

IX. 動物体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 (動物) [吸収・排泄]	供試 動物等	投与 方法	投与量(mg/kg)	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
I-1	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄]	ラット	経口投与	フェニル <sup>14</sup> C標識体: 1回投与:2,1000mg/kg 14日間連続投与:2mg/kg	・ピリ <sup>14</sup> C時分は速やかに糞・尿に排泄され、投与量・性別・連続投与による差なし(7日後 <sup>14</sup> C排泄:91.6~97.6%)。 ・組織残留値は低く、最も高濃度検出された脂肪で8000~9500ngピリ <sup>14</sup> C時分/相当量/g湿組織(高用量群)。 ・代謝物は糞・尿各々17および11種検出。・主要代謝反応は末端フェニル基4'位の酸化。 ・胆汁排泄率は33.8~36.5%で、胆汁中には未変化体は検出されず、4種の硫酸抱合体検出。 ・フェニル <sup>14</sup> C標識体同濃度検出され、7日後 <sup>14</sup> C排泄:92.3~98.5%。 ・組織残留値は低く、最も高濃度検出された脂肪で6000~6300ngピリ <sup>14</sup> C時分/相当量/g湿組織(高用量群)。 ・糞・尿中の代謝物として13種以上検出。・主要代謝反応は末端フェニル基4'位の酸化。	住友化学 (1988)	231
I-2	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄]	ラット	経口投与	ピリ <sup>14</sup> C標識体: 1回投与:2,1000mg/kg	・組織中 <sup>14</sup> C濃度 脂肪以外: $T_{max}=2\sim8$ , $T_{1/2}=5\sim35$ 時間, 脂肪: $T_{max}=12\sim24$ 時間, $T_{1/2}=35$ 時間, 血液:雌は雄の4倍以上分布。肝臓:最も高濃度検出され、対投与量比率=4.5~3.6%。 ・代謝物 血液:5'',4'-OH-Py:硫酸抱合体。 肝臓:腎臓:4'-OH-Py:硫酸抱合体, 5'',4'-OH-Py:硫酸抱合体, 4'-OH-POPA:硫酸抱合体等。 脂肪:ピリ <sup>14</sup> C時分(未変化体)。	住友化学 (1983)	237
I-3	代謝・分解 (動物) [分布]	ラット	経口投与	フェニル <sup>14</sup> C標識体: 1回投与:2mg/kg	・組織中 <sup>14</sup> C濃度 脂肪以外: $T_{max}=2\sim8$ , $T_{1/2}=5\sim17$ 時間。 $C_{max}$ (血液、腎臓、肝臓):雄70, 83, 323ppm。 雌12, 34, 155ppm。 脂肪: $T_{max}=12\sim24$ 時間, $C_{max}=155\sim170$ ppm, $T_{1/2}=33\sim35$ 時間。	住友化学 (1983)	244
I-4	代謝・分解 (動物) [分布]	ラット	経口投与	フェニル <sup>14</sup> C標識体: 1回投与:1000mg/kg	・組織中 <sup>14</sup> C濃度 脂肪以外: $T_{max}=2\sim8$ , $T_{1/2}=5\sim17$ 時間。 $C_{max}$ (血液、腎臓、肝臓):雄70, 83, 323ppm。 雌12, 34, 155ppm。 脂肪: $T_{max}=12\sim24$ 時間, $C_{max}=155\sim170$ ppm, $T_{1/2}=33\sim35$ 時間。	住友化学 (1983)	244
II-1	代謝・分解 (植物)	きゅうり	葉面処理 果実表面 処理	フェニル <sup>14</sup> C標識体、 ピリ <sup>14</sup> C標識体共に: 葉面処理:約200μg/葉 果実表面処理: 約36μg/2果実	・葉に処理されたピリ <sup>14</sup> C時分は $T_{1/2}=12.5\sim18.4$ 日で減少し、他への移行は極めてわずかであった。 ・果実に処理されたピリ <sup>14</sup> C時分は $T_{1/2}=1.9\sim2.6$ 日で減少した。 ・主要代謝経路はエーテル結合の開裂、フェニル環の4'-位の水酸化、ピリ <sup>14</sup> C環の5'-位の水酸化であった。 ・ピリ <sup>14</sup> C時分は土壌中で速やかに分解し、処理7日後には処理 <sup>14</sup> Cの83.9~85.8%にまで減少。 ・お別に存在する <sup>14</sup> Cは、フェニル <sup>14</sup> C標識体処理では0.18%以下であったが、ピリ <sup>14</sup> C標識体処理では0.88% (果実:0.8%, 莖葉:0.3%)であり、その大部分はPP2ACであった。	住友化学 (1982)	247
II-2	土壌から植物体への 吸収・移行性	牛久土壌 (埋壊土) きゅうり	土壌処理	ピリ <sup>14</sup> C、フェニル <sup>14</sup> C 標識体:各々497.9μg, 511.0μgを処理	・ピリ <sup>14</sup> C時分は土壌中で速やかに分解し、処理7日後には処理 <sup>14</sup> Cの83.9~85.8%にまで減少。 ・お別に存在する <sup>14</sup> Cは、フェニル <sup>14</sup> C標識体処理では0.18%以下であったが、ピリ <sup>14</sup> C標識体処理では0.88% (果実:0.8%, 莖葉:0.3%)であり、その大部分はPP2ACであった。	住友化学 (1983)	254

資料 No.	試験の種類 (植物)	供試験 植物等	投与方法	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
II-3 (GLP)	代謝・分解 (植物)	トマト	散布	フェニル <sup>14</sup> C標識体 製剤：3回散布 処理量：60g/acre トリゾル <sup>14</sup> C標識体 製剤：3回散布 処理量：60g/acre	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要代謝経路は、水酸化およびエーテル結合の開裂であった。</li> </ul>	Ricerca (1997)	257
II-4 (GLP)	代謝・分解 (植物)	かんきつ	散布	フェニル <sup>14</sup> C標識体 製剤：1回散布 処理量：225g/ha トリゾル <sup>14</sup> C標識体 製剤：1回散布 処理量：225g/ha	<ul style="list-style-type: none"> <li>・果実での総残留量は低く、放射能は果皮に留まり内部への移行はほとんど無いことが示された。</li> <li>・主要代謝経路は、果実・葉いずれにおいてもエーテル結合の開裂および水酸化であった。</li> </ul>	Ricerca (2004)	261



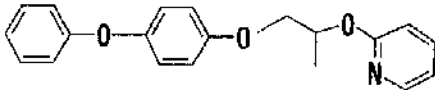
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
V-1	土壌吸着性	小平壤土 野市植壤土 愛知砂質壤土 武庫砂	土壌湿和	フェニル <sup>14</sup> C 標識体: 吸着: 1.53~74.4ppm 脱着: 7.38~7.62ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>吸着: 1~9 時間で平衡に達し、添加<sup>14</sup>Cの55~97%が土壌に吸着された。Koc 値は、13000~58000であった。</li> <li>脱着: 吸着の程度にかかわらず、2時間以内に平衡に達した。Kdes 値は、35.9~925であった。</li> <li>回収された<sup>14</sup>Cの95%以上が親化合物であった。</li> </ul>	住友化学 (1989年)	295
V-2	土壌溶脱性 (土壌がA B-タイプ)	牛久小川質壤土 愛知砂質壤土	土壌に添加	乾土当り 1.0ppm 添加	<ul style="list-style-type: none"> <li>ピリプロキシフェンは、土壌の種類にかかわらず、水により殆ど溶脱されず、処理部位に添加量の83.5%以上が留まっていた。</li> </ul>	住友化学 (1988年)	301

代謝・分解試験における供試化合物の標識位置 (フェニル<sup>14</sup>C標識体、ピリジル<sup>14</sup>C標識体) の設定理由:

フェニル<sup>14</sup>C標識体: 代謝研究では、一般に比較的安定な部分に標識された検体が供試されている。ピリプロキシフェンに関しては、芳香環が比較的安定と考えられるために、フェニル標識を用いた。

ピリジル<sup>14</sup>C標識体: ピリプロキシフェンは、3個のエーテル結合を有しているが、予備検討の結果、エーテル結合の開裂も考えられたために、ピリジル標識も用いた。

ピリプロキシフェンの動植物、土壌における代謝解物一覧表

代謝物の略号	化学名	構造式	代謝物生成の有無		
			動物	植物	土壌
ピリプロキシフェン	4-phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether				
4'-OH-Pyr			○	○	○
2'-OH-Pyr			○		
5'-OH-Pyr			○	○	
5'', 4'-OH-Pyr			○		
DPH-Pyr			○	○	○
4'-OH-POPA			○	○	○
POPA			○	○	
4'-OH-POP			○	○	
DPH-POPA				○	
POP					
PYPA			○	○	○
PYPAC			○		○
2-OH-PY				○	

1. 動物における代謝分解

(1) ピリプロキシフェンのラットにおける代謝 (吸収・排泄)

(資料 I - 1)

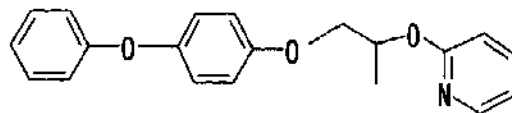
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年

標識化合物

化学名：4-フェノキシフェニル (RS)-2-(2-ピリジルオキシ) プロピルエーテル

化学構造：



放射化学的純度：

比放射活性：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹

1回投与試験；7週令、体重；雄 232~252g、雌 165~197g

連続投与試験；5週令、体重；雄 131~146g、雌 114~129g

試験方法：

《吸収・排泄》

[1回投与試験]

フェノキシフェニル基を<sup>14</sup>Cで標識したピリプロキシフェン(フェニル-<sup>14</sup>C標識体)を7週令の雌雄ラットに2mg/kg(低用量)、あるいは1000mg/kg(高用量)の割合で1回経口投与し、投与後7日目までの糞尿中排泄<sup>14</sup>C量および、7日目の組織残留<sup>14</sup>C量の定量並びに糞・尿中代謝物の同定・定量を行った。

[連続投与試験]

非標識ピリプロキシフェンを5週令の雌雄ラットに2mg/kg/日の割合で14日間、1日1回経口投与し、最終投与24時間後に標識したピリプロキシフェンを2mg/kg経口投与した。フェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを投与したあとの検索内容は、一回投与試験の場合と同様に行った。

なお、呼気への排泄については予備試験の結果、呼気中排泄<sup>14</sup>C量が投与量の0.1%以下であったので本試験では検索しなかった。

## 《胆汁排泄》

胆管導出を行った雌雄ラットにフェニルー<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを2 mg/kg/日の割合で1回経口投与し、投与後2日目までの糞・消化管内容物・尿および胆汁への<sup>14</sup>C排泄量の定量および胆汁中代謝物の同定を行った。

## 【投与量設定根拠】

低用量(2 mg/kg) ;代謝実験における試料中の<sup>14</sup>C測定が容易な250 μCi/kg体重の放射能を有し、かつ供試動物に何ら毒性を示さない用量を設定した。すなわち、ラット急性経口毒性試験(資料1-1)の結果、1000mg/kg以下の用量では中毒症状が観察されなかったことから2 mg/kgでは投与による影響は現れないと考えた。

高用量(1000mg/kg) ;ラット2週間摂食毒性試験において、10000ppmで影響が認められた。この10000ppm(1000mg/kgに相当)を、本試験の高用量とした。

## 試験結果:

## [一般症状]

高用量群において、投与後約10時間目に軟便、下痢が認められたが翌日以降には回復した。

低用量群および連続投与群には認められなかった。

[<sup>14</sup>C排泄]

<sup>14</sup>Cの排泄はいずれの投与群においても速やかで、投与後2日間に投与量の87.9~95.8%、7日間には投与量の91.6~97.6%が糞および尿中に排泄された(表1)。排泄率は、糞中において高く(約80~90%)、尿中では低かった(12%以下)が、投与量、性別および連続投与による影響はほとんど見い出されなかった。

[<sup>14</sup>C組織残留]

<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを投与後7日目の各組織中の残留<sup>14</sup>C量の総和は投与した<sup>14</sup>C量の0.3%以下であった。最も高濃度の<sup>14</sup>Cを検出した脂肪における残留<sup>14</sup>C濃度は、低用量群および連続投与群で10~48ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織、高用量群で8000~9500ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織であった。

その他の組織では、低用量群および連続投与群で6ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織以下、高用量群で2600ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織以下であった(表2)。

このように各投与群の雌雄いずれにおいても<sup>14</sup>C組織残留値は低く、顕著な性差はなかった。

### [糞、尿中代謝物]

投与後2日間の糞および尿中の代謝物をそれぞれ17および11種類、合計26種以上見出し、そのうち10種類の代謝物を同定し、代謝経路を推定した(図1)。

糞中の主要な代謝物は、末端フェニル基4'位が酸化された4-(4-hydroxyphenoxy)phenyl (*R,S*)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether (4'-OH-Pyr)であり、投与した<sup>14</sup>Cの24.5~54.4%を占めた。その他末端フェニル基2'位およびピリジン環5位の酸化、エーテル結合の開裂ならびに硫酸抱合化を受けた代謝物を同定したが、これらはいずれも投与した<sup>14</sup>C量の9%未満であった。未変化のピリプロキシフェンは糞にのみ排泄され、その割合は6.5~37.2%であった(表3)。

これらの代謝反応については各群間に若干の差が認められた(表4)が、いずれの群においても同種類のものがほぼ同程度排泄されており、差は顕著ではなかった。

### [胆汁排泄]

<sup>14</sup>C排泄は、投与後2日間での投与量の79.9~90.2%の<sup>14</sup>Cが糞・消化管内容物・尿および胆汁中に排泄された。糞中排泄率が最も高かった(38.4~51.3%)。

胆汁排泄率は、33.8~36.5%であった(表5)。顕著な性差は認められなかった。

以下の代謝物の硫酸抱合体が胆汁中に検出された:4'-OH-Pyr, 4'-OH-POPA, 4'-OH-POPおよび5, 4'-OH-Pyr。未変化のピリプロキシフェンは、胆汁中には検出されなかった。

### [吸収率]

胆汁排泄試験の結果、未変化体は胆汁中に検出されなかったことから、1回投与試験における糞中に排泄された未変化体は未吸収のものであると考えられる。また、ピリプロキシフェン以外のほとんどの糞中代謝物は、水酸化・抱合化された代謝物であり、吸収されたピリプロキシフェンが代謝後、胆汁排泄されたと考えられる。

$$\begin{aligned} \text{吸収率(\%)} &= \text{投与量(100\%)} - \text{未吸収ピリプロキシフェン(投与量に対する\%)} \\ &= \text{投与量(100\%)} - \text{糞中ピリプロキシフェン(投与量に対する\%)} \end{aligned}$$

糞中ピリプロキシフェン量は、低用量(2mg/kg)1回経口投与の場合、投与量の31~37%である。従って、ピリプロキシフェンのラットにおける吸収率は、63~69%であると考えられる。



表1 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピロキシフェンをラットに1回あるいは連続経口投与後2日間の糞および尿中への累積排泄<sup>14</sup>C量<sup>a)</sup>

性別	投与後 の日数	1回投与						連続投与		
		2mg/kg			1000mg/kg			2mg/kg/日 <sup>b)</sup>		
		糞	尿	計	糞	尿	計	糞	尿	計
雄	1	75.8	6.9	82.7	71.7	4.7	76.4	59.9	10.0	70.0
	2	87.8	7.9	95.8	87.1	6.4	93.5	78.6	11.2	89.8
	3	88.9	8.0	97.0	88.8	6.6	95.4	80.5	11.4	91.9
	5	89.2	8.1	97.3	89.5	6.8	96.2	81.0	11.5	92.5
	7	89.3	8.3	97.6	89.6	6.8	96.4	81.2	11.5	92.7
雌	1	74.3	4.1	78.4	67.9	3.4	71.3	56.6	6.7	63.3
	2	89.9	5.0	94.9	88.7	4.4	93.1	79.5	8.4	87.9
	3	91.4	5.1	96.5	90.8	4.6	95.4	82.0	8.7	90.7
	5	91.6	5.2	96.8	91.4	4.7	96.1	82.7	8.8	91.5
	7	91.7	5.2	96.9	91.5	4.8	96.3	82.8	8.8	91.6

数字は5匹の平均値を示す。

a) : 投与量に対する割合 (%)

b) : 非標識体 2 mg/kg/日を14日間投与し、その24時間後に標識体を 2 mg/kg投与した。

表2 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピロキシフェンをラットに1回あるいは連続経口投与後7日目の<sup>14</sup>C組織残留量

組織または 内容物	1回投与				連続投与	
	2 mg/kg		1000mg/kg		2 mg/kg/日 <sup>a)</sup>	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
組織 <sup>b)</sup> :						
血液	<1	<1	<300	<300	2	2
心臓	<1	<1	<200	<200	1	1
脾臓	1	1	200	200	1	1
肺	<1	<1	<200	<200	1	1
胃	1	<1	300	<300	1	1
小腸	1	1	600	500	2	3
盲腸	1	1	500	500	2	2
大腸	1	1	400	500	1	1
肝臓	3	4	1700	1500	5	6
腎臓	1	1	400	400	2	2
精巣	<1	-	<200	-	1	-
卵巣	-	2	-	900	-	4
子宮	-	<1	-	300	-	4
筋肉	<1	<1	300	<200	1	<1
坐骨神経	<2	<3	/	/	/	/
骨髄	<1	<1	/	/	/	/
骨	1	<1	<200	<200	1	1
脳	<1	<1	200	300	1	<1
脂肪	10	13	8000	9500	48	35
残骸	1	1	2600	2300	3	2
内容物 <sup>c)</sup> :						
胃	<1	<1	600	300	1	1
小腸	2	1	2000	1100	3	2
盲腸	2	2	2500	1900	6	4
大腸	3	3	2500	1600	6	4

a) : 非標識体 2 mg/kg/日を14日間投与し、その24時間後に標識体を 2 mg/kg投与した。

b) : ngピロキシフェン相当量/g湿組織

c) : ngピロキシフェン相当量/g内容物

/ : 測定しなかった。

表3 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピロキシフェンをラットに1回あるいは連続経口投与後2日間の糞および尿中の代謝物<sup>a)</sup>

代謝物	1回投与								連続投与			
	2 mg/kg				1000mg/kg				2 mg/kg/日 <sup>b)</sup>			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
ピロキシフェン	37.2		31.1		31.1		25.1		11.4		6.5	
2'-OH-Pyr	0.2		0.2		0.2		0.2		0.2		0.2	
4'-OH-Pyr	24.5		43.3		35.2		48.3		34.5		54.4	
4'-OH-Pyr- 硫酸抱合体		0.4		1.0	3.7	0.5	2.1	1.0		0.6		1.4
POPA	0.2		0.2		0.2		0.2		0.1		0.4	
4'-OH-POP	0.5		0.4		0.2		0.3		0.6		0.4	
4'-OH-POP- 硫酸抱合体		3.1		0.5	0.5	1.6	0.2	0.3		3.8		0.8
5',4'-OH-Pyr	8.5		2.0		1.5		1.0		3.0		0.8	
5',4'-OH-Pyr- 硫酸抱合体					1.3		0.4					
4'-OH-POPA	3.3		1.3		1.4		0.8		8.3		2.7	
4'-OH-POPA- 硫酸抱合体					2.6		1.1					
その他	7.1	4.4	6.1	3.5	4.9	4.3	5.1	3.1	11.7	6.8	7.6	6.2
未抽出物	6.4		5.3		4.4		3.9		8.9		6.5	
計	87.8	7.9	89.9	5.0	87.1	6.4	88.7	4.4	78.6	11.2	79.5	8.4

値は5匹の平均値で示す。

a) : 投与量に対する割合(%)

b) : 非標識体 2 mg/kg/日を14日間投与し、その24時間後に標識体を 2 mg/kg投与した。

ピロキシフェン : 4-phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy) propyl ether

2'-OH-Pyr :

4'-OH-Pyr :

POPA :

4'-OH-POP :

5',4'-OH-Pyr :

4'-OH-POPA :

表4 ラットにおけるピリプロキシフェンの代謝反応の程度<sup>a)</sup>

代謝反応	1回投与				連続投与 <sup>b)</sup>	
	2 mg/kg		100mg/kg		2 mg/kg/日 <sup>a)</sup>	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
酸化反応：						
フェニル基4'位	40.3	48.5	48.4#	55.6	50.8	60.5*
フェニル基2'位	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ピリジン環5位	8.5	2.0**	2.8##	1.4**	3.0	0.8**
エーテル結合の開裂：						
プロピルフェニルエーテル	3.6	0.9**	2.3#	0.8**	4.4	1.3**
プロピルピリジンエーテル	3.4	1.6**	4.2	2.1**	8.4	3.1**
硫酸抱合化：	3.6	1.5**	10.1##	5.1**	4.4	2.2**

値は5匹の平均値で示す。

a)：投与した<sup>14</sup>Cに対する割合(%)

b)：非標識体2 mg/kg/日を14日間投与し、その24時間後に標識体を2 mg/kg投与した。

\*：p<0.05    \*\*：p<0.01 (各群の雄ラットと比較して)

#：p<0.05    ##：p<0.01 (2 mg/kg 1回投与群のそれぞれと比較して)

表5 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピロキシフェンを2mg/kgの割合でラットに1回経口投与後  
2日間の糞・消化管内容物・尿および胆汁中への累積排泄<sup>14</sup>C量<sup>a)</sup>

性別	投与後の日数	糞	消化管内容物	尿	胆汁	計
雄	1	24.1	---	1.7	28.2	54.0
	2	38.4	5.0	2.7	33.8	79.9
雌	1	48.3	---	0.9	34.3	83.5
	2	51.3	0.7	1.7	36.5	90.2

数値は3匹の平均を示す。

a) : 投与量に対する割合(%)

--- : 測定しなかった。

図 1. ピリプロキシフェンのラットにおける予想代謝経路

## (2) ピリプロキシフェンのラットにおける代謝 (吸収、排泄)

(資料 I - 2)

