

1. 動物体内運命に関する試験

- (1) ラットにおける単回、反復経口および単回静脈投与による代謝試験（低用量および高用量）
（ 標識、吸収、分布、分解および排泄） （資料 No. M-01）

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1993、1994年 [GLP 対応]

試験目的： 本試験は、 標識ピメトロジンを低用量および高用量で単回経口投与した時の、雌雄ラットにおける吸収の程度および速度、排泄速度および経路、組織内分布パターン、組織からの消失速度並びに組織内残留量を明らかにすることを目的として行った（チバガイギー社、1993年）。また、各代謝物の分離および同定を行った（チバガイギー社、1994年）。

供試標識化合物：

供試動物：SD系ラット（Tif: RAIf）、雄7週齢（114匹）、雌9週齢（30匹）、体重約200g
最低2日間馴化して、試験に供した。

方法：

投与方法；被験物質を、0.4%Tween80 を含む 0.5%カルボキシメチル・セルロース・ナトリウムに溶解（低用量）または懸濁（高用量）して、2用量（0.5 および 100mg/kg 体重）で、単回強制経口投与した。反復投与試験群（C1 群）においては、低用量（0.5mg/kg）の非放射性化合物（純度 ）を1日1回、14日間経口投与した後、 標識体を単回経口投与した。静脈内投与群（A1 群）には、供試化合物を生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム水）に溶解して、注射器で尾静脈内に注射した。

用量設定根拠；

試験項目；以下に示す 13 試験群を設けた。

試験群	性	動物数/群	標識位置	投与方法	用量(mg/kg)	試験項目
A1	雌雄	各 5 匹		静脈内	0.5	①投与後 7 日間の排泄バランスと投与後 7 日目の体内分布、および排泄物中代謝物同定（A1 は体内分布なし） ⑤尿および糞中の代謝物の同定（①の試料を使用）
B1				単回経口		
C1				反復経口		
D1					100	
D2						
E1	雄	4 匹		単回経口	0.5	③血中残留放射能濃度の経時変化
E2					100	
E3					0.5	
E4					100	
F1	3 匹				0.5	④血中濃度最高時および最高濃度の 1/2、1/4、1/8 に減少した各時点における体内分布（Cmax、Tmax）
F2					100	
F3					0.5	
F4					100	

試料の採取；以下のように試料を採取した。

試験項目	試験群	試料	採取時期および方法
① ② ⑤	A1、B1、 C1、D1、	尿	投与後 0～8、8～24、24～48、48～72、72～96、96～120、 120～144 および 144～168 時間
		糞	投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、 120～144 および 144～168 時間
	D2	呼気	投与後 0～24、24～48 および 48～72 時間 投与後 48～72 時間では高用量群（D1 および D2 群）のみから採取
		組織	放射性化合物投与 7 日後、対照群を含めた動物を屠殺し、以下の組織および臓器を摘出し、重量を測定した後、分析した。 骨、肺、脳、血漿、脂肪（腹部）、骨格筋、生殖腺（精巣/卵巣）、脾臓、心臓、子宮、腎臓、全血、肝臓、残りのカーカス
③	E1～E4	血液	投与後 0.25、0.5、1、2 および 4 時間 投与後 4、8、12、24 および 48 時間
④	F1～F4	組織	組織および臓器を Tmax、Tmax/2、Tmax/4 および Tmax/8 時に摘出し、重量を測定した後に分析した。 骨、肺、脳、血漿、脂肪（腹部）、骨格筋、脾臓、心臓、腎臓、精巣、全血、肝臓、残りのカーカス

試験項目③の血中残留放射能濃度の経時変化調査により、以下の値が算出され、これを用いて試験項目④の試料採取時点を決めた。

標識位置	用 量	Tmax	Tmax/2	Tmax/4	Tmax/8
環	0.5 mg/kg	15 分	1.75 時間	3.25 時間	5.25 時間
	100 mg/kg	4 時間	11 時間	17 時間	21 時間
環	0.5 mg/kg	15 分	50 分	1.75 時間	3.25 時間
	100 mg/kg g	4 時間	11 時間	17 時間	21 時間

Tmax/2=最高濃度の 1/2 に減少した時点、Tmax/4=最高濃度の 1/4 に減少した時点、
Tmax/8=最高濃度の 1/8 に減少した時点

分析；放射能の分析：血漿、尿、ケージ洗浄液およびその他の液体試料の一部は、シンチレーション混合で希釈し、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。

その他の試料は、ホモジネートした後、可溶化剤で可溶処理または自動燃焼装置で燃焼処理し LSC で測定した。

定量法：薄層クロマトグラフィー（TLC）および固相抽出、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で精製・単離を行い、LSC で定量する。

同定法：TLC および固相抽出、HPLC で精製・単離を行い、TLC、GC-MS、HPLC/RAD および ¹H-NMR を用いて同定した。

結 果：

1.吸収・排泄

1) 吸収；結果の概要を表1～2に示す。

吸収は速やかであり、血中濃度は低および高用量群で各々投与15分および4時間後に最高値に達した。低用量群では経口投与した供試化合物の57%以上が、そして高用量群では80%以上が消化管から循環系に吸収された。高用量群では、低用量群に比べて吸収率が高く、血中濃度時間曲線下面積（AUC値）が用量比（200）の2.5～4.5倍高かった。静脈内投与と経口投与での排泄に差はなく、消化管からの吸収が確認された。

表1 吸収率（投与168時間後）（投与量に対する割合、%）

群	A1 低用量 単回静脈内投与		B1 低用量 単回経口投与		C1 低用量 反復経口投与		D1 高用量 単回経口投与		D2 高用量 単回経口投与	
	標識位置									
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量(mg/kg)	0.54	0.52	0.52	0.53	0.51	0.55	97.8	93.8	99.4	99.6
尿	65.6	69.9	56.3	62.1	56.8	64.2	72.5	78.3	76.9	80.3
呼気	0.3	0.6	0.2	0.4	0.2	0.5	1.2	1.4	0.4	0.6
組織	0.4	0.3	3.7	2.4	0.4	0.4	0.6	1.0	3.7	3.8
合計	66.3	70.8	60.2	64.9	57.4	65.1	74.3	80.7	81.0	84.7

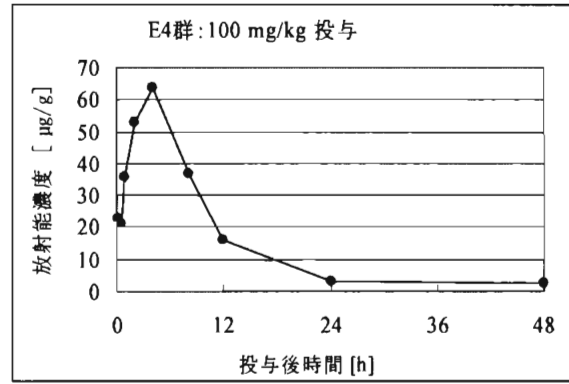
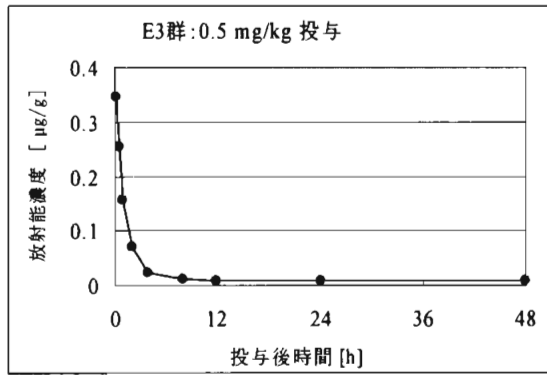
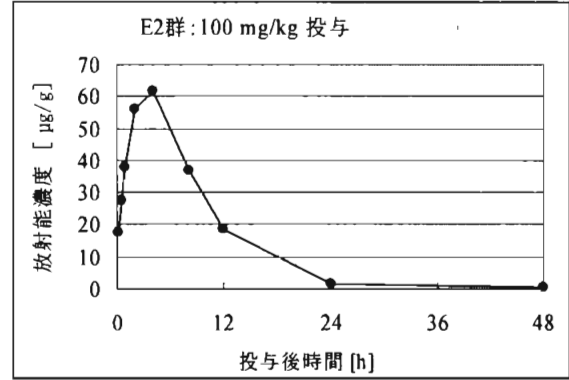
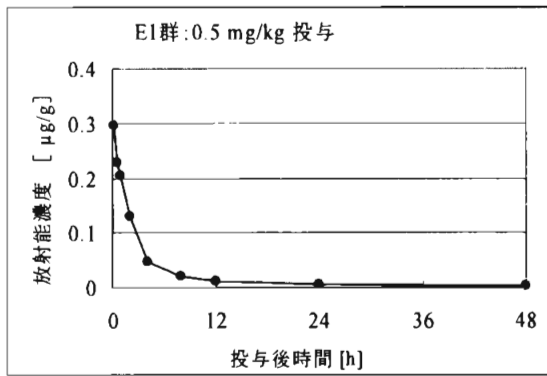
値は、5例平均

表2 血中残留放射能濃度

投与量(mg/kg)		血中濃度 (µg ピメトロジン換算/g)			
		0.5		100	
		(E1 群)	(E3 群)	(E2 群)	(E4 群)
標識位置 経過時間 (時間)	0.25	0.2975	0.3465	17.607	22.906
	0.5	0.2286	0.2555	27.453	21.156
	1.0	0.2055	0.1584	38.094	35.749
	2.0	0.1298	0.0705	56.130	52.809
	4.0	0.0477	0.0247	61.889	63.630
	8.0	0.0197	0.0128	36.824	36.699
	12.0	0.0129	0.0083	18.728	15.901
	24.0	0.0059	0.0086	1.310	3.093
	48.0	0.0028	0.0079	0.583	2.659
Cmax	0.2975	0.3465	61.889	63.630	
Tmax	15分	15分	4時間	4時間	
Tmax1/2	1.75時間	50分	11時間	11時間	
T1/2 第1相	1.7時間	1.1時間	3.5時間	4.6時間	
AUC 0-48h	1.0	1.0	750	893	

値は、2例平均 Cmax：最高濃度、Tmax：最高濃度到達時間、T1/2：半減期
AUC：血中濃度時間曲線下面積 (µg ピメトロジン換算・時間/g)

図 1. 血中濃度変化



2) 排泄；結果の概要を表3に示す。

排泄は極めて速やかであり、投与後 24 時間以内に投与量の 80～90%が、投与後 7 日以内に投与量の 87～99%が排泄された。排泄は主に尿経路であり、7 日後までに、低用量群で 56～70%、高用量群で 73～80%が尿中に排泄された。糞には、低用量群で 23～39%、高用量群で 15～25%が排泄された。高用量ほど尿中により多く排泄される傾向があった。呼吸気には 0.2～1.4%排泄された。

性別、投与方法および標識部位による排泄の差はほとんどなく、また反復投与による吸収排泄の変化も認められなかった。

表 3 排泄バランス

用量 (mg/kg)	標識位置 投与方法 群	性別	経過 時間	累積排泄率 (投与放射能に対する割合%)						総回収率 (%)
				尿	糞	呼吸	洗浄液	総排泄率	体内残留	
0.5	経口 B1	雄	8	45.19	-	-	-	-	-	-
			24	51.97	26.59	0.19	-	-	-	-
			48	53.80	29.24	0.24	-	-	-	-
			168	56.28	30.30	-	0.51	87.33	3.72	91.05
		雌	8	45.39	-	-	-	-	-	-
			24	58.41	22.95	0.30	-	-	-	-
			48	60.18	26.69	0.35	-	-	-	-
			168	62.12	27.79	-	0.4	90.67	2.42	93.09
	静脈内 A1	雄	8	58.73	-	-	-	-	-	-
			24	63.59	24.91	0.24	-	-	-	-
			48	64.48	26.05	0.26	-	-	-	-
			168	65.62	26.55	-	0.23	92.66	0.44	93.10
		雌	8	62.32	-	-	-	-	-	-
			24	68.34	20.34	0.29	-	-	-	-
			48	69.27	21.52	0.31	-	-	-	-
			168	69.92	22.60	-	0.71	93.55	0.33	93.88
	経口 反復投与 C1	雄	8	50.31	-	-	-	-	-	-
			24	55.40	36.59	0.20	-	-	-	-
			48	56.34	38.40	0.23	-	-	-	-
			168	56.79	38.85	-	0.28	96.15	0.41	96.55
		雌	8	56.45	-	-	-	-	-	-
			24	63.01	27.08	0.38	-	-	-	-
			48	63.82	29.74	0.46	-	-	-	-
			168	64.24	30.32	-	0.42	95.43	0.35	95.79
100	経口 D1	雄	8	34.38	-	-	-	-	-	-
			24	69.57	20.82	1.08	-	-	-	-
			48	71.53	24.76	1.19	-	-	-	-
			168	72.47	25.41	1.22	0.27	99.37	0.64	100.00
		雌	8	31.61	-	-	-	-	-	-
			24	73.45	11.57	1.20	-	-	-	-
			48	77.32	16.58	1.34	-	-	-	-
			168	78.32	18.02	1.38	0.39	98.10	0.98	99.08
	経口 D2	雄	8	32.02	-	-	-	-	-	-
			24	70.19	15.62	0.29	-	-	-	-
			48	73.19	18.46	0.35	-	-	-	-
			168	76.89	19.49	0.38	0.28	97.04	3.71	100.75
		雌	8	23.94	-	-	-	-	-	-
			24	73.48	10.26	0.41	-	-	-	-
			48	76.54	14.48	0.54	-	-	-	-
			168	80.26	15.44	0.58	0.32	96.61	3.78	100.39

値は 5 例平均。- : 測定せず。

2.組織内分布

F1～F4 における T_{max}、T_{max}/2、T_{max}/4、T_{max}/8 時、および B1～D2 における投与 7 日後の組織中残留放射能濃度および投与量に対する割合を表 4～8 に示した。

T_{max} 時（低用量：投与後 15 分、高濃度：投与後 4 時間）での組織中残留放射能濃度は、腎（低用量：約 1.2ppm、高用量：61～78ppm）および肝（低用量：1.0ppm、高用量：66～83ppm）が最も高かった。高用量群では T_{cmax} 時の残留放射能濃度は、低用量群の約 100 倍であり、用量比（200）の約 1/2 であった。組織中残留放射能の消失半減期は、低用量群で両標識化合物とも、1～2 時間であった。高用量群では 標識で 3～6 時間（脂肪：11 時間を除く）、 標識で 2～11 時間であった。

標識では、単回低用量（B1 群）投与 7 日後の組織中残留放射能は、ほぼ全組織で確認され、0.038ppm（心）以下であった（肝：0.0249ppm、筋：0.0244ppm、腎：0.0218ppm）。高用量群（D1 群）では、脂肪中の残留濃度が用量の増加に比例して高く、低用量の約 200 倍であった。その他の組織における残留放射能は、低用量群の 50 倍以下であった。反復投与群（C1 群）における組織内残留放射能（脂肪を除く）は、単回投与群（B1 群）に比べて低かった。このことは、組織における結合部の飽和および脂肪における放射能の広範囲な分布を示唆していると考えられた。

標識では、単回高用量（D2 群）投与 7 日後の組織中残留放射能は、 標識に比べて、2 倍（血漿）から 70 倍（心）高かった。心では 7.5～8.6ppm、腎では 4.1～4.7ppm、肝では約 4ppm 残留した。総残留放射能は、 標識化合物で投与量の約 1%、 標識化合物で 3～4% であった。

雌雄間においては、組織内残留放射能分布に顕著な差は認められなかった。

表 4 組織分布および消失半減期

標識位置	組織内残留量 (ピメトロジン相当量、ppm) [投与量に対する割合、%]				半減期 (時間)
	F1 群 (単回経口) 雄				
屠殺時間	0.25hr	1.75hr	3.25hr	5.25hr	0.25~5.25
用量 (mg/kg)	0.53	0.52	0.53	0.53	t1/2
血液	0.3419 [0.0024]	0.0819 [0.0026]	0.0342 [0.0024]	0.0170 [0.0023]	1.2
骨	0.1717 [0.0008]	0.0684 [0.0009]	0.0528 [0.0007]	0.0261 [0.0007]	1.9
脳	0.0750 [0.0009]	0.0267 [0.0006]	0.0111 [0.0006]	0.0064 [0.0007]	1.4
脂肪	0.0805 [0.0007]	0.0298 [0.0007]	0.0114 [0.0010]	0.0082 [0.0008]	1.5
心	0.3828 [0.0009]	0.0944 [0.0008]	0.0367 [0.0008]	0.0152 [0.0007]	1.1
腎	1.2108 [0.0007]	0.4275 [0.0008]	0.2065 [0.0008]	0.1077 [0.0007]	1.4
肝	1.0580 [0.0008]	0.4737 [0.0007]	0.1848 [0.0007]	0.1070 [0.0008]	1.5
肺	0.4129 [0.0008]	0.1332 [0.0007]	0.0531 [0.0007]	0.0224 [0.0008]	1.2
筋 (骨格)	0.2708 [0.0007]	0.0865 [0.0007]	0.0512 [0.0007]	0.0235 [0.0007]	1.5
血漿	0.3681 [0.0004]	0.0887 [0.0003]	0.0352 [0.0005]	0.0178 [0.0003]	1.2
脾	0.3190 [0.0010]	0.1381 [0.0012]	0.0573 [0.0016]	0.0210 [0.0015]	1.3
精巣	0.1118 [0.0006]	0.0913 [0.0006]	0.0395 [0.0007]	0.0177 [0.0006]	1.8
カーカス	0.2587 [0.0007]	0.1030 [0.0007]	0.0542 [0.0007]	0.0323 [0.0007]	1.7

値は 3 例平均

表 5 組織分布および消失半減期

標識位置	組織内残留量 (ピメトロジン相当量、ppm) [投与量に対する割合、%]				半減期 (時間)
	F2 群 (単回経口) 雄				
屠殺時間	4hr	11hr	17hr	21hr	4~21
用量 (mg/kg)	101.8	99.7	99.8	96.7	t1/2
血液	41.035 [0.040]	13.163 [0.040]	1.772 [0.038]	1.170 [0.038]	3.1
骨	24.895 [0.009]	8.758 [0.009]	1.901 [0.018]	1.078 [0.019]	3.6
脳	22.752 [0.011]	5.835 [0.012]	1.262 [0.014]	0.701 [0.012]	3.3
脂肪	7.354 [0.012]	3.793 [0.012]	2.456 [0.012]	2.683 [0.011]	10.9
心	47.671 [0.014]	13.608 [0.014]	1.424 [0.013]	1.084 [0.013]	2.9
腎	78.100 [0.012]	40.412 [0.013]	9.101 [0.012]	6.593 [0.011]	4.4
肝	65.531 [0.014]	31.847 [0.013]	10.874 [0.017]	8.648 [0.013]	5.5
肺	52.486 [0.012]	16.027 [0.013]	2.241 [0.014]	1.634 [0.012]	3.2
筋 (骨格)	44.699 [0.011]	14.302 [0.014]	1.547 [0.010]	1.034 [0.012]	2.9
血漿	43.127 [0.006]	13.720 [0.007]	1.651 [0.005]	1.078 [0.007]	3.0
脾	46.641 [0.026]	15.782 [0.019]	2.448 [0.021]	1.707 [0.021]	3.3
精巣	42.262 [0.010]	13.117 [0.013]	1.415 [0.010]	0.811 [0.010]	2.8
カーカス	38.968 [0.013]	13.753 [0.011]	2.326 [0.010]	2.285 [0.014]	3.8

