

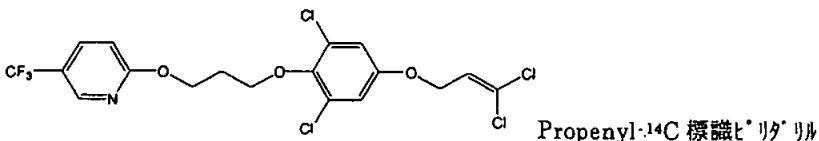
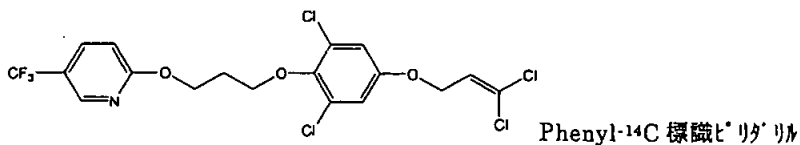
(3) ピリダリルのラットにおける組織内分布

(資料 I - 3)

試験機関 PTRL West, Inc.  
PTRL East, Inc.  
(GLP 対応)  
報告書作成年 2002 年

供試標識化合物：

構造式：



化学名： 2-(3-(2,6-dichloro-4-(3,3-dichloroprop-2-enyloxy)phenoxy)propoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine

比放射能および放射化学純度：

標識体	同位元素希釈後の 比放射能	投与時の純度
[Phenyl- <sup>14</sup> C]ピラリル 低用量		
[Phenyl- <sup>14</sup> C]ピラリル 高用量		
[Propenyl- <sup>14</sup> C]ピラリル 低用量		
[Propenyl- <sup>14</sup> C]ピラリル 高用量		

標識位置の設定理由：

非標識化合物：ピラリル

他の化合物

S-1812-Py-OH

S-1812-DP

S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH

DCHM

HPHM

AMAC(Amino Acid Formulation H)

供試動物： CrI:CD®(SD)BR ラット 7 週齢

試験方法：

投与： [Phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルおよび[Propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルについて、低用量 (5.0 mg/kg 体重) および高用量 (500 mg/kg 体重) で、ラット 12 匹/性/群に一回経口投与した。

投与量設定根拠\*：

組織の採取：薬物動態試験 (資料 I-2) で求めた、各投与群における全血中の薬物動態パラメーター ( $T_{1/2C_{max}}$ (AB)、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2C_{max}}$ (EL)および  $T_{1/10C_{max}}$ (EL)) に相当する時点で屠殺し、組織を採取した。

投与群	雌雄 <sup>1)</sup> (動物数)	採取時点 (投与後の時間)			
		$T_{1/2C_{max}}$ (AB)	$T_{max}$	$T_{1/2C_{max}}$ (EL)	$T_{1/10C_{max}}$ (EL)
低用量 (5 mg/kg) phenyl 標識群	雄 (12)	4	8	24	48
	雌 (12)	4	8	24	48
高用量 (500 mg/kg) phenyl 標識群	雄 (12)	6	8	24	48
	雌 (12)	6	8	24	48
低用量 (5 mg/kg) propenyl 標識群	雄 (12)	4	12	48	120
	雌 (12)	4	12	48	120
高用量 (500 mg/kg) propenyl 標識群	雄 (12)	6	12	72	120
	雌 (12)	6	12	72	120

1)動物数は、各採取時点につき、雌雄それぞれ3匹とした。

採取した組織：屠殺後、以下の組織を摘出し、総放射能濃度を、燃焼放射能分析により測定した。

副腎、全血、骨 (骨髓を除く)、骨髓、脳、盲腸、脂肪 (腹膜)、胃腸管 (GIT) 内容物、被毛および皮膚、心臓、腎臓、大腸、小腸、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、下垂体、血漿、赤血球 (RBC)、唾液腺、脊髓、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、子宮、残屍体

\* 申請者註：ラットにおける 90 日間亜急性経口毒性試験の結果、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 5.56 mg/kg/day, 雌 6.45 mg/kg/day) であり、1000 ppm (雄 56 mg/kg/day, 雌 64 mg/kg/day) 以上の投与群において雌雄の体重及び体重増加量の減少、摂餌量の減少、雌の肝臓の相対重量の増加、肝臓、肺 (雌雄) 及び卵巣 (雌のみ) の病理組織学的変化が認められた。

代謝物の分析：

肝臓、腎臓、肺、全血および脂肪は、各性および群ごとに抽出（アセトンおよびメタノール/0.1N 塩酸(9:1,v/v)）を行い、抽出物について、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）および薄層クロマトグラフィー（TLC）で標準化合物と共にコクロマトグラフィーを行って分析した。抽出残渣は、6N 塩酸および1N水酸化ナトリウムによる加水分解後、誘導化を行ってHPLCで分析した。

結果：

組織中放射能濃度：

各採取時点において、胃腸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ため\*、以降は胃腸管以外の組織について議論する。

全投与群において、組織中放射能濃度は、 $1/10C_{max}(EL)$ に相当する採取時点（最終屠殺時点、 $T_{1/10C_{max}}(EL)$ ）で最も低い値を示したが、脂肪でのみ時間と共に増加し、多くの場合最終屠殺時点（ $1/10C_{max}(EL)$ 時点）で最も高い値を示した。phenyl 標識体低用量群の組織中放射能濃度は、一般に、雄では  $1/2C_{max}(AB)$  時点で、雌では  $C_{max}$  時点で最高値を示した。phenyl 標識体高用量群の組織中放射能濃度は、一般に雌雄において、 $C_{max}$  時点または  $1/2C_{max}(EL)$  時点で最高値を示したが、雄の副腎、甲状腺、膵臓および肺では  $1/10C_{max}(EL)$  時点で最も高かった。propenyl 標識体低用量群の組織中放射能濃度は、一般に、雌雄において、 $1/2C_{max}(AB)$  時点で最高値を示した。propenyl 標識体高用量群の組織中放射能濃度は、一般に、雌雄において、 $C_{max}$  時点で最高値を示した。以下に組織中の放射能濃度を示す。

---

\* 申請者註：一部は腸管循環した放射能と考えられる。

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダゾール、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([phenyl- <sup>14</sup> C]ピリダゾール換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )									
投与量		5 mg/kg									
性		雄					雌				
時間, hr		4	8	24	48	168 <sup>1)</sup>	4	8	24	48	168 <sup>1)</sup>
血漿		0.42	0.15	0.05	0.02	0.001	0.21	0.18	0.11	0.04	0.000
全血液		0.30	0.10	0.04	0.02	0.000	0.16	0.12	0.08	0.02	0.000
赤血球		0.13	0.06	0.02	0.01	0.000	0.07	0.07	0.04	0.02	0.000
副腎		5.40	5.18	4.04	2.61	0.281	2.52	4.94	2.33	2.57	0.330
骨		0.20	0.15	0.15	0.09	0.015	0.14	0.29	0.08	0.13	0.026
骨髓		0.39	0.34	0.22	0.08	0.000	0.38	0.43	0.22	0.06	0.012
脳		0.09	0.09	0.04	0.01	0.001	0.05	0.10	0.04	0.01	0.000
心臓		1.60	0.44	0.11	0.15	0.007	1.53	0.65	0.16	0.06	0.007
肺		1.05	1.53	0.16	0.25	0.036	0.89	0.72	0.41	0.12	0.031
筋肉		0.45	0.37	0.20	0.16	0.042	0.22	0.34	0.15	0.12	0.027
卵巣		---	---	---	---	---	0.74	1.44	1.13	2.06	0.291
膵臓		1.84	1.60	0.90	0.85	0.190	0.86	0.94	1.57	1.14	0.241
脳下垂体		0.13	0.14	0.15	0.02	0.000	0.22	0.19	0.04	0.02	0.000
唾液腺		0.60	0.69	0.70	0.72	0.065	0.38	0.68	0.71	0.67	0.099
脊髄		0.09	0.09	0.04	0.01	0.001	0.05	0.11	0.04	0.02	0.001
脾臓		1.08	0.14	0.07	0.05	0.014	0.92	0.30	0.10	0.07	0.014
精巣		0.25	0.09	0.04	0.06	0.006	---	---	---	---	---
胸腺		0.34	0.70	0.57	0.32	0.047	0.21	2.69	0.25	0.33	0.025
甲状腺		1.19	1.66	1.04	2.60	0.102	3.27	1.69	1.03	1.72	0.072
子宮		---	---	---	---	---	0.19	0.31	0.24	0.81	0.074
脂肪		2.63	3.06	4.01	3.25	0.873	0.82	1.97	2.60	3.82	0.809
毛・皮膚		1.02	1.00	0.96	0.91	0.220	0.25	0.65	0.84	0.90	0.190
肝臓		6.04	3.03	0.99	0.54	0.038	4.79	7.22	2.32	1.09	0.039
腎臓		1.01	0.58	0.58	0.31	0.041	0.85	0.98	0.63	0.49	0.075
盲腸		6.81	31.65	7.91	1.35	0.045	5.55	25.44	9.97	2.73	0.076
小腸		21.94	8.64	2.84	1.04	0.069	21.94	13.92	6.00	1.32	0.097
大腸		2.00	28.69	1.46	0.57	0.074	1.42	33.72	3.03	1.15	0.083
胃		18.59	4.50	1.33	2.19	0.024	19.14	16.42	11.30	0.28	0.033
消化管内 内容物		45.40	51.49	8.79	3.57	0.057	59.34	66.27	24.60	6.27	0.061
残屍体		0.87	0.61	0.57	0.51	---	0.41	0.60	0.46	0.37	---

1) 資料 I-1 より引用

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリタリル、単回経口投与、低用量

投与量	器官・組織中濃度 (投与量に対する割合 (%))									
	5 mg/kg									
性	雄					雌				
時間, hr	4	8	24	48	168 <sup>1)</sup>	4	8	24	48	168 <sup>1)</sup>
副腎	0.04	0.03	0.03	0.02	0.00	0.03	0.05	0.02	0.02	0.00
骨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髄	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脳	0.01	0.02	0.01	0.00	0.00	0.01	0.02	0.01	0.00	0.00
心臓	0.15	0.04	0.01	0.01	0.00	0.13	0.05	0.01	0.01	0.00
肺	0.13	0.18	0.02	0.03	0.00	0.12	0.08	0.05	0.01	0.00
筋肉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
卵巣	---	---	---	---	---	0.01	0.03	0.01	0.03	0.01
脾臓	0.20	0.23	0.09	0.17	0.02	0.11	0.10	0.21	0.19	0.03
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
唾液腺	0.04	0.04	0.04	0.03	0.01	0.02	0.05	0.05	0.04	0.01
脊髓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脾臓	0.07	0.01	0.00	0.00	0.00	0.06	0.02	0.01	0.00	0.00
精巣	0.05	0.02	0.01	0.01	0.00	---	---	---	---	---
胸腺	0.02	0.05	0.03	0.02	0.00	0.02	0.10	0.02	0.02	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
子宮	---	---	---	---	---	0.01	0.02	0.01	0.04	0.00
脂肪	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
毛・皮膚	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝臓	6.03	3.05	1.13	0.66	0.05	4.29	6.07	1.98	0.91	0.04
腎臓	0.22	0.12	0.12	0.07	0.01	0.16	0.18	0.12	0.09	0.02
盲腸	1.34	5.22	1.63	0.29	0.01	0.94	4.69	1.96	0.35	0.02
小腸	15.71	5.72	2.44	0.84	0.05	15.32	10.11	3.93	0.86	0.05
大腸	0.34	4.23	0.22	0.10	0.02	0.24	6.38	0.43	0.16	0.02
胃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
消化管内容物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
残屍体	13.64	9.03	9.27	8.26	1.8	5.78	8.65	6.33	5.08	1.4

1) 資料 I-1 より引用

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリタリル、単回経口投与、高用量

投与量	器官・組織中濃度 ([phenyl- <sup>14</sup> C]ピリタリル換算濃度 $\mu\text{g. eq. /g}$ )									
	500 mg/kg									
性	雄					雌				
時間, hr	6	8	24	48	168 <sup>1)</sup>	6	8	24	48	168 <sup>1)</sup>
血漿	8	12	15	8	0	12	13	12	5	0
全血液	5	9	11	6	0	9	9	8	3	0
赤血球	3	3	6	5	0	4	5	5	3	0
副腎	190	532	727	759	92	367	631	663	344	85
骨	10	18	12	6	5	12	20	17	25	6
骨髓	9	15	18	31	2	39	92	87	122	4
脳	4	6	9	5	0	4	9	9	4	0
心臓	35	62	45	19	1	78	98	45	11	4
肺	185	111	99	40	10	98	102	87	28	11
筋肉	18	27	46	32	13	24	48	21	17	9
卵巣	---	---	---	---	---	96	144	215	212	60
膵臓	68	103	177	190	55	101	134	187	247	49
脳下垂体	4	9	8	8	0	9	50	6	6	0
唾液腺	26	49	96	109	36	34	77	90	86	34
脊髄	3	5	8	6	0	3	15	7	5	1
脾臓	19	27	23	9	6	39	40	16	11	4
精巣	3	7	9	8	5	---	---	---	---	---
胸腺	15	30	74	104	11	27	89	100	60	9
甲状腺	187	163	256	585	48	178	203	241	235	34
子宮	---	---	---	---	---	16	36	83	69	14
脂肪	79	118	330	548	186	82	156	384	520	173
毛・皮膚	72	50	145	245	60	37	46	110	96	44
肝臓	206	292	220	108	5	425	467	239	86	6
腎臓	34	55	69	61	20	46	120	60	36	15
盲腸	1689	3070	537	538	24	1989	1977	656	151	21
小腸	421	366	306	582	21	814	889	843	257	19
大腸	1020	2338	230	173	18	321	678	183	68	16
胃	3086	2782	1596	220	10	2451	2524	1484	863	7
消化管内 内容物	4072	3852	1760	2078	22	4474	8476	2381	458	20
残屍体	95	61	58	87	---	33	67	61	52	

1) 資料 I-1 より引用

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリタリル、単回経口投与、高用量

投与量	器官・組織中濃度（投与量に対する割合（%））									
	500 mg/kg									
性	雄					雌				
時間, hr	6	8	24	48	168 <sup>1)</sup>	6	8	24	48	168 <sup>1)</sup>
副腎	0.01	0.02	0.04	0.04	0.00	0.02	0.05	0.05	0.01	0.00
骨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脳	0.01	0.01	0.02	0.01	0.00	0.01	0.02	0.01	0.00	0.00
心臓	0.03	0.05	0.04	0.01	0.00	0.07	0.07	0.04	0.01	0.00
肺	0.18	0.13	0.12	0.05	0.00	0.12	0.11	0.10	0.03	0.00
筋肉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
卵巣	---	---	---	---	---	0.01	0.03	0.03	0.03	0.00
膵臓	0.09	0.11	0.13	0.14	0.00	0.13	0.16	0.25	0.45	0.10
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
唾液腺	0.02	0.03	0.07	0.06	0.00	0.02	0.05	0.05	0.06	0.00
脊髓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脾臓	0.01	0.02	0.02	0.00	0.00	0.02	0.02	0.01	0.00	0.00
精巣	0.01	0.02	0.02	0.02	0.00	---	---	---	---	---
胸腺	0.01	0.01	0.05	0.05	0.00	0.02	0.04	0.06	0.03	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
子宮	---	---	---	---	---	0.01	0.02	0.04	0.04	0.00
脂肪	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
毛・皮膚	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝臓	1.77	2.50	2.04	0.71	0.00	3.34	3.25	1.93	0.67	0.10
腎臓	0.06	0.11	0.13	0.10	0.00	0.08	0.18	0.10	0.07	0.00
盲腸	3.64	5.14	0.91	0.83	0.10	3.90	3.30	0.92	0.21	0.10
小腸	2.39	2.26	2.08	3.11	0.20	5.54	5.23	5.08	1.44	0.20
大腸	1.66	4.30	0.34	0.20	0.00	0.46	0.93	0.26	0.11	0.00
腎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
消化管内容物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
残屍体	13.24	8.18	8.68	11.30	3.6	4.70	9.25	8.31	7.49	4.1

1) 資料 I-1 より引用

[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリタリル、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([propenyl- <sup>14</sup> C]ピリタリル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )									
投与量		5 mg/kg									
性		雄					雌				
時間, hr		4	12	48	120	168 <sup>1)</sup>	4	12	48	120	168 <sup>1)</sup>
血漿		0.48	0.47	0.25	0.12	0.027	0.40	0.30	0.26	0.07	0.033
全血液		0.62	0.35	0.29	0.20	0.084	0.30	0.22	0.26	0.13	0.075
赤血球		0.38	0.20	0.28	0.19	0.105	0.16	0.12	0.20	0.16	0.091
副腎		3.74	3.66	3.15	1.55	1.248	2.15	1.54	1.98	1.25	0.880
骨		0.39	0.60	0.49	0.28	0.114	0.44	0.27	0.42	0.21	0.119
骨髓		0.78	0.95	0.79	0.66	0.093	2.32	0.86	1.21	0.40	0.140
脳		0.30	0.32	0.23	0.18	0.071	0.35	0.19	0.21	0.16	0.081
心臓		1.73	0.61	0.41	0.29	0.116	1.31	0.41	0.38	0.24	0.113
肺		1.07	0.84	0.54	0.34	0.202	0.64	0.69	0.68	0.38	0.168
筋肉		0.36	0.33	0.42	0.27	0.145	0.26	0.17	0.26	0.23	0.145
卵巣		---	---	---	---	---	0.50	0.68	1.20	0.76	0.567
膵臓		1.88	1.31	1.22	0.71	0.542	1.17	0.71	0.68	1.12	0.531
脳下垂体		0.25	0.51	0.25	0.22	0.079	0.22	0.25	0.24	0.19	0.207
唾液腺		0.68	1.29	0.71	0.46	0.320	0.68	0.70	0.71	0.37	0.355
脊髄		0.24	0.37	0.36	0.32	0.146	0.25	0.34	0.33	0.25	0.134
脾臓		1.05	0.92	0.66	0.38	0.151	1.23	0.44	0.65	0.31	0.146
精巣		0.17	0.27	0.22	0.16	0.111	---	---	---	---	---
胸腺		0.75	0.91	0.78	0.39	0.223	0.55	0.57	0.99	0.37	0.159
甲状腺		2.05	0.90	1.25	0.76	0.647	2.50	0.99	1.45	0.41	0.423
子宮		---	---	---	---	---	0.48	0.43	0.47	0.45	0.314
脂肪		1.09	2.00	3.57	3.61	1.682	0.64	0.98	2.60	1.98	1.660
毛・皮膚		0.60	0.84	1.12	0.77	0.563	0.34	0.46	1.23	0.61	0.413
肝臓		4.84	3.47	1.67	0.84	0.247	3.55	2.56	1.81	0.67	0.288
腎臓		2.94	2.67	1.61	0.83	0.363	2.30	1.91	1.82	0.86	0.479
盲腸		13.28	27.15	2.3	0.96	0.188	4.92	57.27	0.98	0.36	0.203
小腸		20.97	4.44	1.77	0.61	0.302	19.49	3.78	1.23	0.54	0.248
大腸		9.27	10.35	1.52	0.44	0.253	1.72	30.11	0.86	0.42	0.237
胃		22.55	19.92	1.78	0.48	0.123	17.95	19.02	0.51	0.22	0.120
消化管内 内容物		48.44	25.34	4.57	1.2	0.120	62.48	31.36	0.85	0.30	0.107
残屍体		0.64	1.19	0.59	0.36	---	0.48	0.42	0.43	0.23	---

1) 資料 I-1 より引用



[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、低用量

投与量	器官・組織中濃度（投与量に対する割合（％））									
	5 mg/kg									
性	雄					雌				
時間, hr	4	12	48	120	168 <sup>1)</sup>	4	12	48	120	168 <sup>1)</sup>
副腎	0.02	0.04	0.03	0.03	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01
骨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脳	0.05	0.05	0.03	0.04	0.01	0.06	0.03	0.03	0.03	0.02
心臓	0.14	0.05	0.04	0.08	0.01	0.12	0.03	0.03	0.03	0.01
肺	0.13	0.10	0.07	0.10	0.03	0.09	0.10	0.09	0.05	0.02
筋肉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
卵巣	---	---	---	---	---	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
脾臓	0.27	0.18	0.09	0.18	0.05	0.08	0.06	0.09	0.17	0.07
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
唾液腺	0.04	0.06	0.04	0.05	0.02	0.05	0.05	0.05	0.03	0.02
脊髄	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脾臓	0.07	0.07	0.04	0.06	0.01	0.07	0.03	0.04	0.02	0.01
精巣	0.04	0.06	0.05	0.05	0.03	---	---	---	---	---
胸腺	0.04	0.05	0.04	0.04	0.01	0.03	0.02	0.06	0.02	0.01
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.08	0.00
子宮	---	---	---	---	---	0.03	0.02	0.02	0.02	0.03
脂肪	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
毛・皮膚	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝臓	4.31	3.09	1.68	3.03	0.25	3.05	2.03	1.95	0.61	0.26
腎臓	0.49	0.51	0.29	0.43	0.08	0.41	0.34	0.36	0.17	0.09
盲腸	2.34	4.32	0.55	2.40	0.04	0.89	12.19	0.19	0.06	0.04
小腸	14.84	3.09	1.39	6.44	0.19	12.77	2.72	1.08	0.37	0.17
大腸	1.29	1.73	0.26	1.09	0.04	0.23	4.79	0.14	0.06	0.04
胃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
消化管内容物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
残屍体	9.10	17.20	8.98	11.76	5.4	7.08	6.22	6.54	3.59	3.9

1) 資料 I-1 より引用

[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリン, 単回経口投与、高用量

投与量	器官・組織中濃度 ([propenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリン換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )									
	500 mg/kg									
性	雄					雌				
時間, hr	6	12	72	120	168 <sup>1)</sup>	6	12	72	120	168 <sup>1)</sup>
血漿	15	22	12	8	4	16	21	16	5	4
全血液	11	16	16	15	9	12	16	17	9	7
赤血球	8	12	16	15	11	9	14	15	10	9
副腎	156	410	288	196	166	329	414	199	152	143
骨	13	31	27	20	19	19	30	29	14	17
骨髓	26	49	40	26	14	53	81	66	22	14
脳	6	21	13	11	9	8	18	15	9	9
心臓	40	73	23	32	14	83	74	27	15	15
肺	70	86	48	37	51	68	44	61	22	24
筋肉	14	40	34	19	26	26	36	21	12	23
卵巣	---	---	---	---	---	104	164	141	93	135
膵臓	55	136	135	135	103	77	114	114	59	80
脳下垂体	3	25	32	15	19	14	19	36	15	26
唾液腺	26	80	73	44	64	55	79	68	33	59
脊髄	6	19	22	22	15	7	16	22	13	13
脾臓	20	40	32	25	18	50	38	40	18	17
精巣	5	14	13	11	10	---	---	---	---	---
胸腺	14	43	43	35	48	20	60	52	22	20
甲状腺	104	146	107	77	64	94	125	82	56	61
子宮	---	---	---	---	---	28	57	37	35	36
脂肪	57	156	287	258	293	68	154	323	222	277
毛・皮膚	24	61	68	86	111	32	55	125	45	54
肝臓	242	326	85	58	32	326	401	97	39	36
腎臓	55	129	119	57	43	92	115	85	44	43
盲腸	3445	807	49	25	25	1238	3629	57	20	25
小腸	349	358	75	36	36	857	344	91	43	53
大腸	1681	243	52	38	16	589	1771	83	33	42
胃	1873	2459	78	16	21	2795	2225	23	13	17
消化管内 内容物	4870	2505	61	20	20	5737	3694	42	11	12
残屍体	38	50	43	38	---	47	50	41	23	---

1) 資料 I-1 より引用

[propenyl-<sup>14</sup>C]トリダリル、単回経口投与、高用量

投与量	器官・組織中濃度 (投与量に対する割合 (%))									
	500 mg/kg									
性	雄					雌				
時間, hr	6	12	72	120	168 <sup>1)</sup>	6	12	72	120	168 <sup>1)</sup>
副腎	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.03	0.04	0.02	0.01	0.02
骨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脳	0.01	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.03	0.03	0.02	0.01
心臓	0.03	0.07	0.02	0.03	0.01	0.07	0.06	0.02	0.02	0.01
肺	0.08	0.11	0.06	0.05	0.06	0.08	0.06	0.08	0.03	0.03
筋肉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
卵巣	---	---	---	---	---	0.02	0.04	0.02	0.02	0.03
脾臓	0.05	0.15	0.20	0.19	0.14	0.06	0.10	0.10	0.05	0.09
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
唾液腺	0.01	0.05	0.05	0.03	0.05	0.04	0.05	0.05	0.02	0.04
脊髓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脾臓	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01
精巣	0.01	0.03	0.03	0.03	0.03	---	---	---	---	---
胸腺	0.01	0.03	0.03	0.02	0.02	0.01	0.04	0.05	0.01	0.01
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
子宮	---	---	---	---	---	0.01	0.03	0.02	0.01	0.02
脂肪	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
毛・皮膚	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝臓	2.12	2.44	0.92	0.65	0.34	2.74	3.05	0.98	0.41	0.34
腎臓	0.10	0.23	0.25	0.14	0.08	0.17	0.22	0.18	0.08	0.08
盲腸	4.89	1.37	0.09	0.05	0.04	2.50	7.55	0.13	0.03	0.05
小腸	2.09	2.44	0.59	0.28	0.27	5.88	2.26	0.66	0.33	0.39
大腸	2.88	0.34	0.07	0.07	0.07	1.00	3.00	0.14	0.06	0.08
胃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
消化管内容物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
残屍体	5.31	6.93	6.96	6.52	7.9	6.79	7.22	5.79	3.50	5.7

1) 資料 I-1 より引用

器官・組織中濃度／血漿中濃度比\*：

Phenyl 標識体において、各用量で雌雄に関わらず、脂肪、副腎、卵巣、膵臓、唾液腺、胸腺、甲状腺、子宮、毛および皮膚の器官・組織中濃度／血漿中濃度比が経時的に増加した。これらは脂肪含量の高い器官・組織であり、脂肪への蓄積が示唆された。Propenyl 標識体において、phenyl 標識体で述べた器官・組織中濃度／血漿中濃度比は同様に経時的に増加したが、それ以外のほとんどの器官・組織の器官・組織中濃度／血漿中濃度比も経時的に増加した。これは、propenyl 基からの生体正常成分（アミノ酸、グルコースなど）の生成および各組織への取り込みによるものと考えられた。以下に器官・組織中濃度／血漿中濃度比を示す。

