

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 製剤

(1) 急性毒性

1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料T-40)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP対応]

被験物質 : 20%顆粒水和剤

組成 ピリフルキナゾン原体 : 20%

鋳物質微粉、界面活性剤など: 80%

供試動物 : Fischer系雌ラット、投与時8~9週齢、体重:111.1~120.8g、1群3匹

観察期間 : 14日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 被験物質を蒸留水に懸濁して単回強制経口投与した。投与16~17時間前より投与約3時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 一般状態の変化および生死を14日間観察した。生存動物の体重は投与直前、投与翌日(投与後1日)、投与後7および14日に測定し、死亡動物は発見時に測定した。器官組織の肉眼的病理検査を生存動物では観察終了時、死亡動物は発見後速やかに行った。

結果 :

投与量 (mg/kg): 死亡数/供試数	300: 雌 0/3、0/3 2000: 雌 3/3
LD ₅₀ (mg/kg)	300~2000
死亡開始時間 終了時間	投与後6時間 投与後2日
症状発現時間 消失時間	投与後30分 投与後2日

一般状態の変化として、うずくまり姿勢、横臥、自発運動の低下、自発運動の消失、歩行異常、呼吸数低下、体温低下、立毛および流涙が観察された。体重には被験物質投与の影響はみられなかった。死亡および生存動物の肉眼的病理検査の結果、特記すべき変化は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料T-41)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年 [GLP 対応]

被験物質 : 20% 顆粒水和剤

組成 ピリフルキナゾン原体 : 20%

鋳物質微粉、界面活性剤など: 80%

供試動物 : Sprague-Dawley 系雌雄ラット、雄 7~8 週齢、雌 12~13 週齢、体重: 雄 241.4~251.7g、雌 231.2~246.9g、一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 被験物質に蒸留水を加えて懸濁させ 50% 投与液を調製し、必要量をリント布 (20cm²) に均一に塗布し、背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。投与終了後、貼付を除去し、皮膚に残った被験物質は温水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察・検査項目 : 一般状態の変化および生死を 14 日間観察した。生存動物の体重は被験物質塗布の直前、翌日 (投与後 1 日)、投与後 7 および 14 日に測定した。観察終了時に全生存動物について適用部位を含む器官組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与量 (mg/kg): 死亡数/供試数	2000: 雄 0/5 2000: 雌 0/5
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間および終了時間	(死亡例なし)
症状発現時間および消失時間	(症状発現例なし)
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

適用部位の刺激性変化も含め一般状態の変化はみられなかった。また、体重変化および肉眼的病理検査には被験物質投与に関連する影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料T-42)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料T-43)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP 対応]

被験物質 : 20%顆粒水和剤
組成 ピリフルキナゾン原体 : 20%
 鉍物質微粉、界面活性剤など: 80%

供試動物 : 日本白色種雄ウサギ、9~10 週齢、体重: 1.93~2.14kg、一群 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 被験物質 0.5g を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(2.5cm 四方)に適用し、4 時間半閉塞貼付した。暴露終了後、皮膚に残った被験物質は温水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察項目 : 暴露終了 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は次表の通りである。

動物番号	項目	最高評点※	暴露後時間(時間)			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※判定基準の最高評点

いずれの観察時間においても刺激性変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

以上の結果から、ピリフルキナゾン 20%顆粒水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 眼刺激性

① ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-44)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

- 被験物質 : 20%顆粒水和剤
組成 ピリフルキナゾン原体 : 20%
鋳物質微粉、界面活性剤など: 80%
- 供試動物 : 日本白色種雄ウサギ、9 週齢、体重: 1.99~2.21kg、
非洗眼群および洗眼群各 3 匹
- 観察期間 : 7 日間
- 投与方法 : 被験物質 86 mg (0.1mL 相当)を左眼に適用し、洗眼群の 3 匹は 30 秒後に洗眼した。非洗眼群の 3 匹は洗眼しなかった。
- 観察項目 : 適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。非洗眼群は、72 時間後でも刺激性変化がみられたため観察を適用 7 日後まで行った。
- 結果 : 刺激性変化の採点は次表(次頁)の通りである。
非洗眼群および洗眼群ともに角膜の刺激性変化は観察されなかった。虹彩のうっ血が非洗眼群のみで適用 1 および 24 時間後にみられた。結膜の発赤が非洗眼群および洗眼群ともに観察されたが、洗眼群では適用 48 時間後に消失したのに対し、非洗眼群では最長 6 日後までみられた個体があった。結膜の浮腫および分泌物は非洗眼群ではみられたが、洗眼群では観察されなかった。

以上の結果から AFNOR¹⁾の分類基準に従って、ピリフルキナゾン 20%顆粒水和剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性を示すと判断された。また、その刺激性は洗眼により軽減すると考えられた。

1) Chemical Products. Assessment of ocular irritation and/or pitting in rabbits. Determination of ocular irritation indices. Issued by L' Association Francaise de Normalisation (AFNOR), NF T03-264 (1982)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

ウサギ眼刺激性の結果表

項 目			最高 評点	適用後時間								
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日	6 日	7 日	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	1	1	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	2	1	1	1	1	1	0
			浮 腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	1	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発 赤	3	1	2	1	1	0	0	0	0
			浮 腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発 赤	3	1	1	1	1	0	0	0	0
			浮 腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0
合計 ^a			330	24	21	12	6	2	2	2	0	
平均 ^b			110	8.0	7.0	4.0	2.0	0.7	0.7	0.7	0	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	
		混濁面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発 赤	3	0.7	0.3	0	0					
		浮 腫	4	0	0	0	0					
		分泌物	3	0	0	0	0					
平均 ^b			110	1.3	0.7	0	0					

a: 3 匹の Draize 法による評価点の合計

b: 3 匹の Draize 法による評価点の平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-45)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

被験物質 : 20%顆粒水和剤

組成 ピリフルキナゾン原体 : 20%

鋳物質微粉、界面活性剤など: 80%

供試動物 : Hartley 系雌モルモット、7 週齢、体重:359~430g、被験物質処理群 21 匹(有効動物数)、被験物質非処理群 11 匹(有効動物数)

なお、本試験では陽性対照群を設置せず、最近の背景値(次々頁を参照)を利用した。

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : Buehler 法

投与量設定根拠 :

感 作 ; 左側腹部を除毛した後、被験物質の 50%懸濁液を 6 時間閉塞貼付した。その7および 14 日後に同様の感作処置を行った。

惹 起 ; 最終感作の 2 週間後に、除毛した右側腹部に被験物質の 50%懸濁液または蒸留水を 6 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

肉眼的変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

結 果 : 被験物質の惹起後の各観察時間における結果を次表(次頁)に示す。また、陽性対照物質の背景値も示す。

いずれの観察時間においても被験物質処理群および対照群のすべての動物において、皮膚反応は観察されなかった。

本試験と同条件で実施された陽性対照物質 2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)の Buehler 法による皮膚感作性試験の結果を次頁に示した。DNCB 処理群においては明瞭な陽性反応(陽性率:90%)が示されており、この試験施設における試験系の妥当性が確認された。

以上の結果から、ピリフルキナゾン 20%顆粒水和剤はモルモットを用いた Buehler 法皮膚感作性試験において皮膚感作性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

皮膚感作性の結果表

群		有効動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)							
			24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後						
			皮膚反応評点				皮膚反応評点											
			0	1	2	3	計 ^a	0	1	2	3	計 ^a						
被験物質	処理	被験物質 50%水懸濁液	被験物質 50%水懸濁液	21	21	0	0	0	0	0/21	21	0	0	0	0	0/21	0	0
	非処理	蒸留水	被験物質 50%水懸濁液	11	11	0	0	0	0	/	11	0	0	0	0	/	/	/

a: 感作反応動物数/供試動物数

試験施設における陽性対照物質の背景値 (実施期間:)

群		有効動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)							
			24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後						
			皮膚反応評点				皮膚反応評点											
			0	1	2	3	計 ^a	0	1	2	3	計 ^a						
陽性対照物質	処理	0.3%DNCB 含有 80%エタノール	0.3%DNCB 含有 80%エタノール	10	1	3	6	0	0	9/10	3	4	3	0	0	7/10	90	70
	非処理	80% エタノール	0.3%DNCB 含有 80%エタノール	5	0	0	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/	/	/

a: 感作反応動物数/有効動物数

DNCB: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

Ⅹ. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 GLP	動物体内に おける代謝	ラット雌雄 [キナゾリノン - フェニル環 - ¹⁴ C(U)] ピリフルキナ ゾン	単回経口 1 mg/kg	<p><u>血液中濃度推移:</u> T_{max}: ♂ 1 時間、 ♀ 3 時間 $T_{1/2}$: ♂ 0.64 日、 ♀ 0.85 日 (T_{max}-72 時間) ♂ 4.78 日、 ♀ 4.60 日(72-168 時間) C_{max}: ♂ 0.518、 ♀ 0.397 $\mu\text{g eq./g}$ AUC: ♂ 12.05、 ♀ 12.51 $\mu\text{g eq.hr/g}$</p> <p><u>血漿中濃度推移:</u> T_{max}: ♂ 1 時間、 ♀ 3 時間 $T_{1/2}$: ♂ 0.63 日、 ♀ 0.68 日 (T_{max}-72 時間) ♂ 2.44 日、 ♀ 2.91 日 (72-168 時間) C_{max}: ♂ 0.414、 ♀ 0.337 $\mu\text{g eq./g}$ AUC: ♂ 8.89、 ♀ 8.18 $\mu\text{g eq.hr/g}$</p> <p><u>体内分布 (168 時間):</u> 血液: ♂ 0.026、 ♀ 0.045 $\mu\text{g eq./g}$ 肝: ♂ 0.088、 ♀ 0.104 $\mu\text{g eq./g}$ 腎: ♂ 0.033、 ♀ 0.056 $\mu\text{g eq./g}$ 副腎: ♂ 0.084、 ♀ 0.099 $\mu\text{g eq./g}$</p> <p><u>代謝 (48 時間):</u> 尿: D (♂ 0.64%、 ♀ 0.93%) E (♂ 3.43%、 ♀ 2.96%) O (♂ 0.16%、 ♀ 0.22%) Q (♂ 2.42%、 ♀ 0.90%) Q および P のグルクロン酸抱合体 (♂ 9.34、 ♀ 11.51%) 糞: B (♂ 1.06%、 ♀ 2.49%) C (♂ 11.30%、 ♀ 15.09%) F (♂ 1.92%、 ♀ 検出限界未満) O (♂ 2.53%、 ♀ 2.54%) P (♂ 5.27%、 ♀ 3.90%) Q (♂ 1.46%、 ♀ 0.75%) G のグルクロン酸抱合体 (♂ 7.85%、 ♀ 5.26%) W の抱合体 (♂ 14.44%、 ♀ 17.43%)</p> <p><u>排泄 (168 時間):</u> 尿: ♂ 20.21、 ♀ 20.84 糞: ♂ 75.27、 ♀ 76.22 呼気: ♂、 ♀ 検出限界未満</p>	(2006)	c-11

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
M-1 GLP (続き)	動物体内に おける代謝	ラット雌雄 [キナゾリノン - フェニル環 - ¹⁴ C(U)] ピリフルキナ ゾン	単回経口 100 mg/kg	<p><u>血液中濃度推移:</u> T_{max}; ♂ 12時間、♀ 9時間 $T_{1/2}$; ♂ 0.75、♀ 0.90日 (T_{max}-72時間) ♂ 1.63、♀ 1.70日 (72-168時間) C_{max}; ♂ 30.6、♀ 31.1 $\mu\text{g eq./g}$ AUC; ♂ 1153.7、♀ 1320.9 $\mu\text{g eq.hr/g}$</p> <p><u>血漿中濃度推移:</u> T_{max}; ♂ 12時間、♀ 9時間 $T_{1/2}$; ♂ 0.94、♀ 1.08日 (T_{max}-72時間) ♂ 1.40、♀ 1.41日 (72-168時間) C_{max}; ♂ 23.6、♀ 26.4 $\mu\text{g eq./g}$ AUC; ♂ 1060.5、♀ 1219.9 $\mu\text{g eq.hr/g}$</p> <p><u>体内分布 (168時間):</u> 血液; ♂ 0.9、♀ 1.3 $\mu\text{g eq./g}$ 肝; ♂ 9.3、♀ 9.4 $\mu\text{g eq./g}$ 腎; ♂ 3.4、♀ 3.7 $\mu\text{g eq./g}$ 副腎; ♂ 3.2、♀ 3.4 $\mu\text{g eq./g}$</p> <p><u>代謝 (尿および糞; 72時間、血漿; 9時間):</u> 尿; D (♂ 0.52%、♀ 0.80%) E (♂ 1.59%、♀ 1.23%) O (♂ 0.21%、♀ 0.26%) Q (♂ 0.59%、♀ 0.36%) QおよびPのグルクロン酸抱合体 (♂ 7.84%、♀ 9.14%) 糞; A (♂ 11.08%、♀ 6.28%) B (♂ 7.56%、♀ 5.90%) C (♂ 12.00%、♀ 17.43%) F (♂ 0.85%、♀ 検出限界未満) O (♂ 2.10%、♀ 2.68%) P (♂ 1.99%、♀ 0.89%) Q (♂ 0.92、♀ 検出限界未満) Gのグルクロン酸抱合体 (♂ 7.98%、♀ 6.03%) Wの抱合体 (♂ 10.37%、♀ 11.95%) 血漿; B (♂ 1.92、♀ 2.99 $\mu\text{g eq./g}$) C (♂ 2.19、♀ 2.30 $\mu\text{g eq./g}$) D (♂ 0.53、♀ 0.55 $\mu\text{g eq./g}$) E (♂ 0.68、♀ 0.48 $\mu\text{g eq./g}$) O (♂ 3.67、♀ 1.96 $\mu\text{g eq./g}$) M (♂ 0.84、♀ 1.31 $\mu\text{g eq./g}$) N (♂ 0.39、♀ 0.37 $\mu\text{g eq./g}$) W (♂ 4.66、♀ 3.81 $\mu\text{g eq./g}$) Q (♂ 0.65、♀ 0.26 $\mu\text{g eq./g}$)</p> <p><u>排泄 (168時間):</u> 尿; ♂ 14.55、♀ 16.49% 糞; ♂ 80.94、♀ 78.33% 呼吸; ♂、♀ 検出限界未満</p>	(2006)	c-11

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-2 GLP	動物体内に おける代謝	ラット雌雄 [ピリジン環 -2,6- ¹⁴ C] ピリフルキナ ゾン	単回経口 1 mg/kg	<p><u>血液中濃度推移:</u> T_{max}: ♂ 1 時間、 ♀ 1 時間 $T_{1/2}$: ♂ 2.57 日、 ♀ 3.18 日 (T_{max}-72 時間) ♂ 6.26 日、 ♀ 6.60 日 (72-168 時間) C_{max}: ♂ 0.376、 ♀ 0.353 $\mu\text{g eq./g}$ AUC: ♂ 21.40、 ♀ 19.56 $\mu\text{g eq.hr/g}$</p> <p><u>血漿中濃度推移:</u> T_{max}: ♂ 1 時間、 ♀ 1 時間 $T_{1/2}$: ♂ 0.95 日、 ♀ 0.98 日 (T_{max}-72 時間) ♂ 3.85 日、 ♀ 4.39 日 (72-168 時間) C_{max}: ♂ 0.183、 ♀ 0.171 $\mu\text{g eq./g}$ AUC: ♂ 3.68、 ♀ 3.82 $\mu\text{g eq.hr/g}$</p> <p><u>体内分布 (168 時間):</u> 血液: ♂ 0.053、 ♀ 0.042 $\mu\text{g eq./g}$ 肝: ♂ 0.397、 ♀ 0.296 $\mu\text{g eq./g}$ 腎: ♂ 0.358、 ♀ 0.310 $\mu\text{g eq./g}$ 副腎: ♂ 0.254、 ♀ 0.230 $\mu\text{g eq./g}$</p> <p><u>代謝 (尿: 120 時間、糞: 72 時間、血液および臓器: 168 時間):</u> 尿: B (♂ 0.09、 ♀ 0.53%) C (♂ 0.15、 ♀ 0.04%) D (♂ 0.16、 ♀ 0.27%) E (♂ 2.99、 ♀ 2.70%) S (♂ 2.64、 ♀ 1.72%) T (♂ 0.30、 ♀ 0.29%) U (♂ 20.52、 ♀ 17.55%) 糞: B (♂ 1.04、 ♀ 2.25%) C (♂ 8.95、 ♀ 8.48%) E (♂ 0.23、 ♀ 0.22%) F (♂ 1.05、 ♀ 検出限界未満) S (♂ 0.66、 ♀ 0.51%) G のグルクロン酸抱合体 (♂ 3.48、 ♀ 1.60%) 血液: T (♂ 0.049、 ♀ 0.038 $\mu\text{g eq./g}$) 肝: T (♂ 0.307、 ♀ 0.261 $\mu\text{g eq./g}$) 脳: S (♂ 0.240、 ♀ 0.209 $\mu\text{g eq./g}$) 心: S (♂ 0.433、 ♀ 0.350 $\mu\text{g eq./g}$)</p> <p><u>排泄 (168 時間):</u> 尿: ♂ 30.91%、 ♀ 28.68% 糞: ♂ 27.89%、 ♀ 23.72% 呼吸: ♂ 6.13%、 ♀ 6.97% 屠体: ♂ 27.45%、 ♀ 30.94%</p>	(2006)	c-23

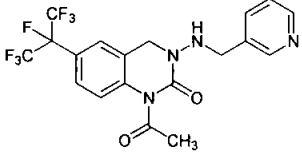
資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
M-2 GLP (続き)	動物体内に おける代謝	ラット雌雄 [ピリジン環 -2,6- ¹⁴ C] ピリフルキナ ゾン	単回経口 100 mg/kg	<p><u>血液中濃度推移:</u> T_{max}: ♂ 9 時間、 ♀ 3 時間 $T_{1/2}$: ♂ 2.01 日、 ♀ 1.94 日 (T_{max}-72 時間) ♂ 11.54 日、 ♀ 9.60 日 (72-168 時間) C_{max}: ♂ 18.1、 ♀ 16.9 $\mu\text{g eq./g}$ AUC: ♂ 1418.7、 ♀ 1343.5 $\mu\text{g eq.hr/g}$</p> <p><u>血漿中濃度推移:</u> T_{max}: ♂ 9 時間、 ♀ 3 時間 $T_{1/2}$: ♂ 0.90 日、 ♀ 0.96 日 (T_{max}-72 時間) ♂ 3.42 日、 ♀ 3.65 日 (72-168 時間) C_{max}: ♂ 10.4、 ♀ 11.2 $\mu\text{g eq./g}$ AUC: ♂ 388.8、 ♀ 432.9 $\mu\text{g eq.hr/g}$</p> <p><u>体内分布 (168 時間):</u> 血液: ♂ 4.4 $\mu\text{g eq./g}$ 肝: ♂ 26.2 $\mu\text{g eq./g}$ 腎: ♂ 25.3 $\mu\text{g eq./g}$ 副腎: ♂ 14.9 $\mu\text{g eq./g}$</p> <p><u>代謝 (尿: 120 時間、糞: 72 時間、血液および臓器; 168 時間):</u> 尿: D (♂ 0.75%) E (♂ 3.68%) S (♂ 1.34%) T (♂ 1.06%) U (♂ 20.95%) 糞: A (♂ 2.20%) B (♂ 3.84%) C (♂ 10.05%) E (♂ 0.40%) F (♂ 0.33%) S (♂ 0.17%) T (♂ 0.59%) G のグルクロン酸抱合体 (♂ 5.59%) 血液: T (♂ 2.3 $\mu\text{g eq./g}$) 肝: T (♂ 20.3 $\mu\text{g eq./g}$) 脳: S (♂ 16.9 $\mu\text{g eq./g}$) 心: S (♂ 35.1 $\mu\text{g eq./g}$)</p> <p><u>排泄 (168 時間):</u> 尿: ♂ 32.52% 糞: ♂ 39.33% 呼気: ♂ 4.22% 屠体: ♂ 17.95%</p>	(2006)	c-23

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-3 省略	動物体内における代謝	ラット	反復経口	試験省略。	-	c-36
M-4 GLP	動物体内における代謝	ラット雄 [キナゾリノン-フェニル環- ¹⁴ C(U)] ピリフルキナゾン	胆管カニュレーション 単回経口 1 mg/kg	体内分布 (72 時間): 屠体: 16.76% 代謝 (72 時間): 胆汁: C (0.42%) E (0.80%) G (1.34%) W (6.76%) Q (1.45%) G のグルクロン酸抱合体 (7.60%)、 P のグルクロン酸抱合体 (8.25%) 排泄 (72 時間): 胆汁: 34.50% 尿: 11.84% 糞: 4.74% 吸収率 (72 時間): 63.10% (尿、胆汁中排泄および屠体中残存放射能の合計)	(2006)	c-37
M-8	ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 代謝	肝臓ミクロソーム源:ラット、イヌ、ヒト 鼻腔粘膜ミクロソーム源:ラット、イヌ [キナゾリノン-フェニル環- ¹⁴ C(U)] ピリフルキナゾン	<i>in vitro</i>	ミクロソーム源の動物種、性を問わずピリフルキサゾンの <i>in vitro</i> 代謝に定性的な差異は認められず、ヒトおよびイヌにおいてラットと同様の経路をへて代謝を受けると推察された。	(2008)	c-41

