)	0.104*		0.077	
筋肉(大腿部)	0.018		0.018	
血液	0.129		0.127	
血漿	0.092		0.081	
屠体残部	0.048	(0.420) [#]	0.070	(0.594) [#]
合計		(0.763)		(0.867)

斜線は算出せず

[^]: ()内は投与放射能に対する割合 (%)。*: 4 匹の平均

[#]: 脂肪、骨、筋肉、血液を含む値

以上の結果、ラットに経口投与されたピコキシストロビンは、120 時間後にはほぼ定量的に排泄され、特異的に放射能の貯留する臓器・組織は認められないことから、本化合物の臓器・組織中への蓄積性は低いものと考えられた。

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。

4) ラットにおける単回経口投与代謝試験(排泄及び分布、高用量)

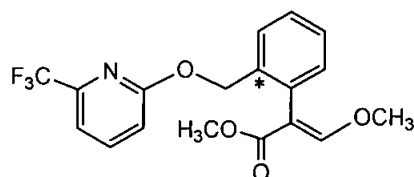
(資料 M-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

供試標識化合物 :



[フェニル環-2-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 : メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[2-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の選択理由:

供試動物 : Wistar 系[Alpk:AP,SD]ラット(週齢不明)、体重; 雄 230~238 g、
雌 207~219 g

方法 :

投与 : [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビンに所定量の非標識ピコキシストロビンを加え、
ポリエチレングリコール 600 に懸濁し、100 mg/kg の用量(5.38 MBq/kg bw)で
1 群雌雄各 5 匹のラットに強制経口投与した。

【用量設定根拠】

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。

排泄 ; 投与 6 時間後に尿を採取し、それ以降、12、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に尿及び糞を採取した。最終サンプリング後に、ケージをエタノール/水 (1/1 v/v) で洗浄しケージ洗浄液を得た。尿及びケージ洗浄液は直接、糞は抽出し、抽出液及び抽出残渣に分け、それぞれ直接またはサンプルオキシダイザーによる燃焼後、液体シンチレーションカウンター (LSC) による放射能濃度測定に供した。なお、0-120 時間累積の尿・糞を、後述の代謝物分析 (資料 M-6) に供した。

分布 ; 投与 120 時間後にラットを屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。血液の一部は遠心分離し血漿を得た。全血及び骨に関してはサンプルオキシダイザーによる燃焼後、肝及び脂肪は均質化し組織溶解剤処理後、その他臓器・組織については均質化せず組織溶解剤処理後に、LSC による放射能濃度測定に供した。

脳、消化管 (及び内容物)、心、腎、肝、肺、脾、生殖腺 (精巣、卵巢)、脂肪 (腹部)、骨 (大腿部)、筋肉 (大腿部)

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 ;表 M-4-1 に¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を示す。本化合物の主たる排泄経路は雌雄共に糞中への排泄であり、投与後 120 時間までに投与放射能の 65.05~74.27%が排泄された。一方、尿中への排泄は 17.79~26.07%であり、投与放射能の総回収率は雄で 92.45%、雌では 92.26%とほぼ定量的に回収された。低用量(10 mg/kg、資料 M-4)投与との比較では、用量間で顕著な差は認められなかった。

表 M-4-1: [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン 100 mg/kg 単回経口投与後の放射能の排泄

投与後時間 (時間)	累積排泄率(投与放射能に対する割合) ^B			
	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
0-6	0.71	2.80	0.90	3.81
0-12	3.52		4.11	
0-24	9.67	31.01	11.68	22.44
0-36	13.65	48.13	17.42	38.18
0-48	15.59	61.79	21.17	52.17
0-72	16.86	70.38	24.08	59.58
0-96	17.47	72.88	25.38	62.56
0-120	17.79	74.27	26.07	65.05
ケージ洗淨 ^A	0.39		1.14	
消化管内容物 ^A	0.58		0.80	
総回収率	92.45		92.26	

^A: 投与後 120 時間に採取 ^B: 申請者算出

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。

分布 ; [14C-2-PH]ピコキシストロピン経口投与後 120 時間における主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-4-2 に示した。

臓器・組織に加え屠体残部をあわせた残留放射能量は、雄では投与放射能の 0.778%、雌では 0.906%と共に低く、特異的に放射能の貯留する臓器・組織は認められないことから、本化合物の臓器・組織中への蓄積性は低いものと考えられた。

表 M-4-2: [14C-2-PH]ピコキシストロピン 100 mg/kg 単回経口投与後の臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度: $\mu\text{g eq./g}$ (%) ^			
	雄		雌	
脳	0.156	(0.001)	0.175	(0.001)
消化管	1.646	(0.105)	2.990	(0.125)
生殖腺	0.252	(0.003)	0.679	(<0.001)
心	0.599	(0.003)	0.794	(0.003)
腎	1.907	(0.018)	2.329	(0.018)
肝	3.756	(0.237)	3.056	(0.140)
肺	0.632	(0.004)	0.832	(0.004)
脾	0.371	(0.001)	0.584	(0.002)
脂肪(腹部)	0.523	/	0.815	/
骨(大腿部)	0.283		0.389	
筋肉(大腿部)	0.245		0.335	
血液	1.497		1.837	
血漿	1.115		1.238	
屠体残部	0.412	(0.407)#	0.690	(0.611)#
合計		(0.778)		(0.906)

斜線は算出せず

^: ()内は投与放射能に対する割合 (%)

#: 脂肪、骨、筋肉、血液を含む値

以上の結果、ラットに経口投与されたピコキシストロピンは、120 時間後にはほぼ定量的に排泄され、特異的に放射能の貯留する臓器・組織は認められないことから、本化合物の臓器・組織中への蓄積性は低いものと考えられた。

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。

5) ラットにおける反復経口投与代謝試験(排泄及び分布)

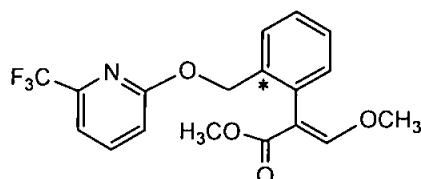
(資料 M-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

供試標識化合物 :



[フェニル環-2-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 ; メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[2-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

標識位置の選択理由 ;

供試動物 : Wistar 系[Alpk: AP_rSD]ラット(週齢不明)、体重; 雄 303~359 g、
雌 228~263 g

方法 :

投与 ; ポリエチレングリコール(PEG) 600 に溶解した非標識のピコキシストロビンを 14 日間 10 mg/kg/日の用量で 1 群雌雄各 5 匹のラットに連日、強制経口投与し、15 日目のみ、所定の比放射能に調整した [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビンを PEG 600 に溶解し、10 mg/kg の用量(4.5 MBq/kg bw)で強制経口投与した。
【用量設定根拠】

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。

排泄 ;最終投与 6 時間後に尿を採取し、それ以降、12、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に尿及び糞を採取した。最終サンプリング後に、ケージをエタノール/水(1/1 v/v)で洗浄しケージ洗浄液を得た。尿及びケージ洗浄液は直接、糞は抽出し、抽出液及び抽出残渣に分け、それぞれ直接またはサンプルオキシダイザーによる燃焼後、液体シンチレーションカウンター(LSC)による放射能濃度測定に供した。なお、0-120 時間累積の尿・糞を、後述の代謝物分析(資料 M-6)に供した。

分布 ;最終投与 120 時間後にラットを屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。血液の一部は遠心分離し血漿を得た。全血及び骨に関してはサンプルオキシダイザーによる燃焼後、肝及び脂肪は均質化し組織溶解剤処理後、その他臓器・組織については均質化せず組織溶解剤処理後に、LSC による放射能濃度測定に供した。

脳、消化管(及び内容物)、心、腎、肝、肺、脾、生殖腺(精巣、卵巢)、脂肪(腹部)、骨(大腿部)、筋肉(大腿部)

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

;表 M-5-1 に¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン反復経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を示す。本化合物の主たる排泄経路は雌雄ともに糞中への排泄であり、投与後 120 時間までに投与放射能の 63.25~77.13%が排泄された。一方、尿中への排泄は 19.43~31.52%であり、投与放射能の総回収率は雄で 97.05%、雌では 95.68%と定量的に回収された。単回投与との比較で、排泄挙動に顕著な差は認められなかった。

表 M-5-1: [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン反復経口投与後の放射能の排泄

最終投与後時間 (時間)	累積排泄率(投与放射能に対する割合%) ^B			
	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
0-6	3.17	7.18	5.14	6.96
0-12	9.51		13.54	
0-24	14.63	52.94	22.38	37.07
0-36	16.82	61.34	26.02	44.85
0-48	17.79	70.74	28.50	53.38
0-72	18.78	74.50	30.23	55.31
0-96	19.17	75.94	31.22	60.40
0-120	19.43	77.13	31.52	63.25
ケージ洗浄 ^A	0.49		0.90	
消化管内容物 ^A	0.30		0.48	
総回収率	97.05		95.68	

^A: 投与後 120 時間に採取 ^B: 申請者算出

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。

分布 ; [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン反復経口投与後 120 時間における主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-5-2 に示した。

臓器・組織に加え屠体残部をあわせた残留放射能量は、雄では投与放射能の 0.722%、雌では 0.765%と共に低く特異的に放射能の貯留する臓器・組織は認められないことから、本化合物の臓器・組織中への蓄積性は低いものと考えられた。単回投与との比較で、残留放射能に顕著な差は認められなかった。

表 M-5-2: [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン反復経口投与後の臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度: $\mu\text{g eq./g}$ (%) ^A			
	雄		雌	
脳	0.008	(<0.001)	0.010	(0.001)
消化管	0.120	(0.050)	0.251	(0.121)
生殖腺	0.023	(0.002)	0.047	(<0.001)
心	0.047	(0.002)	0.047	(0.002)
腎	0.206	(0.015)	0.187	(0.014)
肝	0.470	(0.230)	0.258	(0.113)
肺	0.060	(0.003)	0.055	(0.003)
脾	0.044	(0.001)	0.043	(0.001)
脂肪(腹部)	0.030	/	0.047	/
骨(大腿部)	0.019		0.015	
筋肉(大腿部)	0.017		0.019	
血液	0.142		0.133	
血漿	0.100		0.096	
屠体残部	0.043	(0.419) [#]	0.051	(0.511) [#]
合計		(0.722)		(0.765)

斜線は算出せず

^A: ()内は投与放射能に対する割合 (%)

[#]: 脂肪、骨、筋肉、血液を含む値

以上の結果、ラットに反復経口投与されたピコキシストロビンは、最終投与 120 時間後にはほぼ定量的に排泄された。特異的に放射能の貯留する臓器・組織は認められないことから、本化合物の臓器・組織中への蓄積性は低いものと考えられた。単回投与との比較で、残留放射能に顕著な差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) ラットにおける代謝試験(胆汁排泄及び代謝物分析)

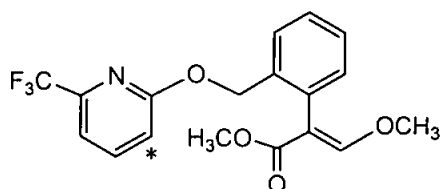
(資料 M-6)

試験機関:

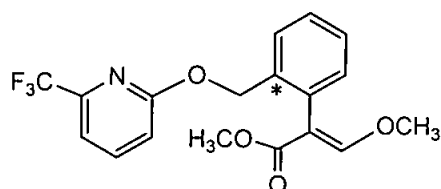
[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

供試標識化合物 :



[ピリジル環-3-¹⁴C]ピコキシストロビン



[フェニル環-2-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 : メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-[3-¹⁴C]-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-PY]ピコキシストロビン)

メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[2-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の選択理由:

供試動物 : Wistar 系[Alpk: AP_rSD]ラット(週齢不明)、雌雄各 16 匹、

体重: 雄 196~295 g、雌 188~275 g

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。

方法 : 各群における検討項目①～⑦の概要を表 M-6-1 に示す。代謝物分析は、資料 M-3～M-5 のラットを用いた代謝試験の尿及び糞についても行った(検討⑤、⑥、⑦)。