---

\* 申請者註：報告書のデータを使用して申請者が計算した。

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダゾール、単回経口投与、低用量

投与量	器官・組織中濃度/血漿中濃度比										
	5 mg/kg										
	性	雄					雌				
時間, hr	4	8	24	48	168	4	8	24	48	168	
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	NA
全血液	0.71	0.67	0.80	1.00	ND	0.76	0.67	0.73	0.50	NA	
赤血球	0.31	0.40	0.40	0.50	ND	0.33	0.39	0.36	0.50	NA	
副腎	12.9	34.5	80.8	131	281	12.0	27.4	21.2	64.3	NA	
骨	0.48	1.00	3.00	4.50	15.00	0.67	1.61	0.73	3.25	NA	
骨髓	0.93	2.27	4.40	4.00	ND	1.81	2.39	2.00	1.50	NA	
脳	0.21	0.60	0.80	0.50	1.00	0.24	0.56	0.36	0.25	NA	
心臓	3.81	2.93	2.20	7.50	7.00	7.29	3.61	1.45	1.50	NA	
肺	2.50	10.20	3.20	12.50	36.00	4.24	4.00	3.73	3.00	NA	
筋肉	1.07	2.47	4.00	8.00	42.00	1.05	1.89	1.36	3.00	NA	
卵巣	---	---	---	---	---	3.52	8.00	10.27	51.50	NA	
膵臓	4.38	10.67	18.00	42.50	190	4.10	5.22	14.27	28.50	NA	
脳下垂体	0.31	0.93	3.00	1.00	ND	1.05	1.06	0.36	0.50	NA	
唾液腺	1.43	4.60	14.00	36.00	65.00	1.81	3.78	6.45	16.75	NA	
脊髄	0.21	0.60	0.80	0.50	1.00	0.24	0.61	0.36	0.50	NA	
脾臓	2.57	0.93	1.40	2.50	14.00	4.38	1.67	0.91	1.75	NA	
精巣	0.60	0.60	0.80	3.00	6.00	---	---	---	---	---	
胸腺	0.81	4.67	11.40	16.00	47.00	1.00	14.94	2.27	8.25	NA	
甲状腺	2.83	11.07	20.80	130	102	15.57	9.39	9.36	43.00	NA	
子宮	---	---	---	---	---	0.90	1.72	2.18	20.25	NA	
脂肪	6.26	20.40	80.20	163	873	3.90	10.94	23.64	95.50	NA	
毛・皮膚	2.43	6.67	19.20	45.50	220	1.19	3.61	7.64	22.50	NA	
肝臓	14.38	20.20	19.80	27.00	38.00	22.81	40.11	21.09	27.25	NA	
腎臓	2.40	3.87	11.60	15.50	41.00	4.05	5.44	5.73	12.25	NA	
盲腸	16.21	211	158	67.50	45.00	26.43	141	90.64	68.25	NA	
小腸	52.24	57.60	56.80	52.00	69.00	104	77.33	54.55	33.00	NA	
大腸	4.76	191	29.20	28.50	74.00	6.76	187	27.55	28.75	NA	
胃	44.26	30.00	26.60	110	24.00	91.14	91.22	103	7.00	NA	
消化管内 内容物	108	343	176	179	57.00	283	368	224	157	NA	
残屍体	2.07	4.07	11.40	25.50	---	1.95	3.33	4.18	9.25	---	

ND: 検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

NA: 血漿中濃度が0.000ピリダゾール換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ であったため数値が計算できなかった。

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダゾール、単回経口投与、高用量

投与量	器官・組織中濃度／血漿中濃度比									
	500 mg/kg									
性	雄					雌				
時間, hr	6	8	24	48	168	6	8	24	48	168
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	NA	1.00	1.00	1.00	1.00	NA
全血液	0.63	0.75	0.73	0.75	NA	0.75	0.69	0.67	0.60	NA
赤血球	0.38	0.25	0.40	0.63	NA	0.33	0.38	0.42	0.60	NA
副腎	23.75	44.33	48.47	94.88	NA	30.58	48.54	55.25	68.80	NA
骨	1.25	1.50	0.80	0.75	NA	1.00	1.54	1.42	5.00	NA
骨髓	1.13	1.25	1.20	3.88	NA	3.25	7.08	7.25	24.40	NA
脳	0.50	0.50	0.60	0.63	NA	0.33	0.69	0.75	0.80	NA
心臓	4.38	5.17	3.00	2.38	NA	6.50	7.54	3.75	2.20	NA
肺	23.13	9.25	6.60	5.00	NA	8.17	7.85	7.25	5.60	NA
筋肉	2.25	2.25	3.07	4.00	NA	2.00	3.69	1.75	3.40	NA
卵巣	---	---	---	---	---	8.00	11.08	17.92	42.40	NA
膵臓	8.50	8.58	11.80	23.75	NA	8.42	10.31	15.58	49.40	NA
脳下垂体	0.50	0.75	0.53	1.00	NA	0.75	3.85	0.50	1.20	NA
唾液腺	3.25	4.08	6.40	13.63	NA	2.83	5.92	7.50	17.20	NA
脊髄	0.38	0.42	0.53	0.75	NA	0.25	1.15	0.58	1.00	NA
脾臓	2.38	2.25	1.53	1.13	NA	3.25	3.08	1.33	2.20	NA
精巣	0.38	0.58	0.60	1.00	NA	---	---	---	---	---
胸腺	1.88	2.50	4.93	13.00	NA	2.25	6.85	8.33	12.00	NA
甲状腺	23.38	13.58	17.07	73.13	NA	14.83	15.62	20.08	47.00	NA
子宮	---	---	---	---	---	1.33	2.77	6.92	13.80	NA
脂肪	9.88	9.83	22.00	68.50	NA	6.83	12.00	32.00	104	NA
毛・皮膚	9.00	4.17	9.67	30.63	NA	3.08	3.54	9.17	19.20	NA
肝臓	25.75	24.33	14.67	13.50	NA	35.42	35.92	19.92	17.20	NA
腎臓	4.25	4.58	4.60	7.63	NA	3.83	9.23	5.00	7.20	NA
盲腸	211	256	35.80	67.25	NA	166	152	54.67	30.20	NA
小腸	52.63	30.50	20.40	72.75	NA	67.83	68.38	70.25	51.40	NA
大腸	128	195	15.33	21.63	NA	26.75	52.15	15.25	13.60	NA
胃	386	232	106	27.50	NA	204	194	124	173	NA
消化管内 内容物	509	321	117	260	NA	373	652	198	91.60	NA
残屍体	11.88	5.08	3.87	10.88	---	2.75	5.15	5.08	10.40	NA

NA: 血漿中濃度が0.000ピリダゾール換算濃度  $\mu\text{g eq./g}$  であったため数値が計算できなかった。

[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、低用量

投与量	器官・組織中濃度/血漿中濃度比									
	5 mg/kg									
性	雄					雌				
時間, hr	4	12	48	120	168	4	12	48	120	168
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
全血液	1.29	0.74	1.16	1.67	3.11	0.75	0.73	1.00	1.86	2.27
赤血球	0.79	0.43	1.12	1.58	3.89	0.40	0.40	0.77	2.29	2.76
副腎	7.79	7.79	12.60	12.92	46.22	5.38	5.13	7.62	17.86	26.67
骨	0.81	1.28	1.96	2.33	4.22	1.10	0.90	1.62	3.00	3.61
骨髓	1.63	2.02	3.16	5.50	3.44	5.80	2.87	4.65	5.71	4.24
脳	0.63	0.68	0.92	1.50	2.63	0.88	0.63	0.81	2.29	2.45
心臓	3.60	1.30	1.64	2.42	4.30	3.28	1.37	1.46	3.43	3.42
肺	2.23	1.79	2.16	2.83	7.48	1.60	2.30	2.62	5.43	5.09
筋肉	0.75	0.70	1.68	2.25	5.37	0.65	0.57	1.00	3.29	4.39
卵巣	---	---	---	---	---	1.25	2.27	4.62	10.86	17.18
膵臓	3.92	2.79	4.88	5.92	20.07	2.93	2.37	2.62	16.00	16.09
脳下垂体	0.52	1.09	1.00	1.83	2.93	0.55	0.83	0.92	2.71	6.27
唾液腺	1.42	2.74	2.84	3.83	11.85	1.70	2.33	2.73	5.29	10.76
脊髓	0.50	0.79	1.44	2.67	5.41	0.63	1.13	1.27	3.57	4.06
脾臓	2.19	1.96	2.64	3.17	5.59	3.08	1.47	2.50	4.43	4.42
精巣	0.35	0.57	0.88	1.33	4.11	---	---	---	---	---
胸腺	1.56	1.94	3.12	3.25	8.26	1.38	1.90	3.81	5.29	4.82
甲状腺	4.27	1.91	5.00	6.33	23.96	6.25	3.30	5.58	5.86	12.82
子宮	---	---	---	---	---	1.20	1.43	1.81	6.43	9.52
脂肪	2.27	4.26	14.28	30.08	62.30	1.60	3.27	10.00	28.29	50.30
毛・皮膚	1.25	1.79	4.48	6.42	20.85	0.85	1.53	4.73	8.71	12.52
肝臓	10.08	7.38	6.68	7.00	9.15	8.88	8.53	6.96	9.57	8.73
腎臓	6.13	5.68	6.44	6.92	13.44	5.75	6.37	7.00	12.29	14.52
盲腸	27.67	57.77	9.20	8.00	6.96	12.30	191	3.77	5.14	6.15
小腸	43.69	9.45	7.08	5.08	11.19	48.73	12.60	4.73	7.71	7.52
大腸	19.31	22.02	6.08	3.67	9.37	4.30	100	3.31	6.00	7.18
胃	46.98	42.38	7.12	4.00	4.56	44.88	63.40	1.96	3.14	3.64
消化管内 内容物	101	53.91	18.28	10.00	4.44	156	105	3.27	4.29	3.24
残屍体	1.33	2.53	2.36	3.00	---	1.20	1.40	1.65	3.29	---

[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、高用量

投与量	器官・組織中濃度／血漿中濃度比									
	500 mg/kg									
性	雄					雌				
時間, hr	6	12	72	120	168	6	12	72	120	168
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
全血液	0.73	0.73	1.33	1.88	2.25	0.75	0.76	1.06	1.80	1.75
赤血球	0.53	0.55	1.33	1.88	2.75	0.56	0.67	0.94	2.00	2.25
副腎	10.40	18.64	24.00	24.50	41.50	20.56	19.71	12.44	30.40	35.75
骨	0.87	1.41	2.25	2.50	4.75	1.19	1.43	1.81	2.80	4.25
骨髓	1.73	2.23	3.33	3.25	3.50	3.31	3.86	4.13	4.40	3.50
脳	0.40	0.95	1.08	1.38	2.25	0.50	0.86	0.94	1.80	2.25
心臓	2.67	3.32	1.92	4.00	3.50	5.19	3.52	1.69	3.00	3.75
肺	4.67	3.91	4.00	4.63	12.75	4.25	2.10	3.81	4.40	6.00
筋肉	0.93	1.82	2.83	2.38	6.50	1.63	1.71	1.31	2.40	5.75
卵巣	---	---	---	---	---	6.50	7.81	8.81	18.60	33.75
膵臓	3.67	6.18	11.25	16.88	25.75	4.81	5.43	7.13	11.80	20.00
脳下垂体	0.20	1.14	2.67	1.88	4.75	0.88	0.90	2.25	3.00	6.50
唾液腺	1.73	3.64	6.08	5.50	16.00	3.44	3.76	4.25	6.60	14.75
脊髄	0.40	0.86	1.83	2.75	3.75	0.44	0.76	1.38	2.60	3.25
脾臓	1.33	1.82	2.67	3.13	4.50	3.13	1.81	2.50	3.60	4.25
精巣	0.33	0.64	1.08	1.38	2.50	---	---	---	---	---
胸腺	0.93	1.95	3.58	4.38	12.00	1.25	2.86	3.25	4.40	5.00
甲状腺	6.93	6.64	8.92	9.63	16.00	5.88	5.95	5.13	11.20	15.25
子宮	---	---	---	---	---	1.75	2.71	2.31	7.00	9.00
脂肪	3.80	7.09	23.92	32.25	73.25	4.25	7.33	20.19	44.40	69.25
毛・皮膚	1.60	2.77	5.67	10.75	27.75	2.00	2.62	7.81	9.00	13.50
肝臓	16.13	14.82	7.08	7.25	8.00	20.38	19.10	6.06	7.80	9.00
腎臓	3.67	5.86	9.92	7.13	10.75	5.75	5.48	5.31	8.80	10.75
盲腸	229.7	36.68	4.08	3.13	6.25	77.38	172.8	3.56	4.00	6.25
小腸	23.27	16.27	6.25	4.50	9.00	53.56	16.38	5.69	8.60	13.25
大腸	112.1	11.05	4.33	4.75	4.00	36.81	84.33	5.19	6.60	10.50
胃	124.9	111.8	6.50	2.00	5.25	174.7	106.0	1.44	2.60	4.25
消化管内 内容物	324.7	113.9	5.08	2.50	5.00	358.6	175.9	2.63	2.20	3.00
残屍体	2.53	2.27	3.58	4.75	---	2.94	2.38	2.56	4.60	---



消失半減期\*：

phenyl 標識体については最終2時点（48～168時間）、propenyl 標識体については最終3時点（低用量：48～168時間、高用量：72～168時間）の器官・組織中濃度を用いて消失半減期を算出した。phenyl 標識体については最終2時点を用い、最後から3時点目を使用しなかった理由は、phenyl 標識体における最後から3時点目である24時間目は、最高放射能濃度を示す組織（甲状腺など）が認められる時点であり、β相とは考えられないためである。propenyl 標識体においては、最後から3時点目で既に消失相とみなせる。

phenyl 標識体の各用量で雌雄ともに、ほとんどの組織の放射能は消失半減期1～3日で減少した。propenyl 標識体においては、phenyl 標識体と比較して消失半減期が長かった。以下に各組織の消失半減期を示す。

ほとんどの組織において消失半減期に顕著な性差は認められなかった。消失半減期が雌雄で2倍以上異なる組織については、投与後7日目の組織中放射能濃度を以下の表に示す。

消失半減期が雌雄で2倍以上異なる組織の投与後7日目の組織中放射能濃度

標識体	用量	組織	消失半減期(日)		7日目濃度 (ピリダリル換算濃度 μg eq./g)	
			雄	雌	雄	雌
[phenyl- <sup>14</sup> C] ピリダリル	5 mg/kg	胃	0.8	1.6	0.024	0.033
	500 mg/kg	骨	19.0	2.4	5	6
		心臓	1.2	3.4	1	4
		脾臓	8.5	3.4	6	4
[propenyl- <sup>14</sup> C] ピリダリル	5 mg/kg	脾臓	4.2	21.4	0.542	0.531
		脳下垂体	3.2	20.8	0.079	0.207
	500 mg/kg	肺	(-)	3.0	51	24
		筋肉	10.3	(-)	26	23
		胸腺	(-)	2.9	48	20
		脂肪	(-)	18.0	293	277
		毛・皮膚	(-)	3.3	111	54
胃	2.1	9.2	21	17		

(-)：濃度が上昇しているために半減期が計算できないことを示す。

\* 申請者註：報告書のデータを使用して申請者が計算した。

この消失半減期の差は、低用量と高用量で共通して認められるものではなく、また、雌で半減期が長い組織（胃、心臓、脾臓、脳下垂体および筋肉）もあれば、雄で長い組織（骨、脾臓、肺、胸腺、脂肪および毛・皮膚）もあった。また、上記の表のとおり、いずれの器官・組織においても投与後7日目の残留濃度の性差は顕著ではなかった。これらの組織における毒性には性差は認められておらず、毒性学的に意味のある差とは考えられなかった。實際上、phenyl 標識体および propenyl 標識体の消失半減期には性差がないことが確認された。

消失半減期 (日)

標識体	[phenyl- <sup>14</sup> C]ピリタリル				[propenyl- <sup>14</sup> C]ピリタリル			
	5 mg/kg		500 mg/kg		5 mg/kg		500 mg/kg	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	1.2	ND	ND	ND	1.6	1.7	2.5	2.0
全血液	ND	ND	ND	ND	2.9	2.8	4.8	3.1
赤血球	ND	ND	ND	ND	3.6	4.6	7.4	5.4
副腎	1.6	1.7	1.6	2.5	3.7	4.3	5.0	8.4
骨	1.9	2.2	19.0	2.4	2.4	2.8	7.9	5.2
骨髓	ND	2.2	1.3	1.0	1.7	1.6	2.6	1.8
脳	1.5	ND	ND	ND	3.1	3.8	7.5	5.4
心臓	1.1	1.6	1.2	3.4	2.9	2.9	5.6	4.7
肺	1.8	2.6	2.5	3.7	3.6	2.5	(-)	3.0
筋肉	2.6	2.3	3.8	5.4	3.3	6.3	10.3	(-)
卵巣	---	1.8	---	2.7	---	4.6	---	63.8
膵臓	2.3	2.2	2.8	2.1	4.2	21.4	10.2	7.8
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	3.2	20.8	5.3	8.5
唾液腺	1.4	1.8	3.1	3.7	4.4	4.8	21.1	19.5
脊髓	1.5	1.2	ND	2.2	4.1	4.0	7.2	5.3
脾臓	2.7	2.2	8.5	3.4	2.4	2.4	4.8	3.2
精巣	1.5	---	7.4	---	5.2	---	10.6	---
胸腺	1.8	1.3	1.5	1.8	2.8	1.9	(-)	2.9
甲状腺	1.1	1.1	1.4	1.8	5.2	2.7	5.4	9.4
子宮	---	1.4	---	2.2	---	9.2	---	101.2
脂肪	2.6	2.2	3.2	3.1	5.0	7.7	(-)	18.0
毛・皮膚	2.4	2.2	2.5	4.4	5.1	3.2	(-)	3.3
肝臓	1.3	1.0	1.1	1.3	1.9	1.9	2.8	2.8
腎臓	1.7	1.8	3.1	4.0	2.4	2.6	2.7	4.1
盲腸	1.0	1.0	1.1	1.8	1.4	2.2	4.1	3.4
小腸	1.3	1.3	1.0	1.3	2.0	2.2	3.8	5.1
大腸	1.7	1.3	1.5	2.4	1.9	2.7	2.4	4.1
胃	0.8	1.6	1.1	0.7	1.3	2.4	2.1	9.2
消化管内 内容物	0.8	0.7	0.8	1.1	1.0	1.7	2.5	2.2
残屍体	---	---	---	---	---	---	---	---

ND: 検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

(-): 濃度が上昇しているために半減期が計算できない組織については、(-)と表示した。

代謝物の分析：

肝臓、腎臓、肺、全血および脂肪の抽出物中の代謝物として、S-1812-PhCH<sub>2</sub>COOH、S-1812-DP および HPHM が認められた。各組織には、高極性の代謝物および抽出残渣成分が認められたが、時間とともにこれらの濃度は減少した\*。雌雄および 2 標識体において、同様の結果が得られ、高用量群では、より高い組織中放射能濃度が認められた。

---

\* 申請者註：ヤギの代謝試験（資料 I-6）において、propenyl 基標識体から生体正常成分（アミノ酸、トリグリセリド等）が生成することが示された。本試験の組織抽出残渣についても同様の検討を行い、高極性代謝物および組織抽出残渣の加水分解物は、クロマトグラフィー分析においてヤギにおける生体正常成分と同様の保持時間を示すことが判明した。同定には至らなかったが、ラットにおいても生体正常成分（アミノ酸、トリグリセリド等）が生成していると考えられる。

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([phenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル換算濃度 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ )							
投与量		5 mg/kg							
性		雄							
組織	投与後時間/代謝物	ピリダリル	S-1812-DP	HPHM	S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> C OOH	高極性	その他	未抽出	合計
肝臓	4	4.049	0.778	ND	0.504	0.269	0.613	0.592	6.807
	8	0.903	0.287	0.105	0.469	0.166	0.439	0.403	2.776
	24	0.050	0.079	0.056	0.394	0.020	0.186	0.352	1.135
	48	0.031	0.026	0.019	0.261	0.008	0.066	0.182	0.594
腎臓	4	0.623	0.030	ND	0.079	0.097	0.067	0.041	0.939
	8	0.887	0.029	0.022	0.037	0.056	0.087	0.043	1.155
	24	0.258	0.015	ND	0.036	0.031	0.040	0.029	0.406
	48	0.92	ND	ND	0.151	0.119	0.100	0.044	1.333
肺	4	0.834	0.169	ND	0.007	ND	0.023	0.031	1.062
	8	1.208	0.020	0.018	0.014	ND	0.018	0.030	1.313
	24	0.363	0.006	0.002	0.019	ND	0.010	0.039	0.436
	48	0.147	0.016	ND	0.017	ND	ND	0.023	0.205
全血	4	0.108	0.002	ND	0.026	0.064	ND	0.008	0.205
	8	0.022	0.003	0.004	0.011	0.030	ND	0.006	0.080
	24	ND	0.004	ND	0.007	0.009	ND	0.005	0.028
	48	ND	ND	ND	0.010	ND	ND	0.002	0.014
脂肪	4	1.814	0.047	ND	ND	ND	0.050	0.006	1.913
	8	2.306	0.054	ND	ND	ND	0.041	0.002	2.403
	24	3.290	ND	ND	ND	ND	0.050	0.003	3.348
	48	2.575	0.055	ND	ND	ND	0.062	0.003	2.692

ND:検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([phenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )							
投与量		5 mg/kg							
性		雌							
組織	投与後時間/代謝物	ピリダリル	S-1812-DP	HPHM	S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> COOH	高極性	その他	未抽出	合計
肝臓	4	2.158	0.819	ND	0.489	ND	0.365	0.337	4.166
	8	2.804	0.628	ND	1.123	0.205	0.613	0.572	5.954
	24	0.313	0.342	ND	1.038	0.060	0.349	0.223	2.321
	48	0.066	0.060	ND	0.703	ND	0.106	0.146	1.078
腎臓	4	0.357	0.036	ND	0.043	0.024	0.043	0.018	0.519
	8	0.492	0.037	ND	0.033	0.043	0.055	0.015	0.670
	24	0.796	0.039	ND	0.051	0.024	0.054	0.029	0.990
	48	0.119	0.053	ND	0.029	ND	0.014	0.021	0.235
肺	4	0.541	0.069	ND	0.011	ND	0.016	0.018	0.659
	8	0.479	0.032	ND	0.029	ND	0.010	0.043	0.595
	24	0.133	0.020	ND	0.014	0.013	ND	0.031	0.215
	48	0.049	ND	ND	0.021	ND	ND	0.021	0.094
全血	4	0.072	0.005	ND	0.010	0.023	ND	0.004	0.119
	8	0.030	0.010	ND	0.019	0.030	ND	0.007	0.095
	24	ND	0.006	ND	0.021	0.022	ND	0.007	0.058
	48	ND	0.020	ND	ND	ND	ND	0.003	0.024
脂肪	4	0.721	0.039	ND	ND	ND	0.024	0.001	0.786
	8	2.052	0.068	ND	ND	ND	0.061	0.007	2.183
	24	3.367	0.093	ND	ND	ND	0.078	0.007	3.546
	48	3.770	0.083	ND	ND	ND	0.196	0.004	4.050

ND:検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、高用量

		器官・組織中濃度 ([phenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )							
投与量		500 mg/kg							
性		雄							
組織	投与後時間/代謝物	ピリダリル	S-1812-DP	HPHM	S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> C OOH	高極性	その他	未抽出	合計
肝臓	6	182.2	7.6	ND	6.1	ND	9.5	6.8	212.1
	8	216.7	6.4	ND	6.7	ND	16.5	7.1	253.1
	24	124.2	9.0	ND	14.1	ND	11.1	9.2	167.6
	48	28.4	9.0	ND	40.8	ND	13.0	16.3	107.5
腎臓	6	25.6	ND	ND	ND	ND	2.5	0.8	28.9
	8	37.5	ND	ND	1.5	1.4	2.9	0.9	44.2
	24	52.9	1.0	ND	1.4	2.1	2.5	1.8	61.7
	48	65.3	1.0	ND	3.6	2.5	3.6	4.2	80.1
肺	6	116.6	ND	ND	2.3	ND	5.8	0.5	125.2
	8	91.6	ND	ND	2.4	ND	2.7	0.6	97.3
	24	52.9	6.8	ND	0.4	ND	ND	1.6	61.7
	48	67.9	2.6	ND	0.9	ND	ND	1.1	72.4
全血	6	3.8	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	4.0
	8	4.2	ND	ND	0.5	1.2	ND	0.2	6.2
	24	6.3	0.3	ND	0.8	1.9	ND	0.5	9.7
	48	0.7	0.1	ND	1.3	2.2	ND	0.2	4.6
脂肪	6	67.5	ND	ND	ND	ND	7.6	0.2	75.3
	8	140.3	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	140.4
	24	368.9	6.8	ND	ND	ND	3.4	0.4	379.5
	48	596.3	ND	ND	ND	ND	ND	0.6	596.9

ND:検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、高用量

		器官・組織中濃度 ([phenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )							
投与量		500 mg/kg							
性		雌							
組織	投与後時間/代謝物	ピリダリル	S-1812-DP	HPHM	S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> COOH	高極性	その他	未抽出	合計
肝臓	6	383.4	ND	ND	21.5	ND	16.3	7.3	429.3
	8	411.4	ND	ND	25.3	ND	18.6	8.4	464.1
	24	104.8	32.1	ND	66.5	6.5	24.1	17.1	250.8
	48	13.0	7.0	ND	58.5	ND	7.7	8.9	95.0
腎臓	6	33.5	ND	ND	4.8	ND	3.0	0.9	42.2
	8	89.6	ND	ND	ND	ND	3.0	1.0	93.7
	24	58.6	2.9	ND	2.9	1.9	4.1	2.4	72.8
	48	34.3	1.3	ND	2.6	ND	1.8	1.9	41.9
肺	6	61.9	ND	ND	1.3	ND	1.5	0.8	65.6
	8	98.7	ND	ND	1.6	ND	ND	0.5	100.8
	24	38.8	7.6	ND	0.8	ND	ND	1.3	48.5
	48	19.6	0.3	ND	0.4	ND	ND	0.4	20.7
全血	6	3.7	ND	ND	0.2	ND	ND	0.2	4.1
	8	5.3	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	5.5
	24	1.0	0.2	ND	1.2	1.9	ND	0.3	4.6
	48	0.2	ND	ND	0.2	2.2	ND	0.2	2.7
脂肪	6	80.3	ND	ND	ND	ND	3.6	0.5	84.4
	8	152.8	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	153.0
	24	382.1	15.1	ND	ND	ND	7.3	0.4	404.9
	48	455.3	ND	ND	ND	ND	5.5	0.5	461.3

ND:検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。



[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([propenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル換算濃度 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ )						
投与量		5 mg/kg						
性		雄						
組織	投与後時間/代謝物	ピリダリル	HPHM	S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> COOH	高極性	その他	未抽出	合計
肝臓	4	2.041	ND	0.551	0.694	0.385	0.496	4.166
	12	0.855	ND	1.221	0.543	0.070	0.553	3.251
	48	0.055	ND	0.457	0.332	0.046	0.629	1.526
	120	ND	ND	0.268	0.142	ND	0.498	0.902
腎臓	4	0.215	ND	0.072	1.718	0.106	0.705	2.818
	12	0.326	ND	0.227	1.077	ND	1.096	2.726
	48	0.031	ND	ND	0.580	0.028	0.937	1.577
	120	0.101	ND	0.068	0.267	0.044	0.417	0.891
肺	4	0.441	ND	0.021	0.328	ND	0.121	0.913
	12	0.217	ND	0.046	0.385	0.041	0.433	1.123
	48	0.115	ND	ND	0.225	ND	0.191	0.534
	120	0.058	ND	ND	0.072	ND	0.125	0.259
全血	4	0.049	ND	0.060	0.211	ND	0.068	0.389
	12	0.035	ND	0.033	0.162	ND	0.125	0.347
	48	ND	ND	0.017	0.083	ND	0.117	0.222
	120	ND	ND	0.003	0.017	ND	0.084	0.106
脂肪	4	0.976	ND	ND	0.194	0.077	0.043	1.297
	12	1.910	ND	ND	ND	0.052	0.050	2.013
	48	3.190	ND	ND	ND	0.064	0.118	3.370
	120	2.895	ND	ND	ND	0.419	0.061	3.377