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-5 GLP	植物体内における代謝	トマト [キナゾリノン-フェニル環- ¹⁴ C(U)]および[ピリジン環-2,6- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン	50ppm 200L/10a 相当 3 回処理	<u>可食部(果実)中主要代謝物(14日後)</u> A: 0.245~0.323 $\mu\text{g eq./g}$ (47.65~49.69 % of TRR) B: 0.022~0.023 $\mu\text{g eq./g}$ (3.88~4.38% of TRR)	(2006)	c-45
M-6 GLP	植物体内における代謝	はつかだいこん [キナゾリノン-フェニル環- ¹⁴ C(U)]および[ピリジン環-2,6- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン	50ppm 200L/10a 相当 3 回処理	<u>可食部(葉)中主要代謝物(14日後)</u> A: 2.152~4.137 $\mu\text{g eq./g}$ (59.10~70.65% of TRR) B: 0.071~0.124 $\mu\text{g eq./g}$ (1.95~2.12% of TRR) D: 0.059~0.070 $\mu\text{g eq./g}$ (1.01~1.93% of TRR) O: 0.068 $\mu\text{g eq./g}$ (1.16% of TRR) <u>可食部(根)中主要代謝物(14日後)</u> A: 0.007~0.007 $\mu\text{g eq./g}$ (9.21~12.95% of TRR) B: 0.004~0.003 $\mu\text{g eq./g}$ (4.09~7.59% of TRR)	(2006)	c-53
M-7 GLP	植物体内における代謝	レタス [キナゾリノン-フェニル環- ¹⁴ C(U)]および[ピリジン環-2,6- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン	67ppm 300L/10a 相当 3 回処理	<u>可食部(結球)中主要代謝物(14日後)</u> A: 0.069~0.174 $\mu\text{g eq./g}$ (12.14~12.28% of TRR) B: 0.340~0.989 $\mu\text{g eq./g}$ (59.74~69.70% of TRR) C: 0.022~0.051 $\mu\text{g eq./g}$ (3.58~3.82% of TRR)	(2006)	c-60
E-1 省略	土壌中運命	好氣的 湛水土壤	試験省略			c-68
E-2 GLP	土壌中運命	好氣的 高知土壤 [キナゾリノン-フェニル環- ¹⁴ C(U)]ピリフルキナゾン [ピリジン環-2,6- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン	0.667 mg/kg (66.7 gai/10a 相当)	<u>土壌中濃度推移(両標識体の平均):</u> A: DT ₅₀ :1.8日, DT ₉₀ :6.1日 B: DT ₅₀ :7.8日, DT ₉₀ :26日 C: DT ₅₀ :44日, DT ₉₀ :146日 <u>土壌中主要代謝物(最大値):</u> A: 88.9~101.5% (0日後) B: 18.1~20.2% (7日後) C: 25.9~29.3% (7日後) O: 12.7% (181日後) <u>非抽出性放射能(181日後):</u> 43.7~60.4% <u>二酸化炭素(181日後):</u> < 0.1~28.8%	(2006)	c-69

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
E-3 省略	土壌中運命	嫌氣的土壌		試験省略		c-78
E-4 GLP	加水分解 運命	3種緩衝液 非標識体	5mg/L	加水分解半減期 (25°C、アレニウス式による推定): pH 4: 179.3 日 pH 7: 34.9 日 pH 9: 0.78 日 主分解生成物: B (定量的に生成)	(2005)	c-80
E-5 GLP	水中光分解 運命	緩衝液 自然水 [キナゾリノン -フェニル環 - ¹⁴ C(U)] ピリフルキナ ゾン [ピリジン環 -2,6- ¹⁴ C] ピリフルキナ ゾン	5mg/L	半減期(両標識体の平均): 緩衝液(pH5): 37.5 日 自然水(pH7): 13.8 日 主要分解物(緩衝液6日後): A (87.18~87.80%) B (1.88~2.39%) 主要分解物(自然水4日後): A (77.38~85.60%) B (8.77~10.44%)	(2006)	c-84
E-6 GLP	土壌吸着	[キナゾリノン -フェニル環 - ¹⁴ C(U)] ピリフルキナ ゾン	0.03~3.0 µg/L	土壌吸着定数: K_F^{ads} : 3.24~28.7 K_{FOC}^{ads} : 445~692	(2006)	c-89

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略号)	化学名 (IUPAC)	構造
A	親化合物	ピリフルキナゾン (NNI-0101)	1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン	
B				
C				
D				
E				
F				
G				
H				
I				
J				
K				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

記号	由来	名称 (略号)	化学名 (IUPAC)	構造
L				
M				
N				
O				
P				
Q				
R				
S				
T				
U				
V				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名 (IUPAC)	構造
W				
X				
Y				
Z				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

1. 動物体内運命

(1) [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] ピリフルキナゾンのラットにおける単回経口投与代謝試験

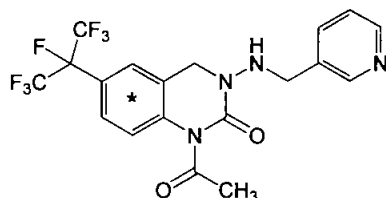
(資料 M-1)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造式 :



*: ¹⁴C 標識位置

化学名 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジ
ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナ
ゾリノン-2-オン (以下[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

合成法 :

【標識位置の選択理由】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

供試動物 : Fischer 系ラット(7~8 週齢)、体重; 雄 145.07~167.35 g、雌 102.18~118.65 g

方法 :

投与 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンに所定量の非標識ピリフルキナゾンを加え、0.1% Tween 80 含有 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、1 および 100 mg/kg の投与量で供試動物に強制経口投与した。投与前約 18 時間の絶食を行った。

【投与量設定根拠】

投与量 (mg/kg)	動物数	検討項目	試料採取時間 (時間)
1	雌雄各 4 匹	吸収	血液: 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
100	雌雄各 4 匹	吸収	血液: 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
1	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 3
100	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 9
1	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 24
100	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 24
1	雌雄各 4 匹	分布・排泄・代謝	呼気: 24 尿: 24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器: 168
100	雌雄各 4 匹	分布・排泄・代謝	呼気: 24 尿: 24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器: 168

吸収 : 1 群雌雄各 4 匹のラットに [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン を 1 および 100 mg/kg の投与量で投与した。投与後 1、3、6、9、12、24 時間、さらにその後 24 時間毎に 168 時間まで、眼窩静脈叢より血液を採取した。得られた血液の一部を遠心分離し、血漿を得た。血液は組織溶解剤および脱色剤で処理した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

後に、血漿はそのままシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。

分布 : 1 群雌雄各 4 匹のラットに[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンを 1 および 100 mg/kg の投与量で投与した。上記の血中濃度推移試験にて得られた T_{max}(最高血中濃度到達時間)相当時間、減衰中の 1 時点および排泄試験終了時点、すなわち投与後 3、24 および 168 時間(1 mg/kg 投与群)、および 9、24 および 168 時間(100 mg/kg 投与群)に供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。得られた試料中の放射能濃度は血液と同様の方法により測定した。なお、投与後 168 時間屠殺群には、下記の排泄試験終了後の動物を用いた。

血液、血漿、脳、眼球、下垂体、唾液腺、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、脾、膵、膀胱、胃、小腸、大腸、精巣、前立腺、卵巣、子宮、骨髄、白色脂肪、筋肉(大腿筋)および骨(大腿骨)。また、得られた消化管(胃と腸)は切開し、生理食塩水でリンスし、消化管内容物を得た。

排泄 : 1 群雌雄各 4 匹のラットに[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンを 1 および 100 mg/kg の投与量で投与し、尿および糞を投与後 168 時間まで採取した。得られた尿試料は血漿と同様の方法により、糞試料はアセトン/蒸留水(1/1, v/v)を加えて均一化した後に血液と同様の方法で放射能測定に供した。また、投与後 24 時間までは呼気を 20% エタノールアミン水溶液(v/v)にてトラップした。

代謝 : 上記の排泄試験において、1 および 100 mg/kg 投与群で、それぞれ、投与後 48 および 72 時間までに得られた排泄物試料を代謝物分析に用いた。また、これらに加え、[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンの 100 mg/kg 投与後 9 時間(T_{max} 相当時間)の血漿も分析対象とした。糞は

により得られた試料を、尿は により得られた試料を、血漿は により得られた試料を、それぞれ

により分析し、代謝物を分離・定量した。

各代謝物は により同定した。また、主要代謝物については、 により同定の確認を行った。

結果 :

吸収 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン経口投与後の、血液中および血漿中放射能濃度推移およびこれらの結果より算出した薬物動力学(体内動態)パラメーターを表 M-1-1 および 図 M-1-1 に示す。経口投与された [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンの吸収は速やかであり、雌雄の低用量群において、血液中および血漿中放射能は投与後 1~3 時間に最高放射能濃度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(C_{max}) に達し、その後は速やかに減衰した。高用量群では、最高濃度到達時間 (T_{max}) が低用量群と比べ若干遅延した点を除き、低用量群と類似した濃度推移となった。また投与後 168 時間までの AUC (濃度曲線下面積) については低用量群の概ね 100 倍となり、両用量間でピリフルキナゾンの生物学的利用率は同程度であると推測された。以上、血液および血漿中放射能濃度推移および薬物動力学パラメーターには、性および投与量による顕著な差は認められなかった。

表 M-1-1: [キナゾリノン-フェニル環- $^{14}C(U)$]ピリフルキナゾン単回経口投与後の血中放射能濃度推移

投与後時間 (時間)	血液および血漿中放射能濃度 ($\mu g eq./g$)							
	雄				雌			
	1 mg/kg		100 mg/kg		1 mg/kg		100 mg/kg	
	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
1	0.518	0.414	14.0	12.4	0.280	0.227	12.3	11.4
3	0.513	0.347	22.5	17.2	0.397	0.337	25.9	22.3
6	0.453	0.327	26.4	20.8	0.381	0.270	29.5	24.6
9	0.370	0.281	28.4	22.2	0.318	0.272	31.1	26.4
12	0.294	0.238	30.6	23.6	0.263	0.216	30.5	24.0
24	0.099	0.097	19.1	17.2	0.104	0.090	21.6	19.4
48	0.048	0.035	7.0	7.8	0.059	0.034	9.2	9.8
72	0.027	0.018	3.3	3.9	0.045	0.020	4.1	4.6
96	0.025	0.012	1.6	2.0	0.039	0.012	2.2	2.4
120	0.021	0.010	1.2	1.2	0.032	0.011	1.4	1.3
144	0.019	0.007	0.8	0.8	0.027	0.008	0.9	0.8
168	0.015	0.006	0.6	0.5	0.026	0.007	0.8	0.7
T_{max} (時間)	1	1	12	12	3	3	9	9
C_{max} ($\mu g eq./g$)	0.518	0.414	30.6	23.6	0.397	0.337	31.1	26.4
$T_{1/2}$ (日) T_{max} -72 時間	0.64	0.63	0.75	0.94	0.85	0.68	0.90	1.08
72-168 時間	4.78	2.44	1.63	1.40	4.60	2.91	1.70	1.41
AUC ($\mu g eq. \cdot hr/g$)	12.05	8.89	1153.7	1060.5	12.51	8.18	1320.9	1219.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

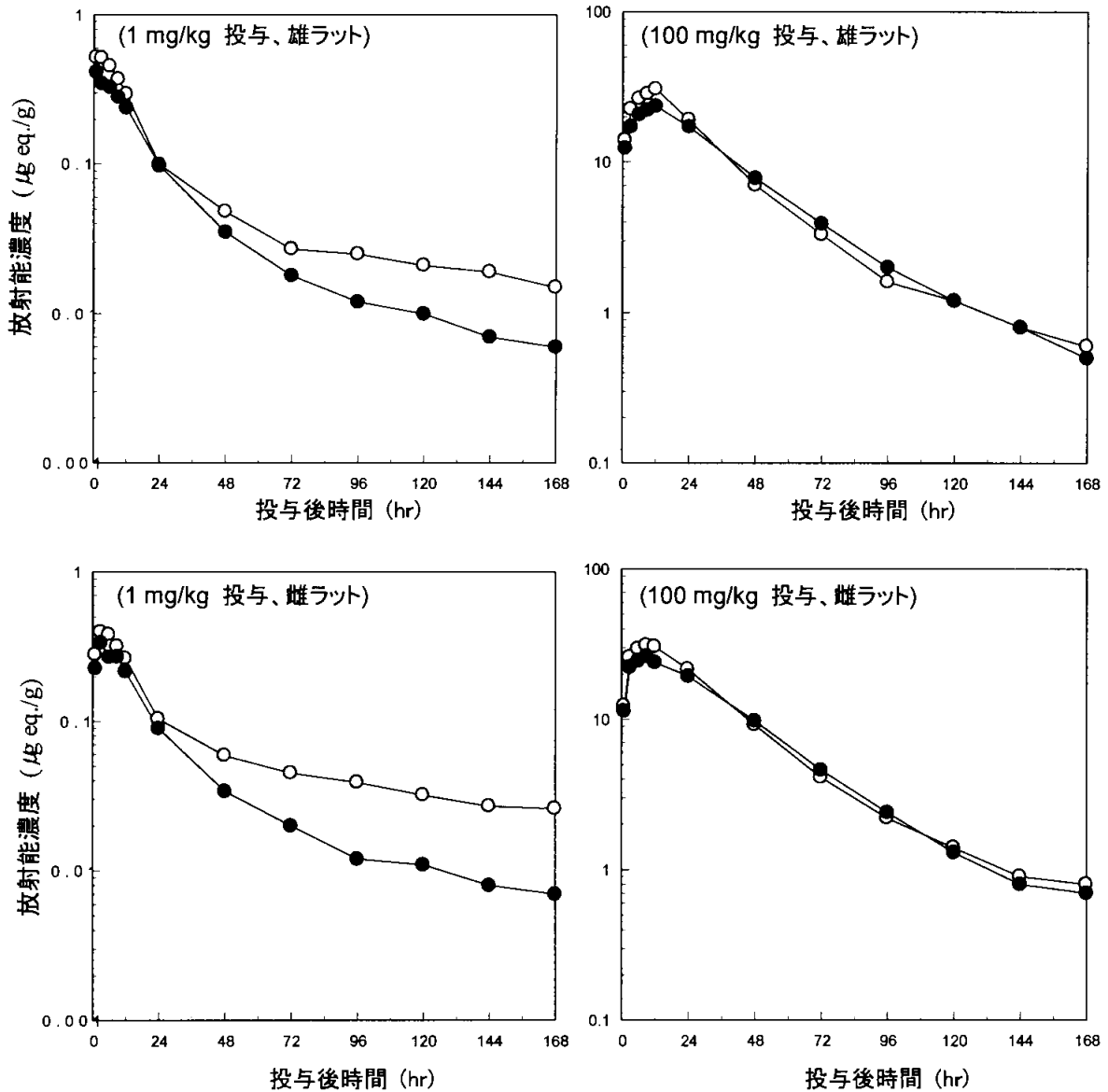


図 M-1-1: [キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾン単回経口投与後の血中放射能濃度推移
 ●: 血漿中放射能濃度、○: 血中放射能濃度

分布 ; [キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾン投与後 3、24 および 168 時間(1 mg/kg 投与群)、ならびに 9、24 および 168 時間 (100 mg/kg 投与群)における主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-1-2 および表 M-1-3 に示した。供試動物の性および投与量にかかわらず、[キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾン投与後 3 或いは 9 時間には消化管に加え肝、腎および副腎に比較的高濃度の放射能分布が認められた。一方、投与後 168 時間において、これらの臓器を含めすべての臓器・組織中放射能濃度は、大きく減衰し、特異的に放射能の貯留する臓器・組織は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-1-2: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン単回経口投与後の雄性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度 (μg eq./g) ^a					
	雄					
	1 mg/kg			100 mg/kg		
	3 時間	24 時間	168 時間	9 時間	24 時間	168 時間
血液	0.426	0.108	0.026	24.8	13.4	0.9
血漿	0.338	0.085	0.004	18.2	12.5	0.6
脳	0.892 (0.97)	0.116 (0.12)	0.006 (<0.01)	67.2 (0.70)	25.2 (0.26)	0.6 (<0.01)
下垂体	0.709 (<0.01)	0.086 (<0.01)	-	31.6 (<0.01)	16.0 (<0.01)	-
眼球	0.245 (0.03)	0.033 (<0.01)	-	14.8 (0.02)	7.2 (<0.01)	0.4 (<0.01)
甲状腺	0.663 (<0.01)	0.113 (<0.01)	-	36.8 (<0.01)	18.4 (<0.01)	1.3 (<0.01)
唾液腺	1.398 (0.24)	0.142 (0.03)	0.007 (<0.01)	80.8 (0.16)	36.1 (0.07)	1.7 (<0.01)
心	1.321 (0.42)	0.163 (0.05)	0.011 (<0.01)	89.8 (0.29)	38.2 (0.13)	1.6 (<0.01)
肺	1.282 (0.57)	0.317 (0.15)	0.061 (0.03)	75.8 (0.34)	35.5 (0.17)	2.3 (0.01)
胸腺	0.703 (0.13)	0.095 (0.02)	0.009 (<0.01)	51.9 (0.09)	20.1 (0.03)	1.2 (<0.01)
肝	3.593 (11.11)	0.756 (3.40)	0.088 (0.42)	170.3 (6.24)	97.0 (4.29)	9.3 (0.40)
腎	2.145 (1.54)	0.407 (0.29)	0.033 (0.03)	111.3 (0.84)	59.5 (0.46)	3.4 (0.03)
副腎	3.246 (0.09)	0.577 (0.01)	0.084 (<0.01)	109.9 (0.03)	46.3 (0.01)	3.2 (<0.01)
脾	0.784 (0.20)	0.124 (0.03)	0.022 (<0.01)	53.0 (0.13)	23.5 (0.05)	2.1 (<0.01)
膵	1.319 (0.31)	0.162 (0.03)	0.005 (<0.01)	80.0 (0.26)	40.1 (0.09)	1.6 (<0.01)
胃	0.819 (0.56)	0.117 (0.09)	0.008 (<0.01)	103.7 (0.67)	36.8 (0.23)	1.2 (<0.01)
小腸	2.545 (5.43)	0.326 (0.71)	0.008 (0.02)	120.7 (2.47)	56.2 (1.17)	1.2 (0.03)
大腸	1.141 (1.25)	0.330 (0.34)	0.005 (<0.01)	134.0 (1.57)	47.4 (0.54)	1.0 (0.01)
膀胱	0.483 (0.02)	0.080 (<0.01)	0.005 (<0.01)	35.7 (0.02)	13.0 (<0.01)	0.6 (<0.01)
精巣	0.635 (0.82)	0.091 (0.12)	0.006 (<0.01)	41.8 (0.59)	18.7 (0.25)	0.8 (0.01)
前立腺	0.657 (0.05)	0.066 (<0.01)	0.005 (<0.01)	42.1 (0.03)	19.3 (0.01)	1.0 (<0.01)
白色脂肪	1.030	0.077	0.004	77.1	25.1	1.7
筋肉	0.633	0.072	0.003	41.4	17.9	0.7
骨髄	0.782	0.074	0.014	51.9	21.6	1.5
骨	0.344	0.053	0.004	22.1	10.8	0.5
消化管内容物	1.288 (22.22)	0.401 (8.03)	0.003 (0.05)	200.3 (28.98)	207.4 (26.70)	0.6 (0.08)

^a: ()内は投与量に対する割合 (%)。

-: 検出限界未満。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-3: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン単回経口投与後の雌性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) ^a					
	雌					
	1 mg/kg			100 mg/kg		
	3 時間	24 時間	168 時間	9 時間	24 時間	168 時間
血液	0.367	0.123	0.045	19.5	12.9	1.3
血漿	0.326	0.082	0.005	16.0	12.3	0.5
脳	1.111 (1.29)	0.098 (0.12)	0.005 (<0.01)	76.8 (1.03)	36.6 (0.52)	0.8 (0.01)
下垂体	0.934 (<0.01)	0.064 (<0.01)	-	42.1 (<0.01)	23.1 (<0.01)	-
眼球	0.282 (0.04)	0.028 (<0.01)	0.002 (<0.01)	14.7 (0.03)	9.9 (0.02)	0.4 (<0.01)
甲状腺	0.710 (<0.01)	0.101 (<0.01)	-	32.2 (<0.01)	18.5 (<0.01)	1.6 (<0.01)
唾液腺	1.286 (0.26)	0.148 (0.03)	0.009 (<0.01)	80.1 (0.20)	44.4 (0.11)	1.8 (<0.01)
心	1.211 (0.39)	0.168 (0.05)	0.014 (<0.01)	83.9 (0.29)	46.9 (0.17)	1.8 (<0.01)
肺	1.329 (0.61)	0.613 (0.29)	0.081 (0.05)	74.7 (0.35)	39.5 (0.23)	2.4 (0.01)
胸腺	0.658 (0.11)	0.094 (0.02)	0.010 (<0.01)	43.2 (0.09)	23.2 (0.05)	1.2 (<0.01)
肝	3.306 (9.58)	0.797 (3.09)	0.104 (0.45)	156.3 (5.78)	104.8 (5.02)	9.4 (0.45)
腎	1.955 (1.34)	0.456 (0.32)	0.056 (0.05)	102.7 (0.85)	65.5 (0.56)	3.7 (0.03)
副腎	3.590 ^b (0.11) ^b	0.530 (0.02)	0.099 (<0.01)	111.0 (0.05)	54.4 (0.02)	3.4 (<0.01)
脾	0.790 (0.19)	0.144 (0.04)	0.034 (<0.01)	53.2 (0.13)	29.6 (0.08)	2.4 (<0.01)
膵	1.431 (0.33)	0.161 (0.04)	0.009 (<0.01)	99.3 (0.29)	48.1 (0.15)	2.2 (<0.01)
胃	1.255 (0.85)	0.123 (0.08)	0.009 (<0.01)	94.1 (0.70)	44.0 (0.34)	1.3 (0.01)
小腸	2.001 (4.37)	0.274 (0.62)	0.010 (0.02)	100.7 (2.28)	58.0 (1.36)	1.3 (0.04)
大腸	0.971 (1.02)	0.332 (0.30)	0.005 (<0.01)	96.8 (1.16)	45.5 (0.61)	1.0 (0.01)
膀胱	0.540 (0.02)	0.071 (<0.01)	0.006 (<0.01)	26.3 (0.01)	14.8 (<0.01)	0.6 (<0.01)
卵巢	0.867 (0.05)	0.083 (<0.01)	0.022 ^b (<0.01) ^b	46.8 (0.03)	24.1 (0.02)	1.7 (<0.01)
子宮	0.662 (0.10)	0.083 (0.01)	0.006 (<0.01)	44.5 (0.06)	23.3 (0.04)	1.1 (<0.01)
白色脂肪	1.240	0.086	0.004	87.6	43.1	1.8
筋肉	0.711	0.068	0.003	41.3	23.4	0.7
骨髓	0.799	0.102	0.016	53.0	29.4	1.9
骨	0.318	0.045	-	21.9	8.9	0.5
消化管内容物	1.128 (18.91)	0.446 (8.64)	0.002 (0.04)	190.5 (35.87)	136.5 (26.30)	0.5 (0.09)

