

(資料 毒-60)

ピラクロエースジャンボ(ピラクロニル 3.6%・ベンゾビシクロン 4.0%・ベンゾフェナップ 14.5%
粒剤) のウサギにおける皮膚刺激性試験

試験機関：Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：ピラクロエースジャンボ (ロット番号 HY19010)

[組成]	ピラクロニル	3.6%
	ベンゾビシクロン	4.0%
	ベンゾフェナップ	14.5%
	界面活性剤・鉱物質微粉等	77.9%
		100%

供試動物：ウサギ NZW (Yac: NZW (KBL))、投与時 16 週齢、1 群雄 3 匹
開始時体重；2.92~3.10 kg

観察期間：72 時間

方 法：投与前日に剪毛した背部正中線に沿って左右各 1 カ所を投与部位とした。一方を検
体投与部位、他方を無処置対照部位とした。穴を開けた粘着剤付きパッドを投与部
位に付着した。乳鉢を用いて微粉末にした検体 0.5 g を投与部位に適用し、注射用
水 0.5 mL で湿潤し、ガーゼパッチを適用し 4 時間閉塞貼付した。反対側には無処
置対照区としてガーゼパッチのみを適用した。その後パッチを除去し、微温湯を用
いて検体の残留物を除去した。

観察項目：パッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間後まで皮膚の変化（紅斑、痂皮形成及び浮腫）
を観察した。
刺激性変化は Draize の基準（1959 年）に従って採点及び評価した。

結 果：観察された刺激性変化の平均評点を、次頁の表に示した。

観察期間を通して、一般状態の変化及び死亡例は認められなかった。また試験期間
を通じて全例の体重は順調な増加を示した。

検体投与部位でパッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間後での観察において、全例に
皮膚反応は認められなかった。無処置対照部位でもすべての観察時間において皮膚

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

反応は全例で認められなかった。

動物番号	項目	最高評 点	観察時間（時間）			
			1	24	48	72
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

結 論：以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと結論された。

(資料 毒-61)

ピラクロエースジャンボ (ピラクロニル 3.6%・ベンゾピシクロン 4.0%・ベンゾフェナップ 14.5%粒剤) のウサギにおける眼刺激性試験

試験機関: Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

検 体: ピラクロエースジャンボ (ロット番号 HY19010)

[組成]	ピラクロニル	3.6%
	ベンゾピシクロン	4.0%
	ベンゾフェナップ	14.5%
	界面活性剤・鉍物質微粉等	77.9%
		100%

供試動物: ウサギ NZW (Yac: NZW (KBL)), 投与時 16 週齢、1 群雄 3 匹
開始時体重; 2.65~3.20 kg

観察期間: 72 時間

方 法: 非洗眼群では、検体 0.1 g をウサギの右眼の結膜嚢内に適用し、上下の眼瞼を約 1 秒間合わせ保持した。他眼は無処理対照とした。洗眼群では、非洗眼群と同様に検体を適用した後、注射用水で 30 秒後に眼に障害を与えない程度の量と流速で 40 秒間洗眼した。右眼は 30 秒間の洗眼のみを行い、洗眼対照眼とした。

観察項目: 一般状態を毎日観察し、投与日 (投与 1 日)、投与 4 日及び投与 22 日に体重を測定した。投与後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜を観察した。刺激性変化は Draize の基準 (1959 年) に従って採点、記録した。投与後 72 時間の観察で眼刺激性が認められたので、可逆性を明確にするために観察を継続した。刺激性の評価は Kay and Calandra の方法 (1962 年) を参照して行った。

結 果: 試験期間を通して、一般状態の変化及び死亡例はなかった。体重変化は、非洗眼群及び洗眼群ともに順調な増加を示した。

眼刺激性反応としては、非洗眼群では、投与後 1 時間の観察において、評点 1 の結膜発赤、評点 1 の結膜浮腫及び評点 1 の分泌物が認められ、投与後 24 時間以後の観察では、評点 2~1 の角膜混濁、評点 4~1 の混濁の広さ、評点 2~1 の結膜発赤、評点 2~1 の結膜浮腫及び評点 2~1 の分泌物が認められた。また、眼刺激性の二次的変化と考えられる角膜血管新生が、投与後 6 日から 21 日まで 3 例全例で観察された。MMTS は投与後 48 時間の 28.7 であった。

洗眼群では、投与後 1 及び 24 時間の観察において、評点 1 の結膜発赤及び評点

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

1の結膜浮腫が認められた。投与後48時間の観察において、全て消失した。MMTSは4.0であった。

観察された刺激性変化の評価を次表に示した。

観察項目			最高 評点	適用後時間						
				1	24	48	72	7日	14日	21日
動物 番号 101	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	2	1	1	1
		広さ	4	0	4	4	3	2	1	1
	点数 I		80	0	20	20	30	10	5	5
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
	点数 II		10	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	1	1
		浮腫	4	1	2	2	2	1	1	0
		分泌物	3	1	1	2	1	0	0	0
	点数 III		20	6	10	12	10	4	4	2
	合計評点		110	6	30	32	40	14	9	7
動物 番号 102	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	1
		広さ	4	0	3	3	3	1	1	1
	点数 I		80	0	15	15	15	5	5	5
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
	点数 II		10	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	1	1
		浮腫	4	1	2	2	2	1	1	1
		分泌物	3	0	1	2	1	0	0	0
	点数 III		20	4	10	12	10	4	4	4
	合計評点		110	4	25	27	25	9	9	9
動物 番号 103	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	1
		広さ	4	0	4	3	2	2	1	1
	点数 I		80	0	20	15	10	10	5	5
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
	点数 II		10	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	1	1
		浮腫	4	1	2	2	2	1	1	0
		分泌物	3	1	1	2	1	1	1	0
	点数 III		20	6	10	12	10	6	6	2
	合計評点		110	6	30	27	20	16	11	7
合計評点の3匹計		330	16	85	86	85	39	29	23	
合計評点の3匹平均		110	5.3	28.3	28.7	28.3	16.0	9.7	7.7	

点数 I : 程度×広さ×5

点数 II : 虹彩×5

点数 III : (発赤+浮腫+分泌物) ×2

合計評点 : 点数 I+点数 II+点数 III

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

観 察 項 目			最高 評点	適用後時間							
				1 h	24 h	48 h	72 h	7 日	14 日	21 日	
洗 眼 群	原 液	角膜	程度	4	0	0	0	0	-	-	-
		混濁	広さ	4	0	0	0	0	-	-	-
		点数 (I)		80	0	0	0	0	-	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	-	-	-
		点数 (II)		10	0	0	0	0	-	-	-
		結膜	発赤	3	1	0.3	0	0	-	-	-
			浮腫	4	1	0	0	0	-	-	-
			分泌物	3	0	0	0	0	-	-	-
		点数 (III)		20	4	0.7	0	0	-	-	-
		合計		110	4	0.7	0	0	-	-	-

数値は3匹の平均

点数 (I) : 程度×広さ×5

点数 (II) : 虹彩×5

点数 (III) : (発赤+浮腫+分泌物) ×2

合計評点 : 点数(I)+点数(II)+点数(III)

結 論 : 以上の結果から、本剤のウサギの眼に対する刺激性は強度の刺激性ありと結論された。眼に対する洗眼効果が認められた。

(資料 毒-62)

ピラクロエースジャンボ (ピラクロニル 3.6%・ベンゾピシクロン 4.0%・ベンゾフェナップ 14.5%粒剤) のモルモットにおける皮膚感作性試験

試験機関：Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：ピラクロエースジャンボ (ロット番号 HY19010)

[組成]	ピラクロニル	3.6%
	ベンゾピシクロン	4.0%
	ベンゾフェナップ	14.5%
	界面活性剤・鉱物質微粉等	77.9%
		100%

供試動物：Hartley 系モルモット 5 週齢

開始時体重；352～442 g

感作群雌 20 匹、非感作群雌 10 匹

観察期間：30 日間

方 法：Buehler 法

投与濃度選択理由；モルモット 3 匹の左右腹側部被毛を剪毛及び剃毛後、左右各 1 ヶ所の投与部位を設けた。検体を微細粉末にした後、注射用水を加えて懸濁調製した 100、50、25、12.5、6.25 及び 3.13% (w/v) 検体を 0.2 mL ずつ 2×2 cm² のパッチに塗布して、6 時間閉塞貼付した。6 時間経過後、パッチを除去し、注射用水を湿らせた脱脂綿で清拭した。その結果、パッチ除去 24 及び 48 時間後の観察において、全濃度で皮膚反応は認められなかった。従って、感作及び惹起投与に用いる検体濃度として、100%検体を選択した。

感 作；初回感作日を投与 1 日として起算し観察終了日を投与 31 日とした。経皮投与では、肩部位を剪毛・刈毛し 2×2 cm² の区画を設けて感作部位とした。検体処置群には 100%検体 0.2 mL を、陰性対照群には注射用水 0.2 mL を 2×2 cm² のパッチに広げ感作部位に適用し、6 時間閉塞貼付した。6 時間経過後、パッチを除去し、注射用水を湿らせた脱脂綿で清拭した。投与 8 及び 15 日にも初回感作と同様の処置を行った。

惹 起；投与 29 日に行った。陰性対照群及び検体処置群の左右腹側部を剪毛及び剃毛し、

2×2 cm²の区画を設けて惹起部位とした。陰性対照群及び検体処置群の惹起部位にそれぞれ100%検体及び注射用水0.2 mLを2×2 cm²のパッチに広げ左右腹側部に閉塞貼付した。6時間経過後、パッチを除去し、注射用水を湿らせた脱脂綿で清拭した。再惹起はしなかった。

観察項目：惹起貼付除去24及び48時間後（投与30及び31日）に皮膚反応を観察した。

皮膚反応は惹起パッチ除去後24時間後に観察し、Magnusson & Kligman（1969年）の判定基準に従って皮膚反応の強さを記録した。1回目の観察の24時間後に再度皮膚反応を観察し、記録した。検体処置群の皮膚反応を陰性対照群と比較して判定した。皮膚反応の評価表により、採点した個体別の評点を合計し、惹起後観察時期毎に各試験群の平均評点を算出するとともに、感作率（%）を求めMagnusson & Kligman（1969年）の皮膚反応の分類に従って感作の程度を分類した。各群全例について、一般状態を毎日1回観察し、体重測定は各群とも初回感作日（投与1日）及び観察終了日（投与31日）に実施した。

結果：観察された刺激性変化の評点及び評価を、次頁の表に示した。

観察期間を通じて検体による一般状態の変化及び死亡例は認められず、観察期間を通じて各群全例の体重は順調な増加を示した。

検体処置群では、惹起パッチ除去後24及び48時間の観察で、注射用水及び100%検体の惹起部位に20例全例に紅斑及び浮腫の皮膚反応は認められなかった。陰性対照群では、惹起パッチ除去後24及び48時間の観察で、10例全例に皮膚反応は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

群	経皮感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24 時間後					48 時間後						
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24 時間	48 時間
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	100	100	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
		0	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	0	100	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		0	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
*陽性対照	1.0	0.1	10	0	0	4	6	10/10	0	0	4	6	10/10	100	100
		0	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	0	0.1	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		0	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

* : 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB、媒体オリーブオイル) を用いて 2006 年 11 月 15 日から 12 月 23 日実施 (試験番号 D06013)。

結 論 : 以上の結果から本検体はモルモットに対して皮膚感作性は陰性であると結論された。

(資料 毒-63)

バッチリフロアブル(イマゾスフロロン 1.7%・ピラクロニル 3.7%・プロモブチド 16.3%水和剤)のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：バッチリフロアブル (ロット番号 HF036-037)

[組成]	イマゾスフロロン	1.7% (w/w)
	ピラクロニル	3.7% (w/w)
	プロモブチド	16.3% (w/w)
	水・界面活性剤等	78.3%

100%

供試動物：Sprague Dawley 系ラット (CrI: CD (SD))、8~9 週齢 (投与時)
投与時体重；189.18~207.36 g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を注射用水に懸濁し、一晚絶食させたラットに胃ゾンデを用いて 10 mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目：投与開始日を投与 1 日と起算し、一般状態および死亡の有無を 14 日間毎日観察した。体重は投与直前、投与 4、8 及び 15 日 (剖検日) に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物を屠殺・剖検し、体表及び内臓器官について観察した。

結 果：次表に示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300、300、 2000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

300 及び 2000 mg/kg 投与群の全例で死亡例はなかった。観察期間を通じて 300 及び 2000 mg/kg 投与群の全例では一般状態の変化は認められなかった。全投与群の全動物において順調な体重増加が認められた。剖検では全投与群の全例で肉眼的剖検所見に異常は認められなかった。

(資料 毒-64)

バッチリフロアブル(イマゾスルフロン 1.7%・ピラクロニル 3.7%・プロモブチド 16.3%水和剤)のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：バッチリフロアブル (ロット番号 HF036-037)

[組成]	イマゾスルフロン	1.7% (w/w)
	ピラクロニル	3.7% (w/w)
	プロモブチド	16.3% (w/w)
	水・界面活性剤等	78.3%

100%

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、投与時雄 8 週齢、雌 9 週齢

開始時体重；雄 271.6～281.6 g, 雌 220.0～235.2 g

一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

方 法：ラット頸背部の皮膚 5×6 cm を刈毛し、翌日 4×5 cm の投与部位に検体を塗布し、ガーゼとビニールフィルムで覆い、24 時間閉塞貼付した。ガーゼ除去後微温湯で残存する検体を除去した。対照群の動物には検体の塗布を除き同様に処置した。投与当日を投与 1 日と起算した。

観察項目：一般状態及び死亡の有無を投与 15 日まで観察した。体重は投与直前、投与 4、8 及び 15 日に測定した。試験終了時にすべての生存動物を屠殺・剖検した。

結 果：次表に示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0, 2000	0, 2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	症状発現例なし	投与 4 日 投与 8 日
死亡例の認められなかった 最高投与値 (mg/Kg)	2000	2000

試験期間中、全動物において一般状態の変化及び死亡は認められなかった。体重では、雌の対照群の 2 例及び検体投与群の 3 例において、投与 4 日に体重減少がみられたが、投与 8 日からは順調な増加がみられた。しかし検体投与群の 2 例で体重増加抑制がみられた。対照群と比較し体重に有意差はみられなかったことから、雌の体重減少はテープ固定に伴うストレスによる個体差異と考えられ、検体投与による影響はないと判断された。剖検においては全動物に検索した器官、組織に異常は認められなかった。

(資料 毒-65)

バッチリフロアブル (イマゾスルフロン 1.7%・ピラクロニル 3.7%・プロモブチド 16.3%水和剤) のウサギにおける皮膚刺激性試験

試験機関: Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

検 体: バッチリフロアブル (ロット番号 HF036-037)

[組成]	イマゾスルフロン	1.7% (w/w)
	ピラクロニル	3.7% (w/w)
	プロモブチド	16.3% (w/w)
	水・界面活性剤等	78.3%
		<hr/>
		100%

供試動物: ウサギ NZW (Yac: NZW (KBL))、投与時 16 週齢、1 群雄 3 匹
開始時体重; 2.94~3.23 kg

観察期間: 72 時間

方 法: 投与前日に剪毛した背部正中線に沿って左右各 1 カ所を投与部位とした。一方を検体投与部位、他方を無処置対照部位とした。穴を開けた粘着剤付きパッドを投与部位に付着した。検体原液 0.5 mL を投与部位に適用し、注射用水 0.5 mL で湿潤し、ガーゼパッチを適用し 4 時間閉塞貼付した。反対側には無処置対照区としてガーゼパッチのみを適用した。その後パッチを除去し、微温湯を用いて検体の残留物を除去した。

観察項目: パッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間後まで皮膚の変化 (紅斑、痂皮形成及び浮腫) を観察した。

刺激性変化は Draize の基準 (1959 年) に従って採点及び評価した。

結 果: 観察された刺激性変化の平均評点を、次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

観察期間を通して、一般状態の変化及び死亡例は認められなかった。また試験機関通じて全例の体重は順調な増加を示した。

検体投与部位でパッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間後での観察において、全例に皮膚反応は認められなかった。無処置対照部位でもすべての観察時間において皮膚反応は全例で認められなかった。

動物番号	項目	最高評点	観察時間 (時間)			
			1	24	48	72
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

結論：以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して「刺激性なし」と判断された。

(資料 毒-66)

バッチリフロアブル (イマゾスルフロン 1.7%・ピラクロニル 3.7%・プロモブチド 16.3%水和剤)
のウサギにおける眼刺激性試験

試験機関：Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：バッチリフロアブル (ロット番号 HF036-037)

[組成]	イマゾスルフロン	1.7% (w/w)
	ピラクロニル	3.7% (w/w)
	プロモブチド	16.3% (w/w)
	水・界面活性剤等	78.3%
		<hr/>
		100%

供試動物：ウサギ NZW (Yac: NZW (KBL))、投与時 16 週齢、1 群雄 3 匹
開始時体重；2.62～3.14 kg

観察期間：72 時間

方 法：非洗眼群では、検体 0.1 mL をウサギの右眼の結膜嚢内に適用し、上下の眼瞼を約 1 秒間合わせ保持した。他眼は無処理対照とした。洗眼群では、非洗眼群と同様に検体を適用した後、注射用水で 30 秒後に眼に障害を与えない程度の量と流速で 30 秒間洗眼した。右眼は 30 秒間の洗眼のみを行い、洗眼対照眼とした。

観察項目：検体適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜を観察した。
刺激性変化は Draize の基準 (1959 年) に従って採点、記録した。刺激性の評価は Kay and Calandra の方法 (1962 年) を参照して行った。

結 果：試験期間を通して、一般状態の変化及び死亡例はなかった。体重変化は、非洗眼群及び洗眼群ともに順調な増加を示した。
眼刺激性反応としては、非洗眼群では、投与後 1、24、48 及び 72 時間の観察において、角膜、虹彩及び結膜等の眼刺激性が 3 例全例で認められず、MTS はそれぞれ 0 であった。MMTS は 0 であった。
洗眼群では、投与後 1 時間目観察において、投与後 1、24、48 及び 72 時間の観察において、角膜、虹彩及び結膜等の眼刺激性が 3 例全例で認められず、MTS はそれぞれ 0 であった。MMTS は 0 であった。

観察された刺激性変化の評価を次表に示した。

観察項目		最高 評点	適用後時間					
			1	24	48	72		
非 洗 眼 群	動物 番号 101	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	広さ	4	0	0	0	0
		点数 I		80	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		点数 II		10	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
		点数 III		20	0	0	0	0
		合計評点		110	0	0	0	0
	動物 番号 102	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	広さ	4	0	0	0	0
		点数 I		80	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		点数 II		10	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
		点数 III		20	0	0	0	0
		合計評点		110	0	0	0	0
	動物 番号 103	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	広さ	4	0	0	0	0
		点数 I		80	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		点数 II		10	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
		点数 III		20	0	0	0	0
		合計評点		110	0	0	0	0
	合計評点の3匹計		330	0	0	0	0	
	合計評点の3匹平均		110	0.0	0.0	0.0	0.0	