表 M-6-1: 検討項目概要

標識体	用量 (mg/kg)	投与	動物	検討項目	試料採取時間 (時間)
① [14C-PY]	100	単回経口	雌雄各 2 匹 (カニュレーション)	排泄率 (胆汁含む)	尿: 6、12、24、36、48 糞: 12、24、36、48 胆汁: 2、4、6、8、12、24、36、48
				代謝物分析	胆汁、尿: 0-48h 累積試料
② [14C-2-PH]	100	単回経口	雌雄各 2 匹 (カニュレーション)	排泄率 (胆汁含む)	尿: 6、12、24、36、48 糞: 12、24、36、48 胆汁: 2、4、6、8、12、24、36、48
				代謝物分析	尿: 0-48h 累積試料
③ [14C-PY]	100	単回経口	雌雄各 3 匹	排泄率	尿: 6、12、24、36、48、72 糞: 12、24、36、48、72
			雌雄各 3 匹	排泄率	尿: 6、12、24、36、48、72、96、120 糞: 12、24、36、48、72、96、120
④ [14C-2-PH]	100	単回経口	雌雄各 3 匹	排泄率	尿: 6、12、24、36、48、72 糞: 12、24、36、48、72
			雌雄各 3 匹	排泄率	尿: 6、12、24、36、48、72、96、120 糞: 12、24、36、48、72、96、120
⑤ [14C-2-PH] (資料 M-3)	10	単回経口	雌雄各 5 匹	代謝物分析	尿、糞: 0-120h 累積試料
⑥ [14C-2-PH] (資料 M-4)	100	単回経口	雌雄各 5 匹	代謝物分析	尿、糞: 0-120h 累積試料
⑦ [14C-2-PH] (資料 M-5)	10	反復経口	雌雄各 5 匹	代謝物分析	尿、糞: 0-120h 累積試料

手術及び管理 : 検討①、②において、それぞれ雌雄各 2 匹のラットに胆管カニュレーション手術を施した。カニュレーション手術は投与前日に行った。なお、検討③、④では、それぞれ雌雄各 3 匹のラットを準備した。

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。

投与 ; [¹⁴C-PY]あるいは[¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビンに所定量の非標識ピコキシストロビンを加え、ポリエチレングリコール 600 に懸濁し、それぞれ 100 mg/kg の用量(6.74~9.54 MBq/kg bw)で強制経口投与した(検討①~④)。

用量設定根拠 ;

試料の採取 ; カニュレーション手術ラットにおいては投与後 48 時間まで胆汁、尿及び糞を採取し、非カニュレーションラットについては投与後 72 及び 120 時間までそれぞれ尿及び糞を採取した。

放射能の測定 ;

代謝物の同定 ;

結果 ;

排泄 ; [¹⁴C-PY]あるいは[¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン 100 mg/kg を経口投与後の胆汁排泄試験結果(検討①、②)を表 M-6-2 に、また、非カニュレーションラットの排泄試験結果(検討③、④)を表 M-6-3 に、それぞれ示した。胆汁排泄試験

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 M-6-2)では、いずれの標識体投与群においても、放射能の胆汁中排泄は速やかであり、投与後 48 時間までに投与放射能の 45.0~71.8%が胆汁中に排泄された。一方、尿中排泄率には性差が認められ、雄では 2.0~4.5%、雌では 16.9~23.8%であった。

非カニュレーションラット(表 M-6-3)において、投与後 72 時間までの動物の排泄率は投与放射能の 80.1~93.8%でありプラトーに達せず、一方、120 時間までの排泄率は 90.9~94.6%となり放射能は定量的に回収された。排泄挙動に雌雄間、標識体間で顕著な差はなかった。

胆汁及び尿中排泄率の合計として算出したピコキシストロピンの吸収率は 68.8~82.7%であった。

表 M-6-2: ピコキシストロピンの単回経口投与(100 mg/kg)後 48 時間までの胆汁中排泄

標識体		累積排泄率(投与量に対する割合%)							
		雄				雌			
		胆汁	尿	糞	合計 ^A	胆汁	尿	糞	合計 ^A
①	[¹⁴ C-PY]	71.8	4.5	18.0	95.0	65.8	16.9	21.2	105.5
②	[¹⁴ C-2-PH]	71.4	2.0	30.9	105.6	45.0	23.8	19.6	92.1

^A: ケージ洗浄水中放射能を含む

表 M-6-3: ピコキシストロピンの単回経口投与(100 mg/kg)後の排泄

標識体		時間	累積排泄率(投与量に対する割合%)					
			雄			雌		
			尿	糞	合計 ^A	尿	糞	合計 ^A
③	[¹⁴ C-PY]	0-72	20.0	72.2	93.8	17.9	72.6	93.5
④	[¹⁴ C-2-PH]		15.2	70.4	86.9	17.5	58.3	80.1
③	[¹⁴ C-PY]	0-120	18.8	70.8	90.9	27.5	59.0	91.5
④	[¹⁴ C-2-PH]		25.9	65.7	94.6	27.2	59.5	92.2

^A: ケージ洗浄水中放射能を含む

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 : [¹⁴C-PY]. ピコキシストロビン 100 mg/kg 経口投与雌雄ラット胆汁中代謝物の定量結果を、尿中代謝物定量結果とともに表 M-6-4 に示した(検討①、②)。なお、糞中には未変化のピコキシストロビン(A)が認められたのみであった。また、表 M-6-4 に示したとおり、 [¹⁴C-PY] 投与群胆汁中のピリジン環部分のみを有する代謝物、即ちピリドン(D)及びその抱合体等は微量成分であり、ピリジン環及びフェニル環を繋ぐ結合の分解の程度が低いことが容易に想定されることから、 [¹⁴C-2-PH] 投与群の胆汁については分析を行わなかった。

雌雄いずれにおいても [¹⁴C-PY] 投与群胆汁中の主代謝物は NNF-1120-カルボン酸(C)及びその抱合体であり、投与量の 31.41~35.59%を占めた。ついで NNF-1120-脱メチル(Q)及び NNF-1120-ジヒドロキシ(R)の抱合体が合計で 17.96~22.18%を占めた。その他に 投与量の 6%程度の NNF-1120-フェノール(O)、 NNF-1120-脱メチル-フェノール(P)等が検出された。そのほかにも多数の代謝物が検出されが、いずれも投与量の 5%以下の微量成分であった。詳細を表 M-6-4 に示す。

表 M-6-5 に単回投与試験(検討⑤、⑥)、及び反復投与試験(検討⑦)において得られた尿及び糞の代謝物定量結果を示す。雄において尿中主代謝物は NNF-1120-カルボニルカルボン酸(L)、 NNF-1120-脱メチル-フェノール(P)であったが、雌では NNF-1120-ヒドロキシ-メトキシメチル(N)を主に検出した。また、糞中では、雌雄を問わず NNF-1120-カルボン酸(C)、 NNF-1120-ヒドロキシメチル(M)及び NNF-1120-フェノール(O)を主代謝物として、4~27%検出した。そのほかにも多数の代謝物を検出したものの微量成分であった。

以上の結果から、ピコキシストロビンは主にエステルの加水分解、O-脱メチル化、フェニル環の水酸化を経て、さらにグルクロン酸及び硫酸抱合を受けて胆汁中に排泄されることが明らかとなった。これらの代謝経路に加え、ピリジン環及びフェニル環を繋ぐエーテル結合の加水分解やアクリル酸側鎖の酸化分解等の広範な代謝を受けることも明らかとなった。胆汁を体外に導出しない場合、顕著に尿中排泄の割合が増加し、尿中へのベンジルエーテル結合の加水分解を受けた代謝物の検出量も増加したことから、胆汁中に排泄された代謝物の一部は再吸収され、さらなる代謝を受けることも示唆された。動物の性、用量、単回・反復投与の別を問わず、検出される代謝物に質的差異は認められなかった。尿中及び胆汁中への排泄から当該化合物の吸収率は、70~80%程度と推定された。

以上の結果から想定した代謝経路を以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-6-4: ピコキシストロピン経口投与後の胆汁及び尿中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合%)					
		単回投与 (100 mg/kg)					
		①: [¹⁴ C-PY]				②: [¹⁴ C-2-PH]	
		雄		雌		雄	雌
		尿	胆汁	尿	胆汁	尿	尿
NNF-1120-カルボン酸 ^A	C		31.41	2.23	35.59		3.05
NNF-1120-カルボン酸 /NNF-1120-ジヒドロキシ	C, R			1.72			5.75
ピリドン ^B	D	3.06		2.32			
NNF-1120-メチレンカルボン酸 ^C	E		0.79	1.43	1.6		1.9
NNF-1120-安息香酸	F		tr		tr		
NNF-1120-メチレン	G		tr		tr		
NNF-1120-ヒドロキシ	H		tr		tr		
NNF-1120-カルボニル	I		tr		tr		
NNF-1120-ヒドロキシ- カルボン酸	J	tr	tr		tr		tr
イソクロマノン ^D	K						0.51
NNF-1120-カルボニル カルボン酸	L		tr				
NNF-1120-カルボニル カルボン酸/NNF-1120- 脱メチル-フェノール	L, P	0.98					
NNF-1120-ヒドロキシメチル ^E	M		tr	0.18	tr		0.24
NNF-1120-ヒドロキシ-メトキシメ チル、 NNF-1120-脱メチル-フェノール	N, P			1.18			1.94
NNF-1120-フェノール ^F	O		6.13	0.23	6.04		0.74
NNF-1120-脱メチル-フェノール ^G	P		4.15		1.17	1.31	
NNF-1120-脱メチル ^H	Q		tr		2.14		
NNF-1120-脱メチル Gluc/NNF-1120-ジヒドロキシ /Gluc	Q/g, R/g		22.18	1.75	17.96		1.64
NNF-1120-ジヒドロキシ ^I	R			3.08			3.79
NNF-1120-ヒドロキシメチル-カ ルボン酸	S		tr	0.27			
NNF-1120-ヒドロキシメチル-カ ルボン酸 NNF-1120-メチレンカルボン酸 /Gly	S, E/g ^{II}		3.35		1.18		
NNF-1120-ジヒドロキシカルボン 酸	T	0.23	1.45	1.29	tr	0.37	1.12
脱ピリジル-カルボン酸	U						0.41
脱ピリジル/Gluc	V/g						0.45
Metabolite 60*	-			0.12			0.8
合計		4.27	69.46	15.80	65.68	1.68	22.34

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 M-6-4: ピコキシストロピン経口投与後の胆汁及び尿中代謝物分析結果(続き)

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合%)					
		単回投与 (100 mg/kg)					
		①: [¹⁴ C-PY]				②: [¹⁴ C-2-PH]	
		雄		雌		雄	雌
		尿	胆汁	尿	胆汁	尿	尿
UnknownA		2.1				0.27	
UnknownD				0.42		0.65	
UnknownE					0.3		
UnknownG	0.27						
UnknownH				0.28			
合計		0.27	2.1	0.7		0.3	0.92
総計		4.54	71.56	16.50	65.68	1.98	23.26

斜線は検出し得ないことを示す。

A: NNF-1120-カルボン酸/Gluc(C/g1)及び Metabolite 59(C/g2)を含む値。

[申請者注] Metabolite 59 は NNF-1120-カルボン酸(C)のグルクロン酸抱合体と推定されているが同定には至っていない。

B: ピリジノール/Gluc(D/g)及びピリジノール/SO₃H(D/s)を含む値

C: NNF-1120-メチレンカルボン酸/Gly(E/g¹)を含む値

D: イソクロマノン/SO₃H(K/s)を含む値

E: NNF-1120-ヒドロキシメチル/Gluc(M/g)を含む値

F: NNF-1120-フェノール/Gluc(O/g)を含む値

G: NNF-1120-脱メチル-フェノール/Gluc(P/g)を含む値

H: NNF-1120-脱メチル/Gluc(Q/g)を含む値

I: NNF-1120-ジヒドロキシ/Gluc(R/g)及び NNF-1120-ジヒドロキシ/SO₃H(R/s)を含む値

tr: <0.1%

*: 分子量 395 の構造不明物

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 M-6-5: [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン経口投与後の排泄物中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合%)											
		⑤: 単回投与 (10 mg/kg) (資料 M-3)				⑥: 単回投与 (100 mg/kg) (資料 M-4)				⑦: 反復投与 (10 mg/kg) (資料 M-5)			
		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
ピコキシストロビン	A		9.49		4.49		17.88		19.22		10.73		5.05
NNF-1120-カルボン酸 ^A	C		16.78	6.51	23.28		10.89	6.11	17.07		14.31	10.49	26.48
NNF-1120-メチレンカルボン酸/Gly	E/g ^{''}			8.89									
NNF-1120-ヒドロキシカルボン酸	J					tr							
イソクロマノン ^B	K	3.78		2.59		1.91		1.67		2.87		1.52	
NNF-1120-カルボニルカルボン酸、NNF-1120-脱メチル-フェノール	L, P	5.55				2.2				3.16			
NNF-1120-ヒドロキシメチル	M		7.84		4.27		6.68		5.14		6.54		8.27
NNF-1120-ヒドロキシメトキシメチル、NNF-1120-脱メチル-フェノール	N, P			1.66				2.6				3.45	
NNF-1120-フェノール	O		11.40		8.18		10.19		9.73		10.33		5.64
NNF-1120-脱メチル-フェノール	P		1.44				7.12				8.42		2.72
NNF-1120-脱メチル ^C	Q			0.27									
NNF-1120-ジヒドロキシ ^D	R			6.87				2.76				8.13	
NNF-1120-ヒドロキシメチル-カルボン酸、NNF-1120-メチレンカルボン酸/Gly	R, E/g ^{''}							2.42				1.93	
NNF-1120-ヒドロキシメチル-カルボン酸	S			1.15						0.71			
NNF-1120-ジヒドロキシカルボン酸	T			3.73		1.26		2.19				2.05	
脱ピリジル-カルボン酸	U	3.39		0.17		1.58		0.64		2.29			
脱ピリジル/Gluc	V/g	1.82		1.21		1.03		1.18		1.44		2.45	
NNF-1120-フェノール-マロン酸	W	1.3				1.11		0.82		1.41			
合計		15.84	46.95	33.05	40.22	9.09	52.76	20.39	51.16	11.88	50.33	30.03	48.16
UnknownA			10.54	0.98	5.91		5.19	0.63	3.84		7.03		4.54
UnknownC											2.95		
UnknownD		2.01				2.07				1.82			
UnknownE		3				2.98				4.22			
UnknownF						0.56							
UnknownG						0.89							
UnknownH										0.85			
合計		5.01	10.54	0.98	5.91	6.50	5.19	0.63	3.84	6.89	9.98		4.54
総計		20.85	57.49	34.03	46.13	15.59	57.95	21.02	55.00	18.77	60.31	30.03	52.70