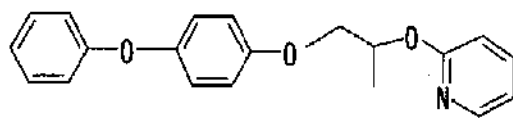
試験機関:住友化学工業株式会社

報告書作成年:1993年

## 標識化合物

化学名:4-フェノキシフェニル (RS)-2-(2-ピリジルオキシ) プロピルエーテル

化学構造:



\*: 標識位置

放射化学的純度:

比放射活性:

試験動物:SD系ラット、7週齢(体重:雄 220~278g、雌 151~199g)、1群雌雄各5匹

試験方法:ピリジル基を<sup>14</sup>C標識したピリプロキシフェン(ピリジル-<sup>14</sup>C標識体)を雌雄ラットに2mg/kg(低用量群)および1000mg/kg(高用量群)の割合で1回経口投与し、投与後7日までの糞・尿・呼気中排泄<sup>14</sup>C量および7日目の組織残留<sup>14</sup>C量の定量並びに糞・尿中代謝物の同定・定量を行った。

【投与量設定根拠】前述のラット代謝試験(資料 I - 1)参照。

## 試験結果:

## [症状]

高用量群において投与後1日以内に軟便・下痢の症状が認められたが、翌日以降回復した。低用量群では認められなかった。

[<sup>14</sup>C排泄]

<sup>14</sup>Cの排泄はいずれの群においても速やかで、投与後2日間に投与量の88.9~92.9%、7日間に投与量の92.3~98.5%の<sup>14</sup>Cが糞、尿および呼気中に排泄された(表1)。排泄率は糞中において高く(84.7~93.2%)、尿中(4.9~11.8%)および呼気中(0.2~0.5%)では低かった。投与量および性の相違による影響はほとんど見い出されなかった。

[<sup>14</sup>C組織残留]

投与後7日目の各組織中の残留<sup>14</sup>C量の総和は投与した<sup>14</sup>C量の0.3%以下であった。最も高濃度の<sup>14</sup>Cを検出した脂肪における残留<sup>14</sup>C濃度は、低用量群では14~15ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織、高用量群では6000~6300ngピリプロキシフェ

ン相当量/g湿組織であった。その他の組織では、低用量群では90ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織以下、高用量群では4500ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織以下であった(表2)。いずれの投与群においても<sup>14</sup>C組織残留値は低く、顕著な性差は認められなかった。

#### [糞・尿中代謝物]

投与後2日間の糞および尿中の代謝物を13種類以上見出し、そのうち10種類の代謝物を同定し、代謝経路を推定した(図1)。糞中の主要な代謝物は、末端フェニル基4'位が酸化された

(4'-OH-Pyr)であり、投与した<sup>14</sup>Cの23~48%を占めた。この他、末端フェニル基2'位およびピリジン環5位の酸化、脱フェニル化、プロピルフェニルエーテル結合の開裂および硫酸またはグルクロン酸抱合化を受けた代謝物を同定したが、これらはいずれも投与した<sup>14</sup>C量の10%未満であった。未変化のピリプロキシフェンは主として糞中に検出され、その割合は21~35%であった。尿中の主要代謝物は(PYPAC)であり、その割合は投与量の1~5%であった(表3)。これらの代謝反応については各群間に若干の差が認められたが(表4)、その差は顕著ではなかった。



表1 ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピロキシフェンをラットに1回経口投与後の糞・尿および呼気中への累積排泄<sup>14</sup>C量

性別	投与後の 日数	投与量に対する割合 (%)							
		2 mg/kg				1000mg/kg			
		糞	尿	呼気	計	糞	尿	呼気	計
雄	1	65.3	4.8	0.4	70.4	60.9	5.9	0.2	67.0
	2	83.8	5.4	0.5	89.6	85.6	7.0	0.3	92.9
	3	85.6	5.5	N. E.	91.5	88.4	7.2	N. E.	95.8
	5	86.1	5.7	N. E.	92.2	88.9	7.3	N. E.	96.4
	7	86.1	5.7	N. E.	92.3	89.0	7.5	N. E.	96.8
雌	1	54.0	3.6	0.3	55.8	46.3	7.6	0.1	54.0
	2	87.7	4.5	0.4	92.6	77.8	10.9	0.2	88.9
	3	92.5	4.7	N. E.	97.6	83.7	11.4	N. E.	95.3
	5	93.1	4.8	N. E.	98.4	84.6	11.5	N. E.	96.3
	7	93.2	4.9	N. E.	98.5	84.7	11.8	N. E.	96.7

数字は5匹の平均値を示す。

N. E. :測定せず

表2 ピリジル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンをラットに1回経口投与後7日目の<sup>14</sup>C組織残留量

組織	ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織			
	2 mg/kg		1000mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
副腎	5 <sup>a)</sup>	5 <sup>c)</sup>	1,300 <sup>d)</sup>	1,500
血液	2 <sup>b)</sup>	2 <sup>b)</sup>	1,900	1,200
血球	4	3	2,800	2,000
血漿	<1	<1	700	400
骨	<1	<1	400	300 <sup>d)</sup>
脳	<1	<1	<200	300 <sup>c)</sup>
残体	2 <sup>b)</sup>	1 <sup>b)</sup>	1,700	1,800
脂肪	14	15 <sup>b)</sup>	6,300	6,000
心臓	1 <sup>c)</sup>	<1	500 <sup>b)</sup>	400
腎臓	6	5	3,100	2,700
肝臓	9	7	4,500	3,300
肺	2 <sup>d)</sup>	2 <sup>d)</sup>	900	600
筋肉	1 <sup>a)</sup>	<1	300 <sup>d)</sup>	300 <sup>d)</sup>
卵巣	—	<4	—	800
膵臓	1	2 <sup>c)</sup>	500	400
脾臓	2	2 <sup>a)</sup>	800	600
精巣	<1	—	400	—
甲状腺	<17	<23	394,900 <sup>c)</sup>	<3,100
子宮		2 <sup>c)</sup>		400

数字は5匹の平均値を示す

- a) 2匹の平均値 (3匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)
- b) 4匹の平均値 (1匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)
- c) 1匹の値 (4匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)
- d) 3匹の平均値 (2匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)

表3 ピリジル-<sup>14</sup>C標識プロキシフェンをラットに1回経口投与後2日間の糞および尿中代謝物

代謝物	投与量に対する割合(%)							
	2 mg/kg				1000mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
ピリゾプロキシフェン	34.8		21.2		32.5	1.3 <sup>a)</sup>	21.9	2.7 <sup>c)</sup>
5"-OH-Pyr	0.3		0.3		0.1		0.1	
2'-OH-Pyr	1.8		2.8		0.2		0.2	
4'-OH-Pyr	23.3		47.2		38.4	1.0 <sup>b)</sup>	46.4	5.6 <sup>b)</sup>
5", 4'-OH-Pyr	7.2		1.2		0.3		0.4	
DPH-Pyr	0.8		1.1		1.6		1.2	
4'-OH-Pyr- 硫酸抱合体	0.4	0.4	0.4	0.3	1.6	0.2 <sup>b)</sup>	1.2	0.8
4'-OH-Pyr- グルクロン酸抱合体	0.3		0.2 <sup>c)</sup>		1.1		1.1	
5", 4'-OH-Pyr- 硫酸抱合体	0.3		0.2		0.9	0.1 <sup>b)</sup>	0.3	0.2 <sup>b)</sup>
PYPAC		1.0		1.7		3.0		4.9
その他	3.9	4.1	2.6	3.0	0.4	2.9	0.5	2.4
未抽出 <sup>14</sup> C	10.4		10.6		8.4		4.6	
計	83.8	5.5	87.7	4.9	85.6	7.8	77.8	12.7

数字は5匹の平均値を示す。

- a) 4匹の平均値(1匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)
- b) 3匹の平均値(2匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)
- c) 2匹の平均値(3匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)

ピリゾプロキシフェン : 4-phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether

5"-OH-Pyr :

2'-OH-Pyr :

4'-OH-Pyr :

5", 4'-OH-Pyr :

DPH-Pyr :

PYPAC :

表4 ラットにおけるピリプロキシフェンの代謝反応の程度

代謝反応	投与した <sup>14</sup> Cに対する割合 (%)			
	2 mg/kg		1000mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
酸化反応:				
フェニル基4'位	32.1	49.3*	43.3	53.6**
ピリジン環5位	7.8	1.7*	1.4#	0.9***
硫酸抱合化	1.2	0.8	2.8**	2.4***

\*:p<0.02    \*\*:p<0.05    \*\*\*:p<0.01 (各群の雄ラットと比較して)  
 #:p<0.01    ##:p<0.002    ###:p<0.02 (2mg/kg群のそれぞれと比較して)

図 1. ピリプロキシフェンのラットにおける予想代謝経路

## (3) ピリプロキシフェンのラットにおける代謝 (分布)

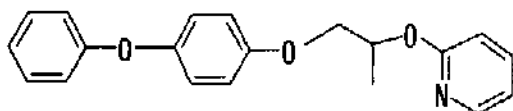
(資料 I - 3)

試験機関：住友化学工業株式会社  
報告書作成年：1988年

## 標識化合物

化学名：4-フェノキシフェニル (RS)-2-(2-ピリジルオキシ) プロピルエーテル

化学構造：



\*：標識位置

放射化学的純度：

比放射活性：

試験動物：SD系ラット、7～8週令(体重:雄 242～270g、雌 156～187g)、1群雌雄各3匹

試験方法：フェノキシフェニル基を<sup>14</sup>Cで標識したピリプロキシフェン(フェニル-<sup>14</sup>C標識体)を雌雄ラットに2mg/kgの割合で1回経口投与し、投与後2、4、8、12、24、48および72時間目に屠殺し、組織中の<sup>14</sup>Cの分布を調べた。また、肝臓、腎臓、血液および脂肪については、それらの代謝物の同定・定量を行った。

## 試験結果：

[血中<sup>14</sup>C濃度推移]

血中<sup>14</sup>C濃度は、<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェン投与後、雄においては4時間目に雌では8時間目に最高値に達した。最高血中<sup>14</sup>C濃度は、雄399、雌で86ng/ピリプロキシフェン相当量/g血液であった(表1)。その後、<sup>14</sup>C濃度は半減期10(雄)及び14(雌)時間で速やかに減少した。投与後24時間目まで雄は雌の4倍以上の<sup>14</sup>C濃度を示した。投与後0～72時間のAUCを直線台形法により算出すると、雌雄それぞれ7.9及び1.4μgピリプロキシフェン相当量/g血液・時間となった。

[組織中<sup>14</sup>C濃度推移]

<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを投与すると、<sup>14</sup>Cは各組織に分布し、脂肪以外は、投与後2～8時間後には最高濃度となり、以後半減期8～35時間で低下し、投与後72時間目には30ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織以下となった。脂肪に分布する<sup>14</sup>Cは12～24時間目に最高濃度となった後、半減期35時間で低下した(表1)。

臓器別<sup>14</sup>C分布量の対投与量比率(<sup>14</sup>C分布比率)は、肝臓において最も高く、<sup>14</sup>C濃度が最高(雌雄それぞれ2440および2130ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織)となった8時間目には3.6～4.5%であった(表2)。

## [組織中代謝物]

血液中の主要な代謝物である5', 4-OH-Pyr-硫酸抱合体の濃度は、最高時点において雌雄それぞれ37および358ng/gリポキシエン相当量/g湿組織であった。肝臓および腎臓中の主要な代謝物は雌雄共4'-OH-Pyr-硫酸抱合体、5', 4-OH-Pyr-硫酸抱合体および4'-OH-POPA-硫酸抱合体であった。雌の肝臓においては、4'-OH-Pyrも主要であった。脂肪中代謝物は雌雄共に、ほとんどが未変化体(ピリプロキシフェン)であった(表3~5)。

5', 4'-OH-Pyr-硫酸抱合体

4'-OH-Pyr-硫酸抱合体

4'-OH-POPA-硫酸抱合体

表1 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピロキシフェンを2mg/kg経口投与したラットの主要臓器における経時的<sup>14</sup>C組織中分布濃度

組織	経時的 <sup>14</sup> C濃度 <sup>a)</sup>															
	2時間		4時間		8時間		12時間		24時間		48時間		72時間		168時間 <sup>b)</sup>	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	185	30	399	65	396	86	245	24	130	13	17	16	4	1	<1	<1
心臓	87	48	107	58	102	39	65	10	32	8	4	7	2	1	<1	<1
脾臓	72	28	57	45	58	31	32	8	18	9	4	9	2	2	1	1
肺	98	53	133	60	150	54	119	17	49	11	8	12	2	2	<1	<1
肝臓	1510	781	1830	1670	2440	2130	1090	373	475	200	66	223	29	22	3	4
腎臓	186	77	322	158	395	151	221	62	128	40	19	37	7	5	1	1
精巣	24	—	59	—	70	—	44	—	20	—	3	—	2	—	<1	—
卵巣	—	72	—	109	—	103	—	54	—	23	—	28	—	9	—	2
子宮	—	22	—	40	—	53	—	23	—	12	—	14	—	2	—	<1
筋肉	27	20	38	39	47	26	31	8	16	4	2	6	1	<1	<1	<1
骨	35	14	53	36	62	31	45	8	23	8	4	7	2	1	1	<1
脳	40	29	26	34	16	24	11	5	6	4	2	5	<1	<1	<1	<1
脂肪	83	82	189	236	221	311	204	461	280	278	172	149	86	75	10	13

a) : ngピロキシフェン相当量/g湿組織

b) : 資料I-1より引用



表2 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを2mg/kg経口投与したラットの主要臓器における経時的<sup>14</sup>C組織中分布

組織	経時的 <sup>14</sup> C分布率 <sup>a)</sup>													
	2時間		4時間		8時間		12時間		24時間		48時間		72時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	0.6	0.1	1.4	0.2	1.2	0.3	0.8	0.1	0.4	<0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1
心臓	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脾臓	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
肺	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
肝臓	3.0	1.6	3.8	3.2	4.5	3.6	1.9	0.8	0.9	0.4	0.2	0.5	0.1	0.1
腎臓	0.1	<0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
精巣	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—
卵巣	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1
子宮	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1	—	<0.1
筋肉	0.5	0.4	0.8	0.7	0.9	0.5	0.6	0.2	0.3	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1
脳	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脂肪	0.2	0.2	0.5	0.5	0.5	0.7	0.5	1.1	0.7	0.7	0.4	0.4	0.2	0.2
合計	4.4	2.3	6.7	4.7	7.3	5.2	3.9	2.1	2.3	1.2	0.7	1.0	0.3	0.3

a) : 投与した<sup>14</sup>C量に対する割合 (%)

表3 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを2 mg/kg経口投与したラットの血液における代謝物の経時的分布濃度

性別	代謝物	経時的分布濃度 <sup>a)</sup>						
		2時間	4時間	8時間	12時間	24時間	48時間	72時間
雄	ピリプロキシフェン	8	N. D.	N. D.	1	1	1	6
	4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	14	12	7	3	1	N. D.	N. D.
	4'-OH-POPA-硫酸抱合体	8	24	12	5	2	N. D.	N. D.
	5', 4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	166	358	279	170	81	7	2
	4'-OH-POP-硫酸抱合体	12	21	18	16	9	1	N. D.
	その他	12	48	33	21	11	5	2
	未抽出物	31	54	46	37	23	3	4
	合計	251	516	395	254	127	17	14
雌	ピリプロキシフェン	10	12	9	11	12	3	2
	4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	N. D.	N. D.	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	4'-OH-POPA-硫酸抱合体	4	10	12	3	1	1	N. D.
	5', 4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	8	19	37	5	3	2	N. D.
	4'-OH-POP-硫酸抱合体	1	3	5	1	1	1	N. D.
	その他	8	19	21	9	7	4	3
	未抽出物	4	10	14	7	5	4	1
	合計	35	72	100	36	28	16	6

値は3匹の平均値で示す。

a) : ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織

N. D. : 検出されなかった。

4'-OH-Pyr-硫酸抱合体 :

4'-OH-POPA-硫酸抱合体 :

5', 4'-OH-Pyr-硫酸抱合体 :

4'-OH-POP-硫酸抱合体 :

表4 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを2 mg/kg経口投与したラットの腎臓における代謝物の経時的分布濃度

性別	代謝物	経時的分布濃度 <sup>a)</sup>						
		2時間	4時間	8時間	12時間	24時間	48時間	72時間
雄	ピリプロキシフェン	39	21	10	5	N. D.	N. D.	N. D.
	4'-OH-Pyr	7	9	6	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	47	80	77	43	22	5	4
	4'-PH-POPA-硫酸抱合体	18	31	34	8	7	N. D.	N. D.
	5', 4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	57	143	153	101	65	8	3
	4'-OH-POP-硫酸抱合体	10	26	50	30	15	N. D.	2
	その他	41	58	74	18	23	13	5
	未抽出物	22	62	94	33	27	8	7
	合計	241	430	496	254	158	34	22
雌	ピリプロキシフェン	27	28	16	3	3	2	N. D.
	4'-OH-Pyr	4	12	8	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	11	43	45	13	5	6	N. D.
	4'-PH-POPA-硫酸抱合体	17	26	30	N. D.	N. D.	5	N. D.
	5', 4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	9	28	25	8	5	4	2
	4'-OH-POP-硫酸抱合体	N. D.	6	7	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	その他	28	76	78	33	18	18	7
	未抽出物	14	48	47	16	12	15	4
	合計	110	266	257	71	42	50	12

値は3匹の平均値で示す。

a) : ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織、 N. D. : 検出されなかった。

4'-OH-Pyr :

4'-OH-Pyr-硫酸抱合体 :

4'-OH-POPA-硫酸抱合体 :

5', 4'-OH-Pyr-硫酸抱合体 :

4'-OH-POP-硫酸抱合体 :

表5 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを2mg/kg経口投与したラットの肝臓における代謝物の経時的分布濃度

性別	代謝物	経時的分布濃度 <sup>a)</sup>						
		2時間	4時間	8時間	12時間	24時間	48時間	72時間
雄	ピリプロキシフェン	63	26	11	11	5	N. D.	4
	4'-OH-Pyr	61	68	59	15	8	N. D.	3
	4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	770	755	689	310	137	15	23
	4'-OH-POPA	6	N. D.	11	7	4	N. D.	N. D.
	4'-OH-POPA-硫酸抱合体	85	109	138	68	35	8	4
	5', 4'-OH-Pyr	12	15	21	10	4	N. D.	N. D.
	5', 4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	272	398	735	311	113	8	9
	4'-OH-POP-硫酸抱合体	14	26	69	60	24	4	N. D.
	その他	128	150	214	99	45	13	11
	未抽出物	204	863	348	173	119	28	26
	合計	1610	2410	2300	1060	493	76	79
雌	ピリプロキシフェン	40	30	25	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	4'-OH-Pyr	168	285	337	50	11	25	N. D.
	4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	221	427	493	62	38	44	11
	4'-OH-POPA	N. D.	6	15	N. D.	2	N. D.	N. D.
	4'-OH-POPA-硫酸抱合体	43	124	162	35	10	18	N. D.
	5', 4'-OH-Pyr	N. D.	8	9	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	5', 4'-OH-Pyr-硫酸抱合体	134	381	568	46	28	27	5
	4'-OH-POP-硫酸抱合体	16	34	88	19	11	9	N. D.
	その他	173	318	377	102	37	51	8
	未抽出物	169	406	361	95	65	69	22
	合計	965	2020	2430	408	201	243	46

値は3匹の平均値で示す。

a) : ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織、 N. D. : 検出されなかった。

4'-OH-Pyr

4'-OH-Pyr-硫酸抱合体

4'-OH-POPA

4'-OH-POPA-硫酸抱合体

5', 4'-OH-Pyr

5', 4'-OH-Pyr-硫酸抱合体

4'-OH-POP-硫酸抱合体

(4) ピリプロキシフェンのラットにおける代謝(高用量、組織中<sup>14</sup>C濃度測定)

(資料 I-4)

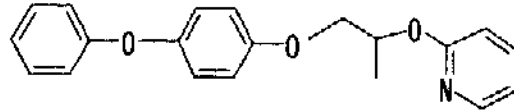
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1993年

## 標識化合物

化学名：4-フェノキシフェニル (RS)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル

化学構造：



\*：標識位置

放射化学的純度： 比放射活性：

試験動物：SD系ラット、7週齢(体重:雄 225~264g、雌 163~191g)、1群雌雄各3匹

試験方法：フェノキシフェニル基を<sup>14</sup>Cで標識したピリプロキシフェン(フェニル-<sup>14</sup>C標識体)を雌雄ラットに1000mg/kgの割合で1回経口投与し、投与後2、4、8、12、24、48および72時間目に屠殺し、11~12種類の組織について<sup>14</sup>C濃度測定を行った。

## 試験結果：

[血中<sup>14</sup>C濃度推移]

血中<sup>14</sup>C濃度は、雌雄ともに<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェン投与後8時間目に最高値に達した。最高血中<sup>14</sup>C濃度は、雄70、雌12 $\mu$ g<sup>レ</sup>リ<sup>テ</sup>ピ<sup>リ</sup>ン相当量/g血液であった(表1)。その後<sup>14</sup>C濃度は半減期12時間で速やかに減少した。投与後0~72時間のAUCを直線台形法により算出すると、雌雄それぞれ1.05および0.35g<sup>レ</sup>リ<sup>テ</sup>ピ<sup>リ</sup>ン相当量/g血液・時間となった。

[組織中<sup>14</sup>C濃度推移]

<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを投与すると、組織中<sup>14</sup>C濃度は、脂肪以外の組織では投与後2~8時間目に最高値を示した後、半減期5~17時間で減少し、投与後72時間目には12 $\mu$ g<sup>レ</sup>リ<sup>テ</sup>ピ<sup>リ</sup>ン相当量/g組織湿重量(ppm)以下となった。腎臓および肝臓における<sup>14</sup>C濃度の最高値はそれぞれ、雄で83および323ppm、雌で34および155ppmであった。脂肪中<sup>14</sup>C濃度は、投与後12~24時間目に最高値(155~170ppm)を示した後、半減期23~35時間で減少し、投与後72時間目には45~46ppmとなった(表1)。組織中<sup>14</sup>C分布量の対投与量比率はすべての組織および時点で1.3%未満であった(表2)。