ND: 検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([propenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )						
投与量		5 mg/kg						
性		雌						
組織	投与後時間/代謝物	ピリダリル	HPHM	S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> C OOH	高極性	その他	未抽出	合計
肝臓	4	1.536	0.165	0.735	0.671	0.133	0.376	3.616
	12	0.420	0.203	1.037	0.369	ND	0.588	2.613
	48	ND	ND	0.866	0.374	ND	0.646	1.877
	120	ND	ND	0.200	0.090	ND	0.282	0.566
腎臓	4	0.121	ND	0.130	1.428	0.101	0.565	2.346
	12	0.090	ND	0.086	0.823	ND	0.837	1.836
	48	0.031	ND	0.147	0.473	0.079	0.954	1.688
	120	0.054	ND	0.069	0.233	0.024	0.282	0.858
肺	4	1.143	ND	0.029	0.200	ND	0.125	1.500
	12	0.190	ND	0.035	0.157	0.028	0.144	0.561
	48	0.234	ND	ND	0.206	ND	0.219	0.661
	120	0.122	ND	0.018	0.057	0.033	0.112	0.338
全血	4	ND	ND	ND	0.190	ND	0.067	0.257
	12	0.018	ND	0.025	0.137	ND	0.079	0.255
	48	0.013	ND	0.040	0.039	0.008	0.120	0.216
	120	0.002	ND	0.004	0.003	ND	0.066	0.085
脂肪	4	0.501	ND	ND	0.099	0.042	0.023	0.662
	12	0.849	ND	ND	0.051	0.038	0.025	0.964
	48	2.430	ND	ND	ND	0.064	0.080	2.576
	120	1.682	ND	ND	ND	0.155	0.020	1.858

ND: 検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、高用量

		器官・組織中濃度 ([propenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )						
投与量		500 mg/kg						
性		雄						
組織	投与後時間/代謝物	ピリダリル	HPHM	S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> C OOH	高極性	その他	未抽出	合計
肝臓	6	154.5	ND	37.4	10.6	28.5	17.9	249.0
	12	174.2	ND	43.5	17.4	ND	42.7	277.5
	72	4.6	ND	22.2	14.7	3.5	42.0	87.0
	120	ND	ND	12.9	9.0	ND	33.8	55.7
腎臓	6	12.6	ND	7.4	5.4	17.7	12.9	56.0
	12	53.4	ND	2.7	34.4	ND	35.9	126.5
	72	17.3	ND	3.1	18.3	ND	44.5	83.2
	120	3.2	ND	ND	15.4	ND	32.3	50.9
肺	6	28.7	ND	ND	17.4	4.4	3.7	54.2
	12	47.9	ND	ND	17.1	ND	10.6	75.5
	72	22.0	ND	ND	6.7	ND	15.2	44.0
	120	21.4	ND	ND	3.0	ND	12.1	36.6
全血	6	3.2	ND	0.5	1.2	2.4	1.0	8.3
	12	2.4	0.3	0.6	3.2	ND	5.2	12.3
	72	ND	ND	ND	ND	1.4	9.9	11.3
	120	ND	ND	ND	ND	ND	9.9	9.9
脂肪	6	36.2	ND	ND	4.5	5.2	0.7	46.5
	12	131.6	ND	ND	6.0	10.7	2.7	151.0
	72	251.9	ND	ND	ND	16.8	3.8	272.2
	120	193.2	ND	ND	ND	10.2	4.1	207.3

ND: 検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、単回経口投与、高用量

		器官・組織中濃度 ([propenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )						
投与量		500 mg/kg						
性		雌						
組織	投与後時間/代謝物	ピリダリル	HPHM	S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> C OOH	高極性	その他	未抽出	合計
肝臓	6	204.3	ND	36.0	12.6	52.8	16.5	322.5
	12	265.3	ND	68.2	15.6	13.8	32.4	395.3
	72	ND	ND	35.4	16.5	ND	48.2	100.1
	120	1.6	ND	11.9	4.7	ND	20.7	38.9
腎臓	6	34.7	ND	12.2	8.0	21.9	14.0	90.7
	12	46.2	ND	6.0	32.5	ND	31.8	116.5
	72	14.4	ND	4.0	14.9	ND	45.2	78.4
	120	13.5	ND	ND	8.6	ND	21.5	43.6
肺	6	43.8	ND	ND	18.3	3.4	3.3	68.8
	12	181.9	ND	ND	10.8	ND	12.1	204.8
	72	22.7	ND	ND	4.2	2.3	14.0	43.2
	120	9.9	ND	ND	1.8	ND	5.8	17.6
全血	6	3.4	ND	1.0	1.2	1.9	1.5	9.1
	12	2.6	ND	1.3	4.5	ND	5.5	13.8
	72	ND	ND	ND	ND	1.5	11.8	13.2
	120	ND	ND	ND	1.8	ND	5.5	5.5
脂肪	6	34.6	ND	ND	ND	33.6	0.8	69.0
	12	176.5	ND	ND	ND	13.8	1.5	191.6
	72	297.3	ND	ND	ND	13.2	2.8	313.9
	120	263.9	ND	ND	ND	8.3	3.6	275.8

推定代謝経路図：

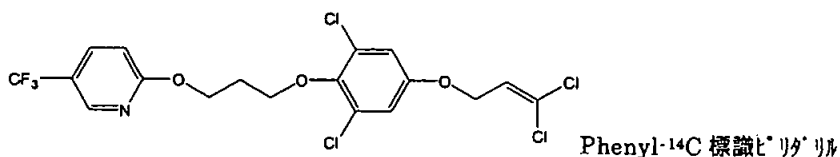


(4) ピリダリルのラットにおける胆汁排泄

(資料 I - 4)

試験機関 PTRL West, Inc.  
PTRL East, Inc.  
報告書作成年 2002年 (GLP 対応)

供試標識化合物：



化学名： 2-(3-(2,6-dichloro-4-(3,3-dichloroprop-2-enyloxy)phenoxy)propoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine

比放射能

同位元素希釈後の  
比放射能

標識体

[Phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル

標識位置の設定理由：

非標識化合物： ピリダリル

他の化合物

S-1812-Py-OH

S-1812-DP

S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH

HPHM

DCHM

供試動物： CrI:CD®(SD)BR ラット 7 週齢

試験方法：

投与： 被験物質をコーンオイルに溶解し、投与液を調製した。ラット雄 4 匹および雌 4 匹に、

5 mg<sup>[14C]</sup>リガリル/kg 体重、約 40-80 μCi/匹の設定用量を経口挿管により投与した。

投与量設定根拠：

採取試料：

糞： 投与 24 および 48 時間後に採取し、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC で放射能を測定した。

尿、ケージ洗液および胆汁：

尿および胆汁試料は、投与 6, 12, 24 および 48 時間後に採取し、ケージ洗液は 48 時間後に採取した。尿およびケージ洗液は LSC で放射能を測定した。胆汁は、オキシダイザーで燃焼させた後、放射能を測定した。

組織： 投与 2 日後に屠殺し、摘出した胃腸管内容物、肝臓、腎臓および残体は、燃焼させた後、LSC で放射能を測定した。

代謝物の分析：

糞抽出物（アセトンおよびメタノール/水（酸性）(9:1,v:v)で抽出後に分析）、胆汁（酵素加水分解前および後に分析）および肝臓抽出物について、高速液体クロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィー分析を行った。投与量の 1 %を超える代謝物は全て、同定と定量を行った。

結果：

排泄バランス

雄ラットの排泄物/組織中の平均放射能量（投与量に対する%）

試料	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	計
糞	---	---	54.6	20.9	75.5
尿	0.1	0.1	0.4	0.2	0.8
ケージ洗液	---	---	---	0.9	0.9
胆汁	2.6	2.1	2.0	1.5	8.2
胃腸管内容物	---	---	---	3.2	3.2
肝臓	---	---	---	0.3	0.3
腎臓	---	---	---	0.0	0.0
残屍体	---	---	---	5.2	5.2
雄平均回収率：					94.1 %

\* 申請者註：ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 4-1)の結果、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 5.56 mg/kg/day, 雌 6.45 mg/kg/day) であり、1000 ppm (雄 56 mg/kg/day, 雌 64 mg/kg/day) 以上の投与群において雌雄の体重及び体重増加量の減少、摂餌量の減少、雌の肝臓の相対重量の増加、肝臓、肺（雌雄）及び卵巣（雌のみ）の病理組織学的変化が認められた。

雌ラットの排泄物/組織中の平均放射能量 (投与量に対する%)

試料	6時間	12時間	24時間	48時間	計
糞	---	---	48.7	6.1	54.8
尿	NS	0.2	0.3	0.0	0.5
ケージ洗液	---	---	---	1.3	1.3
胆汁	2.6	2.0	1.8	1.5	7.9
胃腸管内容物	---	---	---	17.5	17.5
肝臓	---	---	---	0.5	0.5
腎臓	---	---	---	0.0	0.0
残屍体	---	---	---	10.5	10.5
雌平均回収率:					93.0%

(---) = この時点では試料を採取しなかった。

NS = 試料が入手できなかった。

雄および雌ラットからの放射能の平均回収率は、それぞれ94.1%および93.0%であった。雌雄共に、投与量の大部分が48時間以内に糞中に排泄された。尿中(ケージ洗液を含む)への排泄は、2%以下であり、胆汁中へは、総量で約8%が排泄された。

糞および肝臓からの放射能の抽出および回収:

糞中から回収された放射能の大部分(回収放射能の89.5-106.3%)は、アセトンで抽出され、さらに、メタノール/水(酸性)で回収放射能の6%以下が抽出された。抽出後に残存した放射能は、5%以下であった。

肝臓からも、放射能の大部分がアセトンで抽出された。

糞抽出物中代謝物の分析:

糞中からアセトンで抽出された放射能の成分には、ピリダリルのみが検出された。メタノール/水(酸性)抽出液においては痕跡量のピリダリルおよびS-1812-DPが検出された。

性/代謝物	投与量に対する割合 (%)		
	ピリダリル	その他	合計
雄	70.2	7.3	77.5
雌	51.0	4.2	55.2

尿中代謝物の分析:

尿中には、投与量の0.5%を超える放射能成分はなかった。ピリダリルは検出されな



かった。

胆汁中代謝物の分析：

胆汁中には、S-1812-DP および極性代謝物が認められた。極性代謝物を酵素処理した結果、S-1812-DP のグルクロン酸抱合体が含まれることが明らかになった。ピリダリルは検出されなかった。

投与後 48 時間目までの胆汁中代謝物

代謝物	胆汁中代謝物 (投与量に対する%)	
	雄	雌
S-1812-DP	0.6	0.0
S-1812-DP glucuronide	6.8	7.9
その他	0.8	0.0
総計	8.2	7.9

肝臓中代謝物の分析：

肝臓のアセトン抽出物からは、S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH が検出された。

代謝経路：

ピリダリルの主要代謝経路は、[phenyl-<sup>14</sup>C] 標識体から S-1812-DP を生成する、ジクロプロベニル基の開裂であった。この代謝物はさらにグルクロン酸抱合体となり、胆汁中に認められた。また、肝臓中に少量の S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH が検出された。

ピリダリルの吸収率：

ピリダリルは高脂溶性で、胆汁排泄試験においては胆汁を導出しているために胆汁を導出していないラットに比べ吸収率が極端に低くなっている。正確な吸収率が算出できないので、一般代謝試験の結果を引用して、次ページの計算式で吸収率を求めた\*1。高用量 (500mg/kg) における吸収率も同様に以下のように算出した\*2。

\*1 申請者註：一般代謝試験の糞中ピリダリル量は資料 I-1 の抄録の第 7 ページ目の表に記載された数値を用いた。ピリダリルは尿および胆汁中には排泄されないため、一般代謝試験における糞中ピリダリルを未吸収ピリダリルとし、それ以外のピリダリルは吸収されたものとみなした。過大評価をさけるため、ピリダリルの腸管内分解を考慮した B/C を乗じた。B/C (77.5/70.2 および 55.2/51.0) の数値は本資料 I-4 の第 3 ページ目の糞中代謝物の表に記載された数値を用いた。

\*2 申請者註：申請者が計算した。

吸収率 = 投与量 (100%) - 糞通り排泄量 (A × B / C) (%)

A: 一般代謝試験の糞中ピリダリル量 (投与量に対する%)

B: 胆汁排泄試験における糞中排泄総放射能の割合 (%)

C: 胆汁排泄試験における糞中のピリダリルの割合 (%)

	性	A	B	C	経口吸収率
低用量	雄	31.7%	77.5%	70.5%	65.1%
	雌	31.0%	55.2%	51.0%	66.5%
高用量	雄	51.5%	77.5%	70.5%	43.4%
	雌	49.8%	55.2%	51.0%	46.2%

上記の通り、ピリダリルの吸収率は、低用量で 65.1% (雄) および 66.5% (雌) であり、高用量で 43.4% (雄) および 46.2% (雌) であった。

推定代謝経路図:

(5) ピリダリルのラットにおける代謝 (14 日間反復経口投与)

(資料 I - 5)

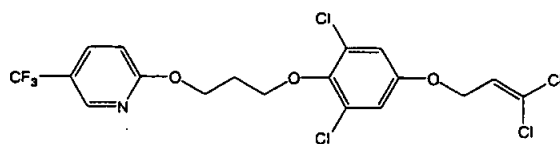
試験機関 住友化学工業株式会社

生物環境科学研究所

報告書作成年 2001 年 (GLP 対応)

供試標識化合物 :

構造式 :



Phenyl-<sup>14</sup>C 標識ピリダリル

化学名 : 2-[3-[2,6-dichloro-4-[(3,3-dichloro-2-propenyl)oxy]phenoxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine

同位体希釈後の比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 :

標準化合物 :

非標識ピリダリル

S-1812-DP

S-1812-Py-OH

S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH

HPHM

供試動物 : Crj:CD (SD)ラット 7 週齢

試験方法 :

投与 : [dichlorophenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルを同位体希釈して、比放射能を 20.2 dpm/ng に調製した。

この標識体調製品をコーンオイルに溶解し、投与液を調製した。この投与液を、5 mg/5 ml コーンオイル/kg 体重の用量で、胃ゾンデを装着した注射筒を用いてラットに 1 日 1 回 14 日間連続経口投与した。

投与量設定根拠：

試験構成：

群名	投与日数	屠殺日 (最終投与 後日数)	1日当たりの 平均投与量 (mg/kg)	動物数	分析項目
A	1	1	5	雄3匹、雌3匹	<sup>14</sup> C-組織分布
B	6	6	5	雄3匹、雌3匹	<sup>14</sup> C-組織分布
C	10	10	5	雄3匹、雌3匹	<sup>14</sup> C-組織分布
D	14	14(1)	5	雄3匹、雌3匹	<sup>14</sup> C-組織分布、 組織中の代謝物 分析
E	14	17(4)	5	雄3匹、雌3匹	<sup>14</sup> C-組織分布
F	14	20(7)	5	雄3匹、雌3匹	<sup>14</sup> C-組織分布
G	14	27(14)	5	雄3匹、雌3匹	<sup>14</sup> C-組織分布、 <sup>14</sup> C-排泄、糞およ び尿中の代謝物 分析

採取試料：

糞および尿： 投与後17日目までは毎日、その後(19日目から27日目)は2日に1回、採取した。採取後、ケージを水で洗った(ケージ洗液)。尿およびケージ洗液は、LSCで放射能を測定した。糞は、オキシダイザーで燃焼させた後、LSCで放射能を測定した。ケージ洗液試料中の放射能は、尿排泄の一部に含めた。

血液： 屠殺日に、ラットをエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血致死させた。血液は、血漿と赤血球に分離し、全血、血漿および赤血球の放射能を、オキシダイザーで燃焼させた後にLSCで測定した。

組織： 以下の組織を採取し、オキシダイザーで燃焼させた後にLSCで放射能を測定した。  
副腎、脳、脂肪、被毛および皮膚、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮

- \* 申請者註：ラットにおける90日間亜急性経口毒性試験の結果、無毒性量は雌雄とも100 ppm (雄5.56 mg/kg/day, 雌6.45 mg/kg/day)であり、1000 ppm (雄56 mg/kg/day, 雌64 mg/kg/day)以上の投与群において雌雄の体重及び体重増加量の減少、摂餌量の減少、雌の肝臓の相対重量の増加、肝臓、肺(雌雄)及び卵巣(雌のみ)の病理組織学的変化が認められた。

代謝物の分析：

糞および組織はアセトンおよびメタノール/水 (9/1) で抽出し、尿とともに薄層クロマトグラフィー分析を行った。また、糞抽出物は薄層クロマトグラフィーに供し、代謝物の分離および同定を行った。

結果：

<sup>14</sup>C の排泄 (27 日間) および組織中 <sup>14</sup>C 残留量

	総投与量に対する割合 (%)	
	雄	雌
糞	91.5	94.5
尿	4.4	2.0
組織	3.2	2.6
合計	99.1	99.1

雌雄ともに殆どの <sup>14</sup>C は糞中に排泄され、27 日間の総 <sup>14</sup>C 排泄量は、投与量の約 96-97 % に達した。

投与後 27 日目の血液および組織中に認められた <sup>14</sup>C 量の合計は、投与量の 2.6-3.2 % となり、排泄物、血液および組織の <sup>14</sup>C 回収率は、投与量の約 99 % であった。

脂肪組織および他の組織中 <sup>14</sup>C

	分布	最高濃度 (ppm)	蓄積率 (14 日目 / 1 日目)	生物学的半減期 (日)
白色脂肪組織	14 日間の投与で飽和せず	38.37-43.11	17-23	10-15
褐色脂肪組織	6-10 日で飽和	38.88-57.50	5-11	2-3 (α相) 7-14 (β相)
他の組織	6-10 日で飽和	≤5.60	一般に 3-6	1-5 (α相) 4-24 (β相)

血中および組織中の <sup>14</sup>C 濃度は、白色脂肪 (腎周囲および精巣周囲の脂肪組織) を除き、6 または 10 日目までに一定に達し、蓄積率は比較的低かったが、白色脂肪組織中の <sup>14</sup>C 濃度は、14 日目まで定常状態に達することはなく、比較的高い蓄積率であった。脂肪組織 (褐色および白色) の最高濃度は 38.37-57.50 ppm を示したが、他の組織中の <sup>14</sup>C 濃度は比較的 low かった。白色脂肪組織以外の組織中 <sup>14</sup>C 濃度は二相性で迅速に減少し (皮膚、胸腺および子宮を除く)、生物学的半減期は 1-5 日および 4-24 日であった。白色組織中の <sup>14</sup>C 濃度は投与終了後、比較的ゆっくりと減少した。

[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、反復経口投与、低用量

	器官・組織中濃度 ([phenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )						
投与量	5 mg/kg						
性	雄						
時間, day	1	6	10	14	17	20	27
最終投与後日数, day	反復投与中			1	4	7	14
血漿	0.03	0.15	0.09	0.13	0.04	0.02	<0.01
全血液	0.02	0.09	0.06	0.10	0.03	0.01	<0.01
赤血球	<0.01	0.04	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
副腎	0.26	0.90	1.65	1.55	1.23	0.66	0.38
脳	0.03	0.07	0.09	0.11	0.02	0.02	0.01
心臓	0.05	0.26	0.31	0.43	0.11	0.15	0.04
肺	0.12	0.42	0.85	0.70	0.30	0.13	0.09
筋肉	0.04	0.16	0.23	0.26	0.14	0.10	0.07
卵巣	---	---	---	---	---	---	---
脾臓	0.03	0.14	0.23	0.24	0.09	0.09	0.04
精巣	0.04	0.11	0.12	0.12	0.05	0.07	0.03
胸腺	0.09	0.37	1.38	1.42	0.20	0.99	0.18
甲状腺	0.60	2.02	3.32	3.76	0.79	0.95	0.32
子宮	---	---	---	---	---	---	---
脂肪 (褐色脂肪)	5.42	42.21	51.77	57.50	24.58	10.06	5.08
脂肪 (腎臓周囲)	1.87	23.35	42.06	43.11	37.87	30.17	19.45
脂肪 (精巣周囲)	1.73	19.30	31.58	40.12	34.44	29.39	21.56
毛・皮膚	0.38	2.61	5.95	4.23	3.12	3.09	1.59
肝臓	1.12	4.32	4.35	5.60	1.35	0.77	0.25
腎臓	0.25	1.33	1.07	1.34	0.43	0.47	0.21

		器官・組織中濃度 ([phenyl- <sup>14</sup> C]ピリタリル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$ )					
投与量	5 mg/kg						
性	雌						
時間, day	1	6	10	14	17	20	27
最終投与後日数, day	反復投与中	1	4	7	14		
血漿	0.05	0.10	0.18	0.16	0.03	0.01	<0.01
全血液	0.03	0.07	0.12	0.11	0.02	<0.01	<0.01
赤血球	<0.01	0.02	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
副腎	0.33	1.77	1.89	2.00	1.05	0.63	0.41
脳	0.02	0.05	0.07	0.07	0.02	<0.01	<0.01
心臓	0.07	0.23	0.25	0.30	0.11	0.08	0.04
肺	0.09	0.39	0.38	0.74	0.41	0.11	0.05
筋肉	0.04	0.17	0.17	0.26	0.13	0.10	0.05
卵巣	0.51	1.13	1.48	1.42	0.84	0.56	0.62
脾臓	0.04	0.13	0.15	0.18	0.09	0.06	0.04
精巣	---	---	---	---	---	---	---
胸腺	0.08	0.30	0.25	0.39	0.34	0.21	0.06
甲状腺	0.40	1.13	1.92	1.83	1.28	0.71	0.26
子宮	0.03	0.12	0.14	0.13	0.05	0.08	0.05
脂肪 (褐色脂肪)	7.00	38.88	31.94	33.70	20.07	6.87	4.80
脂肪 (腎臓周囲)	1.96	16.92	26.69	32.36	38.37	25.88	19.89
脂肪 (精巣周囲)	---	---	---	---	---	---	---
毛・皮膚	0.31	1.95	2.48	2.68	3.48	3.24	1.07
肝臓	1.02	2.71	3.91	3.74	0.91	0.51	0.24
腎臓	0.19	0.56	0.80	0.90	0.31	0.27	0.14

主要な組織における生物学的半減期 ( $\beta$ 相)

	生物学的半減期 (日)	
	雄	雌
副腎	9 (20-27)	7 (17-27)
肺	13 (20-27)	6 (20-27)
血漿	2 (14-20)	2 (14-20)
脂肪 (腎臓周囲)	10 (17-27)	11 (17-27)
脂肪 (精巣周囲)	15 (17-27)	-
肝臓	4 (17-27)	5 (17-27)
腎臓	10 (17-27)	9 (17-27)

( ) 内は計算に用いた期間 (初回投与後日数) を示す。

血漿の 27 日目の値は検出限界未満のため、計算に用いることができなかった。

単回投与・反復投与比較\* (単位:ピリダリル換算濃度  $\mu\text{g eq./g}$ )

試験	単回投与 (資料 I-3, 5mg/kg)				反復投与 (5mg/kg/day, 14 回投与後)			
	雄		雌		雄		雌	
最終投与後日数	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
血漿	0.05	0.00	0.11	0.00	0.13	0.02	0.16	0.01
全血液	0.04	0.00	0.08	0.00	0.10	0.01	0.11	<0.01
赤血球	0.02	0.00	0.04	0.00	0.03	<0.01	0.04	<0.01
副腎	4.04	0.28	2.33	0.33	1.55	0.66	2.00	0.63
脳	0.04	0.00	0.04	0.00	0.11	0.02	0.07	<0.01
脂肪	4.01	0.87	2.60	0.81	43.11	30.17	32.36	25.88
心臓	0.11	0.01	0.16	0.01	0.43	0.15	0.30	0.08
腎臓	0.58	0.04	0.63	0.08	1.34	0.47	0.90	0.27
肝臓	0.99	0.04	2.32	0.04	5.60	0.77	3.74	0.51
肺	0.16	0.04	0.41	0.03	0.70	0.13	0.74	0.11
筋肉	0.20	0.04	0.15	0.03	0.26	0.10	0.26	0.10
卵巣	---	---	1.13	0.29	---	---	1.42	0.56
毛・皮膚	0.96	0.22	0.84	0.19	4.23	3.09	2.68	3.24
脾臓	0.07	0.01	0.10	0.01	0.24	0.09	0.18	0.06
精巣	0.04	0.01	---	---	0.12	0.07	---	---
胸腺	0.57	0.05	0.25	0.03	1.42	0.99	0.39	0.21
甲状腺	1.04	0.10	1.03	0.07	3.76	0.95	1.83	0.71
子宮	---	---	0.24	0.07	---	---	0.13	0.08

反復投与により投与後 1 日目の脂肪中濃度が単回投与の約 10 倍となり、脂肪への蓄積が認められた。その他の組織では 1~6 倍であった。他の組織では 6~10 日目までに一定濃度となり、投与を続けても蓄積性は認められなかった。投与後 7 日目の組織中濃度の投与後 1 日目に対する比率は、脂肪を含めてほとんどの組織で反復投与の方が高かった。これは、反復投与によって脂肪に蓄積されたピリダリルが全身に分布したためと考えられた。

代謝物の定量:

\*申請者注: 単回投与の数値は別試験 (資料 I-3) で求めた数値を用いた。本比較表は申請者が作成した。



糞および尿： S-1812-DP が主要代謝物として検出され、投与量の約 6-10 % を占めた。他の代謝物として、S-1812-Py-OH、HPHM および S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH が認められたが、投与量の 1 % 以下であった。未変化のピリダリルの排泄は 0-3 日目の方が 11-14 日目よりも多く、それぞれ投与量の約 7-8 % および約 5-6 % を占めた。雌雄間で、代謝物の分布に差は認められなかった。

血液および組織： 腎周囲の脂肪および肺の <sup>14</sup>C の大部分は、ピリダリルで、それぞれの総放射能残留量の 90 % および 60 % 以上をしめたが、全血、腎臓および肝臓の主要な代謝物は、S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH であった。雌雄間で、代謝物の分布に差は認められなかった。

○ 代謝経路： 主要な代謝反応は、以下の通りであった。

- 1) プロベニル側鎖の開裂による S-1812-DP の生成
- 2) プロベニル側鎖の酸化による S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH の生成
- 3) ピリジン環の水酸化による S-1812-Py-OH の生成
- 4) ピリジンおよびトリメチレン鎖の間のエーテル結合の開裂による HPHM の生成