^a : ()内は投与量に対する割合 (%)。

^b : N = 3

- : 検出限界未満。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

排泄 ; 表 M-1-4 に[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン経口投与後の尿、糞および呼気中への放射能の累積排泄率を示す。供試動物の性および投与量にかかわらず、投与後 24 時間までに呼気への放射能の排泄は認められなかった。また、何れの投与群においても主たる排泄経路は糞中への排泄であり、投与量の 75.27~80.94% が排泄された。一方、尿中への排泄は投与量の 14.55 ~ 20.84% に過ぎなかった。雌雄とも高用量群において低用量群に比し尿中への排泄がわずかに少なく、糞中への排泄が若干高かった点を除き、用量間差は顕著ではなかった。

表 M-1-4: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン単回経口投与後の放射能の排泄

投与後時間 (時間)	累積排泄率 (投与放射能に対する割合: %)											
	雄						雌					
	1 mg/kg			100 mg/kg			1mg/kg			100 mg/kg		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0-24	15.92	62.21	-	5.83	39.60	-	16.65	64.32	-	5.73	22.24	-
0-48	19.07	73.31	/	11.60	69.59	/	19.79	74.52	/	11.83	60.55	/
0-72	19.69	74.18	/	13.73	77.37	/	20.34	75.25	/	14.96	72.05	/
0-96	19.92	74.58	/	14.24	79.41	/	20.56	75.56	/	15.97	75.53	/
0-120	20.01	74.93	/	14.38	80.31	/	20.67	75.86	/	16.26	76.74	/
0-144	20.16	75.09	/	14.49	80.71	/	20.77	76.07	/	16.41	78.09	/
0-168	20.21	75.27	/	14.55	80.94	/	20.84	76.22	/	16.49	78.33	/
ケージ洗浄 ^a	0.18			0.15			-			0.13		
総回収率	95.66			95.64			97.06			94.96		

- : 検出限界未満。

^a : 投与後 168 時間に採取。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝 ;表 M-1-5 に[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン経口投与後の尿および糞中代謝物の分析結果を示した。糞中主代謝物として、供試動物の性にかかわらず、(C)、(P)、(G)グルクロン酸抱合体および(W)抱合体が検出された。高用量群においては、上記の代謝物に加えて未変化のピリフルキナゾン(A)も検出された。尿中主代謝物として、供試動物の性および投与量にかかわらず、(E)、(Q)グルクロン酸抱合体および(P)グルクロン酸抱合体が認められた。上記の主要代謝物に加え、(B)、(D)、(F)、(O)、およびN(Q)が検出された。これらの既知代謝物以外に若干の未同定代謝物も検出されたものの、何れも投与量の3.10%以下の微量成分であった。

表 M-1-6 に[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン 100 mg/kg 経口投与後 9 時間(T_{max} 相当時間)の血漿中代謝物分析結果を示した。血漿中主代謝物として、供試動物の性にかかわらず、(B)、(C)、(O)および(V)が検出された。その他、(D)、(E)、(M)、(N)および(Q)が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-1-5: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンの単回経口投与後の排泄物中代謝物

代謝物	記号	代謝物量 (投与放射エネルギーに対する割合: %)							
		雄				雌			
		1 mg/kg		100 mg/kg		1 mg/kg		100 mg/kg	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
ピリフルキナゾン	A	-	-	-	11.08	-	-	-	6.28
	B	-	1.06	-	7.56	-	2.49	-	5.90
	C	-	11.30	-	12.00	-	15.09	-	17.43
	D	0.64	-	0.52	-	0.93	-	0.80	-
	E	3.43	-	1.59	-	2.96	-	1.23	-
	F	-	1.92	-	0.85	-	-	-	-
	O	0.16	2.53	0.21	2.10	0.22	2.54	0.26	2.68
	P	-	5.27	-	1.99	-	3.90	-	0.89
	Q	2.42	1.46	0.59	0.92	0.90	0.75	0.36	-
(G) グル クロン酸抱合体		-	7.85	-	7.98	-	5.26	-	6.03
(W) 抱合体		-	14.44	-	10.37	-	17.43	-	11.95
(P) グルクロン酸抱 合体 ^a		9.34	-	7.84	-	11.51	-	9.14	-
原点		-	3.73	-	4.06	-	3.29	-	3.40
その他合計 ^b		2.87	6.71	2.79	4.10	3.15	5.82	3.04	2.37
非抽出画分		0.20	17.04	0.18	14.37	0.12	17.96	0.14	15.11
合計		19.07	73.31	13.73	77.37	19.79	74.52	14.97	72.05

- : 検出限界未滿。

^a : 1 および 100 mg/kg 投与群のそれぞれにおいて、(Q)グルクロン酸抱合体および (P)グルクロン酸抱合体を概ね 1:1 および 3:2 の割合で検出。

^b : 未同定代謝物の総和。個々の代謝物は 3.10% 以下。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-6: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン 100 mg/kg 単回経口投与 9 時間後の雌雄ラット血漿中代謝物

代謝物	記号	放射能濃度 (µg eq./g)	
		雄	雌
ピリフルキナゾン	A	-	-
	B	1.92	2.99
	C	2.19	2.30
	D	0.53	0.55
	E	0.68	0.48
	F	-	-
	O	3.67	1.96
	M	0.84	1.31
	N	0.39	0.37
	V	4.66	3.81
	P	-	-
	Q	0.65	0.26
(G) グルクロン酸抱合体		-	-
(W) 抱合体		-	-
(Q) グルクロン酸抱合体 / (P) グルクロン酸抱合体		-	-
原点		0.34	0.23
その他合計		1.00	1.02
非抽出画分		1.29	0.74
合計		18.18	16.03

-: 検出限界未満。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

以上の結果から、ラットに経口投与された[キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾンは比較的速やかに体内に吸収され、分布した後、糞および尿に排泄されることが明らかとなった。また、[キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾン或いはその代謝物が特異的に残留する臓器・組織は認められなかった。糞、尿および血漿中代謝物の分析より、ピリフルキナゾンは主に、脱アセチル、ピリジン環窒素原子の酸化、ベンジルアミノ基のイミノ化、キナゾリノン環 8 位の水酸化、キナゾリノン環 4 位の水酸化および更なる酸化、ピリジン環部分の脱離およびこれらの組み合わせ等の、広範かつ多様な代謝を受けることが明らかとなった。また、[キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾンの吸収、分布、代謝および排泄に、顕著な性差および投与量による差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

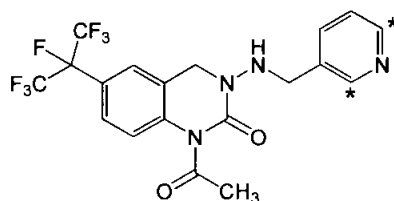
(2) [ピリジン環-2,6-¹⁴C] ピリフルキナゾンのラットにおける単回経口投与代謝試験 (資料 M-2)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造式 :



*: ¹⁴C 標識位置

化学名 : [ピリジン環-2,6-¹⁴C] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン (以下[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

合成法 :

【標識位置の選択理由】

供試動物 : Fischer 系ラット(7~8 週齢)、体重; 雄 139.22~169.25 g、雌 98.88~116.70 g

方法 :

投与 : [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンに所定量の非標識ピリフルキナゾンを加え、0.1% Tween 80 含有 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、1 および 100 mg/kg の投与量で供試動物に強制経口投与した。投与前約 16 時間の絶食を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

【投与量設定根拠】

；

投与量 (mg/kg)	動物数	検討項目	試料採取時間 (時間)
1	雌雄各 4 匹	吸収	血液: 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
100	雌雄各 4 匹	吸収	血液: 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
1	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 3
100	雄 4 匹	分布	臓器: 9
1	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 24
100	雄 4 匹	分布	臓器: 24
1	雌雄各 4 匹	分布・排泄・代謝	呼気: 24、48、72、96、120、144、168 尿: 24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器: 168
100	雄 4 匹	分布・排泄・代謝	呼気: 24、48、72、96、120、144、168 尿: 24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器: 168

吸収 ; 1 群雌雄各 4 匹のラットに [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンを 1 および 100 mg/kg の投与量で投与した。投与後 1、3、6、9、12、24 時間、さらにその後 24 時間毎に 168 時間まで、眼窩静脈叢より血液を採取した。得られた血液の一部を遠心分離し、血漿を得た。血液は組織溶解剤および脱色剤で処理した後に、血漿はそのままシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。

分布 ; 1 群雌雄各 4 匹のラットに [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンを 1 および 100 mg/kg の投与量で投与した。なお、100 mg/kg 投与群は雄のみ実施した。上記の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血中濃度推移試験にて得られた T_{max} (最高血中濃度到達時間) 相当時間、減衰中の 1 時点および排泄試験終了時点、すなわち投与後 3、24 および 168 時間 (1 mg/kg)、および 9、24 および 168 時間 (100 mg/kg) に供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。得られた試料中の放射能濃度は血液と同様の方法により測定した。なお、投与後 168 時間屠殺群には、下記の排泄試験終了後の動物を用いた。

血液、血漿、脳、眼球、下垂体、唾液腺、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、脾、膵、膀胱、胃、小腸、大腸、精巣、前立腺、卵巣、子宮、骨髄、白色脂肪、筋肉 (大腿筋) および骨 (大腿骨)。また、得られた消化管 (胃と腸) は切開し、生理食塩水でリンスし、消化管内容物を得た。

排泄 ; 1 群雌雄各 4 匹のラットに [ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾンを 1 および 100 mg/kg の投与量で投与 (100 mg/kg 投与群は雄のみ実施) し、尿、糞および呼気を投与後 168 時間まで採取した。得られた尿試料は血漿と同様の方法により、糞試料はアセトン/蒸留水 (1/1, v/v) を加えて均一化した後に血液と同様の方法で放射能測定に供した。また、主要臓器・組織を切除した後の屠体は、トルエン共存下水酸化ナトリウム水溶液中で加温・溶解し、尿試料と同様の方法で放射能を測定した。

代謝 ; 上記の排泄試験の 1 mg/kg 投与群から、投与後 120 時間までに得られた尿および投与後 72 時間までに得られた糞を代謝物分析に用いた。また、100 mg/kg 投与群では、投与後 120 時間までに得られた尿および 48 時間までに得られた糞を代謝物分析に供した。また、これらに加え、投与後 168 時間に明らかに著量の放射能が残存していた血液、肝、脳および心臓についても代謝物分析を実施した。糞は により得られた試料を、尿は により得られた試料を、 により分析し、代謝物を分離・定量した。血液、肝、脳および心臓については の水溶性画分を同様の分析に供した。代謝物の同定は により行い、主要代謝物については、さらに により確認を行った。

結果 :

吸収 ; [ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾン経口投与後の血液中および血漿中放射能濃度推移およびこれらの結果より算出した薬物動力学 (体内動態) パラメータを表 M-2-1 および 図 M-2-1 に示す。経口投与された [ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾンの吸収は速やかであり、雌雄の低用量群において、血液中および血漿中放射能は投与後 1 時間に最高放射能濃度 (C_{max}) に達し、その後、血漿

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

中放射能濃度については速やかに減衰した。一方、血液中放射能濃度は、血漿中に比べて緩やかに減衰し、特に第2相で顕著であった。高用量群では、放射能の吸収が低用量群と比べ若干緩やかとなった点を除き、低用量群と類似した濃度推移となった。また投与後 168 時間までの AUC(濃度曲線下面積)については低用量群のその概ね 100 倍であり、両用量間でピリフルキナゾンの生物学的利用率は同程度であると推測された。以上、血液および血漿中放射能濃度推移および薬物動力学パラメーターには、性および投与量による顕著な差は認められなかった。

表 M-2-1: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン単回経口投与後の血中放射能濃度推移

投与後時間 (時間)	血液および血漿中放射能濃度 (μg eq./g)							
	雄				雌			
	1 mg/kg		100 mg/kg		1 mg/kg		100 mg/kg	
	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
1	0.376	0.183	12.2	7.4	0.353	0.171	10.9	7.3
3	0.312	0.138	17.3	9.9	0.319	0.144	16.9	11.2
6	0.208	0.080	18.0	10.4	0.192	0.079	16.5	10.3
9	0.169	0.063	18.1	10.4	0.158	0.059	16.3	10.3
12	0.147	0.050	17.9	9.5	0.131	0.043	15.5	9.7
24	0.126	0.030	9.3	3.6	0.119	0.030	8.6	3.9
48	0.154	0.019	10.1	1.9	0.148	0.024	9.8	2.5
72	0.119	0.018	6.2	1.4	0.107	0.016	5.7	1.7
96	0.127	0.012	7.8	1.2	0.111	0.015	8.1	1.3
120	0.107	0.010	6.5	0.9	0.092	0.012	6.1	1.2
144	0.102	0.009	6.4	0.7	0.093	0.010	6.2	0.8
168	0.077	0.008	5.1	0.7	0.070	0.009	4.5	0.8
T _{max} (時間)	1	1	9	9	1	1	3	3
C _{max} (μg eq./g)	0.376	0.183	18.1	10.4	0.353	0.171	16.9	11.2
T _{1/2} (日) T _{max} -72 時間	2.57	0.95	2.01	0.90	3.18	0.98	1.94	0.96
72-168 時間	6.26	3.85	11.54	3.42	6.60	4.39	9.60	3.65
AUC (μg eq.·hr/g)	21.40	3.68	1418.7	388.8	19.56	3.82	1343.5	432.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

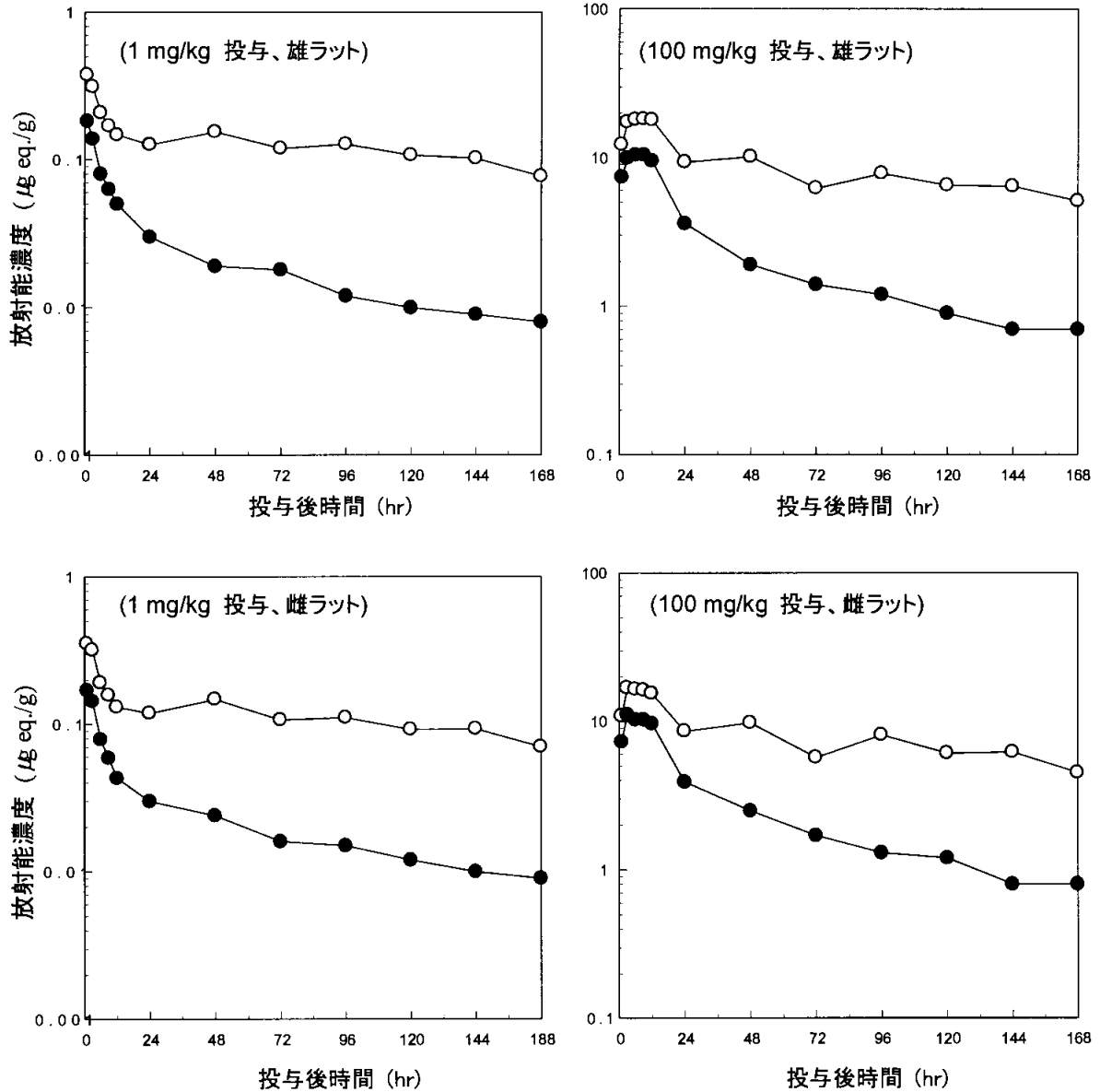


図 M-2-1. [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン単回経口投与後の血中放射能濃度推移

-●-: 血漿中放射能濃度、-○-: 血中放射能濃度

分布

; [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与後 3、24 および 168 時間 (1 mg/kg)、および 9、24 および 168 時間 (100 mg/kg) における主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-2-2 および表 M-2-3 に示した。

供試動物の性および投与量にかかわらず、[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与後 3 或いは 9 時間には代謝・排泄の主要臓器である肝、腎および副腎に比較的高濃度の放射能分布が認められた。一方、臓器・組織中放射能の減衰は緩やかであり、投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

168 時間においてもほぼ全ての臓器・組織で有意な放射能が検出され、肝、腎、副腎に加え脳および心においても比較的高濃度の放射能分布が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-2-2: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンの単回経口投与後の雄性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度 (µg eq./g) ^a					
	雄					
	1 mg/kg			100 mg/kg		
	3 時間	24 時間	168 時間	9 時間	24 時間	168 時間
血液	0.234	0.100	0.053	17.5	10.3	4.4
血漿	0.136	0.022	0.005	11.6	3.6	0.4
脳	0.303 (0.38)	0.293 (0.34)	0.262 (0.31)	42.3 (0.46)	21.4 (0.24)	18.3 (0.21)
下垂体	0.242 (<0.01)	0.225 (<0.01)	0.063 (<0.01)	24.7 (<0.01)	11.3 (<0.01)	3.0 (<0.01)
眼球	0.119 (0.02)	0.114 (0.02)	0.076 (0.01)	14.2 (0.02)	9.6 (0.01)	5.3 ^b (<0.01) ^b
甲状腺	0.222 (<0.01)	0.218 (<0.01)	0.080 (<0.01)	38.9 (<0.01)	17.5 (<0.01)	5.9 (<0.01)
唾液腺	0.552 (0.16)	0.433 (0.11)	0.141 (0.04)	55.2 (0.12)	30.7 (0.07)	9.6 (0.02)
心	0.584 (0.25)	0.584 (0.23)	0.483 (0.21)	71.5 (0.26)	49.8 (0.20)	36.6 (0.15)
肺	0.877 (0.49)	0.816 (0.44)	0.161 (0.09)	77.2 (0.36)	52.4 (0.24)	10.2 (0.06)
胸腺	0.403 (0.11)	0.467 (0.11)	0.148 (0.03)	40.3 (0.07)	30.6 (0.07)	8.9 (0.01)
肝	9.304 (32.35)	3.449 (17.39)	0.397 (1.95)	436.9 (15.84)	260.6 (12.83)	26.2 (1.28)
腎	1.940 (1.71)	1.651 (1.29)	0.358 (0.31)	240.2 (1.78)	163.5 (1.25)	25.3 (0.22)
副腎	2.394 (0.08)	0.916 (0.03)	0.254 (<0.01)	93.6 (0.03)	49.1 (0.01)	14.9 (<0.01)
脾	0.699 (0.23)	0.756 (0.23)	0.155 (0.05)	52.0 (0.13)	44.7 (0.12)	10.2 (0.03)
膵	0.601 (0.20)	0.556 (0.17)	0.156 (0.05)	74.7 (0.24)	43.5 (0.15)	9.5 (0.03)
胃	1.279 (1.12)	0.920 (0.67)	0.184 (0.17)	120.9 (0.84)	48.5 (0.38)	13.4 (0.11)
小腸	5.986 (15.65)	0.909 (2.47)	0.168 (0.52)	129.3 (2.95)	61.7 (1.51)	9.6 (0.27)
大腸	0.788 (0.93)	0.654 (0.76)	0.156 (0.23)	116.5 (1.33)	52.0 (0.66)	10.5 (0.15)
膀胱	0.426 (0.02)	0.233 (0.01)	0.114 (<0.01)	40.2 (0.02)	19.7 (<0.01)	7.1 (<0.01)
精巣	0.312 (0.48)	0.223 (0.32)	0.116 (0.19)	32.8 (0.47)	18.2 (0.24)	8.1 (0.13)
前立腺	0.302 (0.02)	0.189 (0.02)	0.061 (<0.01)	32.1 (0.02)	13.0 (<0.01)	3.1 (<0.01)
白色脂肪	0.429	0.107	0.055	54.6	6.9	2.8
筋肉	0.234	0.191	0.273	26.2	14.7	19.6
骨髄	0.576	0.468	0.144	63.7	41.3	9.2
骨	0.294	0.297	0.092	27.3	20.2	7.6
消化管内容物	0.885 (11.88)	0.071 (1.43)	0.008 (0.15)	130.1 (23.56)	27.5 (5.82)	0.4 (0.08)