表1 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを1000mg/kg経口投与したラットの主要臓器における経時的<sup>14</sup>C組織中分布濃度

[雄]

組織	ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織							
	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間	48時間	72時間	168時間 <sup>c)</sup>
血液	25,000	52,000	70,000	25,000	14,000	4,000	1,000	<300
骨	6,000	14,000	12,000	6,000	3,000	1,000 <sup>a)</sup>	2,000 <sup>b)</sup>	<200
脳	10,000	16,000	7,000	4,000	1,000	<1,000	1,000 <sup>b)</sup>	200 <sup>b)</sup>
脂肪	24,000	102,000	96,000	133,000	155,000	89,000 <sup>a)</sup>	46,000 <sup>a)</sup>	8,000
心臓	20,000	35,000	21,000	9,000	5,000	1,000	<1,000	<200
腎臓	51,000	83,000	70,000	37,000	16,000	5,000	2,000 <sup>a)</sup>	400
肝臓	229,000	323,000	295,000	141,000	67,000	19,000	8,000	1,700
肺	26,000	60,000	39,000	17,000	8,000	2,000	1,000 <sup>a)</sup>	<200
筋肉	8,000	21,000	10,000	4,000	4,000	1,000	<1,000	300 <sup>b)</sup>
脾臓	9,000	17,000	11,000	5,000	3,000	1,000	1,000 <sup>a)</sup>	200 <sup>b)</sup>
精巣	7,000	17,000	14,000	7,000	3,000	1,000	1,000 <sup>b)</sup>	<200
卵巣	—	—	—	—	—	—	—	—
子宮	—	—	—	—	—	—	—	—

[雌]

組織	ngピリプロキシフェン相当量/g湿組織							
	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間	48時間	72時間	168時間 <sup>c)</sup>
血液	11,000	11,000	12,000	11,000	6,000	1,000	2,000 <sup>b)</sup>	<300
骨	7,000	5,000	4,000	4,000	2,000	1,000 <sup>b)</sup>	<1,000	<200
脳	8,000	7,000	7,000	3,000	1,000	<1,000	<1,000	300 <sup>b)</sup>
脂肪	28,000	64,000	124,000	170,000	135,000	78,000	45,000	9,500
心臓	16,000	14,000	18,000	5,000	4,000	1,000 <sup>b)</sup>	1,000 <sup>b)</sup>	<200
腎臓	32,000	31,000	34,000	24,000	14,000	4,000	2,000	400
肝臓	155,000	140,000	151,000	92,000	58,000	19,000	12,000	1,500
肺	20,000	15,000	19,000	9,000	4,000	1,000	1,000 <sup>b)</sup>	<200
筋肉	5,000	5,000	7,000	3,000	2,000	1,000 <sup>b)</sup>	<1,000	<200
脾臓	9,000	7,000	8,000	4,000	2,000	1,000 <sup>b)</sup>	1,000 <sup>b)</sup>	200 <sup>b)</sup>
精巣	—	—	—	—	—	—	—	—
卵巣	15,000	23,000	32,000	12,000	7,000	3,000	2,000 <sup>a)</sup>	900
子宮	7,000	10,000	10,000	7,000	3,000	1,000	1,000 <sup>b)</sup>	300 <sup>a)</sup>

数字は3匹の平均値を示す。

a) 2匹の平均値(1匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)

b) 1匹の値(2匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)

c) 5匹の平均値(別試験より計算)

表2 フェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェン1000mg/kg経口投与したラットの主要臓器における経時的<sup>14</sup>C組織中分布率

組織	投与した <sup>14</sup> C量に対する割合 (%)													
	2時間		4時間		8時間		12時間		24時間		48時間		72時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	0.16	0.07	0.33	0.06	0.43	0.08	0.18	0.07	0.08	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01 <sup>c)</sup>
脳	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	N. D. <sup>a)</sup>	N. D. <sup>a)</sup>	0.00 <sup>c)</sup>	N. D. <sup>a)</sup>
脂肪	0.12	0.14	0.51	0.29	0.46	0.59	0.74	0.89	0.68	0.64	0.45 <sup>b)</sup>	0.38	0.15	0.24
心臓	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00 <sup>c)</sup>	N. D. <sup>a)</sup>	0.00 <sup>c)</sup>
腎臓	0.04	0.03	0.07	0.02	0.06	0.03	0.04	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00 <sup>b)</sup>	0.00
肝臓	1.00	0.61	1.29	0.52	1.14	0.61	0.69	0.41	0.30	0.24	0.10	0.08	0.04	0.06
肺	0.01	0.01	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00 <sup>b)</sup>	0.00 <sup>c)</sup>
脾臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00 <sup>c)</sup>	0.00 <sup>b)</sup>	0.00 <sup>c)</sup>
精巣	0.01	—	0.01	—	0.01	—	0.01	—	0.00	—	0.00	—	0.00 <sup>c)</sup>	—
卵巣	—	0.00	—	0.00	—	0.00	—	0.00	—	0.00	—	0.00	—	0.00 <sup>b)</sup>
子宮	—	0.00	—	0.00	—	0.00	—	0.00	—	0.00	—	0.00	—	0.00 <sup>c)</sup>
合計	1.36	0.87	2.27	0.92	2.13	1.33	1.67	1.40	1.08	0.93	0.58	0.48	0.21	0.32

数字は3匹の平均値を示す。

a) 検出されず

b) 2匹の平均値 (1匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)

c) 1匹の値 (2匹は、検出限界未満の数値であったため、計算に用いなかった)

2. 植物体内運命に関する試験

(1) ピリプロキシフェンのキュウリにおける代謝試験

(資料Ⅱ-1)

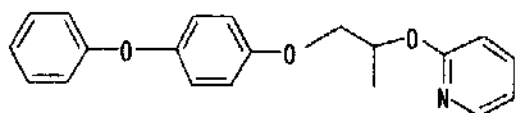
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1992年

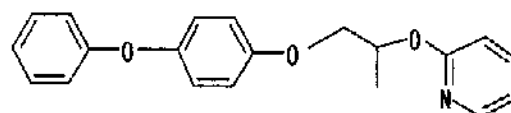
供試標識化合物

化学名：4-フェノキシフェニル (RS)-2-(2-ピリジル) プロピル エーテル

化学構造：



ピリジル-<sup>14</sup>C 標識



フェニル-<sup>14</sup>C 標識

\*：標識位置

放射化学的純度：ピリジル-<sup>14</sup>C 標識体；  
 (比放射活性； )

フェニル-<sup>14</sup>C 標識体；  
 (比放射活性； )

供試植物：キュウリ (品種；相模半白)

播種後52日目の開花中の植物体を葉面処理用に、また、播種後60日目の小さな果実をつけている植物体を果実表面処理用にそれぞれ使用。

試験方法：メタノールに溶解した標識体を約200 μg/葉もしくは、約30 μg/2果実の割合で一様に塗布し、昼時25 ± 2℃、夜時20 ± 2℃の温室で栽培した。

葉面処理では、処理0、1、3、7、14および21日後に処理葉、処理葉以外の莖葉部および果実について、また、果実表面処理では、処理0、3および7日後に果実表面および果実について、浸透した<sup>14</sup>Cの分布および代謝物を調べた。

サンプリングした葉および果実は、表面をメタノールで洗浄し、表面洗浄後の試料は細かく切り、メタノール/水(4/1, v/v)を加え、ホモジナイズして抽出した。表面洗浄液および抽出液については、各々LSCで放射能を測定した。植物の抽出残渣はサンプルオキシダイザーで燃焼させて放射能を測定した。

キュウリ中の代謝物は、代謝物標品との2次元TLCコクロマトグラフィーにより分離・同定した。試料の抽出液をクロロホルム/メタノール(9/1, v/v)で展開した際にTLCプレートの原点部分に位置する極性代謝物はメタノール/水(4/1, v/v)で溶出分離し、酵素(セルラーゼ)あるいは酸加水分解に供した。加水分解後、反応液を酢酸エチルで抽出し、遊離したアグリコンをTLCにより分離・同定した。

申請者注：



試験結果：キュウリの葉および果実に $^{14}\text{C}$ 化合物に処理した場合、試験期間を通じて $^{14}\text{C}$ の回収率は各々97.6~102.4%および91.0~104.2%であった(表1-1、2-1)。

試験期間中、メタノール洗浄液(表面洗浄液)中の $^{14}\text{C}$ は徐々に減少したのに対して、抽出液中の $^{14}\text{C}$ は増加し、処理後21日目には表面洗浄液中の $^{14}\text{C}$ は、葉の場合20.5~37.6%、果実の場合1.4~2.1%に減少した反面、抽出液中の $^{14}\text{C}$ は、葉の場合52.5~66.4%、果実の場合80.7~83.9%に増加した。また、抽出残渣中の $^{14}\text{C}$ も徐々に増加し、処理後21日目には葉の場合8.8~11.0%、果実の場合8.9~12.7%に達した。

葉に処理されたピリプロキシフェンは経時的に消失し、処理21日後には処理量の29.6~45.5%に減少し、その半減期は12.5~18.4日であった。処理葉から未処理部位への移行もみられたが、その量は極めてわずか(茎葉部0.6%以下[0.01ppm以下]、果実部2.1%以下[0.01ppm以下])であった(表1-1a、1-1b)。果実に処理されたピリプロキシフェンも速やかに消失し、処理7日後には処理量の8.2~8.5%に減少しており、その半減期は1.9~2.0日であった(表2-2a、2-2b)。

$^{14}\text{C}$ 化合物を処理した葉および果実の表面洗浄液および抽出液を2次元展開TLC分析した結果、遊離体の代謝物(4'-OH-Pyr、5''-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA、2-OH-PY)と極性代謝物が検出された。極性代謝物について、酵素(セルラーゼ)処理あるいは酸加水分解に供したところ、葉では4'-OH-Pyr、5''-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA、PYPA、4'-OH-POPAおよびDPH-POPAが、果実では4'-OH-Pyr、DPH-Pyr、5''-OH-Pyr、POPA、PYPA、4'-OH-POPAおよび4'-OH-POPが確認されたことから、キュウリにおいては、これら代謝物の糖抱合体が生成しているものと考えられた。

葉および果実ともに代謝物は主に糖抱合体の形で存在し、主な代謝物の葉および果実における処理 $^{14}\text{C}$ に対する割合は、遊離体と抱合体の合計(各々遊離体、抱合体の数値は各処理区の最大生成量)として、4'-OH-Pyrで12.7~12.8%(遊離体; 2.2~2.7%、抱合体; 11.1~11.3%)および16.1~16.4%(遊離体; 2.3~2.6%、抱合体; 13.5~14.1%)、5''-OH-Pyrで0.4~1.6%(遊離体; 0.4%、抱合体; 0.4~1.2%)および8.5~9.0%(遊離体; 1.0~1.2%、抱合体; 7.8~8.5%)、DPH-Pyrで2.6~3.8%(抱合体のみ検出)および5.0~7.0%(遊離体; 0.6~0.8%、抱合体; 4.4~6.2%)、POPAでは3.4%(遊離体; 0.4%、糖抱合体; 3.0%)および9.4%(遊離体; 0.9%、抱合体; 8.5%)であった(表1-2a、1-2b、2-2a、2-2b)。

キュウリにおけるピリプロキシフェンの主要代謝経路はエーテル結合の開裂、フェニル環の4-位の水酸化とピリジン環の5-位の水酸化であり、主要代謝物は4'-OH-Pyr、5''-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPAであり、いずれも糖抱合体の形で存在しているものの割合が高かった。

表1-1 キュウリの葉表面にピリジル-<sup>14</sup>Cおよびフェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを処理した後のキュウリ中の<sup>14</sup>C分布

キュウリ中の <sup>14</sup> Cの分布	処理 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%)											
	(濃度 [ppm、ピリプロキシフェン換算値])											
	ピリジル- <sup>14</sup> C標識ピリプロキシフェン						フェニル- <sup>14</sup> C標識ピリプロキシフェン					
	処理後日数						処理後日数					
	0	1	3	7	14	21	0	1	3	7	14	21
処理葉	102.4 (19.18)	101.6 (17.67)	99.4 (16.29)	99.5 (16.60)	100.4 (15.19)	95.7 (15.07)	101.8 (18.94)	97.6 (18.50)	97.6 (18.17)	99.1 (16.23)	99.8 (15.95)	101.1 (18.46)
表面洗浄液	101.0 (18.92)	90.1 (15.67)	85.7 (14.04)	50.5 (8.43)	43.1 (6.52)	20.5 (3.23)	100.2 (18.64)	73.8 (13.99)	63.5 (11.82)	52.7 (8.63)	39.4 (6.30)	37.6 (6.87)
抽出液	1.4 (0.26)	11.3 (1.97)	13.1 (2.16)	44.2 (7.37)	52.5 (7.94)	66.4 (10.46)	1.6 (0.30)	23.5 (4.45)	32.5 (6.05)	43.4 (7.11)	55.1 (8.81)	52.5 (9.59)
抽出残渣	<0.1 (<0.02)	0.2 (0.03)	0.6 (0.10)	4.8 (0.80)	4.8 (0.73)	8.8 (1.39)	<0.1 (<0.02)	0.3 (0.06)	1.6 (0.30)	3.0 (0.49)	5.3 (0.85)	11.0 (2.01)
茎葉部 (処理葉以外)	-a)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	0.3 (<0.01)	0.6 (<0.01)	-	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	0.1 (<0.01)	0.3 (<0.01)	0.2 (<0.01)
果実	-	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	0.3 (<0.01)	1.0 (<0.01)	2.1 (<0.01)	-	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)
合計	102.4	101.6	99.4	99.8	101.7	98.4	101.8	97.6	97.6	99.2	100.1	101.5

a) - : 分析を行っていない。

表1-2 a キュウリの葉表面にピリジル<sup>14</sup>C-標識ピロキシフェンを処理した後の処理葉中のピロキシフェンおよび代謝物の割合

処理葉中の代謝物	処理 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%) (濃度 [ppm, ピロキシフェン換算値])																	
	0日			1日			3日			7日			14日			21日		
	表面 <sup>a)</sup>	抽出 <sup>b)</sup>	計	表面	抽出	計	表面	抽出	計	表面	抽出	計	表面	抽出	計	表面	抽出	計
ピリ <sup>14</sup> C-ピリジル	99.8 (18.69)	1.2 (0.22)	101.0 (18.91)	89.3 (15.53)	8.9 (1.55)	98.2 (17.08)	84.6 (13.86)	6.2 (1.02)	90.8 (14.88)	49.8 (8.31)	16.1 (2.69)	65.9 (10.99)	42.1 (6.37)	14.1 (2.13)	56.2 (8.50)	20.0 (3.15)	9.6 (1.51)	29.6 (4.66)
5''-OH-Pyr	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.4 (0.06)	n. d.	n. d.	n. d.
5'''-OH-Pyr 糖包合体	n. d.	-	-	n. d.	-	-	n. d.	<0.1 (<0.02)	<0.1 (<0.02)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.4 (0.06)	0.4 (0.06)
2-OH-Pyr 糖包合体	n. d.	-	-	n. d.	-	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
POP 糖包合体	n. d.	-	-	n. d.	-	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
2-OH-Pyr 糖包合体	n. d.	-	-	n. d.	-	-	n. d.	<0.1 (<0.02)	<0.1 (<0.02)	n. d.	0.3 (0.05)	0.3 (0.05)	n. d.	0.5 (0.08)	0.5 (0.08)	n. d.	<0.2 (<0.03)	<0.2 (<0.03)
DPH-POP 糖包合体	n. d.	-	-	n. d.	-	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
抽出残渣		<0.1 (<0.02)	<0.1 (<0.02)		0.2 (0.03)	0.2 (0.03)		0.5 (0.10)	0.5 (0.10)		4.8 (0.80)	4.8 (0.80)		4.8 (0.73)	4.8 (0.73)		8.8 (1.39)	8.8 (1.39)
合計																		

a) 表面：表面洗浄液、抽出：抽出液  
 b) n. d.：検出されなかったもの、原点で検出されたもの、抽出液の水層中のものおよびその他未同定代謝物 (計14~28個の合計)。  
 c) -：分析をおこなっていない。  
 d) その他：スポットとして検出されなかったもの、原点で検出されたもの、抽出液の水層中のものおよびその他未同定代謝物 (計14~28個の合計)。

表1-2b キュウリの葉表面におよびフェニル<sup>14</sup>C-標識ピリプロキシフェンを処理した後の処理葉中のピリプロキシフェンおよび代謝物の割合

処理葉中の 代謝物	処理 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%) (濃度 [ppm] ピリプロキシフェン換算値)																	
	0日			1日			3日			7日			14日			21日		
	表面 <sup>a)</sup>	抽出 <sup>a)</sup>	計	表面	抽出	計	表面	抽出	計	表面	抽出	計	表面	抽出	計	0n	In	計
トリアピシエン	98.8 (18.38)	1.4 (0.26)	100.2 (18.64)	72.5 (13.74)	15.8 (2.99)	88.3 (16.74)	62.5 (11.64)	14.2 (2.64)	76.7 (14.28)	52.0 (8.52)	13.0 (2.13)	65.0 (10.65)	38.6 (6.17)	9.0 (1.44)	47.6 (7.61)	37.0 (6.76)	8.4 (1.53)	45.4 (8.29)
4'-OH-PyT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4'-OH-PyT 糖抱合体	n.d.	-	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.
5''-OH-PyT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5''-OH-PyT- 糖抱合体	n.d.	-	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.
DPH-PyT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DPH-PyT- 糖抱合体	n.d.	-	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.
POPA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
POPA- 糖抱合体	n.d.	-	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.
2'-OH-PyT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PYPA- 糖抱合体	n.d.	-	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.
4'-OH-PyT 糖抱合体	n.d.	-	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.
DPH-POPA- 糖抱合体	n.d.	-	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	-	n.d.
その他	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
抽出残渣	<0.1 (<0.02)	<0.1 (<0.02)	<0.1 (<0.02)	0.3 (0.06)	0.3 (0.06)	0.3 (0.06)	1.6 (0.30)	1.6 (0.30)	1.6 (0.30)	3.0 (0.49)	3.0 (0.49)	3.0 (0.49)	5.3 (0.85)	5.3 (0.85)	5.3 (0.85)	11.0 (2.01)	11.0 (2.01)	11.0 (2.01)
合計	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

a) 表面：表面洗浄液，抽出：抽出液  
 b) n.d.：検出されなかった。  
 c) -：分析をおこなっていない。  
 d) その他：スポットとして検出されなかったもの、原点で検出されたもの、抽出液の水層中のおよびその他未同定代謝物 (計14~28個の合計)。

表2-1 キュウリの果実にピリジル<sup>14</sup>Cおよびフェニル<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを  
処理した後のキュウリ果実中の<sup>14</sup>C分布

キュウリの果実中の <sup>14</sup> Cの分布	処理 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%)					
	(濃度 [ppm, ピリプロキシフェン換算値])					
	[ピリジル- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン			[フェニル- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン		
	処理後日数			処理後日数		
	0	3	7	0	3	7
表面洗浄液	92.5 (1.120)	6.8 (0.038)	1.4 (0.001)	91.9 (1.978)	6.6 (0.026)	2.1 (0.002)
抽出液	11.3 (0.137)	83.4 (0.469)	80.7 (0.063)	12.3 (0.265)	85.1 (0.331)	83.9 (0.086)
抽出残渣	0.1 (0.001)	6.9 (0.039)	8.9 (0.007)	<0.1 (<0.001)	6.4 (0.025)	12.7 (0.013)
合計	103.9 (1.258)	97.1 (0.546)	91.0 (0.071)	104.2 (2.243)	98.1 (0.381)	98.7 (0.101)

表2-2 a キュウリの果実にピリジリル<sup>14</sup>C-標識ピリプロキシフェンを処理した後のキュウリの果実中のピリプロキシフェンおよび代謝物の割合

キュウリ果実中の代謝物	処理 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%) (濃度 [ppm, ピリプロキシフェン換算値])								
	0日			3日			7日		
	洗浄液	抽出液	計	洗浄液	抽出液	計	洗浄液	抽出液	計
ピリプロキシフェン	91.1 (1.10)	10.9 (0.13)	102.0 (1.24)	4.5 (0.03)	33.7 (0.19)	38.2 (0.22)	0.3 (<0.01)	7.9 (<0.01)	8.2 (<0.01)
4'-OH-Pyr	n.d.	n.d.	n.d.	<0.1 (<0.01)	1.2 (<0.01)	1.2 (<0.01)	n.d.	0.7 (<0.01)	0.7 (<0.01)
4'-OH-Pyr-糖抱合体	n.d.	-	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	7.8 (<0.01)	7.8 (<0.01)
5'-OH-Pyr	n.d.	n.d.	n.d.	<0.1 (<0.01)	1.2 (<0.01)	1.2 (<0.01)	n.d.	0.7 (<0.01)	0.7 (<0.01)
5'-OH-Pyr-糖抱合体	n.d.	-	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	7.8 (<0.01)	7.8 (<0.01)
DPH-Pyr	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DPH-Pyr-糖抱合体	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
POPA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
POPA-糖抱合体	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PYPA-糖抱合体	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4'-OH-POPA-糖抱合体	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4'-OH-POP-糖抱合体	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2-OH-PY	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<0.4 (<0.01)	<0.4 (<0.01)	n.d.	n.d.	n.d.
その他 <sup>d)</sup>	1.4 (0.01)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
抽出残渣	n.d.	0.1 (<0.01)	0.1 (<0.01)	n.d.	6.9 (0.04)	6.9 (0.04)	n.d.	8.9 (<0.01)	8.9 (<0.01)
合計	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

a) n.d. : 検出されなかった。  
 b) - : 分析をおこなっていない  
 c) 4'-OH-POP-糖抱合体：フェニル<sup>14</sup>C、7日目のサンプルで酵素加水分解した時にのみ検出された (0.5%, 0.001 ppm)。  
 d) その他：スポットとして検出されなかったもの、原点で検出されたもの、抽出液の水層中のおよびその他未同定代謝物 (計9~10個の合計)。