値は 3 例平均

表 6 組織分布および消失半減期

標識位置	組織内残留量 (ピメトロジン相当量、ppm) [投与量に対する割合、%]				半減期 (時間)
	F3 群 (単回経口) 雄				
屠殺時間	0.25hr	0.83hr	1.75hr	3.25r	0.25~3.25
用量 (mg/kg)	0.56	0.57	0.56	0.58	t1/2
血液	0.2877 [0.0005]	0.1241 [0.0006]	0.0530 [0.0005]	0.0258 [0.0006]	0.9
骨	0.1594 [0.0009]	0.0912 [0.0014]	0.0479 [0.0012]	0.0272 [0.0012]	1.2
脳	0.0701 [0.0007]	0.0219 [0.0006]	0.0118 [0.0007]	0.0102 [0.0006]	1.2
脂肪	0.0619 [0.0007]	0.0413 [0.0008]	0.0344 [0.0008]	0.0171 [0.0007]	1.7
心	0.3225 [0.0010]	0.1281 [0.0009]	0.0653 [0.0009]	0.0381 [0.0008]	1.0
腎	1.2184 [0.0007]	0.7131 [0.0010]	0.3841 [0.0009]	0.2502 [0.0008]	1.4
肝	1.0196 [0.0007]	0.7527 [0.0008]	0.5912 [0.0008]	0.3955 [0.0008]	2.3
肺	0.3524 [0.0011]	0.1662 [0.0010]	0.1085 [0.0011]	0.0680 [0.0010]	1.4
筋 (骨格)	0.2479 [0.0006]	0.1349 [0.0007]	0.0666 [0.0007]	0.0351 [0.0007]	1.1
血漿	0.3210 [0.0003]	0.1401 [0.0004]	0.0509 [0.0004]	0.0230 [0.0003]	0.8
脾	0.3669 [0.0011]	0.2109 [0.0012]	0.1436 [0.0013]	0.0799 [0.0016]	1.4
精巣	0.0906 [0.0006]	0.1091 [0.0009]	0.0656 [0.0007]	0.0345 [0.0008]	1.9
カーカス	0.2207 [0.0007]	0.1776 [0.0006]	0.0703 [0.0007]	0.0761 [0.0006]	1.8

値は 3 例平均

表 7 組織分布および消失半減期

標識位置	組織内残留量 (ピメトロジン相当量、ppm) [投与量に対する割合、%]				半減期 (時間)
	F4 群 (単回経口) 雄				
屠殺時間	4hr	11hr	17hr	21hr	4~21
用量 (mg/kg)	104.9	107.1	104.8	104.4	t1/2
血液	28.294 [0.010]	24.341 [0.011]	4.012 [0.011]	3.427 [0.010]	3.4
骨	16.352 [0.014]	17.566 [0.019]	5.181 [0.023]	6.013 [0.021]	6.0
脳	13.743 [0.011]	13.946 [0.010]	5.470 [0.011]	6.762 [0.011]	8.8
脂肪	4.887 [0.011]	5.432 [0.014]	2.690 [0.016]	2.951 [0.013]	10.6
心	31.942 [0.013]	32.363 [0.014]	10.257 [0.015]	12.145 [0.015]	6.6
腎	60.940 [0.012]	84.692 [0.014]	36.270 [0.015]	36.315 [0.014]	7.8
肝	82.477 [0.015]	176.347 [0.015]	98.246 [0.016]	95.537 [0.015]	10.8
肺	33.813 [0.014]	35.661 [0.014]	15.640 [0.014]	13.398 [0.014]	6.9
筋 (骨格)	30.446 [0.013]	27.881 [0.018]	6.824 [0.021]	7.118 [0.019]	4.8
血漿	28.787 [0.007]	22.240 [0.007]	1.801 [0.007]	1.035 [0.007]	2.2
脾	40.733 [0.030]	49.684 [0.026]	19.765 [0.029]	21.410 [0.030]	7.7
精巣	29.170 [0.010]	27.398 [0.011]	5.708 [0.012]	5.910 [0.015]	4.3
カーカス	26.934 [0.011]	26.850 [0.013]	7.721 [0.012]	7.206 [0.012]	5.0

値は 3 例平均

表 8 投与 7 日後の組織内分布

標識位置	組織内残留量 (ピメトロジン相当量、ppm) [投与量に対する割合、%]							
	B1 群 (単回経口)		C1 群 (反復経口)		D1 群 (単回経口)		D2 群 (単回経口)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
用量 (mg/kg)	0.52	0.53	0.51	0.55	97.8	93.8	99.4	99.6
血液	0.0043 [0.04]	0.0035 [0.03]	0.0009 [<0.01]	<0.0009 [<0.01]	0.153 [<0.01]	0.183 [<0.01]	0.962 [0.05]	1.125 [0.05]
骨	0.0034 [<0.01]	0.0026 [<0.01]	0.0010 [<0.01]	0.0009 [<0.01]	0.131 [<0.01]	0.127 [<0.01]	0.679 [<0.01]	0.656 [<0.01]
脳	0.0155 [0.03]	0.0110 [0.02]	<0.0007 [<0.01]	<0.0007 [<0.01]	0.078 [<0.01]	0.096 [<0.01]	3.190 [0.03]	3.600 [0.03]
脂肪	0.0041 [<0.01]	0.0039 [<0.01]	0.0036 [<0.01]	0.0035 [<0.01]	1.088 [<0.01]	0.833 [<0.01]	0.813 [<0.01]	0.671 [<0.01]
心	0.0377 [0.03]	0.0275 [0.02]	0.0009 [<0.01]	0.0009 [<0.01]	0.112 [<0.01]	0.141 [<0.01]	7.461 [0.03]	8.648 [0.03]
腎	0.0218 [0.04]	0.0171 [0.03]	0.0046 [<0.01]	0.0041 [<0.01]	0.912 [<0.01]	0.864 [<0.01]	4.094 [0.05]	4.666 [0.04]
肝	0.0249 [0.34]	0.0188 [0.18]	0.0080 [0.01]	0.0073 [0.06]	0.985 [0.06]	0.969 [0.05]	3.750 [0.25]	3.940 [0.20]
肺	0.0077 [0.01]	0.0063 [<0.01]	0.0011 [<0.01]	0.0014 [<0.01]	0.166 [<0.01]	0.236 [<0.01]	1.590 [0.01]	1.753 [0.01]
筋 (骨格)	0.0244 [0.06]	0.0171 [0.04]	0.0008 [<0.01]	0.0007 [<0.01]	0.151 [<0.01]	0.119 [<0.01]	5.057 [0.06]	5.240 [0.06]
血漿	<0.0005 -	<0.0005 -	<0.0005 -	0.0005 -	0.034 -	0.054 -	0.072 -	0.097 -
脾	0.0110 [<0.01]	0.0087 [<0.01]	<0.0015 [<0.01]	<0.0015 [<0.01]	0.138 [<0.01]	0.183 [<0.01]	1.692 [<0.01]	1.970 [<0.01]
卵巣	- -	0.0105 [<0.01]	- -	<0.0042 [<0.01]	- -	0.265 [<0.01]	- -	2.837 [<0.01]
精巣	0.0069 [0.02]	- -	<0.0007 -	- -	0.094 [<0.01]	- -	1.248 [0.02]	- -
子宮	- -	0.0047 [<0.01]	- -	<0.0018 [<0.01]	- -	0.179 [<0.01]	- -	1.551 [<0.01]
カーカス	0.0141 [3.13]	0.0110 [2.07]	0.0012 [0.28]	0.0016 [0.27]	0.472 [0.54]	0.900 [0.91]	2.780 [3.20]	3.340 [3.33]
総残留量	[3.72]	[2.42]	[0.41]	[0.35]	[0.64]	[0.98]	[3.71]	[3.78]

値は 5 例平均

3. 代謝物の同定

1) 尿中代謝物：結果を表 9 に示した。

親化合物を除いて、以下の代謝物が、
同定された。

代謝物；

2) 糞中代謝物：結果を表 10 に示した。

親化合物を除いて、以下の代謝物が、
同定された。

代謝物；

3) 主要な代謝経路は、以下のようであった。想定代謝経路を図 2 に示した。

代謝物パターンには、雌雄間、投与方法、投与量において、差は認められなかった。

<まとめ>

1. ラットに経口投与されたピメトロジンは、消化管に急速かつほぼ完全に吸収され、主として尿中から速やかに排泄された。7 日後の体内残留放射能は、投与量の 4% 以下であった。

2. 性別、非標識化合物の前投与（反復投与）および投与量の差異による、ピメトロジンの代謝パターンの変動は認められなかった。

3. ピメトロジンはラット体内において、
分解された。

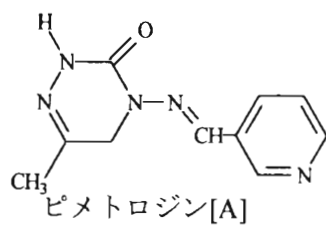
標識 位置	画分			[A]
	群			
	A 1 群	低用量 静脈内	雄	2.1
			雌	2.6
	B 1 群	低用量 単回経口	雄	0.6
			雌	0.7
	C 1 群	低用量 反復経口	雄	0.6
			雌	0.8
	D 1 群	高用量 単回経口	雄	14.5
			雌	18.3
D 2 群	高用量 単回経口	雄	15.9	
		雌	21.7	

表 9 尿中の代謝物プロフィール（尿中代謝物の投与量に対する割合、%）

標識 位置	画分			[A]	
	群				
	A 1 群	低用量 静脈内	雄	0.3	
			雌	0.2	
	B 1 群	低用量 単回経口	雄	0.3	
			雌	0.5	
	C 1 群	低用量 反復経口	雄	0.3	
			雌	0.1	
	D 1 群	高用量 単回経口	雄	0.7	
			雌	0.4	
D 2 群	高用量 単回経口	雄	1.1		
		雌	1.1		

表 10 糞中の代謝物プロフィール（糞中代謝物の投与量に対する割合、%）

図2. ラットにおける想定代謝経路図



(2) ラットにおける単回経口投与による代謝試験（低用量および高用量）

（ 標識、吸収、分布、および排泄） （資料 No. M-02）

試験機関：Inveresk Research International 社（英国）

報告書作成年：1995 年

試験目的：ピメトロジンの雌ラットにおける吸収および体内分布の経時変化および雄ラットの胆汁排泄を調べた。

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

【 標識ピメトロジン】

供試動物：Sprague Dawley 系ラット、8～10 週齢、雄 16 匹（体重 236～270g）、雌 60 匹（体重 176～214g）、最低 2 日間馴化して、試験に供した。胆汁排泄試験用雄ラットには、麻酔下で胆管にカニューレを接続する手術を行なった。カニューレは、ラットの自由な行動を妨げないようにラットの背中に固定した。ラットは麻酔覚醒後最低 1 時間観察して、試験に供した。

方法：

投与方法；被験物質を、0.4%Tween80 を含む 0.5%カルボキシメチル・セルロース・ナトリウムに溶解（低用量）または懸濁（高用量）して、2用量（0.5 および 100mg/kg 体重）で、1回強制経口投与した。

用量設定根拠；

試験項目；以下に示す 12 試験群を設けた。

試験群	性	動物数 /群	標識位置	投与方法	用量(mg/kg)	試験項目	
E5	雌	3 匹		単回経口	0.5	①血中残留放射能濃度の経時変化	
E6					100		
E7					0.5		
E8					100		
F5		12 匹				0.5	②血中濃度最高時（低用量 1 時間、高用量 8 時間）および最高濃度の 1/2、1/4、1/8 に減少した各時点における体内分布（経時変化）
F6						100	
F7						0.5	
F8						100	
G1	雄	4 匹			0.5	③排泄バランス（尿、糞及び胆汁中の残留放射能濃度の経時変化）	
G2					100		
G3					0.5		
G4					100		

試料の採取；以下のように試料を採取した。

試験項目	試験群	試料	採取時期および方法
①	E5、E6、 E7、E8	血液	投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 および 168 時間（E5 群は 48 時間まで） ラットの尾静脈から採血。さらに、E6 群（ 標識、 高用量）は、168 時間後屠殺し、心臓から採血した。
②	F5、F6、 F7、F8	組織	①で算出した、Tmax、Tmax/2、Tmax/4 および Tmax/8 時に、以下の組織を採取し、重量を測定した後、分析した。 血漿、全血、心臓、肺、脾臓、肝臓、消化管（内容物を含む）、皮下脂肪、骨格筋、脳、骨、子宮、卵巣、腎臓、カーカス
③	G1、G2、	尿および糞	投与後 0～24 および 24～48 時間
	G3、G4	胆汁	投与後 0～0.5、0.5～1、1～2、2～4、4～8、8～18、18～24、24～42 および 42～48 時間
		組織	投与後 48 時間後に屠殺し、以下の組織を採取し、重量を測定した後、分析した。 消化管（内容物を含む） および残りのカーカス

試験項目①の血中残留放射能濃度の経時変化調査により、以下の値が算出され、これを用いて試験項目②の試料採取時点を決めた。

試験群	標識位置	薬量	Tmax	Tmax/2	Tmax/4	Tmax/8
E5		0.5 mg/kg	1 時間	3 時間	5 時間	8.5 時間
E6		100 mg/kg	8 時間	11 時間	15.5 時間	20 時間
E7		0.5 mg/kg	1 時間	3.5 時間	7.5 時間	120 時間
E8		100 mg/kg	8 時間	11.5 時間	17 時間	22 時間

Tmax/2=最高濃度の 1/2 に減少した時点、Tmax/4=最高濃度の 1/4 に減少した時点、

Tmax/8=最高濃度の 1/8 に減少した時点

分析；液体試料：血漿、尿、ケージ洗浄液およびその他の液体試料の一部は、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。

固体試料：前処理後、自動燃焼装置により燃焼処理し、LSC で測定した。

定量法：薄層クロマトグラフィー（TLC）により、分析を行った。

結果：

1.吸収・排泄

- 1) 血中残留放射能の経時変化；雌ラットでの吸収は速やかであった。血中濃度は、低用量群で投与 1 時間後に最高値（約 0.1ppm）に達した。高用量群では速やかに上昇した後もゆっくり上昇を続け、8 時間後に最高値（約 41～52ppm）に達した。標識低用量群では、残留放射能は 3.7 時間の半減期で速やかに減少し、24 時間後にはバックグラウンド

レベルになった。 標識低用量群では、最初の 12 時間は速やかに減少（第 1 相、半減期 6.7 時間）したが、その後はゆっくり減少（第 2 相、半減期 147 時間）した。高用量群では、両標識化合物とも 2 相性の減衰様式で減少した。第 1 相の半減期は、

標識で 3 時間、 標識で 4.3 時間、第 2 相の半減期は 標識で 80 時間、 標識で 156 時間であった。

血中残留放射能の消失は、 標識に比べて 標識で緩慢であった。

血中濃度時間曲線下面積（AUC）は、 低用量群で 0.47、 高用量群で 534.09、 低用量群で 2.48、 高用量群で 994.51 であり、 標識が高かった。

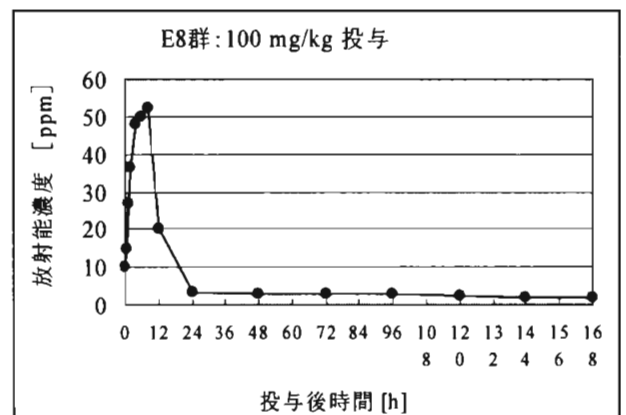
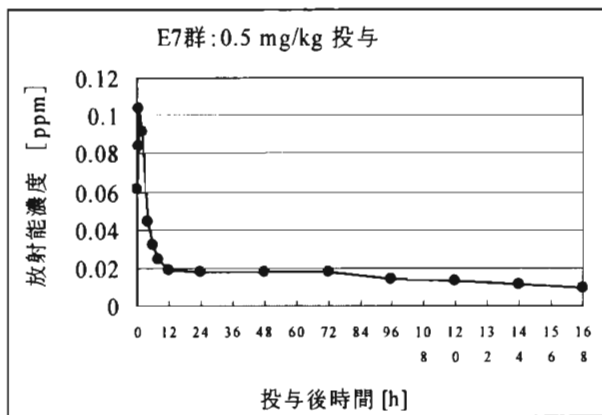
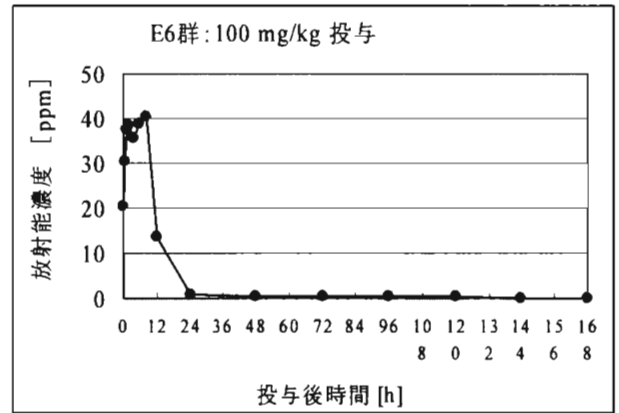
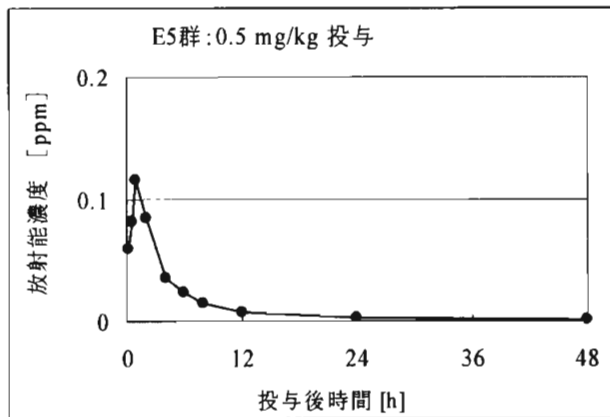
表 1 血中残留放射能濃度（雌）

標識位置		血中残留放射能濃度(μg ピメトロジン換算/g)			
		E5 群	E6 群	E7 群	E8 群
群					
投与量(mg/kg)		0.5	100	0.5	100
経 過 時 間 (時 間)	0.25	0.060	20.516	0.061	9.886
	0.5	0.081	30.445	0.084	14.965
	1.0	0.115	37.626	0.104	26.783
	2.0	0.084	38.255	0.092	36.589
	4.0	0.036	35.477	0.044	47.785
	6.0	0.023	38.968	0.032	49.727
	8.0	0.015	40.555	0.025	52.450
	12.0	0.008	13.744	0.019	20.363
	24.0	0.003	0.972	0.018	3.552
	48.0	0.001	0.443	0.018	3.084
	72.0	—	0.291	0.018	2.660
	96.0	—	0.248	0.014	2.869
	120.0	—	0.204	0.013	2.376
	144.0	—	0.071	0.011	1.948
	168.0	—	0.126	0.009	1.810
Cmax		0.115	40.555	0.104	52.450
Tmax		1 時間	8 時間	1 時間	8 時間
半減期 (時間)	第 1 相	3.7 (4-12hr)	3.0 (8-24hr)	6.7 (4-12hr)	4.3 (8-24hr)
	第 2 相	—	80 (72-168hr)	147 (24-168hr)	156 (24-168hr)
AUC		0.47 (0-48hr)	534.09 (0-168hr)	2.48 (0-168hr)	994.51 (0-168hr)

値は、2 例平均

Cmax：最高濃度、Tmax：最高濃度到達時間、AUC：血中濃度時間曲線下面積（μg ピメトロジン換算・時間/g）
半減期、AUC：()は算出に用いた時間範囲、—：測定せず