^A: NNF-1120-カルボン酸/Gluc(C/g)を含む値

^B: イソクロマノン/SO₃H(K/s)を含む値

^C: NNF-1120-脱メチル/Gluc(G/g)を含む値

^D: NNF-1120-ジヒドロキシ/SO₃H(R/s)を含む値

tr: <0.1%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

動物における推定代謝分解経路

[]内は推定中間体 点線矢印は複数ステップの反応を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) ラットにおける全身オートラジオグラフィー

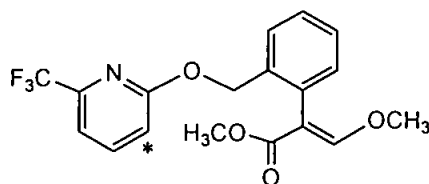
(資料 M-7)

試験機関:

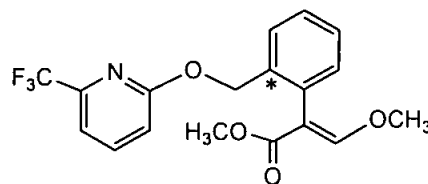
[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

供試標識化合物 :



[ピリジル環-3-¹⁴C]ピコキシストロビン



[フェニル環-2-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 : メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-3-¹⁴C]-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-PY]ピコキシストロビン)

メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[2-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試動物: Wistar 系[Alpk: AP,SD]ラット(週齢不明)、体重: 雄 196~208 g、雌 180~190 g

試験方法: 所定量の非標識ピコキシストロビンで希釈した [¹⁴C-PY]あるいは [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビンをポリエチレングリコール 600 に懸濁した。この懸濁液を雌雄各 2 匹のラットに 10 mg/kg の用量 (9.5 MBq/kg bw) で強制経口投与した。投与 6、12 及び 24 時間後に尿を、12 及び 24 時間後に糞を、12 及び 24 時間後に呼気を採取した。糞は抽出し、尿等の液体試料については直接液体シンチレーションカウンター (LSC) にて、また糞抽出残渣及び活性炭は燃焼法による LSC にて、放射能を測定した。ラットは、投与 24 時間後ハロタンで麻酔死させ、直ちにヘキサソドライアイスにより凍結した。その後、クリオスタットを用い厚さ 30 µm の全身切片を作成し、オートラジオ

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。

グラム(ARG)を作成した。

試験結果 :

排泄 :尿、糞及び呼気への放射能の排泄率を表 M-7-1 に示した。

表 M-7-1: 排泄率

	投与後時間 (hr)	排泄率(投与量に対する割合%)			
		[¹⁴ C-PY]		[¹⁴ C-2-PH]	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6	2.2	5.2	2.6	5.6
	6-12	4.6	7.3	9.0	10.6
	12-24	14.1	12.5	6.2	14.1
	計	21.0	25.0	17.8	30.2
糞	0-12	0.2	1.7	0.7	1.2
	12-24	13.3	17.5	18.9	18.3
	計	13.4	19.1	19.6	19.6
CO ₂	0-12	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	12-24	0.3	0.2	<0.1	<0.1
	計	0.3	0.2	<0.1	<0.1
揮発成分	0-12	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	12-24	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	計	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
ケージ最終洗液		3.2	3.9	3.8	3.9
合計		38.0	48.3	41.2	53.7

[¹⁴C-PY]ピコキシストロピン投与後 24 時間において、雄の尿及び糞中排泄はそれぞれ投与量(TAR)の 21.0 及び 13.4%、雌ではそれぞれ 25.0 及び 19.1%であった。両性とも呼気中排泄は TAR の 0.4%未満と僅かであった。[¹⁴C-2-PH]ピコキシストロピンについてもほぼ同様で投与後 24 時間において、雄の尿及び糞中排泄はそれぞれ TAR の 17.8 及び 19.6%、雌ではそれぞれ TAR の 30.2 及び 19.6%であり、両性とも呼気中排泄は TAR の 0.2%未満であった。

全身オートラジオグラフィー: 図 M-7-1~4 に投与後 24 時間の ARG を示す。放射能の分布に雌雄間、標識体間で顕著な差はなく、胃・腸管内容物に最も多く分布し、吸収された放射能は主に肝、次いで腎にみられた。その他、血液、心、肺、鼻管等多くの組織への分布が認められたが極

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。

低レベルであった。

以上の結果、ラットに経口投与したピコキシストロピンは消化管から吸収され、主に肝・腎に分布した。他の組織へも分布するが極低レベルであり血液と同程度であった。排泄は、雌雄間、標識体間で同様の傾向で尿及び糞中に排泄され、呼気中にはほとんど排泄されなかった。