表2-2 b キュウリの果実にフェニル<sup>14</sup>C-標識ピリプロキシフェンを処理した後のキュウリの果実中のピリプロキシフェンおよび代謝物の割合

キュウリ果実中の代謝物	処理 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%) (濃度 [ppm, ピリプロキシフェン換算値])					
	0日			3日		
	表面洗浄液	抽出液	計	表面洗浄液	抽出液	計
ピリプロキシフェン	90.0 (1.93)	11.2 (0.24)	101.2 (2.18)	2.7 (0.01)	33.2 (0.13)	35.9 (0.14)
4'-OH-Pyr	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1.0 (<0.01)	1.0 (<0.01)
4'-OH-POP	n. d.	-	-	n. d.	4.2 (0.02)	4.2 (0.02)
5''-OH-Pyr	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.1 (<0.01)	0.1 (<0.01)
5''-OH-Pyr-糖抱合体	n. d.	-	-	n. d.	8.5 (<0.01)	8.5 (<0.01)
4'-OH-Pyr	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.4 (<0.01)	0.4 (<0.01)
4'-OH-POP	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.9 (<0.01)	0.9 (<0.01)
POP	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	8.5 (<0.01)	8.5 (<0.01)
POP-糖抱合体	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	2.0 (<0.01)	2.0 (<0.01)
PYPA-糖抱合体	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
4'-OH-POP-糖抱合体	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
4'-OH-POP-糖抱合体	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
2-OH-PY	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
その他	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
抽出残渣	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	6.4 (0.02)	6.4 (0.02)	6.4 (0.02)
合計						

a) n. d. : 検出されなかった。 b) - : 分析をおこなってはいない。  
 c) 4'-OH-POP-糖抱合体: フェニル<sup>14</sup>C, 7日目のサンプルで酵素加水分解した時にのみ検出された (0.5%, 0.001 ppm)。  
 d) その他: スポットとして検出されなかったもの、原点で検出されたもの、抽出液の水層中のおよそ78%の粗末同定代謝物 (計0~10%の合計)

図1 キュウリにおけるピリプロキシフェンの予想代謝経路

▲、\*：標識位置



## (2) ピリプロキシフェンの土壌からキュウリへの吸収移行および代謝

(資料 II-2)

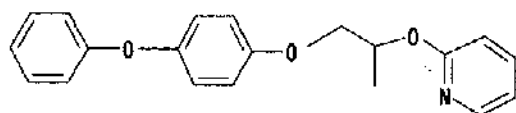
試験機関:住友化学工業株式会社

報告書作成年:1993年

供試標識化合物:

化学名: 4-フェニルフェニル(*RS*)-2-(2-ピリジル)エチル エーテル (ピリプロキシフェン)

化学構造:



▲または\* : 標識位置

放射化学純度: ピリジル-<sup>14</sup>C 標識体; (\*) ; 比放射活性フェニル-<sup>14</sup>C 標識体 ; (▲) ; 比放射活性

供試作物: キュウリ (品種: 相模半白)

供試土壌: 牛久埴壤土

試験方法: ピリジル-<sup>14</sup>C 標識およびフェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンのアセトニトリル溶液を100gの土壌(乾土)に1mlずつ処理し(各々497.9μg, 511.0μg)、これを開花期のキュウリを栽培した5000分の1アールのワグネルポットの土壌表面に様に添加した(250g a. i./ha相当)。キュウリは試験期間中、昼時 25±2℃、夜時 20±2℃の温室で栽培した。土壌は処理直後および7日目にサンプリングを行い、10cmまでの層[土壌(I)]とそれ以下の層[土壌(II)]に分画した。

キュウリは7日目にサンプリングを行い、果実と茎葉部に分画した。

土壌は風乾後、その一部(乾土として約25g)に60mlのメタノールを加えて、ホモジナイズすることにより3回抽出した。抽出液はLSCで放射能を測定した後、減圧・濃縮し、TLC分析に供した。土壌の抽出残渣はサンプルオキシダイザーで燃焼した後、LSCで放射能を測定した。キュウリの果実と茎葉部は細かく切り、破碎したドライアイスを加えてホモジナイザーを用いて均一化した。均一化した試料の一部にメタノール/水(4/1, v/v)を果実1g当り1ml、茎葉部1g当り10mlの割合で加えて、ホモジナイズすることにより3回抽出した。抽出液は放射能を測定した後、TLC分析に供した。抽出残渣は燃焼後、放射能を分析した。土壌およびキュウリ中の代謝物は、代謝物標品との2次元TLCコクロマトグラフィーにより分離・同定した。



表1. 土壌およびキュウリ中<sup>14</sup>C、ピリプロキシフェンおよび代謝物の分布

	処理 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%)			
	(濃度 [ppm、ピリプロキシフェン換算値])			
	[ピリジル- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン		[フェニル- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン	
	処理後日数		処理後日数	
	0	7	0	7
土壌	100.5	100.3	100.0	91.5
土壌(I) <sup>c)</sup>	100.5	100.3 (0.494)	100.0	91.5 (0.509)
抽出液	97.2	65.5 (0.322)	96.2	60.8 (0.339)
ピリプロキシフェン	96.4	55.6 (0.273)	95.6	53.9 (0.300)
4'-OH-Pyr	n.d. <sup>a)</sup>	3.7 (0.018)	n.d.	3.0 (0.017)
5"-OH-Pyr	n.d.	0.5 (0.002)	n.d.	0.4 (0.002)
DPH-Pyr	n.d.	<0.3 (<0.001)	n.d.	<0.3 (<0.001)
PYPAC	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
その他	0.8	5.7 (0.028)	0.6	3.5 (0.020)
抽出残渣	3.3	34.8 (0.0172)	3.8	30.7 (0.170)
土壌(II) <sup>d)</sup>	—	<0.3 (<0.003)	—	<0.3 (<0.003)
抽出液	—	<0.3 (<0.003)	—	<0.3 (<0.003)
抽出残渣	—	<0.3 (<0.003)	—	<0.3 (<0.003)
キュウリ	—	0.8	—	<0.1
果実	—	0.5 (0.010)	—	<0.1 (<0.001)
抽出液	—	0.5 (0.010)	—	<0.1 (<0.001)
ピリプロキシフェン	—	n.d.	—	n.a. <sup>b)</sup>
PYPAC	—	0.4 (0.007)	—	n.a.
その他	—	0.1 (0.002)	—	n.a.
抽出残渣	—	<0.1 (<0.001)	—	<0.1 (<0.001)
茎葉	—	0.3 (0.013)	—	<0.1 (<0.001)
抽出液	—	0.3 (0.012)	—	<0.1 (<0.001)
ピリプロキシフェン	—	n.d.	—	n.a.
PYPAC	—	0.1 (0.004)	—	n.a.
原点	—	<0.1 (0.001)	—	n.a.
その他	—	0.2 (0.007)	—	n.a.
抽出残渣	—	<0.1 (0.001)	—	<0.1 (<0.001)
合計	100.5	101.1	100.0	91.5

a) n.d.: 検出されなかった。

b) n.a.: 分析を行っていない。

c) 土壌表面より 10cm までの土壌層

d) 10cm より下の土壌層

(注)処理後 0 日目の土は、検体を処理した土壌 (ポットに処理する前) であるため、ピリプロキシフェン換算値は算出せず。

(3) ピリプロキシフェンのトマトにおける代謝試験

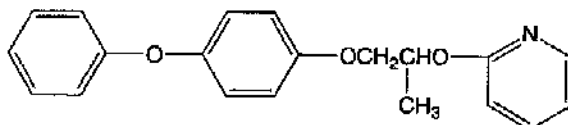
(資料 No. II - 3)

試験機関: Ricerca

報告書作成年: 1997年 [GLP 対応]

供試標識化合物: 化学名: 4-フェニルフェニル(RS)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル

構造式:



	[フェニル- <sup>14</sup> C]	[ピリジル- <sup>14</sup> C]
標識位置	フェニル環	ピリジル環
放射化学的純度		
比放射能		

供試植物: トマト (品種: Bush Beefsteak 種) (圃場栽培)

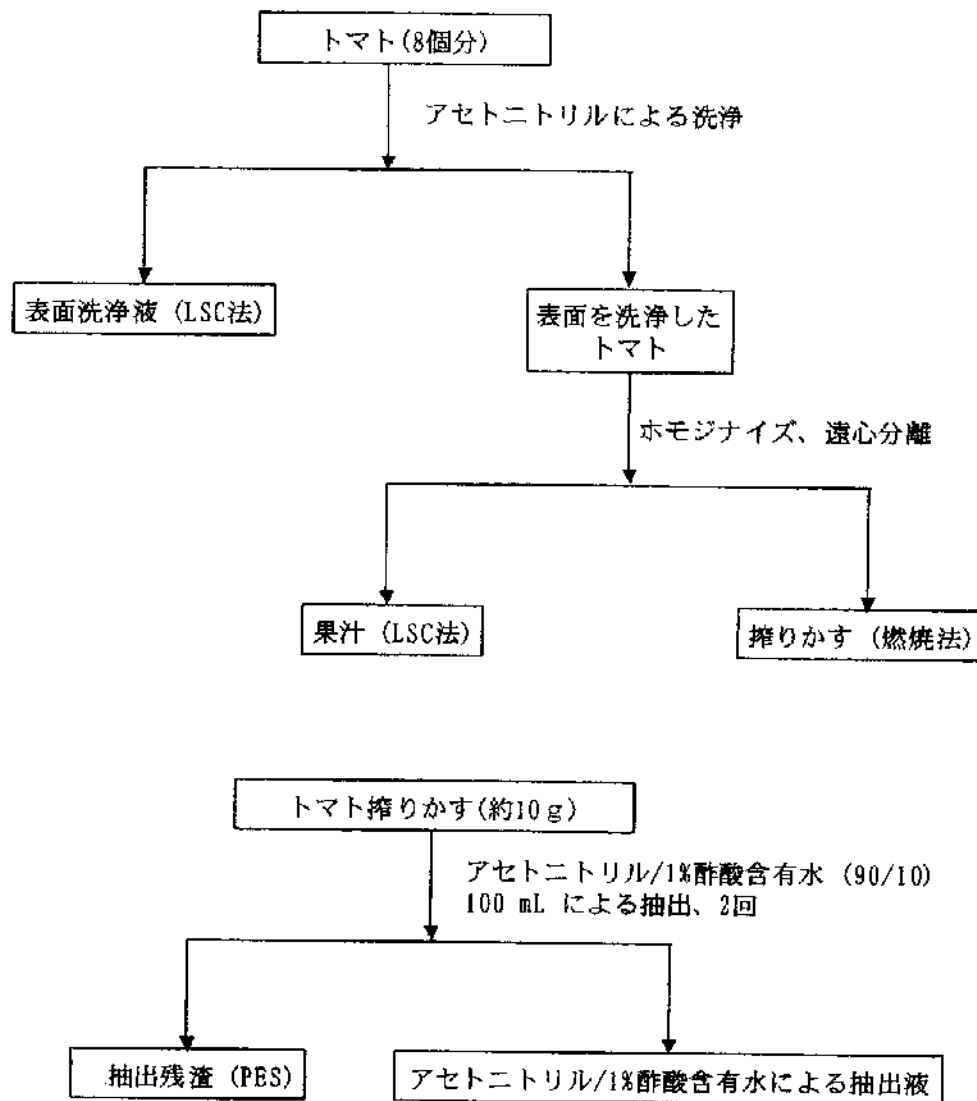
方法:

試験溶液の調製: 被験物質は非標識体で希釈しなかった。適量の被験物質に、アセトン(4.0 mL)およびピリプロキシフェン空製剤を添加して完全に混合した後、HPLC 用水 76 mL を加えて、散布溶液とした。

処理方法: 各標識体をそれぞれ3つの植物に1回につき 60 g/acre の処理量(1回分の最高予想処理量の2倍)で3回処理した。処理日程は収穫前約35日、約21日および7日であった。

採取時期: トマトを被験物質の最終処理後7日目に収穫した。成熟果実のみを総放射能(TRR)の測定および代謝物同定に使用した。

分析方法： 以下に代表的なフローチャートを示す



<sup>14</sup>C 残渣の化学的特徴づけ・定量を可溶性画分の直接 HPLC 分析により行った。  
 主要 <sup>14</sup>C 残渣を逆相 HPLC により単離し、HPLC および TLC 分析による標品とのコクロ  
 マトグラフィーと質量分析に供した。

極性代謝物画分を加水分解(酸/アルカリ)した後、各成分を単離した。マススペク  
 トル分析のために、一部の極性代謝物を非極性の誘導体にした。

結 果：

分布：

成熟トマト果実中の放射能残留量の分布

標識体	画分	%TRR <sup>a</sup>	ppm <sup>a</sup>
[フェニル- <sup>14</sup> C]ピロキシフェン	表面洗浄液	3.3	0.011
	搾りかす	82.4	0.276
	果汁	14.3	0.048
	総計	100.0	0.335
[ピリジル- <sup>14</sup> C]ピロキシフェン	表面洗浄液	1.8	0.005
	搾りかす	65.3	0.169
	果汁	32.9	0.085
	総計	100.0	0.259

<sup>a</sup> TRR および ppm は搾りかすの燃焼分析から得られたデータを使用

代謝：PYPA は 10% レベルで存在する唯一の代謝物であり、遊離体が TRR の 4.1% (0.011 ppm) および抱合体が TRR の 6.8% (0.018 ppm) 検出された。

未知の極性代謝物画分の各成分はいずれも TRR の 2% 以下であった。

親化合物であるピロキシフェンと 4'-OH-Pyr のどちらも果汁画分には存在しなかった。

果汁および搾りかす試料中で、4'-OH-POPA、DPH-Pyr、PYPAC および 4'-OH-POP の遊離体および抱合体が検出された。

2-OH-PY の抱合体は遊離体よりも低極性であった。

---

申請者注：抱合体について

本試験で認められた抱合体は、糖抱合体であるとは同定はされていない。

しかしながら、フェノール類の抱合体は、植物においては糖抱合体が生成すると知られている<sup>a)</sup>。

a) G. G. ギブソン、P. スケット著、村田敏郎訳、入門薬物代謝 (1987)、東京、講談社サイエンティフィック、pp 14-19

成熟トマト果実中のピリジウム<sup>14</sup>Cピリロキシエン残渣の分布

14C 残渣	[フェニル-14C]ピリロキシエン						[ピリジル-14C]ピリロキシエン									
	表面洗浄液		搾りかす		果汁		合計		表面洗浄液		搾りかす		果汁		合計	
	ppm	TRR%*	ppm	TRR%*	ppm	TRR%*	ppm	TRR%*	ppm	TRR%*	ppm	TRR%*	ppm	TRR%*	ppm	TRR%*
抽出 14C	0.011	3.1	0.276	78.6	0.048	13.7	0.335	95.4	0.005	1.9	0.161	60.8	0.085	32.1	0.251	94.7
ピリジウム <sup>14</sup> C	0.009	2.6	0.228	65.0	---	---	0.237	67.6	0.004	1.5	0.128	48.3	---	---	0.132	49.8
4'-OH-Pyr	<0.001	0.1	0.020	5.7	---	---	0.020	5.8	<0.001	0.1	0.012	4.5	---	---	0.012	4.6
PYPAC	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.003	1.1	0.010	3.8	0.013	4.9
PYPAC-抱合体 <sup>(B)</sup>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.008	3.0	0.008	3.0
PYPA	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.004	1.5	0.007	2.6	0.011	4.1
PYPA-抱合体 <sup>(B)</sup>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.018	6.8	0.018	6.8
2-OH-PY-抱合体 <sup>(B)</sup>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.013	4.9	0.013	4.9
4'-OH-POPA <sup>b</sup>	---	---	0.004	1.1	0.005	1.4	0.009	2.5	---	---	---	---	---	---	---	---
DPH-Pyr <sup>b</sup>	---	---	0.004	1.1	0.004	1.1	0.008	2.2	---	---	0.002	0.8	0.003	1.1	0.005	1.9
4'-OH-POP <sup>b</sup>	---	---	0.002	0.6	0.005	1.4	0.007	2.0	---	---	---	---	---	---	---	---
極性領域 <sup>c</sup>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
微量未同定代謝物 <sup>d</sup>	<0.002	0.4	0.018	5.1	0.034	9.6	0.055	15.1	0.001	0.4	0.012	4.5	0.022	8.2	0.035	13.2
抽出残渣	---	---	0.016	4.6	---	---	0.016	4.6	---	---	0.014	5.3	---	---	0.014	5.3
総計	0.011	3.1	0.292	83.2	0.048	13.7	0.351	100.0	0.005	1.9	0.175	66.0	0.085	32.1	0.265	100.0

\* 表面洗浄液、搾りかすおよび果汁の合計を100%とした時の換算百分率  
 b 抱合体とわずかに存在した遊離体の和（抱合体と遊離体は分離定量化されていない）  
 c 各成分は TRR の 2% 以下  
 d 各成分は 0.01ppm 未満および TRR の 1% 以下

(注) 抱合体：どの成分の抱合体かは同定されていない。

#### 代謝分解経路

トマトにおける主要代謝経路は水酸化およびエーテル結合の開裂であった。  
最初に生成した代謝物は酸化または抱合化反応により、さらに高極性の化合物へと代謝された。



(4) ピリプロキシフェンのかんきつにおける代謝

(資料Ⅱ-4)

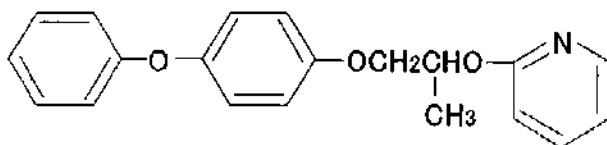
試験機関：Ricerca

報告作成年：2004年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェン

構造式：



\*：標識位置

化学名： 4-フェノキシフェニル (RS)-2-(2-ピリジルオキシ) プロピル エーテル

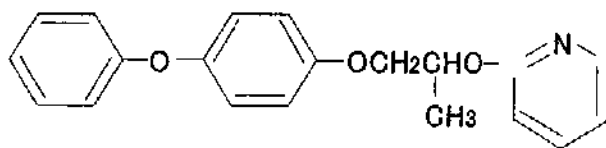
標識位置：

比放射能：

放射化学的純度：

ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェン

構造式：



\*：標識位置

化学名： 4-フェノキシフェニル (RS)-2-(2-ピリジルオキシ) プロピル エーテル

標識位置：

比放射能：

放射化学的純度：

供試植物： バレンシアオレンジ (品種：Cutter Valencia) (果樹園内圃場栽培)  
樹齢約7年、直径約8~10フィート、高さ15フィート。

方法：

散布溶液の調製： 各 <sup>14</sup>C 標識体に 10%乳剤の空製剤と水を加えて混合し、散布溶液を調製した。

処理方法： 処理群の果樹に 225 g a. i./ha の処理量で1回、茎葉散布処理を行った。処理は、収穫前28日 (PHI 28日) に実施した。

採取時期： 被験物質の処理後 28 日目に成熟果実および葉を収穫した。  
 分析方法： 成熟果実は、アセトニトリルで表面を洗浄後、果皮、果肉残渣および果汁（水溶性）に分けた。  
 各部位の抽出および分析方法のスキームを図 1、2 に示す。

