

IX. 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・試験方法等	試験機関 (報告年)	頁																							
M-15 (GLP) @	動物代謝試験 (血中動態)	ラット	標識ピロキロンを0.5 および50 mg/kgの用量で単 回強制経口投与	(、2011年 (修正 2012年))	m-11																							
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>検体は速やかに吸収され、血漿および血中の最高濃度となる時間 (Tmax) は投与後0.25～0.5時間であった。血漿では3通りの減衰パターンを示し、半減期は15～26時間であった。一方、血液では投与12時間以降、放射能は血球と結合することが示された。3通りの減衰パターンを示し、血中の半減期は28～46時間と長くなり、外挿により得られるAUC (濃度-時間曲線下面積) の割合が高くなった (血漿; 0.4～3.7%、血液; 17～32%)。雌における全身曝露 (CmaxあるいはAUC) は雄よりも高い値を示した。</p>																											
M-01	動物代謝試験 (吸 収、分布および排 泄)	ラット	標識ピロキロンを0.5 および25mg/kgの用量で単 回強制経口投与	(、1980年)	m-16																							
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>24時間以内に投与放射能の約95% が尿および糞から排泄され、主要な排泄経路は尿中であつた。0～144時間の累積の排泄率は以下の通りであつた。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">0.5mg/kg</th> <th colspan="2">25mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>69.52</td> <td>79.52</td> <td>77.08</td> <td>77.53</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>30.32</td> <td>19.54</td> <td>23.96</td> <td>22.71</td> </tr> <tr> <td>合 計</td> <td>99.84</td> <td>99.14</td> <td>101.04</td> <td>100.24</td> </tr> </tbody> </table> <p>144時間後の組織分布： ・ 0.5 mg/kg投与群では雌雄ともに0.01ppm以下 ・ 25 mg/kg投与群では最高値0.25ppm ・ 血中および組織中での蓄積性は認められない</p>						0.5mg/kg		25mg/kg		雄	雌	雄	雌	尿	69.52	79.52	77.08	77.53	糞	30.32	19.54	23.96	22.71	合 計	99.84	99.14	101.04
	0.5mg/kg		25mg/kg																									
	雄	雌	雄	雌																								
尿	69.52	79.52	77.08	77.53																								
糞	30.32	19.54	23.96	22.71																								
合 計	99.84	99.14	101.04	100.24																								
M-16 (GLP)	動物代謝試験 (吸収、分布および 排泄)	ラット	標識ピロキロンを0.5 および50 mg/kgの用量で単 回強制経口投与	(2013年)	m-18																							
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>投与放射能は速やかに排泄され、24時間後までに大部分が排泄された (82.2%～89% TAR)。主要排泄経路は尿中 (61.2%～71.3% TAR) であつたが、糞中にも19.3%～30.5%排泄された。組織内残留放射能は、雌では低用量、高用量ともに腎臓で高かつたが、最高で1.7% TARであつた。雄では、低用量では腎臓 (1.6% TAR) で、高用量では包皮腺 (0.1% TAR) で高かつた。</p>																											

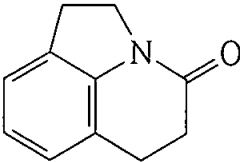
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験機関 (報告年)	頁
M-02	動物代謝試験 (代謝物同定および代謝経路の検討)	ラット	標識ピロキロンを 24.5 mg/kgの用量で単回強制 経口投与	(1982年)	m-28
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>尿中において、未変化の親化合物は検出されなかった。代謝物として 確認された。</p> <p>糞中では、未変化の親化合物の割合は、投与放射能の 0.2%であった。抽出性放射能の割合は、 投与放射能の 8%であった。</p>				
M-03	動物代謝試験 (代謝物同定および代謝経路の検討)	ラット	標識ピロキロンを 24.5 mg/kgの用量で単回強制 経口投与	(1985年)	m-31
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>・動物代謝試験 (資料No.M-02) で得られた尿試料をさらに分析して代謝物 が確認された。</p>				
M-17 (GLP)	動物代謝試験 (代謝物同定)	ラット	標識ピロキロンを0.5お よび50 mg/kgの用量で単回 強制経口投与	(2013年)	m-34
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>資料No.M-16から得た試料を用いて同定を行った結果、 が、認められた。親化合物[A]は極微量 (0.07~0.09% TAR) であった。尿および糞中の代謝物プロファイルは、投与量または性別に関係なく類 似していた。</p>				
M-04	植物代謝試験	水 稲 および 水田土壌	標識ピロキロンを 160 mg a.i. 相当量を育苗箱 (播種28日後の2~3葉期の水 稲) に処理	(1982年)	m-44
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>・収穫時の玄米、稲わらに認められた主要代謝物は であった。</p> <p>・収穫時の土壌には主として未変化の親化合物が認められた。</p>				

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験機関（報告年）	頁
M-18 (GLP)	植物代謝試験	水 稲	標識ピロキロンを 1.2 kg a.i./ha および2.0 kg a.i./ha × 2回相当量を処理 (BBCH: 13、28-31、34-39)	(2013年 (修正 2014年))	m-53
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>親化合物[A]および代謝物 は玄米を除く各試料（籾殻、稲わら、干し草、青刈り）で検出され、親化合物は収穫時の籾で0.3%TRR、稲わらで8.6%TRR検出された。代謝物同定の結果、収穫時の玄米では 代謝物 であった。いずれの試料からも は認められなかった。代謝経路は以前に行われた水稲を用いた代謝試験結果（資料No.M-04）とほぼ一致した。</p>				
M-05 (GLP)	土壌中動態試験 (好氣的湛水条件)	砂壤土	標識ピロキロン1.93 mg/kg 相当を湛水状態の土 壌に処理し、25 °Cでインキ ュベーション	(2004)	m-68
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>水相における半減期：1.1日 土壌相における半減期：819日 全試験系における半減期：664日</p> <p>水相では、分解が速く代謝物は、ほとんど検出されなかった。 土壌相では、試験終了時に処理放射能の80%以上が未分解のピロキロン [A] であった。 代謝物として が認められたが、処理放射能の であった。 その他に微量の が確認された。</p>				
M-06 (GLP)	土壌中動態試験 (好氣的条件)	微砂質壤土	標識ピロキロン 2.7 mg/kgを土壌に処理 し、25 °Cでインキュベ ーション	(2006年)	m-71
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>半減期：25.4日 代謝物として が最大で処理放射能の %検出され た。 個の 代謝物画分が認められたが、いずれも処理放射能の であった。</p>				
M-07	土壌中動態試験 (嫌氣的条件) [省略]	好氣的条件下の土壌代謝試験（資料 No.M-05）において、ピロキロン の半減期が、100 日未満であったことから、12 農産第 8147 号の別表 「土壌中動態に関する試験成績」の (3) ② に基づいて試験を省略し た。			m-76