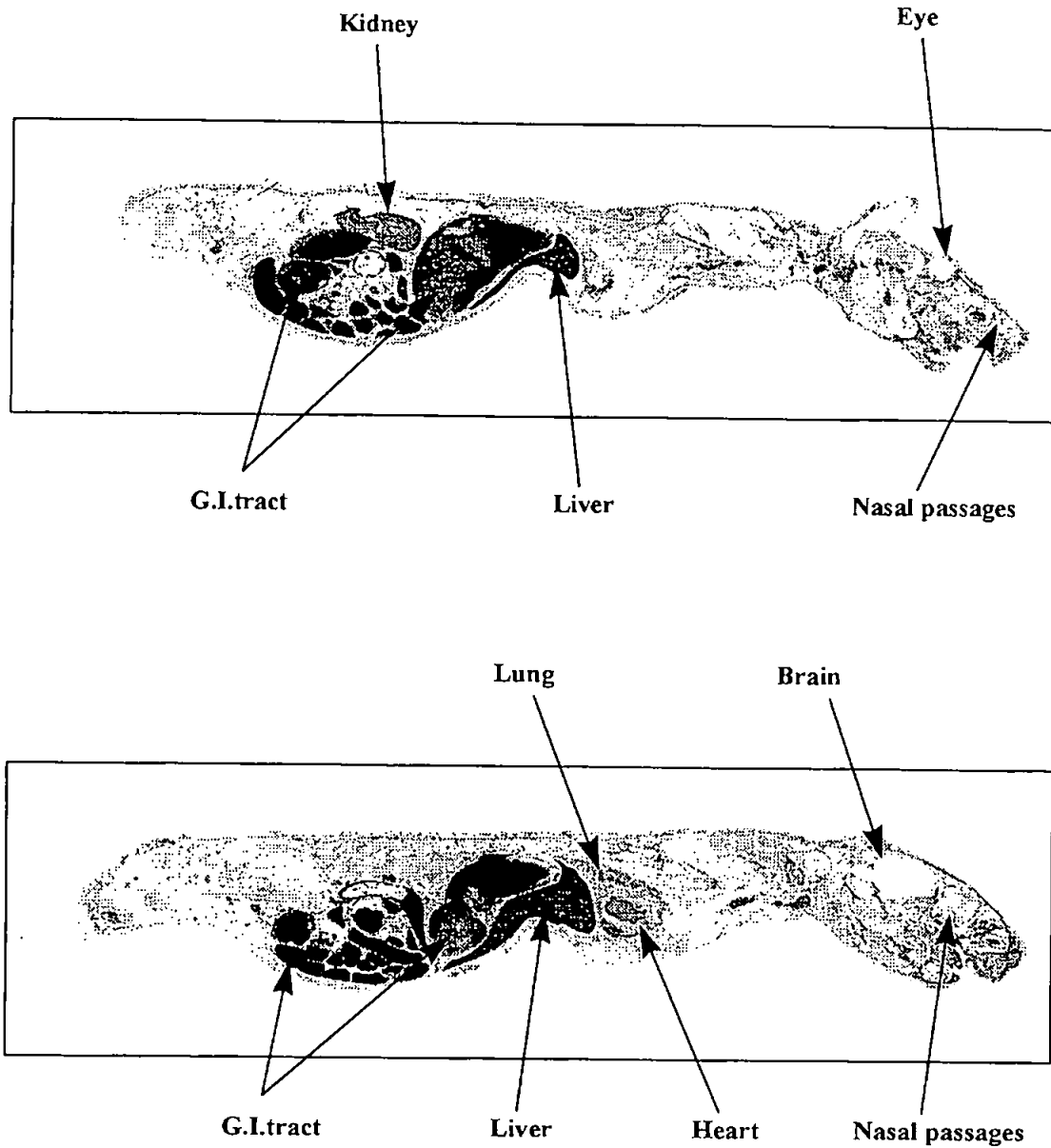


図 M-7-1: [¹⁴C-PY]ピコキシストロピン投与 24 時間後雄の ARG

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。

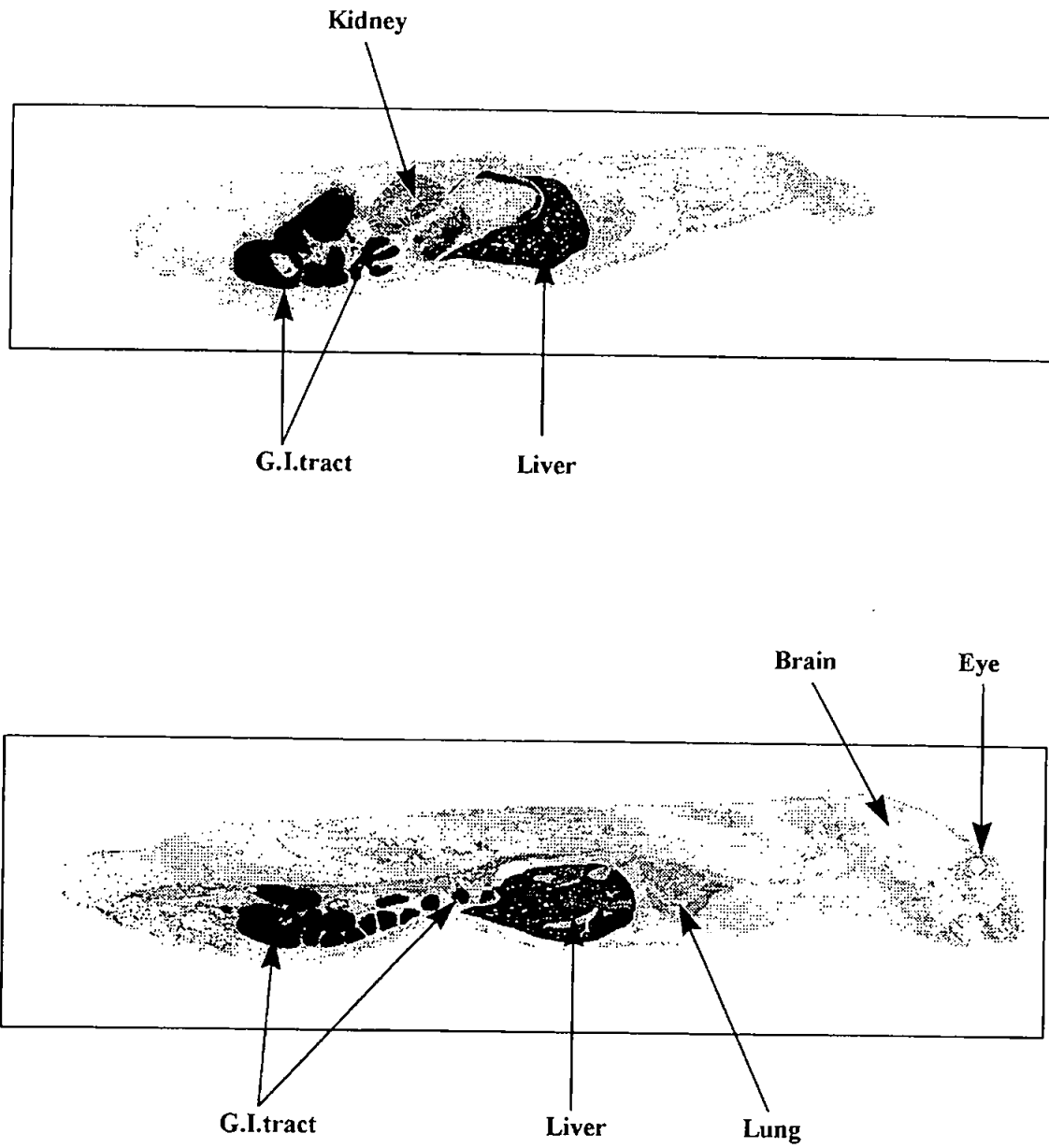


図 M-7-2: $[^{14}\text{C-PY}]$ ピコキシストロピン投与 24 時間後雌の ARG

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。

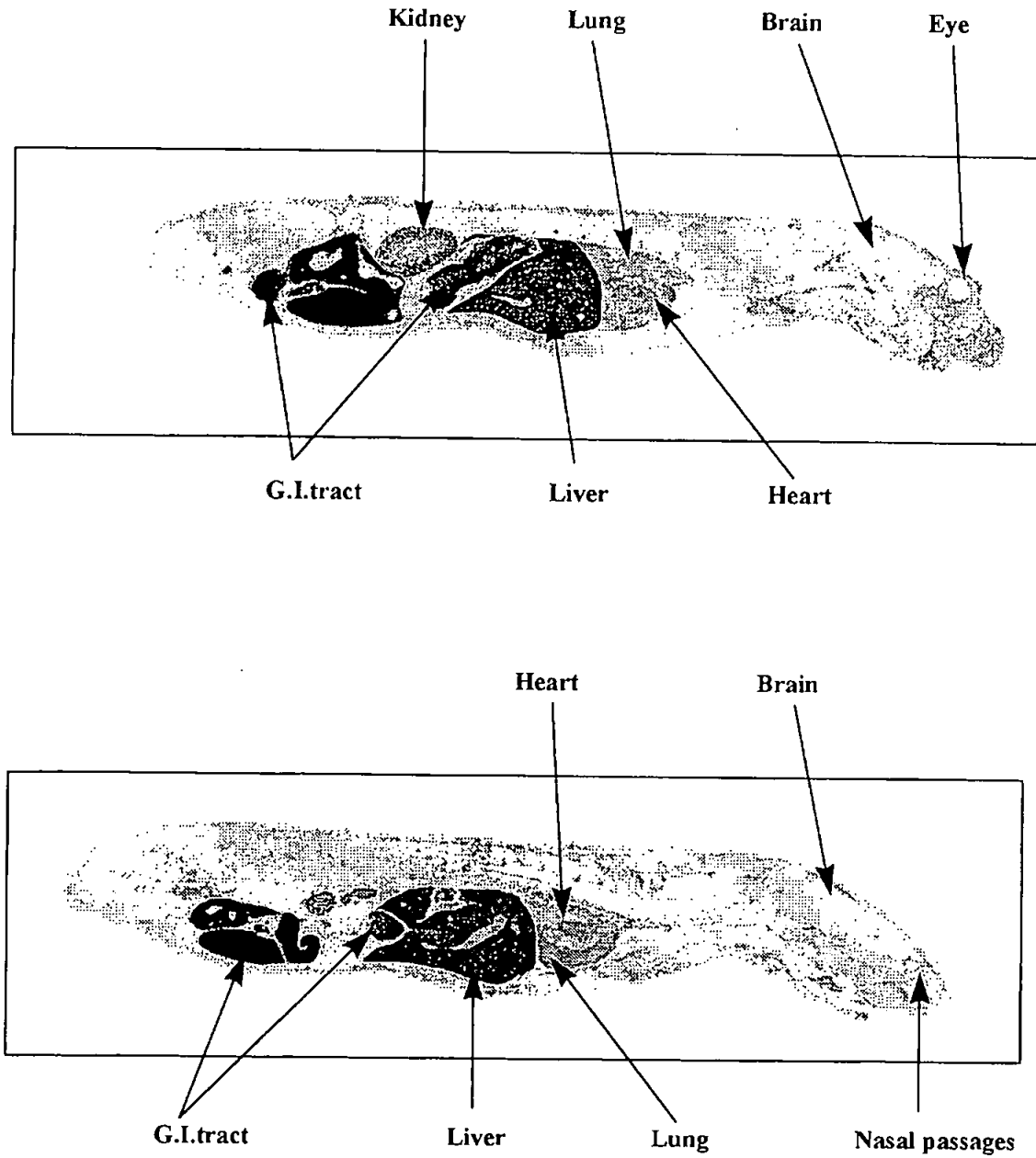


図 M-7-3: $[^{14}\text{C}-2\text{-PH}]$ ピコキシストロビン投与 24 時間後雄の ARG

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。

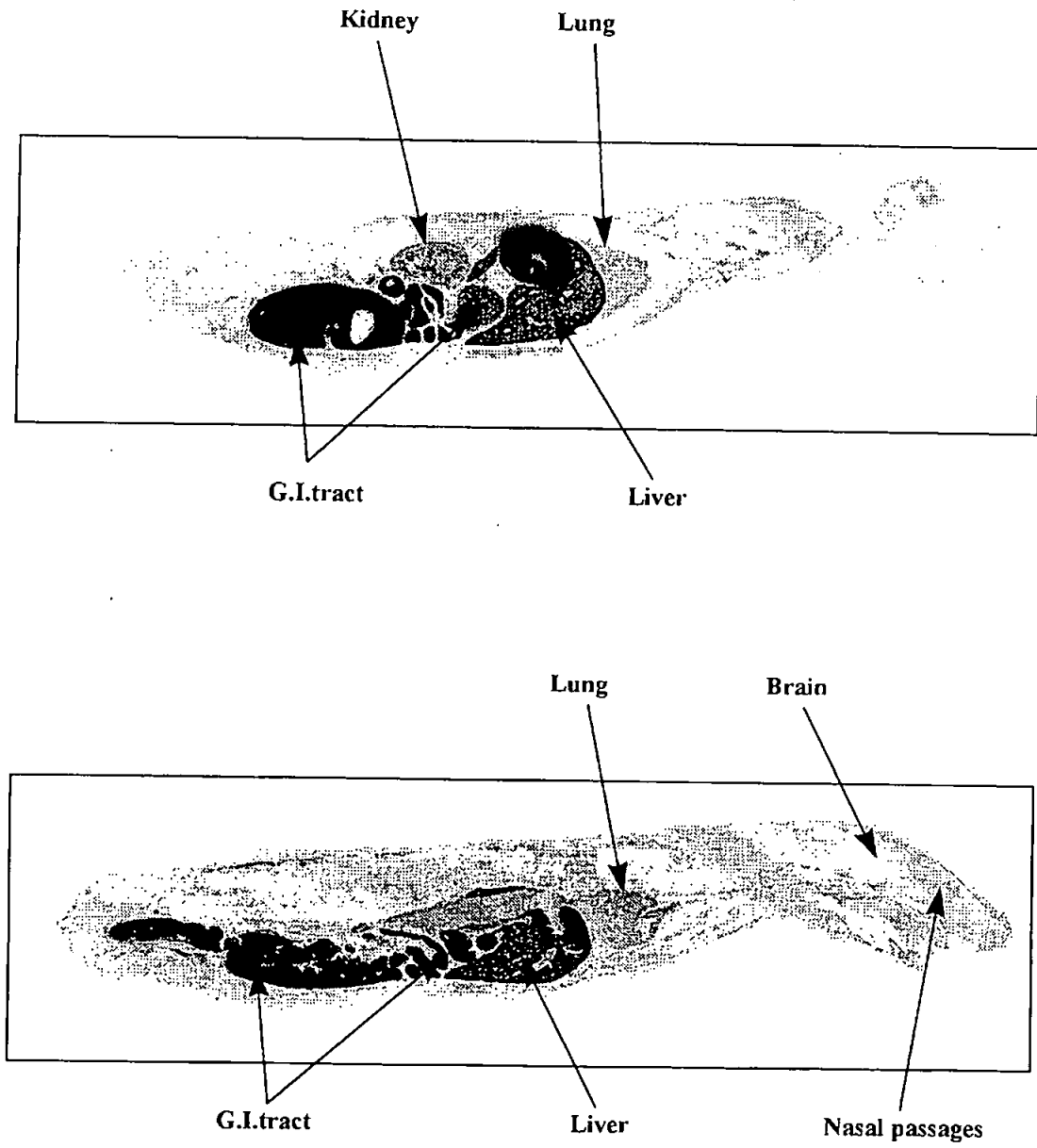


図 M-7-4: $[^{14}\text{C}-2\text{-PH}]$ ピコキシストロピン投与 24 時間後雌の ARG

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) 植物代謝に関する試験

1) トマトにおける代謝試験

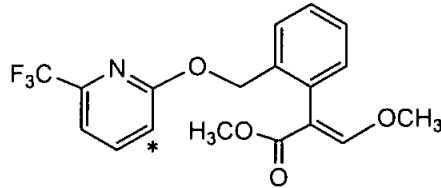
(資料 M-8)

試験機関: ABC Laboratories, Inc(米国)

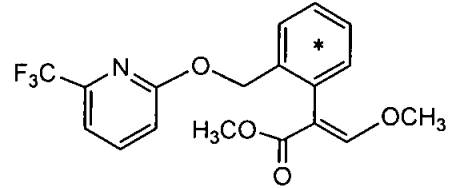
[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

供試標識化合物 :



[ピリジル環-3-¹⁴C]ピコキシストロビン



[フェニル環-(U)-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 ; メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-[3-¹⁴C]-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-PY]ピコキシストロビン)

メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[(U)-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試植物 : トマト (*Lycopersicon esculentum*, 品種 Florida 47)

栽培 ; 米国ミズーリ州、コロンビアの圃場 (雨よけ下) に播種、慣行栽培を行った。
試験期間中の気温は 2.9~31.9°Cであった。

方法 ;

処理 ; 非標識のピコキシストロビンにより所定の比放射能に希釈した [¹⁴C-PY] 及び [¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン (0.365 及び 0.389 MBq/mg) を用いてフロアブル製剤を調製した。得られた製剤を展着剤 0.125% を含有する水で希釈し、333 g

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。

ai/ha 相当を 7 日間隔で 3 回散布処理した(散布総量 1023~1106 g ai/ha)。

なお、初回の処理は供試植物の開花期 (BBCH 62-64) に実施した。

【処理量の設定理由】

【標識位置の選択理由】

試料の採取 ;最終処理後 1、7 及び 14 日に葉及び果実を採取し、14 日後では茎も採取した。
採取した葉及び果実は、アセトニトリル/水(90/10 v/v)で表面を洗浄し洗液を得た。その後細断・破碎し、各植物体試料を調製した。

放射能の抽出 ;

放射能の定量 ;

代謝物の分析 ;

結果 :

放射能の分布及び抽出挙動

;表 M-8-1 に¹⁴C-PY]及び¹⁴C-U-PH]ピコキシストロピン処理トマトにおける放射能の分布を示す。総残留放射能(TRR)は、果実において各々0.51~0.69及び0.68~1.14 mg eq./kg、葉において24.72~38.53及び31.51~37.18 mg eq./kg、14日後の茎には3.19及び2.84 mg eq./kgであった。

果実ではTRRの29.6~66.4%、葉では29.8~56.3%が洗液に存在し、アセトニトリル/水抽出画分をあわせ、それぞれ果実ではTRRの95%以上、葉では90%以上検出された。14日後の茎においてもアセトニトリル/水でTRRの90%以上が抽出された。

14日後の葉試料抽出残渣画分の酵素及び酸塩基処理により1.56~2.11 mg eq./kg(4.1~5.7% TRR)の放射能が遊離した。

表 M-8-1: [¹⁴C-PY]及び¹⁴C-U-PH]ピコキシストロピン処理トマトにおける放射能の分布

画分	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A						
	果実			葉			茎
最終処理後日数	1	7	14	1	7	14	14
[¹⁴C-PY]ピコキシストロピン							
洗液	0.45(65.6)	0.29(56.6)	0.29(48.2)	11.76(47.6)	11.96(47.7)	11.46(29.8)	—*
アセトニトリル/水抽出	0.22(32.3)	0.21(40.7)	0.28(48.0)	12.22(49.4)	11.82(47.1)	24.81(64.4)	3.02(94.5)
抽出残渣	0.01(2.0)	0.01(2.7)	0.02(3.8)	0.74(3.0)	1.30(5.2)	2.26(5.9) ^B	0.18(5.5)
総残留放射能(TRR)	0.69(100)	0.51(100)	0.59(100)	24.72(100)	25.08(100)	38.53(100)	3.19(100)
[¹⁴C-U-PH]ピコキシストロピン							
洗液	0.76(66.4)	0.24(30.4)	0.20(29.6)	17.75(56.3)	13.94(43.3)	11.24(30.2)	—*
アセトニトリル/水抽出	0.36(31.7)	0.54(66.9)	0.47(68.5)	12.57(39.9)	16.52(51.3)	23.13(62.2)	2.61(92.0)
抽出残渣	0.02(1.9)	0.02(2.7)	0.01(1.9)	1.18(3.8)	1.73(5.4)	2.81(7.6) ^C	0.23(8.0)
総残留放射能(TRR)	1.14(100)	0.80(100)	0.68(100)	31.51(100)	32.19(100)	37.18(100)	2.84(100)