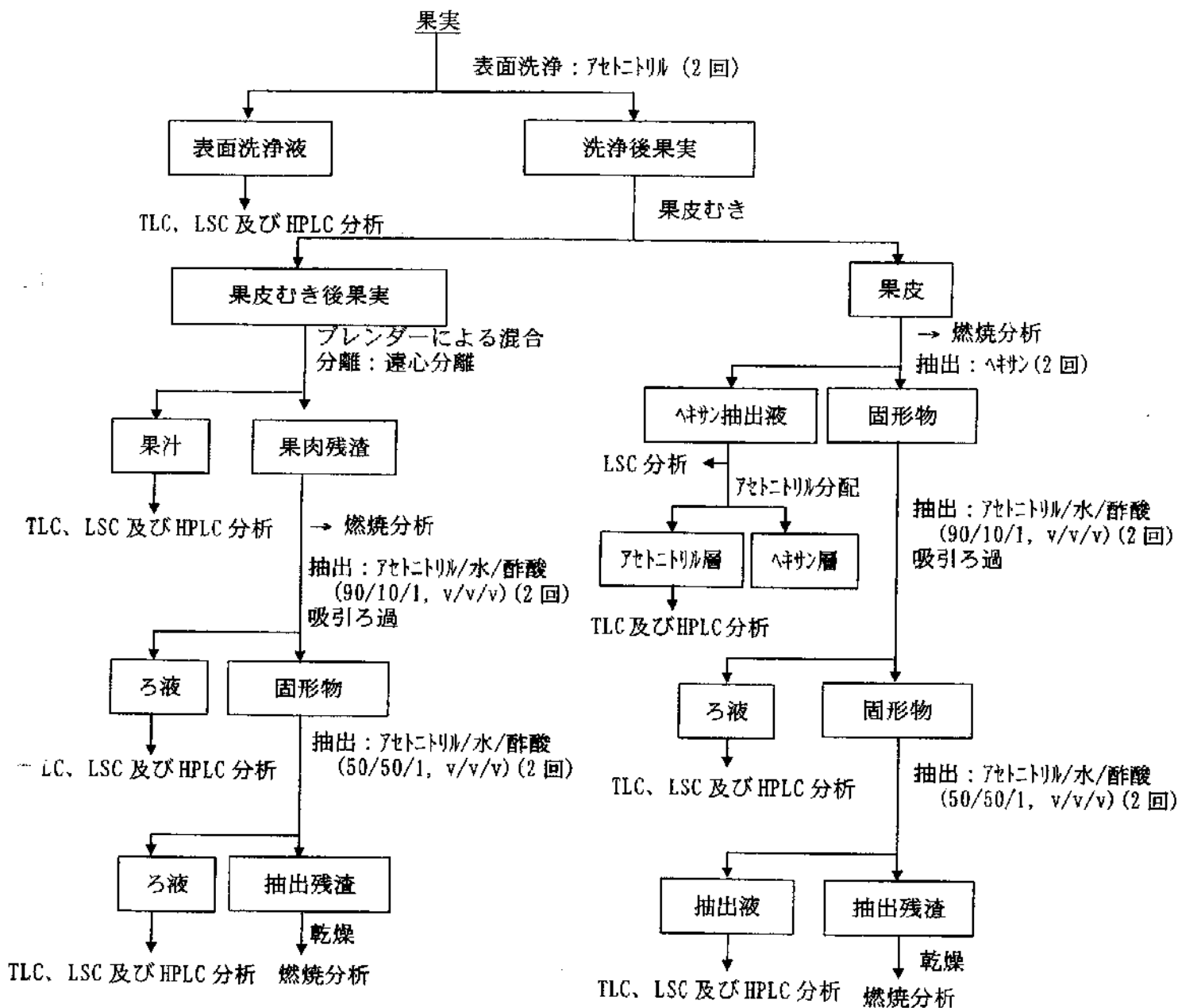


図 1 果実の抽出および分析方法スキーム

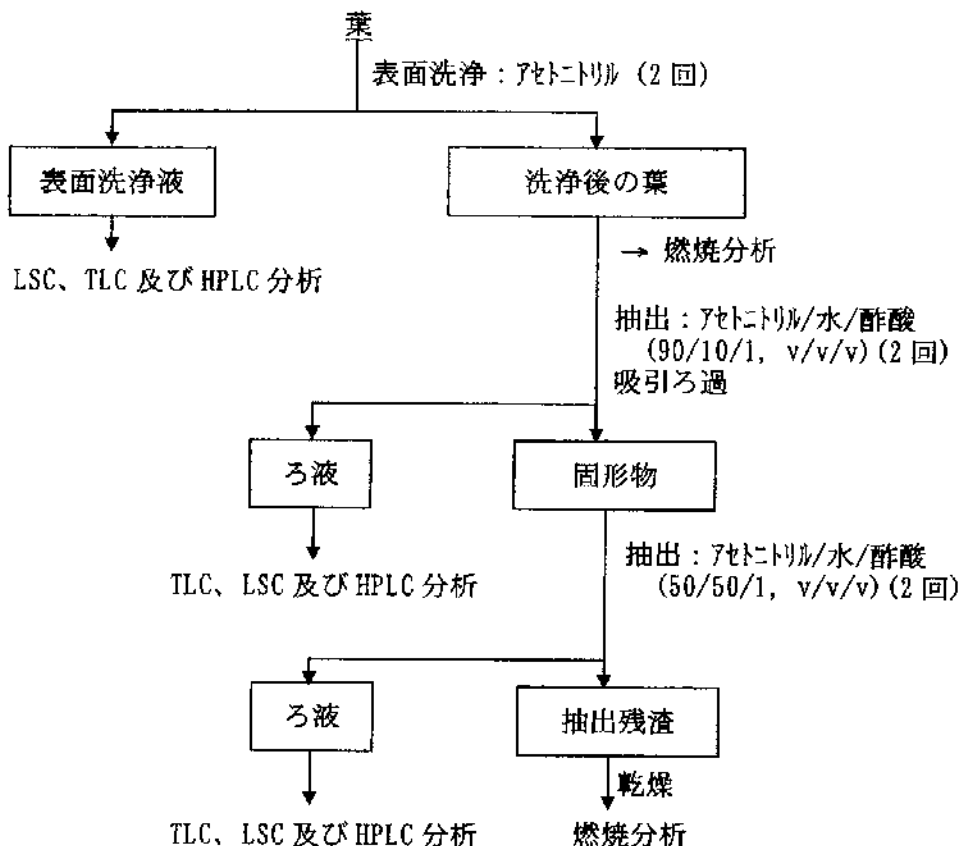


図2 葉の抽出および分析方法スキーム

主要な  $^{14}\text{C}$  残留物は、HPLC により単離精製し、定性および定量のために標品を用いた HPLC および 2 次元 TLC コクロマトグラフィーに供した。抽出残渣の一部については、酵素加水分解、または 1.0 N HCl、6.0 N HCl および 1.0 N NaOH による段階的な加水分解を行い、遊離代謝物の分析を HPLC、2 次元 TLC を用いて行った。

結果：

移行： 果実中の総放射能残留量は、非常に低く、散布した放射能の大部分は、果皮にとどまっていた。このことから、被験物質の果実内部への浸透（移行）が遅い、または浸透しないことが示された。

$^{14}\text{C}$ 分布：果実および葉における放射能分布を表1に示す。

表1 果実および葉の放射能残留量の分布

		フェニル- $^{14}\text{C}$ 標識ピリプロキシフェン		ピリジル- $^{14}\text{C}$ 標識ピリプロキシフェン	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm
果実	表面洗浄液	7.1	0.006	9.9	0.020
	果皮	91.9	0.080	86.3	0.175
	果肉残渣	0.6	< 0.001	1.6	0.003
	果汁	0.4	< 0.001	2.2	0.004
	総計	100.0	0.087	100.0	0.203
葉	表面洗浄液	5.6	0.406	5.8	0.532
	葉	94.4	6.810	94.2	8.607
	総計	100.0	7.216	100.0	9.139

代謝：  $^{14}\text{C}$ ピリプロキシフェンを処理した果実および葉の代謝物分布をそれぞれ表2および3に示す。また葉における抽出残渣の酸・アルカリ加水分解の結果を表4に示す。

フェニル- $^{14}\text{C}$ およびピリジル- $^{14}\text{C}$ 標識体を処理したいずれの果実においても、主要残留物はピリプロキシフェン (45.1~47.9%、0.039~0.097 ppm) で、その大部分は果皮に存在した。4'-OH-Pyr も同定されたが TRR の 10%未満であった。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも TRR の 7%未満であった。

葉に存在した主要な残留物は、ピリプロキシフェン (22.1%~28.1%、2.019~2.027ppm) および 4'-OH-Pyr とその糖抱合体であった(遊離体 4.1~4.9%、0.353~0.377ppm、糖抱合体 6.0~7.2%、0.432~0.663ppm)。葉中にはその他に TRR の 10%未満の微量代謝物として、4'-OH-POP、POP、POPA および DPH-Pyr の糖抱合体が認められた。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも TRR の 5%未満であった。葉の結合型残留物からは、大部分が酸・アルカリ加水分解により遊離し、ピリプロキシフェンおよび 4'-OH-Pyr が同定された。

かんぎつの果実および葉におけるピリプロキシフェンの主要代謝経路は、エーテル結合の開裂および水酸化であり、更に主要代謝物から酸化および抱合体化反応を介して多数の極性代謝物が生成する。極性を持つ水酸化された代謝物の大部分が、植物成分と結合した。果実に浸透した少量の被験物質は多数の極性生成物へ代謝された。予想代謝経路を図3に示す。

表2 [14C]ピロキシフェンで処理した果実中の14C-残留物の分布

	フェニル-14C標識ピロキシフェン						ピリジル-14C標識ピロキシフェン									
	果皮表面洗浄		果皮		果肉		合計		果皮表面洗浄		果皮		果肉		合計	
	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR
抽出画分	0.006	7.1	0.071	82.6	0.001	0.8	0.078	90.5	0.020	9.9	0.188	77.8	0.007	3.6	0.185	91.3
ピロキシフェン	0.005	6.1	0.033	38.7	<0.001	0.3	0.039	45.1	0.019	9.4	0.077	38.4	<0.001	0.1	0.097	47.9
4-OH-Pyr	<0.001	0.6	0.005	5.9	---	---	0.005	6.5	0.001	0.5	0.007	3.6	<0.001	<0.1	0.008	4.1
極性領域*	---	---	0.001	1.4	<0.001	0.4	0.002	1.8	---	---	0.024	11.6	0.003	1.6	0.027	13.2
微量未同定代謝物 <sup>b</sup>	<0.001	0.4	0.032	36.6	<0.001	0.1	0.032	37.1	---	---	0.050	24.2	0.003	1.9	0.053	26.1
抽出残渣	---	---	0.008	9.4	<0.001	0.2	0.008	9.6	---	---	0.017	8.4	<0.001	0.2	0.017	8.6
総計	0.006	7.1	0.080	91.9	0.001	1.0	0.087	100.0	0.020	9.9	0.175	86.3	0.007	3.8	0.203	100.0

a 酸加水分解により、ピリジル-標識体処理区の果皮の極性領域は複数の成分を含むことが示された。  
 b それぞれは、0.01 ppm未満すなわちTRRの7%未満である19~26の成分から成る微量未同定代謝物。

表3 [14C]ピロプロキシフェンを処理した葉中の14C-残留物分布

抽出成分	フェニル-14C標識ピロプロキシフェン						ピリジル-14C標識ピロプロキシフェン															
	表面洗浄			抽出液			合計			表面洗浄			抽出液			合計						
	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR				
ピロプロキシフェン	0.406	5.6	5.155	71.4	5.562	77.1	0.532	5.8	6.214	68.0	6.747	73.8	0.319	4.4	1.707	23.7	0.353	3.9	1.666	18.2	2.019	22.1
4'-OH-Pyr	0.037	0.5	0.316	4.4	0.353	4.9	0.027	0.3	0.350	3.8	0.377	4.1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
4'-OH-Pyr-糖抱合体	---	---	0.432	6.0	0.432	6.0	---	---	0.663	7.2	0.663	7.2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
INH-Pyr-糖抱合体	---	---	0.064	0.9	0.064	0.9	---	---	0.107	1.2	0.107	1.2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
4'-OH-POP-糖抱合体	---	---	0.537	7.4	0.537	7.4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
POP-糖抱合体	---	---	0.438	6.1	0.438	6.1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
POPA-糖抱合体	---	---	0.159	2.2	0.159	2.2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
極性領域*	---	---	0.060	0.8	0.060	0.8	0.018	0.2	0.926	10.1	0.944	10.3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
微量未同定代謝物 <sup>b</sup>	0.049	0.7	1.444	20.0	1.493	20.7	0.135	1.3	2.502	27.6	2.637	28.9	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
抽出残渣	---	---	---	---	1.654	22.9	---	---	---	---	2.393	26.2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
総計	0.406	5.6	5.156	71.5	7.217	100.0	0.532	5.8	6.215	68.0	9.140	100.0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

a 酸加水分解により、ピリジル-標識体処理区の葉の極性領域は複数の成分を含むことが示された。

b それぞれは TRR の 5%未満の 19 の成分から成る微量未同定代謝物。

--- 検出されず

表4  $[^{14}\text{C}]$ ピリプロキシフェンを処理した葉抽出残渣の酸・アルカリ加水分解による放射能分布

	フェニル- $^{14}\text{C}$ 標識ピリプロキシフェン		ピリジル- $^{14}\text{C}$ 標識ピリプロキシフェン	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出画分	1.110	15.4	1.669	18.3
ピリプロキシフェン	0.461	6.4	0.662	7.2
4'-OH-Pyr	0.183	2.5	0.188	2.1
極性領域	0.048	0.7	0.395	4.3
微量未同定代謝物 <sup>a</sup>	0.466	6.5	0.424	4.7
抽出残渣	0.544	7.5	0.724	7.9
総計	1.654	22.9	2.393	26.2

<sup>a</sup> フェニル-標識体処理区 21成分から成る。最大0.047ppm、0.7%TRR。

ピリジル-標識体処理区 19成分から成る。最大0.084ppm、0.9%TRR。

図3 ピリプロキシフェンの柑橘植物における予想代謝経路

【参考データ】植物代謝物の作物残留データ

(1) 分析法の原理と操作概要

試料を含水メタノールで抽出後、メタノールを留去し、塩酸酸性下で加水分解した後、多孔性ケイソウ土カラムおよびシリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) あるいは高速液体クロマトグラフ (蛍光検出器) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物名

略号	化学名	分析方法
DPH-Pyr		ガスクロマトグラフ
4'-OH-Pyr		高速液体クロマトグラフ
5''-OH-Pyr		高速液体クロマトグラフ
POPA		高速液体クロマトグラフ

(3) 残留試験結果 (各代謝物の分析値は、グルコース抱合体も含む)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年	剤型 (有効成分 量) 希釈倍数 または使用量、 使用 方法	試料調製 場 所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
						残留農業研究所	住友化学工業(株)			
					4'-OH-Pyr					
きゅうり (施設) (果実) 平成5年度	乳剤 (10%) 1000倍 250L/10a 散布	長野営農 技術センター	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	1	0.01	0.01	0.02	0.02		
			2	3	0.01	0.01	0.01	0.01		
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			4	1	0.01	0.01	0.02	0.02		
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
							DPH-Pyr			
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
							POPA			
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
							5''-OH-Pyr			
0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					



作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型(有効成分 量)希釈倍数 または使用量、 使用 方 法	試料調製 場 所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)							
					公的分析機関		社内分析機関					
					最高値	平均値	最高値	平均値				
						残留農薬研究所	住友化学工業(株)					
						4'-OH-Pyr						
きゅうり (施設) (果実) 平成5年度	乳剤(10%) 1000倍 250L/10a 散布	石川植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	1	0.02	0.02	0.03	0.03				
			2	3	0.01	0.01	0.03	0.02				
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			4	1	0.04	0.04	0.04	0.04				
			4	3	0.02	0.02	0.02	0.02				
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
									DPH-Pyr			
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	1	0.01	0.01	<0.01	<0.01				
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			4	1	0.01	0.01	<0.01	<0.01				
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
									POPA			
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
									5'-OH-Pyr			
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							
4	3	0.01	0.01	<0.01	<0.01							
4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							
						残留農薬研究所	住友化学工業(株)					
						4'-OH-Pyr						
なす (施設) (果実) 平成5年度	乳剤(10%) 1000倍 404L/10a 散布	群馬植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	1	0.03	0.02	0.10	0.10				
			2	3	0.03	0.03	0.04	0.04				
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			4	1	<0.01	<0.01	0.10	0.10				
			4	3	<0.01	<0.01	0.06	0.06				
			4	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01				
									DPH-Pyr			
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型(有効成分 量) 希釈倍数 または使用量、 使用 方 法	試料調製 場 所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
						残留農薬研究所	住友化学工業(株)	
						POPA		
なす (施設) (果実) 平成5年度	乳剤(10%) 1000倍 404L/10a 散布	群馬植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					5'-OH-Pyr			
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
		4'-OH-Pyr						
	乳剤(10%) 1000倍 250L/10a 散布	長野農事試 (原村)	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	0.01	0.01
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
					DPH-Pyr			
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
		POPA						
0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
		5'-OH-Pyr						
0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型(有効成分 量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
							最高値	平均値
茶 (露地) (荒茶) 平成17年度	マイカブ <sup>®</sup> セ剤(9%) 1000倍 1000L/10a 散布	福岡農総試 (八女分場)	0	-	住友化学株式会社			
					4'-OH-Pyr			
							<0.01	<0.01
							0.10	0.10
							0.02	0.02
							<0.01	<0.01
				<0.01	<0.01			

### 3. 土壌中運命に関する試験

#### (1) 畑地土壌における代謝

(資料 III-1)

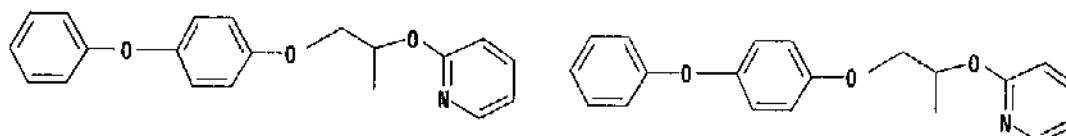
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1990年

#### 標識化合物

化学名：4-フェノキシフェニル(R,S)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピル エーテル

構造式：



ピリジル-<sup>14</sup>C 標識

フェニル-<sup>14</sup>C 標識

\*、▲；標識位置

比放射能：ピリジル-<sup>14</sup>C 標識；82.6mCi/mmol、フェニル-<sup>14</sup>C 標識；58.2mCi/mmol

放射化学的純度：ピリジル-<sup>14</sup>C 標識；98.5%、フェニル-<sup>14</sup>C 標識；98.7%

供試土壌：野市土壌（砂質壇壤土）を用いた。土性を下表に示す。

項目	分析値	項目	分析値
砂 (%)	73	pH (H <sub>2</sub> O)	5.7
シルト (%)	8	陽イオン置換容量 (meq/100g 乾土)	8.8
粘度 (%)	19	圃場容水量 (%)	24.7
有機物含量 (%)	2.4		

試験方法：2mmのふるいを通した土壌30gを50mlの容器に入れ、蒸留水を加えて土壌水分を圃場容水量の75%に調整し、遮光下、25℃の好氣的条件下で2週間ブレインキュベーションした後、アセトンに溶解したピリジル-<sup>14</sup>C標識およびフェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンをそれぞれ土壌乾燥重量あたり0.48ppmおよび0.51ppm(有効成分投下薬量:48g/10a、51g/10aに相当)となるように添加し、30日間好氣的条件下でインキュベーションした。土壌水分は14日後に再度調整した。試験期間中、発生した揮発性成分および二酸化炭素をエチレングリコールおよび0.5NのNaOHで捕集した。

処理0、1、3、7、14および30日後に土壌試料を分析し、捕集液は処理3、7、14および

30日後に分析した。

土壌試料はメタノールで抽出し、抽出画分と土壌抽出残渣に分画した。さらに、土壌抽出残渣はフルボ酸、腐植酸およびヒューミン画分に分画した。

土壌抽出物は薄層クロマトグラフィー(TLC)で分析し、代謝物を検討した。

試料中の放射能は燃焼した後、液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。

試験結果：ピリジル- $^{14}\text{C}$ 標識およびフェニル- $^{14}\text{C}$ 標識ピリプロキシフェンはいずれも好氣的条件下の土壌中で徐々に分解した。分解半減期はいずれも6.3日であった。

土壌中におけるピリジル- $^{14}\text{C}$ 標識およびフェニル- $^{14}\text{C}$ 標識ピリプロキシフェンとその分解物の割合を表1に示す。

いずれの標識化合物の場合も、土壌中における主要な代謝物は $^{14}\text{C O}_2$ であり、処理30日後にはピリジル- $^{14}\text{C}$ 標識およびフェニル- $^{14}\text{C}$ 標識ピリプロキシフェンでそれぞれ処理放射能の27~29%および11~23%に達した。両標識体ともピリプロキシフェンの分解に伴ってメタノールで抽出されない土壌抽出残渣の割合が徐々に増加し、処理30日後にはそれぞれ処理放射能の33~35%および45~46%に達した。その他にピリジル- $^{14}\text{C}$ 標識体では4'-OH-Pyr、DPH-PyrおよびPYPACが、フェニル- $^{14}\text{C}$ 標識体では4'-OH-Pyr、DPH-Pyrおよび4'-OH-POPAがわずかながら検出された。

同定された代謝分解物よりピリプロキシフェンの好氣的条件下の土壌中における予想代謝経路を図1に示す。ピリプロキシフェンはフェニル環の4'位の水酸化により4'-OH-Pyrを生成し、さらにエーテル結合の開裂により4'-OH-POPA(脱ピリジン体)を生成し、4'-OH-POPAはフェニル環の開裂を受け最終的に $\text{CO}_2$ にまで分解する。一方、ピリプロキシフェンおよび4'-OH-Pyrはジフェニルエーテル結合の開裂によりDPH-Pyr(脱フェニル体)を生成し、これはさらにアルキル鎖とフェニル環のエーテル結合の開裂によりPYPAを生成すると考えられ、PYPAのアルコールの酸化によりPYPACを生成し、これらの代謝物は、最終的に $\text{CO}_2$ にまで分解されるものと考えられた。

以上のように、ピリプロキシフェンは好氣的条件下の土壌中で二酸化炭素にまで分解され、その分解物は土壌中に蓄積する傾向がみられなかったため、長期にわたって土壌中に残留する可能性は極めて少ないものと考えられる。

表1 好氣的条件下の土壤中における<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンとその代謝物の割合

	添加 <sup>14</sup> Cに対する割合(%)											
	ピリジル- <sup>14</sup> C標識体						フェニル- <sup>14</sup> C標識体					
	経過期間(日)						経過期間(日)					
	0	1	3	7	14	30	0	1	3	7	14	30
揮散 <sup>14</sup> C	—	—	3.6	12.6	17.8	28.2	—	—	4.1	8.3	10.8	16.9
エフリング <sup>®</sup> リコル・トラップ <sup>®</sup>	—	—	<0.1	<0.2	<0.3	<0.3	—	—	<0.2	<0.2	<0.4	<0.7
アルカリ・トラップ <sup>®</sup>	—	—	3.6	12.6	17.8	28.2	—	—	4.1	8.3	10.8	16.9
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	—	—	3.6	12.6	17.8	28.2	—	—	4.1	8.3	10.8	16.9
その他	—	—	<0.1	<0.1	<0.2	<0.4	—	—	<0.2	<0.2	<0.3	<0.7
土壤中の <sup>14</sup> C	98.7	100.2	95.8	89.0	82.6	64.1	97.9	96.9	95.4	90.8	87.0	77.2
抽出 <sup>14</sup> C	97.9	97.2	78.6	57.8	44.4	30.2	97.2	92.2	75.3	54.7	44.6	31.5
ピリプロキシフェン	94.9	92.7	64.3	45.7	36.4	25.3	94.2	86.8	63.0	44.6	37.8	25.3
4'-OH-Pyr	nd	1.1	3.7	4.2	3.2	2.7	nd	1.5	2.5	2.8	2.6	2.7
DPH-Pyr	nd	nd	nd	nd	nd	<0.1	nd	nd	nd	nd	<0.2	<0.2
PYPAC	nd	nd	1.0	0.7	0.9	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
4'-OH-POPA	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0.2
原点	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0.5	nd	nd
その他	3.0	3.4	9.7	7.4	4.0	2.2	2.5	4.0	9.8	6.9	4.0	3.4
土壤抽出残渣	0.9	3.0	17.2	31.2	38.2	33.9	0.8	4.7	20.2	36.1	42.4	45.7
腐植酸	—	1.3	4.2	9.6	8.9	10.2	—	2.0	5.8	16.7	12.9	14.1
ヒューミン	—	1.8	4.8	8.3	11.6	12.2	—	2.7	6.7	9.3	14.4	16.8
フルボ酸	—	<0.6	8.3	13.3	17.8	11.6	—	<1.1	7.7	10.2	15.2	14.8
抽出 <sup>14</sup> C <sup>a)</sup>	—	—	3.6	6.2	8.3	3.4	—	—	3.4	4.3	5.9	6.4
4'-OH-Pyr	—	—	0.5	1.1	1.1	<0.3	—	—	0.5	0.8	0.8	0.6
DPH-Pyr	—	—	nd	nd	nd	0.4	—	—	nd	nd	nd	<0.5
PYPAC	—	—	0.4	1.4	1.1	0.3	—	—	nd	nd	nd	nd
原点	—	—	<0.2	<0.3	0.7	<0.3	—	—	nd	<0.4	0.7	0.4
その他	—	—	2.7	3.7	5.4	2.6	—	—	2.9	3.5	4.5	5.5
水溶性 <sup>14</sup> C <sup>b)</sup>	—	—	4.7	7.1	9.5	8.2	—	—	4.4	5.9	9.3	8.4
全 <sup>14</sup> C	98.7	100.2	99.4	101.6	100.3	92.3	97.9	96.9	99.5	99.1	97.8	94.1

ピリプロキシフェン: 4-Phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether

4'-OH-Pyr : .