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験機関（報告年）	頁
M-08	水中動態試験 (加水分解 動態試験)	緩衝液 (pH 1、5、7、 9および13)	ピロキロンを0.1mg/Lの濃度で、各 pHの緩衝液に加え、30、50および 70 °Cでインキュベーション	(1976年)	m-77
	[試験結果の概要] 28日間のインキュベーションで、pH1～9 において 30、50および70 °Cのいずれの条件でも加水分解しない。pH13 では分解が認められ、20°Cでは半減期127日に相当する（アレニウスパラメーター算出値）。				
M-09 (PC-13) (GLP)	水中動態試験 (加水分解 動態試験)	緩衝液 (pH4、7 および 9)	標識ピロキロンを5ppmの濃 度で各緩衝液に加え、50 °C、7日 間インキュベーション	(1998年)	m-79
	[試験結果の概要] いずれの条件においても分解は認められなかった。				
M-10 (PC-14)	水中動態試験 (光分解動態試験)	蒸留水 自然水	ピロキシロンの1mg/L溶液にキセノ ンランプで25 °C、7日間照射 (53W/m ² 、300～400nm)し、168時間 後まで経時的に濃度を分析	(1994)	m-81
	[試験結果の概要] 推定半減期 (25 °C) 滅菌蒸留水 照射区 280 時間 自然水 照射区 51時間				
PC-17 (M-11) (GLP)	水中動態試験 (光分解動態試験)	滅菌緩衝液 (pH7.1)	標識ピロキロンを2.29mg/Lの 濃度で緩衝液に加え、キセノンラン プで25 °C 15日間連続照射(51.9 W/m ² 、300～400 nm)し、15日後ま で経時的に濃度を分析	(2004年)	m-83
	[試験結果の概要] 半減期：69.4日（東京における春季自然太陽光相当） ピロキロンは、滅菌緩衝水溶液中で光分解し、多数の代謝物画分が生成したが、 であった。試験終了時に が認められ た。				

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験機関（報告年）	頁
M-12 (PC-18) (GLP)	水中動態試験 (光分解動態試験)	滅菌自然水	標識ピロキロンを2.28mg/Lの濃度で、キセノンランプで25℃、15日間連続照射（照度：51.9 W/m ² 、300～400nm）し、15日後まで経時的に濃度を分析	(2004年)	m-86
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>半減期：58日（東京における春季自然太陽光相当） ピロキロンは、滅菌自然水中で光分解し、代謝物画分が生成したが、いずれも処理放射能のであった。試験終了時にが認められた。</p>				
M-13 (PC-12)	土壌吸着性試験	水田土壌	・植調古川試験地：軽埴土 ・新潟第一試験地：軽埴土 ・日植防高知試験農場：軽埴土 ・日植防宮崎試験農場：砂壤土	(1990年)	m-89
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>吸着平衡定数(K_F^{ads}) = 11.06、10.79、2.44、2.33 有機炭素吸着係数($K_F^{ads_{oc}}$) = 328、877、202、156</p>				
M-14 (PC-19)	生物濃縮性試験 [省略]	LogPowが3.5未満であることから、12農産第8147号の別表「有効成分の性状、安定性、分解性等に関する試験成績」の④に基づいて試験を省略した。			m-91

<代謝分解物の名称および構造式一覧表>

抄録中の記号	名称	由来	別名 (コード名)	化学名	構造式
A	親化合物	—	ピロキロン (CGA 49104)	1,2,5,6-テトラヒドロピ ロロ[3,2,1-ij]キノリン -4-オン	

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

抄録中の記号	名称	由来	別名 (コード名)	化学名	構造式

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

抄録中の記号	名称	由来	別名 (コード名)	化学名	構造式

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

抄録中の記号	名称	由来	別名 (コード名)	化学名	構造式

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

抄録中の記号	名称	由来	別名 (コード名)	化学名	構造式

1. 動物代謝に関する試験

(1) ラットにおける代謝試験（血中濃度推移）

（資料 No.M-15）

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年（修正 2012 年）

試験目的：以前に行われたラットにおける代謝試験（吸収、分布および排泄、資料 No.M-01）の結果から、ピロキロンの主要排泄経路は尿中であり、体内にかなりの割合で吸収されることが予想される一方、以前の資料から血中動態を推定するデータが不十分であった。従って、Cmax、Tmax、半減期等の血中動態に関するパラメーターを推定するために本試験を実施した。

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名

標識ピロキロン

標識位置の設定根拠：

供試動物：SD 系ラット、各投与群 雌雄 3 匹 約 2 ヶ月齢

体重（投与時）：雄 218～271 g 雌 211～240 g

方法：

投与方法； 標識ピロキロンをエタノール／水（1：9）に溶解させて投与液を調製し、ラットに単回強制経口投与した。投与量は 0.5 mg/kg（低用量）および 50 mg/kg（高用量）とし、投与液中の供試標識化合物の比放射能はそれぞれの投与群について、6.78 MBq/mg および 0.09 MBq/mg とした。

各投与群における投与方法、投与量、動物数、および試料採取時点を表 1 に示す。

表 1 各投与群における投与方法、投与量、動物数および試料採取時点

投与群	投与方法	投与量	動物数	試料採取時点*
		mg/kg		
A	経口	0.5 (低用量)	雄 3 匹、雌 3 匹	投与後 0.25、1.5、8、30 時間
B	経口	0.5 (低用量)	雄 3 匹、雌 3 匹	投与後 0.5、2、12、36 時間
C	経口	0.5 (低用量)	雄 3 匹、雌 3 匹	投与後 1、4、24、48 時間
D	経口	50 (高用量)	雄 3 匹、雌 3 匹	投与後 0.25、1.5、8、36 時間
E	経口	50 (高用量)	雄 3 匹、雌 3 匹	投与後 0.5、2、12、48 時間
F	経口	50 (高用量)	雄 3 匹、雌 3 匹	投与後 1、4、24、72 時間

*：予備試験を別途実施し、試料採取時点を決した。

試料の採取； 標識ピロキロンをラットに投与後、表 1 に示す試料採取時点で、尾静脈から血液を採取した。最終試料採取時点ではイソフルレンを用いて深麻酔し、心穿刺による血液の採取も実施した。血液試料の一部を遠心分離して血漿を得た。

分析方法；血漿中の放射能は、LSC により測定し、血液は燃焼後の LSC により放射能を測定した。薬物動態パラメーターは WinNonlin (Version 4.1 以上) を用いたノンコンパートメント解析により求めた。

結 果： 標識ピロキロンをラットに投与した場合の血漿および血中の放射能濃度推移およびその薬物動態パラメーターを、低用量群および高用量群について、それぞれ図 1 および図 2、表 2 および表 3 に示す。

いずれの投与群においても放射能は血漿および血液中に急速に吸収され、ほとんどの場合、最初の試料採取時点である投与 0.25 時間後に最高濃度 (Cmax) を示した。50 mg/kg 投与群の雌ラットの血漿および血液のみ、Cmax が 0.5 時間であった。いずれの投与群においても Cmax となった後は、明確な 3 つのフェーズを示しながら減少した。

初期の血漿および血中濃度の推移は同様で、血液/血漿比は 0.7~0.9 であった。血液の最終フェーズにおける半減期 ($t_{1/2}$) が長くなり (28~46 時間)、外挿により得られる AUC (濃度-時間曲線下の面積) の割合が高くなった (血漿；0.4~3.7%、血液；17~32%)。

投与量の 0.5 mg/kg から 50 mg/kg の 100 倍の増加に対して、AUC の増加は雄および雌ラットにおいて、それぞれ 140~154 倍および 171~181 倍であった。しかし、最初の試料採取時点が Cmax であるため、AUC の合計の推定量に影響を与えた可能性がある。従って、AUC の比較は不正確の可能性があると考えられた。