総残留放射能(TRR):各画分中放射能の定量値の和、—*:未実施

^A: ()内は総残留放射能に対する割合(%TRR)

^B: 酵素、酸塩基処理により、1.56 mg eq./kg(4.1% TRR)遊離

^C: 酵素、酸塩基処理により、2.11 mg eq./kg(5.7% TRR)遊離

代謝物の分析 : 果実試料

果実における残留放射能の分析結果を表 M-8-2 に示す。最も著量検出された残留物は未変化体のピコキシストロピン(A)であり、試験期間を通じて0.20～0.72 mg eq./kgが検出され、総残留放射能(TRR)の30%以上を占めた。TRRの10%以上の主代謝物として、フタル酸(Z) (7.3～29.0% TRR)及びイソベンゾフランカルボン酸(Y) (7.5～27.5% TRR)が検出された。その他に NNF-1120-Z (B)、NNF-1120-安息香酸(F)及び NNF-1120-ヒドロキシカルボン酸/Glu (J/g')が検出されたが、残留量は TRR の 7%以下に止まった。また、複数の未同定代謝物が合計で<0.16 mg eq./kg (<19.9% TRR)検出されたが、各成分の残留量は<0.02 mg eq./kg (<3.8% TRR)に過ぎなかった。

葉試料

葉における残留放射能の分析結果を表 M-8-3 に示す。最も著量に検出された代謝物は未変化体のピコキシストロピン(A)であり、TRR の 66.0～79.4%を占めた。その他、果実と同様に、NNF-1120-Z(B)、NNF-1120-カルボン酸(C)、ピリジノール/Glu (D/g')、NNF-1120-安息香酸(F)、フタル酸(Z)、NNF-1120-ヒドロキシカルボン酸/Glu(J/g')、イソベンゾフランカルボン酸(Y)が認められた。また、複数の未同定代謝物が合計で<6.02 mg eq./kg (<16.2% TRR)検出されたが、各成分の残留量は<0.03 mg eq./kg (<5% TRR)に過ぎなかった。

茎試料

茎における残留放射能の分析結果を表 M-8-3 に示す。最も著量に検出された代謝物は未変化体のピコキシストロピン(A)であり、1.41～2.18mg eq./kg (49.9～68.4% TRR)であった。その他、TRR の 10%以上みられた代謝物は、フタル酸(Z)が 0.58 mg eq./kg (20.4% TRR)であった。その他、イソベンゾフランカルボン酸(Y)、NNF-1120-Z(B)、NNF-1120-安息香酸(F)、NNF-1120-カルボン酸(C)及び NNF-1120-ヒドロキシカルボン酸/Glu(J/g')、ピリジノール/Glu(D/g')が 0.01～0.16 mg eq./kg (0.5～5.5% TRR)認められた。また、未同定代謝物は各成分、<0.03 mg eq./kg (<5% TRR)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 M-8-2: ピコキシストロビン処理後のトマト果実における代謝物分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A					
		[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン			[¹⁴ C-U-PH]ピコキシストロビン		
最終処理後日数		1	7	14	1	7	14
抽出性		0.67 (97.8)	0.50 (97.3)	0.57 (96.2)	1.12 (98.1)	0.78 (97.3)	0.67 (98.1)
ピコキシストロビン	A	0.56 (80.3)	0.34 (67.2)	0.37 (62.2)	0.72 (63.2)	0.29 (35.6)	0.20 (30.1)
NNF-1120-Z	B	0.02 (3.0)	0.02 (3.4)	0.03 (3.7)	0.03 (2.6)	0.02 (2.2)	0.01 (1.4)
NNF-1120-カルボン酸	C	<0.01 (0.4)	-	-	<0.01 (<0.1)	-	-
ピリジノール/Glu	D/g'	0.01 (1.4)	0.01 (1.8)	0.01 (1.9)	/	/	/
NNF-1120-安息香酸	F	0.01 (1.0)	0.02 (3.1)	0.02 (2.6)	0.01 (0.9)	0.01 (1.4)	<0.01 (0.6)
NNF-1120-ヒドロキシ- カルボン酸/Glu	J/g'	0.03 (4.1)	0.04 (7.0)	0.04 (6.0)	0.03 (2.7)	0.04 (4.6)	0.03 (4.4)
イソベンゾフラノンカル ボン酸	Y	/	/	/	0.09 (7.5)	0.08 (10.4)	0.19 (27.5)
フタル酸	Z	/	/	/	0.08 (7.3)	0.23 (29.0)	0.14 (20.2)
未同定代謝物 ^B		0.05 (7.7)	0.08 (14.8)	0.11(19.9)	0.16 (13.9)	0.11 (14.1)	0.09 (13.9)
抽出残渣		0.01 (2.0)	0.01 (2.7)	0.02 (3.8)	0.02 (1.9)	0.02 (2.7)	0.01 (1.9)
総残留放射能		0.69(100.0)	0.51(100.0)	0.59(100.0)	1.14(100.0)	0.80(100.0)	0.68(100.0)

斜線は検出し得ないことを示す。

-: 検出せず

^A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR)

^B: [¹⁴C-PY]処理; 各々0.01~0.02 mg eq./kg(2.0~3.8% TRR)。

[¹⁴C-U-PH]処理; 各々0.01~0.02 mg eq./kg(1.9~2.7% TRR)。

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 M-8-3: ピコキシストロビン処理後のトマト葉及び茎における代謝物分析結果

代謝物	記号	[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン				[¹⁴ C-U-PH]ピコキシストロビン			
		葉			茎	葉			茎
		1	7	14	14	1	7	14	14
最終処理後日数									
抽出性		23.98 (97.0)	23.78 (94.8)	36.27 (94.2)	3.02 (94.5)	30.32 (96.3)	30.46 (94.6)	34.37 (92.4)	2.61 (92.0)
ピコキシストロビン	A	19.69 (79.4)	18.54 (74.1)	27.40 (71.1)	2.18 (68.4)	24.14 (76.5)	22.65 (70.3)	24.60 (66.0)	1.41 (49.9)
NNF-1120-Z	B	0.36 (1.5)	0.49 (2.0)	0.86 (2.2)	0.10 (3.2)	0.62 (2.0)	0.66 (2.0)	0.75 (2.1)	0.06 (2.1)
NNF-1120-カルボン酸	C	0.04 (0.2)	-	0.16 (0.4)	0.02 (0.7)	-	-	0.12 (0.3)	0.01 (0.5)
ピリジノール/Glu	D/g'	0.59 (2.4)	0.83 (3.3)	0.43 (1.1)	0.03 (1.1)	/	/	/	/
NNF-1120-安息香酸	F	0.71 (2.9)	0.42 (1.7)	0.95 (2.5)	0.08 (2.4)	0.48 (1.5)	0.37 (1.1)	0.77 (2.1)	0.06 (2.1)
NNF-1120-ヒドロキシ- カルボン酸/Glu	J/g'	0.54 (2.2)	0.72 (2.9)	1.36 (3.5)	0.17 (5.4)	0.49 (1.6)	0.90 (2.8)	1.19 (3.2)	0.16 (5.5)
イソベンゾフラノンカル ボン酸	Y	/	/	/	/	0.15 (0.5)	0.18 (0.6)	0.12 (0.3)	0.04 (1.3)
フタル酸	Z	/	/	/	/	0.67 (2.1)	0.89 (2.8)	0.85 (2.3)	0.58 (20.4)
未同定代謝物 ^B		2.10 (8.5)	2.76 (11.0)	5.09 (13.1)	0.43 (13.3)	3.80 (12.0)	4.85 (15.1)	6.02 (16.2)	0.29 (10.2)
抽出残渣		0.74 (3.0)	1.30 (5.2)	2.26 (5.9)	0.18 (5.5)	1.18 (3.8)	1.73 (5.4)	2.81 (7.6)	0.23 (8.0)
総残留放射能		24.72 (100.0)	25.08 (100.0)	38.53 (100.0)	3.19 (100.0)	31.51 (100.0)	32.19 (100.0)	37.18 (100.0)	2.84 (100.0)

斜線は検出し得ないことを示す。

-: 検出せず

^A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR)

^B: [¹⁴C-PY]処理;各々0.03 mg eq./kg(5% TRR)未満

[¹⁴C-U-PH]処理;各々0.03 mg eq./kg(3.5% TRR)未満

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。

以上の結果から、開花期のトマトに処理されたピコキシストロピンは果実において 0.51～1.14 mg eq./kg の総残留放射能が認められ、大部分が未変化のピコキシストロピン(A) (30.1～80.3% TRR)であった。主な代謝物は、フタル酸(Z)及びイソベンゾフランカルボン酸(Y)であり、その他に NNF-1120-安息香酸(F)、NNF-1120-ヒドロキシカルボン酸/Glu(J/g')やピリジノールの抱合体(D/g')の生成が認められた。ピコキシストロピンの異性体(B)も認められた。

ピコキシストロピンの代謝分解経路は、異性化、加水分解、アクリル酸側鎖の分解、エーテル結合の開裂、及びそれらのグルコース抱合と考えられた。

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。
トマトにおけるピコキシストロビンの推定代謝分解経路を下図に示す。

トマトにおける推定代謝分解経路
[]内は推定中間体

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) ナタネにおける代謝試験

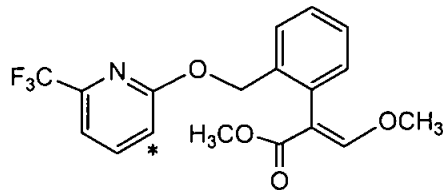
(資料 M-9)

試験機関: ABC Laboratories, Inc(米国)

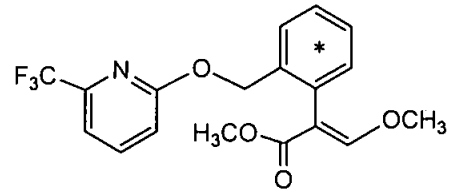
[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

供試標識化合物 :



[ピリジル環-3-¹⁴C]ピコキシストロビン



[フェニル環-(U)-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 : メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-[3-¹⁴C]-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-PY]ピコキシストロビン)

メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[(U)-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試植物 : ナタネ (*Brassica napus*, 品種 Sunrise)

栽培 : 米国 ABC Laboratories (ミズーリ州、コロンビア) の温室内試験地に播種・慣行栽培し、ほぼ BBCH-80 (熟成開始期) の生育段階で 1 回目の処理を行った。

方法 :

処理 : 非標識のピコキシストロビンにて所定の比放射能に希釈した [¹⁴C-PY] 及び [¹⁴C-U-PH] ピコキシストロビン (各 0.44 MBq/mg) をそれぞれ白試料に加えフロアブルを調剤した。ナタネへの散布は、水 (0.12% 展着剤含有) で希釈し、500 g ai/ha 相当量を 7 日間隔で 2 回実施した (散布総量 827~942 g ai/ha)。

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。

【処理量の設定理由】

【標識位置の選択理由】

試料の採取 ; 1回目処理後7日(2回目処理前)、2回目処理後14及び21日に土壌表面近辺の箇所で切断し植物体を採取した。2回目処理後21日(成熟期、収穫期)に採取した植物体は種子と茎葉部(莢を含む)に分けた。それぞれ細断・粉碎し、各植物体試料を調製した。

放射能の抽出 ;

放射能の定量 ;

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

放射能の分布及び抽出挙動

;表 M-9-1 に¹⁴C-PY]及び¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン処理ナタネにおける総残留放射能(TRR)を示す。未成熟の茎葉には1回目処理後7日及び2回目処理後14日にそれぞれ5.93~7.05及び11.52~12.47 mg eq./kgの放射能が検出された。また、成熟期(2回目処理後21日)の茎葉及び種子中の残留放射能は11.80~12.99及び1.66~2.50 mg eq./kgであった。

表 M-9-1: [¹⁴C-PY]及び¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン処理ナタネにおける総残留放射能(TRR)

採取部位	サンプリング時期 ^B	総残留放射能濃度 (mg eq./kg) ^A	
		[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン	[¹⁴ C-U-PH]ピコキシストロビン
茎葉(未熟期)	7DAA1	5.93	7.05
茎葉(未熟期)	14DAA2	12.47	11.52
茎葉(成熟期、莢を含む)	21DAA2	11.80	12.99
種子(成熟期)	21DAA2	1.66	2.50