点数 I : 程度×広さ×5

点数 II : 虹彩×5

点数 III : (発赤+浮腫+分泌物) ×2

合計評点 : 点数 I+点数 II+点数 III

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

観察項目			最高 評点	適用後時間			
				1	24	48	72
洗 眼 群	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		広さ	4	0	0	0	0
	点数 I		80	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	点数 II		10	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	点数 III		20	0	0	0	0
	合計評点		110	0	0	0	0

数値は 3 匹の平均

点数 I : 程度 × 広さ × 5

点数 II : 虹彩 × 5

点数 III : (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2

合計評点 : 点数 I + 点数 II + 点数 III

結 論 : 以上の結果から、本剤のウサギの眼に対する刺激性はないと結論された。

(資料 毒-67)

バッチリフロアブル (イマズスルフロン 1.7%・ピラクロニル 3.7%・プロモブチド 16.3%水和剤) のモルモットにおける皮膚感作性試験

試験機関：Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：バッチリフロアブル (ロット番号 HF036-037)

[組成]	イマズスルフロン	1.7% (w/w)
	ピラクロニル	3.7% (w/w)
	プロモブチド	16.3% (w/w)
	水・界面活性剤等	78.3%
		<hr/>
		100%

供試動物：Hartley 系モルモット 5 週齢

開始時体重；352～442 g

感作群雌 20 匹、非感作群雌 10 匹

観察期間：30 日間

方 法：Buehler 法

投与濃度選択理由；

モルモット 3 匹の左右腹側部被毛を剪毛及び剃毛後、左右各 1 ヶ所の投与部位を設けた。検体原液および注射用水を加えて懸濁調製した 50、25、12.5、6.25 及び 3.13% (v/v) 検体を 0.2 mL ずつ $2 \times 2 \text{ cm}^2$ のパッチに塗布して、6 時間閉塞貼付した。6 時間経過後、パッチを除去し、注射用水を湿らせた脱脂綿で清拭した。その結果、パッチ除去 24 及び 48 時間後の観察において、全濃度で皮膚反応は認められなかった。従って、感作及び惹起投与に用いる検体濃度として、100%検体を選択した。

感 作；初回感作日を投与 1 日として起算し観察終了日を投与 31 日とした。経皮投与では、肩部位を剪毛・刈毛し $2 \times 2 \text{ cm}^2$ の区画を設けて感作部位とした。検体処置群には 100%検体 0.4 mL を、陰性対照群には注射用水 0.4 mL を $2 \times 2 \text{ cm}^2$ のパッチに広げ感作部位に適用し、6 時間閉塞貼付した。6 時間経過後、パッチを除去し、注射用水を湿らせた脱脂綿で清拭した。投与 8 及び 15 日にも初回感作と同様の処置を行った。

惹起;投与29日に行った。陰性対照群及び検体処置群の左右腹側部を剪毛及び剃毛し、 $2 \times 2 \text{ cm}^2$ の区画を設けて惹起部位とした。陰性対照群及び検体処置群の惹起部位にそれぞれ100%検体及び注射用水0.2 mLを $2 \times 2 \text{ cm}^2$ のパッチに広げ左右腹側部に閉塞貼付した。6時間経過後、パッチを除去し、注射用水を湿らせた脱脂綿で清拭した。再惹起はしなかった。

観察項目：惹起貼付除去24及び48時間後（投与30及び31日）に皮膚反応を観察した。皮膚反応は惹起パッチ除去後24時間後に観察し、Magnusson & Kligman（1969年）の判定基準に従って皮膚反応の強さを記録した。1回目の観察の24時間後に再度皮膚反応を観察し、記録した。検体処置群の皮膚反応を陰性対照群と比較して判定した。皮膚反応の評価表により、採点した個体別の評点を合計し、惹起後観察時期毎に各試験群の平均評点を算出するとともに、感作率（%）を求めMagnusson & Kligman（1969年）の皮膚反応の分類に従って感作の程度を分類した。各群全例について、一般状態を毎日1回観察し、体重測定は各群とも初回感作日（投与1日）及び観察終了日（投与31日）に実施した。

結果：観察された刺激性変化の評点及び評価を、次頁の表に示した。観察期間を通じて検体による一般状態の変化及び死亡例は認められず、観察期間を通じて各群全例の体重は順調な増加を示した。検体処置群では、惹起パッチ除去後24及び48時間の観察で、注射用水及び100%検体の惹起部位に20例全例に紅斑及び浮腫の皮膚反応は認められなかった。陰性対照群では、惹起パッチ除去後24及び48時間の観察で、10例全例に皮膚反応は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

群	経皮感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24 時間後					48 時間後						
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24 時間	48 時間
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	100	100	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
		0	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	0	100	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		0	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
*陽性対照	1.0	0.1	10	0	0	4	6	10/10	0	0	4	6	10/10	100	100
		0	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	0	0.1	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		0	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

* : 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB、媒体オリーブオイル) を用いて 2006 年 11 月 15 日から 12 月 23 日実施 (試験番号 D06013)。

結 論 : 以上の結果から、本検体はモルモットに対して「皮膚感作性なし」と結論された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-72)

イッポンDフロアブル (ダイムロン 8.0%・ピラクロニル 4.0%・プロモブチド 12.0%・ベンスルフロメチル 1.0%水和剤) のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検 体：イッポンDフロアブル

[組成]	ダイムロン	8.0%(w/w)
	ピラクロニル	4.0% (w/w)
	プロモブチド	12.0% (w/w)
	ベンスルフロメチル	1.0% (w/w)
	水、界面活性剤等	75.0%
		<hr/>
		100%

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット (CrI:CD(SD)) (雌)、8 週齢
体重；179～188 g、一投与段階各 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を蒸留水に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与約 16 時間前より投与 6 時間後まで絶食した。

観察項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：次表に示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例は認められなかった。中毒症状は認められなかった。体重変化に検体投与の影響は認められなかった。剖検において検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

(資料 毒-73)

イッポンDフロアブル (ダイムロン 8.0%・ピラクロニル 4.0%・プロモブチド 12.0%・ベンスルフロンメチル 1.0%水和剤) のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検 体：イッポンDフロアブル

[組成]	ダイムロン	8.0%(w/w)
	ピラクロニル	4.0% (w/w)
	プロモブチド	12.0% (w/w)
	ベンスルフロンメチル	1.0% (w/w)
	水、界面活性剤等	75.0%
		100%

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット (CrI:CD (SD))、雌雄 8 週齢

体重；雄 252～260 g、雌 228～232 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：刈毛した背部皮膚に検体を 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：以下の表に示した。

投与方法	経皮	
	雄	雌
性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

死亡例は認められなかった。中毒症状は認められなかった。体重変化に検体投与の影響は認められなかった。剖検において検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-74)

イッポンDフロアブル (ダイムロン 8.0%・ピラクロニル 4.0%・プロモブチド 12.0%・ベンスルフロンメチル 1.0%水和剤) のウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検 体：イッポンDフロアブル

[組成]	ダイムロン	8.0%(w/w)
	ピラクロニル	4.0% (w/w)
	プロモブチド	12.0% (w/w)
	ベンスルフロンメチル	1.0% (w/w)
	水、界面活性剤等	75.0%
		100%

供試動物：日本白色種ウサギ (雌)、18 週齢、体重 3.23～3.56 kg、一群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.5 mL を刈毛した動物の背部皮膚 (2.5 cm 四方) に適用し、閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水で湿らせた脱脂綿で除去した。

観察・検査項目：暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に、適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察した。Draize 法に従って採点し、刺激性の程度を分類した。

結 果：観察した刺激性変化の採点結果は下表の通りである。

動物 番号	項目	最高 評点	観 察 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

観察期間を通して、刺激性変化は観察されなかった。

結 論：以上の結果から、イッポンDフロアブルはウサギの皮膚に対して「無刺激物」に分類された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-75)

イッポンDフロアブル (ダイムロン 8.0%・ピラクロニル 4.0%・プロモブチド 12.0%・ベン
スルフロンメチル 1.0%水和剤) のウサギを用いた眼刺激性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検 体：イッポンDフロアブル

[組成]	ダイムロン	8.0%(w/w)
	ピラクロニル	4.0% (w/w)
	プロモブチド	12.0% (w/w)
	ベンスルフロンメチル	1.0% (w/w)
	水、界面活性剤等	75.0%
		<hr/>
		100%

供試動物：日本白色種ウサギ (雌)、15 週齢、体重 2.41～2.66 kg

非洗眼群・洗眼群各 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.1 mL を左眼に適用し、3 匹 (洗眼群) は 30 秒後に洗眼した。3 匹 (非洗
眼群) については洗眼しなかった。

観察・検査項目：適用 1、24、48、72 時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、
Draize 法に従って採点した。Kay and Calandra の方法により刺激性の程度を分類
した。

結 果：観察した刺激性変化の採点結果は次頁の表の通りである。

非洗眼群では、検体適用 1 時間後の観察で、全 3 例において結膜の発赤及び分
泌物 (いずれも評点 1) が認められた。これらの変化は 24 時間後までに消失し
た。角膜及び虹彩に刺激性反応は認められなかった。

合計評価点の平均値の最大値は適用 1 時間後の 4.0 であった。

洗眼群では、検体適用 1 時間後の観察で全 3 例において結膜の発赤 (評点 1) が、
1 例において分泌物 (評点 1) が認められた。これらの変化は 24 時間後までに
消失した。角膜及び虹彩に刺激性反応は認められなかった。

合計評価点の平均値の最大値は適用 1 時間後の 2.7 であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

項目			最高 評点	適用後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
			混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
	合計 ^a			110	4	0	0	0	
	動物 番号 1102	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
			混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
	合計 ^a			110	4	0	0	0	
	動物 番号 1103	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
			混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
浮腫			4	0	0	0	0		
分泌物			3	1	0	0	0		
合計 ^a			110	4	0	0	0		
平均 ^b			110	4.0	0	0	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0		
		混濁面積	4	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0		
		分泌物	3	0.33	0	0	0		
平均 ^b			110	2.7	0	0	0		

a : Draize 法による評価点の合計

b : Draize 法による評価点の3匹の平均

結論：以上の結果から、イッポンDフロアブルはウサギの眼に対して「ごく軽度の刺激性あり」に分類された。また、わずかな洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-76)

イッポンDフロアブル (ダイムロン 8.0%・ピラクロニル 4.0%・プロモブチド 12.0%・ベン
スルフロニメチル 1.0%水和剤) のモルモットを用いた皮膚感作性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検 体：イッポンDフロアブル

[組成]	ダイムロン	8.0%(w/w)
	ピラクロニル	4.0% (w/w)
	プロモブチド	12.0% (w/w)
	ベンスルフロニメチル	1.0% (w/w)
	水、界面活性剤等	75.0%
		<hr/>
		100%

供試動物：Hartley 系モルモット (雌)、6 週齢、体重 342~416 g

検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間：30 日間

試験操作：[Buehler 法]

投与濃度選択理由；感作及び惹起濃度を決定するため予備試験を行った。

検体の 10、25、50% (w/v) 注射用水懸濁液及び 100% (原液) を閉塞貼付した。

その結果、いずれの濃度においても投与終了 24 及び 48 時間後ともに皮膚反応

は認められなかった。従って、感作及び惹起濃度には 100%を設定した。

感 作；左側胴部を刈毛及び剃毛し、0.2 mL の検体原液を 6 時間閉塞貼付した。7 及
び 14 日後にも同様の処置を行った。なお、非感作群には注射用水を貼付した。

惹 起；最終感作の 2 週間後に、刈毛及び剃毛した右側胴部に 0.2 mL の検体原液を 6
時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に
観察し、以下の基準 (Magnusson & Kligman の基準) に従い採点した。

肉眼的変化なし……………0

散在性又は斑状の紅斑……………1

中等度びまん性紅斑……………2

強い紅斑と浮腫……………3

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数、及び本試験に先立ち実施した陽性対照物質の背景データを次表に示す。

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
				24 時間後					48 時間後					24 時間後	48 時間後	
				皮膚反応評点				計 ^a	皮膚反応評点				計 ^a			
				0	1	2	3		0	1	2	3				
検体	感作	100	100	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非感作	0	100	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照 ^c	感作	1% DNCB ^b	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100
			アセトン	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	非感作	エタノール	0.25% DNCB	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
			アセトン	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

a：感作反応動物数/供試動物数

b：2,4-ジニトロクロロベンゼン

c：㈱ボゾリサーチセンターで2008年7月14日から2008年9月26日に実施した試験

検体を感作した感作群及び感作しなかった非感作群ともに皮膚反応を示す個体は認められず、感作群の陽性率は0%であった。陽性対照感作群では、全動物に明らかな皮膚反応が認められ、試験系の感作物質に対する感受性は背景データから保障されている。

結論：以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性と判断された。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																									
代-1 (GLP)	動物体内に おける代謝 (予備試験)	ラット SD系 約6-7週齢 (入荷時)	<p>被験物質： [P-¹⁴C]及び[PP-¹⁴C]ピラクロニル</p> <p>試験項目： ・吸収、分布及び排泄 ・薬物動態 ・代謝物分析</p> <p>試験方法： ・単回経口投与 ・低用量：25 mg/kg ・高用量：500 mg/kg</p> <p>試料採取： ・尿、糞、ケージ洗液；投与8(尿のみ),24,48,72,96,120,144,168時間後 ・¹⁴CO₂捕集液；投与24時間後 ・臓器・組織；投与168時間後 ・代謝物；投与8(尿のみ),24時間後の尿、糞及び T_{max}時血漿(低用量) ・血液；投与後0.5~72時間の12点</p>	<p>投与した[¹⁴C]ピラクロニルは168時間に尿中に投与量の69-73% (低用量)、57-74% (高用量)が、糞中に24-27% (低用量)、23-34% (高用量)が排泄され、標識体、用量及び雌雄に係わらず定量的に回収された。主排泄経路は尿中であり、呼気中には投与量の0.03%以下の¹⁴CO₂が検出されたにすぎなかった。</p> <p>168時間後の体内には標識体、用量及び雌雄に係わらず全血液、カーカス、腎臓、肝臓及び皮膚で僅かな放射能が検出されたが投与量の0.5%以下であった。</p> <p>投与72時間後の血液中薬物動態パラメーターは以下のとおり。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">パラメーター</th> <th>低用量</th> <th>高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (µg eq./g)</td> <td>雄</td> <td>5.8-6.3</td> <td>34-39</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>10.8-12.5</td> <td>44-51</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">T_{max} (hrs)</td> <td>雄</td> <td>0.5-1.0</td> <td>1.0-1.5</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>1.0</td> <td>1.5-6.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">t_{1/2} (hrs)</td> <td>雄</td> <td>121</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>50-122</td> <td>28-64</td> </tr> </tbody> </table> <p>主排泄経路である尿中には</p> <p>による反応で多数の代謝物がHPLCとLC/MSで検出された。尿、糞及び血漿中の代謝物プロファイルは2種標識体で質的に顕著な差は認められず、基本骨格に開裂がないことが示された。</p>	パラメーター		低用量	高用量	C _{max} (µg eq./g)	雄	5.8-6.3	34-39	雌	10.8-12.5	44-51	T _{max} (hrs)	雄	0.5-1.0	1.0-1.5	雌	1.0	1.5-6.0	t _{1/2} (hrs)	雄	121	26	雌	50-122	28-64	Aventis CropScience UK (英国) (2000年)	393
パラメーター		低用量	高用量																												
C _{max} (µg eq./g)	雄	5.8-6.3	34-39																												
	雌	10.8-12.5	44-51																												
T _{max} (hrs)	雄	0.5-1.0	1.0-1.5																												
	雌	1.0	1.5-6.0																												
t _{1/2} (hrs)	雄	121	26																												
	雌	50-122	28-64																												
代-2 代-3 (GLP)	動物体内に おける代謝 (吸収、分布、排泄試験)	ラット SD系 約7-8週齢 (入荷時)	<p>被験物質： [PP-¹⁴C]ピラクロニル</p> <p>試験項目： ・排泄バランス ・体内分布</p> <p>試験方法： ・単回経口投与 ・低用量；25 mg/kg</p>	<p>投与した[PP-¹⁴C]ピラクロニルは用量及び雌雄に係わりなく消化管から速やかに吸収され、体内に広く分布し、主に尿中から急速に排泄された。</p> <p>低用量では投与後24時間で尿中に投与量の66.6% (雄)及び66.7% (雌)、糞中に21.2% (雄)及び18.2% (雌)の放射能が排泄され、48時間後でカーカスに0.5%の放射能が検出されたにすぎなかった。</p>	Aventis CropScience UK (英国) (2000年)	403 407																									

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																													
			<ul style="list-style-type: none"> ・高用量；500 mg/kg 試料採取： <ul style="list-style-type: none"> ・尿、糞、ケージ洗液；投与6(尿), 12(尿), 24,48,72(高用量)時間後 ・臓器・組織；投与48または72時間後 	高用量では投与後48時間で尿中に投与量の66.8% (雄) 及び60.6% (雌)、糞中に24.9% (雄) 及び24.1% (雌) の放射能が排泄され、72時間後のカーカスの残留放射能は0.5%以下であった。 高用量では雌の尿排泄が雄よりも遅く、性差が認められた。 投与後48または72時間後の体内残留放射能は用量に係わらず、肝臓、腎臓及び全血液中で高い濃度が認められ、雌雄で類似していた。																															
代-4 (GLP)	動物体内における代謝 (胆汁排泄試験)	ラット SD系 約6-10週齢 (入荷時)	被験物質： [PP- ¹⁴ C]ピラクロニル 試験項目： <ul style="list-style-type: none"> ・胆汁排泄 試験方法： <ul style="list-style-type: none"> ・単回経口投与 ・低用量；25 mg/kg 試料採取： <ul style="list-style-type: none"> ・尿、糞、ケージ付着固形物；投与前と投与24,48時間後 ・胆汁；投与前と投与2,4,6,12,24,48時間後 ・ケージ洗液；投与24,48時間後 ・カーカス；投与48時間後 	投与48時間後の排泄バランス <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試料</th> <th colspan="2">投与量%</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胆汁</td> <td>14.2</td> <td>27.0</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>72.3</td> <td>50.8</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>7.1</td> <td>5.4</td> </tr> <tr> <td>ケージ洗液</td> <td>2.5</td> <td>7.3</td> </tr> <tr> <td>最終洗液</td> <td>0.4</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>ケージ付着固形物</td> <td>0.1</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>カーカス</td> <td>1.4</td> <td>6.7</td> </tr> <tr> <td>合計(回収率)</td> <td>98.0</td> <td>98.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>胆汁への排泄は、雄に比べて雌の方が多かった。非カニューレションラットに比べ雄では糞への、雌では尿及び糞への排泄が減少し、尿中放射能の一部は腸肝循環して排泄されると推測された。 胆汁、尿及びケージ洗液を合わせた推定吸収率は低用量の雄で89%、雌で85%であった。高用量では、雌雄とも最大でおおよそ88%が消化管から吸収されると推測された。</p>	試料	投与量%		雄	雌	胆汁	14.2	27.0	尿	72.3	50.8	糞	7.1	5.4	ケージ洗液	2.5	7.3	最終洗液	0.4	0.8	ケージ付着固形物	0.1	0.3	カーカス	1.4	6.7	合計(回収率)	98.0	98.3	Covance Laboratories (英国) (1999年)	411
試料	投与量%																																		
	雄	雌																																	
胆汁	14.2	27.0																																	
尿	72.3	50.8																																	
糞	7.1	5.4																																	
ケージ洗液	2.5	7.3																																	
最終洗液	0.4	0.8																																	
ケージ付着固形物	0.1	0.3																																	
カーカス	1.4	6.7																																	
合計(回収率)	98.0	98.3																																	