図1. 血漿中濃度の推移

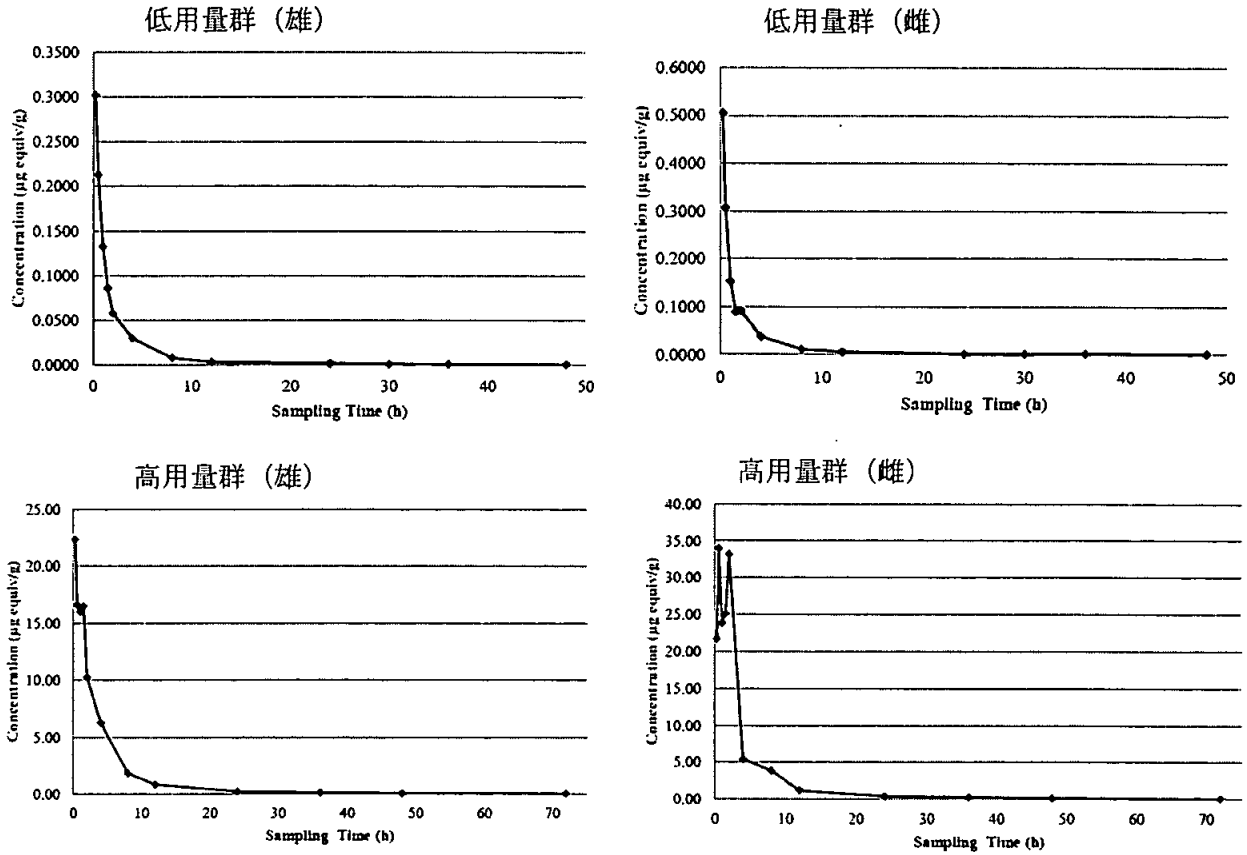


図2. 血中濃度の推移

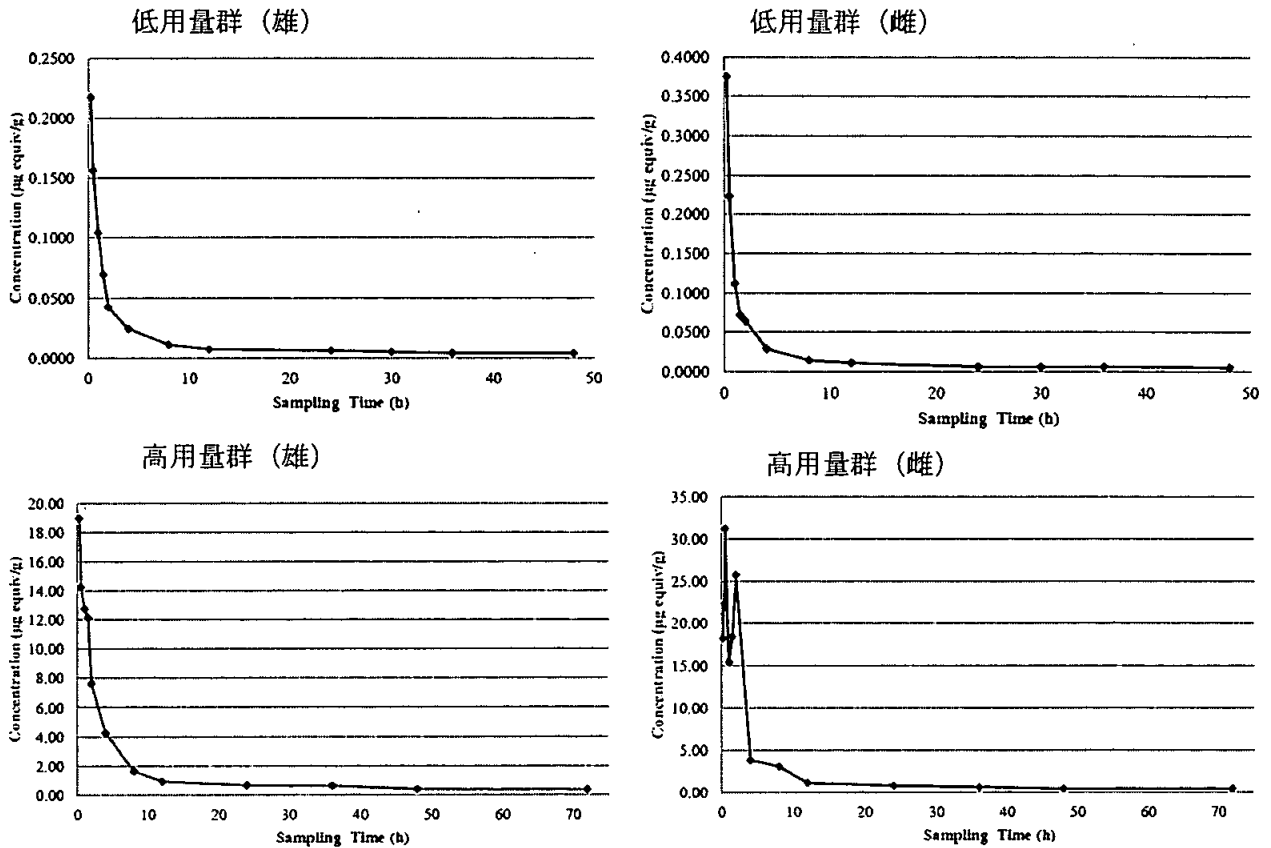


表2 標識ピロキロンを0.5 mg/kgで単回経口投与したラットにおける血漿および血液中の放射能濃度推移、および薬物動態パラメーター

投与後時間 (時間)	放射能濃度 (μg ピロキロン換算/g)			
	血漿		血液	
	雄	雌	雄	雌
0.25	0.3017	0.5048	0.2174	0.3751
0.5	0.2130	0.3070	0.1564	0.2231
1	0.1324	0.1530	0.1044	0.1115
1.5	0.0856	0.0893	0.0695	0.0713
2	0.0580	0.0915	0.0424	0.0643
4	0.0299	0.0375	0.0243	0.0287
8	0.0081	0.0113	0.0112	0.0143
12	0.0035	0.0059	0.0073	0.0109
24	0.0019	0.0012	0.006	0.006
30	0.0011	0.0010	0.005	0.006
36	0.0009	0.0013	0.004	0.006
48	0.0009	0.0009	0.004	0.005
パラメーター				
Cmax (μg 換算/g)	0.3017	0.5048	0.2174	0.3751
Tmax (時間)	0.25	0.25	0.25	0.25
フェーズ1 - t _{1/2} (時間)	0.8	0.5	0.8	0.5
フェーズ2 - t _{1/2} (時間)	2.5	2.5	4.0	3.8
フェーズ3 - t _{1/2} (時間)	17	15	46	32
AUC _i (μg 換算・時間/g)	0.5	0.7	0.6	0.7
AUC _{inf} (μg 換算・時間/g)	0.5	0.7	0.8	1.0
%AUC _{extrap}	2.1	0.4	32	30