^a: ()内は投与量に対する割合 (%)。

^b: N = 2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-2-3: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンの単回経口投与後の雌性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度 (μg eq./g) ^a		
	雌		
	1 mg/kg		
	3 時間	24 時間	168 時間
血液	0.238	0.087	0.042
血漿	0.136	0.021	0.006
脳	0.385 (0.60)	0.318 (0.45)	0.229 (0.38)
下垂体	0.283 (<0.01)	0.188 (<0.01)	0.041 (<0.01)
眼球	0.138 ^b (0.03) ^b	0.130 (0.02)	0.064 (0.01)
甲状腺	0.258 (<0.01)	0.170 (<0.01)	0.088 (<0.01)
唾液腺	0.550 (0.16)	0.418 (0.13)	0.113 (0.04)
心	0.554 (0.23)	0.521 (0.21)	0.376 (0.19)
肺	0.886 (0.51)	0.785 (0.41)	0.137 (0.08)
胸腺	0.428 (0.12)	0.495 (0.13)	0.122 (0.04)
肝	6.859 (21.23)	2.725 (12.71)	0.296 (1.47)
腎	1.652 (1.32)	1.624 (1.33)	0.310 (0.29)
副腎	1.604 (0.07)	0.779 (0.03)	0.230 (0.01)
脾	0.677 (0.21)	0.717 (0.21)	0.128 (0.05)
膵	0.668 (0.18)	0.510 (0.17)	0.126 ^b (0.06) ^b
胃	2.288 (2.00)	0.784 (0.66)	0.168 (0.16)
小腸	6.597 (15.76)	0.874 (2.27)	0.117 (0.39)
大腸	0.724 (0.82)	0.630 (0.86)	0.119 (0.20)
膀胱	0.312 (0.02)	0.250 ^b (0.01) ^b	0.083 (<0.01)
卵巣	0.418 (0.03)	0.436 (0.03)	0.095 (<0.01)
子宮	0.511 (0.09)	0.680 (0.09)	0.112 (0.02)
白色脂肪	0.513	0.107	0.043
筋肉	0.264	0.198	0.263
骨髓	0.495	0.501	0.123
骨	0.319	0.303	0.119
消化管内容物	0.784 (14.10)	0.078 (1.72)	0.008 (0.20)

^a: ()内は投与量に対する割合 (%)。

^b: N = 3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

排泄 ; 表 M-2-4 に [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン経口投与後の尿、糞および呼気中への放射能の累積排泄率を示す。供試動物の性および投与量にかかわらず、[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与後 168 時間までに、投与放射能は定量的に排泄物および屠体より回収された。投与放射能は糞および尿にほぼ均等に排泄され、有意な放射能が呼気中に二酸化炭素として排泄された。また、投与後 168 時間においても投与放射能の 17.95 ~ 30.94% が屠体に残存していた。

表 M-2-4: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン単回経口投与後の放射能の排泄

投与後時間 (時間)	累積排泄率 (投与放射能に対する割合:%)								
	雄						雌		
	1 mg/kg			100 mg/kg			1mg/kg		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0-24	16.90	22.08	2.14	17.59	26.67	1.32	14.01	18.17	2.42
0-48	22.08	24.14	3.43	25.01	37.78	2.38	18.46	20.22	3.73
0-72	24.97	26.18	4.24	27.73	38.58	3.08	21.62	22.23	4.67
0-96	27.10	27.02	4.72	29.38	38.88	3.49	23.83	22.97	5.55
0-120	28.75	27.35	5.24	30.68	39.05	3.82	25.85	23.33	5.97
0-144	29.85	27.56	5.61	31.65	39.22	4.02	27.27	23.54	6.48
0-168	30.91	27.89	6.13	32.52	39.33	4.22	28.68	23.72	6.97
ケージ洗浄 ^a	0.16			0.15			0.26		
屠体 ^b	27.45			17.95			30.94		
総回収率	92.51			94.16			90.56		

^a: 投与後 168 時間に採取。

^b: 投与後 168 時間に採取、消化管内容物を含む。

代謝 ; 表 M-2-5 に [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン経口投与後の尿および糞中代謝物の定量結果を示した。糞中主代謝物として、供試動物の性にかかわらず、(C)および (G)グルクロン酸抱合体が検出された。高用量群においては、上記の代謝物に加えて未変化体のピリフルキナゾン(A)が検出された。尿中主代謝物としては、供試動物の性および投与量にかかわらず、(U)が検出された。その他、(B)、(D)、(E)、(F)、(S)、および (T)が検出された。これらの代謝物以外に若干の未同定代謝物も検

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

出されたものの、投与量の 2.58% 以下の微量成分であった。

表 M-2-6～M-2-8 に[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン経口投与後の臓器・組織中代謝物の定量結果を示した。供試動物の性および投与量にかかわらず、投与後 168 時間の血液、肝、脳および心に残存する放射能のほとんどは、

(T) および (S) から成るナイアシン

(ビタミン B3) であった。以上、糞、尿および臓器・組織中の代謝物に雌雄および用量間で質的な差異は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-2-5: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンの単回経口投与後の排泄物中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量 (投与放射エネルギーに対する割合: %)					
		雄				雌	
		1 mg/kg		100 mg/kg		1 mg/kg	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞
ピリフルキナゾン	A	-	-	-	2.20	-	-
	B	0.09	1.04	-	3.84	0.53	2.25
	C	0.15	8.95	-	10.05	0.04	8.48
	D	0.16	-	0.75	-	0.27	-
	E	2.99	0.23	3.68	0.40	2.70	0.22
	F	-	1.05	-	0.33	-	-
	S	2.64	0.66	1.34	0.17	1.72	0.51
	T	0.30	-	1.06	0.59	0.29	-
	U	20.52	-	20.95	-	17.55	-
(G)グルクロン酸抱合体		-	3.48	-	5.59	-	1.60
原点		-	3.65	-	5.65	-	4.17
その他合計 ^a		1.12	2.90	2.55	3.66	1.22	1.47
非抽出画分		0.78	4.22	0.35	5.31	1.53	3.49
合計		28.75	26.18	30.68	37.78	25.85	22.22

- : 検出限界未満。

^a : 未同定代謝物の総和。個々の代謝物は 2.58%以下。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-2-6: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン 1 mg/kg 単回経口投与後の雄性ラット臓器および組織中代謝物

代謝物	記号	放射能濃度 (μg eq./g) ^a							
		投与後 3 時間		投与後 24 時間		投与後 168 時間			
		血液	肝	血液	肝	血液	肝	脳	心
	R	0.006 (2.76)	0.227 (2.43)	-	-	-	-	-	-
	S	0.003 (1.42)	0.190 (2.04)	0.001 (1.04)	0.030 (0.87)	-	-	0.240 (91.51)	0.433 (89.61)
	T	0.127 (54.32)	7.417 (79.72)	0.079 (78.68)	2.968 (86.04)	0.049 (91.34)	0.307 (77.33)	-	-
原点		0.027 (11.66)	0.433 (4.66)	0.011 (11.05)	0.245 (7.12)	0.003 (5.74)	0.034 (8.62)	-	-
非抽出画分		0.070 (29.84)	1.037 (11.15)	0.009 (9.22)	0.206 (5.98)	0.002 (2.92)	0.056 (14.05)	0.022 (8.49)	0.050 (10.39)
合計		0.234 (100.00)	9.304 (100.00)	0.100 (100.00)	3.450 (100.00)	0.053 (100.00)	0.397 (100.00)	0.262 (100.00)	0.483 (100.00)

^a: () 内は各臓器・組織における総放射能に対する割合 (%)。

-: 検出限界未満。

表 M-2-7: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン 100 mg/kg 単回経口投与後の雄性ラット臓器および組織中代謝物

代謝物	記号	放射能濃度 (μg eq./g) ^a							
		投与後 9 時間		投与後 24 時間		投与後 168 時間			
		血液	肝	血液	肝	血液	肝	脳	心
	R	0.4 (2.39)	5.5 (1.25)	0.2 (1.65)	-	-	-	-	-
	S	0.3 (1.49)	2.5 (0.57)	-	-	-	-	-	-
	T	5.2 (29.51)	291.0 (66.62)	6.5 (63.30)	199.5 (76.56)	2.3 (52.21)	20.3 (77.41)	16.9 (92.26)	35.1 (96.12)
原点		2.4 (13.84)	33.3 (7.61)	1.5 (14.12)	21.8 (8.36)	1.3 (30.40)	-	-	-
非抽出画分		9.3 (52.77)	104.6 (23.95)	2.2 (20.93)	39.3 (15.08)	0.8 (17.38)	5.9 (22.59)	1.4 (7.74)	1.4 (3.88)
合計		17.5 (100.00)	436.9 (100.00)	10.3 (100.00)	260.6 (100.00)	4.4 (100.00)	26.2 (100.00)	18.3 (100.00)	36.6 (100.00)

^a: () 内は各臓器・組織における総放射能に対する割合 (%)。

-: 検出限界未満。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-2-8: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン 1 mg/kg 単回経口投与後の雌性ラット臓器および組織中代謝物

代謝物	記号	放射能濃度 (μg eq./g) ^a							
		投与後 3 時間		投与後 24 時間		投与後 168 時間			
		血液	肝	血液	肝	血液	肝	脳	心
	R	0.005 (1.97)	0.117 (1.70)	-	-	-	-	-	-
	S	0.005 (1.97)	0.157 (2.29)	-	0.028 (1.03)	-	-	0.209 (91.55)	0.350 (93.13)
	T	0.125 (52.41)	4.964 (72.37)	0.079 (90.65)	2.364 (86.75)	0.038 (91.33)	0.261 (88.27)	-	-
原点		0.028 (11.57)	0.251 (3.67)	0.003 (3.56)	0.146 (5.37)	0.003 (7.13)	-	-	-
非抽出画分		0.077 (32.09)	1.370 (19.98)	0.005 (5.78)	0.187 (6.85)	0.001 (1.54)	0.035 (11.73)	0.019 (8.45)	0.026 (6.87)
合計		0.238 (100.00)	6.859 (100.00)	0.087 (100.00)	2.725 (100.00)	0.042 (100.00)	0.296 (100.00)	0.229 (100.00)	0.376 (100.00)

^a: () 内は各臓器・組織における総放射能に対する割合 (%)。

-: 検出限界未満。

以上の結果から、ラットに経口投与された[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンは速やかに体内に吸収・分布された後、糞、尿および呼気中へと排泄されることが明らかとなった。[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンの臓器・組織からの放射能の減衰は緩徐であり、投与後 168 時間においてもほぼ全ての臓器・組織に有意な放射能の貯留が認められた。特に、肝、脳および心において他の臓器に比べ比較的高濃度の放射能分布が認められたため、これら臓器および血液を代謝物分析したが、残存する放射能の大部分は、(T)および(S)、即ちナイアシン(ビタミン B3)であり、ピリフルキナゾンのピリジン環部分は生体内物質として資化されていることが明らかとなった。また、糞および尿中代謝物の分析により、ピリフルキナゾンは主に、脱アセチル、ピリジン環窒素原子の酸化、ベンジルアミノ基のイミノ化、キナゾリノン環 4 位の水酸化およびさらなる酸化、キナゾリノン環 8 位の水酸化、ピリジン環部分の脱離およびナイアシンへの代謝等の、広範な代謝を受けることが示された。[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンの生体内運命に、顕著な性差および投与量による差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(3) ラットにおける反復経口投与代謝試験

(資料 M-3)

試験省略

試験省略理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

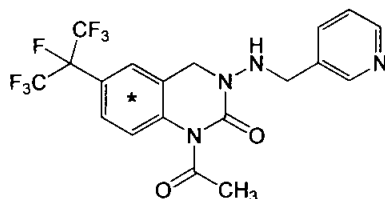
(4) [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] ピリフルキナゾンのラットにおける胆汁中排泄試験 (資料 M-4)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造式 :



*: ¹⁴C 標識位置

化学名 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジ
ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナ
ゾリノン-2-オン (以下[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

:

供試動物 : Fischer 系ラット(8 週齢)、体重: 雄 188.11~202.21 g

資料 M-1 および M-2 に示す単回投与試験において、ピリフルキナゾンのラット生
体内運命に顕著な性差が認められなかったため、雄ラットを使用した。

方法 :

手術および管理 : 非絶食下、ラット総胆管(胆管)にカニューレを施し、ボールマンケージに
保定した。

投与 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンに所定量の非標識ピリフル
キナゾンを加え、0.1% Tween 80 含有 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリ
ウム水溶液に懸濁させ、1mg/kg の投与量で供試動物に強制経口投与した。

【投与量設定根拠】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

- 試料の採取 : 投与後 72 時間まで、胆汁、尿および糞を採取した。次いでラットを屠殺し、消化管を摘出した。消化管から消化管内容物試料を得、消化管は屠体試料に合わせた。
- 放射能の測定 :
- 代謝物の分析 : 胆汁および尿は により得られた試料を、糞および消化管内
容物は により得られた試料を、それぞれ
より分析し、代謝物を分離・定量した。各代謝
物は より同定した。また、主要代謝物につい
ては、 により同定の確
認を行った。
- 結果 :
- 放射能排泄 : [キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$] ピリフルキナゾン 1 mg/kg を投与したラットの胆汁、尿および糞への放射能の排泄率、ならびに消化管内容物および屠体における残存放射能を表 M-4-1 に示した。
経口投与されたピリフルキナゾンの胆汁中への排泄は投与後 72 時間までに投与放射能の 34.50% に達した。投与後 72 時間までの尿および糞中への累積排泄率は、投与量のそれぞれ 11.84% および 4.74% であった。また、投与後 72 時間においても、消化管内容物および屠体に、投与量のそれぞれ 14.44% および 16.76% の放射能が残存していた。
- 吸収率の推定 : 胆汁および尿中への排泄、屠殺時(投与後 72 時間)における屠体への残存放射能の総和として算出した吸収率は 63.10% となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-4-1: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] ピリフルキナゾンの単回経口投与(1 mg/kg)後の胆汁中排泄

時間	累積排泄率 (投与量に対する割合:%)			
	胆汁	尿	糞	合計
0-9	8.58	N.S.	N.S.	8.58
0-24	21.57	4.71	0.45	26.74
0-48	30.79	10.71	3.25	44.75
0-72	34.50	11.84	4.74	51.07
消化管内容物				14.44
屠体				16.76
合計(回収率)				82.28

N.S.: 試料なし。

代謝物の分析 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] ピリフルキナゾン 1 mg/kg 投与後 72 時間までのラット胆汁中代謝物の定量結果を、尿、糞および消化管内容物中代謝物の定量結果とともに表 M-4-2 に示した。胆汁中主代謝物として、

(W)、 (G)グルクロン酸抱合体および (P)グルクロン酸抱合体が検出された。その他、 (C)、 (E)、 (G)および (Q)も検出された。

これらの代謝物以外に若干の未同定代謝物も検出されたものの、投与量の 2.70%以下の微量成分であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-4-2: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] ピリフルキナゾンの単回経口投与後の胆汁、尿、糞および消化管内容物中代謝物

代謝物	記号	累積排泄率（投与量に対する割合(%)）			
		胆汁	尿	糞	消化管内容物
ピリフルキナゾン	A	-	-	-	4.83
	B	-	-	0.83	3.75
	C	0.42	-	1.36	1.88
	D	-	0.20	-	-
	E	0.80	1.57	-	-
	G	1.34	-	-	-
	O	-	-	0.44	1.23
	W	6.76	-	-	-
	Q	1.45	0.55	-	-
(G)グルクロン酸抱合体		7.60	-	-	-
(P)グルクロン酸抱合体		8.25	-	-	-
原点		4.32	9.12	0.62	0.65
その他合計 ^a		2.70	0.23	0.37	-
非抽出画分		0.87	0.17	1.13	2.10
合計		34.50	11.84	4.74	14.44

- : 検出限界未満。

^a : 未同定代謝物の総和。個々の代謝物は 2.70%以下。

以上の結果、消化管から吸収されたピリフルキナゾンは、水酸化および加水分解のみならず、キナゾリノン環および化合物の基本骨格の開裂を含む広範な代謝を受け、さらに一部はグルクロン酸抱合を受けた後に胆汁中へと排泄されることが明らかとなった。胆管カニューレを施した場合の糞および消化管内容物においても、未変化体に加え各種の代謝物、即ち (B)、 (C)、 (O) 等が検出されていることから、本化合物は腸管内微生物代謝あるいは化学的分解をも受けることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験

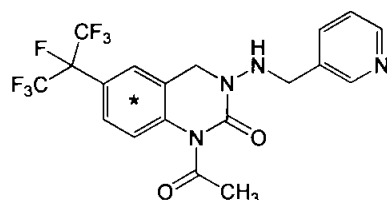
(資料 M-8)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年

供試標識化合物:

構造式:



*: ¹⁴C 標識位置

化学名: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジ
ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナ
ゾリン-2-オン (以下[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン)

比放射能

放射化学的純度:

【標識位置の選択理由】

供試ミクロソーム: 肝ミクロソームは、Fischer 系ラット(雄性)、ビーグル犬(雄性)およびヒト(女性)由来のものを用いた。鼻腔粘膜ミクロソームは SD 系ラット(雄性)に加え、ピリフルキナゾン投与による代謝活性の変化について検討する目的でピリフルキナゾン原体のイヌにおける 1 年間反復投与経口毒性試験および 6 ヶ月間回復試験(資料 T-46)における対照群および高用量(5 mg/kg/day)群から採取された鼻腔粘膜から調製したものを用いた。

方法:

反応系: 0.1 M リン酸緩衝液(pH 7.4)に所定濃度のミクロソームを懸濁し、アセトニトリルに溶解した[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンを最終濃度 0.2 μM となるように添加し(アセトニトリル濃度: 1%)、37°C で 5 分間ブレインキュベートした。その後、10 mM β-NADPH(最終濃度 1.0 mM)を添加して、37°C で 60 分間反応させた後、氷冷したアセトン/メタノール(1/1, v/v)混液を添加して反応を停止した。反応は全て 2 連で行った。なお、使用したミクロソーム最終濃度は肝、ラット鼻腔、イヌ鼻腔でそれぞれ 0.2 nmole P450/mL、0.145 nmole P450(0.57 mg 蛋白)/mL および 0.2 mg 蛋白/mL とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

抽出および代謝物の分析：

反応停止後、遠心分離によって得られた上清を 一部を液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定し抽出率を算出した。抽出液は濃縮後、2次元薄層クロマトグラフィー/ラジオアルミニウムグラフィーによる代謝物分析に供した。各代謝物は合成標品とのクロマトグラフィーにより同定した。抽出残渣は を加え懸濁した後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定し、非抽出率を算出した。

結果：

各種動物肝および鼻腔粘膜ミクロソームによる[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンの *in vitro* 代謝物定量結果を次表(次頁)に示す。ミクロソーム源の動物種、性および臓器を問わず、全てのミクロソームにおいてピリフルキナゾンは速やかに代謝され、代謝物として (B)、(C)、(D)、(E)、(G)、(N)および(Q)が検出された。これらの代謝物以外に若干の未同定代謝物も検出されたものの、いずれも微量成分であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] ピリフルキナゾンの *in vitro* 代謝物