○ 推定代謝経路図：

(6) ピリダリルの泌乳期ヤギにおける代謝

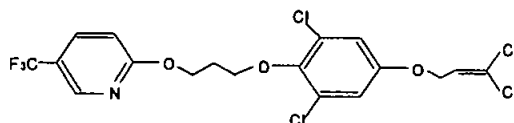
(資料 I-6)

試験機関           Ricerca, LLC  
 (旧社名 Ricerca, Inc.)  
 報告書作成年       2002年 [GLP 対応]

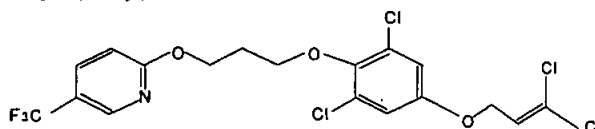
試験目的：ピリダリルを投与した動物のミルクおよび肉中の代謝物を同定する目的で本試験を実施した。

供試標識化合物：

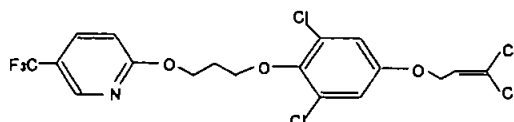
構造式： [Phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル



[Pyridyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル



[Propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル



化学名： 2-[3-[2,6-dichloro-4-[(3,3-dichloro-2-propenyl)oxy]phenoxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine

比放射能および放射化学純度

標識体	比放射能	放射化学純度
[Phenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル		
[Pyridyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル		
[Propenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル		

標準化合物：

非標識ピリダリル

S-1812-Py-OH：

S-1812-DP-Py-OH :

S-1812-DP :

S-1812-グルコース :

S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH :

S-1812-Ph-OH :

S-1812-DP-Ph-OH :

S-1812-DP-Me :

S-1812-DHQ :

DCHM :

HPHM :

HPDP :

S-1812-PYP :

TPPA :

HPDO :

HTFP :

3,3-dichloro-2-propenal

3,3-dichloro-2-propenol

3,3-dichloro-2-propenoic acid

供試動物： 泌乳期ヤギ (*Capra hircus*, 系: *LaMancha*) 約1~3歳

試験方法：

投与： [Phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル、[Propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルおよび[Pyridyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルに非標識ピリダリルを加えて希釈を行い、比放射能を約140,000 dpm/μgに調整した。これらの標識体調整品をゼラチンカプセルに入れ、1回分の用量(8.92~10.0 mg/カプセル)を含むように調製した。各標識体につきヤギ1頭ずつに、1日2回、連続4+1/2日間投与した。各用量は、摂餌量に対し5 ppm相当とし、1日の総投与量は約10 ppmとした。

採取試料：

乳汁、尿、糞およびスタンション洗液：

尿、糞および飼育に用いたスタンションの洗液は1日1回、乳汁は1日2回、毎日採取し、LSCで放射能を測定した。

組織： 最終投与6時間後に屠殺を行い、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓および血液試料を採取し、LSCで放射能を測定した。筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓および糞試料は、ホモジナイズし、オキシダイザーで燃焼させた後に、放射能測定を行った。

代謝物の分析：

乳汁は、エタノールおよびヘキサンで抽出を行い、組織および糞試料は、アセトンまたはヘキサン、およびメタノール/水(6:4, v:v)で抽出した。組織および糞の抽出物および尿中の代謝物について、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分離、精製し、質量スペクトル分析または、HPLCおよび薄層クロマトグラフィー(TLC)による標準品とのコクロマトグラフィーにより、同定を行った。抱合体または高極性画分については、酵素加水分解(スルファターゼおよびグルクロニダーゼ)および酸または塩基による加水分解を行い、遊離代謝物の同定を行った。また、グルコースやアミノ酸については誘導体への変換、抽出後の固体については酸/塩基加水分解、水酸化ナトリウムによる鹸化または酵素反応(コラゲナーゼまたはエラスターゼ)などの手法も用いて分析した。

結果：

排泄バランス

試料	投与量に対する割合 (%)		
	[PH- <sup>14</sup> C]ピリダリル	[PY- <sup>14</sup> C]ピリダリル	[PRO- <sup>14</sup> C]ピリダリル
乳汁	0.77	0.48	6.21
組織	0.65	0.89	4.27
尿	0.86	2.39	8.64
糞	68.55	71.09	37.55
スタンション洗液	0.10	0.05	0.25
消化管(内容物を含む)	18.80	17.43	14.90
総回収率	89.73	92.33	71.82

[<sup>14</sup>C]ピリダリルを投与したヤギからの放射能の回収率は、約72~92%であった。全投与量の約46~73%が、糞および尿中から回収され、約15~19%が消化管内容物から回収された。乳汁および組織中の<sup>14</sup>C残留量は、[PH-<sup>14</sup>C]および[PY-<sup>14</sup>C]

ピリダリル投与ヤギでは2%未満であったが、[PRO-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギでは、約10%であった。

乳汁中放射能残留量 (TRR)

試料	[PH- <sup>14</sup> C]ピリダリル (ppm)	[PY- <sup>14</sup> C]ピリダリル (ppm)	[PRO- <sup>14</sup> C]ピリダリル (ppm)
投与前	nd <sup>1)</sup>	nd	nd
1日目	0.085	0.040	0.627
2日目	0.107	0.072	1.105
3日目	0.118	0.083	1.265
4日目	0.122	0.077	1.258
5日目	0.102	0.099	1.064

1) 検出限界以下

組織中放射能残留量 (TRR)

試料	[PH- <sup>14</sup> C]ピリダリル (ppm)	[PY- <sup>14</sup> C]ピリダリル (ppm)	[PRO- <sup>14</sup> C]ピリダリル (ppm)
肝臓	0.157	0.172	1.444
腎臓	0.038	0.073	1.496
脂肪	0.164	0.387	0.375
筋肉	0.016	0.015	0.094
心臓	0.050	0.048	0.227
血液	0.009	0.015	0.177

[PH-<sup>14</sup>C]および[PY-<sup>14</sup>C]ピリダリルを投与したヤギの乳汁および組織中の残留放射能量は極めて低かったが、[PRO-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギの乳汁および組織においては比較的高かった。

乳汁および組織より抽出された放射能残留量

	[PH- <sup>14</sup> C]ピリダリル		[PY- <sup>14</sup> C]ピリダリル		[PRO- <sup>14</sup> C]ピリダリル	
	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR
乳汁	0.118	100.0	0.078	98.7	1.059	86.2
肝臓	0.148	87.0	0.126	72.2	0.744	49.9
腎臓	0.038	92.6	0.075	96.6	0.903	60.0
筋肉	0.014	82.4	0.012	85.2	0.068	68.7
脂肪	0.168	97.6	0.400	96.8	0.311	83.8

乳汁の抽出溶媒は、80%エタノールおよびヘキサンであり、肝臓および腎臓の抽出溶媒はアセトンおよび60%メタノールであり、筋肉および脂肪の抽出溶媒はヘキサンおよび60%メタノールであった。[PH-<sup>14</sup>C]および[PY-<sup>14</sup>C]ピリダリルを投与したヤギの乳汁および組織からは、放射能残留量（TRR）の大部分が抽出されたが、[PRO-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギの乳汁および組織から抽出された放射能は比較的低く、TRRの49.9～86.2%の範囲であった。

乳汁および組織中のピリダリル

	[PH- <sup>14</sup> C]ピリダリル		[PY- <sup>14</sup> C]ピリダリル		[PRO- <sup>14</sup> C]ピリダリル	
	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR
乳汁	0.096	81.0	0.071	90.1	0.135	11.0
肝臓	0.043	25.0	0.028	15.8	0.126	8.5
腎臓	0.008	21.3	0.009	11.3	0.028	1.9
筋肉	0.010	60.4	0.012	78.7	0.021	21.7
脂肪	0.146	85.0	0.367	88.9	0.197	53.2

ピリダリルが脂肪および乳汁中の主要残留物であり、筋肉、肝臓および腎臓中にも認められた。

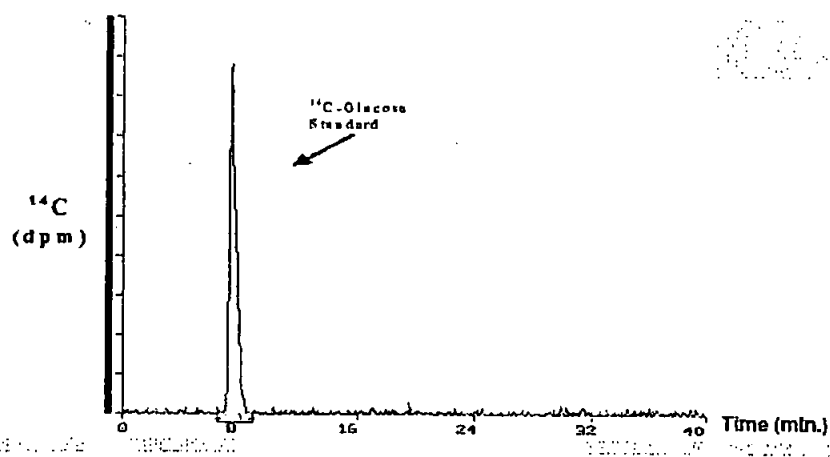
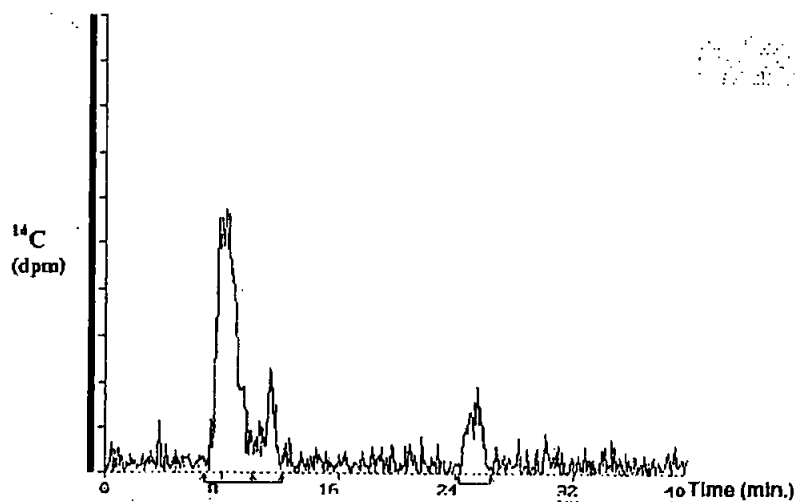
乳汁および組織中の代謝物の分析

[PH-<sup>14</sup>C]ピリダリルおよび[PY-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギの乳汁および組織中の主要代謝物は、S-1812-DP および S-1812-DP の硫酸およびグルクロン酸抱合体であった。乳汁、肝臓および腎臓における S-1812-DP（遊離および抱合体）の濃度は、0.004～0.011ppm、0.056～0.075ppm および 0.020～0.039ppm であり、筋肉および脂肪中濃度は、<0.007ppm であった。乳汁、肝臓または腎臓中の少量代謝物として、DCHM、S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH、HTFP および分子量が 575 の未知代謝物が検出された。

乳汁および組織中の高極性画分の分析

	[PH- <sup>14</sup> C]ピリダリル		[PY- <sup>14</sup> C]ピリダリル		[PRO- <sup>14</sup> C]ピリダリル	
	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR
乳汁	0.001	0.5	0.000	0.0	0.710	57.8
肝臓	0.001	0.4	0.000	0.1	0.511	34.3
腎臓	0.000	0.0	0.000	0.0	0.114	7.6
筋肉	0.000	0.0	0.000	0.0	0.035	35.4
脂肪	0.000	0.0	0.000	0.0	0.000	0.0

[PRO-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギの乳汁、肝臓、腎臓および筋肉中において、メタノールまたはエタノール水溶液で抽出された放射能の大部分は、高極性画分に存在していたが、[PH-<sup>14</sup>C]または[PY-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギの試料では、高極性画分に存在する放射能は非常に少量であった。[PRO-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギの乳汁、肝臓および腎臓のメタノールまたはエタノール水溶液抽出物中の高極性画分の酸加水分解物、およびそのアセチル化またはPITC（フェニルイソチオシアネート）誘導体化試料を調製し、これらの試料のHPLCクロマトグラムとグルコース、アセチルグルコースまたはPITC誘導体化アミノ酸混合標準液のHPLCクロマトグラムを比較した（図A～C参照）。その結果、乳汁および肝臓抽出物中には放射性グルコースが、腎臓抽出物中には放射性アミノ酸が含まれることが示された。試料中の高極性画分の放射能は、乳汁中のラクトース、組織のタンパク質中のアミノ酸またはグルコース（肝臓中のグリコーゲン）に取り込まれた<sup>14</sup>Cと同定された。



図A 肝臓の60%メタノール抽出液中の高極性画分の酸加水分解物（上段）および $^{14}\text{C}$ -グルコース標準品（下段）のHPLCラジオクロマトグラム



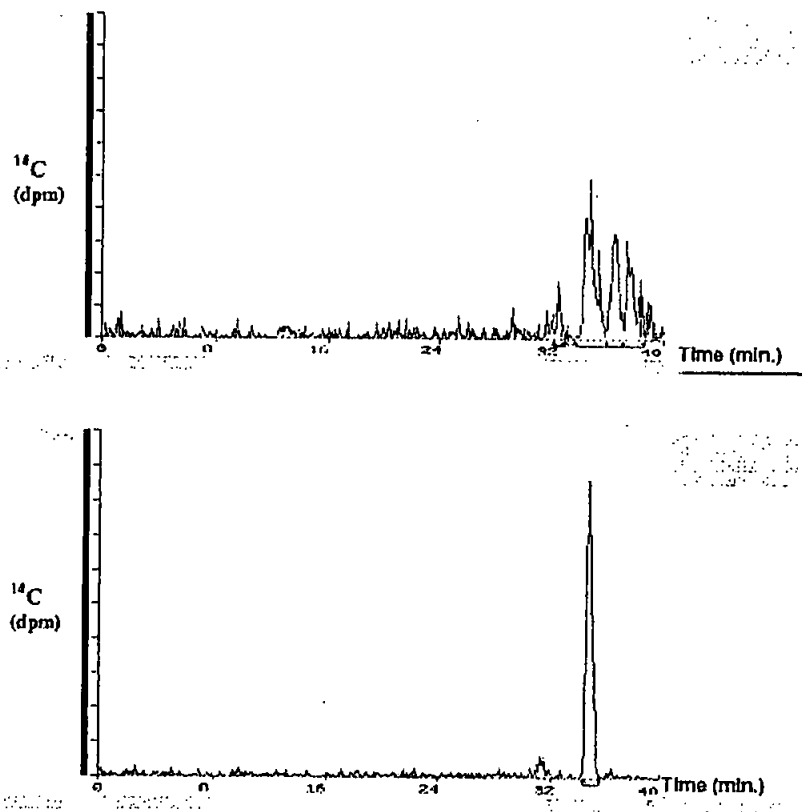


図 B 肝臓の 60%メタノール抽出液中の高極性画分の酸加水分解物のアセチル化物 (上段) および  $^{14}\text{C}$ -グルコース標準品のアセチル化物 (下段) の HPLC ラジオクロマトグラム

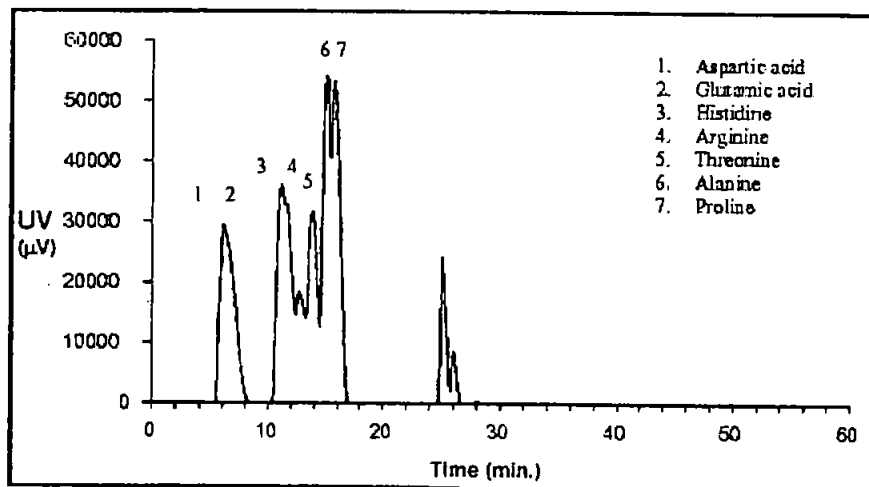
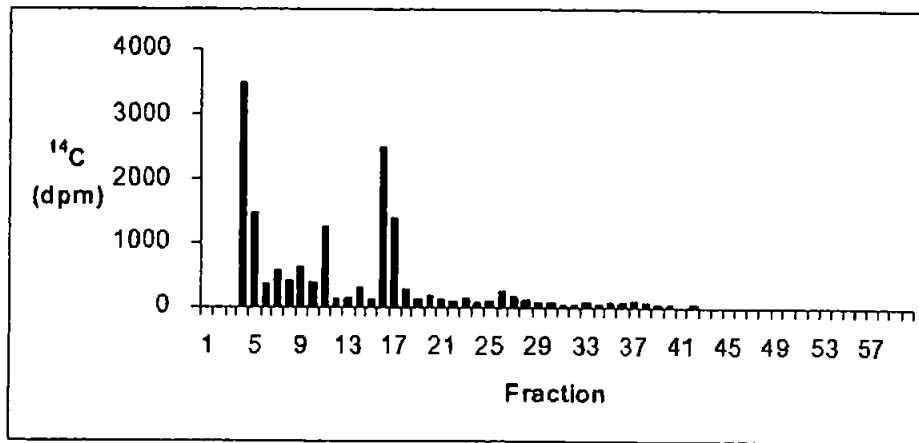


図 C 腎臓のメタノール抽出液中の高極性画分の酸加水分解物の PITC 化物 (上段) および PITC 化アミノ酸混合標準液 (下段) の HPLC クロマトグラム

### 乳汁および脂肪中非極性画分の分析

[PRO-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギの乳汁および脂肪のヘキサン抽出物中に検出された非極性画分は、TRR 中の 10%以上を占めていた。この非極性画分およびそのアルカリ加水分解処理物を、トリグリセリドおよび脂肪酸の標品と HPLC で比較したところ、ヤギの乳汁および脂肪には放射性脂肪酸が含まれることが示された(図 D および E)。非極性画分は、脂質(トリグリセリド)の脂肪酸に取り込まれた <sup>14</sup>C と同定され、[PRO-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギの肝臓中にも存在した。

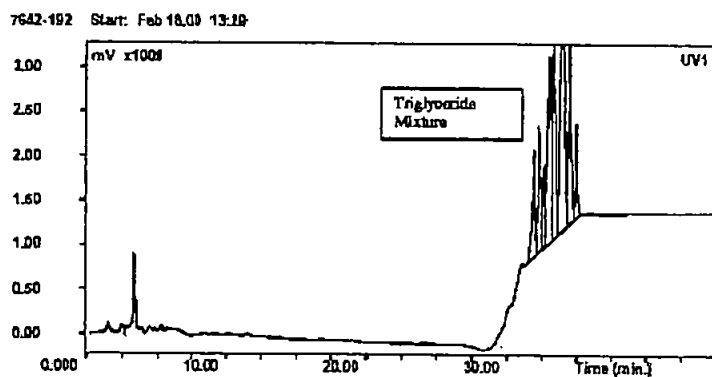
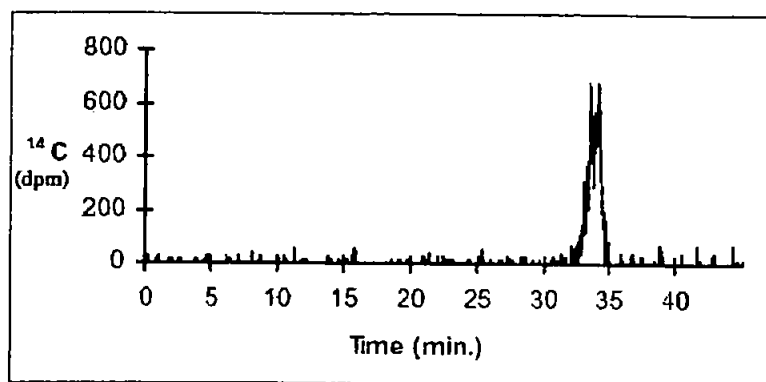


図 D 乳汁のヘキサン抽出液中の高脂溶性画分(上段)およびトリグリセリド混合標準液(下段)の HPLC クロマトグラム

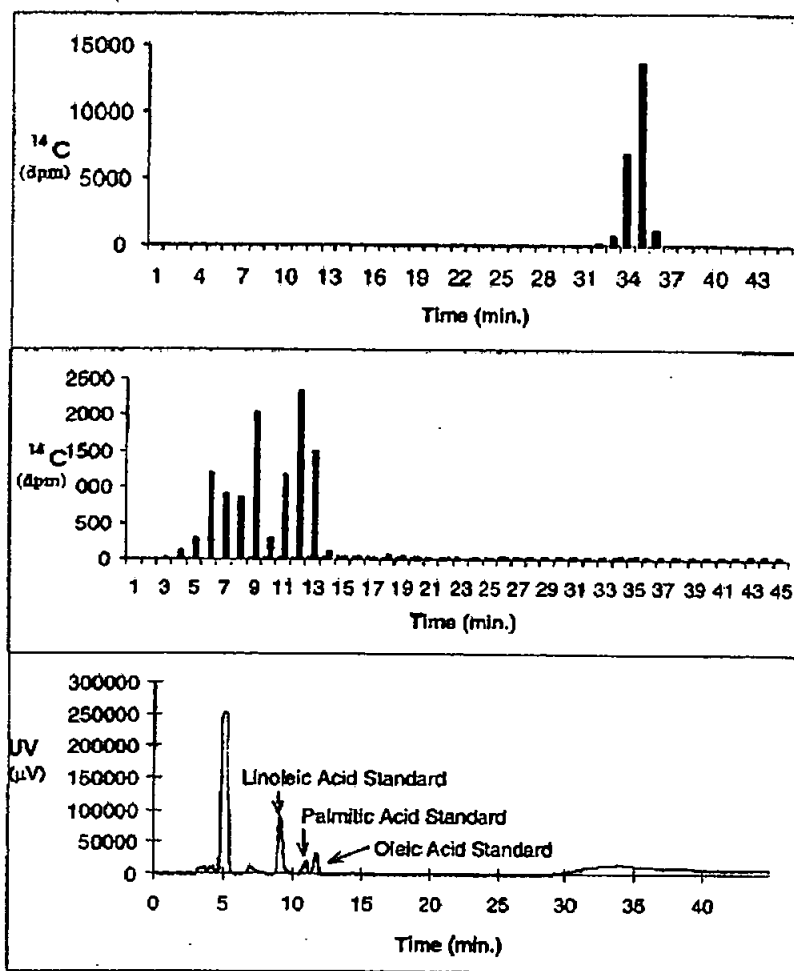


図 E 乳汁のヘキサン抽出液中の高脂溶性画分 (上段)、乳汁のヘキサン抽出液中の高脂溶性画分のアルカリ加水分解物 (中段) および脂肪酸混合標準液 (下段) の HPLC クロマトグラム

乳汁および組織中の未抽出残留物

	[PH- <sup>14</sup> C]ピリダリル		[PY- <sup>14</sup> C]ピリダリル		[PRO- <sup>14</sup> C]ピリダリル	
	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR
乳汁	0.000	0.0	0.001	1.3	0.169	13.8
肝臓	0.022	12.9	0.049	27.8	0.747	50.1
腎臓	0.003	7.3	0.003	3.4	0.602	40.0
筋肉	0.003	17.6	0.002	14.8	0.031	31.3
脂肪	0.004	2.3	0.013	3.2	0.060	16.2

乳汁および各種組織中の前述の有機溶媒で抽出されない未抽出残留物を、酵素または酸/塩基加水分解または界面活性剤による可溶化により分析した。プロテアーゼで処理すると、有機溶媒抽出残渣中の放射能の85.5%以上が抽出された。

有機溶媒抽出残渣のプロテアーゼ処理

	有機溶媒抽出残渣中放射能 (dpm)	プロテアーゼ処理後水層に抽出された放射能 (dpm)	抽出された割合 (%)
乳汁	272,735	287,400	105.4
肝臓	232,280	227,400	97.9
腎臓	307,294	291,510	94.9
筋肉	11,442	9,780	85.5

また、ヤギ乳汁の有機溶媒抽出残渣またはそのプロテアーゼ処理試料を SDS で可溶化し、GPC クロマトグラフィーで分析したところ、高分子量成分（分子量約 200 万）で構成される残渣中放射能が、プロテアーゼ処理により低分子成分（分子量約 200）へと移行することが示された（図 F）。[PRO-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギの試料においては、残留物の大部分が組織マトリックス成分への <sup>14</sup>C の取り込みによるものであり、[PH-<sup>14</sup>C]および[PY-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギの試料においては、共有結合および取り込みの両方によるものであることが示唆された。

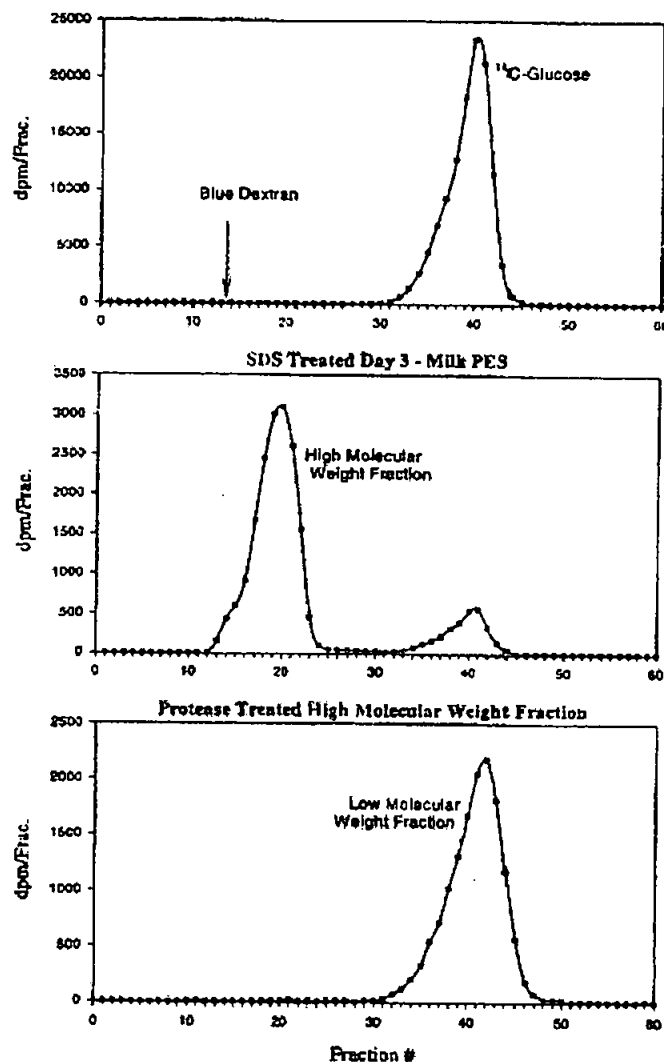


図 F <sup>14</sup>C-グルコースおよび多糖標準品 (Blue Dextran) (上段)、ヤギ乳汁の有機溶媒抽出残渣 (中段) およびそのプロテアーゼ処理試料 (下段) の SDS 可溶化物の GPC ラジオクロマトグラフィー