データは3匹の平均値

Cmax: 最高血漿あるいは血中濃度

Tmax: 投与から最高血漿あるいは血中濃度に達するまでの時間

t_{1/2}: 半減期

AUC_i: 投与から最終測定時点までの血漿あるいは血中濃度-時間曲線下の面積

AUC_{inf}: 投与から無限大時間までの血漿あるいは血中濃度-時間曲線下の面積

%AUC_{extrap}: (AUC_{inf}-AUC_i) / AUC_{inf} × 100 より計算。

表3 標識ピロキロンを 50 mg/kg で単回経口投与したラットにおける血漿および血液中の放射能濃度推移、および薬物動態パラメーター

投与後時間 (時間)	放射能濃度 (µg ピロキロン換算/g)			
	血漿		血液	
	雄	雌	雄	雌
0.25	22.32	21.70	18.94	18.20
0.5	16.57	33.96	14.26	31.17
1	16.00	23.84	12.76	15.37
1.5	16.45	25.12	12.14	18.46
2	10.25	33.17	7.62	25.74
4	6.27	5.40	4.24	3.81
8	1.82	3.85	1.63	3.07
12	0.84	1.18	0.93	1.10
24	0.24	0.40	0.65	0.79
36	0.13	0.29	0.62	0.63
48	0.08	0.17	0.39	0.43
72	0.06	0.09	0.36	
パラメーター				
Cmax (µg 換算/g)	22.32	33.96	18.94	31.17
Tmax (時間)	0.25	0.5	0.25	0.5
フェーズ 1 - t _{1/2} (時間)	2.2	1.4	1.8	1.3
フェーズ 2 - t _{1/2} (時間)	5.6	5.2	3.6	4.5
フェーズ 3 - t _{1/2} (時間)	26	23	32	28
AUC _i (µg 換算・時間/g)	77	127	84	120
AUC _{inf} (µg 換算・時間/g)	80	130	104	145
%AUC _{extrap}	3.7	2.3	20	17

データは3匹の平均値

Cmax : 最高血漿あるいは血中濃度

Tmax : 投与から最高血漿あるいは血中濃度に達するまでの時間

t_{1/2} : 半減期

AUC_i : 投与から最終測定時点までの血漿あるいは血中濃度-時間曲線下の面積

AUC_{inf} : 投与から無限大時間までの血漿あるいは血中濃度-時間曲線下の面積

%AUC_{extrap} : (AUC_{inf} - AUC_i) / AUC_{inf} × 100 より計算。

(2) ラットにおける代謝試験 (吸収、分布および排泄)

(資料 No.M-01)

試験機関:

報告書作成年: 1980 年

供試標識化合物: 以下に示す。

供試化合物名	標識ピロキロン
--------	---------

標識位置の設定根拠:

供試動物: TifRAIf系ラット、各群雌雄4匹、体重 雄 190~197g 雌 168~178g

試験方法: 供試標識化合物をエタノール/水 (1:9) に溶解させて、胃カテーテルを用いてラットに単回強制経口投与した。投与量は約 0.5 mg/kg および約 25 mg/kg とした。投与後のラットを代謝ケージに収容し、尿、糞および呼気を 24 時間毎に 144 時間後まで採取し、それぞれ分析に供した。投与 144 時間後にラットを屠殺し、主要な臓器または組織を採取し、残留放射能を測定した。

結果: 表 1 に糞および尿中への放射能の排泄率を示す。

いずれの投与群においても、投与 24 時間内に投与放射能の約 75% が尿中、約 20% が糞中に排泄され、144 時間以内には糞尿合わせて 99% 以上が排泄された。呼気中では放射能が殆ど検出されなかった。投与 144 時間後の放射能の回収率は平均で 100.4% であった。

投与量および性別の違いによる排泄パターンの差は認められなかった。

投与 144 時間後に屠殺したラットの主要組織中の残留放射能濃度の測定結果を表 2 に示す。

標識ピロキロンの動物体内における排泄は極めて早く、投与 144 時間後の血液、各臓器および組織中の残留放射能は 0.5 mg/kg 投与群では、検出限界以下もしくは、0.001~0.007ppm の範囲にあり、25 mg/kg 投与群では、0.008~0.230ppm の範囲にあった。

以上の結果から、本剤は腸管で速やかに吸収され、効率的に排泄されると推察された。

表 1. 投与放射能の糞および尿中への排泄率 (投与放射能に対する割合%)

投与量		25 mg/kg		0.5 mg/kg	
性別 試料、採取時期		雄	雌	雄	雌
糞	0~24hr	22.69	17.86	28.03	13.53
	24~48 hr	0.93	3.90	1.83	4.48
	48~72 hr	0.21	0.69	0.28	1.22
	72~144 hr	0.12	0.27	0.20	0.39
	累積排泄率	23.96	22.71	30.32	19.62
尿	0~24hr	76.35	76.69	69.03	78.69
	24~48 hr	0.48	0.47	0.33	0.46
	48~72 hr	0.12	0.18	0.07	0.22
	72~144 hr	0.13	0.19	0.11	0.17
	累積排泄率	77.08	77.53	69.52	79.52
呼気	0~24hr	0.04	0.04	0.03	0.03
	24~48 hr	0.00	0.00	0.00	0.00
	48~72 hr	0.00	0.00	0.00	0.00
	72~144 hr	0.00	0.00	0.00	0.00
	累積排泄率	0.04	0.04	0.04	0.03
総排泄率		101.08	100.28	99.88	99.15
組織内分布		0.15	0.14	0.24	0.19
ケージ洗浄液		0.05	0.18	0.13	0.11
総回収率		101.26	100.58	100.26	99.44

各数値は 2 動物の平均値

表 2. 投与 144 時間後における主な臓器または組織中の残留放射能濃度 (ppm)

投与量		25mg/kg		0.5mg/kg	
性別 組織・臓器		雄	雌	雄	雌
脾臓		0.055	0.076	0.002	0.002
肝臓		0.183	0.171	0.007	0.005
脂肪		0.009	0.008	<0.0005	<0.0005
腎臓		0.077	0.103	0.002	0.002
筋肉		0.017	0.018	0.001	0.001
血液		0.156	0.230	0.006	0.006
脳		0.014	0.013	<0.0008	<0.0008
心臓		0.055	0.081	0.002	0.002
肺		0.071	0.105	0.003	0.003
精巣		0.012	-	0.001	-
卵巣		-	0.024	-	0.005*
カーカス		0.026	0.033	0.001	0.001

各数値 2 動物の平均値 (* : 1 動物のみ)

(3) ラットにおける代謝試験（組織内分布、消失および排泄）

(資料 No.M-16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

試験目的：以前に実施されたラットにおける代謝試験（吸収、分布および排泄、資料 No.M-01）において、投与 144 時間後における臓器または組織中の残留放射能濃度しか測定されておらず、この時点では既に 99%以上の放射能が排泄されていることから、本剤の組織内分布を正確に推定できない可能性が考えられた。従って、本試験では、投与 0.5~96 時間後以内の組織中残留放射能濃度を測定することを目的とした。

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名	標識ピロキロン
--------	---------

標識位置の設定根拠：

供試動物：SD 系ラット、各群雌雄 24 匹、雄 8~9 週齢、雌 10~12 週齢

体重：雄 244~289 g 雌 209~249 g

方法：

投与方法； 標識ピロキロンおよび非標識ピロキロンをエタノール/水（1：9）に溶解させて、ラットに単回強制経口投与した。投与量は 0.5 mg/kg（低用量）および 50 mg/kg（高用量）とし、投与液中の供試標識化合物の比放射能はそれぞれの投与群について、7.82~7.98 MBq/mg および 0.10~0.11 MBq/mg とした。