図1 血中濃度の推移



- 2) 吸収；用量及び標識位置による消化管からの吸収に大きな差はみられなかった。雄ラットに経口投与した供試化合物は、消化管からよく吸収された。低用量群における吸収率は、
 標識が約 90%、
 標識が約 86%であった。高用量群では、両標識化合物ともに約 82%が消化管から吸収された。投与 48 時間後の組織(カーカスを含む)中の残留放射能は、
 標識で約 0.7%、
 標識で約 10%と、
 標識に多い傾向がみられた。

表 2 吸収率 (雄) (投与量に対する割合、%)

標識位置					
群		G1	G2 ^a	G3	G4
投与量(mg/kg)		0.49	92.40	0.52	97.56
試料	尿	59.41	63.54	51.79	59.00
	胆汁	30.43	17.73	24.94	11.94
	組織 ^b	0.65	0.67	9.51	11.02
吸収率		90.49	81.94	86.24	81.96

値は、4 例平均

^a: 標識、100mg/kg のみラット 3 匹の平均値、

^b: 消化管と内容物を除いたカーカス

- 3) 排泄；ラットにおける排泄は速やかであり、投与 48 時間以内に投与量の 80~100%が排泄された。尿中には投与量の 50~60%が 48 時間後までに排泄された。胆汁には、低用量群で投与量の 25~30%、高用量群で 12~18%が排泄された。糞中には、投与量の 6~11%が排泄された。投与 48 時間後までの排泄率は、低及び高用量群とも
 標識化合物の方が低かった。

表 3 排泄率 (雄) (投与量に対する割合、%)

標識位置						
群		G1	G2 ^a	G3	G4	
投与量(mg/kg)		0.49	92.40	0.52	97.56	
試料	胆汁	0-8 時間	27.43	6.17	22.53	3.15
		8-24 時間	2.94	11.27	2.06	7.87
		24-48 時間	0.07	0.29	0.37	0.92
		計	30.43	17.73	24.94	11.94
	尿	0-24 時間	58.19	61.09	50.30	53.29
		24-48 時間	1.23	2.45	1.49	5.72
		計	59.41	63.54	51.79	59.01
	糞	0-24 時間	9.70	8.69	6.43	3.74
		24-48 時間	1.47	2.56	0.61	2.05
		計	11.17	11.25	7.04	5.79
	ケージ洗浄液		1.99	2.51	1.43	3.95
	排泄率		102.99	95.03	85.22	80.68

値は、4 例平均

^a: 標識、100mg/kg のみラット 3 匹の平均値

2. 組織分布

F5～F8 における Tmax、Tmax/2、Tmax/4、Tmax/8 時の組織内残留放射能および投与量に対する割合を表 4～7 に示した。

雌ラット、低用量群における Tmax（投与後 1 時間）での組織中の残留放射能濃度は、肝（
: 0.389ppm、 :0.547ppm）および腎（ :0.565ppm、
:0.552ppm）で高かった。その他の組織中濃度は、0.159ppm 以下であった。 標識
残留放射能の半減期は、7 時間以内であった。Tmax/8（投与後 8.5 時間）には、肝 0.073ppm、腎
0.098ppm に減少した。 標識の残留放射能は、 標識化合物に比べて消失速
度が遅く、肝の半減期は 31.7 時間、腎は 41.9 時間であった。Tmax/8（投与後 120 時間）には、肝
0.032ppm、腎 0.031ppm に減少した。

雌ラット、高用量群における Tmax（投与後 8 時間）での組織中の残留放射能濃度も、低用量群と
同じく、肝（ :58.53ppm、 :176.24ppm）、腎（ :74.77～
:101.03ppm）が最も高かった。組織の消失半減期は、 標識化合物で 3.5 時間以
内、 標識化合物で 14 時間以内であった。腎および肝で残留放射能が高かったのは、排
泄経路が尿および胆汁であるためと考えられた。

（まとめ）

ラットに経口投与されたピメトロジンは、循環器系に急速に吸収され、腎（尿）及び胆汁経路で排
泄された。血液および組織からの消失は、2 相性の減衰様式であった。低及び高用量群とも、
標識化合物の方が消失は遅かった。

表 4 組織内分布及び消失半減期

標識位置	組織内残留量 (ピメトロジン相当量、ppm) [投与量に対する割合、%]				半減期
	F5 群、雌				
用量	0.56mg/kg	0.55 mg/kg	0.59 mg/kg	0.57 mg/kg	
屠殺時間	1 時間	3 時間	5 時間	8.5 時間	3-8.5 時間
心	0.110 [0.08]	0.043 [0.03]	0.029 [0.02]	0.016 [0.01]	3.9
肺	0.139 [0.15]	0.056 [0.06]	0.036 [0.04]	0.020 [0.02]	3.7
脾	0.150 [0.08]	0.060 [0.04]	0.041 [0.02]	0.019 [0.01]	3.3
肝	0.389 [3.34]	0.176 [1.51]	0.129 [0.92]	0.073 [0.52]	4.3
皮下脂肪	0.059 [1.18]	0.014 [0.28]	0.019 [0.35]	0.007 [0.13]	4.8
骨格筋	0.101 [7.89]	0.043 [3.34]	0.028 [2.06]	0.015 [1.14]	3.6
脳	0.028 [0.05]	0.019 [0.03]	0.016 [0.02]	0.011 [0.02]	6.9
骨	0.081 [1.61]	0.037 [0.75]	0.032 [0.59]	0.013 [0.25]	2.9
卵巣	0.103 [0.01]	0.042 [0.00]	0.028 [0.00]	0.013 [0.00]	3.2
腎	0.565 [0.97]	0.268 [0.45]	0.178 [0.26]	0.098 [0.15]	3.8
子宮	0.159 [0.07]	0.060 [0.02]	0.036 [0.01]	0.024 [0.02]	4.3
血漿	0.175 [1.14]	0.063 [0.44]	0.044 [0.23]	0.022 [0.14]	3.6
全血	0.142 [1.55]	0.051 [0.56]	0.036 [0.36]	0.019 [0.21]	3.9
消化管 ¹⁾	2.129 [51.59]	1.635 [29.87]	1.624 [29.42]	1.392 [28.35]	NA
カーカス	0.121 [NA]	0.058 [NA]	0.056 [NA]	0.022 [NA]	NA
計 ²⁾	[16.98]	[7.04]	[5.74]	[2.47]	NA

値は 3 例平均

¹⁾内容物を含む、²⁾ 消化管と血漿を除く、NA:数値として適用せず

表 5 組織内分布及び消失半減期

標識位置	組織内残留量 (ピメトロジン相当量、ppm) [投与量に対する割合、%]				半減期
	F6 群、雌				
群	93.05 mg/kg	91.78 mg/kg	89.43 mg/kg	91.22 mg/kg	
用量					
屠殺時間	8 時間	11 時間	15.5 時間	20 時間	11-20 時間
心	42.767 [0.18]	27.828 [0.12]	0.972 [0.00]	0.980 [0.00]	1.9
肺	45.264 [0.27]	30.191 [0.20]	1.928 [0.01]	1.749 [0.01]	2.2
脾	46.318 [0.14]	32.573 [0.10]	1.396 [0.00]	1.555 [0.00]	2.1
肝	58.534 [2.52]	43.451 [1.97]	6.532 [0.39]	6.630 [0.34]	3.3
皮下脂肪	14.292 [1.70]	6.497 [0.78]	1.410 [0.17]	1.073 [0.13]	3.5
骨格筋	40.929 [18.93]	26.165 [12.29]	1.081 [0.52]	1.007 [0.48]	1.9
脳	23.842 [0.23]	13.806 [0.14]	0.800 [0.01]	0.728 [0.01]	2.1
骨	27.544 [3.25]	16.984 [2.04]	0.909 [0.11]	0.966 [0.12]	2.2
卵巣	42.233 [0.02]	26.327 [0.01]	1.819 [0.00]	1.764 [0.00]	2.3
腎	74.767 [0.71]	62.626 [0.59]	6.562 [0.06]	6.394 [0.06]	2.7
子宮	43.414 [0.15]	31.815 [0.08]	1.248 [0.00]	1.455 [0.00]	2.0
血漿	45.452 [1.76]	30.352 [1.19]	1.489 [0.06]	1.556 [0.06]	2.1
全血	41.572 [2.68]	27.822 [1.82]	1.450 [0.09]	1.496 [0.10]	2.1
消化管 ¹⁾	305.817 [34.47]	172.527 [22.23]	50.450 [7.56]	69.635 [7.64]	NA
カーカス	35.760 [NA]	24.413 [NA]	2.867 [NA]	2.498 [NA]	NA
計 ²⁾	[30.79]	[20.14]	[1.38]	[1.25]	NA

値は 3 例平均

¹⁾内容物を含む、²⁾ 消化管と血漿を除く、NA:数値として適用せず

表 6 組織内分布及び消失半減期

標識位置	組織内残留量 (ピメトロジン相当量、ppm) [投与量に対する割合、%]				半減期
	F7 群、雌				
	用量	0.54 mg/kg	0.53 mg/kg	0.54 mg/kg	
屠殺時間	1 時間	3.5 時間	7.5 時間	120 時間	3.5-120 時間
心	0.097 [0.07]	0.031 [0.02]	0.037 [0.03]	0.051 [0.04]	NC
肺	0.136 [0.14]	0.058 [0.06]	0.077 [0.08]	0.018 [0.02]	60.9
脾	0.141 [0.08]	0.057 [0.03]	0.085 [0.04]	0.020 [0.01]	64.2
肝	0.547 [4.89]	0.375 [3.35]	0.415 [2.73]	0.032 [0.32]	31.7
皮下脂肪	0.031 [0.63]	0.009 [0.19]	0.015 [0.31]	0.011 [0.23]	NC
骨格筋	0.093 [7.41]	0.023 [1.88]	0.022 [1.76]	0.035 [2.81]	NC
脳	0.019 [0.03]	0.009 [0.02]	0.018 [0.03]	0.025 [0.04]	NC
骨	0.072 [1.48]	0.022 [0.45]	0.028 [0.56]	0.012 [0.24]	110.3
卵巣	0.095 [0.01]	0.046 [0.00]	0.083 [0.01]	0.020 [0.00]	71.4
腎	0.552 [0.92]	0.217 [0.37]	0.195 [0.33]	0.031 [0.06]	41.9
子宮	0.114 [0.06]	0.040 [0.02]	0.060 [0.03]	0.011 [0.01]	53.6
血漿	0.156 [1.05]	0.032 [0.22]	0.021 [0.14]	0.002 [0.01]	30.9
全血	0.126 [1.41]	0.032 [0.37]	0.025 [0.28]	0.010 [0.11]	75.9
消化管 ¹⁾	2.125 [46.13]	1.573 [32.65]	1.654 [22.13]	0.012 [0.32]	NA
カーカス	0.093 [NA]	0.030 [NA]	0.035 [NA]	0.24 [NA]	NA
計 ²⁾	[17.14]	[6.77]	[6.19]	[3.90]	NA

値は 3 例平均

¹⁾内容物を含む、²⁾ 消化管と血漿を除く、NA:数値として適用せず、NC:算出せず

表 7 組織内分布及び消失半減期

標識位置	組織内残留量 (ピメトロジン相当量、ppm) [投与量に対する割合、%]				半減期
	F8 群、雌				
	用量	87.92mg/kg	89.52mg/kg	88.33mg/kg	
屠殺時間	8 時間	11.5 時間	17 時間	22 時間	11.5-22 時間
心	51.035 [0.23]	29.461 [0.13]	11.926 [0.06]	11.507 [0.05]	7.6
肺	55.648 [0.34]	34.378 [0.23]	16.680 [0.10]	12.601 [0.09]	7.2
脾	60.478 [0.18]	41.760 [0.12]	19.501 [0.06]	16.556 [0.04]	7.7
肝	176.243 [8.03]	147.767 [6.58]	65.713 [3.80]	49.915 [2.39]	6.7
皮下脂肪	11.661 [1.46]	7.249 [0.89]	4.243 [0.53]	3.623 [0.44]	10.4
骨格筋	42.402 [20.74]	21.259 [10.19]	6.572 [3.20]	5.675 [2.70]	5.4
脳	27.549 [0.27]	13.792 [0.13]	7.575 [0.08]	6.973 [0.07]	10.6
骨	31.908 [3.99]	17.711 [2.18]	5.269 [0.66]	4.567 [0.55]	5.3
卵巣	60.093 [0.03]	34.827 [0.02]	22.949 [0.01]	20.696 [0.01]	13.9
腎	101.030 [1.04]	83.569 [0.82]	37.921 [0.36]	28.015 [0.27]	6.6
子宮	51.884 [0.14]	32.499 [0.07]	13.726 [0.03]	9.165 [0.02]	5.7
血漿	43.949 [1.80]	20.901 [0.84]	2.236 [0.09]	1.096 [0.04]	2.5
全血	43.936 [3.00]	21.615 [1.46]	3.955 [0.27]	3.026 [0.20]	3.7
消化管 ¹⁾	230.553 [24.25]	122.807 [15.47]	104.628 [12.65]	46.081 [4.60]	NA
カーカス	39.027 [NA]	22.455 [NA]	7.386 [NA]	6.263 [NA]	NA
計 ²⁾	[39.45]	[22.84]	[9.15]	[6.83]	NA

値は 3 例平均

¹⁾内容物を含む、²⁾ 消化管と血漿を除く、NA:数値として適用せず

(3) ラットにおける単回経口投与による代謝試験（高用量）

（ 標識、吸収、分布、および代謝）

（資料 No. M-03）

試験機関：(株) 三菱安全科学研究所

報告書作成年：1998 年

試験目的：1) 甲状腺への分布および血漿タンパク結合率のデータを得る。

2) イヌにおける体内動態（資料 No. M-04）との比較データを得る。

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

【 標識ピメトロジン】

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット (Crj: CD(SD)、SPF)、6 週齢、雌雄各 24 匹、体重は雄 199～217g、雌 136～163g、5～7 日間馴化して試験に供した。

方法：

投与方法；被験物質を、0.4% Tween80 を含む 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウムに懸濁して、100 mg/kg 体重の用量で 1 回強制経口投与した。

試験項目；以下に示す 8 試験群を設けた。

試験群	性	動物数 /群	標識位置	投与方法	用量 (mg/kg)	試験項目
1	雌雄	各 3 匹		単回経口	100	①血液中残留放射能濃度の経時変化
2						②投与後 4 時間の体内分布、 血漿タンパク結合率測定および 血漿中代謝物の同定
3						③投与後 24 時間の体内分布 および血漿タンパク結合率測定
4		各 3 匹				④投与後 48 時間の体内分布 ⑤尿および糞中代謝物の同定 (④の試料を使用)
5						②投与後 4 時間の体内分布、 血漿タンパク結合率測定および 血漿中代謝物の同定
6		各 3 匹				③投与後 24 時間の体内分布 および血漿タンパク結合率測定
7						④投与後 48 時間の体内分布 ⑤尿および糞中代謝物の同定 (④の試料を使用)
8						

試料の採取；以下のように試料を採取した。

試験 項目	試験群	試料	採取時期および方法
①	1、2	血液	投与後 1、2、4、8、12、24、48 および 72 時間 ラットの尾静脈から採血。
②、③ ④	3、4、5、 6、7、8	組織	投与後 4、24 および 48 時間 各時点で解剖し、以下の組織を採取した 血液、血漿、大脳、小脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、 肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、脂肪、皮膚、筋肉、大腿骨、 骨髄および前立腺、精巣または卵巣、子宮
④	5、8	尿および糞	投与後 0～24 および 24～48 時間

分析；1) 血液中残留放射能濃度の経時変化

血液および血漿を採取し、溶解したのち、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。またその結果から、最高濃度 (Cmax)、最高濃度到達時間 (Tmax)、半減期 (T1/2) および血中濃度時間曲線下面積 (AUC₀₋₇₂) を算出した。

2) 体内分布および血漿タンパク結合率測定

血液試料および組織試料は、LSC で測定し、各組織中の放射能濃度・分布率を算出した。投与後 4、24 時間の血漿を、
血漿タンパク結合率を算出した。

3) 尿、糞および血漿中代謝物分析

により代謝物を分離、定量した。
代謝物の構造を推定した。

結 果：

1.血液中残留放射能濃度の推移

標識体投与群では投与後 1~4 時間に Cmax を示したのち、24 時間後までは速やかに、その後はやや緩やかに減衰する二相性の濃度低下を示した。半減期は、雄が 3.4 時間（第 1 相）および 26.3 時間（第 2 相）、雌が 3.6 時間（第 1 相）および 43.3 時間（第 2 相）であった。

標識体投与群は、投与後 12 時間までは雌雄とも

標識体と同様の推移を示したが、24 時間以降は減衰が緩やかとなった。

標識体の半減期は、雄が 6.9 時間（第 1 相）および 293 時間（第 2 相）、雌が 5.2 時間（第 1 相）および 156 時間（第 2 相）であった。