排泄物中の代謝物の割合

糞および尿中の主要化合物はピリダリルであった。[PH-<sup>14</sup>C]および[PY-<sup>14</sup>C]ピリダリルを投与したヤギの糞中からは、主要代謝物として S-1812-DP が同定された。[PH-<sup>14</sup>C]および[PY-<sup>14</sup>C]ピリダリルを投与したヤギの尿中の主要代謝物は、いずれも S-1812-DP (遊離および抱合体) であり、[PRO-<sup>14</sup>C]ピリダリル投与ヤギ尿

中の放射能の大部分は、高極性画分に存在した。

#### 主要な代謝反応

以下の代謝反応が認められた。これらの代謝反応はラット、ニワトリおよび植物における代謝反応と同様であった。

- 1) プロベニル基の開裂による S-1812-DP の生成および引き続きグルクロン酸および硫酸抱合
- 2) プロベニル基の酸化による S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH の生成
- 3) フェニル・アルキルエーテル結合の開裂による DCHM の生成
- 4) プロベニル基の代謝による低分子化合物の生成および生体正常成分への取り込み
- 5) フェニル・アルキルエーテルまたはピリジル・アルキルエーテル結合の開裂による S-1812-PYP、TPPA および HTFP の生成、およびピリジル基の酸化による HPDO の生成

図式 1 : 泌乳期ヤギにおける $^{14}\text{C}$ ピリダリルの予想代謝経路

C

C



## 2. 植物体内運命に関する試験

### (1) ピリダリルのハクサイにおける代謝試験

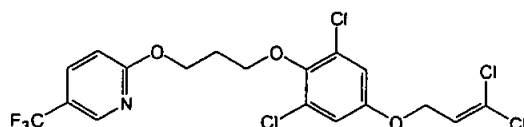
(資料Ⅱ-1)

試験機関：Ricerca

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

供試標識化合物： [phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルおよび[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル

構造式：



化学名：

2-[3-[2,6-dichloro-4-[(3,3-dichloro-2-propenyl)oxy]-phenoxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine

	[phenyl- <sup>14</sup> C]	[propenyl- <sup>14</sup> C]
--	---------------------------	-----------------------------

標識位置

放射化学的純度

比放射能

供試植物： ハクサイ (品種：Jade Pagoda 種) (温室栽培)

方法：

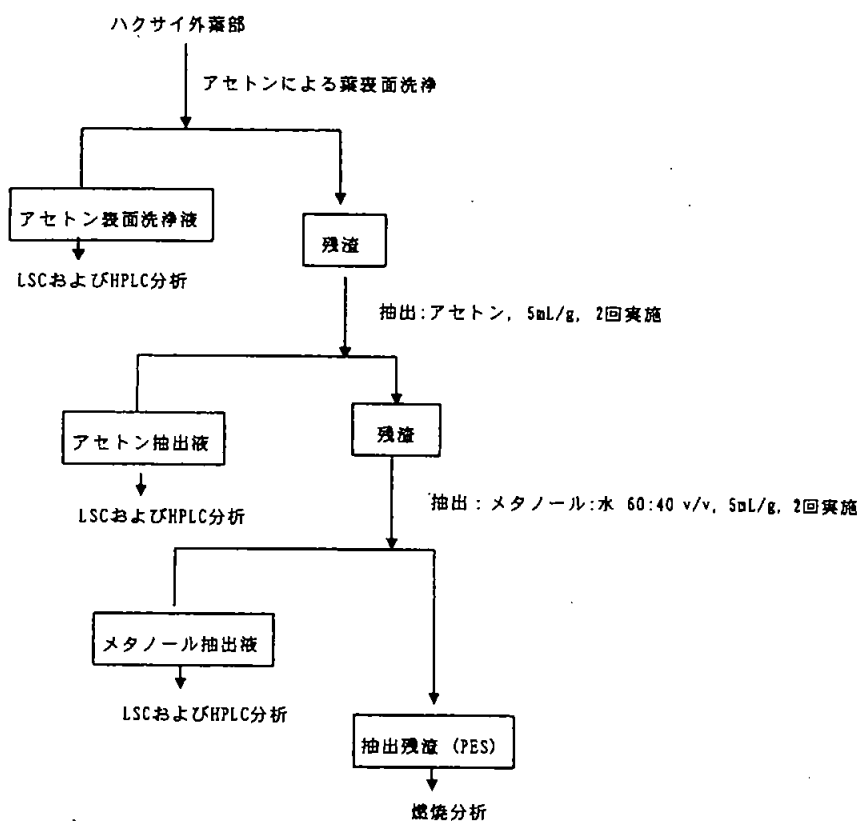
散布溶液の調製：非標識体で希釈して調製したピリダリル薬液と空製剤(WP35)およびsoycol油をあわせた混合物を脱イオン水に懸濁させて散布溶液を調製した。

処理方法：各標識体をそれぞれ4つのハクサイに1回につき224 g a.i./haの処理量(予定最大慣行施用量)で4回スプレー処理した。処理は収穫45日前(植物の高さが4-8インチの時)、31日前、17日前および3日前に実施した。

採取時期：成熟したハクサイ結球部および外葉部を被験物質の最終処理後3日目に収穫した。

分析方法： ハクサイ外葉部の代表的な抽出及び分析方法のスキームを以下に示す。

結球部においてはアセトン表面洗浄は実施せずそれ以外は外葉部と同一の方法で行った。



主要な  $^{14}\text{C}$  残留物は HPLC により単離精製し、定性・定量のために質量分析と HPLC および TLC 分析による標品とのコクロマトグラフィーに供した。

ハクサイ結球部および外葉部の抽出残渣 (PES) の一部は 1.0N HCl または 6.0N HCl により酸加水分解した。また、リグニン画分以外のすべてを溶解させるため、外葉部の PES の一部を 72% 硫酸で処理した。

結 果：

移行： ハクサイ結球部での総残留量が低いことから、散布により付着した放射能はそのまま外側の葉部に残留しほとんど内部に移行しないことが示された。

<sup>14</sup>C 分布：

結球部および外葉部の放射能量の分布

標識体	画分	結球部		外葉部	
		ppm	% TRR	ppm	% TRR
[phenyl- <sup>14</sup> C]ピリタリル	表面洗浄液	---	---	2.532	50.6
	アセトン抽出液	0.997	89.4	1.889	37.7
	60%メタノール水抽出液	0.060	5.4	0.179	3.6
	抽出画分	1.057	94.8	4.601	91.9
	未抽出画分 (PES)	0.059	5.2	0.406	8.1
	総計 (TRR)	1.116	100.0	5.007	100.0
[propenyl- <sup>14</sup> C]ピリタリル	表面洗浄液	---	---	2.234	47.4
	アセトン抽出液	2.760	87.3	1.969	41.8
	60%メタノール抽出液	0.216	6.8	0.173	3.7
	抽出画分	2.976	94.1	4.377	92.9
	未抽出画分 (PES)	0.187	5.9	0.334	7.1
	総計 (TRR)	3.163	100.0	4.711	100.0

[phenyl-<sup>14</sup>C] および [propenyl-<sup>14</sup>C] 標識体を処理したハクサイ結球部で観察された残留量レベルの違いは、散布液が結球部まで到達した量と結球部を覆う外葉部の量の違いによるものと考えられた。

抽出後の抽出残渣 (PES) を酸加水分解したところ、1.0N HCl 処理により TRR (総放射能量) の 0.4-1.7% が、また 6.0N HCl 処理により TRR の 1.5-3.0% が PES から遊離した。PES の 6.0N HCl による加水分解物には TRR の 0.5% 以下の微量成分が多数含まれていた。また外葉部の PES の 72% 硫酸溶解により TRR の約 2-3% が抽出された。

代謝： 成熟したハクサイ結球部および外葉部に存在した主要な <sup>14</sup>C 残留物はピリタリルであった。S-1812-DP は TRR の 5% を超える唯一の代謝物であり、S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH は微量代謝物としてのみ検出された。  
代謝物分布および予想代謝経路図を次頁以降に示す。

結球部におけるポリダリル残留物の分布

	[phenyl- <sup>14</sup> C]ビリダリル		[propenyl- <sup>14</sup> C]ビリダリル	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出画分	1.058	94.8	2.976	94.1
ビリダリル	0.864	77.4	2.508	79.3
S-1812-DP	0.078	7.0	-	-
S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> COOH	0.016	1.4	0.092	2.9
微量未同定代謝物*	0.030	2.8	0.094	3.0
16-30分部分	0.058	5.2	0.186	5.9
6-15分部分	-	-	0.003	0.1
極性画分	0.010	0.9	0.089	2.8
拡散した <sup>14</sup> C	0.001	0.1	0.004	0.1
未抽出画分 (PES)	0.059	5.2	0.187	5.9
総計	1.116	100.0	3.163	100.0

\* [phenyl-<sup>14</sup>C]では5種類および[propenyl-<sup>14</sup>C]では3種類の成分から成っている。

外薬部におけるポリダリル残留物の分布

	[phenyl- <sup>14</sup> C]ビリダリル		[propenyl- <sup>14</sup> C]ビリダリル	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出画分	4.601	91.9	4.377	92.9
ビリダリル	3.691	73.7	3.842	81.6
S-1812-DP	0.384	7.7	-	-
S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> COOH	0.089	1.8	0.107	2.3
微量未同定代謝物*	0.173	3.5	0.166	3.7
16-26分部分	0.229	4.6	0.131	2.8
6-16分部分	-	-	0.021	0.4
極性画分	0.029	0.6	0.109	2.3
拡散した <sup>14</sup> C	0.006	0.1	0.001	0.0
未抽出画分 (PES)	0.406	8.1	0.334	7.1
総計	5.007	100.0	4.711	100.0

\* [phenyl-<sup>14</sup>C]では6種類および[propenyl-<sup>14</sup>C]では7種類の成分から成っている。

予想代謝経路図



(2) ピリダリルのトマトにおける代謝試験

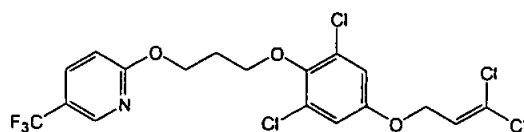
(資料Ⅱ-2)

試験機関: Ricerca

報告書作成年: 2000年 [GLP 対応]

供試標識化合物: [phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルおよび[propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル

構造式:



化学名:

2-[3-[2,6-dichloro-4-[(3,3-dichloro-2-propenyl)oxy]-phenoxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine

	[phenyl- <sup>14</sup> C]	[propenyl- <sup>14</sup> C]
標識位置		
放射化学的純度		
比放射能		

供試植物: トマト (品種: Bush Beefsteak 種) (温室栽培)

方法:

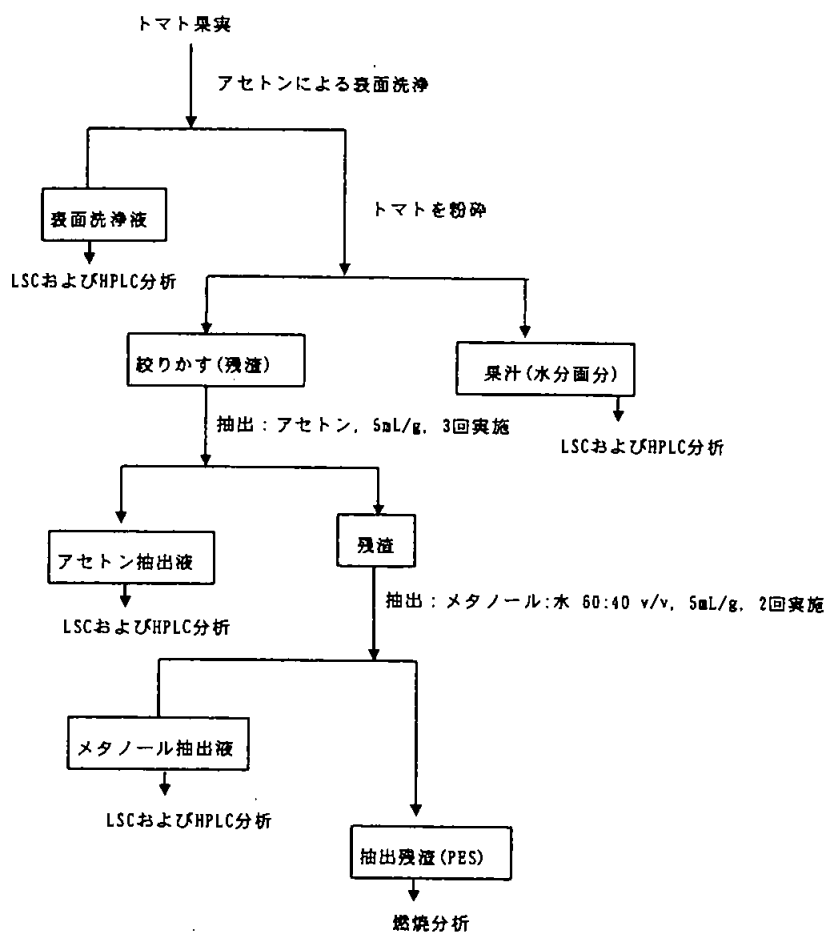
散布溶液の調製: 非標識体で希釈して調製したピリダリル薬液と空製剤(WP35)およびsoycol油をあわせた混合物を脱イオン水に懸濁させて散布溶液を調製した。

処理方法: 各標識体をそれぞれ4つの植物に1回につき224 g a.i./haの処理量(予定最大慣行施用量)で4回スプレー処理した。処理は収穫78日前(5-7葉期)、43日前、22日前および1日前に実施した。

採取時期: 成熟したトマトを被験物質の最終処理後1日目および7日目に収穫した。また葉群を最終処理後7日目に採取した。

分析方法: トマト果実試料は表面洗浄する場合と表面洗浄しない場合の2通りの方法で行った。表面洗浄した場合の果実の代表的な抽出及び

分析方法のスキームを以下に示す。表面洗浄しない場合もアセトンによる表面洗浄以外、同一の方法で行った。



主要な  $^{14}\text{C}$  残留物は HPLC により単離精製し、定性・定量のために質量分析と HPLC および TLC 分析による標品とのコクロマトグラフィーに供した。

[propenyl- $^{14}\text{C}$ ] を処理したトマト果汁の極性画分 (HPLC 保持時間 3-7 分の領域) を単離し、酸による加水分解後、加水分解物を HPLC により分析した。

結 果：

移行：トマト果実での総残留量が低いことから、放射能は散布により付着した葉群に残留し、果実への移行はほとんどないことが示された。

<sup>14</sup>C 分布： 成熟トマト果実中(表面洗浄実施)の放射能量の分布

標識体	画分	最終処理後 1 日目		最終処理後 7 日目	
		ppm'	%TRR	ppm'	%TRR
[phenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル	表面洗浄液	0.028	45.3	0.023	40.3
	絞りかす(固体)	0.032	51.6	0.031	55.9
	果汁(水分)	0.002	3.1	0.002	3.9
	総計(TRR)	0.062	100.0	0.056	100.0
[propenyl- <sup>14</sup> C]ピリダリル	表面洗浄液	0.042	44.7	0.042	31.0
	絞りかす(固体)	0.043	45.2	0.068	49.9
	果汁(水分)	0.010	10.1	0.026	19.2
	総計(TRR)	0.095	100.0	0.135	100.0

\* ppm 値はトマト果実の新鮮重量を基に算出

表面洗浄しなかった場合の TRR(総放射能量)は 0.085-0.172 ppm であり、表面洗浄した場合に比べて若干高い値を示したが、これはトマト果実に付着した散布液量の差によるものと考えられた。

燃焼法による葉群における TRR は [phenyl-<sup>14</sup>C] で 7.315 ppm、[propenyl-<sup>14</sup>C] で 7.122 ppm であった。

代謝：成熟トマトに存在する主要な <sup>14</sup>C 残留物はピリダリルであった。

S-1812-DP は TRR の 5%レベルで存在する唯一の代謝物であった。

S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH はトマトの葉群でのみ検出され、成熟した果実では検出されなかった。[propenyl-<sup>14</sup>C]を処理した成熟トマト中の極性画分には水溶性天然物(グルコースや他の糖類)に組み込まれた <sup>14</sup>C が含まれていることが確認された。



成熟トマト果実(表面洗浄実施)中の<sup>14</sup>C残留物の分布

<sup>14</sup> C 残留物	最終処理後 1 日目				最終処理後 7 日目			
	[PH- <sup>14</sup> C]ピリタリル		[PRO- <sup>14</sup> C]ピリタリル		[PH- <sup>14</sup> C]ピリタリル		[PRO- <sup>14</sup> C]ピリタリル	
	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%
抽出画分 <sup>b</sup>	0.060	97.1	0.089	94.0	0.054	96.4	0.125	92.5
ピリタリル	0.054	87.3	0.077	80.7	0.047	84.8	0.095	69.9
S-1812-DP	0.003	4.5	---	---	0.003	5.5	---	---
微量成分 <sup>c</sup>	0.002	2.7	0.002	3.0	0.001	2.3	0.006	4.4
極性画分	0.001	1.1	0.008	8.8	0.001	1.8	0.023	16.7
拡散画分	0.001	1.5	0.001	1.5	0.001	1.9	0.002	1.5
未抽出画分	0.002	2.9	0.006	6.0	0.002	3.6	0.010	7.5

- a 抽出および未抽出画分合計を 100%とした時の換算百分率。  
 b 抽出画分は表面洗浄液、果汁および絞りかすの抽出液の和として計算した。  
 未抽出画分は抽出後の絞りかすの残渣である。  
 c 5-7 種の成分を含む未分離の HPLC 画分と他の微量ピークの和。

表面洗浄しなかった場合の成熟トマトでの<sup>14</sup>C残留物の分布は表面洗浄した場合と顕著な差は認められなかった。

予想代謝経路図

(3) ピリダリルのいちごにおける代謝試験

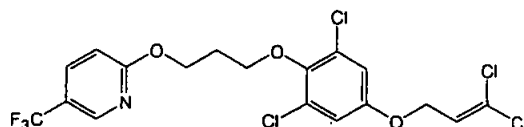
(資料Ⅱ-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：2000年

供試標識化合物：[dichlorophenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルおよび[propenyl-2-<sup>14</sup>C]ピリダリル

構造式：



化学名： 2-[3-[2,6-dichloro-4-[(3,3-dichloroallyl)oxy]phenoxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine

	[dichlorophenyl- <sup>14</sup> C]	[propenyl-2- <sup>14</sup> C]
標識位置		
放射化学的純度		
比放射能		

供試植物： いちご（品種：宝交早生）（温室栽培）

方法：

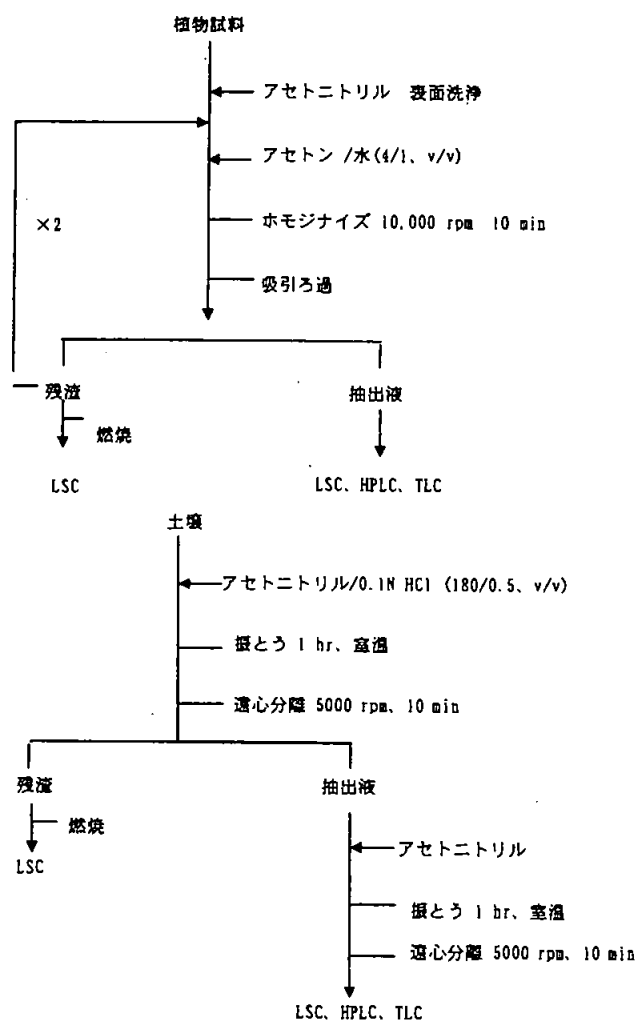
試験溶液の調製：非標識体を用いて原標識体を各処理に適した倍率で希釈し、アセトニトリル溶液とした。

処理方法： 葉面処理：1ポットあたり6枚の葉表面に1回につき200 g a. i./ha 相当（最大施用量）を計4回処理した。1回目の処理は果実形成初期に行い、その後一週間間隔で3回実施した。

果実処理：1ポットあたり6-8粒の果実表面に1回につき200 g a. i./ha 相当（最大施用量）を計4回処理した。葉面処理と同様、1回目の処理は果実形成初期に行い、その後一週間間隔で3回実施した。

土壌混和処理：処理は1回の処理時（果実形成初期）に800 g a. i./ha に相当（200 g a. i./ha×4回分）する量（1ポットあたり400mg）を土壌に混和することにより実施した。具体的な処理方法としては、まず2mmの篩を通した土壌500gを入れたビニール袋にアセトニトリルに溶解した被験物質400mgを添加し十分に混和した。その後処理土壌をイチゴの植えてあるワグネルポットの表層土壌（約1cm層）に均一に載せた。

- 採取時期： 葉面処理： PHI (最終処理後収穫までの期間) 1、7 日目  
 果実処理： PHI 1、7 日目  
 土壌混和処理： 処理後 22、28 日目
- 分析方法： 以下の試料について抽出を行った。  
 葉面処理： 処理葉、果実  
 果実処理： 果実 (処理及び非処理)  
 土壌混和処理： 果実  
 抽出及び分析方法のスキームを以下に示す。



代謝物の同定は非標識標品との HPLC および TLC コクロマトグラフィーにより行った。

結 果：

吸収及び移行：ピリダリル並びにその代謝物の土壌から植物体並びに処理植物部位から他の植物部位への移行性はほとんど認められなかった。

分布：葉面処理および果実処理における<sup>14</sup>C分布

標識体	葉面処理			果実処理		
	面分	%	ppm	面分	%	ppm
ジクロロフェニル ラベル	処理葉	95.92	226.759-307.974	処理果実	91.49	2.552-4.502
	非処理葉	0.03	0.020	非処理果実	0.05	0.005
	果実	0.01	0.008	茎葉部	0.01	<0.001
	冠部	<0.01	0.010	冠部	0.02	0.003
	根部	ND	ND	根部	ND	ND
	土壌	ND	ND	土壌	0.07	<0.001
	合計	95.96	-	合計	91.64	-
プロペニル ラベル	処理葉	91.43	326.706-401.109	処理果実	92.50	2.008-2.727
	非処理葉	0.02	0.010	非処理果実	0.03	0.002
	果実	0.02	0.007	茎葉部	0.01	<0.001
	冠部	<0.01	0.006	冠部	<0.01	<0.001
	根部	<0.01	0.002	根部	ND	ND
	土壌	ND	ND	土壌	ND	ND
	合計	91.47	-	合計	92.55	-

ND=検出せず  
%は処理量に対する割合  
ppm値は残留量のピリダリル換算値

代謝：ピリダリルはいちごにおいてほとんど代謝されず未変化体として存在した代謝物としてはS-1812-DPと極性化合物が若干量生成した。

代謝物分布については各処理につき2回の分析結果に顕著な差異は認められなかった。

土壌混和処理後 28 日目の土壌層-1 (表層 0-2cm) における

<sup>14</sup>C 分布ならびに代謝物分布

	ジクロロフェニル		プロペニル	
	%	ppm	%	ppm
土壌-1 抽出面分	78.56	2.106	94.37	6.501
ピリダリル	75.77	2.031	93.72	6.456
S-1812-DP	2.25	0.060	-	-
UK46.1 <sup>1)</sup>	0.53	0.014	0.65	0.045
残渣	9.47	0.254	9.94	0.685
土壌-2	2.51	0.052	1.82	0.081
土壌-3	0.48	0.002	1.76	0.015
果実 表面洗浄	ND	ND	ND	ND
抽出面分	<0.01	0.002	<0.01	<0.01
残渣	<0.01	<0.001	<0.01	<0.01
茎葉部	<0.01	0.005	<0.01	0.006
冠部	<0.01	0.031	<0.01	0.028
根部	0.02	0.020	<0.01	0.012
合計	91.04	2.471	107.90	7.326

ND=検出せず  
 %は処理量に対する割合  
 ppm 値は残留量のピリダリル換算値  
 1) 原体に予め含まれていた不純物

処理葉および処理果実におけるピリダリルおよび代謝物

	葉面処理 PHI 7 日目		果実処理 PHI 7 日目	
	ジクロロフェニル	プロペニル	ジクロロフェニル	プロペニル
	% (ppm)	% (ppm)	% (ppm)	% (ppm)
ピリダリル	96.86 (298.301)	98.99 (323.419)	96.88 (4.351)	97.54 (2.660)
S-1812-DP	2.17 (6.669)	- (-)	1.32 (0.060)	- (-)
UK 2.9 <sup>1)</sup>	- (-)	0.24 (0.778)	- (-)	0.40 (0.011)
UK 45.6	0.68 (2.085)	- (-)	0.80 (0.035)	- (-)
UK 46.1 <sup>2)</sup>	0.57 (1.759)	0.63 (2.074)	0.89 (0.041)	0.35 (0.010)
残渣	0.51 (1.570)	0.13 (0.434)	0.11 (0.005)	1.71 (0.047)
合計	100.0 (307.974)	100.0 (326.706)	100.0 (4.502)	100.0 (2.727)

ppm 値はピリダリル換算値  
 1) 極性代謝物  
 2) 原体に予め含まれていた不純物

代謝分解経路図



【参考データ】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



### 3. 土壌中動態に関する試験

#### (1) ピリダリルの土壌における代謝・分解試験

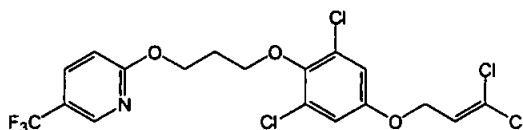
(資料Ⅲ-1)

試験機関: 住友化学工業株式会社

報告書作成年: 2001年

供試標識化合物: [pyridyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル, [phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル  
および [propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル

構造式:



化学名: 2-[3-[2,6-dichloro-4-(3,3-dichloroprop-2-enyloxy)phenoxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine

\_\_\_\_\_ | [pyridyl-<sup>14</sup>C] | [phenyl-<sup>14</sup>C] | [propenyl-<sup>14</sup>C]

標識位置

放射化学的純度

比放射能

供試土壌: 牛久畑地土壌

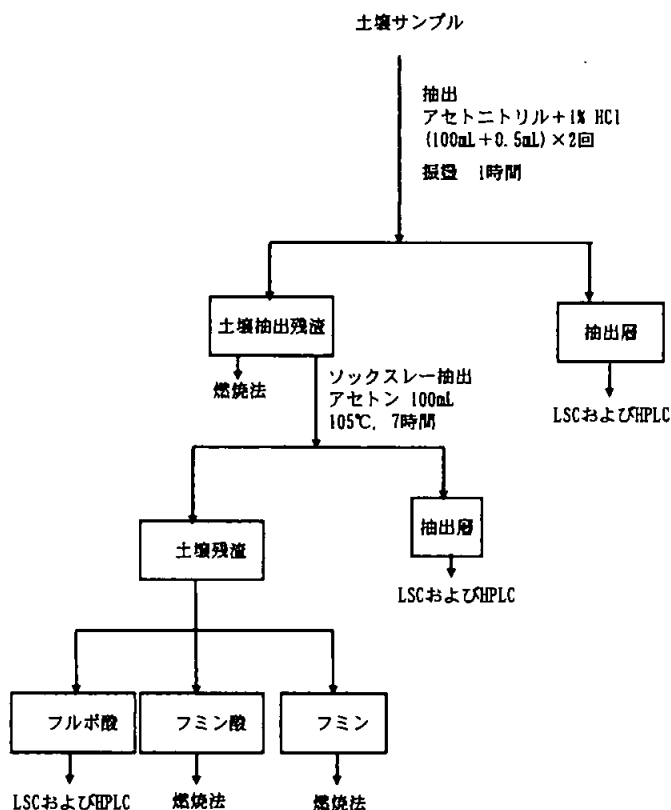
方法:

試験溶液の調製: 各 <sup>14</sup>C-S-1812 をアセトニトリルに溶解させて、濃度 0.07 ~ 0.12 μg/μl の処理液を調製した。

処理方法: 水分調整した各土壌サンプル(乾土 20 g)に乾土あたり 0.2 ppm(最大慣行施用量である 200 g a. i. /ha で散布し、深さ 10 cm の土壌層に均一に分布すると仮定した場合の濃度に相当)となるように添加し、25±2℃の暗所で 180 日間インキュベーションした。

採取時期: 処理後 0, 14, 29 または 30, 59 または 61, 120 および 180 日

分析方法: 代表的な抽出および分析方法のスキームを次頁に示す。



揮散性  $^{14}\text{C}$  はエチレングリコールおよび 0.5M NaOH 水溶液の入った洗気瓶中で捕集し LSC 分析に供した。

土壌抽出残渣中の放射能が処理量の 20 % (2 連平均値) を超えた場合にソックスレー抽出を行った。

pyridyl ラベル処理後 180 日目のフルボ酸については酢酸エチル抽出を行い、有機層、水層ともに HPLC 分析に供した。

代謝物の同定は非標識標品との HPLC および TLC コクロマトグラフィーにより行った。また、擬一次反応に従うものと仮定して消失速度を算出した。

結果：

分布および代謝：

ピリダリルの牛久知地土壌における代謝・分解

	処理量に対する割合 (%)								
	pyridyl ラベル			phenyl ラベル			propenyl ラベル		
	0	120	180	0	120	180	0	120	180
揮散	n. a.	20.6	25.2	n. a.	9.3	13.6	n. a.	19.3	25.7
アルカリ	n. a.	17.1	21.7	n. a.	9.3	13.6	n. a.	19.3	25.7
CO <sub>2</sub>	n. a.	17.1	21.7	n. a.	9.3	13.6	n. a.	19.3	25.7
その他	n. a.	<0.2	<0.2	n. a.	<0.2	<0.2	n. a.	<0.2	<0.2
イソングリコール	n. a.	3.5	3.5	n. a.	<0.2	<0.2	n. a.	<0.2	<0.2
土壌	108.0	82.8	74.9	101.5	92.0	87.9	100.0	81.4	71.2
抽出層	104.7	55.8	45.8	99.0	67.7	62.8	97.6	53.8	40.9
ピリダリル	104.7	36.5	25.2	98.7	51.5	46.1	97.6	52.9	39.2
S-1812-DP-Me	n. d.	8.0	7.7	n. d.	7.5	7.6	-	-	-
S-1812-DP	n. d.	5.5	4.2	n. d.	7.3	8.1	-	-	-
HTFP	n. d.	4.7	3.4	-	-	-	-	-	-
その他	<0.5	1.1	5.3	0.3	1.4	1.0	<0.5	0.9	1.7
土壌抽出残渣	3.3	27.1	29.1	2.5	24.3	25.1	2.4	27.6	30.3
ソックス抽出	n. a.	5.0	4.8	n. a.	3.9	3.8	n. a.	2.5	1.3
ピリダリル	-	1.7	1.3	-	2.3	1.9	-	2.3	0.8
S-1812-DP-Me	-	0.6	0.6	-	0.5	0.6	-	-	-
S-1812-DP	-	1.0	0.9	-	0.9	1.2	-	-	-
HTFP	-	0.5	0.4	-	-	-	-	-	-
others	-	1.2	1.5	-	0.3	0.1	-	0.2	0.5
フルボ酸	n. a.	12.6	14.8	n. a.	7.8	8.2	n. a.	6.5	7.3
フミン酸	n. a.	4.8	4.2	n. a.	8.4	8.5	n. a.	6.9	9.4
フミン	n. a.	4.7	5.3	n. a.	4.2	4.7	n. a.	11.7	12.4
合計	108.0	103.4	100.1	101.5	101.3	101.5	100.0	100.6	96.9

n. d. : 検出されず  
n. a. : 分析せず

代謝・分解物として S-1812-DP、S-1812-DP-Me および HTFP が認められたが添加放射エネルギーの 10% を超す代謝・分解物は認められなかった。S-1812-DP 及び S-1812-DP-Me は最大で添加放射エネルギーの 8.1% 及び 8.0% が検出された。

pyridyl ラベル特有の代謝・分解物である HTFP は処理後 61 日目に添加放射エネルギーの 6.5% に達した後減少し、180 日目には 3.4% であった。これらはさらに二酸化炭素まで無機化されるか、もしくは土壌に強固に結合した。

消失半減期は pyridyl ラベル、phenyl ラベルおよび propenyl ラベルでそれぞれ 93.3 日 ( $r^2=0.966$ )、174.3 日 ( $r^2=0.915$ ) および 148.2 日 ( $r^2=0.976$ ) と計算された。

代謝分解経路図

#### 4. 水中動態に関する試験

##### (1) ピリダリルの加水分解動態試験

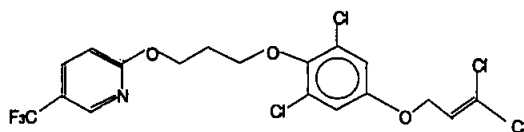
(資料IV-1)

試験機関: Valent U.S.A. Corporation

報告書作成年: 2002年

供試標識化合物: [pyridyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル

構造式:



化学名: 2-[3-[2,6-dichloro-4-[(3,3-dichloroallyl)oxy]phenoxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)-pyridine

比放射能:

放射化学的純度:

供試水溶液: (pH 5.0) 0.01 M 酢酸緩衝液  
0.01 M 酢酸ナトリウム/0.01 M 酢酸  
(pH 7.0) 0.01 M ホウ酸緩衝液  
0.01 M ホウ酸/0.01 M 塩化カリウム  
(pH 9.0) 0.0125 M ホウ酸緩衝液  
0.1 M HCl/0.025 M Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·10H<sub>2</sub>O

試験方法: ピリダリルの水溶解度は 0.15 µg/L と極めて低いため、試験容器壁への吸着を極力抑え、加水分解挙動を評価できる試験系として、予備検討の結果から、被験物質濃度 4 µg/L、溶解補助剤として 10%アセトニトリルを用いた。あらかじめ滅菌した 250 mL 容褐色試験瓶に、[pyridyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルのアセトニトリル溶液および pH 5、7、9 の各滅菌緩衝液を加え、被験物質濃度を約 4 µg/L に調製した。これらの瓶を 25℃、暗条件下の水浴中で 30 分間振盪し、続いて 25±1℃ のウォークイン・インキュベーターに移して静置した。処理後 0、2、5、9、14、30 日目に <sup>14</sup>C 濃度測定用に一定量を採取し LSC 分析に供した。さらに、[pyridyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルおよびその分解物は非標識標品との TLC コクロマトグラフィーで同定・定量し、非標識標品との HPLC コクロマトグラフィーにより同定した。

分解半減期は一次反応速度式を用い、最小二乗法により外挿した。

試験結果： 抽出及び分析方法の概略図を図1に、各緩衝液中のピリダリルの量を表1に示す。ピリダリルは本試験条件下では顕著な分解は認められず、加水分解に対して安定であった。pH 5、7 および9において30日後のピリダリルはそれぞれ回収放射能量に対して平均96.8%、96.3%および95.8%であった。試験期間中、物質収支は良好であり、試験系の滅菌性の維持も確認した。ピリダリルの加水分解半減期は、pH 5で4.0年 ( $r^2=0.7744$ )、pH 7で3.3年 ( $r^2=0.9603$ )、pH 9で2.9年 ( $r^2=0.900$ ) と算出され、いずれのpHにおいても25℃における加水分解半減期は1年以上と推定された。



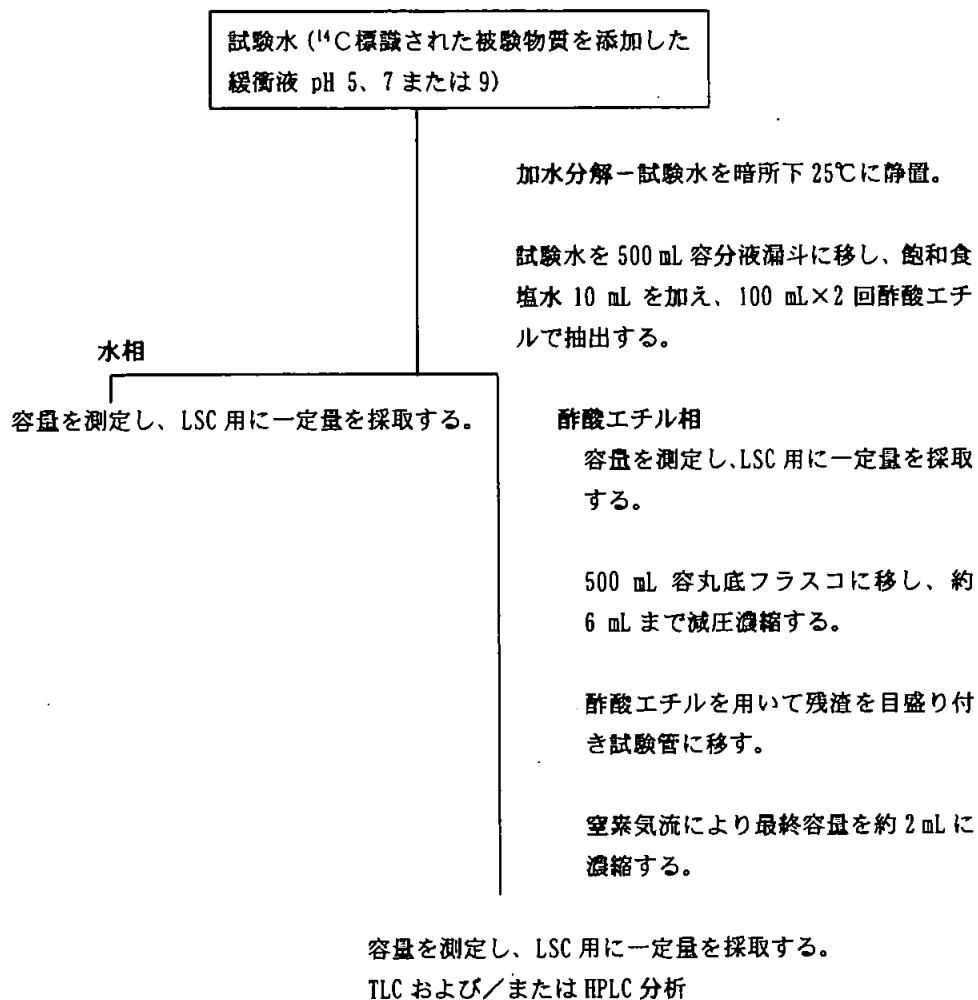


図 1 抽出及び分析方法の概略図

表1 各緩衝液中のピリダリル量\*

経過日数 (日)	添加 $^{14}\text{C}$ に対する割合 (%) **		
	pH 5	pH 7	pH 9
0	98.2	98.0	97.5
2	98.0	97.7	97.6
5	98.2	97.9	97.8
9	98.4	97.6	97.4
14	97.9	97.2	97.1
30	96.8	96.3	95.8

\* 回収  $^{14}\text{C}$  を 100 としたときのピリダリルの割合

\*\* 数値は 2 連の平均値で示した。

(2) ピリダリル (ピリジルラベルおよびフェニルラベル) の水中光分解試験

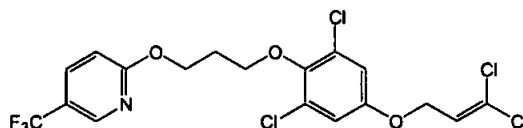
(資料IV-2)

試験機関 : PTRL West, Inc.

報告書作成年 : 2002 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 : [pyridyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルおよび[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル

構造式 :



化学名 : 2-[3-[2,6-dichloro-4-(3,3-dichloroallyl)oxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine

\_\_\_\_\_ | [pyridyl-<sup>14</sup>C] | [phenyl-<sup>14</sup>C]

標識位置

放射化学的純度

比放射能

供試水 : 滅菌緩衝液 (pH 7) および滅菌フミン酸水溶液 (SHW) (pH 7)

緩衝液 ; pH 7-0.01M ホウ酸緩衝液

(0.01M ホウ酸/0.01M 塩化カリウム)

光源 : キセノンランプ (赤外光および 290 nm 以下の光を除去するためのフィルターを使用)

光強度 : 531 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300~800 nm)

方法 :

溶液の調製 : ピリダリルの水溶解度は 0.15 µg/L と極めて低いため、試験容器壁への吸着を極力抑え、水中光分解挙動を評価できる試験系として、予備検討の結果より、溶解補助剤として10%アセトニトリルを加えて、濃度 0.004 µg/mL の試験溶液を調製した。

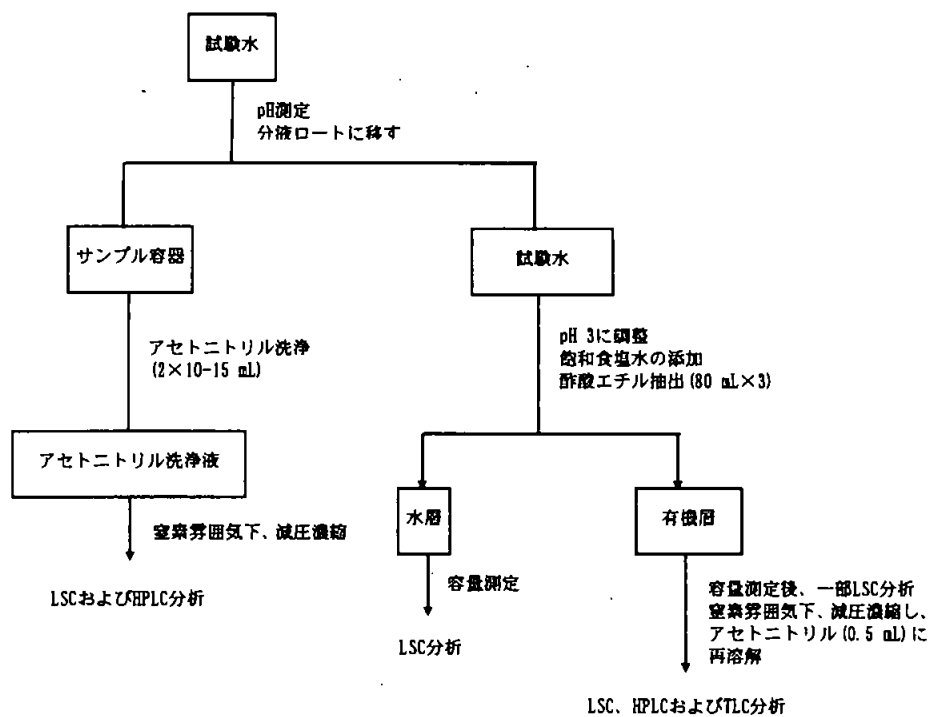
照射方法 : 試験容器として光照射区には石英ガラス製試験管、暗対照区にはホウ珪酸ガラス製褐色瓶を使用し、エチレングリコールトラップ、10% 水酸化カリウム水溶液トラップと接続して揮発性物質を捕集した。試験温度は 25±1℃、光照射は明 12 時間・暗 12 時間の周期で行った。試験期間は 30 日間であった。ただし、[phenyl-<sup>14</sup>C]・光照射区の pH 7 緩衝液および SHW は物質収支が低か

ったため、追加サンプルを調製し、pH 7 緩衝液で9日間、SHWで7日間の試験を行った。SHW サンプルにはエチレングリコールトラップ、キシレントラップ、ポリウレタン (PUF) 及び 10%水酸化カリウム水溶液トラップを、pH 7 緩衝液サンプルにはキシレントラップ、XAD-4 及び 10%水酸化カリウム水溶液トラップをそれぞれ揮発性物質捕集用トラップとして接続した。分析においては、抽出操作を行わず、直接 HPLC 分析に供した。また、暗対照区における物質収支の低下の原因を調べるために、[phenyl-<sup>14</sup>C] の SHW・暗対照区の密封したサンプルを追加調製し 30 日間試験を行った。

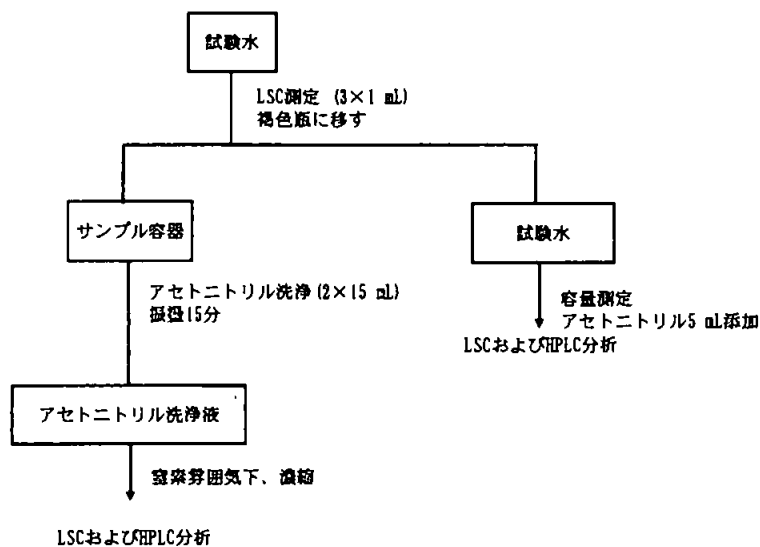
光照射区の分析日：

[pyridyl- <sup>14</sup> C]・pH 7 緩衝液	0、3、8、14、21 および 30 日
[pyridyl- <sup>14</sup> C]・SHW	0、7 時間、1、2、3、8、14 および 30 日
[phenyl- <sup>14</sup> C]・pH 7 緩衝液	0、3、7、13、21 および 30 日
[phenyl- <sup>14</sup> C]・pH 7 緩衝液 (追加)	0、1、3、5、7、9 日
[phenyl- <sup>14</sup> C]・SHW 0、6 時間、1、2、3 および 7 日	(1~7 日は追加サンプルを分析)

分析方法： 代表的な抽出及び分析方法のフローチャートを以下に示す。



[phenyl-<sup>14</sup>C]・照射区の追加サンプルの分析方法のフローチャートを以下に示す。



所定期間経過後、LSC 分析により水中  $^{14}\text{C}$  濃度および容器壁への吸着  $^{14}\text{C}$  量を測定し、処理量の $>5\%$ を含むアセトニトリル洗浄液は HPLC 分析に供した。ピリダリル及び分解物の定量は HPLC により行い、各成分の同定は非標識標品との HPLC および二次元 TLC コクロマトグラフィーにより行った。未同定分解物はイオン排除クロマトグラフィーにより複数成分から生成することを確認した。

揮発性物質捕集用トラップ中溶液の一部を LSC により計測した。水酸化カリウム水溶液の一部は飽和塩化バリウム水溶液で処理し、 $^{14}\text{CO}_2$  の存在を確認した。

半減期の算定方法：

ピリダリルが一次反応速度により分解すると仮定して、その分解速度定数および半減期を Microsoft Excel<sup>®</sup> version 7.0 で算出した。

結果：

分布：光照射区における物質収支は、[pyridyl- $^{14}\text{C}$ ] の pH 7 緩衝液および SHW サンプル、[phenyl- $^{14}\text{C}$ ] の pH 7 緩衝液および SHW サンプルにおいてそれぞれ平均  $97.8 \pm 7.7\%$ 、 $93.8 \pm 4.5\%$ 、 $88.8 \pm 6.7\%$  および  $93.2 \pm 6.3\%$  であった。特に物質収支の低下が顕著であった [phenyl- $^{14}\text{C}$ ]・光照射区の pH 7 緩衝液および SHW サンプルの追加光照射試験、ならびに密封した [phenyl- $^{14}\text{C}$ ]・SHW・暗対照区サンプルの 30 日間追加試験における放射能分布を次表に示す。密封した [phenyl- $^{14}\text{C}$ ]・SHW・暗対照区の追加サンプルでも物質収支の減少が起こり、容器壁の洗浄溶媒について種々検討したが  $^{14}\text{C}$  回収率は改善されず、暗対照区における物質収支の減少はピリダリルの容器壁面への不可逆的な吸着によることが示唆された。また、光照射区試験後期の物質収支低下は、後述の [phenyl- $^{14}\text{C}$ ]・pH 7 緩衝液の追加試験の分解物組成表の結果が示す通り、サンプルの分析操作中に失われる試験水中に溶存する  $^{14}\text{CO}_2$  に起因すると考えられた。

[phenyl-<sup>14</sup>C]・照射区および暗対照区\*の放射能分布 (処理量に対する割合)

試験水	pH 7 緩衝液			SHW (pH 7)			SHW (pH 7)
	3日目	5日目	7日目 (最終日)	1日目	3日目	7日目 (最終日)	暗対照区 30日目
有機層	NA	NA	NA	NA	NA	NA	77.3
水層	78.5	75.6	79.1	59.8	79.4	55.2	0.4
洗浄液	10.1	8.0	9.4	29.0	5.4	4.1	11.2
KOHトラップ	1.6	7.1	6.0	0.9	9.4	26.4	-
EGトラップ	-	-	-	0.0	0.1	0.7	-
キシントラップ	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	-
PUFトラップ	-	-	-	0.1	0.1	0.0	-
XAD-4トラップ	0.0	0.1	0.0	-	-	-	-
総回収率	90.2	90.8	94.5	89.7	94.3	86.3	88.9

EG:エチレングリコール

数値は2連の平均値

NA:有機溶媒による抽出は行っていない

-:これらのトラップを使用していない

\*:追加サンプルによる結果、暗対照区は密封サンプル

代謝:

[pyridyl-<sup>14</sup>C]・照射区の分解物組成 (処理量に対する割合)

	pH 7 緩衝液			SHW (pH 7)		
	8日目	14日目	30日目	1日目	3日目	30日目
ピリダリル	23.0	2.3	0.3	42.2	11.2	0.4
HTFP	11.8	16.2	17.5	3.0	2.0	0.0
S-1812-PYP	50.2	62.8	57.1	25.7	48.7	44.3
S-1812-DP	-	-	-	9.5	7.4	0.0
S-1812-Pb-CH <sub>2</sub> COOH	0.8	0.0	0.0	3.5	10.6	0.0
Degl	-	-	-	0.0	4.8	17.3
その他	9.7	5.9	13.7	11.3	7.3	12.8
水層	1.8	3.5	8.2	0.5	0.9	6.2
CO <sub>2</sub>	0.8	2.2	6.6	0.0	0.1	8.2
揮発性物質	0.7	2.0	1.7	0.1	0.2	0.3
総回収率	98.6	94.7	104.9	95.5	93.0	89.5

上表のSHWサンプルのDegl (未同定分解物) はHPLC分析から処理量の7%未満の数種類の成分が含まれていた。

[phenyl-<sup>14</sup>C]・照射区の分解物組成 (処理量に対する割合)

	SHW (pH 7)		
	1日目	3日目	7日目 (最終日)
ピリダリル	58.1	21.3	3.3
S-1812-DP	10.6	12.5	1.7
S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> COOH	0.0	10.6	7.4
Deg1	-	-	-
Deg2	4.9	26.6	27.4
Deg3	-	-	-
S-1812-DHQ*	-	-	-
その他	15.2	13.9	19.5
CO <sub>2</sub>	0.9	9.4	26.4
揮発性物質	0.1	0.2	0.7
総回収率	89.7	94.4	86.3

\*: 追加実施した照射試験サンプルを各種分析用標品とHPLCクロマト分析 (HPLC method 3) に供した結果、S-1812-DHQと一致するピークは検出されなかった。

上表の SHW サンプルの Deg2 (未同定分解物) はイオン排除クロマトグラフィーにより処理量の 8.3%未満の 4 種類の成分が含まれていた。

[phenyl-<sup>14</sup>C]・照射区の分解物組成 (処理量に対する割合)

	pH 7 緩衝液		
	3日目	5日目	7日目 (最終日)
ピリダリル	50.1	28.6	23.1
U-1	14.2	20.7	16.0
U-2	4.7	10.2	9.5
U-3	1.3	3.8	2.4
S-1812-DP	1.0	2.8	3.2
S-1812-DHQ*	-	-	-
その他	16.5	15.1	17.9
CO <sub>2</sub> **	2.8	9.8	22.5
揮発性物質	0.0	0.2	0.0
総回収率	90.4	90.9	94.4

\*: 追加実施した照射試験サンプルを各種分析用標品とHPLCクロマト分析 (HPLC method 3) に供した結果、S-1812-DHQと一致するピークは検出されなかった。

\*\* : 試験水中から回収された溶存<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>と10%水酸化カリウムトラップから回収された<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の合計

[phenyl-<sup>14</sup>C]・pH 7 緩衝液の追加試験結果から、物質収支の低下は、サンプルの操作中に失われる試験水中に溶存する<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>に起因すると考えられた。また、未同定分解物 U-1 はイオン排除クロマトグラフィーにより処理量の 5%未満の複数成分から、U-2 は HPLC 分析から処理量の 6.3%未満の少なくとも 2 成分からそれぞれ構成されていた。

暗対照区では、ピリダリルの分解は遅く、試験終了時に処理量の >71.0% が残存していた。一方、処理量の 3.7% 以上の分解物は認められず、ピリダリルの減少は分解によるものではなく、被験物質の容器壁面への不可逆的な吸着によるものと考えられた。



### 代謝分解経路図

緩衝液における主要な光分解反応(直接光分解)は、S-1812-PYP および HTFP への分解であった。なお、S-1812-DP および S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH への分解は少量であった。ピリジル部分を有する分解物(S-1812-PYP および HTFP)はさらなる光分解を受けにくいことがわかった。フェニル部分を有する分解物(S-1812-DP および S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH)は非常に光分解を受けやすいと考えられた。

フミン酸の添加により(間接光分解)、S-1812-DP および S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH は処理量の>10%に増加した。また、S-1812-PYP および HTFP の分解速度がフミン酸の存在により増加した。

3) 推定半減期

試験区	光照射区		暗対照区
	人工光照射	太陽光換算*	
[pyridyl- <sup>14</sup> C)、 pH 7 緩衝液	3.4 日	9.1 日	408 日
[pyridyl- <sup>14</sup> C)、 SHW (pH 7)	1.3 日	3.5 日	94.9 日
[phenyl- <sup>14</sup> C)、 pH 7 緩衝液	3.2 日	8.6 日	-
[phenyl- <sup>14</sup> C)、 SHW (pH 7)	1.4 日	3.8 日	-

\* 北緯 35° 春の太陽光換算値

(3) ピリダリル(プロベニルラベル)の水中光分解試験

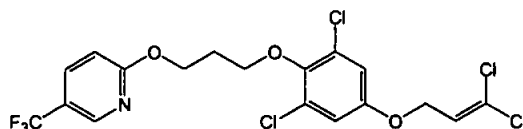
(資料IV-3)

試験機関: PTRL West, Inc.