各試験群における投与方法、投与量、動物数、および試料採取時点を表 1 に示す。

表 1 各試験群における投与方法、投与量、動物数および試料採取時点

試験群	投与方法	投与量	動物数	試料および採取時点*
		mg/kg		
A	経口	0.5 (低用量群)	雄 24 匹 雌 24 匹	組織**および血液； 投与後 0.5、6、12、24、48、96 時間 尿； 投与後 0～6、6～12、12～24、24～48、 48～72 および 72～96 時間 糞； 投与後 0～24、24～48、48～72 および 72～96 時間 ケージ洗浄液； 投与後 96 時間
B	経口	50 (高用量群)	雄 24 匹 雌 24 匹	組織**および血液； 投与後 0.5、6、12、24、48、96 時間 尿； 投与後 0～6、6～12、12～24、24～48、 48～72 および 72～96 時間 糞； 投与後 0～24、24～48、48～72 および 72～96 時間 ケージ洗浄液； 投与後 96 時間

* 先に実施した定量的全身オートラジオグラフィ（QWBA）試験により、採取する組織および試料採取時点を決定した。

** 採取した組織

副腎、腎臓、脾臓、骨（脛骨、腓骨）、肝臓、精巣（雄）、脳、肺、胸腺、脂肪（腎臓）、筋肉、甲状腺、消化管、卵巣（雌）、子宮（雌）、消化管内容物、膵臓、心臓、包皮腺（雄）

試料の採取； 標識ピロキロンをラットに投与後、表 1 に示す試料採取時点でイソフルレンを用いて、麻酔下で放血により屠殺し、血液および表 1 に示す組織を採取した。採取した血液は、一部を遠心分離して血漿を得た。尿および糞は表 1 に示す試料採取間隔で採取した。最終試料採取時点（投与後 96 時間）のラットは、屠殺後尿および糞を採取し、続いて代謝ケージを水およびメタノールで洗浄し、洗浄液を回収した。

分析方法；各試料の調製および放射能の分析方法を表 2 に示す。

表 2 各試料の調製および分析方法

試料	調製および分析方法
尿、ケージ洗浄液および血漿	
糞	
血液	
脾臓	
骨	
肝臓	
小さい組織 (副腎、卵巣、包皮腺、甲状腺)	
組織 (脳、脂肪 (腎臓)、心臓、腎臓、肺、筋肉、膵臓、精巣、胸腺、子宮)	
消化管	
消化管内容物	
残屍体	

組織内の放射能の消失半減期は、WinNonlin (Version 4.1) を用いたノンコンパートメント解析により求めた。

結果： 標識ピロキロンをラットに投与した後の、放射能の排泄率を表 3 に示す。排泄プロファイルに性差はなかった。0.5 mg/kg 用量で投与したラットにおける主要排泄経路は尿であり、投与後 96 時間までに雄および雌において、それぞれ 67.5% TAR (投与量に対する割合) および 65.2% TAR が尿中に排泄された。糞中に排泄された放射能は雄および雌で、それぞれ 25.2% TAR および 20.8% TAR であった。投与した放射能の大部分が投与後 24 時間までに尿および糞中に排泄された (雄および雌で、それぞれ 89.0% TAR および 82.2% TAR)。

50 mg/kg の用量で投与したラットにおける主要排泄経路も尿であり、投与後 96 時間までに雄および雌において、それぞれ 61.2% TAR および 71.3% TAR が尿中に排泄された。糞中に排泄された放射能は雄および雌で、それぞれ 30.5% TAR および 19.3% TAR であった。この投与量でも、投与した放射能の大部分が投与後 24 時間までに尿および糞中に排泄された (雄および雌で、それぞれ 85.6% TAR および 85.8% TAR)。

いずれの投与群においても残屍体あるいは消化管内容物に放射能は 0.42% TAR 以下であり、排泄が投与後 96 時間で完了することが示された。また、投与後 96 時間における放射能の回収率は、90.7~93.9% であった。

表3 標識ピロキロンを単回経口投与したラットにおける放射能の排泄率
(投与量に対する割合 (%TAR) で表記)

投与後時間	0.5 mg/kg 投与群		50 mg/kg 投与群	
	雄	雌	雄	雌
尿	-	-	-	-
0~6	46.50	42.08	27.71	40.80
6~12	16.24	17.58	24.69	22.08
12~24	3.39	3.16	5.43	5.97
24~48	1.01	1.41	1.93	1.61
48~72	0.20	0.48	0.77	0.52
72~96	0.20	0.48	0.63	0.28
0~96 尿小計	67.52	65.19	61.15	71.26
糞	-	-	-	-
0~24	22.85	19.34	27.72	16.96
24~48	1.99	0.87	1.97	1.90
48~72	0.22	0.26	0.36	0.22
72~96	0.14	0.29	0.45	0.17
0~96 糞小計	25.19	20.75	30.50	19.25
ケージ洗浄液	-	-	-	-
96	0.52	4.24	1.86	1.01
排泄物合計	93.22	90.18	93.50	91.52
組織	0.08	0.07	0.07	0.07
消化管内容物	0.04	0.05	0.01	0.02
残屍体	0.22	0.41	0.32	0.42
総計	93.56	90.70	93.90	92.03

データは4匹の平均値
妊

標識ピロキロンをラットに投与した後の組織からの放射能の消失をそれぞれ表4~5に示す。また、標識ピロキロンをラットに投与した後の組織からの放射能の消失半減期を表6~7に示す。

標識ピロキロンをラットに投与後、放射能は全身に広く分布し、組織分布に性差はなかった。投与後、血液、血漿および組織濃度は急激に増加し、最初の試料採取時点である投与後0.5時間に最高濃度となった。雄ラットにおいて、放射能の最高濃度は0.5 mg/kg 投与群では腎臓の0.9463 µg 換算/gであり、50 mg/kg 投与群では包皮腺の149.6 µg 換算/gであった。雌においては、放射能の最高濃度は0.5および50 mg/kg 投与群とも腎臓で、それぞれ1.204および64.31 µg 換算/gであった。

放射能の最高濃度に達した後の血液、血漿および組織中の濃度は投与後24時間で減少し、半減期が約2~3時間であった。その後の見かけの終末相における半減期は21~290時間とばらつきがあるが、これは投与後48時間以降の放射エネルギーが少量であるからだと考えられた。

包皮腺（雄）のみが、最終試料採取時点で血液よりも多い残留量（0.5 mg/kg 投与群で 0.0334 μg 換算/g、50 mg/kg 投与群で 8.83 μg 換算/g）を示した組織であり、終末相の半減期は 0.5 および 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 25 および 36 時間であった。この最終試料採取時点において、包皮腺以外のすべての組織は血中より低い濃度であった（血中濃度：0.5 mg/kg 投与群；雄および雌でそれぞれ、0.0045 および 0.0055 μg 換算/g、50 mg/kg 投与群；雄および雌でそれぞれ、0.36 および 0.41 μg 換算/g）。

表 4-1 標識ピロキロンを用量 0.5 mg/kg で単回経口投与した雄ラットにおける組織からの放射能の消失 (濃度 μg ピロキロン換算/g 組織、n=4)