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																
代-5 (GLP)	動物体内に おける代謝 (薬物動態・ 体内分布)	ラット SD系 約 8-12 週 齢 (入荷時)	被験物質： [P- ¹⁴ C]ピラクロニル 試験項目： ・薬物動態 ・体内分布 試験方法： ・単回経口投与 ・低用量；25 mg/kg ・高用量；500 mg/kg 試料採取： ・血液及び臓器・組織； 投与 0.5,1,4,12,24, 48,72 時間後 (低用 量) または 0.5,2,8, 16,30,54,96 時間後 (高用量)	<p>血漿中の薬物動態パラメーター</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>パラメーター</th> <th></th> <th>低用量</th> <th>高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (µg eq./g)</td> <td>雄</td> <td>17.59</td> <td>42.96</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>14.47</td> <td>40.44</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">T_{max} (hrs)</td> <td>雄</td> <td>0.5</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>1.0</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">t_{1/2} (hrs)</td> <td>雄</td> <td>30.84</td> <td>58.74</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>42.39</td> <td>26.41</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_{0-∞} (µg eq.h/g)</td> <td>雄</td> <td>54.25</td> <td>691.4</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>69.13</td> <td>1445</td> </tr> </tbody> </table> <p>(各時点での平均値で算出) 投与した [P-¹⁴C] ピラクロニルは 0.5-2.0 時間で血漿中濃度が最高値 (C_{max}) に達し、低用量では 31-42 時間、高用量は 26-59 時間の半減期で消失した。AUC_{0-∞} は、低用量に比べて高用量は雄で約 13 倍、雌で約 21 倍を示し、雌では用量相関的 (20 倍) に増加した。 残留放射能は、T_{max} 時点では腎臓、肝臓、前立腺 (雄)、甲状腺で高い濃度を示し、その他の臓器・組織にも広く分布したが、T_{max} 以降は急速に消失し、最終調査時点では低用量で 0.82 µg eq./g 以下、高用量で 6 µg eq./g 以下であった。全血液中濃度が血漿中濃度より増加し、赤血球への取り込みが示唆された。</p>	パラメーター		低用量	高用量	C _{max} (µg eq./g)	雄	17.59	42.96	雌	14.47	40.44	T _{max} (hrs)	雄	0.5	2.0	雌	1.0	2.0	t _{1/2} (hrs)	雄	30.84	58.74	雌	42.39	26.41	AUC _{0-∞} (µg eq.h/g)	雄	54.25	691.4	雌	69.13	1445	Covance Laboratories (英国) (2000 年)	414
パラメーター		低用量	高用量																																			
C _{max} (µg eq./g)	雄	17.59	42.96																																			
	雌	14.47	40.44																																			
T _{max} (hrs)	雄	0.5	2.0																																			
	雌	1.0	2.0																																			
t _{1/2} (hrs)	雄	30.84	58.74																																			
	雌	42.39	26.41																																			
AUC _{0-∞} (µg eq.h/g)	雄	54.25	691.4																																			
	雌	69.13	1445																																			
代-6 (GLP)	動物体内に おける代謝 (反復経口 投与試験)	ラット SD系 150-179 g (投与 48 時間前体 重)	被験物質： [P- ¹⁴ C]ピラクロニル 試験項目： ・吸収、分布及び排泄 試験方法： ・14 日間反復経口投与 ・低用量；25 mg/kg 試料採取： ・臓器・組織；最終投与 24 または 48 時間後 ・尿、糞、ケージ洗液； 最終投与 6 (尿), 12 (尿), 24, 48 時間後	<p>反復経口投与により放射性残留物の濃度は全臓器・組織で高まった。雄の脳下垂体、全血液、雌の全血液、脳下垂体、甲状腺、筋肉及び心臓は 4 倍以上の濃度増加率を示し、臓器・組織中の濃度は、腎臓を除いて雄よりも雌の方が高かった。 最終投与後 48 時間で雌の全臓器・組織と雄の過半の臓器・組織で放射性残留物の濃度は有意に低下した。全血液中濃度は概ね同じレベルにあり、赤血球からの消失が遅いことを示した。 最終投与後 24 時間までに尿、糞及びケージ洗液から回収された放射能は、雄が 87%、雌が 82% で、反復経口投与は排泄経路と排泄速度に有意には影響しないように思われた。</p>	Aventis CropScience UK (英国) (2001 年)	430																																

資料 No.	試験の種類	供試 動物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																									
代-7 (GLP)	動物体内に おける代謝 (排泄、体内 分布 補足 試験)	ラット SD系 7-9 週齢 (投与時)	<p>被験物質: [P-¹⁴C]ピラクロニル</p> <p>試験項目: ・ 排泄バランス ・ 体内分布</p> <p>試験方法: ・ 単回経口投与 ・ 低用量; 25 mg/kg ・ 高用量; 500 mg/kg</p> <p>試料採取: ・ 尿、糞、ケージ洗液; 投与 6(尿), 12(尿), 24, 48, 72(高用量)時 間後 ・ 臓器・組織; 投与 48,72(高用量)時間 後</p>	<p>投与後 48 (低用量) または 72 (高用 量) 時間後の排泄バランス (投与量%) を次表に示す。</p> <p>排泄バランスは、[PP-¹⁴C]ピラクロニルで行った試験結果 (資料 代-2,3) と同様であった。</p> <p>排泄バランス (48 または 72 時間後)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">試 料</th> <th colspan="2">投与量%</th> </tr> <tr> <th>低用量</th> <th>高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">尿</td> <td>雄</td> <td>71.1</td> <td>75.7</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>73.6</td> <td>71.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">糞</td> <td>雄</td> <td>22.7</td> <td>20.7</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>19.5</td> <td>23.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ケージ洗液</td> <td>雄</td> <td>0.7</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>1.2</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">カーカス</td> <td>雄</td> <td>0.6</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>0.7</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">回収率</td> <td>雄</td> <td>95.1</td> <td>98.3</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>95.0</td> <td>98.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>体内分布も [PP-¹⁴C]ピラクロニルで行った試験結果 (資料 代-2,3) と同様で、最終調査時点では赤血球、腎臓、肝臓に用量及び雌雄に係わらず、やや高い濃度の放射能が認められた。補足試験で調査した子宮では血漿中濃度と同レベルであった。</p> <p>ラットにおいてはピラクロニルの基本骨格が開裂する可能性は低いことが示された。</p>	試 料		投与量%		低用量	高用量	尿	雄	71.1	75.7	雌	73.6	71.3	糞	雄	22.7	20.7	雌	19.5	23.4	ケージ洗液	雄	0.7	1.0	雌	1.2	1.4	カーカス	雄	0.6	0.8	雌	0.7	1.9	回収率	雄	95.1	98.3	雌	95.0	98.0	<p>残留農薬 研究所 (2004 年)</p>	435
試 料		投与量%																																													
		低用量	高用量																																												
尿	雄	71.1	75.7																																												
	雌	73.6	71.3																																												
糞	雄	22.7	20.7																																												
	雌	19.5	23.4																																												
ケージ洗液	雄	0.7	1.0																																												
	雌	1.2	1.4																																												
カーカス	雄	0.6	0.8																																												
	雌	0.7	1.9																																												
回収率	雄	95.1	98.3																																												
	雌	95.0	98.0																																												

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
代-8 (GLP)	動物体内に おける代謝 (代謝物分析)	ラット SD系 約6-7週齢 (入荷時)	<p>被験物質: [PP-¹⁴C]ピラクロニル</p> <p>試験項目: ・代謝物分析</p> <p>試験方法: ・単回経口投与 ・低用量; 25 mg/kg ・中用量; 250 mg/kg ・高用量; 500 mg/kg</p> <p>試料: ・投与後 8 (尿), 24, 48 時間の尿、糞 ・吸収、分布、排泄及 び反復経口投与試験 における尿、糞</p>	<p>尿・糞中から HPLC と LC/MS によっ て約 種の代謝物ピークが認められ、 種の代表的な構造が推定された。こ のうち 10 種の代謝物 II (), III (), IV (), V (), VI (), VII (), VIII (), X (), XI () と未変化の I (ピラクロニル;) が NMR または標品とのクロマトグラフ イーによって同定された。</p> <p>代謝物のプロファイルは雌雄とも用 量に依存せず、反復投与でも有意には変 化しなかったが、一貫して性差が認めら れた。</p> <p>尿・糞中で投与量の 5%を超える代謝 物は、II, III, V, VI, X, XIの 6 種で、未 変化体は糞抽出液中に高用量で 9.0-9.7%が検出された。</p> <p>代謝物 XI (硫酸抱合体) は雌の尿中に のみ検出され、尿中の代謝物 VIII と X () は、雌に比べ て雄は低用量で 10-16 倍、高用量で 5-8 倍多かった。</p>	Aventis CropScience UK (英国) (2000 年)	439

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																	
代-9 (GLP)	植物体内に おける代謝	イネ 品種： コシヒカリ	被験物質： [P- ¹⁴ C]及び[PP- ¹⁴ C] ピラクロニル 施用: 2% 粒剤 施用量: 200 g a.i./ha 相当を処理 処理回数: 1 回 栽培環境: パイレック ス製ガラス室内 試料採取: ・施用 42 日後の茎葉部 と施用 113 日後の穀 粒、稲わら、根部	施用 113 日後の TRR レベル <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試 料</th> <th colspan="2">mg eq./kg</th> </tr> <tr> <th>[PP-¹⁴C] ピラクロニル</th> <th>[P-¹⁴C] ピラクロニル</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>玄 米</td> <td>0.0068</td> <td>0.0085</td> </tr> <tr> <td>籾 殻</td> <td>0.1541</td> <td>0.1597</td> </tr> <tr> <td>稲わら</td> <td>1.6078</td> <td>1.3910</td> </tr> <tr> <td>根 部</td> <td>0.2182</td> <td>0.2693</td> </tr> </tbody> </table> 抽出液の TRR レベルは玄米で 38-39% 稲わらで 47-48%、中間期採取の茎葉部 で 73-77%であった。抽出残渣は玄米で 61-62%、稲わらで 52-53%、中間期採取 茎葉部で 23-27%であった。 代謝物として XII (), XIII () , XIV () とこれらの糖抱合体である XV () , XVI () , XVII () と XVIII () が検 出された。 玄米及び稲わらで TRR の 10%を超える 代謝物はなかった。 抽出不能残留物は、玄米ではデンプン やタンパク質などの正常成分等に、稲わ らではリグニンやヘミセルロース等の 植物二次壁構成成分に取り込まれてい ると推定された。	試 料	mg eq./kg		[PP- ¹⁴ C] ピラクロニル	[P- ¹⁴ C] ピラクロニル	玄 米	0.0068	0.0085	籾 殻	0.1541	0.1597	稲わら	1.6078	1.3910	根 部	0.2182	0.2693	残留農薬 研究所 (2004 年)	464
試 料	mg eq./kg																						
	[PP- ¹⁴ C] ピラクロニル	[P- ¹⁴ C] ピラクロニル																					
玄 米	0.0068	0.0085																					
籾 殻	0.1541	0.1597																					
稲わら	1.6078	1.3910																					
根 部	0.2182	0.2693																					
代-10 (GLP)	土 壌 中 に お ける代謝 (好氣的 湛 水土壤)	水田土壤 (軽植土)	被験物質： [P- ¹⁴ C]及び[PP- ¹⁴ C] ピラクロニル 施用量: 0.2 mg/kg soil 試験条件: ・非滅菌及び滅菌条件 ・25℃、暗所 試験期間: ・183 日間 (非滅菌) ・59 日間 (滅菌)	[P- ¹⁴ C]及び[PP- ¹⁴ C]ピラクロニルの 非滅菌湛水土壤中での DT ₅₀ 値は 131 日 と 139 日で、土壤結合残留物は 183 日後 に 18.4 と 14.6%AR で、主にヒューミン 画分 (14.9 と 11.8%AR) に存在していた。 2 種標識体間で差は認められなかった。 施用量の 10%を超える代謝物として XIX () が 検出され、183 日後に最大 30%AR とな ったが、滅菌土壤中では検出されず、生 成に微生物の関与が示唆された。このほ かに I (ピラクロニル) が XVIII () が 120 日後に最 大 9.1%AR 検出された。	PTRL West (米国) (2004 年)	484																	

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁	
代-11 (GLP)	土壌中における代謝 (好氣的土壌)	水田土壌 (軽埴土)	<p>被験物質: [P-¹⁴C]及び[PP-¹⁴C] ピラクロニル</p> <p>施用量: 0.2 mg/kg soil</p> <p>試験条件: ・非滅菌及び滅菌条件 ・25℃、暗所 ・最大容水量の55%</p> <p>試験期間: ・181日間(非滅菌) ・67日間(滅菌)</p>	<p>[P-¹⁴C]及び[PP-¹⁴C]ピラクロニルの非滅菌好氣的土壌中での DT₅₀ 値は 6.8 日と 8.2 日で、土壌結合残留物は 181 日後で 23.1 と 20.9%AR となり、主にヒューミン画分(13.7 と 12.0%AR) に存在していた。2 種標識体間で差はなかった。</p> <p>施用量の 10%を超える代謝物として XV () が検出され、最大 61.1-62.4%AR となった。この他に XII (), XXII (), XXIII () が合計で最大 4.3-5.1%AR 検出され、XX () と XXI () も少量検出された。</p> <p>滅菌土壌中では顕著な分解は見られなかった。</p>	PTRL West (米国) (2004 年)	504	
省略	土壌中における代謝 (嫌氣的土壌)	水田においてのみ使用するため、嫌氣的土壌中運命試験は実施しなかった。					
代-12 (GLP)	土壌中における代謝 (好氣的土壌)	水田土壌 (軽埴土)	<p>被験物質: [P-¹⁴C]</p> <p>施用量: 0.2 mg/kg soil</p> <p>試験条件: ・非滅菌条件 ・25℃、暗所 ・最大容水量の55%</p> <p>試験期間: 120 日間</p>	<p>好氣的湛水土壌中での主代謝物である [P-¹⁴C] の非滅菌好氣的土壌中での DT₅₀ 値は 90 日で、土壌結合残留物は 120 日後で 14.2%AR となり、主にヒューミン画分(8.8%AR) に存在していた。</p> <p>施用量の 10%を超える代謝物として XV () が検出され、120 日後に最大 43.0%AR となった。この他に XII (), XXII (), XXIII () が合計で最大 1.5%AR 検出された。</p>	PTRL West (米国) (2004 年)	524	

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																													
代-13 (GLP)	土壌吸着性	5 土壌 (日本の火山灰土壌を含む)	被験物質: [PP- ¹⁴ C]ピラクロニル 試験条件: ・ 0.02-2.0 ppm ・ 25℃、暗所	K_F^{da} 値は、285 (OECD タイプ 3)、291 (OECD タイプ 2)、362 (OECD タイプ 5)、161 (OECD タイプ 4)、178 (OECD タイプ 2) であり、5 土壌の平均値は 255 であった。ピラクロニルは土壌中では中程度の移動性を示すと予測される。	PTRL West (米国) (2004 年)	536																													
代-14 (GLP)	水中運命 (加水分解)	滅菌緩衝液	被験物質: 非標識ピラクロニル 試験条件: ・ 5 mg/L ・ pH4,7,9 ; 50℃, 5 日間 ・ pH1.2 ; 37℃, 2 日間	いずれの試験条件でも分解せず、安定であったため、加水分解運命試験は実施しなかった。	残留農薬研究所 (2004 年)	552																													
代-15 (GLP)	水中運命 (水中光分解)	滅菌緩衝液(pH7.0) 及び 滅菌田面水	被験物質: [P- ¹⁴ C]及び[PP- ¹⁴ C]ピラクロニル 試験条件: ・ 2 mg/L, 25℃ ・ 1%アセトニトリル (溶解補助剤) ・ 光源:キセノン光 (184.9W/m ² : 290-800 nm) 試験期間: ・ 21 日間照射	[PP- ¹⁴ C]ピラクロニル試験区の結果を用いて算出した水中光分解半減期及び 90%消失時間を次表に示す。 <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">区</th> <th colspan="3">緩衝液 (pH7.0)</th> <th colspan="2">田面水</th> </tr> <tr> <th>DT₅₀</th> <th>DT₉₀</th> <th>ϕ_{cE}</th> <th>DT₅₀</th> <th>DT₉₀</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>320</td> <td>1064</td> <td>5.6×10^{-3}</td> <td>42</td> <td>140</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>823</td> <td>2734</td> <td>—</td> <td>108</td> <td>359</td> </tr> </tbody> </table> 単位: 日 A: 暗所対照区、B: 連続照射区、C: 太陽光換算(東京の春; 北緯 35 度、4~6 月)、 ϕ_{cE} : 量子収率、—: 有意な分解無 21 日間の光照射による [PP- ¹⁴ C] 及び [P- ¹⁴ C]ピラクロニルの残存率は、緩衝液中では 91.5 と 91.6%AR、田面水中では 68.7 と 67.0%AR であった。暗所対照区では減少せず安定であった。また、2 種標識体間で有意な差はなかった。 田面水中では施用量の 10%を超える分解物として XVIII () が照射 21 日後で 生成した。他に微量な分解物として XX () と XXI () が検出された。揮発成分は認められなかった。 ピラクロニルは、直接的光分解による分解速度は遅いものの、自然水中では間接的光分解の寄与により分解速度は急速に加速された。	区	緩衝液 (pH7.0)			田面水		DT ₅₀	DT ₉₀	ϕ_{cE}	DT ₅₀	DT ₉₀	A	—	—	—	—	—	B	320	1064	5.6×10^{-3}	42	140	C	823	2734	—	108	359	残留農薬研究所 (2004 年)	553
区	緩衝液 (pH7.0)			田面水																															
	DT ₅₀	DT ₉₀	ϕ_{cE}	DT ₅₀	DT ₉₀																														
A	—	—	—	—	—																														
B	320	1064	5.6×10^{-3}	42	140																														
C	823	2734	—	108	359																														

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
代-16 水-5	生物濃縮性	コイ 47匹/区	流水式 水中検体濃度 0.01 mg/L 区及び 0.4 mg/L 区 取り込み期間 12 時間 排泄期間 12 時間 全魚体中の検体濃度及 び脂質量の測定	0.01 mg/L 区 BCFss : 3.00 0.4 mg/L 区 BCFss : 3.08 検体が 95% 排出される時間: 4 時間後	エスコ (2004 年)	566