DPH-Pyr : .

PYPAC : .

4'-OH-POPA : .

a) : .

b) : .

— : .

nd : .

図1 ピリプロキシフェンの好氣的条件下の土壤中における予想代謝経路

▲、\*：標識位置

(2) ピリプロキシフェンの土壌表面光分解試験

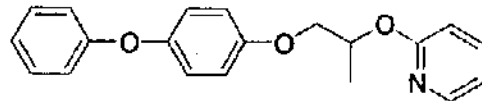
(資料Ⅲ-2)

試験施設： 住友化学工業株式会社

報告作成年：1988年

供試標識化合物：フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェン、  
ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェン

構造式：



△、\*：標識位置

化学名： 4-phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether

	フェニル- <sup>14</sup> C 標識 ピリプロキシフェン	ピリジル- <sup>14</sup> C 標識 ピリプロキシフェン
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試土壌： 愛知畑地土壌(砂壤土)、牛久火山灰畑地土壌(シルト質壤土)  
各土壌の土性を下表に示す。

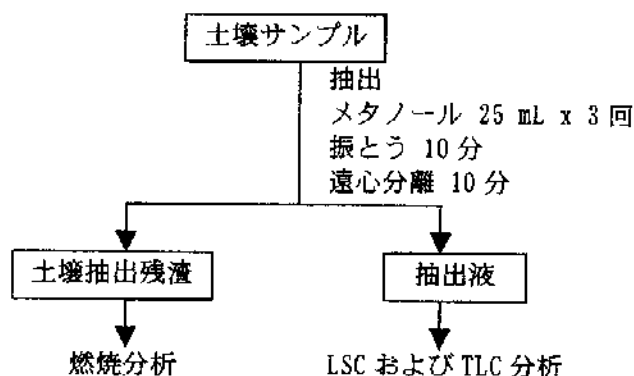
項目	分析値	
	愛知畑地土壌 (砂壤土)	牛久火山灰畑地土壌 (シルト質壤土)
砂 (%)	71.5	43.0
シルト (%)	17.5	47.0
粘土 (%)	11.0	10.0
粘土鉱物	カオリナイト	アロフェン
有機物含量 (%)	0.9	7.6
pH (H <sub>2</sub> O)	7.2	7.0
陽イオン交換容量 (meq/100g 乾土)	2.8	16.2

光源： 自然太陽光 (兵庫県宝塚市の屋外。1988年7月から照射を開始)



**試験方法：** 2 mm のふるいを通した各土壌を蒸留水に懸濁した後、それぞれ複数のバイヤルに移して室温で 24 時間乾燥させることにより、土壌薄層を作成した。各土壌薄層に非標識ピリプロキシフェンで 20 倍に希釈した各ラベルを 100mg/m<sup>2</sup> になるように均一に添加した。各バイヤルを石英ガラス容器内に静置し、太陽光に暴露した。試験期間中、通気することによりトラップで揮散性 <sup>14</sup>C を捕集した。石英ガラス容器をアルミホイルで遮光したものを暗所対照区とした。

**分析方法：** 処理後、0, 1, 2, 3, 4, 6 および 8 週にバイヤルを取り出し、分析を行った。代表的な抽出および分析方法のスキームを以下に示す。



揮散性 <sup>14</sup>C はポリウレタントラップおよび 2.5%NaOH 水溶液の入ったトラップで捕集し LSC 分析に供した。

**試験結果：** 各試験土壌中のピリプロキシフェンおよびその主要分解物の分布の経時変化および推定半減期をそれぞれ表 1 および 2 に、ピリプロキシフェンの予想光分解経路を図 1 に示す。

光照射区では、ピリプロキシフェンは 11-13 週の半減期で徐々に分解した。主要分解物として <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> がフェニルラベルで添加量の 13.3% まで生成した。メタノールで抽出されない土壌抽出残渣は暗所対照区と比べて有意に多く、添加量の 26% に達した。光分解物として POPA(3.1% 以下)、PYPA(4.4% 以下)、2-OH-PY(2.0% 以下) が、その他の微量分解物(3% 以下) とともに検出された。4'-OH-Pyr は暗所対照区においてもほぼ同程度検出されていることから、4' 位の水酸化は微生物に起因すると考えられた。

ピリプロキシフェンは、主として太陽光によりエーテル結合の開裂を受けて各分解物が生成し、環開裂等を受けて最終的に CO<sub>2</sub> に無機化されると考えられた。

表1 放射能分布 (処理量に対する%)

		試験期間 (週)	ビ'リ'ア'ロキ 7E>	4'-OH-Pyr	DPH-Pyr	POPA	POP	土壌抽出 残渣	CO <sub>2</sub>	全 <sup>14</sup> C
フェニル- <sup>14</sup> C										
<照射区>										
愛知土壌	0		99.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.4	-	100.3
	1		89.0	0.2	<0.1	0.8	0.1	4.5	1.3	100.0
	2		84.9	0.1	0.1	1.1	0.2	6.3	3.0	98.9
	3		81.0	0.1	0.1	1.7	0.1	8.1	5.3	100.7
	4		72.0	0.1	0.1	1.4	0.1	10.4	7.3	96.8
	6		71.6	0.2	0.3	1.3	0.2	9.9	11.3	100.6
	8		61.2	0.1	0.1	1.3	0.1	11.0	13.3	95.9
<暗所対照区>										
	8		87.5	0.5	<0.1	<0.1	<0.1	4.4	0.8	95.4
<照射区>										
牛久土壌	0		98.5	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	-	99.5
	1		75.2	<0.1	<0.1	1.0	0.1	16.7	0.7	94.8
	2		72.0	<0.1	<0.1	1.8	0.2	19.2	1.1	95.3
	3		70.4	<0.1	<0.1	2.8	0.2	20.3	2.3	97.0
	4		65.9	<0.1	<0.1	3.1	0.2	20.7	4.5	96.4
	6		60.6	<0.1	<0.1	2.6	0.2	21.7	7.9	95.7
	8		58.3	<0.1	<0.1	3.0	0.1	22.6	9.5	97.3
<暗所対照区>										
	8		87.5	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	6.0	0.8	96.1
試験期間 ビ'リ'ア'ロキ 4'-OH-Pyr DPH-Pyr PYPA 2-OH-PY 土壌抽出 残渣 CO <sub>2</sub> 全 <sup>14</sup> C										
ピリジル- <sup>14</sup> C										
<照射区>										
愛知土壌	0		97.7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	-	98.6
	1		86.6	0.1	<0.1	2.5	0.8	4.4	0.2	98.9
	2		80.5	0.3	0.1	3.9	0.9	5.9	0.3	97.6
	3		75.1	0.3	0.1	4.4	1.9	7.0	0.7	96.7
	4		66.9	0.2	0.2	2.1	2.0	10.4	0.8	91.9
	6		66.3	0.1	0.1	0.5	1.5	10.5	1.1	88.6
	8		54.5	0.1	0.1	4.7	2.0	15.2	1.6	92.0
<暗所対照区>										
	8		88.6	0.2	<0.1	<0.1	0.1	3.4	0.6	95.2
<照射区>										
牛久土壌	0		98.6	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	-	99.4
	1		73.6	<0.1	0.1	0.4	0.4	20.7	0.4	97.1
	2		73.0	0.1	<0.1	0.4	0.4	19.8	0.9	96.5
	3		71.3	0.1	<0.1	1.6	0.6	21.6	1.6	99.3
	4		69.0	0.1	<0.1	1.8	0.8	22.3	2.2	99.1
	6		62.6	0.1	<0.1	0.3	0.6	25.7	2.8	94.8
	8		59.7	0.1	0.1	0.7	0.9	26.1	3.4	95.8
<暗所対照区>										
	8		88.7	0.1	<0.1	<0.1	0.1	4.9	0.5	95.9

- : 分析せず

表2 分解半減期

	照射区	暗所対照区
愛知土壌	11.3 週	56.5 週
牛久土壌	13.2 週	61.5 週

図1 ピリプロキシフェンの予想光分解経路

1

2

4. 水中運命に関する試験

(1) ピリプロキシフェンの50℃緩衝液中における加水分解

(資料IV-1)

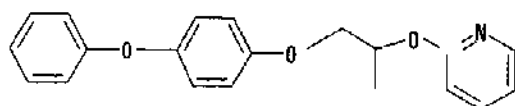
試験機関: 住友化学工業株式会社

報告書作成年: 1989年

供試標識化合物:

化学名: 4-フェノキシフェニル(R,S)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル

化学構造:



標識位置

標識位置

- \* [ピリジル-<sup>14</sup>C] または
- ※ [フェニル-<sup>14</sup>C]

放射化学純度: [ピリジル-<sup>14</sup>C] % (比放射活性; )  
 [フェニル-<sup>14</sup>C] % (比放射活性; )

供試水溶液: (pH 4.0) 酢酸緩衝液

0.05M 酢酸 / 0.05M 酢酸ナトリウム = 1/2

(pH 7.0) ホウ酸緩衝液

(pH 9.0) ホウ酸緩衝液

0.05M ホウ酸に0.05M 塩化カリウムと0.05M 水酸化ナトリウムを  
 適当な体積比で混和し、pHメーターでpHを調整

試験方法: ピリプロキシフェン([ピリジル-<sup>14</sup>C]および[フェニル-<sup>14</sup>C])のアセトニトリル溶液7.0mlを1000ml三角フラスコ中のpH 4.0、7.0、9.0の各緩衝液(700ml)に加え、0.1ppmに調製した(各2連)。フラスコは50±0.1℃、暗条件下でインキュベーター中に保存し、0、1、2、3、4および7日後1.0mlを2連で採取し、緩衝液中の<sup>14</sup>Cを測定した。また、同時に各緩衝液100mlをピリプロキシフェンの加水分解速度の決定および分解物の同定に用いるため採取し、酢酸エチルで抽出した。抽出物中のピリプロキシフェンは非標識標品との2次元TLCクロマトグラフィーで同定された。更にTLCプレートよりかきとったピリプロ

キシフェンに該当する放射活性部位を溶出し、非標識標品とともにHPLC分析し、ピリプロキシフェンの同定の確認を行った。抽出物中のピリプロキシフェンおよび分解物の割合は、TLCの該当する部分をかきとり、放射活性を測定することにより求めた。半減期は以下の方程式に従い、最小二乗法にて算出した。

$$\ln(C/100) = k \times t + b, \quad T_{1/2} = -0.693/k$$

C : 残ったピリプロキシフェンの割合(%), t : 反応時間(日),  
K および b : 定数, T<sub>1/2</sub> : 半減期

試験結果 : 加水分解半減期は、[ピリジル-<sup>14</sup>C]調製液を用いたpH 4.0で 717.8日および367.2日と算出されたが、その他はデータのばらつきのため半減期は算出されなかった。7日後の加水分解反応は10%以下であった(表1~3)。TLC分析より抽出物中の主成分はピリプロキシフェンであり、未同定の加水分解物は処理<sup>14</sup>Cの1.6%以下であった。

以上の結果から、ピリプロキシフェンは本試験条件下で加水分解的に安定であることが明らかになった。

表1 pH 4.0、50°Cにおけるピリプロキシフェンとその分解物の割合

	処理 <sup>14</sup> Cに対する割合					
	経過日数					
	0	1	2	3	4	7
[ピリジル- <sup>14</sup> C]						
抽出 <sup>14</sup> C	103.9	98.0	101.6	100.6	100.5	100.5
ピリプロキシフェン	102.4	97.2	100.9	99.6	99.8	99.9
その他	1.5	0.8	0.7	1.0	0.7	0.6
(N, a)	(6, 0.7)	(7, 0.3)	(1, 0.7)	(6, 0.5)	(2, 0.6)	(2, 0.5)
未抽出 <sup>14</sup> C	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
全 <sup>14</sup> C	103.9	98.0	101.6	100.6	100.5	100.5
[フェニル- <sup>14</sup> C]						
抽出 <sup>14</sup> C	98.4	102.9	101.1	104.6	99.9	104.0
ピリプロキシフェン	97.4	102.0	100.6	103.1	98.9	103.0
その他	1.0	0.9	0.5	1.5	1.0	1.0
(N, a)	(4, 0.5)	(3, 0.6)	(1, 0.5)	(3, 0.9)	(4, 0.7)	(3, 0.8)
未抽出 <sup>14</sup> C	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
全 <sup>14</sup> C	98.3	102.9	101.1	104.6	99.9	104.0

本表は2連で測定した内、第1回目の測定値のみを記載した。

(N, a) : TLCオートラジオグラムで検出された未同定スポット数(N)とその最大値(a: 処理<sup>14</sup>Cに対する%)。

表2 pH 7.0、50℃におけるピリプロキシフェンとその分解物の割合

	処理 <sup>14</sup> Cに対する割合					
	経過日数					
	0	1	2	3	4	7
[ピリジル- <sup>14</sup> C]						
抽出 <sup>14</sup> C	102.8	98.6	99.6	104.4	98.9	106.7
ピリプロキシフェン	101.2	97.8	99.1	102.8	97.3	105.7
その他	1.6	0.8	0.5	1.6	1.6	1.0
(N, a)	(3, 0.9)	(3, 0.4)	(2, 0.3)	(5, 0.7)	(5, 0.7)	(3, 0.6)
未抽出 <sup>14</sup> C	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
全 <sup>14</sup> C	102.8	98.6	99.6	104.4	98.9	106.7
[フェニル- <sup>14</sup> C]						
抽出 <sup>14</sup> C	107.0	100.7	103.7	102.5	102.3	105.4
ピリプロキシフェン	105.9	100.0	103.0	99.8	101.3	104.6
その他	1.1	0.7	0.7	2.7	1.0	0.8
(N, a)	(3, 0.5)	(5, 0.5)	(2, 0.6)	(3, 1.6)	(3, 0.6)	(2, 0.6)
未抽出 <sup>14</sup> C	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
全 <sup>14</sup> C	107.0	100.7	103.7	102.5	102.3	105.4

本表は2連で測定した内、第1回目の測定値のみを記載した。

(N, a) : TLCオートラジオグラムで検出された未同定スポット数(N)とその最大値(a: 処理<sup>14</sup>Cに対する%)。

表3 pH 9.0、50℃におけるピリプロキシフェンとその分解物の割合

	処理 <sup>14</sup> Cに対する割合					
	経過日数					
	0	1	2	3	4	7
[ピリジル- <sup>14</sup> C]						
抽出 <sup>14</sup> C	101.9	98.7	96.8	101.3	103.8	103.3
ピリプロキシフェン	100.0	97.8	96.4	100.5	103.1	102.2
その他	1.9	0.9	0.4	0.8	0.7	1.1
(N、a)	(4、1.0)	(4、0.3)	(2、0.3)	(2、0.4)	(2、0.4)	(3、0.6)
未抽出 <sup>14</sup> C	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
全 <sup>14</sup> C	101.9	98.7	96.8	101.3	103.8	103.3
[フェニル- <sup>14</sup> C]						
抽出 <sup>14</sup> C	103.3	101.4	103.6	103.5	105.7	106.2
ピリプロキシフェン	102.7	100.6	102.8	102.5	104.2	105.3
その他	0.6	0.8	0.8	1.0	1.5	0.9
(N、a)	(2、0.5)	(4、0.6)	(2、0.6)	(3、0.6)	(3、0.8)	(2、0.8)
未抽出 <sup>14</sup> C	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
全 <sup>14</sup> C	103.3	101.4	103.6	103.5	105.7	106.2

本表は2連で測定した内、第1回目の測定値のみを記載した。

(N、a) : TLCオートラジオグラムで検出された未同定スポット数(N)とその最大値(a: 処理<sup>14</sup>Cに対する%)。



## (2) ピリプロキシフェンの水中における光分解

(資料 IV-2)

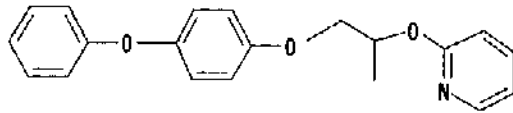
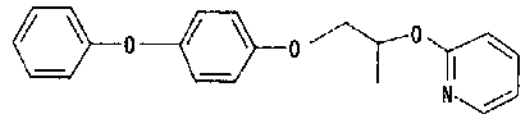
試験機関:住友化学工業株式会社

報告書作成年:1988年

## 標識化合物

化学名: 4-フェノキシフェニル(R,S)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル

化学構造:

ピリジル-<sup>14</sup>C 標識フェニル-<sup>14</sup>C 標識

\*、▲; 標識位置

放射化学的純度: ピリジル-<sup>14</sup>C 標識 ;     % (比放射活性;     )  
 フェニル-<sup>14</sup>C 標識;     % (比放射活性;     )

供試水: 蒸留水、河川水(兵庫県武庫川)

試験方法: 供試水は、使用直前に0.1 μmのフィルターで濾過した後、オートクレーブ処理(120℃、20分)することにより、微生物による分解要因を取り除いた。ピリプロキシフェンを水に溶解度(0.36ppm、25℃)以下の割合で加えても、ガラス容器の表面に吸着し、一定濃度を得ることができないため、290nm以上にUV吸収を持たない非イオン性界面活性剤Tween85(重量比でピリプロキシフェンの37.5倍)を加えて、標識体の懸濁液(0.2ppm)を調製した。

標識体の懸濁液を含む石英フラスコは、密栓した後、太陽光に曝露した(光強度: 21.4 W/m<sup>2</sup>、測定波長範囲: 300~400nm)。

試験期間中、石英フラスコ内に10mlの10%NaOH水溶液を含む試験管を静置し、<sup>14</sup>C O<sub>2</sub>を含む揮発性の高い<sup>14</sup>C化合物を捕集した。フラスコをアルミホイルで遮光したものを暗条件とした。

## 試験結果:

## [太陽光による分解速度]

水中のピリプロキシフェンは太陽光により分解が促進され、蒸留水および河川水中における光分解半減期はそれぞれ17.5日および21日であった(図1、2)。水の種類による光分解速度の著しい差異は認められなかったことより、ピリプロキシフェンは河川水に含まれる腐植酸等による光増感作用を受けないと考えられた。

暗条件におけるピリプロキシフェンは極めて安定であり、5週間後においてもほとんど分解は認められなかった。

## [分解物]

蒸留水および河川水中におけるピリプロキシフェンとその分解物の割合を表1～4に示した。主光分解物は $^{14}\text{C O}_2$ とPYPA(脱フェノキシフェニル体)であった。

$^{14}\text{C O}_2$ およびPYPAは経時的に増加し太陽光照射5週間後には、それぞれ添加 $^{14}\text{C}$ の11.3～29.4%および15.8～30.4%に達した。その他の分解物としてPOPA、POPおよびDPH-Pyrがわずかながら検出された。約15種の未同定光分解物が検出されたが、それらの生成量はいずれも添加 $^{14}\text{C}$ の3%以下であった。

同定した光分解物よりピリプロキシフェンの水中での予想光分解経路を図3に示した。ピリプロキシフェンは3つのエーテル結合のいずれにおいても開裂を受け、ピリジン環とアルキル鎖のエーテル結合の開裂によりPOPA(脱ピリジン体)を生成し、POPAはさらに、アルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂によりPOP(フェノキシフェノール)に分解した。POPはさらにヒドロキノンを経て光分解し、フェニル環の炭素は最終的に $\text{CO}_2$ にまで分解すると考えられた。

一方、ピリプロキシフェンはジフェニルエーテル結合の開裂によりDPH-Pyr(脱フェニル体)を生成し、これはさらにアルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂によりPYPAに分解した。PYPAはピリジン環とアルキル鎖のエーテル結合の開裂やピリジン環の開裂等により最終的に $\text{CO}_2$ にまで分解されると考えられた。

また、ピリプロキシフェンの光分解によりPOPおよびPYPAが直接生成する経路も考えられる。

以上のように、水中のピリプロキシフェンは太陽光により分解することから、長期にわたって水系環境中に残留する可能性は少ないものと考えられた。

申請者注：

得られた結果より、以下のとおり、ピリプロキシフェンの水中光分解半減期を求めた。

供試水	光照射区		暗所対照区
	試験条件 <sup>1)</sup>	太陽光換算 <sup>2)</sup>	
蒸留水	17.5 日	16.0 日	*
河川水	21 日	19.3 日	*