表 1 血液中残留放射能濃度

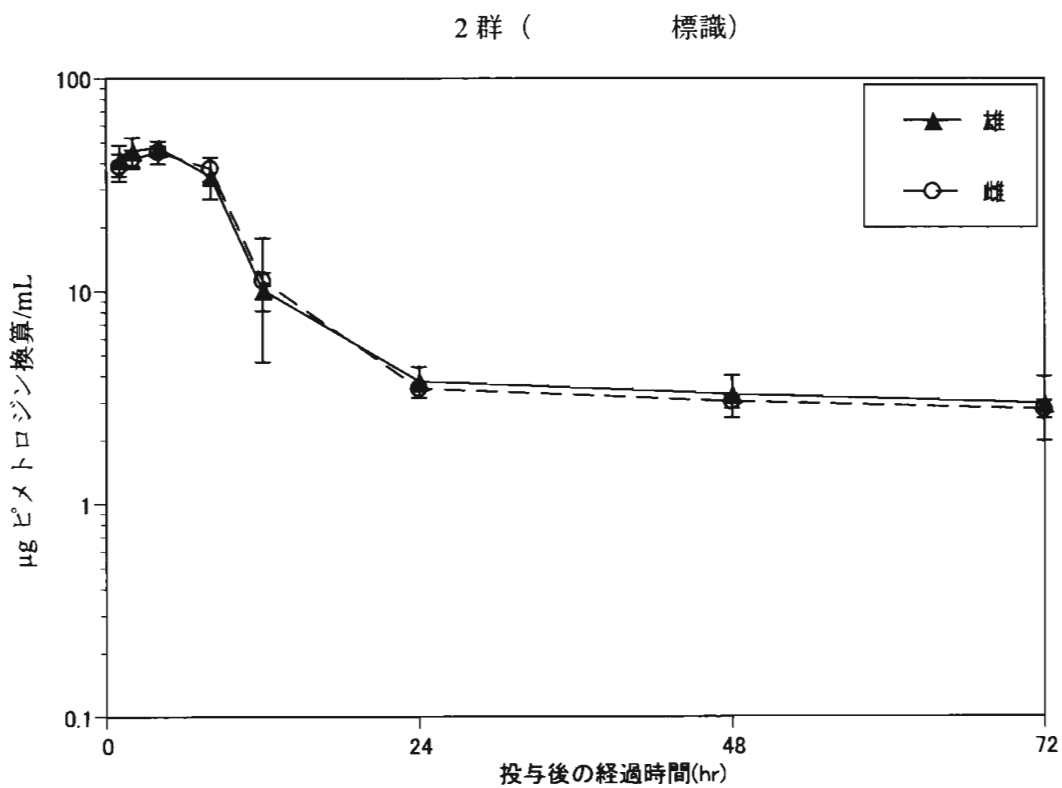
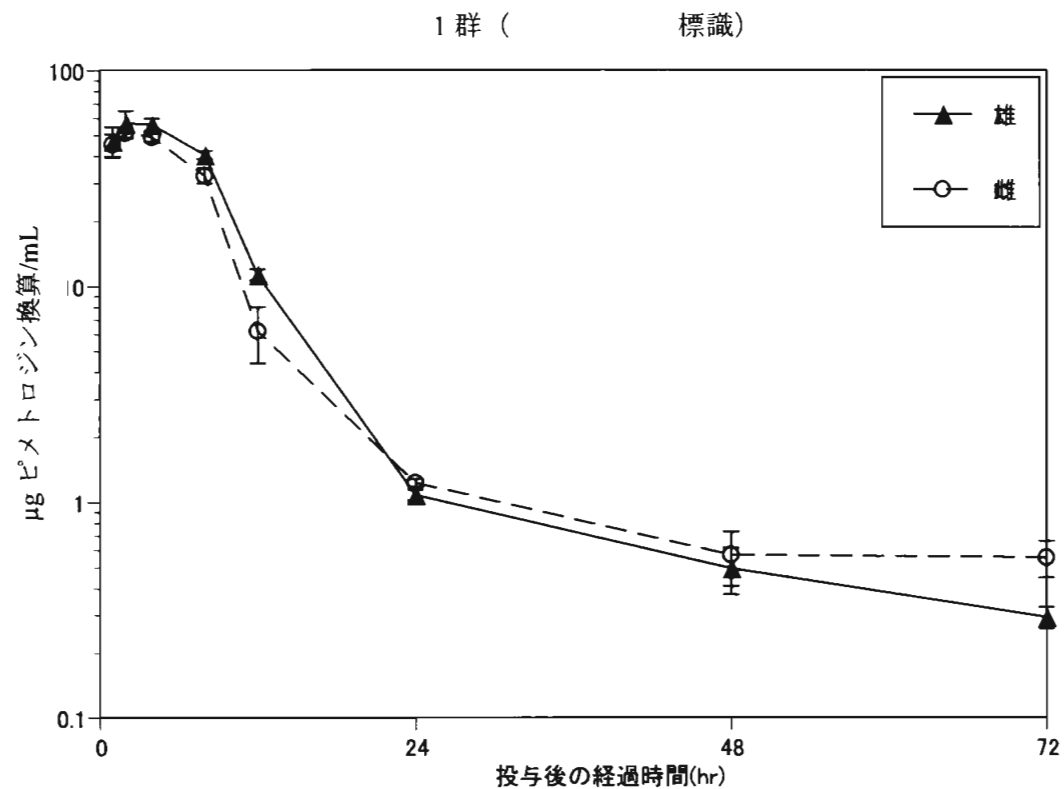
標識位置 (試験群)		血液中濃度 (μg ピメトロジン換算/mL)			
		(1 群)		(2 群)	
		雄	雌	雄	雌
経過時間 (時間)	性別				
	1	47.1	45.3	41.6	38.4
	2	57.0	51.2	45.6	41.8
	4	56.1	49.0	47.4	45.0
	8	40.6	32.5	34.7	37.7
	12	11.3	6.2	10.2	11.2
	24	1.1	1.2	3.8	3.5
	48	0.5	0.6	3.3	3.0
	72	0.3	0.6	3.0	2.8
	Tmax	2.7	2.3	3.3	5.3
	Cmax	60.1	52.4	48.7	46.0
	AUC ₀₋₇₂	589	491	656	647
	T1/2 第 1 相*	3.4	3.6	6.9	5.2
	T1/2 第 2 相	26.3	43.3	293	156

値は、3 例平均 Cmax：最高濃度、Tmax：最高濃度到達時間、T1/2：半減期

AUC₀₋₇₂：血中濃度時間曲線下面積 (μg ピメトロジン換算・時間/mL)

*：申請者が算出

図 1. 血液中濃度推移



2. 体内分布

1) 組織内分布；結果を表 2 および表 3 に示した。

標識体投与群において、投与後 4 時間に最も高濃度を示した組織は雌雄とも腎臓であり、血漿中濃度の 1.6～1.7 倍に相当した。脂肪、骨中の濃度は顕著に低く、その他の組織はいずれも血漿とほぼ同等の分布濃度であった。投与後 24、48 時間では雌雄とも速やかに各組織の濃度が低下した。血漿中濃度の低下が速やかであるため、肝臓、腎臓では血漿の 10～15 倍程度の濃度比となったが、48 時間後の肝臓では 4 時間後の濃度の 5.7～6.3%、腎臓では 2.5～2.7% まで低下しており、減衰は速やかであった。投与量に対する割合は肝臓が最も高く、投与後 4 時間では投与量の 2.4～2.6% が分布した。その他の組織では、投与後 4 時間においても 1% 以上が分布する組織は認められなかった。投与後 48 時間では、肝臓中に約 0.2% が残存したが、その他の組織はいずれも 0.1% 以下まで低下しており、減衰は速やかであった。

標識体投与群は、投与後 4 時間では雌雄とも肝臓が最も高い分布濃度を示し、血漿の 2.6～2.7 倍に相当する濃度比であった。その他の組織は標識体と同様の分布濃度であった。投与後 24、48 時間の濃度低下は雌雄とも緩やかであった。48 時間後の血漿中濃度は 0.4 μ g ピメトロジン換算/mL まで低下したが、その他の組織は

標識体よりも有意に高い濃度であった。特に、心臓、肝臓、腎臓および副腎中には 4 時間後の濃度の 13～46% が残存した。また、血液の濃度低下も緩やかであり、血球部分への放射能の局在が示唆された。

投与量に対する割合は、標識体投与群においても肝臓が最も高く、4 時間後では標識体投与群の 1.8～2.3 倍が分布したが、その他の組織では標識体とほぼ同様の分布率であった。24 時間以降の減衰は標識体よりも緩やかであり、標識体投与群の 1.8～2.3 倍が分布したが、その他の組織では標識体とほぼ同様の分布率であった。24 時間以降の減衰は標識体よりも緩やかであり、48 時間後には肝臓中に 0.9～1.3% が、腎臓中に約 0.2% が残存した。しかし、これ以外の組織はいずれも 0.1% 以下と僅かであった。

表 2 組織内分布

標識位置	組織内残留量 (µg ピメトロジン/g または mL) [投与量に対する割合、%]					
	雄			雌		
性	雄			雌		
屠殺時間 (試験群)	4 時間 (3 群)	24 時間 (4 群)	48 時間 (5 群)	4 時間 (3 群)	24 時間 (4 群)	48 時間 (5 群)
血液	46.0	1.1	0.4	42.2	0.8	0.4
血漿	47.9	0.9	0.3	43.8	0.7	0.2
大脳	31.1 [0.20]	0.6 [0.00]	0.2 [0.00]	23.6 [0.20]	0.5 [0.00]	0.2 [0.00]
小脳	31.7 [0.04]	0.7 [0.00]	0.2 [0.00]	24.4 [0.05]	0.5 [0.00]	0.2 [0.00]
下垂体	46.0 [0.00]	1.3 [0.00]	1.1 [0.00]	44.1 [0.00]	1.0 [0.00]	0.3 [0.00]
甲状腺	50.5 [0.00]	2.3 [0.00]	1.4 [0.00]	46.2 [0.00]	2.3 [0.00]	1.3 [0.00]
胸腺	48.4 [0.16]	0.9 [0.00]	0.4 [0.00]	44.8 [0.16]	0.7 [0.00]	0.3 [0.00]
肺	47.4 [0.22]	1.4 [0.01]	0.6 [0.00]	42.4 [0.23]	1.2 [0.01]	0.6 [0.00]
心臓	45.1 [0.16]	0.7 [0.00]	0.3 [0.00]	40.8 [0.14]	0.6 [0.00]	0.3 [0.00]
肝臓	56.8 [2.64]	6.7 [0.38]	3.6 [0.19]	52.3 [2.38]	6.0 [0.33]	3.0 [0.18]
腎臓	80.0 [0.74]	5.0 [0.05]	2.0 [0.02]	69.7 [0.63]	3.8 [0.04]	1.9 [0.02]
副腎	50.6 [0.01]	1.8 [0.00]	0.9 [0.00]	47.1 [0.01]	2.2 [0.00]	1.2 [0.00]
脾臓	48.9 [0.15]	1.2 [0.00]	0.5 [0.00]	44.7 [0.15]	1.0 [0.00]	0.5 [0.00]
筋肉	45.1	0.8	0.3	41.2	0.5	0.2
骨	11.9	0.5	0.3	10.1	0.5	0.2
骨髄	49.8	1.3	0.7	43.9	1.1	0.4
脂肪	6.1	0.8	0.9	6.2	0.8	0.6
皮膚	39.8	4.4	2.3	38.5	3.9	2.5
精巣	45.4 [0.37]	0.6 [0.01]	0.2 [0.00]	— —	— —	— —
前立腺	45.9 [0.03]	0.9 [0.00]	0.4 [0.00]	— —	— —	— —
卵巣	— —	— —	— —	40.7 [0.02]	1.0 [0.00]	0.6 [0.00]
子宮	— —	— —	— —	44.7 [0.07]	0.7 [0.00]	0.4 [0.00]

値は、3 例平均

表 3 組織内分布

標識位置	組織内残留量 (µg ピメトロジン換算/g または mL) [投与量に対する割合、%]					
	雄			雌		
性	雄			雌		
屠殺時間	4 時間 (6 群)	24 時間 (7 群)	48 時間 (8 群)	4 時間 (6 群)	24 時間 (7 群)	48 時間 (8 群)
血液	41.4	3.2	2.9	43.1	2.9	2.3
血漿	40.5	0.8	0.4	43.2	1.1	0.4
大脳	24.2 [0.17]	7.5 [0.05]	7.7 [0.05]	26.6 [0.23]	7.9 [0.07]	6.7 [0.06]
小脳	25.0 [0.03]	8.3 [0.01]	8.6 [0.01]	27.0 [0.05]	8.8 [0.02]	7.6 [0.01]
下垂体	47.9 [0.00]	14.0 [0.00]	8.0 [0.00]	45.3 [0.00]	11.8 [0.00]	5.2 [0.00]
甲状腺	48.5 [0.00]	15.3 [0.00]	8.6 [0.00]	49.7 [0.00]	15.5 [0.00]	7.3 [0.00]
胸腺	43.2 [0.14]	11.8 [0.04]	7.6 [0.03]	47.0 [0.14]	11.3 [0.04]	6.3 [0.02]
肺	44.1 [0.21]	15.4 [0.07]	8.7 [0.05]	46.3 [0.27]	14.2 [0.08]	7.4 [0.05]
心臓	42.9 [0.15]	19.3 [0.07]	17.0 [0.07]	43.2 [0.17]	13.4 [0.05]	13.1 [0.05]
肝臓	107.2 [4.70]	68.0 [3.59]	24.0 [1.31]	116.9 [5.43]	45.7 [2.35]	15.0 [0.85]
腎臓	86.7 [0.71]	45.3 [0.41]	21.2 [0.21]	74.8 [0.69]	31.3 [0.30]	15.9 [0.16]
副腎	49.0 [0.01]	26.6 [0.00]	22.6 [0.00]	50.6 [0.01]	25.8 [0.01]	18.8 [0.01]
脾臓	45.8 [0.17]	16.0 [0.05]	9.1 [0.03]	48.9 [0.15]	15.1 [0.04]	7.6 [0.03]
筋肉	39.5	7.6	9.6	42.1	7.3	7.6
骨	13.5	2.3	1.1	11.9	1.9	1.1
骨髄	45.8	14.1	8.3	48.3	14.0	6.2
脂肪	6.8	3.1	2.6	7.3	3.1	2.5
皮膚	37.8	9.0	6.2	38.5	9.8	5.1
精巣	38.5 [0.33]	6.8 [0.07]	5.2 [0.05]	— —	— —	— —
前立腺	41.8 [0.03]	7.1 [0.00]	4.5 [0.00]	— —	— —	— —
卵巣	— —	— —	— —	44.3 [0.03]	15.5 [0.01]	7.9 [0.01]
子宮	— —	— —	— —	47.9 [0.07]	11.3 [0.02]	5.6 [0.01]

値は、3 例平均

- 2) 血漿タンパク結合率；投与後 4 および 24 時間後の血漿試料についてタンパク結合率を測定した結果を表 4 に示す。投与後 4 時間の血漿では 15～16%の濃度低下が認められ、タンパク結合型であることが示唆された。また、血中濃度が低下した 24 時間後では結合型の割合が高まり、53～86%となった。これらの結果には顕著な性差および標識体による差が認められなかった。

表 4 血漿タンパク結合率

標識位置	血漿中放射能に対する割合、%			
	4 時間 (3 群)	24 時間 (4 群)	4 時間 (6 群)	24 時間 (7 群)
雄	16.1	63.7	15.2	60.0
雌	16.1	86.0	15.8	53.0

値は、3 例平均

- 3) 血球結合性；

標識体投与群において血球部分への放射能の局在が認められたことから、その性質について検討した。標識体投与後 48 時間の血餅試料をにより抽出し、放射能の抽出率を測定した。

その結果、表 5 に示したように、雌雄とも血球部分に存在する放射能の約 90%が抽出された。したがって、これらは共有結合等によって血球成分に強固に結合しているのではなく、吸着しているだけであり、標識体投与群で組織からの消失が緩やかであるのも、同様の機構によるものである可能性が考えられた。

表 5 血球結合性放射能の溶媒抽出 (8 群、各プール試料)

性	血餅中放射能に対する割合、%	
	雄	雌
	89.8	91.4
抽出残渣	10.2	8.6

3. 代謝物の分析

- 1) 尿；結果の概要を表 6 に示した。

各群とも主要代謝物として が検出され、これらの合計が尿中放射能の %に達した。成分として が両標識体に共通の代謝物として検出されたが、いずれも とは一致しなかった。標識体投与群に特有の代謝物として が、標識体投与群に特有の代謝物として

が検出された。

代謝物の含有率は %以下と僅かであった。

表 6 尿中代謝物のプロフィール (各プール試料)

標識位置 (試験群)		尿中放射能に対する割合、%			
		(5 群)		(8 群)	
代謝物画分	性	雄	雌	雄	雌
		[A]	31.0	32.5	30.6

(--- : 検出せず)

2) 糞 ; 結果の概要を表 7 に示した。

メタノールあるいは含水メタノールによる室温での抽出により糞中放射能の 58~71%が可溶化した。抽出残渣を含水メタノールでソックスレー抽出することにより 20~31%がさらに可溶化し、両法を合わせた総抽出率は 83~92%であった。これらの抽出液は標識体あるいは性にかかわらず、類似した HPLC 溶出パターンを示した。

画分では の含有率が最も高く、次いで (ピメトロジン[A]) が主要な成分として検出された。成分として も 検出された。

画分においても、 が最も多く、次いで が検出されたが、 (ピメトロジン[A])、 は検出されなかった。

表 7 には両抽出画分の定量結果を合計して示した。 が糞中放射能の %を占め、これらは

と推定された。雄の室温抽出画分について β -グルクロニダーゼ、サルファターゼによる加水分解を行ったが、両標識体とも HPLC の溶出パターンが変化しなかったことから、

が示唆された。であり、

%を占めた。次いで、 (ピメトロジン[A]) が多かったが、各標識体に固有の代謝物は僅かであった。

表7 糞中代謝物のプロフィール (各プール試料)

標識位置 (試験群)		糞中放射能に対する割合、%			
		(5群)		(8群)	
性		雄	雌	雄	雌
代謝物画分					
	[A]	7.5	9.3	13.4	8.5
非抽出性成分		14.9	16.6	8.3	11.0

(---: 検出せず)

- 3) 血漿; メタノールによる除タンパク操作において沈殿した放射能は僅かであり、血漿中放射能の98%以上がメタノール抽出液中に含まれた。これらの抽出液中には未分解のピメトロジンのみが検出された。

(まとめ)

ピメトロジンの体内動態は既報の結果とほぼ同様であった。これまで実施していなかった下垂体、甲状腺、副腎等への分布も検討したが、これらへの特異的な分布は認められなかった。

標識体投与群で認められた血球部分への放射能の分布は、血球成分への結合ではなく吸着によるものであり、組織中の放射能残存も同様の機構によるものと推察された。

(4) イヌにおける単回経口投与による代謝試験（高用量）

（ 標識、吸収、分布、代謝および排泄） （資料 No. M-04）

試験機関：(株) 三菱安全科学研究所
報告書作成年：1998 年

試験目的：1) 甲状腺への分布および血漿タンパク結合率のデータを得る。
2) ラットにおける体内動態（資料 No. M-03）との比較データを得る。

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

【 標識ピメトロジン】

供試動物：ビーグル犬、7～11 か月齢、雄 8 頭、体重 9.5～11.0kg、1～10 週間馴化して試験に供した。

方法：

投与方法；被験物質を、0.4%Tween80 を含む 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムに懸濁して、100 mg/kg 体重の用量で 1 回強制経口投与した。

試験項目；以下に示す 6 試験群を設けた。

試験群	性	動物数 /群	標識位置	投与方法	用量 (mg/kg)	試験項目
1	雄	2		経口 単回	100	①血液、血漿中残留放射能濃度の経時変化
2		2				②投与後 7 日間の排泄バランス
3		1				⑤投与後 7 日目の体内分布
4		1				⑥尿および糞中代謝物の同定
5		1				③投与後 4 時間の体内分布、血漿タンパク結合率測定および胆汁（胆のうち）、血漿中代謝物の同定
6		1				④投与後 24 時間の体内分布、血漿タンパク結合率測定および胆汁（胆のうち）中代謝物の同定

試料の採取；以下のように試料を採取した。

試験項目	試験群	試料	採取時期および方法
①	1、2	血液	投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、120 および 168 時間 イヌ橈側皮静脈から採血
②		尿および糞	投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 および 144～168 時間
③、④ ⑤	3、4、 5、6	組織	投与後 4、24 および 168 時間に解剖し、以下の組織を採取した。 血液、血漿、大脳、小脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、脂肪、皮膚、筋肉、大腿骨、骨髄、前立腺、精巣および胆のうち胆汁

分析；1) 血液、血漿中残留放射能濃度の経時変化

血液および血漿を採取し、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。またその結果から、最高濃度（Cmax）、最高濃度到達時間（Tmax）、半減期（T1/2）および血中濃度時間曲線下面積（AUC₀₋₁₆₈）を算出した。

2) 排泄バランス

尿、糞とも投与後 168 時間まで 24 時間間隔で採取し、一部を LSC で測定してそれぞれへの排泄率を測定した。糞の測定試料は により調製した。168 時間後には 放射能を測定した。

3) 体内分布および血漿タンパク結合率測定

血液試料および組織試料は、それぞれの一部を LSC で測定し、各組織中の放射能濃度・分布率を算出した。測定試料は、血液、血漿のみ により、その他は により調製した。また、投与後 4、24 時間の血漿を した。血漿タンパク結合率を算出した。

4) 尿、糞、胆汁および血漿中代謝物分析

により代謝物を分離、定量した。また、
代謝物の構造を推定した。胆汁中の は、 構造
を推定した。

結 果：

1.血液、血漿中残留放射能濃度の推移

結果を表 1 および図 1 に示した。

投与後 48 時間まで血液、血漿とも同様の濃度で推移し、両標識体とも投与後 1～6 時間に最高濃度 (Cmax) を示したのち、速やかに減衰した。

48 時間以降は濃度低下が比較的緩やかになり、二相性の減衰を示した。 標識

体は 48 時間以降も血液と血漿が同等の濃度で推移し、半減期は血液が 8.5 時間 (第 1 相) および 84～110 時間 (第 2 相)、血漿が 9 時間 (第 1 相) および 70～81 時間 (第 2 相) であった。一方、 標識体投与群は、血漿中濃度は 標識体と同等以上の速度で減衰したが、血液中濃度はほとんど低下せず、血球部分への放射能の局在が示唆された。これはラット (資料 No. M-03) でも認められた現象であることから、ラットと同様に血球成分に結合しているのではなく、吸着しているものと推察された。