Aventis CropScience UK : Aventis CropScience UK Limited (英国)

Covance Laboratories : Covance Laboratories Ltd. (英国)

残留農業研究所 : 財団法人 残留農業研究所

PTRL West : PTRL West, Inc. (米国)

エスコ : 株式会社エスコ

BCFss : 生物濃縮係数

<代謝分解物一覧表-1>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
I	親化合物	ピラクロニル	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile	
II				
III				
IV				
V				
VI				
VII				

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表-2>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
VIII				
IX				
X				
XI				
XII ¹⁾				
XIII ²⁾				

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表-3>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
XIV ³⁾				
XV				
XVI ⁴⁾				
XVII ⁴⁾				
XVIII ⁵⁾				
XIX				

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表-4>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
XX				
XXI ^①				
XXII				
XXIII				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

<代謝分解物記号対照表>

資料番号	報告書で用いている 代謝物記号及び略号	抄録中 の記号	資料番号	報告書で用いている 代謝物記号及び略号	抄録中 の記号
代-1～15		I	代-9 毒-33, 40		XIII
代-8		II	代-8, 9		XIV
代-8		III	代-9 毒-32, 39		XV
代-8		IV	代-9		XVI
代-8		V	代-9		XVII
代-8		VI	代-8, 9, 10, 11, 12, 15 毒-29, 36		XVIII ¹⁾
代-8		VII	代-10, 12 毒-34, 41		XIX
代-8		VIII	代-11, 15 毒-70, 71		XX
代-8		IX	代-11, 15 毒-35, 42		XXI ²⁾
代-8		X	代-11, 12		XXII
代-8		XI	代-11, 12		XXIII
代-8, 9, 11, 12 毒-31, 38		XII			

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

<代謝分解試験に用いた標識化合物の合成法>

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

(資料 代-1)

[¹⁴C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験

(1) 予備試験

試験機関：Aventis CropScience UK (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

供試標識化合物：次表の 2 種類の標識化合物を使用した。

化学名及び名称	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)- 5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile (IUPAC)	
	[PP- ¹⁴ C] ピラクロニル	[P- ¹⁴ C] ピラクロニル
化学構造式及び 標識部位 (*で表示)		
比放射活性		
放射化学的純度		
略 称	PP 環標識体	P 環標識体

標識位置の設定理由：

供試動物：CRL:CD(SD)BR 系ラット、約 6~7 週齢 (入荷時)

投与時体重 雄；167~222 g、雌；163~201 g

試験方法：

投 与；非標識ピラクロニルで放射能希釈した [PP-¹⁴C] 及び [P-¹⁴C] ピラクロニルを 1% (w/w) トラガカントガム水溶液に懸濁し、投与液を調製した。各標識体につき、設定比活性 10 µCi/mg (低用量：25 mg/kg) 及び 0.5 µCi/mg (高用量：500 mg/kg) を調製した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

試験群	投与液	比活性	放射化学的純度
G1	投与液 A (PP 環標識体 : 25 mg/kg)	13.4774 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 498.6638 kBq/mg	98.93%
G2	投与液 B (PP 環標識体 : 500 mg/kg)	0.5689 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 21.0493 kBq/mg	97.95%
G3	投与液 C (P 環標識体 : 25 mg/kg)	11.2267 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 415.3879 kBq/mg	98.74%
G4	投与液 D (PP 環標識体 : 25 mg/kg)	10.6579 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 394.3423 kBq/mg	98.60%
G5	投与液 E (PP 環標識体 : 500 mg/kg)	0.5667 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 20.9679 kBq/mg	98.10%
G6	投与液 F (P 環標識体 : 25 mg/kg)	10.9752 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 406.0824 kBq/mg	99.02%
G7	投与液 G (P 環標識体 : 500 mg/kg)	0.5307 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 19.6359 kBq/mg	99.23%
G8	投与液 H (PP 環標識体 : 25 mg/kg)	11.0276 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 408.0212 kBq/mg	98.58%
G9	投与液 I (P 環標識体 : 25 mg/kg)	10.5834 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 391.5858 kBq/mg	98.63%

用量設定根拠:

低用量 (25 mg/kg) ;

高用量 (500 mg/kg) ;

試験設計：各試験の構成を次表に示す。

試験群	標識体/設定用量/ 動物数	試験系
G1	PP 環、25 mg/kg 雌雄各 2 匹	単回投与、バランス試験（投与後 168 時間） 呼気排泄・尿・糞・最終時点の臓器・組織 代謝物分析：尿（8、24 時間後）、糞（24 時間後）
G2	PP 環、500 mg/kg 雌雄各 1 匹	単回投与、バランス試験（投与後 168 時間） 呼気排泄・尿・糞・最終時点の臓器・組織 代謝物分析：尿（8、24 時間後）、糞（24 時間後）
G3	P 環、25 mg/kg 雌雄各 2 匹	単回投与、バランス試験（投与後 168 時間） 呼気排泄・尿・糞・最終時点の臓器・組織 代謝物分析：尿（8、24 時間後）、糞（24 時間後）
G4	PP 環、25 mg/kg 雌雄各 3 匹	単回投与、血液中キネティックス試験（投与後 72 時間）
G5	PP 環、500 mg/kg 雌雄各 3 匹	単回投与、血液中キネティックス試験（投与後 72 時間）
G6	P 環、25 mg/kg 雌雄各 3 匹	単回投与、血液中キネティックス試験（投与後 72 時間）
G7	P 環、500 mg/kg 雌雄各 3 匹	単回投与、血液中キネティックス試験（投与後 72 時間）
G8	PP 環、25 mg/kg 雌雄各 2 匹	単回投与、 T_{max} 時点の血漿中代謝物分析
G9	P 環、25 mg/kg 雌雄各 2 匹	単回投与、 T_{max} 時点の血漿中代謝物分析

試料採取：

尿 ; 投与 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間後に採取し、液体シンチレーション計測 (LSC) で放射能を測定した。

糞 ; 投与 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間後に採取し、可溶化後、LSC で放射能を測定した。

血液 ; 投与 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 30, 48, 72 時間後に血液を採取し、遠心分離により血漿を調製後、LSC で放射能を測定した。

ケージ洗液 ; 投与 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間後に採取し、LSC で放射能を測定した。

$^{14}CO_2$ 捕集液 ; 投与 24 時間後に採取し、LSC で放射能を測定した。

臓器・組織 ; 投与 168 時間後に屠殺して採取し、可溶化後、LSC で放射能を測定した。

代謝物分析：代謝物プロファイルは投与後 8 及び 24 時間後の尿試料と 24 時間後の糞試料を用いた。糞試料は水抽出後、固相抽出法により有機溶媒に転溶、残渣はアセト

ニトリル及びメタノール抽出液を合わせて有機相とし、HPLCまたはTLC分析に供した。さらに一部試料（G2尿試料）はLC/MS分析を行った。

結果：

1) 吸収、分布及び排泄（試験群：G1, G2, G3）

試験結果を表1に示す。ラットに単回経口投与された¹⁴Cピラクロニルは、投与後168時間で尿中に投与量の69~73%（低用量）または57~74%（高用量）が排泄され、標識部位、用量及び雌雄に係わらず、主排泄経路は尿中であった。糞中には、低用量で投与量の24~27%、高用量で23~34%が排泄された。呼気中には投与量の0.03%以下の¹⁴CO₂が認められたにすぎなかった。投与168時間後の体内には、標識部位、用量及び雌雄に係わらず投与量の0.5%以下の僅かな放射能が残留していた。この試験では、2種標識体間で顕著な差が認められないことから、¹⁴Cピラクロニルの基本骨格は安定であると推察された。

表1 投与後168時間後の排泄率

試料	排泄率（投与量%）					
	[PP- ¹⁴ C]ピラクロニル				[P- ¹⁴ C]ピラクロニル	
	低用量（25 mg/kg）		高用量（500 mg/kg）		低用量（25 mg/kg）	
	雄2例	雌2例	雄1例	雌1例	雄2例	雌2例
尿	70.920	73.215	57.389	73.813	70.666	69.216
糞	26.751	24.938	34.130	22.808	25.458	26.880
ケージ洗液	1.628	1.166	3.696	2.208	1.502	1.799
¹⁴ CO ₂ 捕集液 ¹⁾	<0.01 ²⁾	<0.01 ²⁾	<0.1 ²⁾	0.002	0.015	0.031
カーカス	0.482	0.461	0.314	0.269	0.483	0.527
回収率	99.783	99.783	95.529	99.098	98.123	98.452

低用量では平均値を記載、¹⁾：投与後24時間の値、²⁾：本文中に記載

2) 体内分布（試験群：G1, G2, G3）

投与168時間後の臓器・組織中の残留濃度レベルを表2.1と表2.2に示す。標識体、用量及び雌雄に係わらず全血液、カーカス、腎臓、肝臓及び皮膚で僅かな放射能が検出された。皮膚での濃度が最も高く、低用量では0.14~0.43 µg eq./g、高用量では1.7~3.1 µg eq./gであった。2種標識体で顕著な差は認められなかった。全血液の残留濃度レベルは、雄よりも雌の方が高く、低用量で1.9~2.5倍、高用量で1.4倍であった。臓器・組織中の分布率は、標識体、用量及び性別に係わらずカーカスが最も高かったが、投与量の0.5%以下であった。

表 2.1 体内分布 (濃度)

試料	臓器・組織中濃度 ([¹⁴ C] ビラクロニル換算濃度 µg eq./g)					
	[PP- ¹⁴ C] ビラクロニル				[P- ¹⁴ C] ビラクロニル	
	低用量 (25 mg/kg)		高用量 (500 mg/kg)		低用量 (25 mg/kg)	
	雄 2 例	雌 2 例	雄 1 例	雌 1 例	雄 2 例	雌 2 例
副腎	NA	NA	ND	0.515	ND	ND
全血液	0.064	0.122	1.339	1.829	0.052	0.132
骨	ND	0.014/ND	ND	ND	ND	0.038/ND
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
カーカス	0.100	0.107	1.397	1.241	0.101	0.116
眼	ND	ND	ND	ND	ND	ND
心臓	0.002/ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.045	0.061	0.773	0.795	0.049	0.048
肝臓	0.062	0.093	0.937	1.004	0.072	0.114
肺	ND	0.033/ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.02/ND	0.031/ND	ND	ND	0.028/ND	0.163/ND
卵巣	-	ND	-	ND	-	ND
血漿	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	ND	0.04/ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	0.312	0.319	1.704	3.083	0.137	0.432
脾臓	0.018/ND	0.044	ND	0.981	ND	ND
精巣	ND	-	ND	-	ND	-
甲状腺	ND	0.065/ND	ND	ND	ND	0.088/ND

低用量は平均値または分析値。 - : なし。 NA : データなし。 ND : 検出限界未満

表 2.2 体内分布 (分布率)

試料	臓器・組織中濃度 (投与量%)					
	[PP- ¹⁴ C] ピラクロニル				[P- ¹⁴ C] ピラクロニル	
	低用量 (25 mg/kg)		高用量 (500 mg/kg)		低用量 (25 mg/kg)	
	雄 2 例	雌 2 例	雄 1 例	雌 1 例	雄 2 例	雌 2 例
副腎	NA	NA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
全血液	0.0185	0.0342	0.0185	0.0258	0.0143	0.0406
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
カーカス	0.4818	0.4610	0.3139	0.2689	0.4829	0.5266
眼	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
心臓	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓	0.0023	0.0026	0.0019	0.0019	0.0021	0.0022
肝臓	0.0152	0.0233	0.0113	0.0139	0.0168	0.0284
肺	BLQ	0.033/BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
筋肉	0.0258	0.0382	0.0398	0.0205	0.0295	0.1680
卵巣	-	NA	-	BLQ	-	BLQ
血漿	0.0006	0.0004	0.0007	0.0005	0.0007	0.0009
脂肪	0.0013	0.0064	0.0014	0.0035	0.0020	0.0024
脾臓	BLQ	0.0365	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精巣	BLQ	-	BLQ	-	BLQ	-
甲状腺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

低用量は平均値または分析値。 - : なし。 NA : データなし。 BLQ : 定量限界未満。

3) 薬物動態 (試験群 : G4, G5, G6, G7)

血液中の薬物動態パラメーターを表 3 に示す。血液中の [¹⁴C] ピラクロニルの動態は、2 種標識体で同一用量及び同一性では顕著な差は認められなかった。低用量での最高血液中濃度 (C_{max}) は、標識体及び性別に係わりなく速やかに到達した (T_{max} 0.5~1.0 時間) が、雌 (10.8~12.5 µg eq./g) の方が雄 (5.8~6.3 µg eq./g) よりも 2 倍程度高かった。高用量では、T_{max} は低用量よりもより長く (1.5~6.0 時間)、C_{max} はより高い値 (雄 : 34~39 µg eq./g、雌 : 44~51 µg eq./g) となったが、顕著な性差はなく、用量では 20 倍の差が、C_{max} では 4~6 倍の差でしかなかった。低用量雌での最終相半減期 (t_{1/2}) は、50~122 時間の範囲であった。高用量での排泄の最終段階は投与後 72 時間後では始まっていなかった。吸収された [¹⁴C] ピラクロニルの基本骨格は開裂することなく体外に排泄されると考えられた。

表 3 血液中の薬物動態パラメーター

薬物動態 パラメーター	[PP- ¹⁴ C] ピラクロニル				[P- ¹⁴ C] ピラクロニル			
	低用量 (25 mg/kg)		高用量 (500 mg/kg)		低用量 (25 mg/kg)		高用量 (500 mg/kg)	
	雄 3 例	雌 3 例	雄 3 例	雌 3 例	雄 3 例	雌 3 例	雄 3 例	雌 3 例
C _{max} (μg eq./g)	6.3	12.5	39.4	51.2	5.8	10.8	34.2	43.5
T _{max} (hrs)	0.5	1.0	1.5	6.0	1.0	1.0	1.0	1.5
t _{1/2} (hrs)	121	122	26	28	*	50	26	64

* : 分析試料のバラツキにより計算できなかった。

4) 代謝物 (試験群 : G1, G2, G3, G8, G9)

尿と糞及び T_{max} での血漿中の代謝物を HPLC 及び TLC により分析した。主排泄経路である尿中には多数の代謝物が検出され、ピラクロニルが徹底的に代謝されることが示された。低用量での代謝物プロファイルは、質的には 2 種標識体で顕著な差は認められず、ピラクロニルの基本骨格の開裂が起きていないことが推察された (図 1.1 及び図 2.1)。また、PP 環標識体での低用量及び高用量における代謝物プロファイルも質的に顕著な差は認められなかった (図 1.1~1.2 及び図 2.1~2.2)。PP 環標識体を 500 mg/kg で投与した雄ラット尿試料の LC/MS 分析から多数の代謝物が確認され、これらの推定構造から、ピラクロニルの基本骨格の二箇所が代謝されることが示唆された。

糞抽出物中の代謝物も 2 種標識体間で差はなく、尿中で検出された代謝物の HPLC プロファイルと質的には同じであったが、量的な差が認められた。未変化の [¹⁴C] ピラクロニルは糞抽出物中に検出された。

T_{max} 時点での血漿中の代謝物プロファイルは、HPLC のコクロマトグラフィーにより 2 種標識体で同一であり、尿中の代謝物プロファイルと類似していた。ピラクロニルは基本骨格が開裂することなく体内に吸収されることが示された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(i) PP 環標識体・雄

(ii) PP 環標識体・雌

(iii) P 環標識体・雄

(iv) P 環標識体・雌

図 1.1 PP 環及び P 環標識体を用いた低用量 (25 mg/kg) における尿 (0~8 時間) 試料中代謝物の HPLC ラジオクロマトグラム

(i) 雄

(ii) 雌

図 1.2 PP 環標識体を用いた高用量 (500 mg/kg) における尿 (0~8 時間) 試料中代謝物の HPLC ラジオクロマトグラム

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(i) PP 環標識体・雄

(ii) PP 環標識体・雌

(iii) P 環標識体・雄

(iv) P 環標識体・雌

図 2.1 PP 環及び P 環標識体を用いた低用量 (25 mg/kg) における糞 (0~24 時間) 試料中代謝物の HPLC ラジオクロマトグラム

(i) 雄

(ii) 雌

図 2.2 PP 環標識体を用いた高用量 (500 mg/kg) における糞 (0~24 時間) 試料中代謝物の HPLC ラジオクロマトグラム

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

まとめ

テトラヒドロピラゾロ [1,5-*a*] ピリジン環またはピラゾール環を標識した [^{14}C] ピラクロニルの吸収、分布、排泄及び代謝物のプロファイルは、低用量 (25 mg/kg) 及び高用量 (500 mg/kg) とともに同様であった。代謝物プロファイルは、雌雄ラットで量的な差が認められたのみであった。即ち、2 種標識体の動態は同じであり、基本骨格に開裂がないことが示された。呼気中への $^{14}\text{CO}_2$ の排泄がほとんど認められなかったため、本試験での $^{14}\text{CO}_2$ の捕集は行わなかった。

(資料 代-2)

[¹⁴C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験

(2) 25 mg/kg 単回経口投与後の吸収、分布、排泄

試験機関：Aventis CropScience UK (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

供試標識化合物：次表の標識化合物を使用した。

化学名及び名称	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)- 5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile (IUPAC) [PP- ¹⁴ C] ピラクロニル
化学構造式及び 標識部位 (*で表示)	
比放射活性	
放射化学的純度	
略 称	PP 環標識体

標識位置選定理由：

供試動物：CRL:(IGS)CD(SD)BR 系ラット、約 7~8 週齢 (入荷時)

投与時体重 雄；197~213 g、雌；173~184 g

試験方法：

投 与；非標識ピラクロニルで放射能希釈した [PP-¹⁴C] ピラクロニルを 1% (w/w) ト
ラガカントガム水溶液に懸濁させ、これを投与前約 17 時間絶食させたラットに
25 mg/kg の設定用量で単回強制経口投与した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

用量設定根拠：予備試験（資料 代-1）で用いた低用量と同じ 25 mg/kg で、毒性症状を示さないと考えられる。

試験群構成：

動物数；一群雌雄各 4 匹

屠殺時点；投与 48 時間後

試料採取：

尿；投与 6, 12, 24, 48 時間後に採取

糞；投与 24, 48 時間後に採取

呼吸；予備試験（資料 代-1）で有意な排泄がなかったため、採取せず

ケージ洗液；1 日後（水洗液）及び 2 日後（メタノール及び水洗液）

臓器・組織；投与 48 時間後に結果の項に示す臓器・組織を採取

分析方法：

放射能測定；液体試料（血漿及び尿）はその一部をそのまま、その他の試料は直接または均質化したのち一部を燃焼法または溶解剤で可溶化処理し、いずれも LSC で放射能を定量した。