報告書作成年: 2002年 [GLP 対応]

供試標識化合物: [propenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル

構造式:



化学名: 2-[3-[2,6-dichloro-4-(3,3-dichloroallyl)oxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine

標識位置:

放射化学的純度:

比放射能:

供試水: 滅菌緩衝液 (pH 7) および滅菌フミン酸水溶液 (SHW) (pH 7)

緩衝液; pH 7-0.01M ホウ酸緩衝液

(0.01M ホウ酸/0.01M 塩化カリウム)

光源: キセノンランプ (赤外光および 290 nm 以下の光を除去するためのフィルターを使用)

光強度: 496 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300~800 nm)

方法:

溶液の調製: ピリダリルの水溶解度は 0.15 µg/L と極めて低いため、試験容器壁への吸着を極力抑え、水中光分解挙動を評価できる試験系として、予備検討の結果より、溶解補助剤として 10% アセトニトリルを加えて、濃度 0.004 µg/mL の試験溶液を調製した。

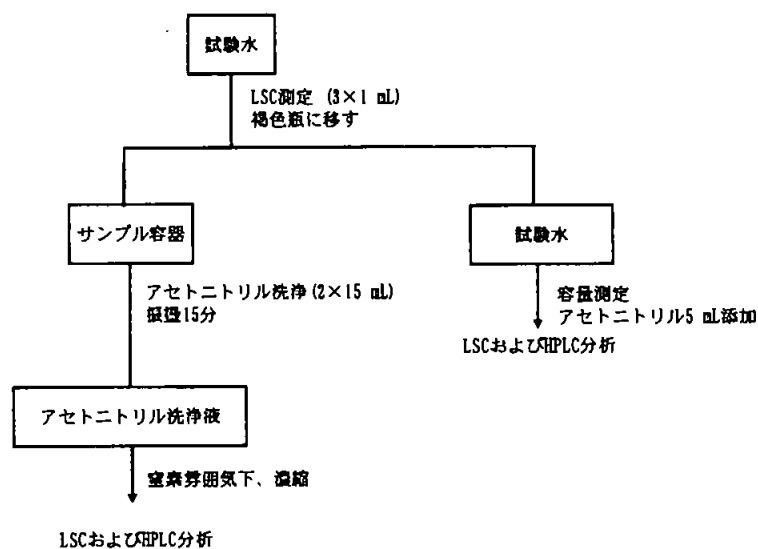
照射方法: 試験容器として光照射区には石英ガラス製試験管、暗対照区にはホウ珪酸ガラス製褐色瓶を使用し、エチレングリコール (EG) トラップ、キシレントラップ、ポリウレタン (PUF) および 10% 水酸化カリウム水溶液 (KOH) トラップと接続して揮発性物質を捕集した。試験温度は 25 ± 1°C、光照射は明 12 時間・暗 12 時間の周期で行った。試験期間は pH 7 緩衝液で 14 日間、SHW で 7 日間であった。

照射区の分析日：

pH 7 緩衝液 0、3、5、7、10 および 14 日

SHW 0、6 時間、1、2、3 および 7 日

分析方法： 代表的な抽出及び分析方法のフローチャートを以下に示す。



所定期間経過後、LSC 分析により水中  $^{14}\text{C}$  濃度および容器壁への吸着  $^{14}\text{C}$  量を測定し、処理量の  $>5\%$  を含むアセトニトリル洗浄液は HPLC 分析に供した。

ピリダリル及び分解物の定量は HPLC により行い、各成分の同定は非標識標品との HPLC および 2 次元または 1 次元 TLC コクロマトグラフィーにより行った。未同定分解物はイオン排除クロマトグラフィーにより複数成分から生成することを確認した。

揮発性物質捕集用トラップ中の溶液は LSC により計測した。ポリウレタンはジクロロメタン (15 mL) に浸し、その抽出液を LSC により計測した。アルカリトラップ溶液中の  $^{14}\text{CO}_2$  の存在を確認するために、一部の水酸化カリウムトラップを飽和塩化バリウム水溶液で処理し、 $^{14}\text{CO}_2$  の存在を確認した。

半減期の算定方法：

ピリダリルが一次反応速度により分解すると仮定して、その分解速度定数および半減期を Microsoft Excel<sup>®</sup> version 7.0 で算出した。

結 果：

分布：光照射区における物質収支は、pH 7 緩衝液および SHW サンプルにおいてそれぞれ平均  $92.6 \pm 2.9\%$  および  $94.7 \pm 5.1\%$  であった。

被験物質の容器壁面への不可逆な吸着により、暗対照区サンプルの物質収支は対応する光照射区サンプルより低かった。

光照射区の放射能分布（処理量に対する割合）

試験水	pH 7 緩衝液			SHW (pH 7)		
	0日目	5日目	14日目	0日目	1日目	7日目
水溶液	90.1	81.9	74.1	93.8	92.9	77.7
洗浄液	3.9	5.0	2.0	4.8	7.1	1.7
KOH トラップ	-	3.8	10.6	-	1.0	2.4
EG トラップ	-	1.7	2.8	-	0.3	2.2
キレートトラップ	-	0.3	1.9	-	0.2	0.8
PUF 抽出液	-	0.6	0.2	-	0.2	0.9
総回収率	94.0	93.1	91.5	98.5	101.5	85.5

数値は2連の平均値

-: これらのトラップを使用していない

代謝：

光照射区の分解物組成（処理量に対する割合）

	pH 7 緩衝液			SHW (pH 7)		
	5日目	10日目	14日目	1日目	2日目	7日目
ピリダリル	22.5	4.2	1.4	59.5	34.1	4.4
Deg1 (8.1分)	26.0	34.2	32.7	5.9	13.6	30.6
DCPR-Acid	2.4	9.2	7.9	0.0	0.0	0.0
DCPR-OH	3.9	1.7	2.6	0.0	0.0	0.0
Deg2 (31分)	10.7	10.5	6.5	-	-	-
Deg3 (47分)	-	-	-	10.0	15.6	14.2
その他	21.5	22.0	25.0	24.7	23.9	30.2
CO <sub>2</sub>	3.8	7.6	10.6	1.0	3.0	2.4
揮発性物質	2.5	3.8	4.8	0.6	1.6	3.8
総回収率	93.2	93.1	91.5	101.5	91.7	85.4

数値は2連の平均値

DCPR-Acid = 3,3-dichloro-2-propenoic acid

DCPR-OH = 3,3-dichloro-2-propenol

Deg = 未同定分解物 (内は HPLC における保持時間)

pH 7 緩衝液サンプルにおいて、上表の Deg 1 はイオン排除クロマトグラフィーにより数種類の成分から構成され、主成分はマロン酸 (14日目に処理量の5.1%) であり、他の分解物もいずれも処理量の4.8%未満であった。また、Deg2 は HPLC 分析により処理量の4.2%を超えない4つの成分で構成されていた。

フミン酸サンプルにおいて、上表の Deg 1 はイオン排除クロマトグラフィーにより数種類の成分から構成され、主成分はマロン酸 (7日目に処理量の6.5%) であり、他の多

数の分解物もいずれも処理量の3.8%未満であった。また、Deg 3はHPLC分析によりおよそ1:1の比の2つの成分から構成され、うち1つの成分はS-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOHであった(7日目に処理量の6.8%)。

暗対照区では、ピリダリルの分解は遅く、試験終了時に処理量の>81.7%が残存していた。処理量の2.1%を超える分解物が認められず、ピリダリルの減少は分解によるものではなく、被験物質の容器壁面への不可逆的な吸着によるものであると考えられた。

#### 代謝分解経路図

緩衝液中における主要な光分解反応(直接光分解)は、3,3-dichloropropenol および 3,3-dichloropropenoic acid の生成であり、その後、マロン酸も生成した。フミン酸の添

加により(間接光分解)、S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOHが生成した。3,3-dichloro-2-propenol および 3,3-dichloro-2-propenoic acidは、SHW 中ではマロン酸および他の脱塩素分解物に速やかに光分解されるため、ほとんど存在しなかった。

SHW 中ではS-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOHが生成し、さらにマロン酸および他の極性有機酸が生成すると思われる。

3) 推定半減期

試験区	光照射区	
	人工光照射	太陽光換算*
pH 7 緩衝液	2.3 日	5.8 日
SHW (pH 7)	1.6 日	4.0 日

\* 北緯 35°春の太陽光換算値

## 5. 土壌吸着性試験

ピリダリルの土壌吸着性に関する試験成績は、次の理由により、省略できると考えられる。

省略理由：

ピリダリル原体の水溶解度が非常に小さい(0.15ppb)ため、国内試験ガイドラインで規定されているOECDガイドライン106法に従ったBatch法の試験では、以下のとおり、水溶液中の放射能の測定は定量限界以下となると予想される。

従って、国内試験ガイドラインに準拠して、ピリダリルの土壌吸着係数を測定することはできないことから、当該試験成績を省略致します。

【ピリダリル原体をOECDガイドライン106法に準じて実施した場合の予想】

前提及び試験条件：

- (1) 当該原体の水溶解度 0.15 ppb
- (2) 試験設定濃度の最高濃度 0.075 ppb  
→当該ガイドライン/paragraph 52により最高濃度は水溶解度の1/2以下と規定されているため。
- (3) 試験設定濃度の最低濃度 0.00075 ppb  
→当該ガイドライン/paragraph 72により最高濃度と2オーダー離れている必要があると規定されているため。
- (4) 検体の比放射能 10.2MBq/mg=612000dpm/ug
- (5) LSCでの<sup>14</sup>Cの定量限界 50 dpm  
→一般的なLSCのバックグラウンドを30dpmとし、定量限界をバックグラウンドの約1.5倍とする。
- (6) 土/水比 1:100  
→吸着能が大きいと考えられるため、GLのParagraph 41に規定されている最大比である1:100を採用。

予想される結果：

- (1) 土/水比=1:100で仮に水溶液量を100mLとすると、最低濃度の0.00075ppbでは総放射能量は45.9dpmとなる。
- (2) 実際のLSC測定に供することのできるサンプル量は最大10mL程度であり、10mLの放射能量は4.59dpmとなる。
- (3) 土壌への吸着による水相中放射能の減少を考慮すると仮に90% (ガイドライン上の仮定paragraph 53) 吸着すると水相中の全放射能量は0.459dpmとなると予想される。



- (4) 一方、水相を抽出するとし、抽出効率が100%と仮定しても抽出相中の放射能量は4.59 d p mとなる。
- (5) そのため、L S Cでの定量限界 (50 d p m) を考えると、放射能の測定は定量限界以下となり、OECDガイドライン106法の試験実施は不可能と考えられる。

以上

## 6. 生物濃縮性試験

### (1) ピリダリルの魚類濃縮性試験

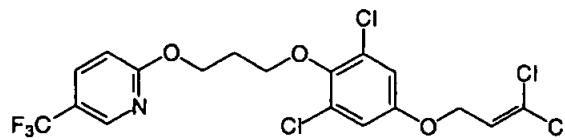
(資料 VI-1)

試験機関：Ricerca (米国)

報告書作成年：2002年[GLP 対応]

供試標識化合物：[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリル

構造式：



化学名：2,6-ジクロロ-4-(3,3'-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)オキシフェニル 3-[5-(トリフルオロメチル)-2-トリクロロビニル]エーテル

放射化学純度：

比放射能：

供試生物：ブルーギル (学名 *Lepomis macrochirus*)

一群各 85 匹(うち 5 匹は試験開始前の試料とした)

体長：6.3(±0.2) cm、体重：3.3~3.6 g

魚は購入後 8 日間、16 時間/8 時間の明/暗条件下で順化した。

試験方法：魚は、連続流水式にて試験濃度区 0.05 μg/L(ppb)および 0.15 μg/L のピリダリル試験水に 49 日間(取込期間)暴露後、57 日間の排泄期間を設定した。経時的に魚・試験水は採取し、各試料中の <sup>14</sup>C-ピリダリル濃度を測定し、濃縮係数、取込速度定数、排泄速度定数を求めた。

試験期間：取込期間；49 日間

排泄期間；57 日間

試験濃度区：ピリダリル試験区(2濃度)と対照区(ジメチルホルムアミド水溶液：100 ppm)の 3 試験区を設けた。ピリダリルは極端に水溶解度が低いため生物濃縮試験における試験濃度は、最大水溶解度と同等の 0.15 μg/L(高濃度区)およびその 1/3 である 0.05 μg/L (低濃度区)とした。

試験水の調製：[phenyl-<sup>14</sup>C]ピリダリルのジメチルホルムアミド溶液を 30 μL/分、希釈水を 300 mL/分の割合で混合してジメチルホルムアミドの最終濃度が 100 ppm となるよう調製し、毎日約 432 L を各試験水槽に流した。

対照区にはジメチルホルムアミド 100ppm 添加した水を同様に流した。

環境条件：希釈水としては井戸水を用い、溶存酸素量を60%以上に維持した。

水温 22~24℃、明/暗条件は16時間/8時間にて試験を実施した。試験開始前の順化および濃縮性試験期間中の1日あたりの給餌量は体重の2%とし、余剰の餌はサイフォンにより取り除き、水質を清潔な状態に保った。

観察および測定：試料採取時毎にピリダリル試験区並びに対照区の水温(℃)、溶存酸素濃度(mg/L)、pHを測定した。また、魚の生死、異常行動については、暴露期間中毎日確認した。

試料採取時期：取込期間；0、3、7、14、21、28、35、42、49日目

排泄期間；1、3、7、14、21、28、42、57日目

取込期間終了後、魚を希釈水のみ別の水槽に移して排泄期間に移行した。

採取試料：魚；・取込期間0、3、7、14、21、28、35、42、49日目

および排泄期間1、3、7、14、21日目 各4匹

・排泄期間28、42、57日目 各3匹

試験水；・取込期間0、3、7、14、21、28、35、42、49日目

および排泄期間1、3、7、14、21、28、42、57日目 各1L

・取込期間21、35日目 各4L

分析方法：可食部・非食部に分割した魚試料は、それぞれクロロホルム/メタノールで粉砕抽出を行った。その後、ろ過して有機層と抽出残渣に分離し、有機層は飽和食塩水を加えて分配した。抽出残渣についてはさらにホモジナイザー中アセトンにて抽出し、混合液をろ過して、アセトン抽出液と抽出残渣に分離した。得られたクロロホルム層、メタノール/水層、アセトン抽出液はLSC分析、抽出残渣は燃焼分析に供した。ほとんどの放射能はクロロホルム層に存在していたため、標品とのHPLCコクロマトグラフィーにより可食部および非食部のピリダリルの残留量を算出し、各組織重量をもとに「全魚体中の<sup>14</sup>C-ピリダリル濃度(C<sub>1</sub>)」を求めた。暴露水については、塩化メチレンにて液/液分配に供した。有機層中の放射能をLSCで測定し、標品とのHPLCコクロマトグラフィーにより「試験水中の<sup>14</sup>C-ピリダリル濃度(C<sub>v</sub>)」を求めた。

計 算：濃縮係数は取込期間35~49日に得られたC<sub>v</sub>(平均濃度)とC<sub>1</sub>より個々に計算し(BCF=C<sub>1</sub>/C<sub>v</sub>)、その平均値を「平衡状態での濃縮係数(実測値：BCF<sub>ss</sub>)」とした。

また、取込速度定数(K<sub>v</sub>)、排泄速度定数(K<sub>d</sub>)、平衡状態での濃縮係数(計算値：BCFK = K<sub>v</sub>/K<sub>d</sub>)は、以下の式で算出した。

$$\text{取り込み段階} : C_1/C_v = (K_v/K_d) [1 - e^{(-K_d t)}]$$

$$\text{排泄段階} : C_1 = C_{1,0} e^{(-K_d t)}$$

(C<sub>v</sub>は排泄段階では0とみなす)

ここで  $C_t$  = 時間  $t$  における組織の濃度  
 $K_u$  = 取り込み速度  
 $K_d$  = 排泄速度  
 $C_w$  = 取り込み期間における水の平均濃度  
 $C_{i,0}$  = 排泄開始時における魚組織の濃度

$$BCFK = K_u/K_d$$

結果：

(1) 魚体(全体)中の<sup>14</sup>C-ピリダリル濃度(μg/g)

取込試験の結果

試験区 (μg/L)	取込期間(日)							
	3	7	14	21	28	35	42	49
0.05	0.062	0.118	0.196	0.316	0.306	0.396	0.503	0.543
0.15	0.173	0.279	0.556	0.853	0.983	1.305	1.319	1.610

排泄試験の結果

試験区 (μg/L)	排泄期間(日)							
	1	3	7	14	21	28	42	57
0.05	0.489	0.412	0.393	0.336	0.294	0.248	0.213	0.218
0.15	1.468	1.535	1.148	0.975	0.851	0.715	0.733	0.383

(2) 試験水中の<sup>14</sup>C-ピリダリル濃度(μg/L)

試験区 (μg/L)	取込期間(日)								
	0	3	7	14	21	28	35	42	49
0.05	0.043	0.026	0.025	0.027	0.033	0.027	0.026	0.025	0.028
0.15	0.14	0.10	0.088	0.090	0.11	0.083	0.11	0.078	0.10

(3) 濃縮係数

① BCF<sub>ss</sub>

試験区 (μg/L)	取込期間(日)		
	35	42	49
0.05	15231	19346	20885
0.15	13737	13884	16947

取込期間 35~49 日における BCF<sub>ss</sub> は、低濃度区 18500 高濃度区 14853 (いずれも平均) であった。

② BCFK

試験区 ( $\mu\text{g/L}$ )	取込速度定数 ( $K_1$ )	排泄速度定数 ( $K_2$ )	濃縮係数 (BCFK)
0.05	600	0.02234	26858
0.15	515	0.02304	22352

排泄速度定数から求められる排泄半減期は低濃度区 31 日、高濃度区 30 日であった。

(4) 観察

試験期間中、試験区および対照区のは水温は 22~24℃、pH は 6.3~7.5 の範囲にあった。  
溶存酸素濃度はほぼ 5.0~9.1 mg/L で、これは飽和溶存酸素量の 60%以上であった。  
また、魚の死亡、異常行動等は認められなかった。

(2) ピリダリルのマイクロゾムを用いた魚類濃縮性試験

(資料 VI-2)

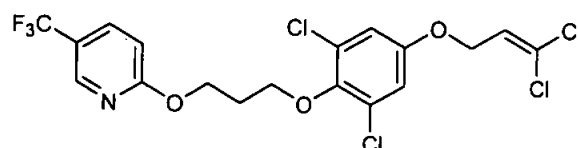
試験機関：Springborn Smithers Laboratories (Europe) AG

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

供試標識化合物：[ジクロロフェニル-<sup>14</sup>C]ピリダリル

構造式：



化学名： 2,6-ジクロロ-4-(3,3-ジクロロアリルオキシ)フェニル 3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジノキシ]プロピルエーテル

標識位置：

放射化学的純度：

比放射能：

供試生物：ブルーギル (学名 *Lepomis macrochirus*)

1回目 (処理日に導入)：一群各 50 尾、

平均体重  $0.81 \pm 0.11$  g、平均体長  $40.2 \pm 1.4$  mm

2回目 (14 日後に導入)：一群各 35 尾、

平均体重  $0.86 \pm 0.32$  g、平均体長  $41.3 \pm 4.2$  mm

方法：単回散布時のドリフト (SD) またはランオフ (RO) による表層水への混入を模倣して、野外のマイクロゾムに処理した。経時的に魚・水を採取し各試料中のピリダリル濃度の時間的推移を測定し、半減期を求めた。

マイクロゾムの設置：

マイクロゾムは Constance 湖から採取した、底質、水、およびそれらに含まれる生物相から成り、底質と付随する水は Fussach 湾 (オーストリア) から、他の水は試験施設付近 (スイス) から採取した。採取された底質、水および生物相はポリエチレンでコーティングしたコンクリートのプール (9 m 四方、深さ 1.5 m) 内に入れ、平衡化した。

処理の4週間前に、プール内に、閉鎖空間（エンクロジャー）としてステンレス製の円筒（直径：約2 m、高さ：約1.5 m）を4個設置した。下端はゴムで覆った。処理時のエンクロジャー内の底質層は約20 cmであり、水層は1 m（容量約3.2 m<sup>3</sup>）であった。

魚用ケージは、ステンレスで底を閉じた直径42 cm、容量約140 L、網目4 mmのステンレス製の円筒であり、魚を入れて処理日（処理前）および14日後にエンクロジャーに導入した。

試験期間：21日間

試験濃度区：各混入経路につき1濃度とし、2連で試験を実施した。

ピリダリルの米国最大施用量は224 g as（as：活性物質）/haであり、SDについては飛散率13%、ROについては5.66%の流出として、20,000 m<sup>3</sup>のEPAモデル池からマイクロゾムの設定容量3.2 m<sup>3</sup>に容量換算して、処理量を設定した。また、ROでは、土壌は10 haの圃場から1 haの池へ流入するとし、ROは年に4回起こり、その量は年間613,000 kg/10haとした。SDのエンクロジャー当りの処理量は4.7 mg as（224 g as/ha × 13%/100 × 3.2 m<sup>3</sup>/20000 m<sup>3</sup>）となるため、エンクロジャー容量3.2 m<sup>3</sup>に換算して、水中設定濃度は1.46 μg as/Lであった。ROの処理量はエンクロジャー当り20.3 mg as（224 g as/ha × (5.66%/100) × (10ha/1 ha) × 3.2 m<sup>3</sup>/20000 m<sup>3</sup>）となり、またエンクロジャーへのエージング土壌の投入量は24.5 kg（61,300 kg/ha × 3.2 m<sup>3</sup>/20000 m<sup>3</sup>/4回）であった。

処理液の調製：

標識被験物質と非標識体を混合してアセトニトリルに溶解し、比放射能4.32 MBq/mgの同位体希釈原液を調製した。この原液とブランク製剤（S-1812 35WP製剤のブランク製剤）をホモジナイザーを用いて混合し、Milli-Q水に溶解してWP製剤（350 g as/kg）原液を調製した。これをMilli-Q水で希釈して各処理懸濁液を調製した。

1) SD処理

水面から110 cmの高さから市販の農業用のスプレーノズルを約5 barの散布圧で使用して、処理懸濁液を水面に散布した。

2) RO処理

試験施設付近の圃場から汚染されていない農業用土壌を採取した。土壌は砂壤土であり、砂31%、シルト49.6%、粘土19.4%、有機炭素3.0%、pH 7.0、最大容水量（MWC）50.2%であった。水分含量は乾土重量に基づき15.3～16.3%であり、2 mm

の篩に通した。

散布圧約 6 bar で、散布器のノズルの高さを 140 cm として、土壌に処理懸濁液を散布した後、室温（約 20℃）の暗条件下で 1 日間エージングして、エージング土壌残留物としてエンクロジャーに導入した。土壌に水を添加してスラリーを調製し（土壌／水比は約 1/1）、少量ずつ各エンクロジャーにできる限り均一に処理した。また脱着実験を、エンクロジャー内の土壌／水比と同比において実験室で実施した。処理土壌 1 g につき非処理の水 128 mL を添加し、1 分間、手で振とうして静置後、吸引濾過した濾液を LSC で計測して、脱着した放射能量を求めた。

給餌量： 馴化および試験中の 1 日あたりの給餌量は推定乾燥体重の約 3～5% とした。

水質測定： 水の pH、溶存酸素、温度、導電率、アルカリ度、硬度、および濁度／光浸透性、溶存有機炭素（DOC）、全窒素および全リン濃度の測定を規定した日程で行った。

生物観察： 魚試料採取前に、魚の死亡および挙動の変化について観察を行った。

試料採取時期： 水試料（約 2 L／試料）； 2、24、48 時間、4 日、7 日、14 日、21 日後  
魚試料（5 尾／試料）； 2 日、7 日、14 日、21 日後

分析方法： 以下のスキームに従って分析を行った。

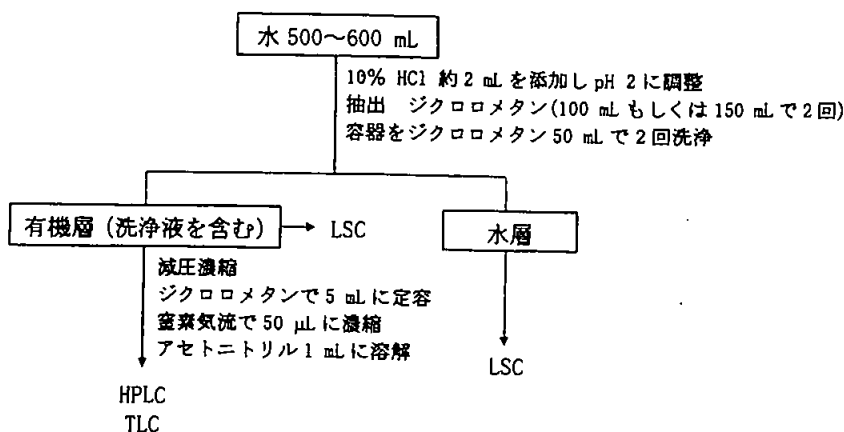
水試料： 約 2 L の水を 100  $\mu\text{m}$  フィルターで濾過後、フィルターを Milli-Q 水で洗浄して濾液に加えた。濾液を 1  $\mu\text{m}$  ステンレスフィルターで濾過した。濾過後の 1  $\mu\text{m}$  フィルターは Milli-Q 水で洗浄して濾液に加えた。

試料容器および濾過器具をアセトニトリルで洗浄した。この処理により以下の 3 つの試料が得られた。

- ① 1  $\mu\text{m}$  のフィルターで濾過した水
- ② 1  $\mu\text{m}$  のフィルターで保持された浮遊粒子状物質（植物プランクトンおよび他の有機性・無機性粒子を含む）
- ③ 試料容器および濾過器具のアセトニトリル洗浄液