表1 血液、血漿中残留放射能濃度

標識位置 (試験群)		血中濃度 (µg ピメトロジン換算/mL)			
		(1群)		(2群)	
試料		血液	血漿	血液	血漿
経過時間 (時間)	0.25	16.4	16.5	7.6	7.2
	0.5	21.2	20.9	19.5	19.2
	1	30.8	31.0	39.8	39.6
	2	36.3	35.9	54.5	55.2
	4	38.7	38.2	56.4	57.4
	6	38.1	38.8	53.4	53.8
	8	34.2	34.9	51.2	49.8
	12	25.7	25.6	37.6	36.8
	24	11.2	11.0	16.9	15.8
	48	1.3	1.6	1.6	0.7
	72	0.9	1.0	1.6	0.4
	120	0.6	0.6	1.5	≤0.3
168	0.5	0.5	1.5	≤0.2	
Tmax		1~4	1~6	4~6	4~6
Cmax		40.7	41.1	57.2	57.6
AUC ₀₋₁₆₈		854	864	1297	1106
T1/2 第1相*		8.5	9.0	8.0	6.5
T1/2 第2相		97.1	75.5	4.15×10 ¹⁷	算出不可能**

値は、2例平均

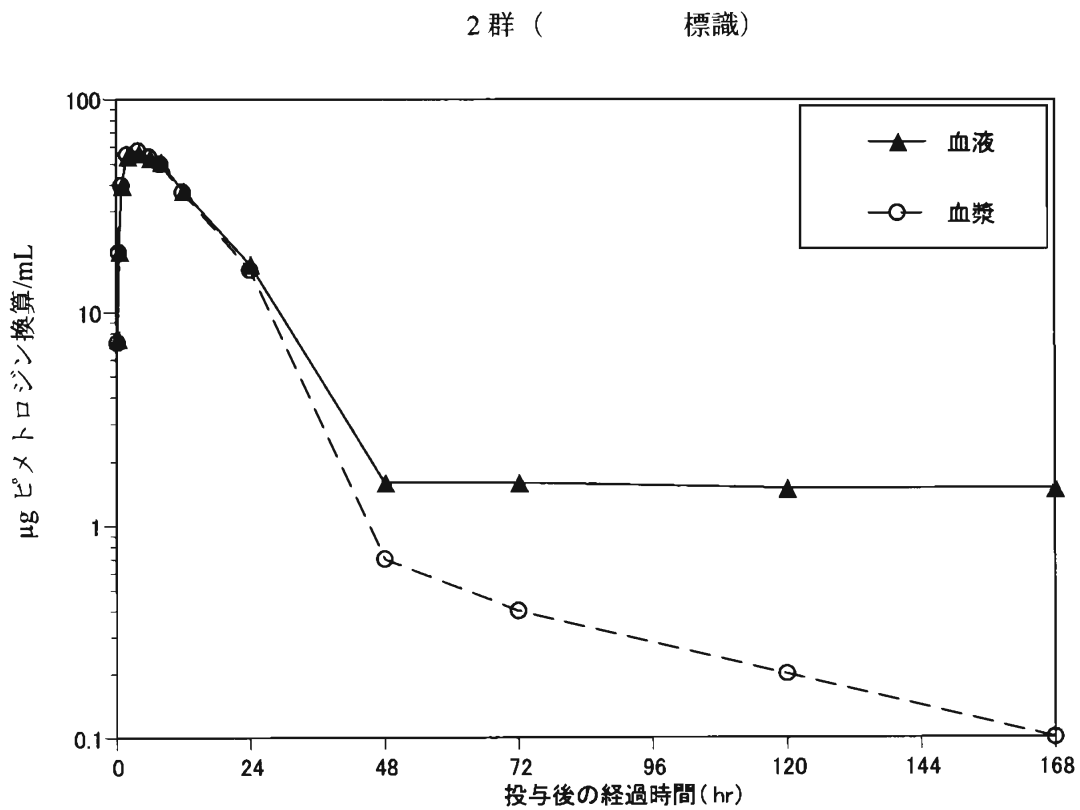
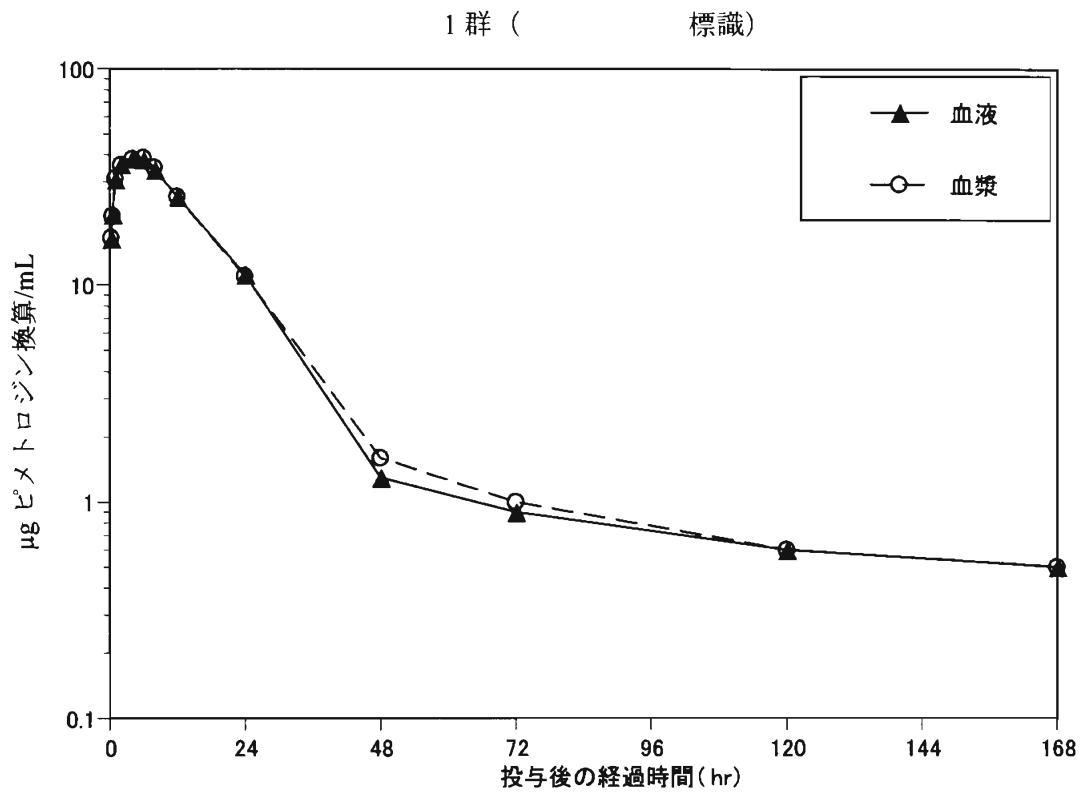
Cmax：最高濃度、Tmax：最高濃度到達時間、T1/2：半減期

AUC₀₋₇₂：血中濃度時間曲線下面積 (µg ピメトロジン換算・時間/mL)

*：申請者が算出

**：120、168時間の結果に検出限界以下の数値を含むため算出出来なかった。

図1. 血液、血漿中濃度推移



2. 排泄バランス

結果を表 2 に示した。

両標識体とも、投与後 48 時間まで急速に尿、糞中に排泄され、以後も 168 時間まで緩やかな排泄が継続した。

標識体投与群における 168 時間後までの累積排泄率は、尿中が 31.6%、糞中が 53.9%であり、に検出された 3.1%を含めた総排泄率は 88.6%であった。

標識体投与群では尿中が 48.7%、糞中が 39.8%であり、の 1.0%を含めた総排泄率は 89.5%であった。

表 2 排泄バランス

標識位置 (試験群)	経過時間	累積排泄率 (投与放射能に対する割合、%)			
		尿	糞		総排泄率
(1 群)	24	20.2	48.0	—	—
	48	27.8	51.8	—	—
	72	29.0	53.1	—	—
	96	29.9	53.3	—	—
	120	30.6	53.6	—	—
	144	31.3	53.7	—	—
	168	31.6	53.9	3.1	88.6
(2 群)	24	29.4	34.1	—	—
	48	44.7	37.9	—	—
	72	46.7	39.1	—	—
	96	47.4	39.3	—	—
	120	47.9	39.6	—	—
	144	48.4	39.7	—	—
	168	48.7	39.8	1.0	89.5

値は、2 例平均。—は測定せず。

3. 体内分布

1) 組織内分布 ; 結果を表 3 に示した。

標識体投与では、多くの組織が投与後 4 時間に最高濃度に達したのち減衰する推移を示し、肝臓、腎臓および脂肪組織のみが 24 時間後に最高濃度を示した。4 時間では肝臓、腎臓がそれぞれ血漿の 1.6、1.4 倍に相当する濃度であったが、これら以外は血漿と同等以下の濃度であり、骨と脂肪組織は顕著に低かった。24 時間後においても同様に肝臓、腎臓中の濃度が高く、それぞれ血漿の 5.8、2.9 倍に相当した。副腎、脾臓にも血漿の 2 倍程度が分布したが、これら以外は血漿中濃度と同等以下であった。4 時間と同様に骨、脂肪は顕著に低く、大脳、小脳も低濃度であった。168 時間後では多くの組織が最高濃度の 5%以下まで低下したが、肝臓、腎臓はそれぞれ最高濃度の 26.9 および 24.8%までの低下にとどまった。また、副腎にも最高濃度の 13.0%が残存した。脂肪も 15.8%までの低下であったが、濃度は血漿の 2 倍程度と低かった。

胆のうち胆汁にも高濃度の放射能が検出され、胆汁中排泄の存在が示された。

標識体投与では、肝臓、腎臓、副腎、脾臓および胸腺が投与後 24 時間に最高濃度を示し、これら以外は投与後 4 時間に最高濃度を示したのち減衰する推移であった。投与後 4 時間の分布傾向は 標識体と類似しており、肝臓および腎臓がそれぞれ血漿中濃度の 1.9 および 1.6 倍に相当したが、これら以外はいずれも血漿と同等以下の濃度であり、骨と脂肪組織は顕著に低かった。24 時間後も 4 時間後と同様に肝臓、腎臓中の濃度が高く、それぞれ血漿の 8.3、4.4 倍に相当した。副腎、脾臓のほか下垂体、甲状腺、肺等にも血漿の 2 倍程度が分布した。骨、脂肪を除くその他の組織も、 標識体を僅かに上回った。168 時間後には血漿中濃度が検出限界付近まで低下したが、血液、骨および皮膚を除く各組織に投与後 4 時間あるいは 24 時間に示した最高濃度の 10%以上が残存し、 標識体よりも減衰が緩やかであった。特に、脳、心臓、副腎、脂肪等には最高濃度の 30%以上が残存した。このような減衰の遅れは、 標識体に特有の現象であることから、血球への吸着と同様の機構によるものと推察された。胆のう中胆汁にも高濃度の放射能が検出され、 標識体投与時と同様に胆汁への排泄が示唆された。

2) 血漿タンパク結合率；投与後 4 および 24 時間後の血漿試料についてタンパク結合率を測定した結果を表 4 に示す。

投与後 4 時間の血漿では、 約 13%の濃度低下が認められ、タンパク結合型であることが示唆された。同様に 24 時間後では 14~21%がタンパク結合型であった。したがって、血漿中放射能の大部分はタンパクに結合していない遊離型として存在していることが示された。

表3 組織内分布

標識位置	組織内残留量 (µg ピメトロジン換算/g または mL) [投与量に対する割合、%]					
	4 hr	24 hr	168 hr	4 hr	24 hr	168 hr
血液	43.6	22.1	0.5	47.7	21.7	1.5
血漿	44.0	22.8	0.5	47.9	21.4	≤0.2
大脳	24.6 [0.14]	8.2 [0.05]	0.5 [0.00]	28.1 [0.17]	12.6 [0.07]	7.9 [0.05]
小脳	25.8 [0.02]	8.9 [0.01]	1.1 [0.00]	30.5 [0.03]	15.1 [0.01]	9.2 [0.01]
下垂体	41.7 [0.00]	20.6 [0.00]	1.7 [0.00]	43.3 [0.00]	41.0 [0.00]	8.0 [0.00]
甲状腺	46.5 [0.00]	21.7 [0.00]	0.9 [0.00]	46.8 [0.01]	36.4 [0.00]	5.0 [0.00]
胸腺	39.3 [0.02]	26.5 [0.02]	1.9 [0.00]	37.3 [0.02]	47.1 [0.04]	6.4 [0.00]
肺	44.1 [0.30]	19.6 [0.15]	0.9 [0.01]	43.2 [0.30]	42.3 [0.32]	4.9 [0.04]
心臓	43.1 [0.25]	19.9 [0.14]	1.1 [0.01]	45.7 [0.26]	32.8 [0.19]	18.3 [0.13]
肝臓	69.3 [2.22]	131.9 [3.60]	35.5 [0.17]	91.1 [2.53]	178.5 [5.08]	35.3 [0.90]
腎臓	59.6 [0.29]	66.9 [0.32]	16.6 [0.01]	76.1 [0.30]	94.6 [0.45]	16.6 [0.07]
副腎	40.8 [0.01]	33.8 [0.00]	5.3 [0.00]	51.3 [0.01]	60.1 [0.01]	18.1 [0.00]
脾臓	45.6 [0.09]	37.9 [0.08]	1.1 [0.00]	54.5 [0.09]	60.9 [0.11]	8.4 [0.02]
胆嚢中 胆汁	133.1 [0.08]	1507.6 [2.03]	10.1 [0.01]	167.5 [0.08]	837.0 [1.04]	4.9 [0.00]
筋肉	42.7	20.3	0.8	46.7	28.3	8.6
骨	3.6	3.6	≤0.1	4.5	3.2	0.2
骨髄	19.1	12.6	0.5	19.4	17.4	2.2
脂肪	3.9	6.0	1.0	6.8	5.9	2.3
皮膚	29.4	14.8	0.7	29.7	22.5	1.9
精巣	45.1 [0.07]	21.5 [0.03]	1.8 [0.00]	50.7 [0.08]	29.8 [0.04]	6.8 [0.00]
前立腺	48.2 [0.03]	23.8 [0.01]	0.7 [0.00]	52.4 [0.03]	35.3 [0.01]	7.8 [0.00]

168時間の値は、2例平均

表 4 血漿タンパク結合率

標識位置	血漿中放射能に対する割合、%			
	4 時間 (3 群)	24 時間 (4 群)	4 時間 (5 群)	24 時間 (6 群)
雄	12.9	20.6	12.6	14.0

4. 代謝物の分析

1) 尿；結果の概要を表 5 に示した。

各個体とも主要代謝物として (ピメトロジン[A])、 が検出され、 投与量の 1 %、尿中放射能の %に達した。
成分として が両標識体に共通の代謝物として検出されたが、いずれも とは一致しなかった。 標識体投与群に 代謝物として が検出された。また、個体 1 においてのみ が、個体 4 においてのみ が検出されたが、これらは とも一致しなかった。
両標識体とも が検出されたが、標識体による差を判断することは出来なかった。

表 5 尿中代謝物のプロフィール

標識位置 (試験群)	代謝物の投与量に対する割合、%			
	(1 群)		(2 群)	
個体番号	1	2	3	4
代謝物画分				
	[A]	9.4	5.9	15.8

(---：検出せず)

2) 糞；結果の概要を表 6 に示した。

メタノールあるいは含水メタノールによる室温での抽出により投与量の 22.0~42.9%が可溶化し、これは糞中放射能の 78~89%に相当した。抽出残渣を含水メタノールでソックスレー抽出することにより糞中放射能の 9~18%がさらに可溶化し、両法を合わせた総抽出率は各個体とも糞中放射能の 95%以上であった。これらの抽出物は各個体とも類似した HPLC 溶出パターンを示した。

各個体とも (ピメトロジン[A]) が最も主要な放射性成分であった。

が両標識体に共通のピークとして検出され、 は と保持時間が一致した。も検出され、これは と一致した。 に近接していた。

表 6 糞中代謝物のプロフィール

標識位置		代謝物の投与量に対する割合、%			
		(1 群)		(2 群)	
個体番号		1	2	3	4
代 謝 物 画 分	[A]	29.7	20.1	7.2	43.1
	非抽出性成分	2.2	2.2	1.5	0.7
合計					

(---：検出せず)

3) 胆のうち胆汁；結果の概要を表 7 に示した。

試料採取時間により異なった HPLC 溶出パターンであったが、主要成分はいずれも両標識体に共通の化合物であった。投与後 4 時間の試料では (ピメトロジン [A]) が主要成分であり、胆汁中放射能の 54~62%を占めた。投与後 24 時間では の占める割合が低下し、 が主要代謝物となった。 胆汁中放射能の に達し、 で胆汁中放射能の を占めた。 は と HPLC の保持時間が一致しなかったが、 により が と推定され、 が胆汁中に多く排泄されることが示された。また、 は であり、イヌの胆汁中代謝物も が示された。

表7 胆汁中代謝物のプロフィール

標識位置		代謝物の胆汁中放射能に対する割合、%			
		3 群	4 群	5 群	6 群
試験群					
採取時間		4 時間	24 時間	4 時間	24 時間
代謝物画分					
	[A]	61.6	2.3	53.9	6.3

(--- : 検出せず)

- 4) 血漿；メタノールによる除タンパク操作において沈殿した放射能は僅かであり、血漿中放射能の99%以上がメタノール抽出液中に含まれた。これらの抽出液中には未変化のピメトロジンのみが検出された。

(まとめ)

イヌにおけるピメトロジンの体内動態は概ねラットでの体内動態に類似しており、顕著に異なる動態あるいは代謝経路の存在は示されなかった。

(5) ラットにおける単回、反復経口および単回静脈投与による代謝試験（低用量）

（ 標識、吸収、分布、分解および排泄）

（資料 No. M-05）

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

- 試験目的：1) ラベルの低用量投与群雌雄（静脈内、単回経口、反復経口）における排泄パターン、尿糞中代謝物の調査
- 2) ラベルの低用量投与群雌雄（静脈内、単回経口）における組織内分布
- 3) 資料 No. M-02 における胆汁中代謝物の調査

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

供試動物：Sprague-Dawley系ラット（Tif:RAIf、SPF）、雄7週齢（15匹）、雌9週齢（15匹）、
体重約200g

方法：

試験項目；以下に示す3試験群を設けた。

試験群	性	動物数	標識位置	投与方法	用量(mg/kg)	試験項目
A2	雌雄	各5匹		静脈内	0.5	①尿、糞、呼気への排泄、代謝物同定
B2				単回経口		②尿、糞、呼気への排泄、代謝物同定 および組織内分布
C2				反復経口		③尿、糞、呼気への排泄、代謝物同定 および組織内分布

その他、1995年に Inveresk Research International 社で行われた Sprague-Dawley 系胆管カニューレ挿入ラット雄を用いた試験（資料 No. M-02）で得られた尿、糞および胆汁を用い、代謝物パターンの定量的測定を行い、本試験で得られた結果と比較した。試料は、以下の通りである。

試験群	性	動物数	標識位置	投与方法	用量(mg/kg)	試験項目
G1	雄	4匹		経口単回	0.5	排泄バランス（尿、糞及び胆汁中の残留放射能濃度の経時変化）
G2					100	
G3					0.5	
G4					100	