結果：

1) 排泄バランス（表 1）

雌雄とも投与量の 92%以上が尿、糞、ケージ洗液及びカーカス（消化管を含む）から回収された。排泄プロファイルは雌雄で類似しており、尿排泄が主排泄経路であった。排泄は急速で、投与 6 時間後で投与量の 39%（雌）～52%（雄）が尿に排泄された。48 時間後では雌雄とも約 67%が尿に、約 23%が糞に排泄された。

表 1 25 mg/kg 単回経口投与後の排泄バランス

試料	投与後 時間 (hrs)	投与量%	
		雄	雌
尿	0~6	52.4	38.5
	6~12	11.7	22.9
	12~24	2.5	5.3
	24~48	0.8	1.1
	累積	67.3	67.9
糞	0~24	21.2	18.2
	24~48	1.4	5.2
	累積	22.6	23.5
ケージ洗液	0~48	2.0	2.7
カーカス (消化管を含む)	0~48	0.5	0.5
回収率	0~48	92.4	94.5

数値は 4 匹の平均値

2) 体内分布 (表 2)

投与 48 時間後で臓器・組織中の残留濃度レベルはすべて 0.5 µg eq./g 未満であった。皮膚 (雄のみ) または肝臓中濃度が最も高く、脳で最も低かった。血漿中濃度は全血液中濃度よりも 1 桁低く、赤血球で高濃度と考えられた。皮膚への分布が雄では高かった点を除いて、体内分布は雌雄で類似していた。

表 2 25 mg/kg 単回経口投与 48 時間後における [PP-¹⁴C] ピラクロニルのラット体内分布濃度及び分布率

臓器・組織	濃度 (µg eq./g)		分布率 (投与量%)	
	雄	雌	雄	雌
カーカス (消化管を含む)	0.14	0.14	0.50	0.49
皮膚	0.42	0.19	0.30	0.14
精囊/前立腺	0.05	-	<0.01	-
精巣上体	0.03	-	<0.01	-
血漿	0.04	0.03	<0.01	<0.01
全血液	0.18	0.23	0.05	0.06
眼球	0.01	0.02	<0.01	<0.01
脳	0.01	0.01	<0.01	<0.01
腎周囲脂肪	0.02	0.02	<0.01	<0.01
心臓	0.03	0.05	<0.01	<0.01
肺	0.05	0.06	<0.01	<0.01
脾臓	0.04	0.06	<0.01	<0.01
肝臓	0.39	0.48	0.08	0.10
腎臓	0.15	0.13	<0.01	<0.01
甲状腺	0.10	0.10	<0.01	<0.01
卵巣	-	0.02	-	<0.01
精巣	0.02	-	<0.01	-
副腎	0.03	0.06	<0.01	<0.01
筋肉	0.01	0.02	0.02	0.03
骨	0.01	0.02	<0.01	<0.01

数値は 4 匹の平均値。 - : なし

まとめ

25 mg/kg の用量でラットに単回経口投与された [PP-¹⁴C] ピラクロニルは、消化管から高い効率で吸収され、体内に広く分布し、主に尿中に急速に排泄された。排泄に性差は認められない。体内分布も、皮膚への分布を除いて、雌雄で類似していた。

(資料 代-3)

[¹⁴C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験

(3) 500 mg/kg 単回経口投与後の吸収、分布、排泄

試験機関：Aventis CropScience UK (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

供試標識化合物：次表の標識化合物を使用した。

化学名及び名称	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)- 5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile (IUPAC) [PP- ¹⁴ C] ピラクロニル
化学構造式及び 標識部位 (*で表示)	
比放射活性	
放射化学的純度	
略 称	PP 環標識体

標識位置選定理由：

供試動物：CRL:(IGS)CD(SD)BR 系ラット、約 6~8 週齢 (入荷時)

投与時体重 雄；199~208 g、雌；173~198 g

試験方法：

投 与；非標識ピラクロニルで放射能希釈した [PP-¹⁴C] ピラクロニルを 1% (w/w) ト
ラガcantガム水溶液に懸濁させ、これを投与前約 17 時間絶食させたラットに
500 mg/kg の設定用量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠：予備試験 (資料 代-1) で用いた高用量と同じ 500 mg/kg で、最小中毒量

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

と考えられる。

試験群構成：

動物数；一群雌雄各 4 匹

屠殺時点；投与 72 時間後

試料採取：

尿；投与 6, 12, 24, 48, 72 時間後に採取

糞；投与 24, 48, 72 時間後に採取

呼吸；予備試験（資料 代-1）で有意な排泄がなかったため、採取せず

ケージ洗液；1 日後（水洗液）及び 3 日後（メタノール及び水洗液）

臓器・組織；投与 72 時間後に結果の項に示す臓器・組織を採取

分析方法：

放射能測定；液体試料（血漿及び尿）はその一部をそのまま、その他の試料は直接または均質化したのち一部を燃焼法または溶解剤で可溶化処理し、いずれも LSC で放射能を定量した。

結果：

1) 排泄バランス

投与 72 時間後までの各試料中の放射能の投与量に対する割合(%)を表 1 に示す。雌雄とも投与量の 96%以上が尿、糞、ケージ洗液及びカーカス（消化管含む）から回収された。雌雄とも主排泄経路は尿中であり、投与後 72 時間で雌雄とも投与量の 65~67%が尿に、26~27%が糞に排泄された。尿排泄速度に性差があり、雄では初期の尿排泄が雌よりも速かった。

表 1 500 mg/kg 単回経口投与後の排泄バランス

試料	投与後 時間 (hrs)	投与量%	
		雄	雌
尿	0~6	13.8	4.7
	6~12	23.9	7.3
	12~24	21.4	14.4
	24~48	7.7	34.2
	48~72	0.3	4.8
	累積	67.1	65.4
糞	0~24	17.6	13.0
	24~48	7.3	11.1
	48~72	1.0	3.2
	累積	25.9	27.3
ケージ洗液	0~72	3.7	3.9
カーカス (消化管含む)	0~72	0.5	0.3
回収率	0~72	97.3	96.8

数値は 4 匹の平均値

2) 体内分布

投与 72 時間後の各臓器・組織中放射能の濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) と投与量に対する割合 (%) を表 2 に示す。投与 72 時間後の体内分布は副腎を除いて雌雄で類似しており、臓器・組織中濃度は、雌雄とも肝臓中で最も高く、全血液及び腎臓がこれに次ぎ、脳で最も低かった。血液では、血漿中濃度は全血液中濃度よりも 1 桁低く、赤血球で高濃度と考えられた。副腎中濃度は雌の方が雄の約 2 倍であった。

表 2 500 mg/kg 単回経口投与 72 時間後における [PP-¹⁴C] ピラクロニルのラット体内分布濃度及び分布率

臓器・組織	濃度 (µg eq./g)		分布率 (投与量%)	
	雄	雌	雄	雌
カーカス (消化管を含む)	1.50	1.26	0.32	0.26
皮膚	1.20	0.67	0.04	0.02
精囊/前立腺	0.38	-	<0.01	-
精巣上体	0.40	-	<0.01	-
血漿	0.78	0.62	<0.01	<0.01
全血液	2.63	3.12	0.04	0.04
眼球	0.27	0.40	<0.01	<0.01
脳	0.10	0.12	<0.01	<0.01
腎周囲脂肪	0.20	0.18	<0.01	<0.01
心臓	0.46	0.69	<0.01	<0.01
肺	0.67	0.86	<0.01	<0.01
脾臓	0.63	0.85	<0.01	<0.01
肝臓	3.15	4.55	0.04	0.06
腎臓	2.17	2.52	<0.01	<0.01
甲状腺	0.55	0.65	<0.01	<0.01
卵巣	-	0.24	-	<0.01
精巣	0.20	-	<0.01	-
副腎	0.46	1.01	<0.01	<0.01
筋肉	0.25	0.33	0.02	0.03
骨	0.24	0.37	<0.01	<0.01

数値は 4 匹の平均値、-: なし

まとめ

500 mg/kg の用量でラットに単回経口投与された [PP-¹⁴C] ピラクロニルは、雌雄いずれにおいても消化管から高い効率で吸収され、体内に広く分布し、主に尿中に急速に排泄された。投与後初期の尿排泄速度に性差があり、尿排泄は雌よりも雄の方が急速であった。これは腸肝循環における雌雄の吸収率の差に起因すると考えられた。体内分布は、副腎への分布を除いて、雌雄で類似していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 代-4)

[¹⁴C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験

(4) 胆管カニュレーションラットにおける排泄

試験機関：Covance Laboratories (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

供試標識化合物：次表の標識化合物を使用した。

化学名及び名称	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)- 5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile (IUPAC) [PP- ¹⁴ C] ピラクロニル
化学構造式及び 標識部位 (*で表示)	
比放射活性	
放射化学的純度	
略 称	PP 環標識体

標識位置選定理由：

供試動物：SD 系 CrI:CD[®]BR ラット、約 6～10 週齢 (入荷時)

投与時体重 雄；307～323 g、雌；268～285g

試験方法：

投 与；非標識ピラクロニルで放射能希釈した [PP-¹⁴C] ピラクロニルを 1% (w/w) ト
ラガントガム水溶液に懸濁させ、これを投与前一晩絶食させたラットに 25
mg/kg の設定用量で単回強制経口投与した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

用量設定根拠：ラットにおける低用量単回経口投与試験（資料 代-2）と同じ 25 mg/kg とした。

試験群構成：

動物数；胆管にカニューレを挿管手術した雌雄各 4 匹のラット

屠殺時点；投与 48 時間後

試料採取：

尿、糞、ケージ付着固形物；投与前と投与 24, 48 時間後に採取

胆汁；投与前と投与 2, 4, 6, 12, 24, 48 時間後に採取

ケージ洗液；投与 1 日後（水洗液）と 2 日後（水洗液及びメタノール洗液）

カーカス；投与 48 時間後

分析方法：

放射能測定；液体試料（尿、ケージ洗液、胆汁）はその一部をそのまま、その他の試料は均質化したのち一部を燃焼法または溶解剤で可溶化処理し、いずれも LSC で放射能を定量した。

結果：

投与 48 時間後の排泄バランスを表 1 に示す。雌雄とも投与量の 98%以上が尿、糞、胆汁、カーカス、ケージ洗液、ケージ付着固形物から回収された。雌雄とも尿排泄が主排泄経路であった。排泄は急速で、48 時間で投与量の 51%（雌）～72%（雄）が尿に、14%（雄）～27%（雌）が胆汁にそれぞれ排泄された。糞にも少量（雌：5.4%～雄：7.1%）が検出された。この糞中の放射活性は未吸収の未変化体と推測された。雌の胆汁には雄の約 2 倍の放射活性が排泄され、性差があった。雌雄いずれにおいても排泄は 24 時間で概ね終了し、24～48 時間の胆汁、尿、糞への排泄は投与量の 3%未満（雄：2.3%^{*}）～7%未満（雌：6.2%^{*}）であった。胆汁、尿及びケージ洗液に回収された放射能の合計量に基づいて、25 mg/kg の用量で経口投与されたピラクロニルの消化管吸収率は雌雄とも 48 時間で 85%以上（雄 89.0%、雌 85.1%）と算定された。

*：申請者計算

表 1 [PP-¹⁴C] ピラクロニルの 25 mg/kg 単回経口投与 48 時間後の排泄バランス

試料	投与量%			
	雄		雌	
	平均	SD	平均	SD
胆汁	14.2	4.5	27.0	7.6
尿	72.3	1.8	50.8	6.1
糞	7.1	1.6	5.4	4.6
ケージ洗液	2.5	1.1	7.3	2.1
最終洗液	0.4	0.3	0.8	0.3
ケージ付着固形物	0.1	0.1	0.3	0.3
排泄物合計	96.6	2.9	91.5	3.6
カーカス	1.4	1.6	6.7	5.2
合計	98.0	2.4	98.3	7.7

数値は 4 匹の平均値、SD：標準偏差

まとめ

胆管カニューレションラットに 25 mg/kg の用量で単回経口投与された [PP-¹⁴C] ピラクロニルは雌雄いずれにおいても主に尿と胆汁に排泄された。尿、胆汁、ケージ洗液に回収された放射能の合計量に基づき、投与 48 時間後の雄で投与量の 89.0%以上、雌で 85.1%以上が急速かつ徹底的に消化管から吸収されると考えられた。

申請者註：胆汁排泄に関する考察

胆管カニューレションラットの尿中及び糞中への排泄（投与量%）は、非胆管カニューレションラット（資料 代-2）に比べ、雄の尿中ではほぼ同じ、糞中では約 7 割が減少した。即ち、雄の糞中の放射能は大部分が胆汁由来であると考えられる。一方、雌では尿中で約 3 割、糞中で約 7 割がそれぞれ減少したことから、雌の糞中放射能の大部分は胆汁由来で、尿中放射能の一部は腸肝循環して排泄されると推測される。

高用量における吸収率のデータが報告書にないため、低用量での吸収率と以下の 2 点、①高用量での非胆管カニューレションラットの尿及び糞への排泄率が低用量とほぼ同じであること（資料 代-3）、②高用量（低用量との用量比：20 倍）の血漿中濃度推移より算出された AUC_{0-∞}が、雄で低用量の約 13 倍、雌で約 21 倍を示したこと（資料 代-5）から求めた。即ち、高用量での推定消化管吸収率は、高用量の非胆管カニューレションラットの糞中に回収された放射能の約 7 割が胆汁経路で排泄されたと推定し、これと尿及びケージ洗液に回収された放射能の合計量に基づき、投与 72 時間後では最大で雄が 88.9%、雌が 88.4%と算出された。低用量とほぼ同じ吸収率と推測される。

$$\text{雄} : (\text{尿} + \text{ケージ洗液}) + (\text{糞} : 7 \text{ 割が吸収}) = (67.1 + 3.7) + (25.9 \times 0.7) = 88.9$$

$$\text{雌} : (\text{尿} + \text{ケージ洗液}) + (\text{糞} : 7 \text{ 割が吸収}) = (65.4 + 3.9) + (27.3 \times 0.7) = 88.4$$

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 代-5)

[¹⁴C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験
(5) 25 mg/kg と 500 mg/kg 単回経口投与後の薬物動態、体内分布

試験機関：Covance Laboratories (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

供試標識化合物：次表の標識化合物を使用した。

化学名及び名称	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)- 5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile (IUPAC) [P- ¹⁴ C] ピラクロニル
化学構造式及び 標識部位 (*で表示)	
比放射活性	
放射化学的純度	
略 称	P 環標識体

標識位置選定理由：

供試動物：SD 系 CrI:CD®BR ラット、約 8~12 週齢 (入荷時)
投与時体重 投与時体重 雄；228~270 g、雌；186~227 g

試験方法：

投 与；非標識ピラクロニルで放射能希釈した [P-¹⁴C] ピラクロニルを 1% (w/w) ト
ラガントガム水溶液に懸濁させ、これを一晚絶食させたラットに 25 mg/kg と
500 mg/kg の設定用量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠：

低用量；

高用量；

試験群構成：

動物数；一群雌雄各4匹（用量及び屠殺時点毎）

屠殺時点；低用量（投与0.5, 1, 4, 12, 24, 48, 72時間後）

高用量（投与0.5, 2, 8, 16, 30, 54, 96時間後）

試料採取：

臓器・組織；各屠殺時点で血液を採取し、遠心分離により血漿を調製した。次いで結果の項に示す臓器・組織を採取した。

分析方法：

放射能測定；液体試料（血漿）はその一部をそのまま、その他の試料は直接または均質化したのち一部を燃焼法または溶解剤で可溶化処理し、いずれもLSCで放射能を定量した。

結果：

1) 薬物動態パラメーター

血漿中放射能の濃度推移を図1に、薬物動態パラメーターを表1に示す。血漿中放射能濃度は、低用量では投与0.5または1.0時間後に最高濃度 C_{max} （雄：17.59 $\mu\text{g eq./g}$ 、雌：14.47 $\mu\text{g eq./g}$ ）に達し、雄で31時間、雌で42時間の半減期で消失した。高用量では投与2.0時間後に C_{max} （雄：42.96 $\mu\text{g eq./g}$ 、雌：40.44 $\mu\text{g eq./g}$ ）に達し、雄で59時間、雌で26時間の半減期 ($t_{1/2}$) で消失した。薬物動態パラメーターから吸収率の割合を判断すると、 $AUC_{0-\infty}$ は低用量に比べて高用量では雄で約13倍、雌で約21倍を示し、雌は用量相関的（20倍）に増加したが、雄は雌に比べて低いものであった。

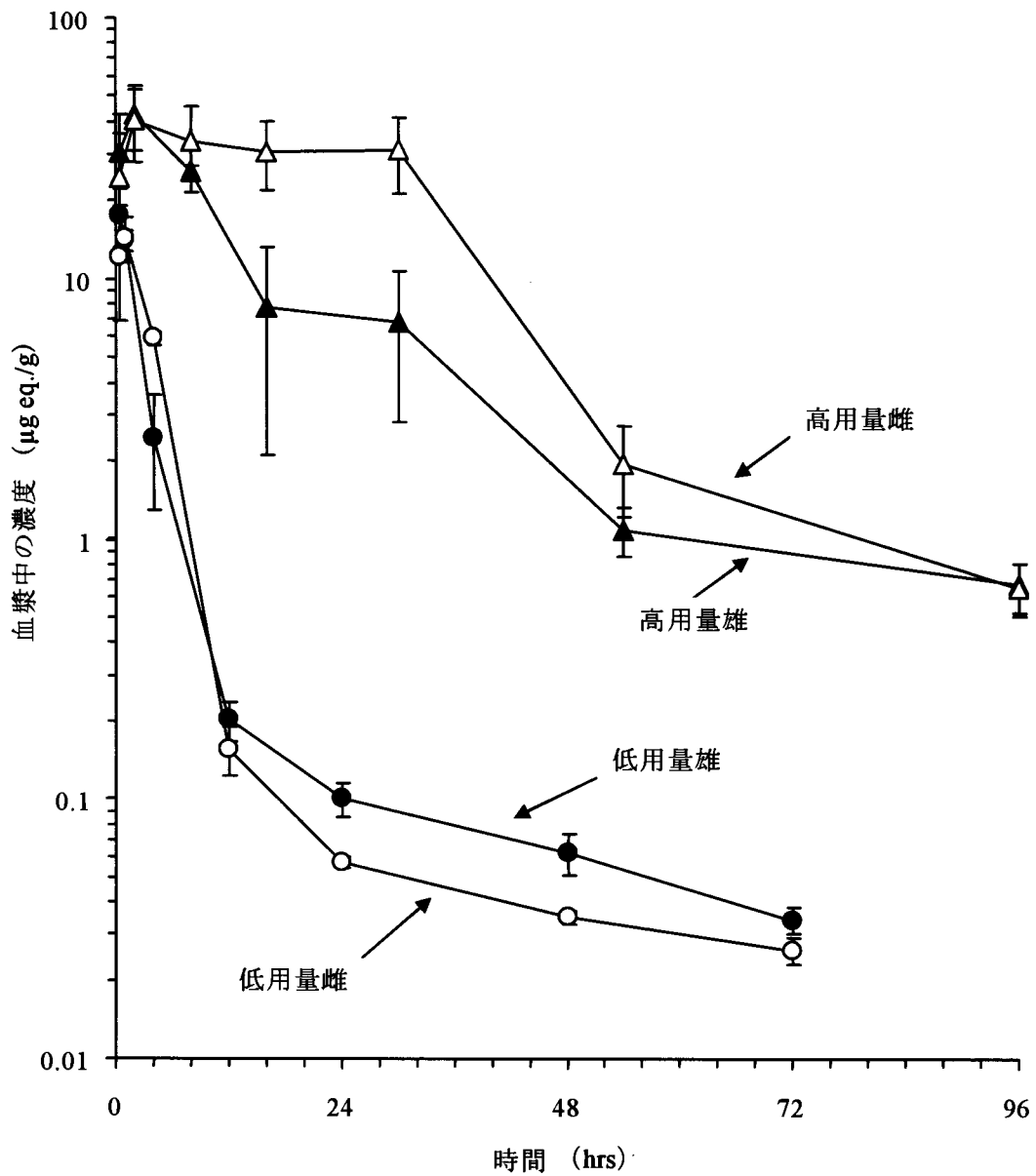


図 1 血漿中の $[^{14}\text{C}]$ ピラクロニル濃度の経時変化¹⁾

¹⁾ 申請者註：報告書の数値に基づいて申請者が作成した。

表 1 血漿中濃度推移より算出した薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	低用量 (25 mg/kg)		高用量 (500 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} ($\mu\text{g eq./g}$)	17.59	14.47	42.96	40.44
T_{max} (hrs)	0.5	1.0	2.0	2.0
$t_{1/2 \text{ elim}}$ (hrs)	30.84	42.39	58.74	26.41
AUC_{0-t} ($\mu\text{g eq.h/g}$)	52.74	67.54	635.4	1420
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g eq.h/g}$)	54.25	69.13	691.4	1445