代謝物		代謝物量 (添加放射能量に対する割合: %)							
		肝ミクロソーム			鼻腔粘膜ミクロソーム				
		ラット	イヌ	ヒト	ラット	イヌ(対照群) ^A		イヌ(投与群) ^B	
		雄	雄	雌	雄	雄	雌	雄	雌
ピリフルキナゾン	A	- c	- c	- c	- c	- c	- c	- c	- c
	B	30.58	31.70	1.07	26.86	41.02	59.14	70.24	69.68
	C	16.66	22.51	8.94	9.15	13.67	17.09	4.70	7.24
	D	2.34	4.48	2.51	3.97	0.70	0.99	- c	0.39
	E	1.45	6.20	5.48	1.29	3.03	2.78	- c	0.43
	H	- c	- c	- c	- c	- c	- c	- c	- c
	G	4.18	3.36	N.D.	3.16	3.00	3.65	4.95	4.31
	N	3.39	3.20	4.26	4.25	2.05	1.34	- c	1.09
	P	- c	- c	- c	- c	- c	- c	- c	- c
	W	- c	- c	- c	- c	- c	- c	- c	- c
	Q	- c	- c	4.68	2.61	- c	- c	- c	- c
その他合計 ^D		38.90	28.63	70.03	46.40	36.01	14.45	19.85	16.48
非抽出画分		2.50	1.70	3.01	2.31	0.53	0.55	0.25	0.38
合計		100	100	100	100	100	100	100	100

^A: NNI-0101 原体の1年間反復投与経口毒性試験および6ヶ月間回復試験(資料 T-46)における対照群

^B: NNI-0101 原体の1年間反復投与経口毒性試験および6ヶ月間回復試験(資料 T-46)における高用量群(5 mg/kg/day)

^C: 検出限界未満、^D: 微量未同定代謝物の総和

以上の結果、ミクロソーム源の動物種、性を問わず、[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] ピリフルキナゾンの *in vitro* 代謝に定性的な差異は認めず、ヒトおよびイヌにおいて、ラット(資料 M-3)と同様の経路を経て代謝を受けるものと推察された。また、鼻腔粘膜における代謝についてもピリフルキナゾン投与の有無に関わらず肝での代謝と同質であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<動物における代謝経路>

動物における代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2. 植物体内運命

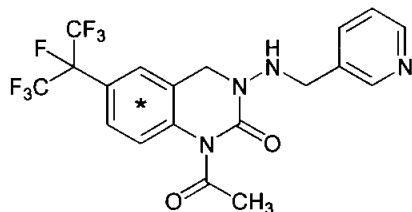
(1) トマトにおける代謝試験

(資料 M-5)

試験実施機関名:

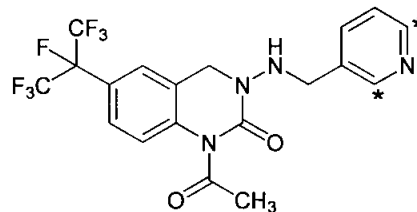
報告書作成年: 2006年[GLP 対応]

供試標識化合物



[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]

ピリフルキナゾン



[ピリジン環-2,6-¹⁴C]

ピリフルキナゾン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名

: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン (以下[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン)

[ピリジン環-2,6-¹⁴C] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン (以下[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン)

比放射能

:

放射化学的純度

:

【標識位置の選択理由】

供試植物

: ミニトマト(品種: 千果)

栽培

: プラスチック製ポット(1/5000 a)に定植した播種後約 14 週のミニトマトを用いた。薬剤処理時に供試植物には未成熟果実が認められた。被験物質の散布およびその後の栽培は放射線施設内の温室にて行なった。試験期間中の平均気温は 20.8°C、平均湿度は 42%RH であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

方法

:

処理

: 非標識のピリフルキナゾンにより希釈した[キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]および[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾンを、顆粒水和剤白試料に添加し、20%ピリフルキナゾン製剤を調製した。得られた製剤を蒸留水でピリフルキナゾン濃度が50 mg/Lとなるように希釈し(展着剤 1 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 加用)、1 個体当たり 20 mL(200 L/10a 相当)を 1 週間隔で 3 回散布処理した。

【処理量の選択理由】

試料の採取

: 薬剤の最終処理直後(0)、1、7、および 14 日後に果実および葉を採取した。最終採取時点(最終処理 14 日後)では茎部及び根部もあわせて採取した。14 日後の試料採取時点において、果実は成熟し収穫適期にあった。

放射能の抽出

:

放射能の分析

:

代謝物の分析

: 抽出液中の代謝物は
で分別定量し、
により同定・確認した。一部の主要代謝物については、さらに
により同定の確認を行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

結果

放射能の分布 : [キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾン処理ミニトマトにおける総残留放射能の推移を表 M-5-1 に示す。

処理後の経過時間を問わず、果実、葉、茎および根における放射能濃度を比較した場合、葉における放射能濃度が高く、これは各部位の形状(表面積/重量比)の差異に起因したものと考えられた。3 回処理直後における果実および葉の総残留放射能濃度はそれぞれ、0.608 および 14.355 $\mu\text{g eq./g}$ に達し、最終処理 14 日後においても顕著な減衰は認められなかった。

果実および葉の何れにおいても、処理後の時間に関わらず総残留放射能の 79.29~93.24%が表面洗浄およびアセトニトリル抽出画分に回収された。アセトニトリル抽出後の試料を順次アセトニトリル/0.1 N 塩酸 (4/1, v/v)およびアセトニトリル/0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4/1, v/v)による抽出、さらにリグニンの可溶化処理を行ったものの、総残留放射能の 10% 以下が抽出あるいは可溶化されるに留まった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-5-1: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理ミニトマトにおける放射能の分布

画分	放射能濃度 (μg eq./g) ^a									
	果実				葉				茎	根
	0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	14日 ^b	14日 ^b
表面洗浄画分	0.457 (75.23)	0.547 (71.70)	0.422 (68.98)	0.303 (58.98)	11.516 (80.22)	12.384 (72.24)	11.276 (70.56)	12.457 (60.28)	0.908 (70.13)	
MeCN 抽出画分	0.091 (15.02)	0.124 (16.30)	0.104 (17.05)	0.104 (20.31)	1.869 (13.02)	3.230 (18.84)	2.865 (17.93)	4.765 (23.06)	0.209 (16.10)	0.081 (50.56)
MeCN/0.1N HCl 抽出画分	0.018 (2.94)	0.032 (4.23)	0.018 (2.89)	0.043 (8.41)			1.021 (6.39)	1.815 (8.78)	0.070 (5.43)	0.013 (8.15)
MeCN/0.1N NaOH 抽出画分			0.022 (3.66)	0.023 (4.55)						0.019 (11.77)
リグニン画分			0.024 (3.88)	0.025 (4.84)						0.018 (11.33)
抽出残渣	0.041 (6.82)	0.059 (7.77)	0.022 (3.54)	0.015 (2.91)	0.971 (6.76)	1.530 (8.92)	0.819 (5.12)	1.627 (7.87)	0.108 (8.34)	0.029 (18.19)
総残留放射能	0.608 (100.00)	0.763 (100.00)	0.612 (100.00)	0.514 (100.00)	14.355 (100.00)	17.144 (100.00)	15.980 (100.00)	20.665 (100.00)	1.295 (100.00)	0.160 (100.00)

^a : 括弧内の数値は総残留放射能に対する割合(%)

^b : 収穫日(最終処理後日数)

[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理ミニトマトの果実および葉における総残留放射能の推移を表 M-5-2 に示す。

3 回処理直後における果実および葉の放射能濃度はそれぞれ、0.346 および 13.278 μg eq./g に達し、処理 14 日後においても顕著な減衰は認められなかった。放射能の各画分への分布は[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理の場合と同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-5-2: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理ミニトマトにおける放射能の分布

画分	放射能濃度 (µg eq./g) ^a									
	果実				葉				茎	根
	0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	14日 ^b	14日 ^b
表面洗浄画分	0.242 (69.87)	0.394 (62.70)	0.169 (41.00)	0.320 (49.22)	9.757 (73.49)	14.397 (80.23)	10.196 (75.40)	9.030 (69.14)	0.465 (67.23)	
MeCN 抽出画分	0.052 (15.05)	0.122 (19.35)	0.145 (35.26)	0.144 (22.19)	2.529 (19.05)	2.296 (12.79)	2.475 (18.30)	2.632 (20.16)	0.126 (18.23)	0.026 (45.33)
MeCN/0.1N/HCl 抽出画分	0.024 (6.85)	0.051 (8.15)	0.025 (6.18)	0.063 (9.76)				0.850 (6.51)	0.031 (5.78)	0.006 (12.29)
MeCN/0.1N/ NaOH 抽出画分		0.023 (3.71)	0.028 (6.87)	0.031 (4.72)						0.005 (11.73)
リグニン画分			0.025 (6.10)	0.051 (7.79)						0.004 (9.02)
抽出残渣	0.029 (8.23)	0.038 (6.09)	0.019 (4.60)	0.041 (6.32)	0.991 (7.46)	1.252 (6.98)	0.852 (6.30)	0.548 (4.20)	0.047 (8.76)	0.010 (21.64)
総残留放射能	0.346 (100.00)	0.628 (100.00)	0.411 (100.00)	0.650 (100.00)	13.278 (100.00)	17.944 (100.00)	13.523 (100.00)	13.060 (100.00)	0.670 (100.00)	0.051 (100.00)

^a : 括弧内の数値は総残留放射能に対する割合 (%)

^b : 収穫日 (最終処理後日数)

代謝物の分析 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]および[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理ミニトマト中代謝物の分析結果を部位毎に表 M-5-3 および M-5-4 に示す。但し、果実、葉及び茎部の分析結果は表面洗浄およびアセトニトリル抽出画分についての分析結果の合計として、根部については、アセトニトリル抽出画分の分析結果として表示した。

標識位置、試料採取時期および分析に供した植物の部位に関わらず、ピリフルキナゾン処理ミニトマト中の主要代謝物として、最も著量検出された代謝物は未変化のピリフルキナゾン(A)であり、次いで (B)であった。また、これらの代謝物に加え、 (C)、 (D)、 (E)、 (H)、 (O)、および (N)等のさらなる代謝物が検出された。また、ピリフルキナゾン(A)の (J)も認め

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

られた。この代謝物は、ピリフルキナゾン(A)が (B)へと変換される
のと同様に、容易に脱アセチル化物、即ち (C)へと加水分解
されるものと推察された。以上の結果から、ピリフルキナゾンは主にキナゾリノン
フェニル環1位の脱アセチル化を受け、さらにベンジルアミノ基のイミノ化(脱水
素)、キナゾリノンフェニル環4位の水酸化、ピリジン環1位の酸化およびピリジン
環部分の脱離等のさらなる代謝を受けるものと推察された。[キナゾリノン-フェニ
ル環- ^{14}C (U)]ピリフルキナゾン処理ミニトマトにおいて、少量のピリジン環部分が
脱離した代謝物、例えば (O)および
(N)が検出・同定された。一方、[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾン処
理ミニトマトにはそれら代謝物のピリジン環部分のみより成るカウンターパートは
検出できなかったことから、当該化合物のピリジン環部分は速やかに炭酸ガスを含
む多様な分子へと代謝されるものと推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-5-3: [キナゾリン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理ミニトマト中代謝物の分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (µg eq./g) ^a									
		果実				葉				茎	根
		0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	14日 ^b	14日 ^b
NNI-0101	A	0.435 (71.51)	0.548 (71.82)	0.409 (66.79)	0.245 (47.65)	9.605 (66.91)	10.511 (61.31)	8.060 (50.44)	9.400 (45.49)	0.540 (41.68)	0.028 (17.42)
	B	0.015 (2.40)	0.018 (2.39)	0.020 (3.19)	0.023 (4.38)	1.132 (7.88)	0.844 (4.92)	0.361 (2.26)	0.228 (1.10)	0.026 (2.03)	0.005 (3.34)
	C	0.002 (0.35)	0.002 (0.29)	0.001 (0.21)	0.002 (0.43)	0.208 (1.45)	0.353 (2.06)	0.198 (1.24)	0.284 (1.37)	0.014 (1.06)	0.005 (2.96)
	D	-	-	< 0.001 (0.06)	-	0.024 (0.17)	0.068 (0.40)	0.014 (0.09)	0.010 (0.05)	0.002 (0.18)	-
	E	-	-	-	-	0.040 (0.28)	0.048 (0.28)	0.068 (0.42)	-	0.001 (0.11)	-
	H	0.004 (0.61)	0.005 (0.63)	0.004 (0.61)	0.004 (0.85)	0.118 (0.82)	0.188 (1.09)	0.239 (1.49)	0.281 (1.36)	0.024 (1.87)	0.004 (2.47)
	K	-	-	-	-	0.026 (0.18)	0.024 (0.14)	-	-	-	< 0.001 (0.28)
	L	-	-	0.001 (0.10)	-	-	-	-	-	-	< 0.001 (0.30)
	J	0.007 (1.09)	0.010 (1.25)	0.005 (0.85)	0.002 (0.35)	0.195 (1.36)	0.471 (2.74)	0.676 (4.23)	0.421 (2.04)	0.047 (3.60)	0.002 (1.26)
	O	0.002 (0.31)	0.002 (0.25)	0.003 (0.43)	0.003 (0.63)	0.191 (1.33)	0.172 (1.00)	0.372 (2.33)	0.929 (4.50)	0.038 (2.91)	0.003 (1.66)
	N	0.004 (0.73)	0.006 (0.76)	0.005 (0.75)	0.003 (0.61)	0.140 (0.98)	0.201 (1.17)	0.192 (1.20)	0.322 (1.56)	0.023 (1.78)	0.001 (0.42)
その他 ^c		0.056 (9.24)	0.058 (7.62)	0.058 (9.49)	0.087 (16.97)	1.170 (8.15)	1.706 (9.95)	2.359 (14.76)	4.048 (19.59)	0.287 (22.18)	0.018 (11.50)
原点		0.024 (4.02)	0.023 (2.96)	0.022 (3.57)	0.038 (7.40)	0.536 (3.73)	1.029 (6.00)	1.600 (10.02)	1.301 (6.30)	0.114 (8.84)	0.014 (8.96)
0.1N HCl/MeCN 抽出画分		0.018 (2.94)	0.032 (4.23)	0.018 (2.89)	0.043 (8.41)			1.021 (6.39)	1.815 (8.78)	0.070 (5.43)	0.013 (8.15)
0.1N NaOH/MeCN 抽出画分				0.022 (3.66)	0.023 (4.55)						0.019 (11.77)
リグニン画分				0.024 (3.88)	0.025 (4.84)						0.018 (11.33)
抽出残渣 (PES)		0.041 (6.82)	0.059 (7.77)	0.022 (3.54)	0.015 (2.91)	0.971 (6.76)	1.530 (8.92)	0.819 (5.12)	1.627 (7.87)	0.108 (8.34)	0.029 (18.19)
合計 (TRR)		0.608 (100.00)	0.763 (100.00)	0.612 (100.00)	0.514 (100.00)	14.355 (100.00)	17.144 (100.00)	15.980 (100.00)	20.665 (100.00)	1.295 (100.00)	0.160 (100.00)

^a : 表面洗浄画分およびアセトニトリル抽出画分分析結果の合計として表示、括弧内の数値は総残留放射能に対する割合 (%)

^b : 収穫日 (最終処理後日数)

^c : 個々の代謝物は 0.01 mg eq./kg および 10% TRR を超過しない。

- : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-5-4: [ピリジン環-2,6-14C]ピリフルキナゾン処理ミニトマト中代謝物の分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (µg eq./g) ^a									
		果実				葉				茎	根
		0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	14日 ^b	14日 ^b
NNI-0101	A	0.211 (61.02)	0.393 (62.49)	0.172 (41.87)	0.323 (49.69)	8.962 (67.49)	12.846 (71.59)	9.164 (67.76)	8.813 (67.48)	0.388 (57.97)	0.003 (6.54)
	B	0.039 (11.37)	0.033 (5.24)	0.015 (3.55)	0.022 (3.38)	1.303 (9.81)	0.932 (5.19)	0.369 (2.73)	0.333 (2.55)	0.015 (2.17)	0.002 (4.76)
	C	0.003 (0.87)	0.003 (0.50)	0.001 (0.27)	0.002 (0.38)	0.269 (2.02)	0.353 (1.97)	0.094 (0.69)	0.100 (0.77)	0.003 (0.50)	0.001 (2.26)
	D	< 0.001 (0.03)	< 0.001 (0.07)	-	-	0.018 (0.14)	0.045 (0.25)	0.006 (0.05)	-	0.001 (0.09)	-
	E	< 0.001 (0.06)	-	-	-	0.040 (0.30)	0.045 (0.25)	0.027 (0.20)	0.033 (0.25)	-	-
	H	0.003 (0.76)	0.004 (0.56)	0.003 (0.70)	0.005 (0.81)	0.127 (0.96)	0.171 (0.95)	0.137 (1.01)	0.178 (1.36)	0.016 (2.39)	0.002 (3.02)
	K	0.003 (0.75)	0.003 (0.53)	0.001 (0.30)	0.002 (0.38)	0.103 (0.78)	0.079 (0.44)	0.013 (0.09)	0.010 (0.08)	0.001 (0.11)	-
	L	0.002 (0.49)	0.004 (0.63)	0.001 (0.29)	0.002 (0.30)	0.073 (0.55)	0.098 (0.54)	0.046 (0.34)	0.030 (0.23)	0.003 (0.51)	-
	J	0.002 (0.44)	0.003 (0.52)	0.001 (0.36)	0.003 (0.43)	0.148 (1.11)	0.383 (2.13)	0.236 (1.74)	0.133 (1.02)	0.006 (0.88)	-
その他 ^c		0.022 (6.25)	0.046 (7.31)	0.064 (15.52)	0.067 (10.23)	0.648 (4.88)	0.869 (4.84)	0.665 (4.92)	1.115 (8.54)	0.067 (10.03)	0.001 (1.70)
原点		0.010 (2.88)	0.026 (4.16)	0.055 (13.39)	0.038 (5.82)	0.596 (4.49)	0.873 (4.86)	1.915 (14.16)	0.913 (6.99)	0.072 (10.82)	0.014 (27.04)
0.1N HCl/MeCN 抽出画分		0.024 (6.85)	0.051 (8.15)	0.025 (6.18)	0.063 (9.76)	/	/	/	0.850 (6.51)	0.031 (5.78)	0.006 (12.29)
0.1N NaOH/MeCN 抽出画分		/	0.023 (3.71)	0.028 (6.87)	0.031 (4.72)	/	/	/	/	/	0.005 (11.73)
リグニン画分		/	/	0.025 (6.10)	0.051 (7.79)	/	/	/	/	/	0.004 (9.02)
抽出残渣 (PES)		0.029 (8.23)	0.038 (6.09)	0.019 (4.60)	0.041 (6.32)	0.991 (7.46)	1.252 (6.98)	0.852 (6.30)	0.548 (4.20)	0.047 (8.76)	0.010 (21.64)
合計 (TRR)		0.346 (100.00)	0.628 (100.00)	0.411 (100.00)	0.650 (100.00)	13.278 (100.00)	17.944 (100.00)	13.523 (100.00)	13.060 (100.00)	0.670 (100.00)	0.051 (100.00)

^a : 表面洗浄画分およびアセトニトリル抽出画分分析結果の合計として表示、括弧内の数値は総残留放射能に対する割合(%)

^b : 収穫日(最終処理後日数)

^c : 個々の代謝物は0.01 mg eq./kg および 10% TRR を超過しない。

- : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

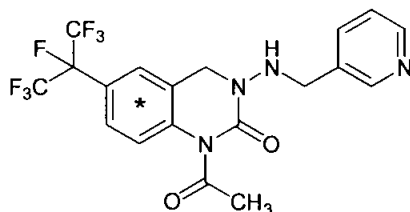
(2) はつかだいこんにおける代謝試験

(資料 M-6)

試験実施機関名:

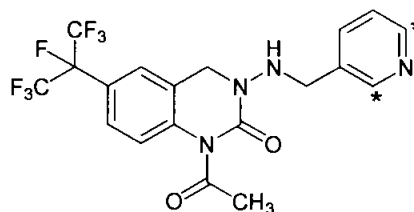
報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

供試標識化合物



[キノゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]

ピリフルキナゾン



[ピリジン環-2,6-¹⁴C]

ピリフルキナゾン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名

: [キノゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キノゾリン-2-オン (以下[キノゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン)
[ピリジン環-2,6-¹⁴C] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キノゾリン-2-オン (以下[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン)

比放射能

:

放射化学的純度

:

【標識位置の選択理由】

供試植物

: はつかだいこん(品種:チェリーメイト)

栽培

: 市販のはつかだいこん種子をポットに播種し、温室において生育させた播種 11 日後の良好な成育状態にある未成熟はつかだいこんを使用した。被験物質の散布およびその後の栽培は放射線施設内の温室にて行なった。試験期間中の平均気温は 21.4°C、平均湿度は 51.0%RH であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方法 :

処理 ; 非標識のピリフルキナゾンにより希釈した[キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]および[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾンを、顆粒水和剤白試料に添加し、20%ピリフルキナゾン製剤を調製した。得られた製剤を蒸留水でピリフルキナゾン濃度が50 mg/Lとなるように希釈し(展着剤0.1 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 加用)、1 個体当たり4.5 mLを1週間間隔で散布処理した。

【処理量の決定理由】

試料の採取 ; 薬剤の最終処理直後(0)、1、7、および14日後に葉および根を採取した。14日後の試料採取時点において、植物は成熟していた。

放射能の抽出 :

放射能の分析 ;