組織	雄					
	0.5 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間
全血	0.1933	0.0205	0.0077	0.0056	0.0044	0.0045
血漿	0.2741	0.0227	0.0047	0.0015	0.0007	0.0006
副腎	0.1631	0.0097	0.0033	0.0089	0.0000	0.0000
骨	0.0674	0.0074	0.0036	0.0016	0.0007	0.0010
脳	0.06944	0.00422	0.00099	0.00041	0.00025	0.00036
残屍体	0.02798	0.00509	0.00179	0.00081	0.00055	0.00026
消化管	2.5213	1.0520	0.0741	0.0051	0.0030	0.0018
消化管内容物	2.3339	1.4910	0.1018	0.0069	0.0033	0.0013
心臓	0.11713	0.00876	0.00256	0.00199	0.00167	0.00104
腎臓	0.94627	0.07002	0.01303	0.00352	0.00226	0.00189
肝臓	0.4613	0.0490	0.0134	0.0058	0.0041	0.0028
肺	0.15132	0.01454	0.00456	0.00315	0.00233	0.00134
筋肉	0.11740	0.00647	0.00198	0.00115	0.00039	0.00036
膵臓	0.21891	0.01272	0.00327	0.00243	0.00092	0.00101
脾臓	0.1284	0.0100	0.0034	0.0023	0.0015	0.001
精巣	0.10375	0.01111	0.00298	0.00076	0.00036	0.00032
胸腺	0.12744	0.00809	0.00235	0.00153	0.00092	0.0013
甲状腺	0.1459	0.0153	0.0111	0.0073	0.0046	0.004
腎脂肪	0.09568	0.00411	0.00148	0.00053	0.00009	0.00024
包皮腺	0.5115	0.1557	0.2622	0.2548	0.1075	0.0334

表 4-2 投与量に対する割合 (%TAR)

組織	雄					
	0.5 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間
全血	1.9	0.2	0.1	0.1	<0.1	<0.1
副腎	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
骨	0.7	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脳	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
残屍体	25	3.7	1.5	0.7	0.4	0.2
消化管	20	7.4	0.6	<0.1	<0.1	<0.1
消化管内容物	17	15	1.8	0.1	0.1	<0.1
心臓	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
腎臓	1.6	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
肝臓	2.8	0.3	0.1	0.1	<0.1	<0.1
肺	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
筋肉	11	0.5	0.2	0.1	<0.1	<0.1
膵臓	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
精巣	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
胸腺	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
甲状腺	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
腎脂肪	1.4	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
包皮腺	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

表 4-3 標識ピロキロンを用量0.5 mg/kgで単回経口投与した雌ラットにおける組織からの放射能の消失 (濃度 μg ピロキロン換算/g 組織、n=4)

組織	雌					
	0.5 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間
全血	0.3057	0.0239	0.0090	0.0064	0.0046	0.0055
血漿	0.4593	0.0289	0.0054	0.0015	0.0009	0.0005
副腎	0.2839	0.0118	0.0034	0.0014	0.0009	0.0007
骨	0.1062	0.0115	0.0022	0.0016	0.0008	0.0005
脳	0.09342	0.00496	0.00098	0.00047	0.00047	0.00040
残屍体	0.02918	0.00320	0.00168	0.00127	0.00085	0.00040
消化管	2.2938	0.7510	0.0698	0.0135	0.0054	0.0022
消化管内容物	2.2124	1.4887	0.1960	0.0248	0.0116	0.0023
心臓	0.17897	0.00979	0.00292	0.00171	0.00158	0.00142
腎臓	1.20379	0.07809	0.01254	0.00561	0.00419	0.00303
肝臓	0.3735	0.0356	0.0132	0.0056	0.0042	0.0025
肺	0.21405	0.01609	0.00596	0.00365	0.00211	0.00270
筋肉	0.15238	0.00834	0.00155	0.00088	0.00040	0.00030
卵巣	0.2491	0.0246	0.0041	0.0013	0.0010	0.0005
膵臓	0.20902	0.01079	0.00454	0.00270	0.00387	0.00124
脾臓	0.1840	0.0121	0.0039	0.0028	0.0022	0.0021
胸腺	0.17828	0.01153	0.00304	0.00227	0.00159	0.00105
甲状腺	0.2012	0.017	0.0036	0.008	0.0018	0.0018
子宮	0.25807	0.01687	0.00287	0.00166	0.00212	0.00106
腎脂肪	0.12145	0.01984	0.00129	0.00045	0.00025	0.00022

表 4-4 投与量に対する割合 (%TAR)

組織	雌					
	0.5 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間
全血	3.0	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
副腎	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
骨	1.2	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脳	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
残屍体	28	3.0	1.7	1.2	0.8	0.4
消化管	15	5.7	0.6	0.1	<0.1	<0.1
消化管内容物	9.4	11	2.3	0.3	0.2	<0.1
心臓	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
腎臓	1.7	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
肝臓	2.0	0.2	0.1	0.1	<0.1	<0.1
肺	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
筋肉	14	0.8	0.2	0.1	<0.1	<0.1
卵巣	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
膵臓	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
胸腺	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
甲状腺	<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
腎脂肪	1.7	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

表 5-1 標識ピロキロンを用量 50 mg/kg で単回経口投与した雄ラットにおける組織からの放射能の消失 (濃度 μg ピロキロン換算/g 組織、n=4)

組織	雄					
	0.5 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間
全血	24.27	3.08	0.96	0.43	0.39	0.36
血漿	29.03	3.96	0.93	0.13	0.08	0.04
副腎	79.66	2.52	0.62	0.20	0.17	0.25
骨	13.84	1.14	0.36	0.11	0.04	0.02
脳	20.812	0.654	0.130	0.024	0.019	0.016
残屍体	3.856	0.591	0.377	0.088	0.087	0.035
消化管	227.29	114.58	17.72	1.25	0.48	0.13
消化管内容物	335.11	149.45	25.53	2.81	0.92	0.16
心臓	20.575	1.532	0.372	0.140	0.098	0.078
腎臓	65.710	11.307	4.483	0.294	0.225	0.112
肝臓	52.25	7.01	2.28	0.53	0.49	0.23
肺	23.592	2.287	0.727	0.268	0.211	0.198
筋肉	20.178	1.545	0.310	0.042	0.042	0.026
膵臓	40.877	2.307	0.487	0.126	0.079	0.072
脾臓	29.38	1.83	0.46	0.31	0.22	0.12
精巣	17.139	1.967	0.479	0.069	0.027	0.019
胸腺	17.282	1.502	0.375	0.105	0.075	0.093
甲状腺	23.66	2.54	0.79	0.32	0.34	0.33
腎脂肪	52.507	1.313	0.796	0.085	0.052	0.046
包皮腺	149.60	122.08	66.96	44.56	8.88	8.83

表 5-2 投与量に対する割合 (%TAR)

組織	雄					
	0.5 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間
全血	2.4	0.3	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
副腎	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
骨	1.5	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脳	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
残屍体	32	4.9	3.2	0.7	0.7	0.3
消化管	19	8.0	1.6	0.1	<0.1	<0.1
消化管内容物	19	25	4.6	0.5	0.1	<0.1
心臓	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
腎臓	1.0	0.2	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
肝臓	3.3	0.5	0.2	0.1	0.1	<0.1
肺	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
筋肉	18	1.4	0.3	<0.1	<0.1	<0.1
膵臓	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脾臓	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
精巣	0.4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
胸腺	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
甲状腺	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
腎脂肪	7.4	0.2	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
包皮腺	0.1	0.2	0.1	0.1	<0.1	<0.1

表 5-3 標識ピロキロンを用量 50 mg/kg で単回経口投与した雌ラットにおける組織からの放射能の消失 (濃度 μg ピロキロン換算/g 組織、n=4)