^A: 総残留放射能濃度(TRR):各画分中放射能の定量値の和

^B: 7DAA1; 1回目処理後7日、14DAA2; 2回目処理後14日、21DAA2; 2回目処理後21日

[¹⁴C-PY]及び¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン処理ナタネの放射能抽出挙動を表 M-9-2 及び M-9-3 に示す。種子においては TRR の 92.2~96.7%が抽出性であった。一方、茎葉部中の抽出性放射能は、TRR の 95.3~98.6%に相当した。加えて抽出残渣画分からも酵素及び塩基処理により種子では TRR の 3.2~5.6%、茎葉部では TRR の 0.8~2.1%が遊離した。

代謝物の分析

; [¹⁴C-PY]及び¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン処理後の種子における代謝物分析結果を表 M-9-2 に示す。主たる残留物は未変化体のピコキシストロビン(A)であり、1.48~2.34 mg eq./kg が検出され、TRR の 89.0%以上を占めた。その他に、微量の代謝物として NNF-1120-Z(B)及び未同定代謝物1種(それぞれ 0.02 mg eq./kg、0.6% TRR 及び 0.01mg eq./kg、0.6% TRR)が認められた。茎葉部における代謝物分析結果を表 M-9-3 に示す。いずれの標識体においても、主たる残留物は未変化体のピコキシストロビン(A)であり、5.55~9.92 mg eq./kg が検出され、TRR の 70.2%以上を占めた。その他に NNF-1120-Z(B)、NNF-1120-カルボン酸(C)、ピリドン(D)、ピリジノール/Glu(D/g')、NNF-1120-安息香酸(F)等の代謝物が同定され、これら代謝物の残留量は最大でも TRR の 7.6%であった。その他、13 種以上の未同定代謝物が検出さ

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。

れたが、個々の残留濃度は最大でも 0.55 mg eq./kg (4.25% TRR)に過ぎなかつた。

表 M-9-2: ピコキシストロピン処理後のナタネ種子における代謝物分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A	
		[¹⁴ C-PY]ピコキシストロピン	[¹⁴ C-U-PH]ピコキシストロピン
		21DAA2	21DAA2
抽出性		1.53 (92.2)	2.42 (96.7)
ピコキシストロピン	A	1.48 (89.0)	2.34 (93.8)
NNF-1120-Z	B	-	0.02 (0.6)
未同定代謝物		-	0.01 (0.6)
抽出残渣		0.13 (7.8)	0.08 (3.3)
遊離代謝物 ^C		0.05 (3.2)	0.14 (5.6)
最終残渣中代謝物		0.08 (4.6)	-
合計 (TRR)		1.66(100)	2.50(100)

-: 検出限界以下あるいは 0.01mg eq./kg 未満

A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR)

C: 酵素及び塩基処理により遊離した代謝物の和

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 M-9-3: ピコキシストロビン処理後のナタネ茎葉部における代謝物分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A					
		[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン			[¹⁴ C-U-PH]ピコキシストロビン		
		7DAA1	14DAA2	21DAA2	7DAA1	14DAA2	21DAA2
抽出性		5.79 (97.6)	12.11 (97.1)	11.25 (95.3)	6.95 (98.6)	11.33 (98.4)	12.66 (97.4)
ピコキシストロビン	A	5.55 (93.4)	9.92 (79.5)	8.29 (70.2)	6.78 (96.3)	9.29 (80.7)	9.35 (71.9)
NNF-1120-Z	B	0.02 (0.4)	0.08 (0.7)	0.08 (0.7)	-	0.07 (0.6)	0.08 (0.6)
NNF-1120-カルボン酸	C	-	0.03 (0.2)	0.05 (0.4)	-	0.07 (0.6)	0.11 (0.9)
ピリドン	D	0.03 (0.5)	0.22 (1.8)	0.34 (2.9)	/	/	/
ピリジノール/Glu	D/g'	-	-	0.03 (0.2)	/	/	/
NNF-1120-安息香酸	F	0.05 (0.8)	0.57 (4.6)	0.90 (7.6)	0.06 (0.8)	0.56 (4.9)	0.96 (7.4)
未同定代謝物 ^B		0.15 (2.5)	1.30 (10.4)	1.56 (13.2)	0.11 (1.6)	1.33 (11.6)	2.16 (16.6)
抽出残渣		0.14 (2.4)	0.36 (2.9)	0.55 (4.7)	0.10 (1.4)	0.19 (1.6)	0.34 (2.6)
遊離代謝物 ^C		-*	-*	0.25 (2.1)	-*	-*	0.11 (0.8)
最終残渣中代謝物		0.14 (2.4)	0.36 (2.9)	0.30 (2.6)	0.10 (1.4)	0.19 (1.6)	0.23 (1.8)
合計 (TRR)		5.93 (100)	12.47 (100)	11.80 (100)	7.05 (100)	11.52 (100)	12.99 (100)

斜線は検出し得ないことを示す。

-: 検出限界以下あるいは 0.01mg eq./kg 未満 -: 未実施

^A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR)

^B: [¹⁴C-PY]処理;

2~12 種の代謝物を含む (0.02 mg eq./kg: 0.20% TRR~0.51 mg eq./kg: 4.30% TRR)

[¹⁴C-PH]処理;

1~13 種の代謝物を含む (0.02 mg eq./kg: 0.20% TRR~0.55 mg eq./kg: 4.25% TRR)

^C: 酵素及び塩基処理により遊離した代謝物の和

以上の結果から、ナタネに処理されたピコキシストロビンの一部は、異性化、加水分解、アクリル酸側鎖の分解、エーテル結合の開裂等により代謝を受けるものの、種子、茎葉共に主たる残留物は未変化体のピコキシストロビン(A)であることが明らかになった。未変化体以外に代謝物として NNF-1120-Z (B)、NNF-1120-カルボン酸(C)、ピリジノール/Glu(D/g')及び NNF-1120 安息香酸(F)が茎葉または種子から検出されたが、その残留濃度はいずれも僅かであった。

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。

ナタネにおけるピコキシストロビンの推定代謝分解経路を下図に示す。

ナタネにおける推定代謝分解経路

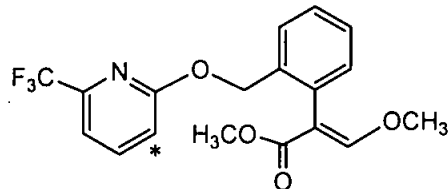
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 大豆における代謝試験

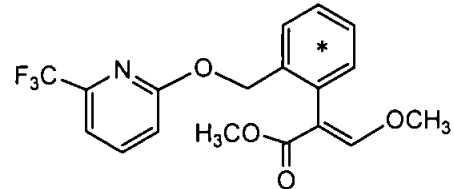
(資料 M-10)

試験機関: Syngenta Crop Protection, Inc(米国)
[GLP 対応]
報告書作成年: 2006 年

供試標識化合物 :



[ピリジル環-3-¹⁴C]ピコキシストロビン



[フェニル環-(U)-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 ; メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-[3-¹⁴C]-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-PY]ピコキシストロビン)

メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[(U)-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試植物 : 大豆 (*Glycine max* MERR、品種 S19-V2)

栽培 ; 2004 年 5 月米国 Northern Regional Technical Center (Syngenta Crop Protection Inc, イリノイ州、キャンペーン)の圃場に播種・慣行栽培を行い、播種後 56 日(未熟期;植物体高 46~58cm)に 1 回目の処理を行った。

方法 :

処理 ; [¹⁴C-PY]あるいは[¹⁴C-U-PH]ピコキシストロビン(それぞれ 1.754 及び 1.692 MBq/mg)のアセトニトリル溶液及び白試料を水(0.5%展着剤含有)に添加し、100

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。

g ai/ha 相当量を大豆に 14 日間隔で 2 回散布した(散布総量 192.8~202.3 ai/ha)。また、代謝物の特徴付けや同定に資するため 5 倍処理区を設けた。

【処理量の設定理由】

【標識位置の選択理由】

試料の採取 ; 最終処理後 14 日(未熟期)及び 61 日(成熟期)に土壤表面付近約 1.27cm (0.5 インチ)の箇所を茎を切断し植物体を採取した。処理後 14 日に採取した植物体は細断・粉砕し未熟試料(茎葉)とした。処理後 61 日に採取した植物体から子実、葉及び茎に分け、各部位を粉砕し試料を調製した。

放射能の抽出 ;

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。

放射能の分析 ;

代謝物の分析 ;

結果 :

放射能の分布及び抽出挙動

;表 M-10-1 に $[^{14}\text{C-PY}]$ 及び $[^{14}\text{C-U-PH}]$ ピコキシストロピン処理大豆における残留放射エネルギーを示す。最終処理後 14 日の未熟茎葉には、1.677~1.795 mg eq./kg、最終処理後 61 日後の子実には 0.074~0.140 mg eq./kg の総残留放射能 (TRR) が検出された。未熟茎葉及び子実において、それぞれ 1.498~1.638 mg eq./kg (88.8~91.2% TRR) 及び 0.061~0.127 mg eq./kg (82.3~91.0% TRR) が抽出性であった。子実を取り除いた後の乾燥葉及び茎の放射能残留はそれぞれ 4.489~5.481 及び 0.674 mg eq./kg であった。

表 M-10-1: $[^{14}\text{C-PY}]$ 及び $[^{14}\text{C-U-PH}]$ ピコキシストロピン処理大豆における残留放射能

試料	画分	$[^{14}\text{C-PY}]$ ピコキシストロピン		$[^{14}\text{C-U-PH}]$ ピコキシストロピン	
		mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR
未熟茎葉	抽出性放射能	1.638	91.2	1.489	88.8
	抽出残渣放射能	0.157	8.8	0.188	11.2
	総残留放射能	1.795	100.0	1.677	100.0
子実	抽出性放射能	0.061	82.3	0.127	91.0
	抽出残渣放射能	0.013	17.7	0.013	9.0
	総残留放射能	0.074	100.0	0.140	100.0

総残留放射能 (TRR): 各画分中放射能の定量値の和

代謝物の分析 ; $[^{14}\text{C-PY}]$ 及び $[^{14}\text{C-U-PH}]$ ピコキシストロピン処理大豆における未熟茎葉試料及び子実試料の代謝物分析結果を表 M-10-2 及び M-10-3 に示す。

未熟茎葉試料:

$[^{14}\text{C-PY}]$ 及び $[^{14}\text{C-U-PH}]$ ピコキシストロピン処理後の未熟茎葉において、主な残留物は未変化体のピコキシストロピン (A) であり、残留濃度は 0.125~

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。

0.179 mg eq./kg (7.4～10.0% TRR)であった。その他に4種の代謝物(NNF-1120-安息香酸(F)、NNF-1120-ヒドロキシ-カルボン酸(J)、イソベンゾフラノンカルボン酸(Y)及びフタル酸(Z))が検出されたが、残留濃度は最大でも0.028 mg eq./kg (1.7% TRR)と僅かであった。また、これらの代謝物以外にも、NNF-1120-ジヒドロキシ/Glu(R/g'-a)、NNF-1120-ヒドロキシ-カルボン酸/Glu(J/g')、NNF-1120-ジヒドロキシ/Malo-Glu(R/mg')等、グルコース等の抱合を受けた7種の高極性代謝物が検出された。試料中には未同定代謝物が合計で0.329～0.340 mg eq./kg (19.1～19.4% TRR) 検出されたが、個々の濃度は0.048 mg eq./kg (2.8% TRR)以下と微量であった。

子実試料:

[¹⁴C-PY]及び[¹⁴C-U-PH]ピコキシストロピン処理後の子実において、主な残留物は、フタル酸(Z)及びホルミル-カルボニルカルボン酸(ZD)であり、それぞれ、0.030 mg eq./kg (21.3% TRR)及び0.036 mg eq./kg (25.5% TRR)が検出された。その他に5種の残留物(ピコキシストロピン(A)、NNF-1120-ジヒドロキシ(R)、NNF-1120-安息香酸(F)、NNF-1120-ヒドロキシ-カルボン酸(J)、イソベンゾフラノンカルボン酸(Y))が検出されたが、残留濃度は最大でも0.004 mg eq./kg (5.9% TRR)と僅かであった。また、これらの代謝物以外にも、グルコース等の抱合を受けた7種の高極性代謝物が検出された。試料中には未同定代謝物が合計で0.025～0.033 mg eq./kg (23.2～33.1% TRR) 検出されたが、個々の濃度は0.006 mg eq./kg (4.2% TRR)以下と微量であった。