代謝物の分析 ; 抽出液中の代謝物は、
で分別定量し、
により同定・確認した。一部の主要代謝物については、さらに
により同定の確認を行なった。

結果 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

放射能の分布 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理はつかだいこんにおける
総残留放射能 (TRR) の推移を表 M-6-1 に示す。

葉および根における総放射能濃度は、処理後経時的に減衰した。処理後の時間に関わらず、葉における TRR の多くは表面洗浄およびアセトニトリル抽出画分に回収され、両者の合計は 76.28%以上であった。一方、最終処理直後の根では TRR の 74.09%がアセトニトリル抽出画分に回収されたものの、この抽出率は徐々に低下し、処理 14 日後では 42.56%となった。根の TRR は葉の TRR の 1/100 程度であり、ピリフルキナゾンは主に葉の表面洗浄画分に存在し、若干量が植物体内に抽出画分として取り込まれるものと推察された。

表 M-6-1: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理はつかだいこんにおける放射能の分布

画分	放射能濃度 (μg eq./g) ^a							
	葉				根			
	収穫日 (最終処理後日数)				収穫日 (最終処理後日数)			
	0 日	1 日	7 日	14 日	0 日	1 日	7 日	14 日
表面洗浄画分	8.278 (57.56)	7.507 (50.73)	6.388 (58.43)	4.210 (71.90)	/	/	/	/
MeCN 抽出画分	3.283 (22.83)	4.711 (31.84)	1.952 (17.85)	0.815 (13.92)	0.084 (74.09)	0.087 (68.11)	0.046 (49.12)	0.025 (42.56)
MeCN/0.1N/HCl 抽出画分	0.335 (2.33)	0.391 (2.64)	0.458 (4.19)	0.135 (2.30)	0.007 (5.77)	0.008 (6.28)	0.012 (13.19)	0.007 (12.46)
MeCN/0.1N/NaOH 抽出画分	0.253 (1.76)	0.240 (1.62)	0.262 (2.39)	0.069 (1.17)	0.005 (4.34)	0.007 (5.30)	0.007 (7.81)	0.004 (7.62)
リグニン画分	0.474 (3.30)	0.427 (2.88)	0.595 (5.44)	0.191 (3.27)	0.005 (4.21)	0.008 (6.30)	0.009 (9.47)	0.006 (10.81)
抽出残渣	1.758 (12.22)	1.521 (10.28)	1.278 (11.69)	0.436 (7.44)	0.013 (11.59)	0.018 (14.01)	0.019 (20.40)	0.015 (26.56)
総残留放射能	14.382 (100.00)	14.798 (100.00)	10.933 (100.00)	5.856 (100.00)	0.113 (100.00)	0.128 (100.00)	0.094 (100.00)	0.058 (100.00)

^a : 括弧内の数値は総残留放射能に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理はつかだいこんにおける総残留放射能の推移を表 M-6-2 に示す。

葉および根の最終処理直後における放射能濃度はそれぞれ、10.750 および 0.158 $\mu\text{g eq./g}$ であった。これらは経時的に減衰し、最終試料採取時（処理 14 日後）には、各々 3.641、0.076 $\mu\text{g eq./g}$ となった。放射能の各画分への分布は [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理の場合と同様であった。

表 M-6-2: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理はつかだいこんにおける放射能の分布

画分	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) ^a							
	葉				根			
	収穫日 (最終処理後日数)				収穫日 (最終処理後日数)			
	0 日	1 日	7 日	14 日	0 日	1 日	7 日	14 日
表面洗浄画分	7.138 (66.39)	6.985 (64.11)	3.386 (57.94)	2.198 (60.36)	/	/	/	/
MeCN 抽出画分	2.271 (21.12)	2.347 (21.54)	1.042 (17.83)	0.618 (16.98)	0.105 (66.83)	0.093 (53.58)	0.072 (55.96)	0.028 (36.49)
MeCN/0.1N/HCl 抽出画分	0.299 (2.79)	0.331 (3.04)	0.334 (5.72)	0.145 (3.98)	0.016 (10.14)	0.021 (12.04)	0.026 (20.06)	0.024 (31.43)
MeCN/0.1N/NaOH 抽出画分	0.132 (1.23)	0.237 (2.17)	0.096 (1.64)	0.057 (1.57)	0.008 (5.04)	0.016 (9.38)	0.008 (6.59)	0.005 (6.72)
リグニン画分	0.196 (1.83)	0.305 (2.80)	0.176 (3.01)	0.149 (4.10)	0.012 (7.54)	0.021 (11.88)	0.008 (6.62)	0.006 (8.33)
抽出残渣	0.715 (6.65)	0.690 (6.34)	0.811 (13.87)	0.474 (13.01)	0.016 (10.45)	0.023 (13.11)	0.014 (10.77)	0.013 (17.02)
総残留放射能	10.750 (100.00)	10.896 (100.00)	5.844 (100.00)	3.641 (100.00)	0.158 (100.00)	0.174 (100.00)	0.128 (100.00)	0.076 (100.00)

^a : 括弧内の数値は総残留放射能に対する割合 (%)

代謝物の分析 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]および[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理はつかだいこん中代謝物の分析結果を表 M-6-3 および M-6-4 に示す。但し、葉部の分析結果は表面洗浄およびアセトニトリル抽出画分の分析結果の合計として、根部については、アセトニトリル抽出画分の分析結果として表示した。処理後の経過時間および使用標識体に関わらず、葉および根において最も着量検出された代謝物は未変化のピリフルキナゾン(A)であり、次いで

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(B)であった。また、これらの代謝物に加え、(C)、

(D)、(E)、

(H)、(O)、および

(N)等のさらなる代謝物が検出された。また、ピリフルキナゾン(A)

の(J)も認められた。この代謝物は、ピリフルキ

ナゾン(A)が(B)へと変換されるのと同様に、容易に脱アセチル化

物、即ち(C)へと加水分解されるものと推察された。以上の

結果から、ピリフルキナゾンは主にキナゾリノンフェニル環1位の脱アセチル化を

受け、さらにアセチル基の不均化、ベンジルアミノ基の脱水素(イミノ化)、キナゾ

リノンフェニル環4位の水酸化、ピリジン環1位の酸化およびピリジン環部分の脱

離等のさらなる代謝を受けるものと推察された。[キナゾリノン-フェニル環

-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理はつかだいこんにおいて、少量のピリジン環部分

が脱離した代謝物、例えば(O)および

(N)が検出・同定されているにも関わらず、[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフ

ルキナゾン処理ラディッシュにはそれら代謝物のカウンターパートは検出できな

かったことから、当該化合物のピリジン環部分は速やかに炭酸ガスを含む多様

な分子へと代謝されるものと推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-6-3: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理はつかだいこん中代謝物の分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (µg eq./g) ^a							
		葉				根			
		収穫日(最終処理後日数)				収穫日(最終処理後日数)			
		0日	1日	7日	14日	0日	1日	7日	14日
NNI-0101	A	8.044 (55.93)	7.240 (48.93)	6.005 (54.92)	4.137 (70.65)	0.035 (31.00)	0.037 (28.49)	0.017 (17.75)	0.007 (12.95)
	B	1.909 (13.27)	2.678 (18.10)	0.163 (1.49)	0.124 (2.12)	0.027 (23.59)	0.027 (21.40)	0.005 (5.67)	0.004 (7.59)
	C	0.122 (0.85)	0.180 (1.22)	0.076 (0.69)	0.019 (0.32)	0.003 (2.84)	0.004 (2.85)	0.001 (1.57)	0.002 (4.23)
	D	0.155 (1.08)	0.322 (2.17)	0.271 (2.48)	0.059 (1.01)	-	-	-	-
	E	0.009 (0.06)	-	0.021 (0.20)	0.005 (0.09)	-	-	-	-
	H	0.071 (0.50)	0.161 (1.09)	0.057 (0.52)	0.034 (0.59)	0.001 (1.26)	0.003 (1.97)	0.002 (1.98)	0.001 (1.52)
	K	0.026 (0.18)	0.077 (0.52)	0.004 (0.04)	0.003 (0.05)	<0.001 (0.24)	-	-	-
	L	0.040 (0.28)	-	0.040 (0.37)	0.019 (0.32)	-	-	-	-
	J	0.022 (0.16)	0.131 (0.89)	0.025 (0.22)	0.010 (0.17)	-	-	<0.001 (0.14)	-
	O	0.052 (0.36)	0.041 (0.27)	0.115 (1.05)	0.068 (1.16)	<0.001 (0.37)	0.001 (0.63)	0.001 (1.43)	0.002 (3.89)
	N	0.090 (0.62)	0.067 (0.46)	0.128 (1.17)	0.034 (0.57)	0.001 (0.53)	0.001 (0.61)	0.001 (0.72)	<0.001 (0.66)
その他 ^b		0.820 (5.70)	1.081 (7.30)	1.303 (11.92)	0.399 (6.82)	0.008 (6.90)	0.009 (7.14)	0.014 (14.83)	0.006 (9.66)
原点		0.202 (1.40)	0.241 (1.63)	0.132 (1.21)	0.115 (1.96)	0.008 (7.36)	0.006 (5.02)	0.005 (5.02)	0.001 (2.05)
0.1N HCl/MeCN 抽出画分		0.335 (2.33)	0.391 (2.64)	0.458 (4.19)	0.135 (2.30)	0.007 (5.77)	0.008 (6.28)	0.012 (13.19)	0.007 (12.46)
0.1N NaOH/MeCN 抽出画分		0.253 (1.76)	0.240 (1.62)	0.262 (2.39)	0.069 (1.17)	0.005 (4.34)	0.007 (5.30)	0.007 (7.81)	0.004 (7.62)
リグニン画分		0.474 (3.30)	0.427 (2.88)	0.595 (5.44)	0.191 (3.27)	0.005 (4.21)	0.008 (6.30)	0.009 (9.47)	0.006 (10.81)
抽出残渣 (PES)		1.758 (12.22)	1.521 (10.28)	1.278 (11.69)	0.436 (7.44)	0.013 (11.59)	0.018 (14.01)	0.019 (20.40)	0.015 (26.56)
合計 (TRR)		14.382 (100.00)	14.798 (100.00)	10.933 (100.00)	5.856 (100.00)	0.113 (100.00)	0.128 (100.00)	0.094 (100.00)	0.058 (100.00)

^a : 葉では表面洗浄画分およびアセトニトリル抽出画分の合計値として表示、根ではアセトニトリル抽出画分の分析値。括弧内の数値は総残留放射能に対する割合(%)

^b : 個々の代謝物は 0.01 mg eq./kg および 10% TRR を超過しない。

- : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-6-4: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理はつかだいこん中代謝物の分析結果

代謝物	記号	放射能濃度 (μg eq./g) ^a							
		葉				根			
		収穫日 (最終処理後日数)				収穫日 (最終処理後日数)			
		0日	1日	7日	14日	0日	1日	7日	14日
NNI-0101	A	6.873 (63.93)	6.716 (61.64)	3.256 (55.72)	2.152 (59.10)	0.049 (31.35)	0.043 (24.69)	0.028 (21.58)	0.007 (9.21)
	B	1.481 (13.77)	1.184 (10.87)	0.204 (3.49)	0.071 (1.95)	0.027 (16.95)	0.018 (10.30)	0.009 (7.31)	0.003 (4.09)
	C	0.130 (1.21)	0.157 (1.44)	0.094 (1.61)	0.020 (0.55)	0.003 (1.81)	0.004 (2.51)	0.001 (0.93)	0.001 (1.00)
	D	0.161 (1.49)	0.306 (2.81)	0.158 (2.71)	0.070 (1.93)	-	-	-	-
	E	-	0.008 (0.07)	0.012 (0.21)	0.011 (0.31)	-	-	-	-
	H	0.056 (0.52)	0.049 (0.45)	0.037 (0.64)	0.024 (0.66)	0.002 (1.18)	0.002 (1.34)	0.001 (0.76)	0.001 (1.12)
	K	0.061 (0.57)	0.058 (0.53)	0.011 (0.19)	0.002 (0.05)	0.001 (0.36)	0.001 (0.47)	-	-
	L	0.034 (0.31)	0.069 (0.63)	0.021 (0.37)	0.011 (0.30)	<0.001 (0.21)	<0.001 (0.10)	-	-
	J	0.036 (0.33)	0.028 (0.26)	0.020 (0.34)	0.017 (0.46)	<0.001 (0.06)	<0.001 (0.13)	-	-
その他 ^b		0.336 (3.12)	0.454 (4.16)	0.304 (5.20)	0.174 (4.79)	0.013 (8.00)	0.016 (9.11)	0.012 (9.09)	0.004 (5.25)
原点		0.242 (2.25)	0.305 (2.80)	0.309 (5.28)	0.264 (7.25)	0.011 (6.91)	0.009 (4.93)	0.021 (16.29)	0.012 (15.82)
0.1N/HCl/MeCN 抽出画分		0.299 (2.79)	0.331 (3.04)	0.334 (5.72)	0.145 (3.98)	0.016 (10.14)	0.021 (12.04)	0.026 (20.06)	0.024 (31.43)
0.1N/NaOH/MeCN 抽出画分		0.132 (1.23)	0.237 (2.17)	0.096 (1.64)	0.057 (1.57)	0.008 (5.04)	0.016 (9.38)	0.008 (6.59)	0.005 (6.72)
リグニン画分		0.196 (1.83)	0.305 (2.80)	0.176 (3.01)	0.149 (4.10)	0.012 (7.54)	0.021 (11.88)	0.008 (6.62)	0.006 (8.33)
抽出残渣 (PES)		0.715 (6.65)	0.690 (6.34)	0.811 (13.87)	0.474 (13.01)	0.016 (10.45)	0.023 (13.11)	0.014 (10.77)	0.013 (17.02)
合計 (TRR)		10.750 (100)	10.896 (100)	5.844 (100)	3.641 (100)	0.15 (100)8	0.174 (100)	0.128 (100)	0.076 (100)

^a : 葉では表面洗浄画分およびアセトニトリル抽出画分の合計値として表示、根ではアセトニトリル抽出画分の分析値。括弧内の数値は総残留放射能に対する割合(%)

^b : 個々の代謝物は0.01 mg eq./kg および 10% TRR を超過しない。

- : 検出限界未滿

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

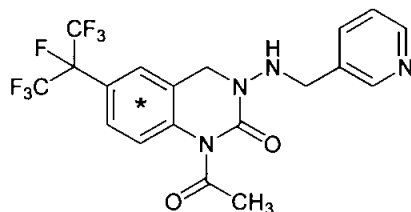
(3) レタスにおける代謝試験

(資料 M-7)

試験実施機関名:

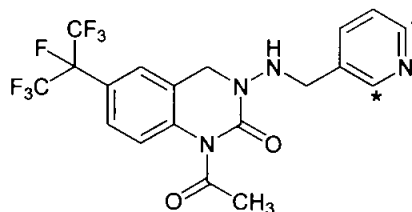
報告書作成年: 2006年[GLP 対応]

供試標識化合物



[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]

ピリフルキナゾン



[ピリジン環-2,6-¹⁴C]

ピリフルキナゾン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名

: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン (以下[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン)

[ピリジン環-2,6-¹⁴C] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン (以下[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン)

比放射能

:

放射化学的純度

:

【標識位置の選択理由】

供試植物

: レタス(品種:シスコ)

栽培

: 市販のレタス種子をポットに播種し、温室において生育させた播種 10 週後の良好な生育状態にある未成熟レタスを使用した。被験物質の散布およびその後の栽培は放射線施設内の温室にて行なった。試験期間中の平均気温は 21.0℃、平均湿度は 53.3%RH であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

方法 :
処理 : 非標識のピリフルキナゾンにより希釈した[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]および[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンを、顆粒水和剤白試料に添加し、20%ピリフルキナゾン製剤を調製した。得られた製剤を蒸留水でピリフルキナゾン濃度が50 mg/Lとなるように希釈し(展着剤 0.1 μL/mL 加用)、1 個体当たり 30 mL(300 L/10a 相当)の割合で散布した。尚、処理は 1 週間間隔で 3 回実施した。
【処理量の決定期間】

試料の採取 : 薬剤の最終処理直後(0)、1、7、および 14 日後に結球および葉を採取した。最終採取時点(最終処理 14 日後)では芯部及び根部もあわせて採取した。14 日後の試料採取時点において、結球は完了し収穫適期であった。

放射能の抽出 :

放射能の分析 :

代謝物の分析 : 抽出液中の代謝物は
で分別定量し、合成標品とのコクロマトグラフィーにより同定・確認した。一部の主要代謝物については、さらに
により同定の確認を行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

結果

放射能の分布 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理レタスにおける総残留放射能の推移を表 M-7-1 に示す。

処理レタス結球あるいは外葉中放射能の大半は表面洗浄およびアセトニトリル抽出画分に回収され、TRR の 97.74~91.32%、に達した。[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理区の結球の最終処理直後および 14 日後における放射能濃度はそれぞれ、2.927 および 1.419 $\mu\text{g eq./g}$ であった。また、葉においては同様に、21.372 および 24.067 $\mu\text{g eq./g}$ であった。結球および葉の TRR には経時的な減衰が認められなかった。

表 M-7-1: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理レタスにおける放射能の分布

画分	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) ^a									
	結球				葉				芯	根
	0 日 ^b	1 日 ^b	7 日 ^b	14 日 ^b	0 日 ^b	1 日 ^b	7 日 ^b	14 日 ^b	14 日 ^b	14 日 ^b
表面洗浄画分	2.611 (89.20)	0.526 (89.20)	0.453 (81.60)	1.096 (77.20)	10.159 (47.53)	19.761 (83.24)	20.675 (83.00)	21.054 (87.48)	/	/
MeCN 抽出画分	0.250 (8.53)	0.040 (6.86)	0.077 (13.82)	0.270 (19.01)	9.359 (43.79)	2.626 (11.06)	3.003 (12.05)	1.628 (6.76)	0.245 (80.77)	0.023 (23.10)
MeCN/0.1N/HCl 抽出画分	/	/	/	/	/	/	/	/	0.021 (6.82)	0.006 (6.42)
MeCN/0.1N NaOH 抽出画分	/	/	/	/	/	/	/	/	0.007 (2.45)	0.007 (6.20)
リグニン画分	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.004 (7.62)
抽出残渣	0.066 (2.27)	0.023 (3.94)	0.025 (4.58)	0.054 (3.78)	1.854 (8.68)	1.354 (5.70)	1.232 (4.95)	1.385 (5.76)	0.030 (9.96)	0.062 (56.66)
総残留放射能	2.927 (100.00)	0.590 (100.00)	0.555 (100.00)	1.419 (100.00)	21.372 (100.00)	23.740 (100.00)	24.910 (100.00)	24.067 (100.00)	0.304 (100.00)	0.103 (100.00)

^a : 括弧内の数値は総残留放射能に対する割合 (%)

^b : 収穫日 (最終処理後日数)

[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理レタスにおける総残留放射能の推移を表 M-7-2 に示す。

処理レタス結球あるいは外葉中放射能の大半は表面洗浄およびアセトニトリル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

抽出画分に回収され、これら画分への回収率の合計は TRR の 89.44~96.81%、に達した。結球の最終処理直後および 14 日後における放射能濃度はそれぞれ、1.821 および 0.568 $\mu\text{g eq./g}$ であり、葉においては同様に、19.167 および 16.848 $\mu\text{g eq./g}$ であった。放射能の各画分への分布は[キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾン処理の場合とほぼ同様であった。

表 M-7-2: [ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾン処理レタスにおける放射能の分布

画分	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) ^a									
	結球				葉				芯	根
	0 日 ^b	1 日 ^b	7 日 ^b	14 日 ^b	0 日 ^b	1 日 ^b	7 日 ^b	14 日 ^b	14 日 ^b	14 日 ^b
表面洗浄画分	1.492 (81.92)	2.037 (87.69)	0.802 (92.54)	0.347 (60.97)	15.034 (78.44)	19.476 (81.03)	12.371 (71.86)	14.305 (84.91)		
MeCN 抽出画分	0.263 (14.47)	0.171 (7.37)	0.037 (4.27)	0.164 (28.84)	2.842 (14.83)	2.496 (10.38)	3.026 (17.58)	0.829 (4.92)	0.146 (62.71)	0.021 (33.78)
MeCN/0.1N HCl 抽出画分				0.022 (3.79)			0.513 (2.98)	0.351 (2.09)	0.027 (11.45)	0.006 (8.77)
MeCN/0.1N NaOH 抽出画分									0.009 (3.88)	0.004 (5.95)
リグニン画分									0.005 (2.22)	0.013 (20.37)
抽出残渣	0.066 (3.61)	0.115 (4.94)	0.028 (3.19)	0.036 (6.39)	1.290 (6.73)	2.064 (8.59)	1.305 (7.58)	1.362 (8.08)	0.046 (19.75)	0.020 (31.14)
総残留放射能	1.821 (100.00)	2.323 (100.00)	0.867 (100.00)	0.568 (100.00)	19.167 (100.00)	24.037 (100.00)	17.216 (100.00)	16.848 (100.00)	0.233 (100.00)	0.063 (100.00)

^a : 括弧内の数値は総残留放射能に対する割合 (%)

^b : 収穫日(最終処理後日数)

代謝物の分析 : [キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]および[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾン処理レタス中代謝物の分析結果を部位毎に表 M-7-3 および M-7-4 に示す。但し、分析結果は表面洗浄およびアセトニトリル抽出画分についての分析結果の合計として表示した。