1) 光強度: 0.616 MJ/m<sup>2</sup>/day (8時間照射換算で平均 21.4 W/m<sup>2</sup> (測定波長: 300-400 nm))

2) 東京(北緯 35°)、春(4月 - 6月)

\* 安定であり、分解が認められない。

<ご参考>

試験期間中の光強度 (300-400 nm) :

$$21.4 \text{ W/m}^2 \times 8 \text{ hr/day} \times 60 \text{ min/hr} \times 60 \text{ s/min} \times 10^{-6} = 0.616 \text{ MJ/m}^2/\text{day}$$

東京(35°N)における太陽光の 300-400 nm の放射照度

$$14.6 \text{ MJ/m}^2/\text{day} \times 4.6\% = 0.672 \text{ MJ/m}^2/\text{day}$$

蒸留水中光分解半減期 :

$$17.5 \text{ days} \times (0.616/0.672) = 16.0 \text{ days}$$

河川水中光分解半減期 :

$$21 \text{ days} \times (0.616/0.672) = 19.3 \text{ days}$$

表1 太陽光曝露条件および暗条件下における蒸留水中でのフェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンとその分解物の割合

	添加 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%)							
	太陽光曝露条件						暗条件	
	経過期間							
	3日	1週	2週	3週	4週	5週	2週	5週
揮散 <sup>14</sup> C	3.1	3.6	15.8	20.5	22.8	30.0	<0.1	<0.1
<sup>14</sup> C O <sub>2</sub>	2.9	3.0	15.4	20.3	21.8	29.4	<0.1	<0.1
その他	0.2	0.6	0.4	0.2	1.0	0.6	<0.1	<0.1
抽出 <sup>14</sup> C	100.6	91.6	77.0	71.8	68.0	58.7	101.7	97.3
ピリプロキシフェン	92.0	76.3	55.5	46.0	42.5	34.3	100.9	96.7
DPH-Pyr	<0.1	0.1	0.2	0.5	0.5	0.7	<0.1	<0.1
POPA	0.8	1.5	1.9	1.6	2.1	<0.1	<0.1	<0.1
POP	1.1	<0.1	0.9	<0.1	1.7	1.8	<0.1	<0.1
PYPA	—	—	—	—	—	—	—	—
原点	2.1	7.8	3.7	10.2	4.5	2.5	0.1	0.1
その他	4.6	5.9	14.8	13.5	16.7	19.4	0.7	0.5
未抽出 <sup>14</sup> C	1.0	3.0	5.1	5.2	6.6	7.5	<0.1	<0.1
全 <sup>14</sup> C	104.7	98.2	97.9	97.5	97.4	96.2	101.7	97.3

ピリプロキシフェン 4-Phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether

DPH-Pyr

POPA

POP

PYPA

表2 太陽光曝露条件および暗条件下における蒸留水中での  
ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンとその分解物の割合

	添加 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%)							
	太陽光曝露条件						暗条件	
	経過期間							
	3日	1週	2週	3週	4週	5週	2週	5週
揮散 <sup>14</sup> C	0.6	3.0	4.3	6.8	7.5	11.4	<0.1	<0.1
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	0.5	2.7	4.3	6.7	7.0	11.3	<0.1	<0.1
その他	0.1	0.3	<0.1	0.1	0.5	0.1	<0.1	<0.1
抽出 <sup>14</sup> C	97.1	90.0	86.5	82.0	78.6	73.2	103.0	102.7
ピリプロキシフェン	84.9	66.6	52.2	46.9	34.9	29.9	102.7	102.0
DPH-Pyr	<0.1	0.2	0.3	<0.1	0.7	0.9	<0.1	<0.1
POPA	—	—	—	—	—	—	—	—
POP	—	—	—	—	—	—	—	—
PYPA	4.9	9.0	9.6	20.9	23.3	15.8	<0.1	<0.1
原点	2.8	4.2	2.9	4.7	3.0	0.9	<0.1	0.2
その他	4.5	10.0	21.5	9.5	16.7	25.7	0.3	0.5
未抽出 <sup>14</sup> C	1.0	3.1	6.6	7.8	11.8	12.0	0.1	0.1
全 <sup>14</sup> C	98.7	96.1	97.4	96.6	97.9	96.6	103.1	102.8

ピリプロキシフェン      4-Phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether  
 DPH-Pyr  
 POPA  
 POP  
 PYPA

表3 太陽光曝露条件および暗条件下における河川水中でのフェニル-<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンとその分解物の割合

	添加 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%)							
	太陽光曝露条件						暗条件	
	経過期間							
	3日	1週	2週	3週	4週	5週	2週	5週
揮散 <sup>14</sup> C	1.6	5.5	11.5	17.0	21.3	22.5	<0.1	<0.1
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	1.4	4.6	10.9	16.7	20.9	22.1	<0.1	<0.1
その他	0.2	0.9	0.6	0.3	0.4	0.4	<0.1	<0.1
抽出 <sup>14</sup> C	95.8	87.3	76.7	67.9	64.0	59.8	100.3	100.5
ピリプロキシフェン	88.4	74.8	61.7	52.1	47.8	45.4	100.1	100.0
DPH-Pyr	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
POPA	1.1	1.8	1.3	<0.1	1.3	<0.1	<0.1	<0.1
POP	<0.1	<0.1	<0.1	1.0	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
PYPA	—	—	—	—	—	—	—	—
原点	3.3	5.0	4.4	5.6	5.9	2.6	<0.1	0.1
その他	3.0	5.7	9.3	9.0	9.0	11.8	0.2	0.4
未抽出 <sup>14</sup> C	2.6	6.3	9.0	10.8	13.2	12.8	<0.1	<0.1
全 <sup>14</sup> C	98.7	96.1	97.4	96.6	97.9	96.6	103.1	102.8

ピリプロキシフェン      4-Phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether  
 DPH-Pyr  
 POPA  
 POP  
 PYPA

表4 太陽光曝露条件および暗条件下における河川水中での  
ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンとその分解物の割合

	添加 <sup>14</sup> Cに対する割合 (%)							
	太陽光曝露条件						暗条件	
	経過期間							
	3日	1週	2週	3週	4週	5週	2週	5週
揮散 <sup>14</sup> C	0.5	4.0	6.8	7.8	9.5	14.0	<0.1	<0.1
<sup>14</sup> C O <sub>2</sub>	0.4	3.9	6.7	7.8	9.3	13.9	<0.1	<0.1
その他	0.1	0.1	0.1	<0.1	0.2	0.1	<0.1	<0.1
抽出 <sup>14</sup> C	96.4	90.2	84.6	84.8	78.0	71.8	101.8	101.1
ピリプロキシフェン	84.2	67.5	53.8	46.9	39.1	33.9	101.6	100.6
DPH-Pyr	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
POPA	—	—	—	—	—	—	—	—
POP	—	—	—	—	—	—	—	—
PYPA	6.9	13.7	23.5	26.6	27.8	30.4	<0.1	<0.1
原点	2.0	3.6	2.3	3.6	1.2	1.7	<0.1	0.1
その他	3.3	5.4	5.0	7.7	9.9	5.8	0.2	0.4
未抽出 <sup>14</sup> C	1.8	4.4	6.6	7.0	11.7	11.7	0.1	0.1
全 <sup>14</sup> C	98.7	98.6	98.0	99.6	99.2	97.5	101.9	101.2

ピリプロキシフェン      4-Phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether  
 DPH-Pyr  
 POPA  
 POP  
 PYPA

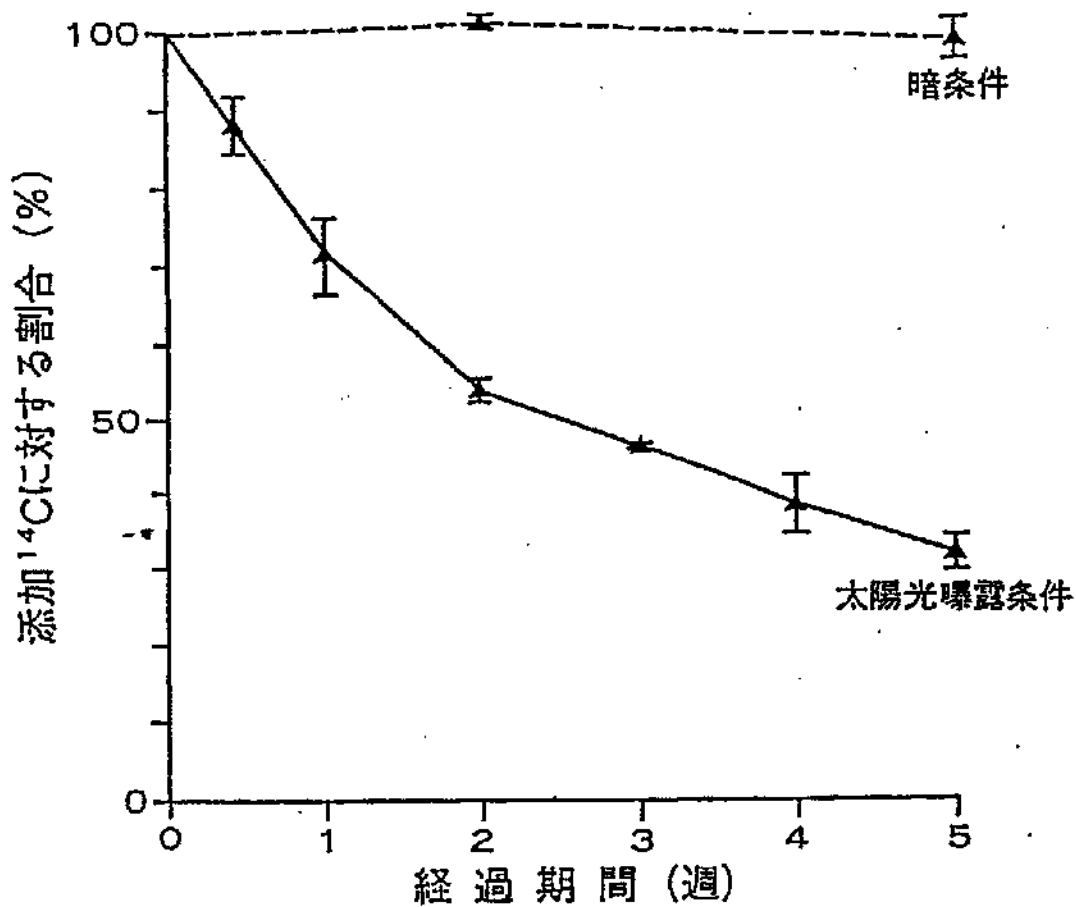


図1 太陽光曝露条件および暗条件における蒸留水での  
ピロキシフェンの分解速度



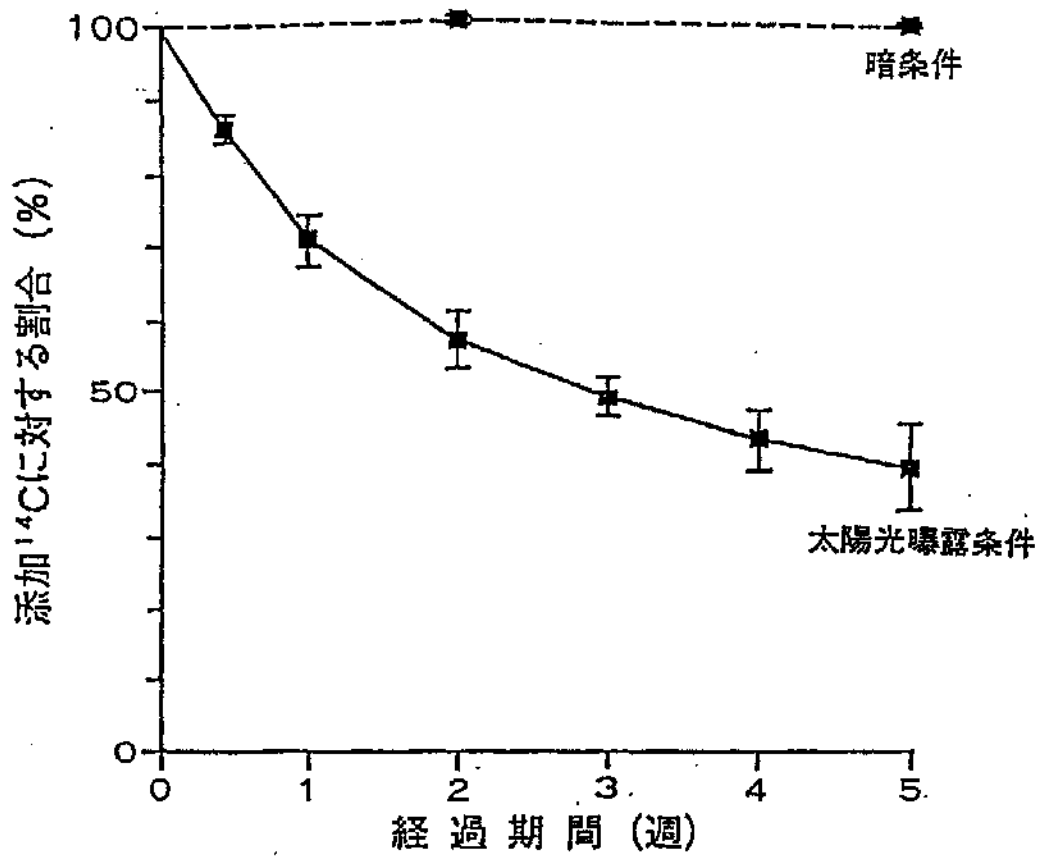


図2 太陽光曝露条件および暗条件における河川水での  
ピリプロキシフェンの分解速度

図3  $^{14}\text{C}$ -標識ピロキシフェンの水中での予想光分解経路

▲、\*： $^{14}\text{C}$ 標識位置

5. 土壌吸着性試験

(1) 水/土壌混濁系におけるピリプロキシフェンの吸・脱着性

(資料 V-1)

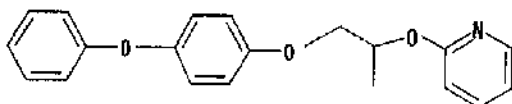
試験機関: 住友化学工業株式会社

報告書作成年: 1989年

供試標識化合物:

化学名: 4-フェノキシフェニル(R,S)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピル エーテル

化学構造:



\* 標識位置

放射化学純度:     %     比放射活性:

供試土壌: 小平壤土、野市壇壤土、愛知砂壤土、武庫砂

土壌成分を表1に示した。

試験方法:

[吸着]: 乾土1gと<sup>14</sup>C-ピリプロキシフェンの7.98ppb(小平、野市および愛知土壌)または6.95ppb(武庫砂)の0.01M CaCl<sub>2</sub>水溶液20mlをガラス試験管に入れ、25±2℃の暗条件下で3、6、9時間(小平および野市土壌)、1、2、4、6時間(愛知土壌)または20、40、60分(武庫砂)振盪した後、3000rpmで10分間遠心し、上澄5mlを採取し、水中の<sup>14</sup>C量を測定した。

また、別に乾土1gと<sup>14</sup>C-ピリプロキシフェンの1.53、7.38、14.5および72.3ppb(小平土壌)、1.62、7.24、13.9および74.6ppb(野市土壌)、1.59、7.10、14.0および74.4ppb(愛知土壌)または1.58、7.23、14.1および74.2ppb(武庫砂)の0.01M CaCl<sub>2</sub>水溶液20mlをガラス試験管に入れ、振盪して[9時間(小平、野市土壌)、6時間(愛知土壌)または60分(武庫砂)]平衡に達した後、同様にして水中<sup>14</sup>C量を測定した。土壌への吸着量は処理<sup>14</sup>Cから水中<sup>14</sup>Cを差し引いて求めた。

[脱着] : 乾土 1 g と  $^{14}\text{C}$ -ピリプロキシフェンの 7.38ppb (小平土壌)、7.62ppb (野市、愛知土壌)、7.52ppb (武庫砂) の 0.01M  $\text{CaCl}_2$  水溶液 20ml を 9 時間振盪し、平衡状態とした後、3000rpm で 10 分間遠心し、上澄 10ml と 0.01M  $\text{CaCl}_2$  水溶液 10ml を交換した。2 時間の振盪をはさんで同じ操作を計 3 回繰り返す、それぞれ分離した上澄 5ml の放射エネルギーを測定し、土壌から脱着した  $^{14}\text{C}$  量を算出した。

[吸着平衡状態でのピリプロキシフェンの安定性] : 吸着平衡に達した後の水懸濁土壌を遠心分離 (3000rpm、10分) し、土壌層を 0.2M  $\text{HCl}$  (5ml) / 酢酸エチル (20ml) 混合液と振盪抽出し、抽出液を遠心分離 (3000rpm、10分) する操作を 3 回繰り返す実施し、抽出液は合わせた後、酢酸エチル層と水層に分離した。酢酸エチル層は濃縮し、水層は凍結乾燥濃縮した。土壌抽出液と上清の濃縮液はそれぞれ、 $\text{C}_{18}$  /  $\text{C}_{18}$  /  $\text{C}_{18}$  (9/1)、 $\text{C}_{18}$  /  $\text{C}_{18}$  /  $\text{C}_{18}$  /  $\text{C}_{18}$  (5/7/1) 溶媒系を用いた二次元シリカゲル TLC にてピリプロキシフェン標品とともに分析した。

#### 試験結果:

[吸着] : 土壌へのピリプロキシフェンの吸着は 1 時間 (武庫砂)、6 時間 (愛知土壌)、または 9 時間 (小平、野市土壌) 以内に平衡に達した。平衡時、添加  $^{14}\text{C}$  の 55-97% が土壌に吸着された (表 2)。吸着量は 1.53-74.6ppb の濃度範囲で  $\text{CaCl}_2$  水溶液中の化合物濃度に無関係にほぼ一定であり、吸着パターンはフロイントリッヒ吸着等温式 (表 3) とよく一致した。K<sub>ads</sub> 値は 25.1-637 であり、これより算出した K<sub>oc</sub> 値は武庫砂を除き 13000-58000 であった (表 4)。

[脱着] : ピリプロキシフェンの脱着は最初の吸着の程度に関係なく 2 時間以内に平衡に達した。脱着率を表 5 に示す。脱着についてのフロイントリッヒ等温式の K<sub>des</sub> 値は 35.9-925 であった (表 6)。

[吸着平衡状態でのピリプロキシフェンの安定性] : 武庫砂を除き、添加した  $^{14}\text{C}$  の 90% 以上が土壌層および上清から回収された (表 7)。TLC 分析により  $^{14}\text{C}$  の 95% 以上が未変化のピリプロキシフェンであることが明らかとなった。

Cohenらの基準によると、地下水を汚染する可能性のある農薬のK<sub>ads</sub>値は5以下、K<sub>oc</sub>値は300-500以下であるため、本試験結果よりピリプロキシフェンが地下水汚染を起こす可能性はほとんどないと考えられる。

表 1 土壌の物理化学的性質

	小平	野市	愛知	武庫
砂 (%)	55.5	55.0	71.5	97.7
シルト (%)	30.0	26.0	17.5	0.8
粘土 (%)	14.5	19.0	11.0	1.5
土性	壤土	埴壤土	砂壤土	砂土
粘土鉱物	アロフェン	カリナイト イライト	カリナイト	モンモリロナイト アロフェン カリナイト イライト
有機物含量 (%)	8.2	1.9	0.9	<0.1
陽イオン交換容量 (me/100g乾土)	32.3	6.3	2.8	4.9
pH (H <sub>2</sub> O)	7.1	7.0	7.2	6.6

表 2 平衡後の<sup>14</sup>C-ピリプロキシフェンの土への吸着率

土 壤	ピリプロキシフェンの吸着率 (%) (0.01M CaCl <sub>2</sub> 水溶液中のピリプロキシフェンの初期濃度、ppb)			
	小平	野市	愛知	武庫
小 平	96.6 (1.53)	96.9 (7.38)	97.0 (14.5)	96.7 (72.3)
野 市	97.2 (1.62)	97.3 (7.24)	97.2 (13.9)	96.7 (74.6)
愛 知	88.6 (1.59)	88.0 (7.10)	87.2 (14.0)	85.6 (74.4)
武 庫	56.2 (1.58)	56.6 (7.23)	54.9 (14.0)	59.8 (74.2)

表3 <sup>14</sup>C-ピリプロキシフェンのフロイントリッヒ吸着等温式

土 壤	フロイントリッヒ吸着等温式 <sup>a)</sup>	Kads	1/n	r <sup>2</sup> <sup>b)</sup>
小 平	$\ln C_s = 6.42 + 1.01 \ln C_w$	614.5	1.01	0.999
野 市	$\ln C_s = 6.46 + 0.96 \ln C_w$	637.2	0.96	0.999
愛 知	$\ln C_s = 4.95 + 0.93 \ln C_w$	141.5	0.93	1.000
武 庫	$\ln C_s = 3.22 + 1.03 \ln C_w$	25.1	1.03	0.998

a)  $\ln C_s = \ln K_{ads} + 1/n \ln C_w$  または  $C_s = K_{ads} * \ln C_w^{1/n}$

b) 相関係数

表4 土壌の有機炭素含量に基づいたS吸着計数 (Koc)

土 壤	有機物含量 (%)	有機炭素含量 (%)	Kd	Koc
小 平	8.2	4.76	614.5	13000
野 市	1.9	1.10	637.2	58000
愛 知	0.9	0.52	141.5	27000
武 庫	<0.1	<0.06	25.1	—

表5 平衡後の<sup>14</sup>C-ピリプロキシフェンの土への脱着率

土 壤	ピリプロキシフェンの脱着率 (%)			
	(0.01M CaCl <sub>2</sub> 水溶液中のピリプロキシフェンの初期濃度、ppb)			
小 平	1.1 (1.14)	0.8 (5.06)	0.9 (10.2)	1.1 (56.5)
野 市	0.8 (1.14)	0.8 (5.06)	0.8 (10.2)	0.9 (56.5)
愛 知	3.4 (1.14)	3.9 (5.06)	4.0 (10.2)	5.1 (56.5)
武 庫	16.2 (1.50)	15.0 (7.38)	16.2 (14.2)	13.7 (73.5)