抽出残渣中放射能の性格付け : [¹⁴C-U-PH]ピコキシストロピン処理後の未熟茎葉試料から調製された抽出残渣をアセトニトリル/蒸留水(80/20 v/v)で加熱還流した結果、0.094 mg eq./kg (5.6% TRR)に相当する放射能が新たに抽出された。本画分をHPLC分析し、2種の未同定代謝物を検出したが、それぞれの残留濃度はTRRの2.5及び1.6%と僅かであった。また、[¹⁴C-PY]ピコキシストロピン処理後の子実試料から調製された抽出残渣をアセトニトリル/蒸留水(80/20 v/v)による加熱還流、セルラーゼ加水分解、3N HCl加水分解に逐次供した結果、各画分にはそれぞれ、TRRの3.0、1.6及び6.4%に相当する放射能が抽出され、残渣にはなおTRRの5.8%の放射能が残存した。

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。

表 M-10-2: ピコキシストロビン処理後の大豆未熟莖葉における代謝物分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A	
		[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン	[¹⁴ C-U-PH]ピコキシストロビン
抽出性		1.638 (91.2)	1.489 (88.8)
ピコキシストロビン	A	0.179 (10.0)	0.125 (7.4)
NNF-1120-安息香酸	F	-	0.026 (1.5)
NNF-1120-ヒドロキシカルボン酸	J	-	0.027 (1.6)
NNF-1120-ジヒドロキシ	R	-	-
イソベンゾフランカルボン酸	Y		0.028 (1.7)
フタル酸	Z		0.020 (1.2)
ホルミル-カルボニルカルボン酸	ZD		-
NNF-1120-ジヒドロキシ/Glu	R/g'-a	0.439 (24.4)	0.374 (22.3)
ピリジノール/gGlu	D/m' g'	0.083 (4.6)	
NNF-1120-メチレンカルボン酸/Glu	E/g'	-	0.109 (6.5)
NNF-1120-ヒドロキシカルボン酸/Glu	J/g'	0.258 (14.4)	0.140 (8.4)
NNF-1120-ジヒドロキシ/Malo-Glu	R/mg'	0.180 (10.0)	-
NNF-1120-ジヒドロキシ/Glu	R/g'-b	0.112 (6.2)	0.068 (4.1)
NNF-1120-ジアルコール/mGlu	ZC	-	0.166 (9.9)
未同定代謝物		0.340 ¹ (19.1)	0.329 ² (19.4)
その他 [#]		0.047 (2.50)	0.077 (4.80)
抽出残渣		0.157 (8.8)	0.188 (11.2)
合計 (TRR)		1.795 (100)	1.677 (100)

^A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR) -: 未検出 斜線: 検出し得ない

¹: 申請者算出。17種の未同定代謝物の合計。各代謝物は 0.042 mg eq./kg (2.4% TRR) 以下。

²: 申請者算出。15種の未同定代謝物の合計。各代謝物は 0.048 mg eq./kg (2.8% TRR) 以下。

[#]: 申請者算出。抽出画分中放射能から、同定及び未同定代謝物の定量値を差し引いた値。

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。

表 M-10-3:ピコキシストロビン処理後の大豆子実における代謝物分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A	
		[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン	[¹⁴ C-U-PH]ピコキシストロビン
抽出性		0.061 (82.3)	0.127 (91.0)
ピコキシストロビン	A	0.004 (5.9)	0.002 (1.5)
NNF-1120-ジヒドロキシ	R	0.003 (4.5)	-
NNF-1120-安息香酸	F	-	<0.001 (0.6)
NNF-1120-ヒドロキシ-カルボン酸	J	-	0.003 (2.0)
イソベンゾフラノンカルボン酸	Y	/	0.003 (2.5)
フタル酸	Z	/	0.030 (21.3)
ホルミル-カルボニルカルボン酸	ZD	/	0.036 (25.5)
NNF-1120-ジヒドロキシ/Glu	R/g' -a	0.006 (7.7)	0.005 (3.8)
NNF-1120-ヒドロキシ-カルボン酸/Glu	J/g'	0.005 (6.2)	<0.001 (0.7)
ピリジノール/gGlu	D/m' g'	0.005 (6.8)	/
NNF-1120-ジヒドロキシ/Malo-Glu	R/mg'	0.005 (6.3)	-
NNF-1120-ジヒドロキシ/Glu	R/g' -b	0.003 (3.5)	-
NNF-1120-ジアルコール/mGlu	ZC	-	<0.001 (0.5)
NNF-1120-メチレンカルボン酸/Glu	E/g'	-	0.004 (2.8)
未同定代謝物		0.025 ¹ (33.1)	0.033 ² (23.2)
その他 [#]		0.005 (8.30)	0.008 (6.60)
抽出残渣		0.013 (17.7)	0.013 (9.0)
合計 (TRR)		0.074 (100)	0.140 (100)

^A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR) -: 未検出 斜線: 検出し得ない

¹: 申請者算出。14種の未同定代謝物の合計。各代謝物は 0.002 mg eq./kg (2.7% TRR) 以下。

²: 申請者算出。11種の未同定代謝物の合計。各代謝物は 0.006 mg eq./kg (4.2% TRR) 以下。

[#]: 申請者算出。抽出画分中放射能から、同定及び未同定代謝物の定量値を差し引いた値。

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。

以上の結果から、ピコキシストロピンを処理した大豆子実中の主な代謝物はフタル酸(Z)及びホルミルカルボニルカルボン酸(ZD)であった。一方、未熟茎葉における主な残留物は未変化体のピコキシストロピン(A)であった。これらの他に、各試料中には NNF-1120-安息香酸(F)、NNF-1120-ヒドロキシカルボン酸(J)、イソベンゾフランカルボン酸(Y)等、多数の代謝物が検出されたが、これらの残留量はいずれも僅かであった。また、各試料中には複数の抱合体も確認された。

大豆に処理されたピコキシストロピンは、加水分解、O-脱メチル化、アクリル酸側鎖の分解、エーテル結合の開裂、及びそれらの抱合体形成等の代謝経路を経て、多数の化合物に代謝されることが示された。

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。

大豆におけるピコキシストロビンの推定代謝分解経路を下図に示す。

大豆における推定代謝分解経路

[]内は推定中間体

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) 小麦における代謝試験

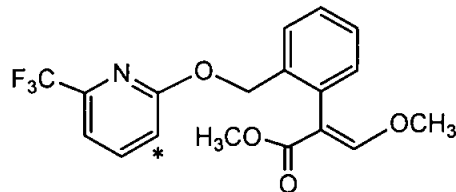
(資料 M-11)

試験機関: ZENECA Agrochemicals(英国)

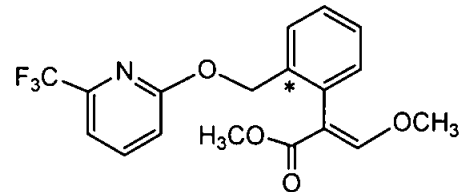
[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

供試標識化合物 :



[ピリジル環-3-¹⁴C]ピコキシストロビン



[フェニル環-2-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 ; メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-[3-¹⁴C]-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-PY]ピコキシストロビン)

メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[2-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試植物 : 小麦 (*Triticum aestivum*、品種 Hussar)

栽培 ; 1995 年 10 月英国 Jealott's Hill Research Station (Zeneca Agrochemicals、パークシャー州ブラックネル) の圃場に播種・慣行栽培を行い、1996 年 5 月(未熟期; Zadoks 生育段階 32 期)に 1 回目の散布処理を行った。試験期間中の気温は 0.0~30.2°C であり、降水量は 0.0~18.2 mm/日であった。

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。

- 方法 :
- 被験物質処理 ; 非標識のピコキシストロピンにより希釈した [^{14}C -PY] 及び [^{14}C -2-PH] ピコキシストロピン (3.00 及び 2.94 MBq/mg) をそれぞれ製剤白試料に加え 10% フロアブルを調剤、さらに蒸留水で希釈して約 100 ppm 相当の散布液を調製した。小麦には 400 g ai/ha 相当量 (40 mL/m²) を 6 週間間隔で 2 回散布し、これらの総散布量は 817~842 g ai/ha であった。2 回目の処理は、Zadoks 生育段階 65~69 期であった。
- 【処理量の設定理由】
- 【標識位置の選択理由】
- 試料の採取 ; 最終処理後 14 日 (未熟期) 及び 48 日 (成熟期) に土壌表面付近から約 2cm の箇所 で植物体を切断し、地上部を採取した。処理後 14 日に採取した植物体は細断・粉碎し茎葉試料とした。処理後 48 日に採取した植物体は穀粒 (籾殻を取り除いた) と藁 (穂及び籾殻を含む) に分割採取し、同様に粉碎して穀粒及び藁試料を調製した。
- 放射能の抽出 ;

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。

放射能の分析 ;

代謝物の分析 ;

図 M-11-1: 穀粒試料(^{14}C -PY)ピコキシストロビン処理)の抽出・分画スキーム

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。

図 M-11-2: 穀粒試料(^{14}C -2-PH)ピコキシストロピン処理)の抽出・分画スキーム

図 M-11-3: 葉試料(^{14}C -PY)及び(^{14}C -2-PH)ピコキシストロピン処理)の抽出・分画スキーム

図 M-11-4: 茎葉試料の($^{14}\text{C-PY}$ 及び $^{14}\text{C-2-PH}$)ピコキシストロビン処理)抽出・分画スキーム

結果

放射能の分布及び抽出挙動

;表 M-11-1 に $^{14}\text{C-PY}$ 及び $^{14}\text{C-2-PH}$ ピコキシストロビン処理小麦の各採取部位における放射能の残留量を示す。処理後 48 日の成熟期の穀粒への総残留放射能 (TRR) は 0.081~0.307 mg eq./kg であり、藁 (9.90~11.0 mg eq./kg) に比べ極僅かであった。

表 M-11-1: $^{14}\text{C-PY}$ 及び $^{14}\text{C-2-PH}$ ピコキシストロビン処理小麦における残留放射能

部位	総残留放射能濃度 (mg eq./kg)	
	$^{14}\text{C-PY}$ ピコキシストロビン	$^{14}\text{C-2-PH}$ ピコキシストロビン
穀粒	0.081	0.307
藁	9.90	11.0
茎葉	3.93	5.88

総残留放射能 (TRR): 各画分中放射能の定量値の和

$^{14}\text{C-PY}$ 及び $^{14}\text{C-2-PH}$ ピコキシストロビン処理小麦における放射能の抽出挙動を表 M-11-2~M-11-4 に示す。

$^{14}\text{C-PY}$ 及び $^{14}\text{C-2-PH}$ ピコキシストロビン処理後、収穫された穀粒中の抽出性画分には 0.051 及び 0.251 mg eq./kg (63.5 及び 82.1% TRR) の放射能が残存し、抽出残渣には 0.029 及び 0.052 mg eq./kg (35.8 及び 16.8% TRR) の放

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。

射能が残存した。抽出残渣を酵素加水分解処理することにより、0.012 及び 0.025 mg eq./kg (14.4 及び 8.1% TRR)に相当する放射能が遊離した。

藁試料における総残留放射能はそれぞれ、9.90 及び 11.0 mg eq./kg であった。そのうち 8.629 及び 9.270 mg eq./kg (87.2 及び 84.2% TRR)の放射能が抽出性であった。抽出残渣には 1.17 及び 1.62 mg eq./kg (11.8 及び 14.7% TRR)に相当する放射能が残存し、更なる塩基加水分解処理により 0.812 及び 1.02 mg eq./kg (8.2 及び 9.3% TRR)の放射能が残渣から遊離した。

茎葉試料における総残留放射能は 3.93 及び 5.88 mg eq./kg であった。そのうち、抽出性放射能は 3.756 及び 5.558 (95.6 及び 94.6% TRR)であり、抽出残渣には 0.145 及び 0.282 mg eq./mg (3.7 及び 4.8% TRR)の放射能が残存した。

代謝物の分析

; [¹⁴C-PY] 及び [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン処理小麦の各々の採取部位における代謝物分析結果を表 M-11-5～M-11-7 に示す。

穀粒試料:

ピコキシストロビン処理後の穀粒における主たる残留物はイソベンゾフランカルボン酸(Y) (0.046 mg eq./kg, 14.9% TRR)であった。その他に、未変化体のピコキシストロビン(A)、フタル酸(Z)、PAG3(ZB)が検出されたが、いずれも TRR の 10%に満たなかった。また、抽出性画分及び抽出残渣画分の酵素加水分解画分には放射性のグルコース (0.009～0.013 mg eq./kg, 4.2～11.0% TRR)が認められた。これら以外に、多くの未同定代謝物が認められたが、各々の穀粒中濃度は最大でも 0.012 mg eq./kg (4.0% TRR)と僅かであった。

藁試料:

ピコキシストロビン処理後の藁における主な残留物は未変化体のピコキシストロビン(A)であった (1.97～2.35 mg eq./kg, 19.9～21.4% TRR)。その他に NNF-1120-カルボン酸(C)、NNF-1120-安息香酸(F)、NNF-1120-ヒドロキシカルボン酸(J)等を含む合計 15 種の代謝物が同定されたが、残留濃度が TRR の 10%を超える代謝物は認めなかった。また、多数の未同定代謝物が検出されたが、各代謝物の濃度は最大でも 0.451mg eq./kg (4.1% TRR)と僅かであった。