処理後の経過時間および使用標識体に関わらず、結球および葉において最も著量検出された代謝物は未変化のピリフルキナゾン(A)であり、次いで

(B)であった。また、これらの代謝物に加え、

(C)、

(D)、

(E)、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(H)、 (O)、および

(N)等のさらなる代謝物が検出された。また、ピリフルキナゾン(A)の脱水素物である (J)も認められた。この代謝物は、ピリフルキナゾン(A)が (B)へと変換されるのと同様に、容易に脱アセチル化物、即ち (C)へと加水分解されるものと推察された。以上の結果から、ピリフルキナゾン(A)は主にキナゾリノンフェニル環1位の脱アセチル化を受け、さらにアセチル基の不均化、ベンジルアミノ基の脱水素(イミノ化)、キナゾリノンフェニル環4位の水酸化、ピリジン環1位の酸化およびピリジン環部分の脱離等のさらなる代謝を受けるものと推察された。[キナゾリノン-フェニル環- ^{14}C (U)]ピリフルキナゾン処理レタスにおいて、微量のピリジン環部分が脱離した代謝物、例えば (O)および

(N)が検出・同定されているにも関わらず、[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾン処理レタスにはそれら代謝物のカウンターパートを検出できなかったことから、当該化合物のピリジン環部分は速やかに炭酸ガスを含む広範な化合物に代謝されるものと推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-7-3: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン処理レタス中代謝物

代謝物	記号	放射能濃度 (µg eq./g) ^a									
		結球				葉				芯	根
		0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	14日 ^b	14日 ^b
NNI-0101	A	2.088 (71.33)	0.074 (12.52)	0.043 (7.76)	0.174 (12.28)	17.307 (80.98)	19.408 (81.75)	18.375 (73.77)	15.551 (64.62)	0.089 (29.17)	< 0.001 (0.40)
	B	0.379 (12.95)	0.453 (76.80)	0.435 (78.32)	0.989 (69.70)	0.483 (2.26)	1.210 (5.10)	3.068 (12.32)	5.011 (20.82)	0.047 (15.56)	0.006 (5.67)
	C	0.031 (1.05)	0.007 (1.19)	0.021 (3.79)	0.051 (3.58)	0.055 (0.26)	0.135 (0.57)	0.172 (0.69)	0.197 (0.82)	0.005 (1.65)	0.004 (3.54)
	D	-	0.001 (0.11)	0.001 (0.13)	-	-	-	-	-	-	-
	E	-	-	-	-	-	-	-	0.004 (0.02)	-	0.001 (0.71)
	H	0.001 (0.03)	0.003 (0.46)	0.003 (0.58)	0.010 (0.68)	0.047 (0.22)	0.088 (0.37)	0.080 (0.32)	0.117 (0.49)	0.003 (0.97)	0.001 (1.11)
	K	-	0.007 (1.17)	0.004 (0.64)	0.014 (0.96)	0.015 (0.07)	0.018 (0.07)	0.062 (0.25)	0.086 (0.36)	0.001 (0.25)	< 0.001 (0.30)
	L	0.004 (0.15)	-	-	<0.001 (0.03)	0.035 (0.16)	0.044 (0.19)	0.039 (0.16)	0.027 (0.11)	-	-
	J	0.006 (0.19)	-	-	0.001 (0.07)	0.097 (0.46)	0.078 (0.33)	0.089 (0.36)	0.056 (0.23)	-	-
	O	0.001 (0.04)	0.001 (0.19)	0.003 (0.52)	0.007 (0.51)	0.034 (0.16)	0.063 (0.26)	0.056 (0.22)	0.116 (0.48)	0.005 (1.61)	-
	N	0.001 (0.03)	0.001 (0.12)	0.002 (0.35)	0.004 (0.26)	0.033 (0.15)	0.023 (0.10)	0.055 (0.22)	0.054 (0.22)	0.001 (0.36)	-
その他 ^c		0.171 (5.86)	0.017 (2.94)	0.010 (1.79)	0.072 (5.09)	0.952 (4.46)	0.911 (3.84)	1.234 (4.95)	1.094 (4.55)	0.082 (27.04)	0.007 (6.81)
原点		0.179 (6.10)	0.003 (0.58)	0.008 (1.52)	0.043 (3.06)	0.460 (2.15)	0.411 (1.73)	0.448 (1.80)	0.371 (1.54)	0.013 (4.16)	0.005 (4.56)
0.1N HCl/MeCN 抽出画分										0.021 (6.82)	0.006 (6.42)
0.1N NaOH/MeCN 抽出画分										0.007 (2.45)	0.007 (6.20)
リグニン画分											0.004 (7.62)
抽出残渣 (PES)		0.066 (2.27)	0.023 (3.94)	0.025 (4.58)	0.054 (3.78)	1.854 (8.68)	1.354 (5.70)	1.232 (4.95)	1.385 (5.76)	0.030 (9.96)	0.062 (56.66)
合計 (TRR)		2.927 (100.00)	0.590 (100.00)	0.555 (100.00)	1.419 (100.00)	21.372 (100.00)	23.740 (100.00)	24.910 (100.00)	24.067 (100.00)	0.304 (100.00)	0.103 (100.00)

^a : 表面洗浄画分およびアセトニトリル抽出画分分析結果の合計として表示、括弧内の数値は総残留放射能に対する割合(%)

^b : 収穫日(最終処理後日数)

^c : 個々の代謝物は 0.01 mg eq./kg および 10% TRR を超過しない。

- : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-7-4: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理レタス中代謝物

代謝物	記号	放射能濃度 (µg eq./g) ^a									
		結球				葉				芯	根
		0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	0日 ^b	1日 ^b	7日 ^b	14日 ^b	14日 ^b	14日 ^b
NNI-0101	A	0.182 (10.01)	0.247 (10.65)	0.026 (3.02)	0.069 (12.14)	14.786 (77.15)	19.235 (80.02)	12.298 (71.43)	12.079 (71.70)	0.010 (4.21)	0.002 (2.48)
	B	1.445 (79.37)	1.785 (76.87)	0.708 (81.63)	0.340 (59.74)	1.272 (6.64)	0.572 (2.38)	1.135 (6.59)	1.770 (10.51)	0.034 (14.53)	0.006 (9.38)
	C	0.041 (2.27)	0.028 (1.22)	0.010 (1.17)	0.022 (3.82)	0.104 (0.54)	0.089 (0.37)	0.091 (0.53)	0.141 (0.84)	0.012 (5.36)	0.003 (5.10)
	D	-	0.002 (0.07)	-	<0.001 (0.08)	0.027 (0.14)	-	-	-	-	-
	E	-	-	-	0.002 (0.27)	-	-	0.003 (0.02)	0.003 (0.02)	0.011 (4.71)	-
	H	0.007 (0.36)	0.011 (0.48)	0.015 (1.78)	0.014 (2.48)	0.066 (0.34)	0.105 (0.44)	0.109 (0.64)	0.087 (0.51)	0.005 (2.31)	-
	K	0.021 (1.13)	0.025 (1.10)	0.006 (0.64)	0.005 (0.95)	0.055 (0.29)	0.036 (0.15)	0.040 (0.23)	0.052 (0.31)	-	-
	L	0.001 (0.03)	<0.001 (0.02)	-	-	0.061 (0.32)	0.077 (0.32)	0.048 (0.28)	0.061 (0.36)	-	-
	J	0.001 (0.07)	0.001 (0.04)	-	-	0.084 (0.44)	0.178 (0.74)	0.07 (0.43)	0.049 (0.29)	-	-
その他 ^c		0.016 (0.90)	0.074 (3.20)	0.041 (4.76)	0.025 (4.33)	0.567 (2.96)	1.045 (4.35)	1.227 (7.13)	0.501 (2.97)	0.045 (19.27)	0.002 (2.59)
原点		0.039 (2.16)	0.033 (1.42)	0.033 (3.83)	0.034 (6.00)	0.852 (4.45)	0.633 (2.64)	0.369 (2.14)	0.394 (2.34)	0.029 (12.31)	0.009 (14.23)
0.1N HCl/MeCN 抽出画分		/	/	/	0.022 (3.79)	/	/	0.513 (2.98)	0.351 (2.09)	0.027 (11.45)	0.006 (8.77)
0.1N NaOH/MeCN 抽出画分		/	/	/	/	/	/	/	/	0.009 (3.88)	0.004 (5.95)
リグニン画分		/	/	/	/	/	/	/	/	0.005 (2.22)	0.013 (20.37)
抽出残渣 (PES)		0.066 (3.61)	0.115 (4.94)	0.028 (3.19)	0.036 (6.39)	1.290 (6.73)	2.064 (8.59)	1.305 (7.58)	1.362 (8.08)	0.046 (19.75)	0.002 (31.14)
合計 (TRR)		1.821 (100.00)	2.323 (100.00)	0.867 (100.00)	0.568 (100.00)	19.167 (100.00)	24.037 (100.00)	17.216 (100.00)	16.848 (100.00)	0.233 (100.00)	0.063 (100.00)

^a : 表面洗浄画分およびアセトニトリル抽出画分分析結果の合計として表示、括弧内の数値は総残留放射能に対する割合(%)

^b : 収穫日(最終処理後日数)

^c : 個々の代謝物は0.01 mg eq./kg および10% TRRを超過しない。

- : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

〈植物における代謝経路〉

植物における代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

3. 土壌中運命

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

(資料 E-1)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

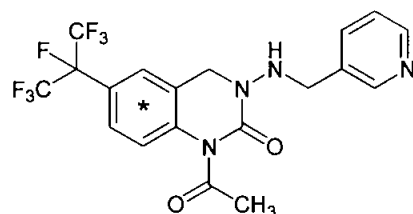
(2) 好氣的土壤代謝試験

(資料 E-2)

試験機関:

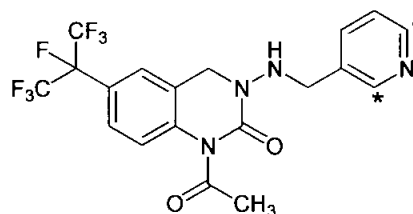
報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

供試標識化合物



[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]

ピリフルキナゾン



[ピリジン環-2,6-¹⁴C]

ピリフルキナゾン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名

: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジ
ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナ
ゾリン-2-オン (以下[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン)
[ピリジン環-2,6-¹⁴C] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジ
ルメチル)ア
ミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン
(以下[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン)

比放射能

:

放射化学的純度

:

【標識位置の選択理由】

供試土壤

: 供試した土壤の特性を以下に示す。土壤は社団法人日本植物防疫協会、高知
試験場から採取した新鮮土壤を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

項目		高知土壤
採取場所		社団法人日本植物防疫協会 高知試験場
採取日時		
土性 ^a		軽埴土
組成	粗砂(%)	3.4
	細砂(%)	39.4
	シルト(%)	30.1
	粘土(%)	27.1
有機物炭素含有率(%)		1.42
pH	(H ₂ O)	6.3
	(KCl)	5.9
陽イオン交換容量 (meq./100 g)		13.0
リン酸吸収係数 (10 mg/kg)		630
最大容水量 (10 g/kg)		43.7
粘土鉱物の種類		クロライト、イライト
バイオマス (10 mg/kg)	試験開始前	20.7 ^b
		26.1 ^c
	試験終了後	29.1 ^b
		26.8 ^c

^a: ISSS (国際土壤科学会)の指標に基づく分類

^b: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン試験区

^c: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン試験区

方法

処理

： 土壤 50 g (乾重量相当) を試験容器に入れ、14 日間のプレインキュベーションを行った後、66.7 g ai/10a 相当、即ち 0.667 mg/kg となるよう [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン或いは [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンのアセトニトリル溶液を添加した。揮散物の捕集のためにエチレングリコール、ついで 0.1N 硫酸 ([ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理区のみ実施) さらに 20% エタノールアミンによるトラップを試験容器に装着し、暗条件下 20°C で 181 日間インキュベートした。試験期間中、空気を連続的に通気しつつ、4 週間毎に最大容水量の 60% となるよう蒸留水を添加した。

【処理量設定根拠】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試料の採取 ; 処理後、経時的に土壌を採取し、分析に供した。120°C、2 時間オートクレーブで滅菌した土壌区(滅菌区)は、処理後 181 日のみ分析した。揮発性放射能のトラップは土壌試料採取時および 4 週間毎に分析した。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

非抽出性画分の性格付け;

抽出後に得られた抽出残渣中の放射能は
による可溶化、 を組み合わせ、フ
ルボ酸、フミン酸、およびフミンへと分画した。

揮発性画分の性格付け;

捕集された放射能は により再度、揮発させた
後、 により再捕集した。得られた溶液に
させた後に、上清
の放射エネルギーを測定した。

結果 ;

放射能の抽出挙動;

[キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾン或いは[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾンを土壌に処理した後の、放射能の抽出挙動の経時的推移を表 E-2-1 および表 E-2-2 に示す。放射能の回収率は[キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾン処理区で 92.7~100.3%、[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾン処理区で 86.3~109.6%であった。溶媒による抽出率は時間の経過とともに減少し、その一方、抽出後の土壌残渣に残存する放射能の割合が[キナゾリノン-フェニル環- $^{14}\text{C}(\text{U})$]ピリフルキナゾンの処理 181 日後で 58.6%、[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾンの処理 84 日後で 47.6%と、時間の経過とともに増大した。また、[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾン処理区では CO_2 と考えられる

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

20%エタノールアミントラップ溶液中の放射能の割合が処理 181 日後で 28.8%と、時間の経過とともに増大した。

表 E-2-1: [キナゾリン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンの土壤中放射能の抽出挙動

画分	処理放射能に対する割合(%) ^a										
	経過日数(日)										
	0	1	3	7	14	28	56	84	112	181	滅菌 181
アセトニトリル/水 抽出画分	92.6	84.6	80.6	77.5	69.3	50.0	31.4	29.1	28.2	24.8	68.5
アセトニトリル/0.1N HCl 抽出画分	3.1	5.9	6.3	6.5	9.1	11.5	11.1	11.2	11.0	12.4	12.0
非抽出画分 ^b	0.8	6.0	8.5	13.0	16.1	32.4	50.2	56.7	56.9	58.6	19.8
揮発性有機物 ^c	/	-	-	-	-	-	-	< 0.1	< 0.1	< 0.1	/
CO ₂ ^d	/	-	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	/
合計(回収率)	96.4	96.5	95.3	97.1	94.5	94.0	92.7	96.9	96.1	95.9	100.3

^a : 滅菌処理区以外、2 連の平均値。

^b : アセトニトリル/0.1N 塩酸(4/1, v/v) 抽出後の残渣。

^c : エチレングリコールトラップ液中放射能。

^d : 20%エタノールアミントラップ液中放射能。

- : 検出限界未満。

表 E-2-2: [ピリジン環 2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンの土壤中放射能の抽出挙動

画分	処理放射能に対する割合(%) ^a					
	経過日数(日)					
	0	7	28	84	181	滅菌 181
アセトニトリル/水 抽出画分	105.8	80.9	33.1	14.8	9.5	67.0
アセトニトリル/0.1N HCl 抽出画分	3.2	10.7	10.9	4.4	6.4	10.8
非抽出画分 ^b	0.6	13.4	45.4	47.6	41.6	29.7
揮発性有機物 ^c	/	-	-	-	-	/
CO ₂ ^d	/	1.1	11.2	23.6	28.8	/
合計(回収率)	109.6	106.1	100.5	90.4	86.3	107.5

^a : 滅菌処理区以外、2 連の平均値。

^b : アセトニトリル/0.1N 塩酸(4/1, v/v) 抽出後の残渣。

^c : エチレングリコールトラップ液中放射能および 1N硫酸トラップ液中放射能の合計。

^d : 20%エタノールアミントラップ液中放射能。

- : 検出限界未満。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

土壤中代謝 : [キナゾリノン-フェニル環- ^{14}C (U)]ピリフルキナゾン或いは[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾンを土壤に処理した後の土壤中代謝物の経時的推移を表 E-2-3 および表 E-2-4 に示す。表に示したとおり、ピリフルキナゾン(A)は速やかに減衰し、主分解物である (B) および (C) が生成した。さらに、これら代謝・分解物も速やかに減衰し、ピリフルキナゾンの DT_{50} および DT_{90} はそれぞれ 1.8 および 6.1 日、(B) の DT_{50} および DT_{90} はそれぞれ 7.8 および 26 日、(C) の DT_{50} および DT_{90} はそれぞれ 44 および 146 日となった。

処理放射能量の 10% を超える主分解物は (B) および (C)、(O) であった。

その他に同定された代謝・分解物は (X)、キナゾリノン-フェニル環の 4 位の炭素が酸化された一連の化合物、(G)、(H)、(I)、(Y)、および (Z)、並びに、ピリジン環の脱離した (O)、(N)、および、さらにキナゾリノン-フェニル環の開裂した (Q) が認められた。これら代謝・分解物は非抽出性画分に取り込まれ、最終的には無機化されるものと考えられた。また、ピリジン環に関しては CO_2 が処理 181 日後で 28.8% 検出されることから、容易に CO_2 にまで無機化されることが示唆された。

また、滅菌土壤の場合も、緩徐ではあるものの両標識体ともピリフルキナゾンの分解が認められ、未変化体であるピリフルキナゾン(A)の減衰に伴い、主に (B) が生成し、その他の微量成分として (C)、(H)、(K)、(G) の生成も認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 E-2-3: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンの土壌中代謝物

代謝・分解物		処理量に対する割合(%) ^a										
		経過日数(日)										
		0	1	3	7	14	28	56	84	112	181	滅菌 181
ピリフルキナゾン	A	88.9	52.2	23.1	6.1	3.5	2.2	1.2	0.8	0.7	0.4	3.3
	B	1.6	13.0	17.7	18.1	8.5	1.6	0.2	0.1	0.1	< 0.1	41.3
	C	< 0.1	14.2	24.2	25.9	21.8	15.8	6.1	4.0	2.9	1.9	2.4
	G	-	2.6	5.0	8.3	8.7	2.1	-	-	-	-	3.8
	H	-	0.6	0.9	1.9	2.5	2.3	1.0	0.5	0.5	0.6	2.4
	I	-	0.8	3.2	4.8	5.4	1.6	0.3	-	-	-	-
	J	0.6	3.1	2.2	0.6	-	0.3	0.2	-	< 0.1	< 0.1	-
	N	-	-	-	-	0.2	0.5	0.5	0.5	0.4	< 0.1	0.6
	O	-	0.5	-	0.8	1.4	3.2	6.2	7.9	9.1	12.7	0.2
	Q	-	-	0.5	0.6	0.9	5.3	2.7	2.5	2.4	1.2	-
	X	-	-	-	1.4	4.5	5.8	3.5	2.9	2.3	1.9	-
	Y	-	-	-	0.7	1.6	3.7	3.4	3.4	3.1	2.0	-
	Z	-	-	-	-	-	-	1.4	1.6	1.6	1.2	-
原点		1.9	2.4	1.4	1.1	2.3	5.4	5.9	5.8	6.0	6.9	7.3
その他微量成分合計 ^b		2.4	0.8	6.8	11.6	14.8	10.9	8.8	9.2	8.8	6.5	14.3
水性残渣		0.3	0.5	1.9	2.3	2.3	0.9	1.1	1.0	1.2	1.8	4.8
非抽出性画分		0.8	6.0	8.5	13.0	16.1	32.4	50.2	56.7	56.9	58.6	19.8
揮発性有機物		/	-	-	-	-	-	-	< 0.1	< 0.1	< 0.1	/
CO ₂		/	-	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	/
回収率		96.4	96.5	95.3	97.1	94.5	94.0	92.7	96.9	96.1	95.9	100.3

^a : 滅菌処理区以外、2連の平均値。

^b : 処理量の10%を超過する代謝物を認めず。

- : 検出限界未満。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 E-2-4: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンの土壤中代謝物

代謝・分解物		処理量に対する割合(%) ^a					
		経過日数(日)					
		0	7	28	84	181	滅菌 181
ピリフルキナゾン	A	101.5	5.5	2.1	1.4	0.7	20.6
	B	1.3	20.2	1.4	0.3	0.2	40.3
	C	-	29.3	14.7	4.7	2.6	1.3
	G	-	9.1	1.4	0.5	0.5	1.2
	H	-	2.1	2.0	1.4	1.2	2.1
	I	-	5.6	1.2	0.3	0.3	-
	J	0.3	-	0.5	0.2	0.2	-
	K	-	2.8	1.0	0.3	0.2	2.1
	L	2.9	-	-	< 0.1	-	1.1
	X	-	4.0	6.1	2.4	1.5	-
	Y	-	-	2.7	1.8	1.7	-
	Z	-	-	0.8	0.5	0.9	-
原点		1.1	3.4	3.8	2.3	3.0	4.1
その他微量成分合計		1.5	8.5	2.0	1.0	0.8	3.4
水性残渣		0.2	1.1	4.4	1.9	2.1	1.6
非抽出性画分		0.6	13.4	45.4	47.6	41.6	29.7
揮発性有機物			-	-	-	-	
塩基性の揮発性有機物			-	-	-	-	
CO ₂			1.1	11.2	23.6	28.8	
回収率		109.6	106.1	100.5	90.4	86.3	107.5

^a : 滅菌処理区以外、2 連の平均値。

- : 検出限界未満。

非抽出性放射能の分画:

処理量の 20%を超える放射能が検出された土壤抽出残渣について、フルボ酸、フミン、およびフミン酸に分画した結果を表 E-2-5 および表 E-2-6 に示す。

[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンの場合、特異的に分布する画分は認められなかったが、[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンの場合、放射能は主にフミンおよびフミン酸画分に存在していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 E-2-5: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンの非抽出性画分中放射能の性格付け