組織	雌					
	0.5 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間
全血	30.18	5.26	1.41	0.71	0.42	0.41
血漿	33.68	7.69	1.46	0.39	0.09	0.04
副腎	58.812	4.114	1.045	0.284	0.226	0.17
骨	10.03	1.16	0.45	0.20	0.14	0.02
脳	27.080	0.884	0.209	0.046	0.022	0.021
残屍体	3.697	0.581	0.313	0.154	0.106	0.044
消化管	306.64	98.95	16.75	4.95	0.51	0.12
消化管内容物	210.10	272.82	69.93	13.07	1.53	0.20
心臓	26.823	2.392	0.590	0.196	0.117	0.144
腎臓	64.307	16.949	3.513	0.862	0.290	0.220
肝臓	48.79	6.57	1.80	0.90	0.43	0.21
肺	29.720	3.655	1.066	0.415	0.240	0.205
筋肉	23.184	1.514	0.587	0.090	0.034	0.037
卵巣	46.038	3.593	0.856	0.295	0.112	0.135
膵臓	60.880	3.148	0.886	0.184	0.092	0.059
脾臓	34.54	2.86	0.96	0.38	0.22	0.15
胸腺	24.542	2.259	0.661	0.231	0.132	0.116
甲状腺	25.55	3.52	1.14	0.50	0.35	0.35
子宮	40.506	3.590	0.935	0.289	0.127	0.079
腎脂肪	63.316	1.242	0.527	0.115	0.053	0.031

表 5-4 投与量に対する割合 (%TAR)

組織	雌					
	0.5 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間
全血	3.0	0.5	0.2	0.1	<0.1	<0.1
副腎	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
骨	1.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脳	0.4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
残屍体	36	5.1	3.0	1.4	0.9	0.4
消化管	23	7.3	1.4	0.3	<0.1	<0.1
消化管内容物	10	25	10	1.2	0.2	<0.1
心臓	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
腎臓	0.9	0.2	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
肝臓	2.6	0.4	0.1	0.1	<0.1	<0.1
肺	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
筋肉	21	1.4	0.5	0.1	<0.1	<0.1
卵巣	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
膵臓	0.5	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脾臓	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
胸腺	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
甲状腺	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
子宮	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
腎脂肪	8.9	0.2	0.1	<0.1	<0.1	<0.1

表6 標識ピロキロンを用量 0.5 mg/kg で単回経口投与したラットにおける組織からの放射能の消失半減期 (時間 (hr) で表記)

組織	雄		雌	
	初期相	最終相	初期相	最終相
副腎	2.1	NA	1.8	77
骨	2.7	NA	2.1	45
脳	1.9	NA	1.8	290
腎脂肪	1.9	NA	1.7	78
心臓	2.1	76	1.9	270
腎臓	1.9	87	1.8	84
肝臓	2.3	71	2.4	62
肺	2.3	59	2.2	240
筋肉	2.0	49	1.7	51
卵巣	-	-	1.9	52
膵臓	1.9	68	2.1	55
血漿	2.0	61	1.8	47
脾臓	2.2	62	2.1	190
精巣	NA	65	-	-
胸腺	2.0	NA	2.0	67
甲状腺	3.1	100	2.0	42
子宮	-	-	1.8	94
全血	2.5	270	2.3	NA
包皮腺	12	25	-	-

データは4匹の平均値

表7 標識ピロキロンを用量 50 mg/kg で単回経口投与したラットにおける組織からの放射能の消失半減期 (時間 (hr) で表記)

組織	雄		雌	
	初期相	最終相	初期相	最終相
副腎	1.7	NA	2.0	100
骨	2.2	31	2.6	21
脳	1.6	130	1.6	73
腎脂肪	1.9	90	1.7	40
心臓	2.0	91	2.1	230
腎臓	3.0	51	2.7	41
肝臓	2.6	57	2.4	36
肺	2.3	180	2.4	78
筋肉	1.9	97	2.2	67
卵巣	-	-	2.0	79
膵臓	1.8	100	1.9	47
血漿	2.3	43	2.5	23
脾臓	1.9	53	2.2	57
精巣	2.2	42	-	-
胸腺	2.1	NA	2.2	81
甲状腺	2.3	NA	2.6	140
子宮	-	-	2.1	41
全血	2.5	290	2.6	100
包皮腺	9.9	36	-	-

データは4匹の平均値

(4) ラットにおける代謝試験 (代謝物同定および代謝経路の検討)

(資料 No.M-02)

試験機関 :

報告書作成年 : 1982 年

供試標識化合物 : 以下に示す。

供試化合物名

標識ピロキロン

標識位置の設定根拠 :

供試動物 : Tif : RAIf 系ラット雄 20 匹、体重 198 ± 6 g

ラットにおける吸収、排泄試験 (資料 No.M-01) において代謝パターンに性差が認められなかったため本試験では雄のみを使用した。

試験方法 : 標識ピロキロンをエタノール/水 (1 : 9) に溶解させて、胃カテーテルを用いて単回強制経口投与した。平均投与量は 24.5 ± 0.7 mg/kg であった。投与後のラットを代謝ケージに收容し、尿および糞を採取した。投与放射能の 91.1% (尿 : 72.5%、糞 : 18.6%) が 24 時間以内に排泄されたことから、24 時間までに採取した尿試料および糞試料を代謝物の同定に用いた。

尿中および糞試料の抽出液中の放射能濃度については、

で測定し

た。

尿中の代謝物画分は、

で分析した。

糞中の代謝物画分は、

で分析した。

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

結果： 尿および糞中に排泄された放射能の割合を表1に示す。
投与24時間後までに投与放射能の約91%が尿および糞中に排泄され、主要な排泄経路は尿中であった。

表1. 尿および糞中への排泄率 (投与放射能に対する割合%)

試料 採取時間	尿	糞	尿+糞
0~24時間	72.5	18.6	91.1
24~48時間	0.8	1.0	1.8
48~72時間	0.2	0.1	0.3
総排泄率	73.5	19.7	93.2

尿中において

を占めていた。

尿中の代謝物として、

確認された。

糞中において、未変化の親化合物の割合は、糞中の放射能の1.8% (投与放射能の0.2%)
であった。

抽出可能な放射能は、糞中放射能の43% (投与放射能の8%) であった。抽出性放射能の

を

占めていた。

以上の結果から推定されるピロキロンのラットにおける代謝経路を図1に示す。

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

図 1. ピロキロンのラットにおける推定代謝経路

(5) ラットにおける代謝試験 (代謝物同定および代謝経路の検討-2) (資料 No.M-03)

試験機関 :

報告書作成年 : 1985 年

目的 :

資料 No.M-02 の試験で得られた尿試料を用いて、さらに詳細に代謝物の同定を行った。

供試標識化合物 : 以下に示す。

供試化合物名

標識ピロキロン

標識位置の設定根拠 :

供試動物 : Tif : RAIf系ラット雄 20匹、体重 198±6g

ラットにおける吸収、排泄試験 (資料 No.M-01) において代謝パターンに性差が認められなかったため本試験では雄のみを使用した。

試験方法 :

代謝分画を、

で構造を確認した。

結 果 :

代謝物が確認された。結果を表 1 に示す。

又、想定代謝経路を図に示す。

表1 尿の各分画から検出された代謝物

分画	投与量に対する割合(%)	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シンジェンタジャパン株式会社にある。

☒ ピロキロンのラットにおける想定代謝経路

(6)ラットにおける代謝試験（代謝物同定）

(資料 No.M-17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

試験目的：以前に実施したラットにおける代謝試験（代謝物同定および代謝経路の検討）（資料 No.M-02, 03）からは、
が多く検出されたため、試験を新たに実施して代謝物を同定することを目的とした。

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名	標識ピロキロン
--------	---------

供試動物：SD 系ラット

先行のピロキロンのラットにおける組織内分布、消失および排泄試験（資料 No.M-16）から、各投与群（0.5 mg/kg および 50 mg/kg）の雌雄各 4 匹の尿および糞試料を移管し、本試験で使用した。