薬物動態パラメーターの数値は各時点での平均値で算出した。

2) 体内分布

臓器・組織中放射能濃度：(表 2～9)

低用量の最高血漿中濃度 (C_{max}) は雄で投与 0.5 時間後、雌で 1.0 時間後に達した。この時点で投与量の約 40～50%が消化管 (含内容物) に残留していた。一方、高用量では雌雄とも投与 2.0 時間後に C_{max} となったが、投与量の約 80%が吸収されずに消化管に残留していた。ピラクロニルは最終調査時点 (低用量：72 時間、高用量：96 時間) までに用量及び性に係わらず、消化管からほぼ全量が吸収された。

ほとんどすべての調査時点で消化管に最も高い放射能濃度が認められた。この大部分は投与した放射能に由来すると考えられた¹⁾。低用量の C_{max} 時点では、雌雄とも腎臓と肝臓の濃度が高く、雄では前立腺、副腎、甲状腺、脳下垂体、精囊、雌では甲状腺、副腎、脳下垂体の濃度も高かった。雌雄に係わらず、時間の経過とともに、全血液中の放射能濃度が血漿中に比べて高い濃度となり、赤血球への取り込みが示唆された。最終調査時点の放射能濃度は雌雄とも 0.82 $\mu\text{g eq./g}$ 以下であり、雄で脳下垂体、肝臓、雌で肝臓、甲状腺に残留していた。一方、高用量の C_{max} 時点では、雄の前立腺、甲状腺、精囊、腎臓、肝臓、雌の肝臓、甲状腺、腎臓に高い濃度の放射能が認められ、低用量と同様に赤血球への取り込みが示唆された。最終調査時点の放射能濃度は 6 $\mu\text{g eq./g}$ 以下であり、雄で肝臓、腎臓、全血液、雌で肝臓、腎臓、肺、全血液に残留が認められた。表 2～9 に臓器・組織中の放射能濃度と分布率を示す。

臓器・組織中濃度／血漿中濃度比²⁾：(表 10～13)

低用量の雄では、肝臓、腎臓、全血液、雌では肝臓、甲状腺、全血液、高用量の雄では肝臓、腎臓、全血液、雌では肝臓、腎臓、肺、全血液で血漿中濃度に対する臓器・組織中濃度比が経時的に増加した。用量及び性に係わらず、血液については赤血球への取り込みの可能性が示唆された。表 10～13 に臓器・組織中濃度／血漿中濃度比を示す。

¹⁾ 申請者註：一部は腸肝循環した放射能と考えられる。²⁾ 申請者計算

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2 [P-¹⁴C] ピラクロニルの体内分布濃度の経時変化 (25 mg/kg)

臓器・組織	濃度 (µg eq./g : 雄 4 匹の平均値)						
	時間 (hrs)						
	0.5	1	4	12	24	48	72
カーカス	8.665	8.058	2.202	0.445	0.486	0.386	0.289
血漿	17.59	14.19	2.435	0.202	0.100	0.062	0.034
全血液	0.357	9.984	2.098	12.38	0.288	0.156	0.130
眼球	3.857	3.549	0.751	0.078	0.055	0.047	0.069
骨	2.886	2.846	0.603	0.088	0.057	0.037	0.029
脳	1.981	0.616	0.323	0.024	ND	0.138	ND
脂肪	4.737	1.191	3.252	0.073	0.031	ND	ND
精囊	25.19	6.995	18.33	0.122	0.189	0.084	0.086
筋肉	8.064	6.218	3.188	0.059	0.046	0.039	0.056
心臓	8.709	8.434	2.133	0.066	0.082	0.068	0.116
肺	11.98	7.280	2.343	0.108	0.140	0.117	0.142
脾臓	17.35	5.680	10.50	0.054	0.130	0.076	0.072
肝臓	48.05	34.30	8.706	1.428	0.968	0.750	0.414
腎臓	77.94	77.66	14.76	1.054	0.707	0.518	0.291
消化管内容物	210.8	165.4	99.78	6.504	3.913	2.214	0.392
脳下垂体	29.62	28.62	3.558	0.516	ND	0.310	0.820
前立腺	40.08	48.58	29.89	0.803	0.181	0.110	0.067
甲状腺	27.97	17.95	3.971	0.360	0.286	0.170	0.107
精巣	4.940	3.741	3.767	0.070	0.043	0.023	0.031
副腎	32.51	22.53	6.116	0.204	0.125	0.067	0.091
精巣上体	19.98	3.610	6.550	0.087	0.099	0.046	0.082

ND : 検出限界未満

表 3 [P-¹⁴C] ピラクロニルの体内分布濃度の経時変化 (25 mg/kg)

臓器・組織	濃度 (µg eq./g : 雌 4 匹の平均値)						
	時間 (hrs)						
	0.5	1	4	12	24	48	72
カーカス	8.947	10.40	4.817	1.009	0.479	0.343	NA
血漿	12.07	14.47	5.899	0.156	0.057	0.035	0.026
全血液	0.363	11.20	4.951	9.768	0.342	0.307	0.256
眼 球	5.003	6.713	3.197	0.315	0.094	0.050	0.070
骨	3.342	3.859	1.735	0.088	0.036	0.026	0.022
脳	2.216	3.091	0.629	0.033	0.030	ND	ND
脂 肪	1.544	3.789	0.651	0.282	0.165	ND	ND
筋 肉	10.76	11.40	3.845	0.146	0.047	0.042	0.037
心 臓	14.82	12.51	2.084	0.089	0.129	0.135	0.118
肺	9.257	6.682	2.823	0.144	0.180	0.168	0.175
脾 臓	10.93	7.334	3.485	0.115	0.162	0.083	0.061
肝 臓	39.00	37.31	23.20	1.375	0.998	0.887	0.533
腎 臓	34.03	35.51	20.59	0.941	0.264	0.234	0.158
消化管内容物	205.0	176.6	126.9	11.47	3.257	1.231	1.138
脳下垂体	20.19	25.82	13.53	0.368	ND	0.353	ND
卵 巣	14.36	16.40	5.335	0.227	0.083	0.055	0.044
甲状腺	18.90	47.61	10.90	0.645	0.323	0.437	0.425
副 腎	27.41	30.58	11.17	0.360	0.226	0.155	0.119

ND : 検出限界未満. NA : データなし

表 4 [P-¹⁴C] ピラクロニルの体内分布率の経時変化 (25 mg/kg)

臓器・組織	投与量に対する割合 (% : 雄 4 匹の平均値)						
	時間 (hrs)						
	0.5	1	4	12	24	48	72
カーカス	26.14	26.94	7.305	1.488	1.653	1.344	1.050
血漿	5.588	4.594	0.793	0.096	<0.001	<0.001	<0.001
全血液	0.180	5.614	1.186	6.908	0.189	0.090	<0.001
眼球	0.015	0.013	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
骨	0.626	0.628	0.132	0.021	0.015	0.005	0.002
脳	0.059	0.019	0.010	0.001	<0.001	0.004	ND
脂肪	1.343	0.344	0.927	0.023	0.008	<0.001	ND
精囊	0.210	0.077	0.053	0.001	0.001	0.001	0.001
筋肉	14.58	11.41	5.810	0.105	0.084	0.073	0.102
心臓	0.342	0.129	0.034	0.001	0.002	0.001	0.002
肺	0.283	0.186	0.061	0.002	0.004	0.002	0.004
脾臓	0.151	0.049	0.087	<0.001	0.001	0.001	0.001
肝臓	6.550	4.453	1.121	0.247	0.218	0.129	0.077
腎臓	2.478	2.486	0.467	0.034	0.023	0.017	0.010
消化管内容物	50.99	40.25	23.67	3.863	1.906	1.149	0.164
脳下垂体	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
前立腺	0.135	0.166	0.100	0.002	0.001	0.001	<0.001
甲状腺	0.008	0.003	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
精巣	0.230	0.188	0.177	0.003	0.002	0.001	0.001
副腎	0.034	0.016	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
精巣上体	0.573	0.082	0.155	0.002	0.002	0.001	0.002

ND : 検出限界未満

表 5 [P-¹⁴C] ピラクロニルの体内分布率の経時変化 (25 mg/kg)

臓器・組織	投与量に対する割合 (% : 雌 4 匹の平均値)						
	時間 (hrs)						
	0.5	1	4	12	24	48	72
カーカス	30.94	35.71	16.58	3.530	1.704	1.244	2.045
血漿	3.907	4.601	1.889	0.062	<0.001	<0.001	<0.001
全血液	0.183	6.259	2.767	5.411	0.160	0.148	0.152
眼球	0.018	0.026	0.015	0.002	<0.001	<0.001	<0.001
骨	0.737	0.840	0.378	0.017	0.009	0.010	0.007
脳	0.080	0.105	0.023	0.001	0.001	<0.001	ND
脂肪	0.441	1.069	0.190	0.080	0.044	<0.001	ND
筋肉	19.83	20.66	6.986	0.263	0.100	0.067	0.071
心臓	0.232	0.196	0.035	0.002	0.002	0.002	0.002
肺	0.256	0.152	0.069	0.003	0.004	0.004	0.005
脾臓	0.096	0.058	0.031	0.001	0.002	0.001	0.001
肝臓	5.733	4.772	2.997	0.248	0.224	0.163	0.110
腎臓	1.088	1.081	0.687	0.035	0.009	0.008	0.006
消化管内容物	51.21	41.48	32.42	5.914	1.420	0.508	0.542
脳下垂体	0.002	0.002	0.001	<0.001	ND	<0.001	ND
卵巣	0.036	0.035	0.016	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
甲状腺	0.005	0.004	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
副腎	0.037	0.038	0.012	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

ND : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 6 [P-¹⁴C] ピラクロニルの体内分布濃度の経時変化 (500 mg/kg)

臓器・組織	濃度 (µg eq./g : 雄 4 匹の平均値)						
	時間 (hrs)						
	0.5	2	8	16	30	54	96
カーカス	24.70	30.62	26.83	12.97	24.85	9.042	6.473
血漿	30.63	42.96	25.87	7.710	6.743	1.085	0.661
全血液	21.52	36.14	24.31	8.552	7.927	3.183	2.712
眼球	9.552	15.07	11.55	2.747	2.903	0.628	0.472
骨	7.498	36.14	10.03	2.248	2.196	0.788	0.314
脳	6.902	13.54	5.736	0.508	0.591	ND	ND
脂肪	17.22	33.05	16.55	12.05	4.026	ND	ND
精囊	38.92	294.2	108.6	59.48	30.23	ND	ND
筋肉	53.95	49.51	21.11	7.372	4.071	ND	0.427
心臓	42.74	39.19	25.01	6.224	4.908	ND	0.884
肺	92.31	64.32	29.62	6.954	7.695	2.187	1.898
脾臓	25.65	31.28	21.73	5.033	3.689	ND	ND
肝臓	79.85	100.0	66.48	25.95	24.86	5.874	5.370
腎臓	150.5	146.9	101.5	46.75	33.79	5.906	4.224
消化管内容物	6436	3312	1502	848.7	249.6	19.63	10.36
脳下垂体	52.32	52.88	30.49	22.45	6.500	ND	ND
前立腺	65.09	370.7	62.19	89.14	39.17	1.826	1.041
甲状腺	527.9	317.5	49.40	30.09	19.25	ND	ND
精巣	9.677	47.14	21.21	5.423	4.462	0.452	ND
副腎	70.36	126.2	43.21	21.77	15.06	1.152	ND
精巣上体	20.16	107.9	26.68	19.36	9.981	ND	ND

ND : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 7 [P-¹⁴C] ピラクロニルの体内分布濃度の経時変化 (500 mg/kg)

臓器・組織	濃度 (µg eq./g : 雌 4 匹の平均値)						
	時間 (hrs)						
	0.5	2	8	16	30	54	96
カーカス	19.62	32.65	37.20	33.15	30.28	14.51	5.833
血漿	24.64	40.44	33.56	30.75	31.19	1.948	0.647
全血液	20.02	32.69	33.52	25.66	26.47	3.649	2.853
眼球	11.75	20.55	20.23	20.27	17.03	1.981	0.684
骨	7.690	12.68	11.45	10.88	6.826	1.062	0.397
脳	24.44	26.16	12.88	14.08	9.110	ND	ND
脂肪	38.42	95.09	25.61	20.08	13.91	ND	ND
筋肉	37.20	50.02	27.47	39.68	22.06	2.429	1.107
心臓	45.66	51.95	32.60	42.17	28.43	1.249	0.892
肺	41.10	58.63	35.93	41.70	29.87	5.980	4.279
脾臓	29.87	40.38	30.19	35.02	27.01	1.355	ND
肝臓	73.36	130.6	89.60	83.13	91.20	10.61	5.285
腎臓	112.9	109.3	67.36	111.6	76.75	11.16	5.152
消化管内容物	6514	4608	3528	2885	1074	92.01	27.420
脳下垂体	84.27	71.61	40.37	59.54	103.4	ND	ND
卵巣	39.24	56.44	34.93	31.74	31.04	2.032	0.864
甲状腺	99.08	114.1	89.43	82.48	46.90	5.108	2.673
副腎	68.27	92.37	62.05	55.04	53.53	3.818	1.897

ND : 検出限界未満

表 8 [P-¹⁴C] ピラクロニルの体内分布率の経時変化 (500 mg/kg)

臓器・組織	投与量に対する割合 (% : 雄 4 匹の平均値)						
	時間 (hrs)						
	0.5	2	8	16	30	54	96
カーカス	4.089	5.085	4.408	2.191	4.249	1.634	1.238
血漿	0.479	0.697	0.397	0.134	0.114	<0.001	<0.001
全血液	0.647	1.025	0.679	0.230	0.296	0.043	<0.001
眼球	0.002	0.003	0.002	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
骨	0.081	0.153	0.107	0.025	0.024	0.008	<0.001
脳	0.011	0.021	0.009	0.001	0.001	ND	ND
脂肪	0.247	0.473	0.234	0.175	0.054	ND	ND
精囊	0.015	0.121	0.036	0.028	0.012	ND	ND
筋肉	4.822	4.511	1.909	0.686	0.374	ND	0.044
心臓	0.034	0.031	0.020	0.005	0.004	ND	0.001
肺	0.105	0.064	0.033	0.008	0.008	0.003	0.002
脾臓	0.012	0.014	0.009	0.002	0.002	ND	ND
肝臓	0.561	0.697	0.589	0.273	0.256	0.059	0.061
腎臓	0.260	0.360	0.158	0.077	0.055	0.010	0.008
消化管内容物	87.71	78.66	45.97	19.35	5.996	0.431	0.282
脳下垂体	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	ND	ND
前立腺	0.013	0.068	0.012	0.016	0.007	0.001	<0.001
甲状腺	0.004	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	ND	ND
精巣	0.021	0.109	0.047	0.012	0.010	0.001	ND
副腎	0.003	0.005	0.002	0.001	<0.001	<0.001	ND
精巣上体	0.018	0.106	0.029	0.019	0.010	ND	ND

ND : 検出限界未満

表 9 [P-¹⁴C] ピラクロニルの体内分布率の経時変化 (500 mg/kg)

臓器・組織	投与量に対する割合 (% : 雌 4 匹の平均値)						
	時間 (hrs)						
	0.5	2	8	16	30	54	96
カーカス	3.324	5.592	6.265	5.327	5.252	2.538	1.082
血漿	0.401	0.661	0.533	0.511	0.501	0.019	<0.001
全血液	0.579	0.917	0.953	0.704	0.688	<0.001	<0.001
眼球	0.003	0.005	0.005	0.004	0.004	<0.001	<0.001
骨	0.083	0.139	0.123	0.116	0.075	0.012	0.003
脳	0.044	0.047	0.023	0.024	0.017	ND	ND
脂肪	0.538	1.339	0.362	0.281	0.199	ND	ND
筋肉	3.345	4.532	2.488	3.602	2.011	0.222	0.096
心臓	0.035	0.039	0.027	0.034	0.023	0.001	0.001
肺	0.043	0.065	0.044	0.041	0.035	0.008	0.006
脾臓	0.013	0.019	0.013	0.014	0.012	0.001	ND
肝臓	0.535	0.916	0.751	0.707	0.838	0.112	0.060
腎臓	0.203	0.197	0.120	0.182	0.134	0.019	0.010
消化管内容物	90.09	84.56	77.83	55.64	26.30	2.073	0.601
脳下垂体	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	ND	ND
卵巣	0.006	0.009	0.004	0.004	0.004	<0.001	<0.001
甲状腺	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001
副腎	0.005	0.007	0.004	0.004	0.003	<0.001	<0.001

ND : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 10 [P-¹⁴C] ピラクロニルの臓器・組織中濃度／血漿中濃度比の経時変化
(25 mg/kg、雄)