投与方法；A2群には、被験物質を生理食塩水に溶解し、設定用量 0.5 mg/kg を尾静脈内に単回投与した。B2群には、被験物質を、0.4% Tween80 を含む 0.5% カルボキシメチル・セルロース・ナトリウムに溶解し、設定用量 0.5 mg/kg を単回強制経口投与した。C2群には、非標識化合物を 14日間経口投与した後、標識化合物を単回経口投与した。

試料の採取；以下のように試料を採取した。

試験項目	試験群	試料	採取時期および方法
①② ③	A2、B2、 C2	尿	投与後 0～8、8～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 および 144～168 時間
		糞	投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 および 144～168 時間
		呼気	投与後 0～24 および 24～48 時間
②③	B2、C2	組織	投与後 7 日後に屠殺し、以下の組織を採取した。 骨、脳、脂肪（腹部）、生殖腺（精巣/卵巣）、心、腎、肝、肺、血漿、骨格筋、脾、子宮、全血およびカーカス

分析；液体試料：血漿、尿、ケージ洗浄液およびその他の液体試料の一部は、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。

固体試料： LSC で測定した。

代謝物の同定： HPLC で分析した。なお、糞試料は

抽出物をプールした（抽出物 1）。群 G1 および G2 の糞は、上記の抽出残渣をソックスレー抽出し（抽出物 2）、これらの抽出物を HPLC で分析した。HPLC による代謝物の同定に用いた試料は、表 1～3 の通りである。

表1 尿

群	性別	採取時間	試料中の放射能 (投与量に対する割合、%)	
			試料中の放射能	抽出物1
A2	雄	0~24h	60.1	
	雌	0~48h	67.5	
B2	雄	0~24h	63.4	
	雌	0~48h	72.9	
C2	雄	0~24h	57.8	
	雌	0~24h	64.9	
G1	雄	0~24h	58.2	
G2	雄	0~24h	61.1	
G3	雄	0~24h	50.3	
G4	雄	0~48h	59.0	

表2 糞

群	性別	採取時間	投与量に対する割合 (%)	
			試料中の放射能	抽出物1
A2	雄	0~48h	26.7	23.5
	雌	0~48h	20.1	17.1
B2	雄	0~48h	25.6	22.1
	雌	0~48h	19.9	16.9
C2	雄	0~72h	28.7	24.6
	雌	0~48h	24.6	20.9
G1	雄	0~24h	9.7	4.4
G2	雄	0~48h	11.3	6.4
G3	雄	0~24h	6.4	5.3
G4	雄	0~48h	5.8	4.9

表3 胆汁

群	性別	採取時間	試料中の放射能 (投与量に対する割合、%)	
			試料中の放射能	抽出物1
G1	雄	0~18h	30.3	
G2	雄	0.5~24h	17.4	
G3	雄	0~18h	24.4	
G4	雄	0.5~42h	11.9	

代謝物の同定は

に基づいて行い、必要に応じて

構造確認を行った。

結 果：

1.吸収および排泄；結果の概要を表4に示す。

表4 排泄率

	排泄率（投与量に対する割合、%）					
標識位置						
投与経路	静脈内投与		経口投与			
群	A2 群		B2 群		C2 群	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量(mg/kg)	0.53	0.56	0.51	0.53	0.41	0.46
尿 0-24 時間	60.1	65.2	63.4	69.2	57.8	64.9
0-48 時間	61.6	67.5	65.4	72.9	60.2	66.9
0-168 時間	63.2	69.7	68.3	75.4	63.1	69.3
糞 0-24 時間	24.4	18.2	23.3	17.0	23.2	21.2
0-48 時間	26.7	20.1	25.6	19.9	26.7	24.6
0-168 時間	27.4	20.8	26.2	20.6	29.4	25.4
呼気	0.6	0.7	0.9	0.8	0.9	0.8
ケージ洗浄液	0.3	0.7	0.2	0.3	1.0	0.4
総排泄率	91.5	91.8	95.6	97.1	94.3	95.9

値は、5例平均

静脈内投与群（A2 群）と経口投与群（B2 群）の総排泄率の比較により、投与されたピメトロジンは腸管からほぼ完全に吸収されたと推察される。糞中に排泄された放射能は、一旦吸収されたものが胆汁排泄により腸管に排泄されたものと推察される。

主な排泄経路は尿であった。雌では、雄と比較して尿中への排泄率がやや高かった。排泄速度はきわめて急速で、投与後 24 時間以内に投与量の 80%以上が尿および糞中に排泄され、投与後 7 日以内に投与量の 91~97%が排泄された。呼気中への排泄は、投与量の 1%以下であった。

2.組織内分布；結果の概要を表5に示す。

表5 組織内分布

標識位置	組織残留量（ピメトロジン相当量 ppm） [投与量に対する割合、%]			
	B2 群		C2 群	
性別	雄	雌	雄	雌
投与量(mg/kg)	0.51	0.53	0.41	0.46
血液	0.0076 [0.07]	0.0064 [0.05]	0.0045 [0.05]	0.0045 [0.04]
骨	0.0035 [<0.01]	0.0021 [<0.01]	0.0030 [<0.01]	0.0021 [<0.01]
脳	0.0188 [0.03]	0.0150 [0.02]	0.0126 [0.02]	0.0101 [0.02]
脂肪（腹部）	0.0050 [<0.01]	0.0038 [<0.01]	0.0032 [<0.01]	0.0026 [<0.01]
心臓	0.0467 [0.04]	0.0371 [0.03]	0.0259 [0.03]	0.0225 [0.02]
腎臓	0.0231 [0.04]	0.0199 [0.03]	0.0162 [0.04]	0.0136 [0.03]
肝臓	0.0235 [0.28]	0.0194 [0.19]	0.0175 [0.27]	0.0145 [0.17]
肺	0.0103 [0.01]	0.0077 [<0.01]	0.0067 [<0.01]	0.0060 [<0.01]
筋肉（骨格筋）	0.0255 [0.07]	0.0213 [0.05]	0.0176 [0.06]	0.0140 [0.04]
血漿	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ
脾臓	0.0086 [<0.01]	0.0073 [<0.01]	0.0073 [<0.01]	0.0057 [<0.01]
精巣	0.0087 [0.02]	—	0.0062 [0.02]	—
卵巣	—	0.0170 [<0.01]	—	0.0110 [<0.01]
子宮	—	0.0082 [<0.01]	—	0.0060 [<0.01]
カーカス	0.0165 [3.53]	0.0135 [2.58]	0.0119 [3.17]	0.0101 [2.21]
総残留* (投与量比%)	4.1	3.0	3.7	2.5

値は、5例平均

LQ：定量限界、—：該当せず、*：放射能標識体投与7日後

組織内残留量はきわめて低かったが、血漿を除く全ての検査組織で検出限界以上の放射能の残留が認められた。比較的高い残留放射能が検出された組織は心、筋肉、腎および肝であった。その他の組織における残留放射能は0.02 ppm以下であった。全血中の残留放射能のほとんどは赤血球に結合しており、血漿では検出限界以下であった。

反復投与群（C2群）でも単回投与群（B2群）と同様の傾向が認められたが、全般に単回投与群と比較して残留レベルがやや低かった。いずれの用法、用量でも、組織内残留量に顕著な性差は認められなかった。

3.代謝物のパターン；結果の概要を表 6～8 に示す。

尿からは少なくとも 〇〇〇 の代謝物画分が検出された。糞からは 〇〇〇 の代謝物画分が検出され、胆汁からは少なくとも 〇〇〇 の代謝物画分が検出された。雌雄、投与経路、投与量および投与回数に関係なく、代謝物のパターンは基本的に同じであった。尿中主要代謝物は 〇〇〇、糞中主要代謝物は 〇〇〇、胆汁中の主要代謝物は 〇〇〇 であった。

本試験では 〇〇〇 標識体投与ラットの尿から 〇〇〇 が同定され、胆汁からは代謝物 〇〇〇 が同定された。すでに同定されている代謝物および今回同定された代謝物に基づいて想定したピメトロジンのラットにおける代謝経路を図 1 に示す。

以上、ラットに投与されたピメトロジンは速やかに吸収され、主に尿経路で急速かつ完全に排泄された。標識化合物、投与経路、用量、投与回数および雌雄で排泄経路に顕著な差は認められなかった。特定臓器または組織への放射能の特記すべき蓄積または滞留は認められなかった。

尿、糞および胆汁の代謝物プロフィールには投与経路、用量、投与回数および雌雄で顕著な差は認められなかった。主要代謝物は 〇〇〇 であり、種々の各標識体固有の代謝物生成は投与量の 〇〇%程度であった。

表 6-1 尿中の代謝物の分布(標識)

		投与量に対する割合(%)										同定された代謝物
群		A1 群		B1 群		C1 群		D1 群		G1 群	G2 群	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雄	
投与量 (mg/kg)		0.54	0.52	0.52	0.53	0.51	0.55	97.8	93.8	0.49	92.4	
代謝物 画分												
		2.1	2.6	0.6	0.7	0.6	0.8	14.5	18.3	1.1	14.8	CGA215944[A]
未分離												
合計												

表 6-2 尿中の代謝物の分布(標識)

		投与量に対する割合(%)										同定された代謝物
群		A2 群		B2 群		C2 群		D2 群		G3 群	G4 群	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雄	
投与量 (mg/kg)		0.53	0.56	0.51	0.53	0.41	0.46	99.4	99.6	0.52	97.6	
代謝物 画分												
		3.6	3.0	1.5	2.0	2.1	1.7	15.9	21.7	1.1	14.8	CGA215944[A]
未分離												
合計												

表 7-1 糞中の代謝物の分布(標識)

群	投与量に対する割合(%)										同定された代謝物	
	A1 群		B1 群		C1 群		D1 群		G1 群	G2 群		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雄		
投与量 (mg/kg)	0.54	0.52	0.52	0.53	0.51	0.55	97.8	93.8	0.49	92.4		
代謝物画分												
		0.3	0.2	0.3	0.5	0.3	0.1	0.7	0.4	0.3	1.6	CGA215944[A]
合計												

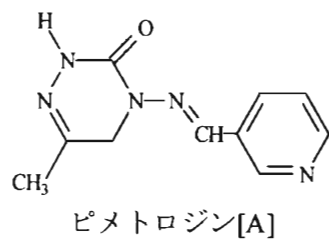
表 7-2 糞中の代謝物の分布(標識)

群	投与量に対する割合(%)										同定された代謝物	
	A2 群		B2 群		C2 群		D2 群		G3 群	G4 群		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雄		
投与量 (mg/kg)	0.53	0.56	0.51	0.53	0.41	0.46	99.4	99.6	0.52	97.6		
代謝物画分												
		1.1	0.5	0.4	0.3	0.5	0.5	1.1	1.1	0.4	1.1	CGA215944[A]
合計												

表 8 胆汁中の代謝物の分布

標識位置		投与量に対する%					
		G1 群	G2 群	同定された代謝物	G3 群	G4 群	同定された代謝物
群	雄	雄	雄		雄	雄	
性別	雄	雄	雄	雄	雄		
投与量(mg/kg)							
代謝物画分							
		0.3	1.7	CGA215944[A]	0.3	1.2	CGA215944[A]
	未分離						
合計	30.3						

図 1. ラットにおける想定代謝経路図



- -

2. 植物体内運命に関する試験

- (1) トマトにおける代謝試験 (標識、吸収、移行および分布) (資料 No.M-06)
試験機関：チバガイギー社 (スイス国)
報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

試験目的： 本試験は、 標識ピメトロジンのトマトにおける吸収、移行および分布を明らかにすることを目的とした。

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

供試作物： トマト (品種：Montfavet)

スイス国 Klus のチバガイギー社実験農場の圃場に設けた試験プロットにトマト苗 10 本を移植した。移植間隔は 50cm、畦幅は 100cm とした。移植は、1991 年 5 月 22 日に行った。プロット上に屋根を設け、雨水を避けて栽培した。処理区から 50m 離して無処理区を設け、対照植物を栽培した。

方法：

処理液の調製および処理；

移植 6 週間後の

トマト 10 本に約 250g a.i./ha の割合で散布し (第 1 回散布)、その 7 日後にトマト 6 本に同様に散布した (第 2 回散布)。直接散布した葉および果実と散布後展開した葉および結果した果実を区別するため、散布時の葉および果実にプラスチック製小型リングを取り付けた。

処理量の設定根拠；

試料の採取；採取時期および採取量を下表に示す。

散布回数	試料採取時期 (散布後)	採取した試料数/植物		採取対象植物 (本)
		葉 (枚)	果実 (個)	
1 回	1 時間	2	1	10
	4 時間	4	1	4
	1 日	4	1	4
	2 日	4	1	4
	7 日	4	2	4
2 回	1 時間	4	1	6
	26 日	上葉 3 ^{a)}	上部果実 3 ^{a)}	5
	49 日	下葉 3 ^{b)} 全葉 ^{c)}	下部全果実 ^{b)} 全果実 ^{c)}	5

a) 散布後展開した葉または結果した果実

b) 直接散布した葉または果実

c) 直接散布した葉または果実と散布後展開した葉または結果した果実に分けた。

分析法；

クロマトグラフィーで分画し、TLC で分析し、未変化のピメトロジンを定量するとともに代謝物の特性を検討した。

液体試料中の放射能は、固体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。分析スキームの概要を図 1 に示す。葉の細部への移行は、オートラジオグラフィーによって検討した。

図 1. 分析スキーム

結果：結果の概要を表 1 および 2 に示す。

- 1) 浸透、移行；表 1 に示したデータから、果実および葉とも 1 回散布 1 時間後には残留放射能の 90%以上が植物体表面に存在し、組織内浸透放射能は 10%以下であったが、散布後の時間の経過とともに表面残留放射能が徐々に減少し、それにもなって組織内浸透放射能が増加した。散布 7 日後には、果実および葉とも総残留放射能の約 50%が組織内から検出されたことから、残留放射能の組織内への浸透、移行は急速であると考えられる。
表 2 に示した 2 回散布のデータでも同様な傾向が認められた。また、2 回散布 26 および 49 日後の上部果実（散布後結果した果実）および上部葉（散布後展開した葉）でわずかながら総放射能の残留が認められたので、放射能が処理部位から新たに生長した部位に移行するものと考えられる。葉を用いたオートラジオグラフィーでこの結果が確認され、葉端への放射能の蓄積が認められた。しかし、散布後に結果した果実からは、未変化のピメトロジンは検出されなかった。
- 2) 揮散；表 1 に示した 1 回散布のデータで、散布 7 日後でも果実および葉の総残留放射能の約 50%が表面に残留していたので、顕著な揮散はないものと考えられる。
- 3) 分布；植物部位についてみると、1 回散布および 2 回散布とも総残留放射能は果実に比較して葉で高かった。散布直後には果実および葉における総残留放射能の 90%以上が表面に存在していたが、散布後の時間の経過とともに減少し、それにもなって組織内の放射能が増加した。
- 4) 残留放射能の特性；ほとんどのピメトロジンは、果実および葉とも表面の洗浄液から検出され、

組織内に浸透した親化合物は急速に代謝分解されるものと考えられる。組織内抽出性および非抽出性放射能の総残留放射能に対する割合は散布後時間の経過とともに増加するが、2回散布 26 日後から 49 日後にかけては果実および葉ともほとんど変化が認められなかった。

以上の結果、 標識ピメトロジンをトマトに散布したとき、処理部位の組織内に急速に浸透し、その一部は新たに生長した部位にも移行する。揮散による消失はほとんどないと思われる。しかし、未変化のピメトロジンは果実および葉の表面洗浄液から検出され、組織内からの検出はわずかであり、非抽出性放射能の割合が徐々に増加することから、組織内に浸透したピメトロジンは急速に代謝分解され、非抽出性の結合残渣が形成されるものと考えられる。

表 1. トマトにおける放射能の分布 (1 回散布)

1 回 散布後 採取時間	植 物 部 位	総残留 放射能 (TRR)	ピメトロジン 残留量 (表面残留 放射能+ 組織内浸透 放射能)
1 時間	果 実	(1.221)	(1.050)
4 時間		(0.953)	(0.727)
1 日		(0.870)	(0.611)
2 日		(0.384)	(0.255)
7 日		(0.255)	(0.092)
1 時間	葉	(20.442)	(16.178)
4 時間		(21.807)	(15.181)
1 日		(19.421)	(12.279)
2 日		(17.733)	(10.215)
7 日		(10.717)	(3.232)

() 内の数値は ppm、ピメトロジン相当量、 a) : 抽出性総放射能 + 非抽出性放射能

表 2. トマトにおける放射能の分布 (2回散布)

散布後 採取時間	植物 部位	総残留 放射能 (TRR)	ピメトロジン 残留量	
1回散布後 1時間	果	(1.221)	(1.050)	
2回散布後 1時間		(1.538)	(1.141)	
2回散布後 26日	上部	(0.025)	(<0.001)	
	下部	(0.355)	(0.061)	
2回散布後 49日	上部	(0.053)	(<0.001)	
	下部	(0.229)	(0.022)	
1回散布後 1時間	葉	(20.442)	(16.178)	
2回散布後 1時間		(13.584)	(8.918)	
2回散布後 26日	上部	(0.087)	(0.005)	
	下部	(13.330)	(1.626)	
2回散布後 49日	上部	(1.352)	(0.097)	
	下部	(6.369)	(0.548)	

() 内の数値は ppm、ピメトロジン相当量

上部：処理後結果した果実または展開した葉

下部：直接処理した果実または葉

(2) トマトにおける代謝試験 (標識、代謝分解物の同定) (資料 No.M-07)
試験機関：チバガイギー社 (スイス国)
報告書作成年：1993 年 [GLP 対応]

試験目的： 本試験は、資料 No.M-06 の試料を用いて、 標識ピメトロジンのトマトにおける代謝分解物の同定することを目的とした。

供試標識化合物：

標識ピメトロジン】

供試試料および方法：

資料 No.M-06 の試験で 標識体の 25%水和剤 2 回散布 26 日後の下部果実 (直接処理した果実) および下部葉 (直接処理した葉) ならびに 49 日後に採取した上部葉 (処理後展開した葉)、下部葉 (直接処理した葉)、上部果実 (処理後結果した果実) および下部果実 (直接処理した果実) を用い、資料 No.M-06 に示した分析スキーム (図 1) にしたがって残留放射能の特性を検討し、一部の代謝物は TLC により同定した。

2 回散布 49 日後の下部葉を用いて代謝物の単離を行った。分析スキームを図 1 に示す。分離した代謝物は、

構造の確認を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1. 代謝物の単離に用いた分析スキーム

結果：結果の概要を表 1 に示す。また、代謝物の単離の過程で得られた各画分の回収率を図 1 に示す。

表 1 に示すように、直接散布した果実および葉からは成熟期に の代謝物画分が検出された。これらのうち同定された代謝物は親化合物を含め 類で、2 回散布 26 日後の下部果実では総残留放射能の %、下部葉では %、2 回散布後 49 日の上部果実および葉ではそれぞれ %および %、下部果実および葉ではそれぞれ % および約 16 %が同定されたに過ぎないが、 主要な代謝物は全て同定された。