画分	処理量に対する割合 (%) ^a					
	経過日数 (日)					
	28	56	84	112	181	滅菌 181
フルボ酸	6.7 (20.8)	9.9 (19.8)	10.9 (19.4)	12.2 (21.5)	13.1 (22.3)	3.8 (19.2)
フミン酸	11.4 (35.7)	21.7 (43.2)	23.5 (41.6)	23.7 (41.7)	24.7 (42.1)	6.6 (33.2)
フミン	13.8 (43.2)	20.5 (40.8)	21.2 (37.7)	20.5 (36.0)	21.4 (36.6)	10.3 (51.7)
合計	31.9 (99.6)	52.1 (103.7)	55.7 (98.7)	56.5 (99.2)	59.2 (101.0)	20.7 (104.1)

^a: 滅菌処理区以外、2連の平均値。()内は非抽出性画分中放射能に対する割合。

表 E-2-6: [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンの非抽出性画分中放射能の性格付け

画分	処理量に対する割合 (%) ^a			
	経過日数 (日)			
	28	84	181	滅菌 181
フルボ酸	15.9 (35.0)	15.6 (32.8)	12.9 (31.0)	8.5 (28.7)
フミン酸	11.6 (25.5)	13.6 (28.6)	13.2 (31.7)	7.9 (26.8)
フミン	13.9 (30.6)	16.1 (33.7)	14.6 (35.2)	13.5 (45.4)
合計	41.3 (91.1)	45.3 (95.1)	40.7 (97.9)	30.0 (100.9)

^a: ()内は非抽出性画分中放射能に対する割合。

揮発性画分の性格付け:

20%エタノールアミンにより捕集された放射能は、1N硫酸により再度、揮発させた後、1N水酸化カリウム水溶液による再捕集を行った。この溶液に飽和塩化バリウム水溶液を加え、溶液中の二酸化炭素を炭酸バリウムとして沈殿させた結果、上清の放射能が検出限界未満となった。以上のことから、20%エタノールアミンにより捕集された放射能は二酸化炭素であることが強く示唆された。

以上の結果から、好氣的条件下暗所の土壌においてピリフルキナゾンは速やかに分解し、主分解物として (B)および (C)、 (O)に分解されることが分かった。 (B)および (C)はさらに分解を受け、その他複数の代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。
へと分解された。これら代謝・分解物はフルボ酸、フミン酸等の腐植画分に取り込まれ、特にピリジン環部
分は最終的には無機化されることが明らかとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(3) 嫌氣的土壤中運命試験

(資料 E-3)

試験省略

試験省略理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<土壌における代謝・分解経路>

土壌における代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4. 水中運命

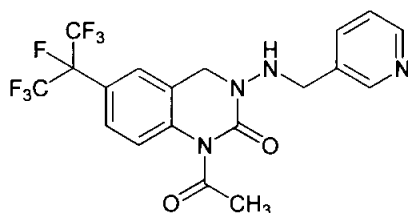
(1) 加水分解運命試験

(資料 E-4)

試験実施機関名:

報告書作成年: 2005 年[GLP 対応]

供試化合物



化学名

: 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン

純度

:

供試緩衝液

: 0.05M 酢酸ナトリウム (pH1.2, pH4.0)、リン酸 (pH7.0) およびホウ酸緩衝液 (pH9.0) に窒素ガスを通気し酸素を除去し、濾過滅菌したものを用いた。

方法

:

試験溶液

: ピリフルキナゾンの 1000 mg/L アセトニトリル溶液を上記の緩衝液に添加し最終ピリフルキナゾン濃度 5 mg/L 試験液を調製した(最終アセトニトリル濃度 0.5%、v/v)。

試験条件

: 試験温度および最大反応時間は、

pH1.2: 37°C、4 日

pH4.0: 25°C、30 日

pH7.0: 25°C、41 日

pH9.0: 25°C、1.5 日

とし、それぞれ 7 時点以上をサンプリングした。また、半減期算出のため、pH4 および 7 は 25°C 以外に 50、60 および 70°C も実施した。pH9 は pH4 および 7 に比べ、分解が早いことから 25°C 以外に 15 および 37°C で実施した。

分析方法

: 反応終了後、反応液を定容し、その一部を高速液体クロマトグラフにて分析し、ピリフルキナゾンおよびその加水分解生成物を定量した。

解析方法

: pH4.0、7.0 および 9.0 に関しては反応温度毎に反応時間に対する残存ピリフルキナゾン濃度の対数を最小二乗法により回帰分析し、加水分解反応速度定数を算出した。得られた速度定数の自然対数変換値を反応温度(絶対温度)の逆数に対して最小二乗法により回帰分析(アレニウスプロット)し得られた結果から 25°C における半減期を推定した。pH1.2 に関しては反応時間に対する残存ピリフ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ルキナゾン濃度の対数を最小二乗法により回帰分析し、37°Cの加水分解反応速度定数および推定半減期を算出した。

結果

: 分析結果を pH 毎に表 E-4-1 から表 E-4-4 に示す。ピリフルキナゾンの加水分解物として (B) が定量的に生成し、何れの pH およびインキュベーション時間においても、ピリフルキナゾンと (B) の合計で添加量の 90%以上が回収された。(B) はピリフルキナゾンに比べて加水分解に対し安定であり、更なる分解生成物は有意には検出されなかった。ピリフルキナゾンは塩基性条件下では極めて速やかに加水分解を受けるものの、中性～弱酸性条件下では比較的安定であった。

表 E-4-1: ピリフルキナゾンの 25°C pH 4.0 における加水分解運命

分解物	記号	添加量に対する割合 (%)						
		反応時間 (日)						
		0	1	3	7	14	21	30
ピリフルキナゾン	A	94.9	93.2	93.4	91.5	88.9	83.3	86.2
	B	< 1.6	< 1.6	2.1	4.3	7.0	8.9	13.7
回収率		94.9	93.2	95.5	95.8	95.9	92.2	99.9
半減期 (日)		179.3						

表 E-4-2: ピリフルキナゾンの 25°C pH 7.0 における加水分解運命

分解物	記号	添加量に対する割合 (%)							
		反応時間 (日)							
		0	1	3	7	14	21	30	41
ピリフルキナゾン	A	95.2	90.8	87.9	80.0	70.5	58.0	53.3	42.0
	B	< 1.6	2.5	6.2	13.0	23.8	32.7	40.5	51.7
回収率		95.2	93.3	94.1	93.1	94.3	90.6	93.7	93.7
半減期 (日)		34.9							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 E-4-3: ピリフルキナゾンの 25°C pH 9.0 における加水分解運命

分解物	記号	添加量に対する割合 (%)							
		反応時間 (日)							
		0	0.125	0.25	0.375	0.5	0.75	1.0	1.5
ピリフルキナゾン	A	93.6	83.6	73.5	66.8	58.8	47.1	36.7	22.8
	B	1.0	10.5	19.7	28.9	35.1	46.1	55.4	67.8
回収率		94.6	94.1	93.2	95.7	93.9	93.3	92.1	90.6
半減期 (日)		0.78							

表 E-4-4: ピリフルキナゾンの 37°C pH 1.2 における加水分解運命

分解物	記号	添加量に対する割合 (%)						
		反応時間 (日)						
		0	0.375	1	1.375	2	3	4
ピリフルキナゾン	A	101.8	86.5	71.6	61.1	49.0	35.0	24.9
	B	3.9	17.1	33.4	40.4	52.2	67.0	78.0
回収率		105.7	103.7	105.0	101.5	101.2	102.1	102.9
半減期 (日)		1.98						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

水中加水分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

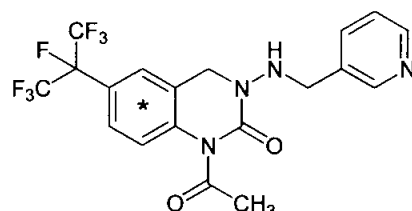
(2) 水中光分解運命試験

(資料 E-5)

試験実施機関名:

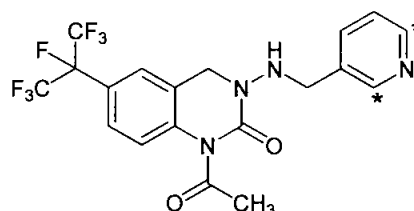
報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

供試標識化合物



[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]

ピリフルキナゾン



[ピリジン環-2,6-¹⁴C]

ピリフルキナゾン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名

: [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン (以下[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン)
[ピリジン環-2,6-¹⁴C] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン (以下[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾン)

比放射能

:

放射化学的純度

:

供試水

: 緩衝液および自然水(大阪府河内長野市、石川上流より採取された河川水)を濾過滅菌の後に使用した。

ピリフルキナゾンは塩基性条件下で容易に加水分解受けることから、加水分解的に安定である弱酸性(pH5)緩衝液中にて光分解反応を行なった。緩衝液および自然水の pH はそれぞれ、5.04~5.13 および 7.21~7.39 の範囲であった。

光源

: キセノンアークランプ(波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルター使用)。

光強度

: 635.985~668.865 W/m²(波長範囲:250-850 nm)

方法

:

緩衝液

: 0.05M 酢酸ナトリウム(pH5)緩衝液を細孔径 0.2 μm のナイロンメンブレンフィルターにて濾過滅菌し使用した。

自然水

: 自然水は使用に先立ち、細孔径 0.2 μm のナイロンメンブレンフィルターにて濾過滅菌し使用した。

試験溶液

: 非標識の NNI-0101 で希釈した [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]および[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンをアセトニトリルに溶解し、1 g/L の被験物質溶液

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

を調製した。得られた溶液を緩衝液或いは自然水に添加し、最終ピリフルキナゾン濃度が 5 mg/L(アセトニトリル終濃度:0.5 % v/v)となる試験液を調製した。

光照射 : 試験溶液をガラス製容器に入れ、石英ガラス板で上部を密封したものを 25°Cの恒温槽中に静置し、石英ガラス面を垂直に光照射した。遮光区(緩衝液:6日、自然水:4日にのみ設定)では同様に調製したものをアルミホイル遮光した。

照射時間 : 緩衝液においては、0、0.625、1、1.625、2、3、4、および6日、自然水においては、0、0.625、1、1.625、2、3、および4日の光照射を行った。

分析 : 反応終了後、反応液を し、得られた溶液の一部を、
による放射能の定量に供するとともに、
により分析し、分解物を
を分別定量した。一部の試料については、
により同定の確認を
行なった。

半減期の算出 : 添加放射エネルギーに対する母化合物の残存率の対数変換値を光照射時間に対して最小二乗法により回帰し、得られた反応速度定数から半減期を算出した。

結果 :

緩衝液中分解 : 緩衝液中における[キナゾリノン-フェニル環- ^{14}C (U)]および[ピリジン環-2,6- ^{14}C]ピリフルキナゾンの分解を表 E-5-1 に示す。何れの標識体を用いた場合も、ピリフルキナゾンの分解は緩徐であり、両標識体の平均半減期は 37.5 日であった。また、遮光区においてもほぼ同様の分解速度が観測された。何れの照射時間においても良好な(93.81%以上)放射能の回収が達成されており、揮散等による放射能の損失は認められなかった。

分解生成物として、ピリフルキナゾンの加水分解生成物である (B) が生成した他に、痕跡量(3.94%未満)の多くの分解物が検出された。但し、これらの分解物の多くは暗所対照区においても生成しており、光分解生成物ではないことが示唆される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 E-5-1: 緩衝液中光分解

標識体	分解物	記号	分解物量(処理放射エネルギーに対する割合:%)								
			照射時間(日)								
			0	0.625	1	1.625	2	3	4	6	6 遮光区
[キナゾリノン-フェニル環- ¹⁴ C(U)] ピリフルキナゾン	ピリフルキナゾン	A	93.65	94.11	92.91	89.60	90.99	83.00	87.41	87.80	89.20
		B	1.37	1.05	1.11	1.41	1.95	0.84	1.76	1.88	3.03
	同定分解物 ^a		0.93	0.94	1.23	3.21	2.09	4.79	2.49	2.30	1.51
	未同定分解物 ^b		0.27	1.50	1.72	3.68	2.46	4.62	2.98	5.06	1.19
	原点		-	0.03	0.05	0.25	0.17	0.56	0.52	0.47	0.10
	合計 (マスバランス)		96.22	97.64	97.02	98.14	97.66	93.81	95.16	97.51	95.03
[ピリジン環-2,6- ¹⁴ C] ピリフルキナゾン	ピリフルキナゾン	A	98.16	98.90	98.96	93.91	94.61	85.97	89.81	87.18	90.37
		B	1.12	1.57	1.49	2.02	2.06	1.16	2.30	2.39	3.85
	同定分解物 ^a		3.02	2.42	2.67	5.31	3.61	8.08	5.14	6.37	2.73
	未同定分解物 ^b		0.21	1.43	1.38	3.11	1.79	4.54	3.00	5.19	1.34
	原点		-	0.06	0.09	0.01	0.24	0.57	0.42	0.76	0.21
	合計 (マスバランス)		102.51	104.38	104.59	104.36	102.30	100.32	100.67	101.89	98.50

^a : 複数の分解物[(C)、(H)、(K)、(L)、(J)、(O)、(N)、(Q)、および(R)]の合計。

^b : 複数の分解物の合計。個々の分解物は処理放射エネルギーの4%を超過しない。

- : 検出せず。

自然水中分解 : 自然水中における[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]および[ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンの分解を表 E-5-2 に示す。何れの標識体を用いた場合も、ピリフルキナゾンの分解は緩徐であり、両標識体の平均半減期は 13.8 日であった。また、遮光区においてもほぼ同様の分解速度であった。何れの照射時間においても良好な (98.59%) 放射能の回収が達成されており、揮散等による放射能の損失は認められなかった。分解生成物については緩衝液中の場合と同様であったが、緩衝液に比し pH が高いことを反映し、より多くの加水分解生成物、即ち NNI-0101-1H (B) が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 E-5-2: 自然水中光分解

標識体	分解物	記号	分解物量(処理放射エネルギーに対する割合、%)								
			照射時間(日)								
			0	0.625	1	1.625	2	3	4	4 遮光区	
[キナゾリノン- フェニル環- ¹⁴ C(U)] ピリフルキナゾン	ピリフル キナゾン	A	99.18	96.18	91.28	89.89	85.77	86.17	77.38	79.06	
		B	1.38	1.99	3.87	5.45	7.99	7.63	8.77	14.74	
	同定分解物 ^a			1.27	0.92	1.94	1.33	2.38	2.02	4.16	4.79
	未同定分解物 ^b			1.32	0.25	1.37	2.64	4.10	5.56	8.67	2.46
	原点			0.03	0.05	0.12	0.28	0.42	0.26	0.94	0.25
	合計 (マスバランス)			103.18	99.39	98.59	99.59	100.66	101.65	99.93	101.30
[ピリジン環- 2,6- ¹⁴ C] ピリフルキナゾン	ピリフル キナゾン	A	103.74	101.94	96.22	92.94	93.27	92.10	85.60	84.39	
		B	1.26	2.01	4.71	6.38	8.06	9.46	10.44	14.52	
	同定分解物 ^a			2.69	2.15	2.33	2.27	3.91	2.66	7.02	5.59
	未同定分解物 ^b			1.90	0.76	0.83	2.29	3.62	3.18	5.29	3.77
	原点			0.06	0.07	0.08	0.45	0.24	0.28	0.63	0.20
	合計 (マスバランス)			109.65	106.92	104.18	104.33	109.10	107.68	108.97	108.47

^a : 複数の分解物 [(G)、 (H)、 (K)、 (L)、 (J)、 (O) 、および (N)、 (Q)、 (R)] の合計。

^b : 複数の分解物の合計。個々の分解物は処理放射エネルギーの4%を超過しない。

太陽光下半減期：水中光分解試験におけるピリフルキナゾンの分解速度と分解生成物について、光照射区と遮光区で有意な差が無いことから、本条件下でのピリフルキナゾンの分解は光分解によるものではないと判断される。したがって、本光分解試験と太陽光下での分光放射照度のエネルギー比較による太陽光下での半減期の推定は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。
以上の結果から、ピリフルキナゾンの分解への水中光分解の寄与は小さく、水中での分解は主として加水分解によることが明らかとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

5. 土壌吸着性

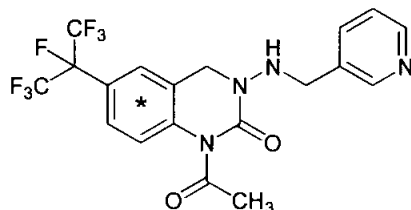
(1) 土壌吸着性試験

(資料 E-6)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :



[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]

ピリフルキナゾン

*: ¹⁴C 標識位置

化学名 : [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)] 1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジ
ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナ
ゾリン-2-オン (以下[キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試土壌 : 供試した土壌の特性を以下に示す。土壌は社団法人日本植物防疫協会より購
入した。

項目		宮崎土壌	埼玉岡部土壌 ^a	栃木土壌	埼玉白岡土壌
土壌群名		砂丘未熟土	黒ボク土	灰色低地土	灰色低地土
採取場所		日本植物防疫協会 宮崎試験場	埼玉県大里郡 岡部町普通畑地	栃木県農試 栃木分場	埼玉県南埼玉郡 白岡町 荒井新田樹園地
土性 ^b		砂土	壤土	壤土	シルト質埴土
組成	砂(%)	91.1	43.9	37.8	11.1
	シルト(%)	5.4	40.4	41.7	42.3
	粘土(%)	3.5	15.7	20.5	46.6
有機物炭素含有率(%)		0.69	3.02	1.44	4.15
pH	(H ₂ O)	6.2	5.8	6.2	6.0
	(CaCl ₂)	5.4	5.4	5.6	5.7
陽イオン交換容量		4.9	23.8	15.4	32.3
リン酸吸収係数		370	1840	830	1180
粘土鉱物の種類		アロフェン	アロフェン、 緑泥石・バーミキュ ライト中間体	カオリン	イライト、緑泥石

^a : 火山灰土

^b : USDA 法の指標に基づく分類

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

- 方法 :
試験溶液 : [キナゾリノン-フェニル環- ^{14}C (U)]ピリフルキナゾンをアセトニトリルに溶解し、3.0、1.0、0.3、0.1、および 0.03 mg/L の溶液を調製した。
吸着操作 : 遠沈管に乾土 3 g 又は 6 g 相当の土壌を秤取し、オートクレーブで滅菌の後、濾過滅菌した 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を 30 mL 加え、25°C で一晩静置した。この上清に試験溶液を添加し、初期ピリフルキナゾン濃度 3.0、1.0、0.3、0.1、および 0.03 μg /L (最終アセトニトリル濃度: 0.1%v/v) とした。25°C おいて下記の平衡化時間振とうした後、遠心分離し水相と土壌相に分離した。
吸着平衡化時間 : 予備実験の結果から、6 時間とした。
土壌/水比 : 予備実験の結果から分析精度および吸着率を考慮し、宮崎土壌は 1/5、埼玉岡部土壌、栃木土壌、および埼玉白岡土壌は 1/10 の土壌/水比で実施した。
容器への吸着性分析 : 予備実験の結果から、被験物質の容器への吸着は認められなかった。
測定し、得られた放射エネルギーよりピリフルキナゾンの水相中濃度および土壌相中濃度を求めた。
水相は一部を 測
に
供し、水相中のピリフルキナゾンの安定性を確認した。土壌相は
、抽出液と抽出残渣を
得た。抽出液は定容後、
土壌相中ピリフルキナゾンの安定性の確認を行った。抽出残渣は
放射能に供し、土壌相の放射能が定量的に抽出されていることを確認
した。
吸着定数の計算 : 算出されたピリフルキナゾンの水相および土壌相の濃度からフロインドリッヒの吸着等温式を用い吸着定数を算出した。
結果 :
物質収支 : コントロールおよび何れの土壌においても放射能の回収率は 100.1~105.0 の範囲、ピリフルキナゾンとしての回収率は 90.3~97.3% の範囲にあり、吸着平衡および以後の分析過程においてピリフルキナゾンは安定であったことが示唆された。
吸着平衡 : フロインドリッヒの吸着等温式から求めた土壌吸着定数(K_F^{ads})、その有機炭素含有率補正值($K_{\text{Foc}}^{\text{ads}}$)、フロインドリッヒの吸着等温式の定数項およびその相関係数を表 E-6-1 に示す。 $K_{\text{Foc}}^{\text{ads}}$ は 445~692 であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 E-6-1: フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

供試土壌	1/n	K_F^{ads}	r^2	OC(%)	K_{Foc}^{ads}
宮崎土壌	0.939	3.24	0.996	0.69	469
埼玉岡部土壌	0.933	13.4	1.000	3.02	445
栃木土壌	0.899	9.52	0.997	1.44	661
埼玉白岡土壌	0.914	28.7	0.998	4.15	692

1/n, K_F^{ads} , r^2 : フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

OC(%): 土壌の有機物炭素含有率

K_{Foc}^{ads} : K_F^{ads} 値を有機物炭素含有率で除し求めた土壌吸着定数

以上の結果から、ピリフルキナゾンは土壌において中程度の移行性がある (Moderately Mobile) と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解のまとめ>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

動植物、土壌および水中における推定代謝分解経路

- a: 動物体中
- p: 植物体中
- s: 土壌中
- w: 水中(加水分解)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その1:動物代謝関連-1

本資料に記された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ピリフルキナゾンの開発年表