臓器・組織	時間 (hrs)						
	0.5	1	4	12	24	48	72
血漿	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
全血液	0.0	0.7	0.9	61.3 ¹⁾	2.9	2.5	3.8
眼 球	0.2	0.3	0.3	0.4	0.6	0.8	2.0
骨	0.2	0.2	0.2	0.4	0.6	0.6	0.9
脳	0.1	0.0	0.1	0.1	ND	2.2	ND
脂 肪	0.3	0.1	1.3	0.4	0.3	ND	ND
精 囊	1.4	0.5	7.5	0.6	1.9	1.4	2.5
筋 肉	0.5	0.4	1.3	0.3	0.5	0.6	1.6
心 臓	0.5	0.6	0.9	0.3	0.8	1.1	3.4
肺	0.7	0.5	1.0	0.5	1.4	1.9	4.2
脾 臓	1.0	0.4	4.3	0.3	1.3	1.2	2.1
肝 臓	2.7	2.4	3.6	7.1	9.7	12.1	12.2
腎 臓	4.4	5.5	6.1	5.2	7.1	8.4	8.6
脳下垂体	1.7	2.0	1.5	2.6	ND	5.0	24.1
前立腺	2.3	3.4	12.3	4.0	1.8	1.8	2.0
甲状腺	1.6	1.3	1.6	1.8	2.9	2.7	3.1
精 巢	0.3	0.3	1.5	0.3	0.4	0.4	0.9
副 腎	1.8	1.6	2.5	1.0	1.3	1.1	2.7
精巢上部	1.1	0.3	2.7	0.4	1.0	0.7	2.4

申請者註：表中数値は報告書に基づいて申請者が算出した。検出限界未満で計算できない臓器・組織についてはNDと表示した。¹⁾ 血液採取の手法に起因するバラツキ（異常値）と思われる。

表 11 [P-¹⁴C] ピラクロニルの臓器・組織中濃度／血漿中濃度比の経時変化
(25 mg/kg、雌)

臓器・組織	時間 (hrs)						
	0.5	1	4	12	24	48	72
血漿	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
全血液	0.0	0.8	0.8	62.6 ¹⁾	6.0	8.8	9.8
眼 球	0.4	0.5	0.5	2.0	1.6	1.4	2.7
骨	0.3	0.3	0.3	0.6	0.6	0.7	0.9
脳	0.2	0.2	0.1	0.2	0.5	ND	ND
脂 肪	0.1	0.3	0.1	1.8	2.9	ND	ND
筋 肉	0.9	0.8	0.7	0.9	0.8	1.2	1.4
心 臓	1.2	0.9	0.4	0.6	2.3	3.9	4.5
肺	0.8	0.5	0.5	0.9	3.2	4.8	6.7
脾 臓	0.9	0.5	0.6	0.7	2.8	2.4	2.3
肝 臓	3.2	2.6	3.9	8.8	17.5	25.3	20.5
腎 臓	2.8	2.5	3.5	6.0	4.6	6.7	6.1
脳下垂体	1.7	1.8	2.3	2.4	ND	10.1	ND
卵 巢	1.2	1.1	0.9	1.5	1.5	1.6	1.7
甲状腺	1.6	3.3	1.8	4.1	5.7	12.5	16.3
副 腎	2.3	2.1	1.9	2.3	4.0	4.4	4.6

申請者註：表中数値は報告書に基づいて申請者が算出した。検出限界未満で計算できない臓器・組織については ND と表示した。¹⁾ 血液採取の手法に起因するバラツキ（異常値）と思われる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 12 [P-¹⁴C] ピラクロニルの臓器・組織中濃度／血漿中濃度比の経時変化
(500 mg/kg、雄)

臓器・組織	時間 (hrs)						
	0.5	2	8	16	30	54	96
血漿	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
全血液	0.7	0.8	0.9	1.1	1.2	2.9	4.1
眼 球	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.6	0.7
骨	0.2	0.8	0.4	0.3	0.3	0.7	0.5
脳	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1	ND	ND
脂 肪	0.6	0.8	0.6	1.6	0.6	ND	ND
精 囊	1.3	6.8	4.2	7.7	4.5	ND	ND
筋 肉	1.8	1.2	0.8	1.0	0.6	ND	0.6
心 臓	1.4	0.9	1.0	0.8	0.7	ND	1.3
肺	3.0	1.5	1.1	0.9	1.1	2.0	2.9
脾 臓	0.8	0.7	0.8	0.7	0.5	ND	ND
肝 臓	2.6	2.3	2.6	3.4	3.7	5.4	8.1
腎 臓	4.9	3.4	3.9	6.1	5.0	5.4	6.4
脳下垂体	1.7	1.2	1.2	2.9	1.0	ND	ND
前立腺	2.1	8.6	2.4	11.6	5.8	1.7	1.6
甲状腺	17.2	7.4	1.9	3.9	2.9	ND	ND
精 巢	0.3	1.1	0.8	0.7	0.7	0.4	ND
副 腎	2.3	2.9	1.7	2.8	2.2	1.1	ND
精巣上体	0.7	2.5	1.0	2.5	1.5	ND	ND

申請者註：表中数値は報告書に基づいて申請者が算出した。検出限界未満で計算できない臓器・組織についてはNDと表示した。

表 13 [P-¹⁴C] ピラクロニルの臓器・組織中濃度／血漿中濃度比の経時変化
(500 mg/kg、雌)

臓器・組織	時間 (hrs)						
	0.5	2	8	16	30	54	96
血漿	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
全血液	0.8	0.8	1.0	0.8	0.8	1.9	4.4
眼 球	0.5	0.5	0.6	0.7	0.5	1.0	1.1
骨	0.3	0.3	0.3	0.4	0.2	0.5	0.6
脳	1.0	0.6	0.4	0.5	0.3	ND	ND
脂 肪	1.6	2.4	0.8	0.7	0.4	ND	ND
筋 肉	1.5	1.2	0.8	1.3	0.7	1.2	1.7
心 臓	1.9	1.3	1.0	1.4	0.9	0.6	1.4
肺	1.7	1.4	1.1	1.4	1.0	3.1	6.6
脾 臓	1.2	1.0	0.9	1.1	0.9	0.7	ND
肝 臓	3.0	3.2	2.7	2.7	2.9	5.4	8.2
腎 臓	4.6	2.7	2.0	3.6	2.5	5.7	8.0
脳下垂体	3.4	1.8	1.2	1.9	3.3	ND	ND
卵 巢	1.6	1.4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3
甲状腺	4.0	2.8	2.7	2.7	1.5	2.6	4.1
副 腎	2.8	2.3	1.8	1.8	1.7	2.0	2.9

申請者註：表中数値は報告書に基づいて申請者が算出した。検出限界未満で計算できない臓器・組織については ND と表示した。

まとめ

25 及び 500 mg/kg の用量でラットに単回経口投与された [P-¹⁴C] ピラクロニルは、消化管から急速に吸収され、体内に広く分布し、投与後 72～96 時間で体内からほぼ全量が消失した。代謝及び排泄の臓器である肝臓及び腎臓では、用量及び性に係わりなく、高い濃度が認められ、全血液中濃度は血漿中濃度よりも経時的に増加し、赤血球への取り込みが示唆された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 代-6)

[¹⁴C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験
(6) 25 mg/kg/日で 14 日間反復経口投与後の吸収、分布、排泄

試験機関：Aventis CropScience UK (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

供試標識化合物：次表の標識化合物を使用した。

化学名及び名称	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)- 5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile (IUPAC) [P- ¹⁴ C] ピラクロニル
化学構造式及び 標識部位 (*で表示)	
比放射活性	
放射化学的純度	
略 称	P 環標識体

標識位置選定理由：

供試動物：SD 系 CRL:CD(IGS) BR ラット

投与 48 時間前の体重 150~179 g

試験方法：

投 与；非標識ピラクロニルで放射能希釈した [P-¹⁴C] ピラクロニルを 1% (w/w) ト
ラガカントガム水溶液に懸濁させ、これを雌雄ラットに 1 日 1 回、25 mg/kg の
設定用量で最高 14 日間強制経口投与した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

用量設定根拠：

試験群構成：反復経口投与期間中の臓器・組織分布を経時的に調査する雌雄各4匹からなる3つの試験群(1, 2, 3)のほか、14回の反復経口投与終了後48時間までの排泄を調査する1つの試験群(4)を設けた。

試験群	試験種別	投与日数	屠殺日	分析
1	臓器・組織残留	1	2	臓器・組織
2	臓器・組織残留	9	10	臓器・組織
3	臓器・組織残留	14	15	臓器・組織
4	排泄プロファイル	14	16	排泄物/臓器・組織

試料採取：

臓器・組織；試験群1, 2, 3のラットは最終投与24時間後に、試験群4のラットは最終投与の48時間後に屠殺し、結果の表に示す臓器・組織を採取

尿；試験群4のラットについて、最終投与6, 12, 24, 48時間後に採取

糞；試験群4のラットについて、最終投与24, 48時間後に採取

ケージ洗液；試験群4のラットについて、最終投与1日後及び2日後(メタノール及び水洗液)

分析方法：

放射能測定；液体試料(血漿、尿、ケージ洗液)はその一部をそのまま、その他の試料は直接または均質化したのち一部を燃焼法または溶解剤で可溶化処理し、いずれもLSCで放射能を定量した。

結果：

1) 体内分布(表1、表2)

[P-¹⁴C] ピラクロニルの低用量(25 mg/kg)単回経口投与24時間後の放射性残留物の体内分布パターン及び分布濃度は雌雄で類似していた。

[P-¹⁴C] ピラクロニルの反復経口投与によって、臓器・組織中の放射性残留物濃度は全臓器・組織で高まった。14回の反復経口投与による臓器・組織中濃度の増加率が高かったのは、雄の脳下垂体(9.2倍)と全血液(4.2倍)、雌の全血液⇐脳下垂体⇐甲状腺(5.5倍) > 筋肉⇐心臓(4.3倍)であり、その他の臓器・組織では4倍未満であった。反復経口投与後の臓器・組織中濃度は腎臓を除いて、雄よりも雌の方が常に高かったが、分布のパターンは(尿で汚染された可能性のある)皮膚への分布が雌で高かった点を除けば雌雄で類似していた。即ち、皮膚、カーカス、消化管を除けば、肝臓、腎臓、全血液、及び雌では甲状腺も濃度が高かった。

最終投与 48 時間後で、雌の全臓器・組織と雄の過半の臓器・組織で残留濃度は有意に低下した。雌雄とも全血液中濃度は血漿中濃度よりも常に 3~6 倍高かった。48 時間の休薬によって血漿中濃度は有意に低下したが、全血液中濃度は概ね同レベルに留まり、赤血球からの消失が遅いことを示唆していた。

表 1 [P-¹⁴C] ピラクロニルの反復経口投与期間中及び反復経口投与終了後の体内分布濃度

臓器・組織	濃度 (µg eq./g)							
	雄				雌			
	投与日数				投与日数			
	1 日間	9 日間	14 日間	14 日間	1 日間	9 日間	14 日間	14 日間
	屠殺日 (投与開始日から)				屠殺日 (投与開始日から)			
	2 日後	10 日後	15 日後	16 日後	2 日後	10 日後	15 日後	16 日後
カーカス/GIT	1.918	-	-	-	3.707	-	-	-
カーカス	-	2.755	3.288	1.978	-	6.727	6.143	3.801
消化管(GIT)	-	3.143	4.189	2.432	-	12.257	16.211	1.319
皮膚	1.022	1.713	1.540	1.048	1.040	2.345	3.211	2.536
精囊/前立腺	0.210	0.169	0.156	0.105	-	-	-	-
精巣上体	0.178	0.110	0.110	0.102	-	-	-	-
脳下垂体	0.006	0.046	0.055	0.059	0.034	0.158	0.188	0.144
血漿	0.153	0.252	0.274	0.202	0.158	0.274	0.275	0.161
全血液	0.221	0.794	0.918	0.995	0.304	1.497	1.699	1.683
眼	0.044	0.067	0.102	0.064	0.103	0.168	0.226	0.122
脳	0.040	0.032	0.034	0.034	0.034	0.059	0.091	0.066
腎周辺脂肪	0.057	0.194	0.165	0.104	0.093	0.243	0.219	0.191
心臓	0.089	0.287	0.231	0.286	0.114	0.492	0.494	0.455
肺	0.092	0.299	0.316	0.323	0.161	0.506	0.578	0.452
脾臓	0.169	0.178	0.221	0.268	0.242	0.419	0.593	0.487
肝臓	0.936	2.151	2.164	1.946	1.129	2.964	3.382	2.283
腎臓	1.225	1.370	1.405	1.109	0.722	1.189	1.310	0.929
甲状腺	0.125	0.448	0.437	0.529	0.216	0.914	1.185	0.807
卵巣	-	-	-	-	0.073	0.196	0.197	0.174
精巣	0.058	0.071	0.083	0.074	-	-	-	-
副腎	0.053	0.122	0.174	0.178	0.153	0.320	0.477	0.368
筋肉	0.100	0.163	0.161	0.122	0.136	0.461	0.625	0.230
骨	0.238	0.150	0.321	0.219	0.341	0.405	0.441	0.330

-: なし

表 2 [P-¹⁴C] ピラクロニルの反復経口投与期間中及び反復経口投与終了後の体内分布率

臓器・組織	投与量に対する割合 (%)							
	雄				雌			
	投与日数				投与日数			
	1日間	9日間	14日間	14日間	1日間	9日間	14日間	14日間
	屠殺日 (投与開始日から)				屠殺日 (投与開始日から)			
	2日後	10日後	15日後	16日後	2日後	10日後	15日後	16日後
カーカス/GIT	6.390	-	-	-	12.083	-	-	-
カーカス	-	0.993	0.833	0.425	-	2.274	1.386	0.814
消化管(GIT)	-	0.197	0.166	0.063	-	0.566	0.555	0.050
皮膚	0.745	0.156	0.096	0.041	0.739	0.196	0.178	0.122
精囊/前立腺	0.002	0.000	0.000	0.000	-	-	-	-
精巣上体	0.001	0.000	0.000	0.000	-	-	-	-
脳下垂体	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
血漿	0.025	0.005	0.004	0.002	0.025	0.005	0.003	0.002
全血液	0.063	0.028	0.022	0.021	0.084	0.049	0.036	0.032
眼	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000
脳	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000
腎周辺脂肪	0.016	0.007	0.004	0.002	0.026	0.007	0.005	0.004
心臓	0.002	0.001	0.000	0.000	0.002	0.001	0.001	0.001
肺	0.002	0.001	0.001	0.000	0.004	0.001	0.001	0.002
脾臓	0.002	0.000	0.000	0.000	0.003	0.001	0.000	0.000
肝臓	0.176	0.051	0.035	0.021	0.207	0.058	0.046	0.031
腎臓	0.046	0.006	0.004	0.003	0.027	0.005	0.004	0.002
甲状腺	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
卵巣	-	-	-	-	0.000	0.000	0.000	0.000
精巣	0.003	0.000	0.000	0.000	-	-	-	-
副腎	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
筋肉	0.185	0.037	0.025	0.016	0.244	0.097	0.088	0.028
骨	0.052	0.004	0.006	0.004	0.074	0.010	0.007	0.005

-: なし

2) 排泄プロファイル (表 3)

最終投与後 48 時間に排泄された排泄物とカーカスから回収された放射能(総回収率)のうち、雄では 87%、雌では 82%が 24 時間までに排泄されており、反復経口投与後も排泄が急速であることを示していた。尿排泄は雌雄において主な排泄経路であり、尿に排泄された放射能は雄では総回収率の 62%、雌では 51%を占めた。以上の結果は 25 mg/kg 単回経口投与後の結果(資料 代-2)と類似していた。

表 3 [¹⁴C] ピラクロニル反復経口投与終了後の排泄

試料	最終投与後 時間 (hrs)	投与量に対する割合 (%)		総回収率に対する割合 (%)	
		雄	雌	雄	雌
尿	6	4.49	3.33	47.2	34.3
	12	0.96	0.87	10.1	9.2
	24	0.32	0.52	3.4	5.4
	48	0.13	0.19	1.3	2.0
	合計	5.91	4.91	62.0	50.9
糞	24	2.35	2.99	24.5	31.0
	48	0.41	0.32	4.3	3.3
	合計	2.75	3.31	28.8	34.3
ケージ洗液	24	0.15	0.19	1.6	2.0
	48	0.12	0.14	1.3	1.4
	合計	0.27	0.33	2.8	3.5
排泄物合計		8.92	8.56	93.7	88.7
消化管	48	0.06	0.05	5.2	8.9
カーカス	48	0.43	0.81		
その他組織	48	0.11	0.23		
総合計		9.52	9.65	100.0	100.0

総回収率：最終投与後 0～48 時間の尿、糞及び 48 時間後のカーカスから回収された放射能の合計。

まとめ

概して、ピラクロニルの 25 mg/kg 反復経口投与後の臓器・組織中の残留濃度は低かった。雄の精巣上体及び精囊／前立腺を除く大部分の臓器・組織に蓄積する傾向が若干あったが、投与停止後、雌の全臓器・組織ならびに雄の多くの臓器・組織で残留レベルは低下した。単回経口投与後の排泄と比較して、反復経口投与はピラクロニルの排泄経路と排泄速度に有意には影響しないように思われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 代-7)

[¹⁴C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験

(7) 25 mg/kg と 500 mg/kg 単回経口投与後の排泄、体内分布の補足試験

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

供試標識化合物：次表の標識化合物を使用した。

化学名及び名称	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)- 5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile (IUPAC) [P- ¹⁴ C] ピラクロニル
化学構造式及び 標識部位 (*で表示)	
比放射活性	
放射化学的純度	
略 称	P 環標識体

標識位置選定理由：

供試動物：SD 系 Crj:CD(SD) IGS、SPF/VAF ラット、7～9 週齢（投与時）

投与時体重 雄；267～288 g、雌；204～232 g

試験方法：

投 与；非標識ピラクロニルで放射能希釈した [P-¹⁴C] ピラクロニルを 1% (w/w) ト
ラガcantガム水溶液に懸濁させ、ラットに 25 mg/kg と 500 mg/kg の設定用量
で単回強制経口投与した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

用量設定根拠：

低用量（25 mg/kg）；

高用量（500 mg/kg）；

試験群構成：

動物数；一群雌雄各4匹

屠殺時点；低用量（投与48時間後）、高用量（投与72時間後）

試験設計：各試験の構成を次表に示す。

試験群	標識体/設定用量/ 動物数	試料採取
BSPpoLM	P環, 25 mg/kg 雄4匹	単回投与、バランス試験（投与後48時間） 尿：投与6, 12, 24, 48時間後 糞：投与24, 48時間後
BSPpoLF	P環, 25 mg/kg 雌4匹	ケージ洗液：投与24, 48時間後 最終時点の臓器・組織：全血液、血漿、赤血球、肝臓、腎臓、子宮、消化管（含内容物）
BSPpoHM	P環, 500 mg/kg 雄4匹	単回投与、バランス試験（投与後72時間） 尿：投与6, 12, 24, 48, 72時間後 糞：投与24, 48, 72時間後
BSPpoHF	P環, 500 mg/kg 雌4匹	ケージ洗液：投与24, 48, 72時間後 最終時点の臓器・組織：全血液、血漿、赤血球、肝臓、腎臓、子宮、消化管（含内容物）