試料①はさらに以下の分析を行った。

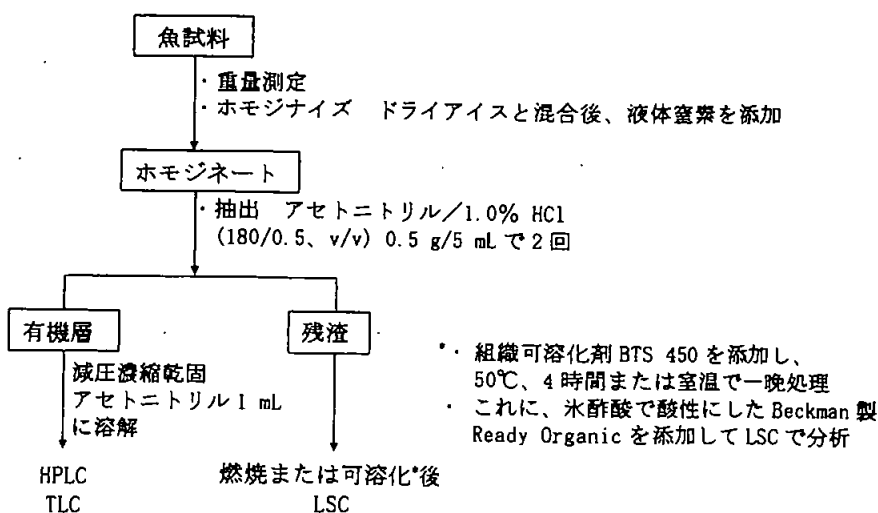




試料中の総放射能を抽出後の有機溶媒画分および洗浄液中の総量と抽出後の水分中の総量の和として求めた。

試料②について、フィルターを 50 mL のアセトニトリル/1% HCl (180/0.5, v/v) を用いて 5 分間超音波処理することにより 2 回抽出した。抽出液を 1 μm のステンレス製フィルターに通した。濾過後の抽出液および洗浄液の総容量を測定して、試料中の総放射能を LSC により求めた。

魚試料：魚 5 尾を可食部・非食部に分割し、各温重量を測定した。



水および魚体組織の抽出液中の代謝物は標品との HPLC および TLC コクロマトグラフィーにより同定し、「魚体中の被験物質濃度 (C<sub>f</sub>)」および「試験水中の被験物質

濃度 ( $C_w$ )」を求めた。

計算： 市販の PKAnalyst<sup>®</sup>ソフトウェアを使用して、魚体中半減期については 1-コンパートメントモデル、水中半減期については 2-コンパートメントモデルを用いて、下式から算出した。

$$\text{魚体中} \quad C_f = C_0 \times e^{-k_{elim}t}$$

$$\text{水中} \quad C_w = A \times e^{(-\alpha \times t)} + B \times e^{(-\beta \times t)}$$

ここで：  $C_0$  = 最大魚体中濃度

$k_{elim}$  = 排泄速度定数

A、B、 $\alpha$ 、 $\beta$  = 定数

結果： 水中および魚体中の放射能分布について、それぞれ表 1 および 2 に示す。濃度は親化合物当量で表記した。

(1) 試験水中のピリダリル濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )

	2 時間	24 時間	48 時間	4 日	7 日	14 日	21 日
SD	1.12	0.55	0.34	0.19	0.097	0.032	0.011
RO	0.15	0.10	0.077	0.047	0.039	0.018	0.003

数値は 2 連の平均値

RO について、1 日間エイジング後の脱着実験により、処理土壌の総放射能の 2.2% が土壌から水中に混入したと考えられた。

試験水中のピリダリル濃度は、両混入経路で処理後 2 時間後に最高となった後、速やかに減少した。SD では 2 時間後に最大 1.12  $\mu\text{g/L}$  となった後、21 日後には 0.011  $\mu\text{g/L}$  まで減少した。RO では 2 時間後に最大 0.15  $\mu\text{g/L}$  となった後、21 日後には 0.003  $\mu\text{g/L}$  まで減少した。

試験水中の主要分解物として S-1812-DP および S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH が認められた。これらは光分解試験でも検出されたものであった。S-1812-DP は、SD では 48 時間後に最大で 0.045  $\mu\text{g/L}$ 、RO では 2 時間後に最大で 0.035  $\mu\text{g/L}$  であった。その後、試験終了時まで減少し、それぞれ 21 日後に 0.007  $\mu\text{g/L}$  および 0.004  $\mu\text{g/L}$  となった。S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH は、SD では 7 日後まで増加した後、ほぼ一定となり、21 日後に 0.053  $\mu\text{g/L}$  であった。RO では 7 日後に 0.044  $\mu\text{g/L}$  であり、その後緩やかに増加して 21 日後には 0.062  $\mu\text{g/L}$  となった。他に微量の未同定放射性分解物が検出された。

(2) 全魚体中のピリダリル濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	2日	7日	14日	21日	21日 (回復用)
SD	254	171	194	121	39
RO	46	45	50	39	11

5尾を一群にて濃度測定を実施。数値は2連の平均値。

魚体中のピリダリル濃度は、SDでは2日後に最大で254  $\mu\text{g}/\text{kg}$  となった後、減少して21日後に約半分の121  $\mu\text{g}/\text{kg}$  となった。ROではSDよりかなり低く、2日後の46  $\mu\text{g}/\text{kg}$  から14日後に50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  にわずかに増加した後、21日後には39  $\mu\text{g}/\text{kg}$  まで減少した。

魚体中の主要分解物としてS-1812-DPおよび未同定画分1が認められた。

S-1812-DPは両混入経路について2日後に最大で、SDでは98  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ROでは25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。未同定画分1は、SDでは2日後に最大で56  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ROでは7日後に最大で13  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。これはTLC分析で原点に留まり、実験室での魚類濃縮性試験で認められたS-1812-DP抱合体の可能性が示唆された。他に微量の未同定分解物が検出された。

処理後14日後に導入した魚(回復用)と処理日に導入した魚と比較すると、21日後の魚体のピリダリル濃度はそれぞれ、SDでは39および121  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ROでは11および39  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。

(3) 半減期

水中のピリダリルの半減期はSDで0.86日、ROで1.79日であった。

魚体からのピリダリルの排泄半減期は、SDで21.7日であり、ROでは正確なDT50が算出できなかったが、最後の7日間(14~21日後)に22%減少したことから、約1カ月と推算された。

水中のピリダリルの速やかな消失は、主に底質などの他のコンパートメントへの移動や水中光分解によると考えられた。

水中ピリダリル濃度の速やかな減少および魚体中での代謝により、魚体におけるピリダリルの長期にわたる蓄積は起こらないと思われる。

申請者注： 濃縮倍率について

当該試験は野外で実施した試験であり、野外において水中のピリダリル濃度は半減期 0.86 日 (SD 処理)、1.79 日 (RO 処理) で速やかに消失し、これに伴って魚体中のピリダリル濃度も半減期 21.7 日 (SD 処理)、約 1 ヶ月 (RO 処理) で減衰した。

このようにピリダリル濃度は経時的に減衰することから実際の野外においては魚への濃縮平衡は起こらないと考えられ、当該試験においても濃縮倍率 BCF も評価できない。

しかしながら、ピリダリル処理における初期の水中および魚体中のピリダリル最高濃度に基づく濃縮率 (BAF : Bioaccumulation factor) は算出可能で、下表のとおり 230 ~ 330 倍である。

処理様式	最高水中濃度	最高魚体中濃度	濃縮率 <sup>1)</sup>
SD 処理	1.12 µg/L	254 µg/kg	230
RO 処理	0.15 µg/L	50 µg/kg	330

1) 平均最高魚体中濃度 ÷ 平均最高水中濃度で算出した。

表1 水中のピリダリルおよび代謝物濃度の経時変化 (2連の平均値)

経過時間	濃度 (µg/L)						
	2時間	24時間	48時間	4日	7日	14日	21日
SD処理							
水中 <sup>14</sup> C 濃度	1.2	0.63	0.45	0.36	0.35	0.33	0.28
有機層	1.16	0.59	0.41	0.26	0.20	0.12	0.084
ピリダリル	1.12	0.55	0.34	0.19	0.097	0.032	0.011
S-1812-DP	0.010	0.029	0.045	0.024	0.029	0.015	0.007
S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> COOH	0.005	0.011	0.020	0.038	0.055	0.056	0.053
M1*	ND	0.001	0.002	0.010	0.018	0.020	0.014
その他	0.022	0.002	ND	ND	ND	ND	ND
浮遊粒子状物質	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
RO処理							
水中 <sup>14</sup> C 濃度	0.22	0.18	0.17	0.15	0.15	0.18	0.16
有機層	0.20	0.15	0.14	0.10	0.10	0.099	0.075
ピリダリル	0.15	0.10	0.077	0.047	0.039	0.018	0.003
S-1812-DP	0.035	0.031	0.027	0.013	0.010	0.015	0.004
S-1812-Ph-CH <sub>2</sub> COOH	0.009	0.016	0.027	0.035	0.044	0.053	0.062
M1*	ND	0.004	0.004	0.006	0.011	0.013	0.005
その他	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
水層	0.03	0.03	0.03	0.05	0.04	0.08	0.08
浮遊粒子状物質	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

有機層の数値は有機溶媒抽出液とアセトニトリル洗浄液の和である。

ND: 検出せず

\*: 微量未同定成分 (TRR の 10%未満)、S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH より高極性

表2 魚体中のピリダリルおよび代謝物濃度の経時変化 (2連の平均値)

SD 処理	濃度 (µg/kg)				
	2 日	7 日	14 日	21 日	21 日 (回復用)
経過時間					
魚体中 <sup>14</sup> C 濃度	467	285	332	195	101
抽出性	417	257	268	142	62
ピリダリル	254	171	194	121	39
S-1812-DP	98	46	43	12	9.8
画分 1 <sup>*1</sup>	56	36	26	7.5	11
M1 <sup>*2</sup>	1.1	ND	1.1	ND	ND
残りの未同定画分	7.8	3.9	4.5	1.5	3.3
非抽出性	50	28	64	54	38
RO 処理					
経過時間					
魚体中 <sup>14</sup> C 濃度	92	91	99	83	37
抽出性	81	79	68	44	17
ピリダリル	46	45	50	39	11
S-1812-DP	25	20	13	5.8	5.8
画分 1 <sup>*1</sup>	11	13	4.6	ND	ND
残りの未同定画分	ND	ND	ND	ND	0.32
非抽出性	11	12	31	39	20

ND: 検出せず

\*1: TLC 分析の原点成分, S-1812-DP 抱合体の可能性

\*2: 微量未同定成分 (TRR の 10%未満)、S-1812-Ph-CH<sub>2</sub>COOH より高極性

## ピリダリルの動植物および土壌における代謝分解のまとめ

ピリダリルの哺乳動物、植物および土壌による代謝・分解は下記の通りであり、予想経路を図1に、また、結果の概要は添付の表にまとめた。

### 哺乳動物：

フェニル基、プロベニル基およびピリジル基  $^{14}\text{C}$  標識体を用いて、ラットにおけるピリダリルの代謝を調べた。ピリダリルは、哺乳動物の体内で速やかに代謝・排泄された。投与後初期にはピリダリルは肝臓、副腎および脂肪に比較的高濃度分布したが、脂肪以外の組織では速やかに消失した。 $^{14}\text{C}$  標識ピリダリルを毎日一回 14 日間反復投与すると、脂肪中の放射能は比較的高濃度となるが 14 日間でほぼ定常濃度となり、投与終了後は半減期 11 日で消失した。他の臓器組織においては投与開始後 10 日以内に低濃度で定常状態となり、投与終了後は速やかに消失した。ピリダリルは体内で以下の代謝反応を受けた。(1)ベンゼン環とプロベニル基間のエーテル結合の開裂、(2)プロベニル基の酸化、(3)ピリジン環 3 位の水酸化、(4)ピリジン環とトリメチレン鎖間のエーテル結合の開裂、(5)ベンゼン環とトリメチレン鎖間のエーテル結合の開裂、(6)(1)で生成したフェノール性水酸基および(3)、(4)で生成したピリジン環水酸基のグルクロン酸抱合および硫酸抱合、(7)ピリジン環 N-メチル化。主要代謝物は、(1)で生成する S-1812-DP および(2)で生成する  $\text{CO}_2$  であった。プロベニル基部分は代謝されてアミノ酸、脂質および糖類といった生体成分となり、再利用されて最終的には  $\text{CO}_2$  として排泄された。代謝分解および体内動態に性差は認められなかった。ピリダリルのラットにおける経口吸収率は、胆汁排泄試験の結果から 65.1%以上と考えられた。

### 植物：

プロベニル基 2 位の炭素あるいはフェニル環炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したピリダリルを用いてハクサイ、トマト、イチゴにおける代謝試験を行なった。

ハクサイとトマトは作物全体にスプレー処理、イチゴは葉面、果実および土壌混和処理により調べた。いずれの作物、処理形態においてもピリダリルはプロベニル基の脱離により S-1812-DP に代謝された。ハクサイではプロベニル基の二重結合が開裂を受け S-1812-Ph- $\text{CH}_2\text{COOH}$  に代謝された。また末端ピリジル環側鎖のエーテル部分の開裂によって生成する代謝物はフェニル環  $^{14}\text{C}$  標識体を用いたいずれの代謝試験においても検出されなかった。主としてトマトではプロベニル基部分はさらに低分子化合物にまで代謝分解され、グルコースなどの生体成分を含む複数の極性代謝物に変換されたが、各植物画分あたり 10%を超えることはなかった。尚、イチゴにおいてピリダリル並びにその土壌代謝物の植物への取り込みはほとんど認められなかった。

土壌：

牛久の畑地土壌にプロベニル基 2 位の炭素、ピリジル環 2,6 位あるいはフェニル環炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したピリダリルを乾土あたり 0.2ppm の割合（最大慣行施用量 200g a.i./ha、1 回散布相当）で添加して 25℃ の暗所に保管した。ピリダリルは土壌中で徐々に分解し、その消失半減期は 93-174 日であった。ピリダリルはプロベニル基が脱離による S-1812-DP の生成、これに続くフェノール性水酸基のメチル化（S-1812-DP-Me）もしくはピリジロキシ部分のエーテル結合の開裂（HTFP）を経て代謝分解された。尚、処理量の 10% を超えかつ土壌中で顕著に蓄積する代謝分解物は認められなかった。なお、プロベニル基およびフェニル環標識体由来特有の代謝物は検出されなかった。

ピリダリルは土壌中で、最終的には二酸化炭素にまで無機化されるか、あるいは土壌結合残渣を形成した。



C

C

図1 ピリダリルの代謝分解経路

ビタリルの代謝概要

Table with columns for sample details (date, time, amount) and various analytical results (e.g., HPLC, GC/MS, isotopic ratios) for different metabolites. The table is organized into sections for Urine (尿), Blood (血), and Feces (糞).

ND:検出されず, NA:分析せず, a):尿中に検出される割合(%), b):p-ビタリル特異性/総量, c):血中14C濃度(ng/ml), d):血中14C濃度(ng/ml)の時点, e):血中14C濃度の1/10の時点, f):5-18:12-OPのグルクロン結合体, g):HPLC/GC/MSの分離度(分離が不十分のため), h):HPLC/GC/MSの分離度, i):N-Methyl-HTFPのグルクロン結合体, j):N-Methyl-HTFPのグルクロン結合体, m):N-Methyl-HTFPのグルクロン結合体.







トリダリールの代謝産物(続き)

代謝物(番号) (代謝物番号は代謝物一覧表)参照)	C17H19	5-111t- P-OH	5-111t- OP	5-111t- O <sup>+</sup>	HPHs	DOHs	5-111t- ClOOH	HTP	HPDO-O <sup>+</sup>	HPDO-O <sup>-</sup>	H-Mebyl- HTFP-O <sup>+</sup>	H-Mebyl- HTFP-O <sup>-</sup>	H-Mebyl- HPDO-O <sup>+</sup>	H-Mebyl- HPDO-O <sup>-</sup>	CO <sub>2</sub>	その他	検出値	合計
肝臓 500mg/L	6 <sup>h</sup> 尿	ND	ND	NA	ND	ND	ND	37.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	39.1	17.8	249.0
	12 <sup>h</sup> 尿	204.3	ND	NA	ND	ND	ND	38.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	65.4	18.5	322.3
	24 <sup>h</sup> 尿	174.2	ND	NA	ND	ND	ND	53.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17.4	42.7	273.5
	6 <sup>h</sup> 尿	285.3	ND	NA	ND	ND	ND	88.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	28.4	32.4	395.3
	12 <sup>h</sup> 尿	4.8	ND	NA	ND	ND	ND	22.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	18.2	42.0	87.0
	24 <sup>h</sup> 尿	ND	ND	NA	ND	ND	ND	35.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	18.5	48.2	100.1
	6 <sup>h</sup> 尿	ND	ND	NA	ND	ND	ND	12.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.0	32.8	55.7
	12 <sup>h</sup> 尿	1.6	ND	NA	ND	ND	ND	11.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.7	20.7	38.9
	24 <sup>h</sup> 尿	12.6	ND	NA	ND	ND	ND	7.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23.1	12.8	56.0
	6 <sup>h</sup> 尿	34.7	ND	NA	ND	ND	ND	12.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	29.9	14.0	90.7
	12 <sup>h</sup> 尿	53.4	ND	NA	ND	ND	ND	2.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	34.4	35.9	126.5
	24 <sup>h</sup> 尿	48.2	ND	NA	ND	ND	ND	8.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	32.5	31.8	116.5
腎臓	6 <sup>h</sup> 尿	14.4	ND	NA	ND	ND	ND	4.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14.9	45.2	78.4
	12 <sup>h</sup> 尿	3.2	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15.4	32.3	50.8	
	24 <sup>h</sup> 尿	13.5	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.8	21.5	43.6	
	6 <sup>h</sup> 尿	28.7	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21.8	3.7	54.2	
	12 <sup>h</sup> 尿	43.8	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21.7	3.3	88.8	
	24 <sup>h</sup> 尿	47.8	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17.1	10.6	75.5	
	6 <sup>h</sup> 尿	181.8	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.8	12.1	204.8	
	12 <sup>h</sup> 尿	22.0	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.7	15.2	44.0	
	24 <sup>h</sup> 尿	22.7	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.5	14.0	43.2	
	6 <sup>h</sup> 尿	21.4	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.0	12.1	36.8	
	12 <sup>h</sup> 尿	9.8	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.8	5.8	17.8	
	24 <sup>h</sup> 尿	3.2	ND	NA	ND	ND	ND	0.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.1	1.6	9.1	
血液	6 <sup>h</sup> 尿	3.4	ND	NA	ND	ND	ND	1.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.2	5.2	12.3
	12 <sup>h</sup> 尿	2.8	ND	NA	ND	ND	ND	0.6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.5	5.5	13.8
	24 <sup>h</sup> 尿	2.6	ND	NA	ND	ND	ND	1.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.4	8.9	11.2
	6 <sup>h</sup> 尿	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.5	11.8	13.2
	12 <sup>h</sup> 尿	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.9	8.9	9.9
	24 <sup>h</sup> 尿	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	5.5	5.5	5.5
	6 <sup>h</sup> 尿	38.2	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.7	0.7	48.5	
	12 <sup>h</sup> 尿	34.8	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	33.6	0.8	85.0	
	24 <sup>h</sup> 尿	131.6	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16.7	2.7	151.0	
	6 <sup>h</sup> 尿	178.5	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15.8	1.5	181.8	
	12 <sup>h</sup> 尿	251.9	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16.8	3.8	272.2	
	24 <sup>h</sup> 尿	287.3	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13.2	2.8	313.9	
6 <sup>h</sup> 尿	182.3	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	19.2	4.1	207.3		
12 <sup>h</sup> 尿	263.9	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.3	3.6	275.8		
24 <sup>h</sup> 尿	32.5	1.3	50.5	NA	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.2	1.7	93.2		
7日検	39.2	1.3	41.9	NA	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.8	2.1	84.7		
7日検	ND	ND	ND	NA	ND	ND	NA	0.8	0.8	0.8	0.03 <sup>u</sup>	0.03 <sup>u</sup>	0.03 <sup>u</sup>	NA	0.1	2.0		
7日検	ND	ND	ND	NA	ND	ND	NA	1.4	0.3	0.4	0.01 <sup>u</sup>	0.01 <sup>u</sup>	0.04 <sup>u</sup>	NA	0.0	2.1		

ND: 検出されず, NA: 分析せず, u): 投与量に相当する割合(%), h):  $\mu$  トリダリール投与日(投与後), d):  $\mu$  トリダリール投与日(投与後)の1/2の時点, o): 血中<sup>14</sup>C濃度の1/10の時点, o): S-1812-OPのグルクロン結合体, m): H-Mebyl-HPDOのグルクロン結合体, u): HPHsとDOHsの合計値(分母が十分のため), h): HPDOのグルクロン結合体, D): H-Mebyl-HTFPのグルクロン結合体, D): H-Mebyl-HTFPのグルクロン結合体, m): H-Mebyl-HPDOのグルクロン結合体, o): H-Mebyl-HPDOのグルクロン結合体

ビタリルの代謝産物(続き)

代謝物	代謝物(母体)	代謝物(子体)	分子量	E-1117-P- D-02H	RFPA	DOC	E-1117-P- D-02OH	HTP	HPDO-DL <sup>a</sup>	H-1-Methyl- HTP-DL <sup>b</sup>	H-2-Methyl- HTP-DL <sup>b</sup>	H-3-Methyl- HTP-DL <sup>b</sup>	E-1117- DP-4a	その他	検出値	
プロベキル	結晶全体	224g e.L/h		ND	ND	ND	2.9	NA	NA	NA	NA	NA	ND	11.9	5.9	
	相母			ND	ND	ND	0.082	NA	NA	NA	NA	NA	ND	0.376	0.187	
	4回処理			ND	ND	ND	2.3	NA	NA	NA	NA	NA	ND	8.2	7.1	
	外液母液			ND	ND	ND	0.107	NA	NA	NA	NA	NA	ND	0.428	0.334	
クサイニル	結晶全体	224g e.L/h		ND	ND	ND	1.4	NA	NA	NA	NA	NA	ND	9.0	5.2	
	相母			ND	ND	ND	0.018	NA	NA	NA	NA	NA	ND	0.089	0.059	
	4回処理			ND	ND	ND	1.8	NA	NA	NA	NA	NA	ND	8.8	8.1	
	外液母液			ND	ND	ND	0.089	NA	NA	NA	NA	NA	ND	6.437	5.067	
クサイニル	結晶全体	224g e.L/h		ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	ND	13.3	8.0	
	相母			ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	ND	0.011	0.006	
	4回処理			ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	ND	22.8	7.5	
	外液母液			ND	ND	ND	0.031	NA	NA	NA	NA	NA	ND	0.135	0.135	
トマリニル	結晶全体	224g e.L/h		ND	ND	ND	4.5	NA	NA	NA	NA	NA	ND	5.3	2.8	
	相母			ND	ND	ND	0.003	NA	NA	NA	NA	NA	ND	0.004	0.002	
	4回処理			ND	ND	ND	5.5	NA	NA	NA	NA	NA	ND	8.0	3.8	
	外液母液			ND	ND	ND	0.003	NA	NA	NA	NA	NA	ND	0.003	0.002	
プロベキル	結晶全体	200g e.L/h		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.8	1.7	
	相母			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.021	0.047	
	4回処理			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.091	2.227	
	外液母液			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.004	0.02	
プロベキル	結晶全体	200g e.L/h		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.008	0.008	
	相母			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<0.01	<0.01	
	4回処理			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<0.01	<0.01	
	外液母液			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<0.001	<0.001	
イニル	結晶全体	200g e.L/h		NA	NA	NA	1.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.7	0.1	
	相母			NA	NA	NA	0.080	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.078	0.005	
	4回処理			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	4.502	
	外液母液			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<0.01	<0.01	
エニル	結晶全体	200g e.L/h		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	0.010	
	相母			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<0.01	<0.01	
	4回処理			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<0.01	<0.01	
	外液母液			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<0.002	<0.001	
エニル	結晶全体	200g e.L/h		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	相母			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4回処理			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	外液母液			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
エニル	結晶全体	200g e.L/h		NA	NA	NA	3.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	27.4 <sup>d</sup>	30.3	98.8
	相母			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4回処理			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	外液母液			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

ND: 検出されず、NA: 分析せず、e): 上限: 1000に相当する割合(%), 下限: ppm(µg/L)に相当する割合(%), b): 上限: 結晶全体に対する割合(%), 下限: ppm(µg/L)に相当する割合(%), c): 結晶全体に対する割合(%), d): S-1812-OPのグルクロン結合体, e): HPDOのグルクロン結合体, f): H-Methyl-HTPのグルクロン結合体, g): H-Methyl-HTPのグルクロン結合体, h): H-Methyl-HTPのグルクロン結合体, i): H-Methyl-HTPのグルクロン結合体, j): H-Methyl-HTPのグルクロン結合体, k): H-Methyl-HTPのグルクロン結合体, l): H-Methyl-HTPのグルクロン結合体, m): 二酸化炭素23.7%を含む, n): 二酸化炭素21.7%を含む, o): 代謝物分析不可, p): 二酸化炭素23.7%を含む, q): 二酸化炭素21.7%を含む

ポリガリルの代謝物表(続き)

代謝物(母体) (代謝物番号は代謝物一般番号参照)	代謝物(母体)		Pr-DM	Pr-OM	HMF	DCM	Ph-OH	Ph-Me	Ph-NO <sub>2</sub>	Ph-Cl	Ph-Br	Ph-I	Ph-NO <sub>2</sub>	Ph-NO <sub>2</sub>	Ph-NO <sub>2</sub>	Ph-NO <sub>2</sub>	Ph-NO <sub>2</sub>	合計	
	ppb	日																	
7 日 4	1.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	74.5 <sup>a)</sup>	81.5
7 日 4	2.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	70.0 <sup>b)</sup>	88.0
7 日 4	23.1	NA	3.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	88.5 <sup>c)</sup>	94.4
7 日 4	3.3	NA	1.7	NA	NA	NA	7.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	74.0 <sup>d)</sup>	80.3
7 日 4	0.3	NA	ND	NA	NA	NA	ND	17.5	NA	57.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	30.2 <sup>e)</sup>	104.8
7 日 4	0.4	NA	ND	NA	NA	NA	NA	ND	NA	44.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	44.8 <sup>f)</sup>	88.6

ND:検出されず, NA:分析せず, a) 添加剤に対する割合(%), b) 二酸化炭素10.6%を含む, c) 二酸化炭素4.8%を含む, d) 二酸化炭素7.5%を含む, e) 二酸化炭素22.4%を含む, f) 二酸化炭素8.9%を含む, g) 二酸化炭素0.3%を含む



【付1】ピリダリルの開発年表

[付2] ピリダリル毒性試験の実施年度一覧

[付2] ピリダリル毒性試験の実施年度一覧

[付2] ピリダリル毒性試験の実施年度一覧

〔付2〕 ピリダリル毒性試験の実施年度一覧