同定された代謝物に基づいて想定した主要代謝経路を、図 2 に示す。

以上の結果、 標識ピメトロジン [A]の代謝は、 を経由して進行する。すなわち、

表1 トマトにおける代謝分解物の推移

採取時期	植物部位	総残留放射能 ^a ppm	試料		代謝物画面分
			洗浄液	抽出液	
26日 第2回処理後	果 部	0.355	%	7.1	[A]
			ppm	0.025	
			%	10.2	
49日 (成熟期) 第2回処理後	果 部	0.053 (7.3)	合計	17.3	[A]
			抽出液	0.061	
			%	0.3	
	実 部	0.229 (92.3)	洗浄液	<0.001	[A]
			%	5.3	
			抽出液	0.012	
26日 第2回処理後	下 部	13.330	%	4.5	[A]
			抽出液	0.010	
			合計	9.8	
	上 部	1.352 (25.4)	洗浄液	0.022	[A]
			%	7.5	
			抽出液	1.000	
49日 (成熟期) 第2回処理後	下 部	6.369 (74.6)	%	4.7	[A]
			抽出液	0.627	
			合計	12.2	
	上 部	1.352 (25.4)	洗浄液	1.626	[A]
			%	2.0	
			抽出液	0.027	
26日 第2回処理後	下 部	6.369 (74.6)	%	5.2	[A]
			抽出液	0.070	
			合計	7.2	
	上 部	1.352 (25.4)	洗浄液	0.097	[A]
			%	3.9	
			抽出液	0.248	
49日 (成熟期) 第2回処理後	下 部	6.369 (74.6)	%	4.7	[A]
			抽出液	0.299	
			合計	8.6	
	上 部	1.352 (25.4)	洗浄液	0.548	[A]
			%	7.2	
			抽出液	0.097	

ppm : ピメントロジン相当量

上部 : 処理後、結果した果実または展開した葉、下部 : 処理した果実または葉、a : 総残留放射能の()の数値は、各植物部位における上部と下部の比率、%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 2. トマトにおけるトリアジン環標識ピメトロジンの想定代謝経路図

- (3) トマトにおける代謝試験(標識、吸収、移行、分布および同定) (資料 No.M-08)
試験機関：チバガイギー社 (スイス国)
報告書作成年：1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

供試作物： トマト (品種：Montfavet)

スイス国 Klus のチバガイギー社実験農場の圃場に設けた試験プロットにトマト苗 8 本を移植した。移植間隔は 50cm、畦幅は 100cm とした。移植は、1992 年 5 月 19 日に行った。プロット上に屋根を設け、雨水を避けて栽培した。処理区から 30m 離して無処理区を設け、対照植物を栽培した。

方法：

試験溶液の調製および処理；

移植 7 週間後のトマトに約 250g a.i./ha の割合で散布し (第 1 回散布)、その 14 日後に同じ条件で再度散布した (第 2 回散布)。
処理量の設定根拠；

試料の採取； 第 1 回散布 3 時間および 15 日後、第 2 回散布 1 時間、7 日および 27 日後に葉および果実を採取した。

分析法； 採取した果実試料は

で抽出した。分析

スキームを図 1 (果実) および図 2 (葉) に示す。

液体試料中の放射能は、固体試料中の放射能は 液体シンチレーションカウンタで測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1. 分析スキーム (標識ピメトロジン処理トマト果実)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 2. 分析スキーム (標識体処理トマト葉)

結果： 結果の概要を表 1 および 2 に示す。

1) 浸透、移行；

表 1 に示したデータから、果実表面に残留する放射能の残留放射能に対する割合は散布後の時間の経過とともに急激に減少し、それにもなつて組織内へ浸透した放射能の割合が増加したことから、残留放射能の組織内への浸透、移行は急速であると考えられる。

2) 分布； 1 回散布および 2 回散布とも総残留放射能は果実に比較して葉で高かった。

3) 残留放射能の特性；

表面洗浄果実では散布後の時間の経過とともに増加し、非抽出性放射能の軽度の増加も認められた。抽出性放射能の大部分は で抽出され、 に は顕著な変動は認められなかった。葉では 経時的な変化が認められなかった。

4) 代謝； 表 2 に示すように、散布直後（1 回散布 3 時間後および 2 回散布 1 時間後）の果実表面洗浄では未変化のピメトロジン [A] が放射能の大部分を占めていたが、散布後の時間の経過とともに洗浄液中の親化合物の割合は急激に減少し、 であつた。果実組織内のピメトロジンの割合には顕著な増加は認められず、少なくとも 代謝分解物が認められた。

同定した代謝分解物に基づいて想定した主要代謝経路を図 3 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果、
標識ピメトロジンをトマトに散布したとき、処理部位の組織内に急速に浸透し、
放射能の一部が消失する。組織内に浸透したピメトロジンは急速に代謝され、非抽出性の結合残留放射能が形成されるものと考えられる。

標ピメトロジンのトマトにおける代謝は、
経路して進行することが明らかとなった。すなわち、

表 1. トマトにおける放射能の分布

採取時間	植 物 部 位	総残留 放射能; (TRR)	表面残留 放射能 (TRR%)	組織内浸透放射能(TRR%)		合計 (%)
					合計	
1 回散布後 3 時間	果 実	(0.538)	88.5 (0.476)		10.5	99.0
1 回散布後 15 日		(0.131)	9.7 (0.013)		99.4	98.6
2 回散布後 1 時間		(1.029)	82.7 (0.851)		16.4	99.1
2 回散布後 7 日		(0.229)	25.0 (0.057)		74.3	99.3
2 回散布後 27 日		(0.173)	5.8 (0.010)		86.5	92.3
1 回散布後 3 時間		葉	(10.837)	-		92.2
1 回散布後 15 日	(3.823)		-		94.5	94.5
2 回散布後 1 時間	(13.608)		-		91.8	91.8
2 回散布後 7 日	(7.432)		-		94.8	94.8
2 回散布後 27 日	(2.433)		-		94.6	94.6

() 内の数値は ppm

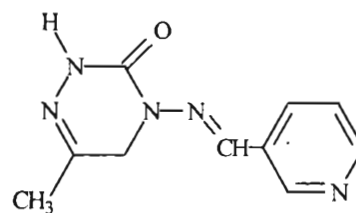
-: 表面洗浄せず

表2 トマトにおける代謝分解物の推移

採取時期	植物部位	総残留放射能 ppm	試料		代謝物画面分		合計 %
			表面 %	組織内 %	[A]		
第1回処理後	3時間	0.538	表面 %	ppm	78.4		
			組織内 %	ppm	0.422		
			合計 %	ppm	6.4		
第2回処理後	15日	0.131	表面 %	ppm	84.8		97.8
			組織内 %	ppm	0.046		
			合計 %	ppm	5.9		
第1回処理後	15日 (処理後1時間)	1.029	表面 %	ppm	0.008		
			組織内 %	ppm	3.8		
			合計 %	ppm	0.005		
第2回処理後	22日 (処理後7日)	0.229	表面 %	ppm	9.7		98.4
			組織内 %	ppm	0.013		
			合計 %	ppm	77.8		
第1回処理後	42日(成熟期) (処理後27日)	0.173	表面 %	ppm	0.801		
			組織内 %	ppm	2.3		
			合計 %	ppm	0.024		
第1回処理後	3時間	10.837	表面 %	ppm	80.1		99.1
			組織内 %	ppm	0.819		
			合計 %	ppm	10.1		
第2回処理後	15日	3.823	表面 %	ppm	0.023		
			組織内 %	ppm	10.8		
			合計 %	ppm	0.025		
第1回処理後	15日	13.608	表面 %	ppm	29.9		99.1
			組織内 %	ppm	0.068		
			合計 %	ppm	3.3		
第2回処理後	22日 (処理後7日)	7.432	表面 %	ppm	0.006		
			組織内 %	ppm	3.5		
			合計 %	ppm	0.006		
第2回処理後	42日(成熟期) (処理後27日)	2.433	表面 %	ppm	6.8		92.1
			組織内 %	ppm	0.118		
			合計 %	ppm	0.118		
第1回処理後	3時間	10.837	表面 %	ppm	60.4		92.6
			組織内 %	ppm	6.546		
			合計 %	ppm	16.3		
第2回処理後	15日	3.823	表面 %	ppm	6.3		94.5
			組織内 %	ppm	0.623		
			合計 %	ppm	58.5		
第1回処理後	15日 (処理後1時間)	13.608	表面 %	ppm	7.961		91.8
			組織内 %	ppm	28.2		
			合計 %	ppm	2.096		
第2回処理後	22日 (処理後7日)	7.432	表面 %	ppm	10.5		94.5
			組織内 %	ppm	0.255		
			合計 %	ppm	0.255		
第2回処理後	42日(成熟期) (処理後27日)	2.433	表面 %	ppm	10.5		94.7
			組織内 %	ppm	0.255		
			合計 %	ppm	0.255		

図 3. トマトにおける

標識ピメトロジンの想定代謝経路図



ピメトロジン [A]

- (4) ばれいしょにおける代謝試験 (標識、吸収、移行、分布および同定)
(資料 No.M-09)
試験機関：チバガイギー社 (スイス国)
報告書作成年：1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

供試作物： ばれいしょ (品種：Bintje)

スイス国 Klus のチバガイギー社実験農場の圃場に設けた試験プロットに種ばれいしょ 31 個を間隔約 30cm、畦幅約 70cm で、3 条に植え付けした。
処理区から 50m 離して無処理区を設け、対照植物を栽培した。

方法：

試験溶液の調製および処理；

植付け 40 日後 (開花期) のばれいしょに 200g a.i./ha の割合で散布し (第 1 回散布)、その 20 日後に同様に第 2 回目の散布を行った。さらに、別の 3 本の植物は散布液の飛散または落下による土壌の汚染を避けるため、あらかじめ植物の周囲の土壌に覆いをした後、試験溶液を同様に散布した。

処理量の設定根拠；

試料の採取； 1 回散布 1 時間および 20 日後ならびに 2 回散布 1 時間および 29 日後に葉を採取した。1 回散布 20 日後および 2 回散布 29 日後の採取は、処理葉 (下部葉) と処理後展開した葉 (上部葉) に分けて行った。さらに、収穫時 (2 回散布 55 日後) には地上部と塊茎に分けて採取した。

各植物試料採取時に、処理区から土壌コア各 3 本を採取し、0~5cm、5~10cm、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

10～20cm および 20～30cm の層に分けた。

分析法； 植物の分析は図 1～2 に示す分析スキームにしたがって行った。土壌は

抽出物を TLC で分析した。

液体試料中の放射能は 、固体試料中の放射能は 液体シンチレーションカウンターで測定した。

図 1. 分析スキーム (ばれいしょ葉)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 2. 分析スキーム (ばれいしょ塊茎)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 2. 分析スキーム (ばれいしょ塊茎) つづき

結果：

植物；結果の概要を表1に示す。

1) 浸透、移行；

表1に示したデータから、上部葉（処理後展開した葉）および塊茎から残留放射能がわずかながら検出されたことから、処理後生長した植物部位および塊茎への放射能の移行が認められた。散布時に土壌表面を覆った場合にも、塊茎から放射能が検出されたことから、放射能の塊茎への移行は地上部に浸透した放射能によるものと思われる（申請者注： ）。

2) 分布； 表1に示したように、収穫時（2回散布55日後）の総残留量は葉で1.821ppm、塊茎で0.051ppmであった。塊茎では、0.049ppmが可食部に、0.062ppmが皮に分布していたが、そのうち未変化のピメトロジンは、葉で0.038ppm、塊茎では可食部および皮とも検出限界（0.001ppm）以下であった。

3) 残留放射能の特性；

葉では、散布直後には総残留放射能の大部分が抽出性であったが、散布後の時間の経過とともに非抽出性放射能の割合が増加した。処理後展開した葉においても、残留放射能のほとんど大部分は非抽出性であった。しかし、塊茎の皮では抽出性放射能と非抽出性放射能の割合がほぼ同等であり、可食部では抽出性放射能の割合が高かった。

土壌における放射能の分布および特性；

結果の概要を表2に示す。

1回散布1時間後には表層5cm以下の土壌層からは放射能が検出されなかったが、20日後には5cm以下の層からもわずかながら（<0.01ppm）放射能が検出されたが、20cm以下の層では検出限界以下であり、ほとんどが表層5cmの層に存在していた。2回散布29日および55日後にはさらに下層への移動が認められたが、この場合にも放射能の大部分は表層5cmの層に存在していた。土壌中の親化合物は処理後の時間の経過とともに減少し、非抽出性放射能が増加した。

植物および土壌における代謝；

結果を表3に要約する。

収穫時の塊茎からは少なくとも 代謝物画分が検出され、
を同定した。

標識ピメトロジンのばれいしょにおける代謝物のパターンは、

であった。また、

土壌における代謝物のパターンは、
と一致した。

同定した代謝物に基づいて想定した 標識ピメトロジンのばれい
しょにおける代謝経路を図3に示す。

以上の結果、
標識ピメトロジンをばれいしょに散布したとき、
塊茎を含む新たに生長した植物部位への移行が認められた。収穫時の塊茎における未変化のピメトロジンは検出限界以下であり、葉においても散布後の時間の経過とともに急速に減少し、非抽出性放射能の割合が増加した。

標識ピメトロジンのばれいしょにおける代謝経路は、
と想定される。

表1 ばれいしょにおける放射能の分布

採取時間	植物 部位	総残留 放射能 (TRR)	ピメトロ ジン (TRR%)	
1回散布後 1時間		(17.169)	(9.740)	
1回散布後 20日	葉 上 部	(0.367)	(<0.002)	
	下 部	(3.627)	(0.014)	
2回散布後 1時間		(9.520)	(5.240)	
2回散布後 29日	上 部	(0.560)	(0.005)	
	下 部	(2.386)	(0.060)	
2回散布後 55日		(1.821)	(0.038)	
2回散布後 55日	塊 可 食 部	83.5 (0.049)	(<0.001)	
	茎 皮	16.5 (0.062)	(<0.001)	
	全 体	100.0 (0.051)	n.a.	

()内の数値は ppm、ピメトロジン相当量

上部：処理後、展開した葉
下部：処理葉

表 2. ばれいしょ栽培土壌における放射能の分布

採取時間・層		総残留放射能 (TRR)	投与放射能に対する割合 (%)	ピメトロジン (TRR%)
1 回散布後 1 時間	0～5cm	(0.092)	100.0	(0.067)
	5～10cm	(0.007)	8.7	n.a.
1 回散布後 20 日	0～5cm	(0.062)	87.9	(0.023)
	5～10cm	(0.007)	8.7	n.a.
	10～20cm	(0.002)	3.0	n.a.
	20～30cm	(<0.001)	0.3	n.a.
2 回散布後 1 時間	0～5cm	(0.486)	97.4	(0.265)
	5～10cm	(0.010)	2.0	(0.002)
	10～20cm	(0.002)	0.4	n.a.
	20～30cm	(<0.001)	0.1	n.a.
2 回散布後 29 日	0～5cm	(0.180)	91.7	(0.051)
	5～10cm	(0.009)	4.5	n.a.
	10～20cm	(0.002)	1.7	n.a.
	20～30cm	(0.002)	2.0	n.a.
2 回散布後 55 日	0～5cm	(0.421)	85.0	(0.139)
	5～10cm	(0.051)	11.4	(0.008)
	10～20cm	(0.007)	3.0	n.a.
	20～30cm	(0.001)	0.6	n.a.

()内の数値は ppm、ピメトロジン相当量

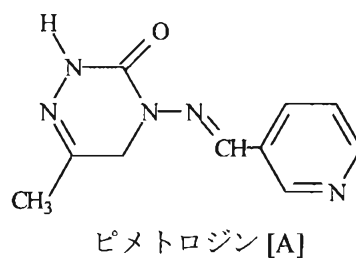
表3 ばれいしよにおける代謝分解物の推移

採取時期	植物部位	総残留放射能 ppm	代謝物		画面分
			試料	[A]	
第2回処理後	塊	0.062	皮	%	n.d.
		0.049	可食部	ppm	0.4
		0.051	全体	%	<0.001
第1回処理後	茎	17.169	-	ppm	0.3
		3.627	下部	%	<0.001
		0.367	上部	ppm	56.7
第2回処理後	葉	9.520	-	%	9.735
		2.386	下部	ppm	0.4
		0.560	上部	%	0.015
第1回処理後	土	1.821	-	ppm	n.d.
		0.092	0~5 cm	%	55.1
		0.062	0~5 cm	ppm	5.246
第2回処理後	土	0.486	0~5 cm	%	2.5
		0.180	0~5 cm	ppm	0.060
		0.421	0~5 cm	%	0.9
第1回処理後	土	0.051	5~10 cm	ppm	0.005
		0.092	0~5 cm	%	2.1
		0.062	0~5 cm	ppm	0.038
第2回処理後	土	0.486	0~5 cm	%	67.5
		0.180	0~5 cm	ppm	0.062
		0.421	0~5 cm	%	37.7
第1回処理後	土	0.051	5~10 cm	ppm	0.023
		0.092	0~5 cm	%	54.5
		0.062	0~5 cm	ppm	0.265
第2回処理後	土	0.486	0~5 cm	%	28.2
		0.180	0~5 cm	ppm	0.051
		0.421	0~5 cm	%	33.1
第1回処理後	土	0.051	5~10 cm	ppm	0.139
		0.092	0~5 cm	%	16.7
		0.062	0~5 cm	ppm	0.009

ppm：ピメトロジン相当量
 上部：処理後、結果した果実または展開した葉
 下部：処理した果実または葉
 n.d.：検出されず

図 3. ばれいしょにおける

標識ピメトロジンの想定代謝経路図



- (5) ばれいしょにおける代謝試験 (標識、吸収、移行、分布および同定)
(資料 No.M-10)
試験機関：チバガイギー社 (スイス国)
報告書作成年：1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

供試作物： ばれいしょ (品種： Bintje)

スイス国 Klus のチバガイギー社実験農場の圃場に設けた試験プロットに種ばれいしょ 31 個を間隔約 30cm、畦幅約 70cm で、3 条に植え付けした。
処理区から 50m 離して無処理区を設け、対照植物を栽培した。

方法：

試験溶液の調製および処理；

植付

け 40 日後 (開花期) のばれいしょに 200ga.i./ha の割合で散布し (第 1 回散布)、その 20 日後に同様に第 2 回目の散布を行った。さらに、別の 3 本の植物は散布液の飛散または落下による土壌の汚染を避けるため、あらかじめ植物の周囲の土壌に覆いをした後、試験溶液を同様に散布した。

処理量の設定根拠；

試料の採取； 1 回散布 1 時間および 20 日後ならびに 2 回散布 1 時間および 29 日後に葉を採取した。1 回散布 20 日後および 2 回散布 29 日後の採取は、処理葉 (下部葉) と処理後展開した葉 (上部葉) に分けて行った。さらに、収穫時 (2 回散布 55 日後) には地上部と塊茎に分けて採取した。
各植物試料採取時に、処理区から土壌コア各 3 本を採取し、0~5cm、5~10cm、10~20cm および 20~30cm の層に分けた。

分析法；植物および土壌の分析は、標識ピメトロジンを処理したばれいしょ
(資料 No.M-09) に準じて行った。
液体試料中の放射能は 液体シンチレーション
固体試料中の放射能は カウンターで測定した。

結果：

植物；結果の概要を表 1 に示す。

- 1) 浸透、移行；表 1 に示したデータから、上部葉（処理後展開した葉）および塊茎から残留放射能がわずかながら検出されたことから、処理後生長した植物部位および塊茎への放射能の移行が認められた。散布時に土壌表面を覆った場合にも、塊茎から放射能が検出されたことから、放射能の塊茎への移行は地上部に浸透した放射能によるものと思われる（申請者注： ）。
- 2) 分布；表 1 に示したように、収穫時（2 回散布 55 日後）の総残留放射能は葉で 1.287ppm、塊茎で 0.072ppm であった。塊茎では、0.068ppm が可食部に、0.095ppm が皮に分布していたが、そのうち未変化のピメトロジンは、葉で 0.041ppm、塊茎では可食部および皮とも検出限界（可食部で 0.005ppm、皮で 0.003ppm）以下であった。
- 3) 残留放射能の特性；

標識ピメトロジン処理ばれいしょと比較し、標識ピメ
トロジン処理ばれいしょの葉では、散布直後から非抽出性放射能の総残留放射能に対する割合が高かったが、その後の非抽出性放射能の増加率がやや低かった。一方、塊茎では可食部および皮とも抽出性放射能の割合が非抽出性放射能に比較して高かった。

土壌における放射能の分布および特性；

結果の概要を表 2 に示す。

量的には多少の差があったが、定性的には 標識ピメトロジン処理と
比較して差はなかった。

植物および土壌における代謝；

結果を表 3 に要約する。

収穫時の塊茎からは少なくとも の代謝物画分が検出され、
標識ピメトロジン処理ばれいしょにおける代
同定した。 謝物のパターンは、

であった。また、土壌における代謝物のパターンは、
一致した。同定した代謝物に基づいて
想定した 標識ピメトロジンのばれいしょにおける代謝経路を図 1 に示
す。

以上の結果、
標識ピメトロジンをばれいしょに散布したとき、
塊茎を含む新たに生長した植物部位への移行が認められた。収穫時の塊茎における未変化のピメトロジンは
であり、葉においても散布後の時間の経過とともに急速に減少し、非抽出性放射能の割合が増加した。

標識ピメトロジンのばれいしょにおける代謝経路は、
と想定される。

表 1. ばれいしょにおける放射能の分布

採取時間	植物 部位	総残留 放射能 (TRR)	ピメトロ ジン (TRR%)	
1 回散布後 1 時間		(23.326)	(9.837)	
1 回散布後 20 日	葉 上 部	(0.762)	(0.007)	
	下 部	(3.164)	(0.026)	
2 回散布後 1 時間		(11.422)	(3.534)	
2 回散布後 29 日	上 部	(0.675)	(0.003)	
	下 部	(2.186)	(0.035)	
2 回散布後 55 日		(1.287)	(0.041)	
2 回散布後 55 日	塊 可 食 部	80.5 (0.068)	(<0.005)	
	茎 皮	19.5 (0.095)	(<0.003)	
	全 体	100.0 (0.072)	n.a.	