分析方法：

放射能測定；液体試料（尿及びケージ洗液）はその一部をそのまま、その他の試料は直接または均質化したのち一部を燃焼法または溶解剤で可溶化処理し、いずれも LSC で放射能を定量した。

結果：

1) 排泄バランス（表 1）

投与後 48 時間（低用量）または 72 時間後（高用量）で、用量に係わりなく、雌雄とも投与量の 95%以上が尿、糞、カーカス、ケージ洗液から回収された。用量及び性別に係わらず、主排泄経路は尿中への排泄であり、投与量の 71%以上であった。次いで糞中であり、投与量の 19~23%であった。投与量の 0.6~1.9%が体内に残留していたのみであった。体内残留の大部分は消化管（内容物を含む）とカーカス中であった。以下に排泄バランスの結果を示す。

表 1 低用量及び高用量単回経口投与後の排泄バランス

試料	投与後 時間(hrs)	低用量 (25 mg/kg)		高用量 (500 mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌
尿	0~6	59.4	49.8	19.5	6.3
	0~12	66.8	68.0	38.9	11.7
	0~24	70.4	72.7	61.0	24.2
	0~48	71.1	73.6	75.1	53.5
	0~72	—	—	75.7	71.3
糞	0~24	18.0	14.2	8.4	5.0
	0~48	22.7	19.5	19.0	13.3
	0~72	—	—	20.7	23.4
合計	0~48/72	93.7	93.1	96.5	94.8
ケージ洗液	0~48/72	0.7	1.2	1.0	1.4
カーカス	48/72	0.6	0.7	0.8	1.9
回収率	0~48/72	95.1	95.0	98.3	98.0

数値：投与量に対する割合（%）、4 匹の平均値、—：なし

2) 体内分布（表 2、表 3）

[PP-¹⁴C] ピラクロニルでの臓器・組織中濃度（資料 代-2, 3）と同様に赤血球、肝臓、腎臓からは用量及び性別に係わらず、やや高い濃度の放射能が認められた。一方、補足試験で調査した子宮は、いずれの試験群でも血漿中濃度と同レベルであった。以下に臓器・組織中の濃度及び分布率を示す。

表 2 [P-¹⁴C] ピラクロニルの体内分布濃度

臓器・組織	低用量 (25 mg/kg)		高用量 (500 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
全血液	0.174	0.215	4.425	4.068
赤血球	0.290	0.459	8.767	7.134
血漿	0.055	0.033	1.104	1.411
腎臓	0.179	0.144	3.110	4.319
肝臓	0.419	0.503	4.324	7.355
子宮	—	0.033	—	1.253

数値：ピラクロニル換算濃度 (μg eq./g、4 匹の平均値)、—：なし

表 3 [P-¹⁴C] ピラクロニルの体内分布率

臓器・組織	低用量 (25 mg/kg)		高用量 (500 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
全血液	0.052	0.062	0.066	0.059
赤血球	0.038	0.057	0.056	0.044
血漿	0.010	0.005	0.009	0.012
腎臓	0.006	0.005	0.005	0.007
肝臓	0.087	0.097	0.049	0.087
子宮	—	0.000	—	0.000
消化管 (含内容物)	0.232	0.311	0.232	1.127
カーカス	0.227	0.279	0.442	0.613
体内残留	0.583	0.727	0.766	1.862

数値：投与量に対する割合 (%)、4 匹の平均値、—：なし

まとめ

25 及び 500 mg/kg の用量でラットに単回経口投与された [P-¹⁴C] ピラクロニルの尿及び糞中への排泄率と最終調査時点での代表的な臓器・組織への体内分布に関する補足試験の結果は、[PP-¹⁴C] ピラクロニルによる試験 (資料 代-2, 3) の結果と同様であった。即ち、高用量では雌の尿排泄速度が雄より遅く、赤血球では血漿中よりも約 5~14 倍の放射能が認められ、取り込みが示唆された。また、ラットにおいてはピラクロニルの基本骨格 (テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリジン環とピラゾール環) が開裂する可能性が低いことが示唆された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 代-8)

[¹⁴C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験
(8) 代謝物分析

試験機関：Aventis CropScience UK (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

供試標識化合物：代謝物の単離・同定用に次表の標識化合物を使用した。

化学名及び名称	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)- 5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile (IUPAC) [PP- ¹⁴ C] ピラクロニル
化学構造式及び 標識部位 (*で表示)	
比放射活性	
放射化学的純度	
略 称	PP 環標識体

標識位置選定理由：

供試動物：SD 系 CRL:CD(SD)BR ラット、約 6~7 週齢 (入荷時)

入荷時体重 雄；124~139 g、雌；138~212 g

投与群 A, B, D；雌雄各 2 匹、投与群 C；雄 2 匹、雌 1 匹

方 法

試料調製：

ラット尿及び糞試料；

定量分析用には、先に行った吸収、分布、排泄試験 (資料 代-2, 3) における試

料を用い、代謝物のプロファイルの比較には、14日間反復経口投与試験（資料代-6）の試料を用いた。即ち、1%トラガカントガム水溶液に懸濁させた $[^{14}\text{C}]$ 標識ピラクロニルを25 mg/kgと500 mg/kgで単回経口投与または25 mg/kg/日で14日間反復経口投与した一群雌雄各4匹のラットの尿及び糞試料を次のように試験群及び雌雄別にプールして分析用試料とした。

低用量（25 mg/kg）単回経口投与群（資料代-2）

尿：投与6, 12, 24, 48時間後

糞：投与24, 48時間後

高用量（500 mg/kg）単回経口投与群（資料代-3）

尿：投与6, 12, 24, 48, 72時間後

糞：投与24, 48, 72時間後

低用量（25 mg/kg/日）14日間反復経口投与群（資料代-6）

尿：最終投与6, 12, 24, 48時間後

糞：最終投与24, 48時間後

一方、代謝物同定用の尿及び糞試料を得るために、非標識のピラクロニルで希釈した $[\text{PP-}^{14}\text{C}]$ ピラクロニルを所定重量の1%トラガカントガム水溶液に懸濁して、250 mg/kg、25 mg/kg及び500 mg/kgの設定用量で単回経口投与し、試験群及び雌雄別に尿及び糞試料を採取した。

投与群 A（250 mg/kg）：投与8, 24時間後の尿及び24時間後の糞

投与群 B（25 mg/kg）：投与24時間後の尿及び糞

投与群 C/D（500 mg/kg）：投与24, 48時間後の尿及び糞

ラット *in vitro* 代謝物試料；

分析方法：

放射能測定；尿はその一部をそのまま、糞は水と均質化したのち一部を可溶化処理し、いずれもLSCで放射能を定量した。

代謝物分析；

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

代謝物の構造推定と同定；代謝物同定用に調製した投与群 A～D、特に高用量群の尿試料では主要な代謝物を HPLC で分取し、LC/MS で構造を推定したほか、NMR で分析して同定した。LC/MS 及び NMR で同定された代謝物について、さらに合成標品（

）との HPLC コクロマトグラフィーで構造を確認した。そのほか、LC/MS で構造推定した代謝物について、NMR で同定済みの放射性代謝物単離標品との HPLC コクロマトグラフィーでも構造を確認した。

代謝物の定量；放射能検出器付き LC/MS で代謝物の放射性ピークを定量し、投与量% で表示した。

結 果：

1) 代謝物プロファイル

尿中代謝物；

雌雄ラットへの低用量（25 mg/kg）と高用量（500 mg/kg）の単回経口投与後または低用量（25 mg/kg）での14日間反復経口投与後0～6時間に採取された尿プール試料のHPLCの分析結果を以下の図1.1～1.6に示す。尿中代謝物のプロファイルは、雌雄とも用量に依存していなかった。また、14日間反復投与でも尿中代謝物のプロファイルは有意には変化しなかった。いずれの場合も一貫した性差があり、保持時間の長い雄の4種の主要代謝物（X：

）は雌では微量代謝物であり、雌で主要な保持時間の短い代謝物は雄では微量代謝物でしかなかった。

図 1.1 低用量（25 mg/kg）雄ラット尿（0～6 時間）の
HPLC ラジオクロマトグラム

図 1.2 低用量（25 mg/kg）雌ラット尿（0～6 時間）の
HPLC ラジオクロマトグラム

図 1.3 高用量 (500 mg/kg) 雄ラット尿 (0~6 時間) の
HPLC ラジオクロマトグラム

図 1.4 高用量 (500 mg/kg) 雌ラット尿 (0~6 時間) の
HPLC ラジオクロマトグラム

図 1.5 低用量 (25 mg/kg) 反復投与、雄ラット尿 (0~6 時間)
の HPLC ラジオクロマトグラム

図 1.6 低用量 (25 mg/kg) 反復投与、雌ラット尿 (0~6 時間) の
HPLC ラジオクロマトグラム

糞抽出液中の代謝物；

雌雄ラットに低用量と高用量の単回経口投与後、または低用量の 14 日間反復経口投与後、0～24、24～48 及び 48～72 時間（高用量のみ）に採取した糞プール試料をアセトニトリルとメタノールで抽出した。約 38～91%が抽出され、HPLC で分析した。代表的な HPLC ラジオクロマトグラムを以下の図 2. 1～2. 6 に示す。糞抽出液中の代謝物プロファイルは、雌雄とも用量に依存せず、未変化のピラクロニルが検出された。14 日間の反復投与により糞抽出液中の代謝物プロファイルは変動しなかった。しかし、量的な性差が一貫して認められ、VIII（ ）と X（ ）は雄では主要代謝物であり、雌では XI（ ）が主要代謝物であった。また、植物中の主要代謝物である XII（ ）も微量検出された（LC/MS と合成標品とのコクロマトグラフィー）。

図 2. 1 低用量（25 mg/kg）雄ラット糞（0～24 時間）試料の HPLC ラジオクロマトグラム

図 2. 2 低用量（25 mg/kg）雌ラット糞（0～24 時間）試料の HPLC ラジオクロマトグラム

図 2.3 高用量 (500 mg/kg) 雄ラット糞 (24~48 時間) 試料の
HPLC ラジオクロマトグラム

図 2.4 高用量 (500 mg/kg) 雌ラット糞 (24~48 時間) 試料の
HPLC ラジオクロマトグラム

図 2.5 低用量 (25 mg/kg) 反復投与、雄ラット糞 (0~24 時間)
試料の HPLC ラジオクロマトグラム

図 2.6 低用量 (25 mg/kg) 反復投与、雌ラット糞 (0~24 時間)
試料の HPLC ラジオクロマトグラム

2) 排泄物中代謝物の定量

糞試料中に検出された放射能の量と抽出率を表 1 に示す。また、尿及び糞試料の HPLC での定量結果を表 3 に示した。

表 1 糞試料中に検出された放射能の量と抽出率

		糞 試 料	投与量%	抽出率 (%)
低 用 量	雄	0~24 時間	21.18	78
		24~48 時間	1.43	65
		0~48 時間	22.60	77*
	雌	0~24 時間	18.21	62
		24~48 時間	5.24	60
		0~48 時間	23.45	62*
高 用 量	雄	0~24 時間	17.63	86
		24~48 時間	7.27	64
		48~72 時間	1.03	70
		0~72 時間	25.93	80*
	雌	0~24 時間	12.97	89
		24~48 時間	11.09	38
		48~72 時間	3.21	91
		0~72 時間	27.27	68*
反 復 投 与	雄	0~24 時間	46.99	85
		24~48 時間	8.11	80
		0~48 時間	55.10	85*
	雌	0~24 時間	46.74	72
		24~48 時間	5.08	71
		0~48 時間	51.82	72*

低用量：25 mg/kg、高用量：500 mg/kg、反復投与：25 mg/kg/日×14 日

*：申請者計算

低用量（25 mg/kg）尿及び糞；

雄及び雌ラットの尿（0～48 時間）と糞抽出液（0～48 時間）を LC/MS で分析した結果、投与量の 5%を超える放射性ピークの数に雄で 2 本、雌で 4 本であった。

高用量（500 mg/kg）尿及び糞；

雄及び雌ラットの尿（0～72 時間）と糞抽出液（0～72 時間）には多数の放射性ピークが含まれていた。投与量の 5%を超える放射性ピークの数に雄で 3 本、雌では 4 本であった。

低用量、高用量及び反復投与の尿及び糞抽出物の酵素加水分解（表 2，図 3.1～3.6）；すべての投与群（低用量、高用量、反復投与）の雄の尿及び糞抽出物の酵素加水分解の HPLC 分析の結果、代謝物のプロファイルは酵素加水分解で変化しなかったが、全ての投与群の雌の尿及び糞抽出物の主要な放射性ピークは大幅に減少するか消失し、より小さなピークに変化した。雌の排泄物中の主要な放射性成分は、
であった。

雌の酵素加水分解後の尿及び糞抽出物の LC/MS 分析により、低極性ピークの代謝物はピラクロニルの
と確認された。酵素処理した雌の尿（低用量、0～6 時間）を、NMR で同定済みの放射性代謝物単離標品（
代謝物 IX）とのクロマトグラフィーによって、その同一性を確認した。

表 2 尿試料（0～24 時間）の酵素加水分解前後の HPLC 分析結果（投与量%）

代謝物	HPLC ピーク No.	25 mg/kg			
		雄 ²⁾		雌 ²⁾	
		加水分解前	加水分解後	加水分解前	加水分解後
II					
III					
IV					
V					
VI					
VII					
VIII					
IX					
X					
XI					

²⁾ 尿試料中の放射能（平均値）：雄；58.85% AR、雌；61.33% AR

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

低用量及び高用量群における排泄物の酵素加水分解前後の HPLC のクロマトグラムを以下に示す。

(i) 加水分解前

(ii) 加水分解後

図 3.1 低用量 (25 mg/kg) 雄ラット尿試料の酵素加水分解前後の HPLC ラジオクロマトグラム

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

図 3.2 低用量 (25 mg/kg) 雌ラット尿試料の HPLC クロマトグラム

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(i) 雄

(ii) 雌

図 3.3 高用量 (500 mg/kg) ラット糞試料の加水分解前の HPLC
クロマトグラム

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(i) 雄

(ii) 雌

図 3.4 高用量 (500 mg/kg) ラット糞試料の加水分解後の HPLC
クロマトグラム

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(i) 雄 尿試料の加水分解前

(iii) 雄 糞試料の加水分解前

図 3.5 14 日間反復経口投与 (25mg/kg) ラット雄試料の酵素分解前後の HPLC
ラジオクロマトグラム及び標品の HPLC クロマトグラム

(ii) 雄 尿試料の加水分解後

(iv) 雄 糞試料の加水分解後

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(i) 雌 尿試料の加水分解前

(iii) 雌 糞試料の加水分解前

(ii) 雌 尿試料の加水分解後

(iv) 雌 糞試料の加水分解後

図 3.6 14日間反復経口投与 (25mg/kg) ラット雌試料の酵素分解前後の HPLC
ラジオクロマトグラム及び標品の HPLC クロマトグラム

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

3) 雄ラット肝切片による [PP-¹⁴C] ピラクロニルの *in vitro* 代謝

培養後の抽出液の HPLC 分析の結果を図 4 に示す。

(i) 培養液のみ

(ii) 失活肝切片

(iii) 肝切片と 4 時間インキュベーション

図 4 雄ラット肝切片による [PP-¹⁴C] ピラクロニルの *in vitro* 代謝の
HPLC ラジオクロマトグラム及び標品の HPLC クロマトグラム

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

[PP-¹⁴C] ピラクロニルは、培養液のみ及び失活ラット肝切片中では代謝されなかったが、活性なラット肝切片では容易に代謝された。HPLC コクロマトグラフィーにより、

X () が主要な代謝物で、他に VIII () 及び XII () の 2 種類が微量代謝物として確認された。LC/MS 分析により、PP 環が一箇所水酸化された代謝物とその異性体や未変化の親化合物も検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 4 LC/MS により推定された代謝物の構造式

記号	構造式	分子量	記号	構造式	分子量
XIII* XIV			VIII		
XII*			VII		
V*					
II* III*					
X			I		

* : LC/MS により推定された代謝物の構造式に含まれる () : 報告書中での記号

4) 代謝物の特徴 (表 3~5, 図 1~5)

高用量では糞から少量の未変化体が検出されたが、尿及び糞抽出液から最大で種類もの多数の代謝物が検出され、ピラクロニルがラット体内で徹底的に代謝されることを示していた。

ピラクロニルと主要な 10 種類の代謝物 (表 5, 図 5) が LC/MS と NMR によるスペクトル解析及び合成標品とのクロマトグラフィー (2 種代謝物) で同定された。その他の多くの代謝物についても LC/MS により構造が推定された (表 4)。同定された代謝物 (親化合物を含む) は尿及び糞の合計で投与量の 57~62% であり、推定代謝物と同定代謝物の合計では投与量の 75~80% に達した。未同定の代謝物は尿及び糞の合計で投与量の 6~11% で、尿では 4~9 種類 (最大で 2.2%)、糞抽出液中では 3~11 種類 (最大で 1.2%) であった。

代謝物のプロファイルは高用量と低用量で類似しており、I (親化合物) は糞にのみ検出された。また、雌雄で質的にも類似していた。例外は
の硫酸抱合体 XI () と I (親化合物) であり、前者は雌の尿でのみ検出され、後者は高用量の糞で有意に検出された。

ピラクロニルは、主に

2 つの経路によって代謝され、極めて多数の代謝物が生成した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

親化合物と 10 種類の代謝物しか同定できなかったが、これらは投与量の 57~62% に達する。それ故、この試験で実施された *in vivo* と *in vitro* の実験によってピラクロニル () の代謝プロファイルは十分に解明されたと考えられる。ラットでは主要な植物代謝物が生成されること、及びそれらがさらに酸化されて排泄されることも明らかになった。ラットにおいて同定された代謝物とその想定代謝経路を表 5 及び図 5 に示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 5 LC/MS 及び NMR により同定された代謝物の構造式

代謝物 記号	HPLC ピーク No.	構造式	代謝物 記号	HPLC ピーク No.	構造式
I			VI		
II			VII		
II			VIII		
III			IX		
IV			X		
V			XI		

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

図 5 ラットにおけるピラクロニルの想定代謝経路

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

まとめ

雌雄ラットに25または500 mg/kgの用量で単回経口投与されたピラクロニルは徹底的に代謝され、最大60種類もの代謝物が尿中及び糞中に検出された。

HPLCで検出された放射性ピークの大部分は1種類以上の代謝物を含んでいたことから、それぞれの代謝物をすべて定量することはできなかった。LC/MS及びNMRで解析し、10種類の主要代謝物の構造を決めることができた。

ピラクロニルは、主に

2つの経路で代謝された。生成した代謝物はグルクロン酸または硫酸と抱合化することが可能である。

代謝物のプロファイルは高用量と低用量及び雌雄では質的に類似していたが、
の硫酸抱合体 XI () は雌の尿でのみ検出され、親化合物は高用量の糞でのみ有意に検出された。