茎葉試料:

ピコキシストロビン処理後の茎葉における主な残留物は未変化体のピコキシストロビン(A)であった (1.96～3.28 mg eq./kg, 49.8～55.7% TRR)。その他に、抱合体のピリジノール/Glu (D/g')及びピリジノール/mGlu (D/mg')、イソベンゾフランカルボン酸(Y)、フタル酸(Z)等の 7 種代謝物が同定されたが、残

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。

留濃度が TRR の 10% を超える代謝物は認めなかった。また、多数の未同定の代謝物が検出されたが、各代謝物の濃度は最大でも 0.194 mg eq./kg(3.3% TRR) と僅かであった。

表 M-11-2: ピコキシストロビン処理後の小麦穀粒における放射能の抽出挙動

画分	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A	
	[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン	[¹⁴ C-2-PH]ピコキシストロビン
抽出性	0.051(63.5) ^B	0.251(82.1) ^B
アセトニトリル抽出*	0.005(6.5)	0.011(3.7)
アセトニトリル/水(80/20)抽出*	0.027(33.4)	0.123(40.3)
アセトニトリル/水(50/50)抽出*	0.019(23.6)	0.117(38.1)
抽出残渣	0.029(35.8)	0.052(16.8)
酵素処理抽出*	0.012(14.4)	0.025(8.1)
酵素処理抽出残渣	0.017(20.9)	0.024(7.9)
ろ紙中放射能	<0.001(0.5)	0.001(0.2)
ろ紙中放射能	0.001(0.6)	0.003(1.1)
総残留放射能	0.081(100)	0.307(100)
代謝物分析供試放射能 (*印の合計)	0.063(77.9)	0.276(90.2)

^A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR) ^B: 抽出画分の和(申請者算出)

表 M-11-3: ピコキシストロビン処理後の小麦の藁における放射能の抽出挙動

画分	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A	
	[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン	[¹⁴ C-2-PH]ピコキシストロビン
抽出性	8.629(87.2) ^B	9.270(84.2) ^B
アセトニトリル抽出*	3.446(34.8)	3.668(33.3)
アセトニトリル/水(50/50)抽出*	4.926(49.8)	5.349(48.6)
水抽出*	0.257(2.6)	0.253(2.3)
抽出残渣	1.17(11.8)	1.62(14.7)
塩基加水分解抽出*	0.812(8.2)	1.02(9.3)
塩基加水分解抽出残渣	0.297(3.0)	0.495(4.5)
ろ紙中放射能	0.010(0.1)	0.011(0.1)
ろ紙中放射能	0.099(1.0)	0.121(1.1)
総残留放射能	9.90(100)	11.0(100)
代謝物分析供試放射能 (*印の合計)	9.441(95.4)	10.29(93.5)

^A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR) ^B: 抽出画分の和(申請者算出)

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 M-11-4: ピコキシストロビン処理後の小麦茎葉における放射能の抽出挙動

画分	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A	
	[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン	[¹⁴ C-2-PH]ピコキシストロビン
抽出性	3.756 (95.6) ^B	5.558 (94.6) ^B
アセトニトリル抽出*	3.127 (79.6)	4.576 (77.9)
アセトニトリル/水(50/50)抽出*	0.609 (15.5)	0.982 (16.7)
水抽出*	0.020 (0.5)	
抽出残渣	0.145 (3.7)	0.282 (4.8)
ろ紙中放射能	0.024 (0.6)	0.041 (0.7)
総残留放射能	3.93 (100)	5.88 (100)
代謝物分析供試放射能 (*印の合計)	3.756 (95.6)	5.558 (94.6)

A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR) B: 抽出画分の和(申請者算出)

表 M-11-5: ピコキシストロビン処理後の小麦穀粒の抽出性画分中の代謝物分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A	
		[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン	[¹⁴ C-2-PH]ピコキシストロビン
ピコキシストロビン	A	0.006 (7.6)	0.011 (3.5)
イソベンゾフランカルボン酸	Y		0.046 (14.9)
フタル酸	Z		0.023 (7.4)
PAG3	ZB		0.024 (7.9)
未同定代謝物		0.015 (19.0) ¹	0.051 (16.4) ³
天然物(グルコース等)		0.013 (16.3) ²	0.029 (9.4) ⁴
Baseline ^B		0.004 (4.7)	0.025 (8.0)
Unassigned ^C		0.012 (14.4)	0.045 (14.5)
分画過程での損失 [#]		0.013 (15.9)	0.022 (8.2)
合計(%TRR)		0.063 (77.9)	0.276 (90.2)

A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR)

B: TLC 分析における原点部分

C: 代謝物分析された画分の残留放射能の和より同定及び分離した未同定代謝物の定量値を差し引いた値

¹: 11 種以上の代謝物が含まれる。各代謝物は 0.002 mg eq./kg(2.6% TRR) 以下

²: グルコース 0.009 mg eq./kg(11.0% TRR)

³: 9 種以上の代謝物が含まれる。各代謝物は 0.012 mg eq./kg(4.0% TRR) 以下

⁴: グルコース 0.013 mg eq./kg(4.2% TRR)

#: 申請者注: 供試された放射能から、同定又は分画後の放射能を差し引いた値

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。

表 M-11-6: ピコキシストロピン処理後の小麦の莖における代謝物分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A	
		[¹⁴ C-PY]ピコキシストロピン	[¹⁴ C-2-PH]ピコキシストロピン
ピコキシストロピン	A	1.97 (19.9)	2.35 (21.4)
NNF-1120-Z	B	0.129 (1.3)	0.143 (1.3)
NNF-1120-カルボン酸	C	0.604 (6.1)	0.528 (4.8)
ピリドン	D	0.198 (2.0)	
ピリジノール/Glu	D/g'	0.020 (0.2)	
NNF-1120-安息香酸	F	0.426 (4.3)	0.385 (3.5)
NNF-1120-ヒドロキシ	H	0.248 (2.5)	0.308 (2.8)
NNF-1120-カルボニル	I	0.149 (1.5)	0.220 (2.0)
NNF-1120-ヒドロキシ-カルボン酸	J	0.455 (4.6)	0.330 (3.0)
NNF-1120-ヒドロキシメチル	M	0.228 (2.3)	0.154 (1.4)
脱ピリジル	V		0.044 (0.4)
ヒドロキシメチル安息香酸	X		0.110 (1.0)
イソベンゾフランカルボン酸	Y		0.198 (1.8)
フタル酸	Z		0.198 (1.8)
NNF-1120-ヒドロキシメチル-フェノール	ZA	0.218 (2.2)	0.297 (2.7)
PAG3	ZB		0.088 (0.8)
未同定代謝物		1.328 (13.4) ¹	2.488 (22.6) ²
Baseline ^B		0.198 (2.0)	0.341 (3.1)
Unassigned ^C		1.62 (16.4)	1.29 (11.7)
分画過程での損失 [#]		1.65 (16.7)	0.818 (7.4)
合計(%TRR)		9.441 (95.4)	10.29 (93.5)

^A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR)

^B: TLC 分析における原点部分

^C: 代謝物分析された画分の残留放射能の和より同定及び分離した未同定代謝物の定量値を差し引いた値

¹: 18 種以上の代謝物が含まれる。各代謝物は 0.347 mg eq./kg(3.5% TRR) 以下

²: 15 種以上の代謝物が含まれる。各代謝物は 0.451 mg eq./kg(4.1% TRR) 以下

[#]: 申請者注: 供試された放射能から、同定又は分画後の放射能を差し引いた値

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。

表 M-11-7: ピコキシストロビン処理後の小麦茎葉における代謝物分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (mg eq./kg) ^A	
		[¹⁴ C-PY]ピコキシストロビン	[¹⁴ C-2-PH]ピコキシストロビン
ピコキシストロビン	A	1.96 (49.8)	3.28 (55.7)
NNF-1120-Z	B	0.059 (1.5)	0.059 (1.0)
ピリジノール/Glu	D/g'	0.114 (2.9)	
ピリジノール/mGlu	D/mg'	0.130 (3.3)	
NNF-1120-安息香酸	F	0.043 (1.1)	0.053 (0.9)
NNF-1120-ヒドロキシ	H	0.028 (0.7)	0.029 (0.5)
NNF-1120-カルボニル	I	0.051 (1.3)	0.076 (1.3)
NNF-1120-ヒドロキシ-カルボン酸	J	0.016 (0.4)	0.029 (0.5)
ヒドロキシメチル安息香酸	X		0.012 (0.2)
イソベンゾフランカルボン酸	Y		0.088 (1.5)
フタル酸	Z		0.094 (1.6)
未同定代謝物		0.535 (13.6) ¹	0.847 (14.4) ²
Baseline ^B		0.161 (4.1)	0.218 (3.7)
Unassigned ^C		0.542 (13.8)	0.782 (13.3)
分画過程での損失 [#]		0.097 (2.6)	<0.00 (0.0)
合計(%TRR)		3.736 (95.1)	5.558 (94.6)

^A: () 内は総残留放射能に対する割合 (%TRR)

^B: TLC 分析における原点部分

^C: 代謝物分析された画分の残留放射能の和より同定及び分離した未同定代謝物の定量値を差し引いた値

¹: 13 種以上の代謝物が含まれる。各代謝物は 0.122 mg eq./kg (3.1% TRR) 以下

²: 14 種以上の代謝物が含まれる。各代謝物は 0.194 mg eq./kg (3.3% TRR) 以下

[#]: 申請者注: 供試された放射エネルギーから、同定又は分画後の放射エネルギーを差し引いた値

以上の結果、未熟期の小麦に処理された放射能の一部は成熟期の穀粒中にも移行し、穀粒中の主たる残留代謝物としてイソベンゾフランカルボン酸(Y)、フタル酸(Z)及びPAG3(ZB)が検出された。また、グルコース等の同化産物への放射能の取り込みも確認された。

一方、葉及び茎葉における主な残留物は未変化体のピコキシストロビン(A)であった。その他、多数の代謝物が検出されたが、個々の残留量はいずれも僅かであった。

ピコキシストロビンは加水分解、O-脱メチル化、アクリル酸側鎖の分解、エーテル結合の開裂、及びそれらの抱合体形成等の代謝経路を経て、多数の化合物に代謝されることが示された。

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。

小麦の穀粒中代謝物PAG3の同定

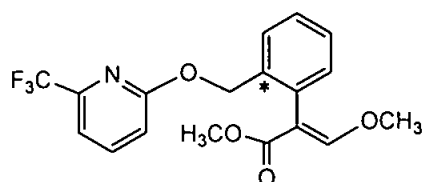
(資料 M-12)

試験機関: Syngenta(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

供試標識化合物 :



[フェニル環-2-¹⁴C]ピコキシストロビン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 ; メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]-[2-¹⁴C]フェニル]アクリラート

(以下 [¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

本試験の目的は、小麦における代謝試験(資料 M-11)で、0.024 mg eq./kg(TRR の 7.9%)の濃度で穀粒中に見出された未同定代謝物“PAG3”の構造を明らかにし、PAG3がラットにおける代謝物であるかを確認することであった。

方法:

試料採取;

本試験に用いた小麦穀粒は、資料 M-11 の試験の穀粒試料から得た。

一方、[¹⁴C-2-PH]ピコキシストロビン(5.46 MBq/mg)をポリエチレングリコール 600 に溶解し、ラット(雌雄各 2 匹)に単回経口投与し(10 及び 100 mg/kg 投与)、試験期間中の 3 日間にわたって尿を、投与後 3 日目に屠殺して肝臓及び腎臓を採取した。

抽出及び分画;

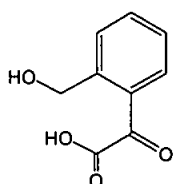
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

PAG3の同定:

穀粒中のPAG3の同定は、二次元薄層クロマトグラフィー(TLC)及び高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により標準品とのコクロマトグラフィーにより行った。ラットの尿は TLC 及び HPLC を用いて分析し、標準品及び穀粒抽出物とのコクロマトグラフィーにより検証した。ラットの肝臓及び腎臓抽出物中PAG3も同様に確認した。

結果:

穀粒抽出物中のPAG3は酸性画分中に存在し、TLC 及び HPLC コクロマトグラフにより、標準品 R730529(ZB)と一致した。



R730529(ZB)

一方、PAG3は雌雄ラットの尿中にも僅かながら認められ、雄ラットの尿試料(10 mg/kg の投与量)に投与量の 0.047%存在した。肝臓及び腎臓においては抽出性放射能レベルが極めて低く、明確にPAG3を検出することはできなかった。

以上の結果から、小麦における代謝試験(資料 M-11)で穀粒中に見出された“PAG3”はカルボン酸体(ZB)であり、ラット尿中に微量代謝物として存在することを確認した。

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。

小麦における推定代謝分解経路

[]内は推定中間体