()内の数値は ppm、ピメトロジン相当量

上部：処理後、展開した葉
下部：処理葉

表 2. ばれいしょ栽培土壌における放射能の分布

採取時間・層		総残留放射能 (TRR)	投与放射能に対する割合 (%)	ピメトロジン (TRR%)
1 回散布後 1 時間	0～5cm	(0.118)	100.0	(0.086)
	5～10cm	(0.003)	3.5	n.a.
1 回散布後 20 日	0～5cm	(0.099)	93.0	(0.056)
	5～10cm	(0.003)	3.5	n.a.
	10～20cm	(0.003)	3.4	n.a.
	20～30cm	(<0.002)	0.1	n.a.
2 回散布後 1 時間	0～5cm	(0.307)	85.2	(0.176)
	5～10cm	(0.055)	14.6	n.a.
	10～20cm	(<0.002)	0.2	n.a.
	20～30cm	(<0.002)	0.0	n.a.
2 回散布後 29 日	0～5cm	(0.155)	91.6	(0.053)
	5～10cm	(0.012)	6.6	(0.003)
	10～20cm	(<0.002)	0.8	n.a.
	20～30cm	(<0.002)	1.0	n.a.
2 回散布後 55 日	0～5cm	(0.397)	83.0	(0.158)
	5～10cm	(0.062)	15.2	(0.023)
	10～20cm	(0.004)	0.9	n.a.
	20～30cm	(0.002)	0.9	n.a.

()内の数値は ppm、ピメトロジン相当量

- : 該当せず

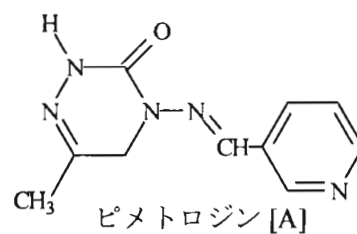
表3 ばれいしよにおける代謝分解物の推移

採取時期	植物部位	総残留 放射能 ppm	試料		代謝物画面分
			可食部	[A]	
第2回処理後	塊	0.068	%	n.d	
		0.095	ppm	0.8	
		0.072	%	0.001	
第1回処理後	茎	0.072	ppm	0.2	
		23.326	%	<0.001	
		3.164	ppm	42.2	
第1回処理後	葉	0.762	%	9.844	
		11.422	ppm	0.8	
		2.186	%	0.025	
第2回処理後	葉	0.675	ppm	0.9	
		1.287	%	0.007	
		0.118	ppm	30.9	
第1回処理後	土	0.099	%	3.529	
		0.307	ppm	1.6	
		0.155	%	0.035	
第2回処理後	土	0.397	ppm	0.4	
		0.062	%	0.003	
		0.062	ppm	3.2	
第1回処理後	土	0.118	%	0.041	
		0.099	ppm	72.9	
		0.307	%	0.086	
第2回処理後	土	0.155	ppm	56.6	
		0.397	%	0.056	
		0.062	ppm	57.5	
第1回処理後	土	0.118	%	0.177	
		0.099	ppm	34.2	
		0.307	%	0.053	
第2回処理後	土	0.397	ppm	39.9	
		0.062	%	0.158	
		0.062	ppm	36.9	

ppm : ピメントロジン相当量
 上部 : 処理後、結果した果実または展開した葉
 下部 : 処理した果実または葉

図 1. ばれいしょにおける

標識ピメトロジンの想定代謝経路図



- (6) 水稻（茎葉散布）における代謝試験（ 標識、分布および代謝物の同定）
（資料 No.M-11）
試験機関：チバガイギー社（スイス国）
報告書作成年：1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

供試作物：水稻（品種：農林）

微砂質壤土を充填した（深さ 15cm）プラスチック製容器（47×29×25cm）に 3 葉期の水稻苗を 8 株（約 5 本/株）移植し、スイス国チバガイギー社の温室内で栽培した。湛水深は 3～5cm とした。

方法：

試験溶液の調製および処理；

移植 10 週間後（出穂期）の水稻（容器 8 個）に約 250g a.i./ha の割合で 1 回散布した。

処理量の設定根拠；

試料の採取； 処理 1 時間および 19 日後（75%成熟期）に各容器からそれぞれ 4 株および 8 株を無作為に採取した。さらに、処理 45 日後（成熟期）には残りの植物および土壌試料を採取し、植物はわら、玄米および籾殻に分けた。

分析法； 籾殻は し、土壌は し、 総残留放射能のみを測定した。玄米およびわらは で抽出した。わら抽出物は TLC で分析し、玄米抽出物は TLC で分析した。
残渣は で 抽出し、わらの抽出物は TLC で分析した。液体試料中の放射能は 、固体試料中の放射

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

能は 液体シンチレーションカウンターで測定した。分析スキームの概要を図1および図2に示す。

図1. 分析スキーム（わら）

図2. 分析スキーム（玄米）

結果：結果の概要を表1および2に示す。

- 1) 分布； 収穫時の植物では、検出された総残留放射能の大部分がわらに分布し、ついで
籾殻であり、玄米ではわずかであった。土壌からも、わずかではあるが放射能
が検出された。
- 2) 残留放射能の特性；
散布19日後の茎葉および収穫時（散布45日後）の分析した各植物部位から総
残留放射能に対応した未変化のピメトロジンが検出された。散布19日後の茎
葉および収穫時のわらでは抽出性放射能の割合が高く、非抽出性放射能はわず
かであった。それに対して、玄米ではほとんどの残留放射能が非抽出性であり、
抽出性放射能の割合はきわめて低かった。
- 3) 代謝； 収穫時のわらからは 〃 の代謝物画分が分離され、未変化のピメ
トロジンを含め、合計で総残留放射能の 〃 %を占める 〃 の代謝物を同定
した。玄米からは少なくとも 〃 の代謝物画分が分離され、 〃 代
謝物 〃 を同定した。玄米から同定した代謝物の合計は、玄米中の総残留放
射能の 〃 % 〃 に相当した。
同定した代謝物に基づいて想定した 〃 標識ピメトロジンの水稻に
おける代謝経路を図3に示す。

以上の結果、 〃 標識ピメトロジンを水稻に散布したとき、収穫時の総残留放射能は
ほとんど大部分がわらに分布していた。ついで総残留放射能が多かったのは籾殻で、玄米から
もわずかながら検出された。収穫時のわらからは未変化のピメトロジンが比較的多く検出され
た。玄米からはわずかのピメトロジンが検出され、残留放射能のほとんど大部分は 〃 で
あった。水稻における 〃 標識ピメトロジンの代謝は、トマト（資料No.M-06）およ
びばれいしょ（資料No.M-08）における 〃 標識ピメトロジンの代謝と基本的に同じ
であったが、水稻では 〃 が検出され、
〃 は検出されなかった。
したがって、 〃 標識ピメトロジンの主要代謝経路は、下記のように考えられる。

表 1. 水稻における放射能の分布

採取時間	試料	総残留放射能 (TRR)	ピメトロジン (ppm)	
散布後 0 日	茎葉	3.004	n.a.	
散布後 19 日	茎葉	2.090	1.786	
散布後 45 日 (収穫時)	わら	6.341	3.997	
	籾殻	0.570	n.a.	
	玄米	0.137	0.003	
	土壌	0.025	n.a.	

n.a. : 分析せず

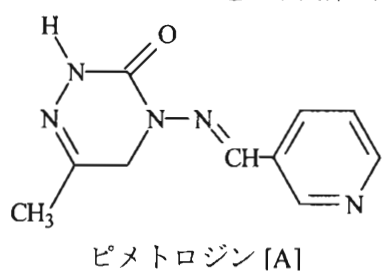
表 2 水稲における代謝分解物の推移

採取時期	総残留 放射能 ppm	測定部位		[A]	代 謝 物 画 分
		葉	測定部位		
散布後 19日	2.090	%	ppm	85.5	
散布後 45日 (収穫時)	6.341	わら	ppm	63.0	
	0.137	玄米	%	3.995	
			ppm	2.3	
				0.003	

ppm：ピメトロジン相当量

図 3. 水稻における

標識ピメトロジンの想定代謝経路図



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(7) 水稲（茎葉散布）における代謝試験（標識、分布および代謝物の同定
（資料 No.M-12）
試験機関：チバガイギー社（スイス国）
報告書作成年：1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

【標識ピメトロジン】

供試作物：水稲（品種：農林）

微砂質壤土を充填した（深さ 15cm）プラスチック製容器（47×29×25cm）に 3 葉期の水稲苗を 8 株（約 5 本/株）移植し、スイス国チバガイギー社の温室内で栽培した。湛水深は 3～5cm とした。

方法：

試験溶液の調製および処理；

移植 10 週間後（出穂期）の水稲（容器 8
個）に約 240ga.i./ha の割合で 1 回散布した。

処理量の設定根拠；

試料の採取；処理 1 時間および 19 日後（75%成熟期）に各容器からそれぞれ 4 株および 8 株を無作為に採取した。さらに、処理 45 日後（成熟期）には残りの植物および土壌試料を採取し、植物はわら、玄米および籾殻に分けた。

分析法；籾殻は 、土壌は により総残留放射能のみを測定した。玄米およびわらは 標識ピメトロジン処理水稲と同様な方法で分析した。
液体試料中の放射能は 、固体試料中の放射能は 液体シンチレーションカウンターで測定した。

結果：結果の概要を表1および2に示す。

1) 分布； 収穫時の植物で検出された総残留放射能の大部分がわらに分布し、ついで籾殻であり、玄米ではわずかであった。土壌からも、わずかではあるが放射能が検出された。

2) 残留放射能の特性；

標識ピメトロジン処理水稻と同様な放射能の分布パターンが認められた。すなわち、散布19日後の茎葉および収穫時（散布45日後）の分析した各植物部位から総残留放射能に対応した未変化のピメトロジンが検出された。散布19日後の茎葉および収穫時のわらでは抽出性放射能の割合が高く、非抽出性放射能はわずかであった。それに対して、玄米では抽出性放射能に比較して非抽出性放射能の割合が高かった。

3) 代謝； 収穫時のわらからは の代謝物画分が分離され、未変化のピメトロジンを含め、合計で総残留放射能の %を占める 代謝物を同定した。玄米からも少なくとも 代謝物画分が分離され、合計で玄米中の総残留放射能の %に相当する代謝物を同定した。同定した代謝物に基づいて想定した 標識ピメトロジンの水稻における代謝経路を図1に示す。

以上の結果、 標識ピメトロジンを水稻に散布したとき、収穫時の総残留放射能はほとんど大部分がわらに分布していた。ついで総残留放射能が多かったのは籾殻で、玄米からもわずかながら検出された。収穫時のわらからは ピメトロジンが比較的多く検出された。玄米からはわずかのピメトロジンが検出され、 であった。

水稻における 標識ピメトロジンの代謝は、トマト（資料 No.M-07）およびばれいしょ（資料 No.M-09）における 標識ピメトロジンの代謝と基本的に同じであったが、水稻では

が検出された。

したがって、 標識ピメトロジンの水稻における主要代謝経路は、下記のように考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1 水稲における放射能の分布

採取時間	試料	総残留放射能 (TRR)	ピメトロジン (ppm)	
散布後 0 日	茎葉	1.341	n.a.	
散布後 19 日	茎葉	1.722	1.531	
散布後 45 日	わら	5.310	3.953	
	籾殻	1.707	n.a.	
	玄米	0.243	0.002	
	土壌	0.018	n.a.	

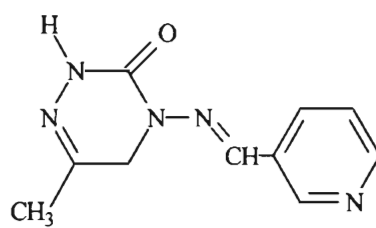
n.a. : 分析せず

表2 水稲における代謝分解物の推移

採取時期	総残留 放射能 ppm	代謝物画面分	
		測定部位	
散布後 19日	1.722	葉	[A] 88.9
		ppm	1.531
散布後 45日 (収穫時)	5.310	わら	74.4
		ppm	3.951
	0.243	玄米	0.8
		ppm	0.002

図 1. 水稲における

標識ピメトロジンの想定代謝経路図



ピメトロジン [A1]

(8) 水稻（箱処理）における代謝試験（ 標識、吸収、分布および代謝物の同定）
（資料 No.M-13）

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

供試作物：水稻（品種：農林）

6区画に分かれた苗箱（7.5×7.5cm）に微砂質壤土を詰め（深さ1.5cm）、水稻種子を播種した（240粒）。同じ土壌で約2mmの覆土をし、昼間温度約29～30℃、夜間温度約23℃、相対湿度約75～85%、照明を14時間明/10時間暗サイクルに保ったグロスチャンパー内で2週間栽培した。 標識ピメトロジン処理24時間後に、同じ土壌を充填した（深さ15cm）プラスチック製容器（47×29×25cm）に処理苗（2葉期）を移植した。各区画を8株（平均約3.5本/株）に分割し、土壌と一緒に6個の容器に移植した。移植後苗箱をメタノールで洗浄し、洗浄液中の放射能を測定したところ、処理放射能の0.4%が検出されたに過ぎなかったため、処理放射能はほぼ定量的に栽培容器に移ったものと考えられる。移植後の水稻は、上記の環境条件に保ったグロスチャンパー内で栽培した。湛水深は3～5cmとした。

方法：

試験溶液の調製および処理；

播種2週間後（2葉期）に5%粒剤を163.5mg/区画（8.18mg a.i./区画）の割合で苗箱処理した。本田あたりの処理量は、600ga.i./haに相当する。

処理量の設定根拠；

試料の採取；処理1日後（移植直後）に全容器より合計10本の苗を、41日後および69日後に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

は全容器からそれぞれ合計 3 株の水稻と 100ml の田面水を採取した。さらに、処理 116 日後（成熟期）には残りの植物および土壌試料を採取し、植物はわら、玄米および粃殻に分けた。

分析法； 植物試料および土壌試料を 抽出し、抽出残渣は 抽出した。植物試料の 抽出物および抽出残渣は、さらに図 1 および図 2 示すスキームにしたがって分析した。体試料中の放射能は 、固体試料中の放射能は 、液体シンチレーションカウンターで測定した。

図 1. 分析スキーム（わら）

図 2. 分析スキーム（粃殻）

図3. 分析スキーム（玄米）

結果： 結果の概要を表1および2に示す。

1) 吸収、移行；

処理直後から水稻苗によるピメトロジンの取込みが認められ、収穫時には籾殻および玄米からも放射能が検出された。

2) 分布；

収穫時の植物では、検出された総残留放射能の大部分がわらに分布し、ついで籾殻であり、玄米ではわずかであった。土壌からも、わずかではあるが放射能が検出された。わら、籾殻および土壌からはわずかではあるが未変化のピメトロジンが検出されたが、玄米からは検出されなかった。

3) 残留放射能の特性；

処理1日後の茎葉では残留放射能のほとんど大部分（約94%）が抽出性放射能であったが、処理後時間の経過とともに茎葉中の総残留放射能に占める非抽出性放射能の割合が増加し、収穫時の各植物部位、特に玄米では顕著であった。わらおよび玄米中の非抽出性放射能を、さらに過酷な条件で順次抽出したところ、図4および図5の結果が得られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 4. 非抽出性画分における苛酷条件下抽出（わら）

図 5. 非抽出性画分における苛酷条件下抽出（玄米）

- 3) 代謝； 処理 41 日後の茎葉からは 代謝物画分が分離され、
代謝物を同定した。同定した代謝物は、合計で総残留
放射能の %に相当した。収穫時のわらからは 代謝物画
分が分離され、
代謝物を同定した。玄米からは 代謝物画分が分
離され、 同定した。玄米から同定した代謝物の合計は、玄米中の総残留
放射能の %に相当した。
同定した代謝物に基づいて想定した 標識ピメトロジンの水稻にお
ける代謝経路を図 6 に示す。

以上の結果、
標識ピメトロジンを水稻の苗箱に処理したとき、収穫時の総残留放射能はほとんど大部分がわらに分布していた。ついで総残留放射能が多かったのは粃殻で、玄米からもわずかながら検出された。収穫時のわらからは
ピメトロジンが比較的多く検出された。玄米からはピメトロジンが検出されなかった。残留放射能のほとんど大部分は
であった。特に、玄米では残留放射能のほとんどが
であった。
水稻の苗箱に処理した
標識ピメトロジンの代謝は、
であった。

表 1 水稲における放射能の分布

採取時間	試料	総残留放射能 (TRR)	投与放射能に対する割合(%)	ピメトロジン (ppm)	
散布後 1 日	茎葉	(42.411)	—	(24.175)	
	水田水	(0.025)	1.9	(0.008)	
散布後 41 日	茎葉	(1.183)	—	(0.099)	
	水田水	(0.025)	1.9	(0.008)	
散布後 69 日	茎葉	(0.723)	—	(0.036)	
	水田水	(0.003)	0.2	(0.003)	
散布後 116 日 (収穫期)	わら	(2.591)	—	(0.107)	
	籾殻	(0.477)	—	(0.009)	
	玄米	(0.205)	—	(<0.001)	
	土壌	(0.214)	53.6	(0.072)	

- : 該当せず

表 2 水稲における代謝分解物の推移

採取時期	総残留放射能 ppm	測定部位	代謝分解物画面分	
			代	分
1 日	42.411	葉	[A]	
			37.6	
41 日	1.183	葉	15.947	
			8.3	
			0.098	
69 日	0.025	水田水	31.6	
			0.008	
	0.723	葉	4.9	
			0.035	
	0.003	水田水	11.1	
			<0.001	
116 日 (収穫期)	2.591	わら	4.2	
			0.109	
	0.477	籾殻	2.0	
			0.010	
	0.205	玄米	0.2	
			<0.001	
0.214	土壤	33.9		
		0.073		

ppm : ピュートロジン相当量

図 6. 水稻における

標識ピメトロジンの想定代謝経路図