表6  $^{14}\text{C}$ -ピリプロキシフェンのフロイントリッヒ脱着等温式

土 壤	フロイントリッヒ脱着等温式 <sup>a)</sup>	Kdes	1/n	r <sup>2</sup> <sup>b)</sup>
小 平	$\ln DC_s = 6.63 + 1.03 \ln DC_w$	755.5	1.03	0.998
野 市	$\ln DC_s = 6.83 + 1.00 \ln DC_w$	924.9	1.00	0.998
愛 知	$\ln DC_s = 5.21 + 0.92 \ln DC_w$	182.4	0.92	1.000
武 庫	$\ln DC_s = 3.58 + 1.02 \ln DC_w$	35.9	1.02	0.997

a)  $\ln DC_s = \ln Kdes + 1/n \ln DC_w$  または  $DC_s = Kdes * \ln DC_w^{1/n}$ 

b) 相関係数

表7 吸着平衡後の土壌層および水層中のピリプロキシフェン量

		施用した $^{14}\text{C}$ に対する率 (%)			
		小平	野市	愛知	武庫
土 壤	$^{14}\text{C}$	87.2	90.8	82.8	53.8
	ピリプロキシフェン	82.9	87.1	79.5	51.1
水	$^{14}\text{C}$	3.1	1.9	7.6	22.4
	ピリプロキシフェン	分析せず	分析せず	7.2	21.9
合 計		90.3	92.7	90.4	76.2



(2) ピリプロキシフェン土壌溶脱性試験

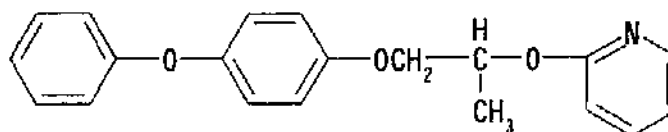
(資料V-2)

試験機関： 住友化学工業株式会社

報告書作成年： 1988年

供試化合物： ピリプロキシフェン

構造式：



※：標識位置

化学名：4-フェノキシフェニル(RS)-2-(2-ピリロキシ)プロピルエーテル

比放射能： 、放射化学純度： %

供試土壌： 以下に示す4種の畑地土壌を使用した。

	牛久	愛知
土性	シルト質壤土 (SiL)	砂質壤土 (SL)
砂%	43.0	71.5
シルト%	47.0	17.5
粘土%	10.0	11.0
有機炭素含有率 (%)	7.6	0.9
pH (H <sub>2</sub> O)	7.0	7.2
陽イオン交換容量 (meq/100 g)	16.2	2.8
りん酸吸収係数 (meq/100 g)	231.0	2604.0
粘土鉱物の種類	アロゲン	カリサイト

試験方法：

土壌カラム： 内径3cm×長さ30cm (アルミホイルで遮光)

ブレインキュベーション： 水を2.0ml/hrの流速で1週間滴下

被験物質の処理： 乾土あたり1.0 ppmの濃度となるように<sup>14</sup>Cピリプロキシフェンを添加し、よくかき混ぜた土壌カラム5cm分の各土壌をブレインキュベーション終了後の土壌カラム上に添加した。

滴下条件： 蒸留水を2.0 ml/hr (大雨に相当)の流速で360ml (日本における地下水への年間平均流出量の約1.3倍に相当)滴下。

分析： 滴下終了後、土壌カラムは処理土壌およびその下層を5cm毎に切断し、各土壌カラムの放射能を測定後、処理部分の土壌は抽出し分析を実施

した。また、溶出液および揮散トラップについても放射エネルギーを測定した。

結果： ピリプロキシフェンは土壌の種類にかかわらず水によりほとんど溶脱されず、処理部分に、添加放射エネルギーの 83.5%以上がとどまっていた。

	添加放射エネルギーに対する割合 (%)	
	牛久	愛知
アルカリトラップ	<0.1	0.8
土壌カラム	98.0	92.9
処理部分	89.3	83.5
0-5 cm	5.0	4.9
5-10 cm	0.8	0.8
10-15 cm	0.7	0.3
15-20 cm	0.7	0.3
20-25 cm	0.7	0.2
25-30 cm	0.7	0.1
溶出液	0.1	2.8
合計	98.0	93.7

## ピリプロキシフェンの動植物および土壌における代謝分解のまとめ

ピリプロキシフェンの哺乳動物、植物および土壌における代謝分解経路を図1に示した。また、表1に哺乳動物、植物および土壌における主要代謝物である4'-OH-Pyr、2'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、5",4-OH-Pyr、DPH-Pyr、4'-OH-POPA、POPA、4'-OH-POP、PYPA、PYPACおよびこれらの抱合体を示し、その処理量に対する割合をまとめた。

ピリプロキシフェンをラットに投与すると、<sup>14</sup>Cの排泄は速やかで、投与後2日間に87.9~95.8%、7日間では91.6~98.5%が糞尿中に排泄された。

投与後7日目の各組織中の残留<sup>14</sup>C量の総和は、投与した<sup>14</sup>Cの0.3%以下であった。投与量2mg/kgおよび1000mg/kg、また、1回投与および1日1回・14日間連続投与を比較すると、<sup>14</sup>Cの排泄様式に、投与量、および連続投与による影響はほとんど見いだされなかった。また、性別による影響もなかった。

ピリプロキシフェンのラットにおける糞尿中の代謝物は13種類以上見いだされたが、主要な代謝物は、末端フェニル基4'位が水酸化された4'-OH-Pyrであり、投与後2日間に採取した糞尿中の投与<sup>14</sup>Cに対する割合は23.3~54.4%であった。この他、末端フェニル基2'位(2'-OH-Pyr)、ピリジン環5"位(5"-OH-Pyr)、フェニル基4'位およびピリジン環5"位の水酸化(5",4'-OH-Pyr)、脱フェニル化(DPH-Pyr)およびプロピルフェニルエーテル結合の開裂(PYPAC)を受けた代謝物を同定した。更に、生成した代謝物の一部は、グルクロン酸および硫酸抱合体(4'-OH-Pyr-硫酸抱合体、4'-OH-Pyr-グルクロン酸抱合体および5",4'-OH-Pyr-硫酸抱合体)として排泄されたが、これらはいずれも投与した<sup>14</sup>C量の10%未満であった。

胆汁排泄実験の結果、胆汁中に未変化体が検出されず、消化管内での代謝分解がほとんど起こらなかったことから、糞中に排泄された未変化体(2mg/kg投与の場合、投与量の31~37%)を未吸収のものと考えて、吸収率を算出した。ピリプロキシフェンのラットにおける吸収率は63~69%であると考えられる。

ピリプロキシフェンをキュウリの葉あるいは果実に処理すると速やかに代謝され、7日後のピリプロキシフェンの処理<sup>14</sup>Cに対する割合は、葉では約65~66%、果実では約8~9%、消失半減期は葉では約13~18日、果実では約2日であった。

ピリプロキシフェンの葉から果実への移行はほとんどなかった。果実に処理したピリプロキシフェンの処理7日後の濃度は0.01ppm未満であった。

ピリプロキシフェンのキュウリ中における代謝経路(および代謝物)は、フェニル基4'位の水酸化(4'-OH-Pyr)、ピリジン環5"位の水酸化(5"-OH-Pyr)、エーテル結合の開裂(DPH-Pyr、POPA等)であり、それらの糖抱合体(4'-OH-Pyr-糖抱合体、5"-OH-Pyr-糖抱合体、DPH-Pyr-糖抱合体および4'-OH-POPA-糖抱合体)として存在した。これらの中で4'-OH-Pyr-糖抱合体がもっとも多く、7日後の処理<sup>14</sup>Cに対する割合は、葉では約5%、果実では14%であった。

ピリプロキシフェンをトマトに60g/acreの割合で14日間隔で3回スプレー散布すると速やかに代謝され、最終散布後7日目のピリプロキシフェンの総残留<sup>14</sup>Cに対する割合は約50~68% (0.132~0.237ppm)であった。ピリプロキシフェンのトマト中における代謝経路(および代謝物)はフェニル基4'位の水酸化(4'-OH-Pyr)、エーテル結合の開裂(DPH-Pyr、PYPA等)、酸化(PYPAC)であり、それらの抱合体(DPH-Pyr-抱合体、PYPAC-抱合体、2-OH-PY-抱合体、PYPA-抱合体、4'-OH-POP-抱合体)として存在した。これらの中でPYPA-抱合体が最も多く6.8%TRR(0.018ppm)であった。

ピリプロキシフェンをかんきつ果樹に225ga. i/haの割合で1回スプレー散布すると速やかに代謝され、散布28日後のピリプロキシフェンの総残留<sup>14</sup>Cに対する割合は果実で約45~48% (0.039~0.097ppm)、葉では約22~28% (2.019~2.027ppm)であった。

ピリプロキシフェンのかんきつ中における代謝経路(および代謝物)はフェニル基4'位の水酸化(4'-OH-Pyr)、エーテル結合の開裂(DPH-Pyr、POPA、POP、4'-OH-POP等)であり、それらの糖抱合体(4'-OH-Pyr-糖抱合体、DPH-Pyr-糖抱合体、POPA-糖抱合体、POP-糖抱合体、4'-OH-POP-糖抱合体)として存在した。葉において、これらの中で4'-OH-Pyr-糖抱合体、4'-OH-POP-糖抱合体が多く、それぞれ、6.0~7.3%TRR(0.431~0.663ppm)、7.4%TRR(0.537ppm)であった。

ピリプロキシフェンは好氣的条件下の畑地土壌(野市土壌=砂質堆積土)において速やかに分解し、消失半減期は約6日であり、フェニル<sup>14</sup>C標識およびピリジル<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンいずれの場合も30日後には処理量の約25%に減少した。

ピリプロキシフェンは土壌中において、フェニル基4'位の水酸化(4'-OH-Pyr)、エーテル結合の開裂(4'-OH-POP、DPH-Pyr)、生成したアルコールのカルボン酸への酸化(PYPAC)を受け、最終的にはCO<sub>2</sub>にまで無機化された。未抽出の割合が高かった(46%および34%)が、これらは腐植酸(14%および10%)、ヒューミン(17%および12%)およびフルボ酸(15%および12%)が大部分を占めた。

ピリプロキシフェンは、pH 4.0、7.0、9.0の緩衝液中において加水分解的には比較的安定であったが、太陽光により分解が促進され、蒸留水および河川水中における光分解半減期は約18~21日であった。

また、ピリプロキシフェンは太陽光曝露下の水中で、3つのエーテル結合のいずれにおいても開裂を受け、ピリジン環とアルキル鎖のエーテル結合の開裂によりPOPAを生成し、POPAは更にアルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂によりPOPに分解した。POPは更にヒドロキノンを経て光分解し、フェニル環の炭素は最終的にCO<sub>2</sub>にまで無機化された。

一方、ピリプロキシフェンは、ジフェニルエーテル結合の開裂によりDPH-Pyrを生成し、これは更にアルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂によりPYPAとヒドロキノンに分解した。PYPAはピリジン環とアルキル鎖のエーテル結合の開裂やピリジン環の開裂等により最終的にCO<sub>2</sub>にまで無機化された。

表1 ビリジロキシフェンの哺乳動物、植物および土壌における代謝分解並びに水中光分解運命

代謝物	哺乳動物										植物										土壌				水中光分解			
	ラット <sup>1)</sup>	ラット <sup>2)</sup>	ラット <sup>3)</sup>	ラット <sup>4)</sup>	ラット <sup>5)</sup>	ラット <sup>6)</sup>	ラット <sup>7)</sup>	ラット <sup>8)</sup>	ラット <sup>9)</sup>	ラット <sup>10)</sup>	かんきつ <sup>(果実)</sup> <sup>11)</sup>	かんきつ <sup>(葉)</sup> <sup>12)</sup>	かんきつ <sup>13)</sup>	かんきつ <sup>14)</sup>	かんきつ <sup>(果実)</sup> <sup>15)</sup>	かんきつ <sup>(葉)</sup> <sup>16)</sup>	野市土壌 <sup>10)</sup>	野市土壌 <sup>11)</sup>	蒸留水 <sup>12)</sup>	河川水 <sup>20)</sup>	蒸留水 <sup>14)</sup>	河川水 <sup>21)</sup>						
ビリジロキシフェン	37.2	31.1	11.4	34.8	33.8	66.0 (10.65)	8.5 (0.009)	67.6 (0.237)	45.1 (0.639)	28.1 (2.207)	85.9 (10.99)	8.2 (0.006)	49.8 (0.132)	47.9 (0.097)	22.1 (2.019)	25.3 (4.1)	25.3	25.3	34.3	45.4	29.9	33.9						
4-OH-Pyr	24.5	36.2	34.5	23.3	39.4	1.8 (0.29)	2.6 (0.003)	5.8 (0.02)	6.5 (0.006)	4.9 (0.363)	2.2 (0.37)	2.3 (0.002)	4.8 (0.012)	4.1 (0.008)	4.1 (0.377)	2.7	2.7											
4-OH-Pyr-糖複合体	0.4	4.2	0.6	0.8	1.8	5.0	13.5			6.0 (0.431)	4.6 (0.77)	14.1 (0.011)			7.3 (0.663)													
4-OH-Pyr-グルコシド複合体						0.82	0.014																					
4-OH-Pyr-糖複合体	0.2	0.2	0.2	1.8	0.2	0.2 (0.03)	0.5 (0.001)					0.7 (0.001)																
2-OH-Pyr				0.3	0.1																							
5'-OH-Pyr																												
5'-OH-Pyr-糖複合体																												
5'-OH-Pyr-糖複合体	8.5	1.5	3.0	7.2	0.3																							
5'-OH-Pyr-糖複合体		1.3		0.3	1																							
5'-OH-Pyr-糖複合体	(*10)																											
DPH-Pyr				0.8	1.8	2.0 (0.33) <sup>17)</sup>	4.4 (0.005)	2.2 <sup>18)</sup>	0.9 (0.064)	1.5 (0.25)	0.8 (0.001)	1.9 <sup>19)</sup> (0.005)			1.2 (0.107)	<0.2	<0.1	0.7	<0.1		0.9	<0.1						
DPH-Pyr-糖複合体								2.5 <sup>20)</sup> (0.009)								0.2												
4-OH-POPA	3.3	1.4	8.3																									
4-OH-POPA-糖複合体		2.6																										
4-OH-POPA-グルコシド複合体	(*)					0.7 (0.11)	2.0 (0.002)																					
4-OH-POPA-糖複合体						0.2 (0.03)	0.9 (0.001)																					
POPA	0.2	0.2	0.1				8.5 (0.009)			2.2 (0.158)												<0.1						
POPA-糖複合体										6.1 (0.438)												1.8	<0.1					
POP-糖複合体																												
4-OH-POP	0.5	0.2	0.6																									
4-OH-POP-糖複合体	3.1	2.1	3.8						2.0 <sup>21)</sup> (0.007)	7.4 (0.537)																		
4-OH-POP-糖複合体																												
PYPA												4.1 (0.011)										15.8	30.4					
PYPA-糖複合体										0.3 (0.09)	2.5 (0.002)		6.8 <sup>22)</sup> (0.016)															
PYPAC					1.0	3.0							4.9 (0.013)															
PYPAC-糖複合体 <sup>19)</sup>														3.0 (0.006)														
2-OH-PY														4.9 (0.013)														
2-OH-PY-糖複合体 <sup>19)</sup>																												
その他	11.5	9.2	18.5	8.0	3.3	21.2 (3.47)	36.0 (0.037)		36.9 (0.034)	21.5 (1.553)	20.2 (3.37)	39.5 (0.031)		39.3 (3.381)	39.2 (3.381)	3.3	2.2	49.4 <sup>23)</sup>	34.3 <sup>27)</sup>	2.6	0.9	1.7						
原価																												
未抽出	6.4	4.4	8.9	10.4	8.4	3.0 (0.49)	12.7 (0.018)	4.6 (0.016)	9.6 (0.009)	22.9 (1.654)	4.8 (0.80)	8.9 (0.607)	5.3 (0.014)	8.6 (0.017)	26.2 (2.393)	45.7	33.9	7.5	12.8		12.0	11.7						
合計	95.7	93.5	89.8	89.3	93.4	16.23 (1.623)	96.7 (0.101)	100.0 (0.335)	100.0 (0.087)	7.217 (7.217)	99.5 (16.60)	91.0 (0.071)	100.0 (0.259)	100.0 (0.203)	100.0 (8.140)	94.1	92.3	96.2	96.6		96.6	97.5						

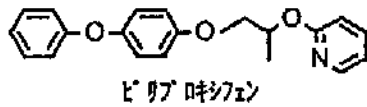
( )内数値:濃度(ppm;ビリジロキシフェン換算値)

- 1) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをSD系雄ラットに、2 mg/kgの割合で1回経口投与後2日間に採取した糞尿中の投与<sup>14</sup>Cに対する割合
- 2) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをSD系雄ラットに、1000mg/kgの割合で1回経口投与後2日間に採取した糞尿中の投与<sup>14</sup>Cに対する割合
- 3) ピリプロキシフェンをSD系雄ラットに、2 mg/kgの割合で14日間、1日1回経口投与し、最終投与24時間後にフェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを2 mg/kg経口投与後2日間に採取した糞尿中の投与<sup>14</sup>Cに対する割合
- 4) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをSD系雄ラットに、2 mg/kgの割合で1回経口投与後2日間に採取した糞尿中の投与<sup>14</sup>Cに対する割合
- 5) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをSD系雄ラットに、1000mg/kgの割合で1回経口投与後2日間に採取した糞尿中の投与<sup>14</sup>Cに対する割合
- 6) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを播種後52日目の開花期のキュウリの葉に200 μg/葉の割合で処理し、7日後の処理<sup>14</sup>Cに対する割合(酵素加水分解の結果)
- 7) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをキュウリの小さな実<sup>30</sup> μg/果実の割合で処理し、7日後の処理<sup>14</sup>Cに対する割合(酸加水分解の結果)
- 8) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを播種後52日目の開花期のキュウリの葉に200 μg/葉の割合で処理し、7日後の処理<sup>14</sup>Cに対する割合(酵素加水分解の結果)
- 9) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをキュウリの小さな実<sup>30</sup> μg/果実の割合で処理し、7日後の処理<sup>14</sup>Cに対する割合(酸加水分解の結果)
- 10) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを土壤に添加(0.5 ppm)後、30日目の処理<sup>14</sup>Cに対する割合
- 11) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを土壤に添加(0.5 ppm)後、30日目の処理<sup>14</sup>Cに対する割合
- 12) 糖抱合体と予想されるが、同定されていない。
- 13) 糖抱合体と予想されるが、同定されていない。
- 14) 糖抱合体と予想されるが、同定されていない。
- 15) \* : フェニル<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを2 mg/kgの割合で投与した胆管カニュレーションラットの胆汁中に存在した。
- 16) - : 標識部位から構造上存在しない。
- 17) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを播種後52日目の開花期のキュウリの葉に200 μg/葉の割合で処理し、21日後の処理<sup>14</sup>Cに対する割合(酵素加水分解の結果)は、0.4%であった。  
→処理後21日目のみに検出された。
- 18) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを播種後52日目の開花期のキュウリの葉に200 μg/葉の割合で処理し、21日後の処理<sup>14</sup>Cに対する割合(酵素加水分解の結果)は、0.7%であった。

- 19) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをキュウリの小さな実<sup>14</sup>Cに30 μg/果実の割合で処理し、3日後の処理<sup>14</sup>Cに対する割合(酸加水分解の結果)は、<0.4%であった。  
→処理後3日目のみを検出された。
- 20) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをトマトに3回散布(1回:60g/acre)し、7日後の総残留<sup>14</sup>Cに対する割合
- 21) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをトマトに3回散布(1回:60g/acre)し、7日後の総残留<sup>14</sup>Cに対する割合
- 22) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを蒸留水に添加し、5週間後の添加<sup>14</sup>Cに対する割合
- 23) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを河川水に添加し、5週間後の添加<sup>14</sup>Cに対する割合
- 24) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを蒸留水に添加し、5週間後の添加<sup>14</sup>Cに対する割合
- 25) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンを河川水に添加し、5週間後の添加<sup>14</sup>Cに対する割合
- 26) 抱合体も含む。
- 27) CO<sub>2</sub>などの揮発<sup>14</sup>Cも含む
- 28) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをかんきつ果樹に1回散布(225g a.i./ha)し、28日後の果実中の総残留<sup>14</sup>Cに対する割合
- 29) フェニル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをかんきつ果樹に1回散布(225g a.i./ha)し、28日後の葉群中の総残留<sup>14</sup>Cに対する割合
- 30) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをかんきつ果樹に1回散布(225g a.i./ha)し、28日後の果実中の総残留<sup>14</sup>Cに対する割合
- 31) ピリジル-<sup>14</sup>C 標識ピリプロキシフェンをかんきつ果樹に1回散布(225g a.i./ha)し、28日後の葉群中の総残留<sup>14</sup>Cに対する割合

注) ピリプロキシフェンおよび代謝分解物の化学構造および化学名

ピリプロキシフェン	: 4-Phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether
4'-OH-Pyr	:
2'-OH-Pyr	:
5''-OH-Pyr	:
5'', 4'-OH-Pyr	:
DPH-Pyr	:
4'-OH-POPA	:
POPA	:
4'-OH-POP	:
DPH-POPA	:
POP	:
PYPA	:
PYPAC	:
2-OH-PY	:





丸印は主要代謝経路を示す  
破線は推定代謝経路を示す  
\* : どの成分の抱合体かは同定されていない。

図 1. ビリプロキシフェンの代謝分解経路

[付 1] ピリプロキシフェンの開発年表

[付 2] ピリプロキシフェン毒性試験の実施年度一覧