試料採取：ラットに 標識ピロキロンを 0.5 mg/kg（低用量）および 50 mg/kg（高用量）で単回強制経口投与した後に採取した尿および糞（ホモジネート）について、選択した採取時間の試料を一定の重量割合（20%）で合わせて、混合試料を調製した。各混合試料は、尿中または糞中に排泄された放射能の >95%になるように、採取時点を選択した。混合試料調製についての詳細を表 1 に示した。

表 1 代謝物同定に使用した尿および糞の混合試料

試料	投与量 (mg/kg)	性別	採取時点 (時間)	尿中または糞中総排泄放射能 に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%TAR)
尿	0.5	雄	0~24	97.9	66.13
		雌	0~48	98.5	64.23
	50	雄	0~48	97.7	59.76
		雌	0~48	98.9	70.46
糞	0.5	雄	0~48	98.6	24.84
		雌	0~48	97.4	20.21
	50	雄	0~48	97.3	29.69
		雌	0~48	98.0	18.86

分析方法：

結果：

放射能分布；各抽出画分の放射能分布を、尿および糞について、それぞれ表 2 および表 3 に示した。投与量の大部分が排泄物中に回収され、尿には 61.15～71.26% TAR (%TAR：投与放射能に対する割合)、糞には 19.25～30.50% TAR が排泄された。尿および糞中の放射能分布は、投与量または性別に関係なく質的に類似していた。

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

代謝； 本試験で同定または化学的特徴付けされた代謝物の生成量を表 4 に示した。

尿および糞中の代謝物プロファイルは、投与量または性別に関係なく類似していた。残存する親化合物は極微量（0.07～0.09% TAR）であった。

さらなる特徴付けは行わなかった。

推定代謝経路；推定代謝経路を図 1 に示した。

表 2 標識ピロキロンを単回経口投与したラットの尿の抽出画分における放射能分布

投与量 (mg/kg)	性別	画分	投与量に対する割合 ¹ (%TAR)	クロマトグラフィー手法	
				代謝物の プロファイリング	代謝物の 定量
0.5	雄	尿中総排泄率	67.52		
	雌	尿中総排泄率	65.19		
50	雄	尿中総排泄率	61.15		
	雌	尿中総排泄率	71.26		

NA：適用なし

1：投与量に対する割合（%TAR）は、抽出回収率（%）に尿中総排泄率（%TAR）を乗じることで算出した。

表 3 標識ピロキロンを単回経口投与したラットの糞の抽出画分における放射能分布

投与量 (mg/kg)	性別	画分	投与量に対する割合 ¹ (%TAR)
0.5	雄	糞中総排泄率	25.19
	雌	糞中総排泄率	20.75
50	雄	糞中総排泄率	30.50
	雌	糞中総排泄率	19.25

1: 投与量に対する割合 (%TAR) は、抽出回収率 (%) に糞中総排泄率 (%TAR) を乗じるこ
とにより算出した。

表4 標識ピロキロンを単回経口投与したラットの尿および糞中における代謝物分布（数値は投与量に対する割合（%TAR）で表記）

代謝物名	0.5 mg/kg 投与群						50 mg/kg 投与群					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
ピロキロン [A]	0.09		0.09	0.07		0.07	0.09		0.09	0.08		0.08

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

表 4 標識ピロキロンを単回経口投与したラットの尿および糞中における代謝物分布（数値は投与量に対する割合（%TAR）で表記）（続き）

代謝物名	0.5 mg/kg 投与群						50 mg/kg 投与群					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計

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

表4 標識ピロキロンを単回経口投与したラットの尿および糞中における代謝物分布（数値は投与量に対する割合（%TAR）で表記）（続き）

代謝物名	0.5 mg/kg 投与群						50 mg/kg 投与群					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
合計	68.00	25.22	93.22 ¹³	69.42	20.76	90.18 ¹³	63.04	30.50	93.54 ¹³	72.31	19.26	91.57 ¹³

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

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

図1 ピロキロンのラットにおける推定代謝経路

2. 植物代謝に関する試験

(1) 水田土壌-水稲（モデル水田）における代謝試験

(資料 No.M-04)

試験機関：

報告書作成年：1982年

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名	標識ピロキロン
--------	---------

標識位置の設定根拠：

供試土壌および植物：

土壌；Moehlin 土（微砂質壤土）

植物；水稲（品種名 ヤマビコ）

試験方法：

処理方法；水稲を育苗箱（16×12×土壌深4 cm）に播種し、播種28日後（水稲の2～3葉期）に供試標識化合物を2%粒剤に調製し、8 g（160 mg a.i.相当）を処理した。

処理24時間後にガラス製容器（50×30×30 cm）7個に苗を8株（3本/株）ずつ移植し、湛水深を5cmに調整した。栽培条件は、昼間温度30℃、夜間温度24℃および相対湿度70%の室内とし、生育期間中は1日14時間10000ルクスの人工照明を照射した。慣行栽培では、収穫期までに田面水を落水させるため、実験室内では、収穫期前1週間は水を補給せず土壌を乾燥させた。

試料採取：移植する際に苗の一部を採取し、処理 24 時間後の試料として分析に供した。

生育期（移植 47 日後）に 2 つのガラス容器から水稻、田面水および土壌の試料を採取した。水稻は、茎葉部および根部に分け、土壌は、0～5cm、5～10cm および 10～15cm の各土壌層に分けた。

成熟期（移植 134 日後）に残りの 5 つのガラス容器から水稻および土壌の試料を採取した。水稻は、玄米、粃殻、稲わらおよび根部に分け、土壌は、0～5cm、5～10cm および 10～15cm の各層に分けた。

分析方法：稲の試料のうち、玄米については、図 1 に、稲わらについては、図 2 に従って分画した。各画分中の代謝物は、

により同定した。

土壌試料については、

で抽出し、

で確認した。

田面水については、

で抽出し

で確認した。

各試料の抽出液中の放射能については
定した。

で測

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

図 1. 玄米試料の分画

図 2. 稲わら試料の分画

結果：各試料中の残留放射能濃度を表 1 に示す。

ピロキロンは、根部より吸収されて茎葉部および葉の先端部まで移行した。収穫期の玄米には、親化合物（ピロキロン）換算で 0.78ppm 相当、茎葉部には、4.87ppm 相当の放射能が検出された。

表 1. 各試料中の総残留放射能濃度 (ppm)

試料		採取時期		
		処理 24 時間後	移植 47 日後	移植 134 日後
水 稲	玄米	—	—	0.78
	粃殻	—	—	3.21
	茎葉部 (稲わら)	33.45	9.19	4.87
	根部	66.10	7.00	1.15
	合計	99.55	16.19	10.01
田面水		—	0.15	0.02
土 壌	0~5cm	—	1.08	1.00
	5~10cm	—	0.45	0.40
	10~15cm	—	0.02	0.06
	合計	—	1.55	1.46

—: 採取せず

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

表 2. 水稻における代謝分解の概要

代謝物画分	玄 米 (移植 134 日後の試料)		稲わら (移植 134 日後の試料)	
	割合 (%) ¹⁾	濃度 (ppm) ²⁾	割合 (%) ¹⁾	濃度 (ppm) ²⁾
ピロキロン [A]	< 0.5	—	3.0	0.1461
合 計	100.0	0.7800	100.0	4.8700

1): 総残留放射能に対する割合%

2): 表 1 の総残留放射能に基づいて申請者が計算した

田面水および土壌中における代謝物の分布を表 3 に示す。

親化合物ピロキロンは処理 47 日後において、田面水中に処理放射能の 4.0 %、土壌中 (0 ~ 15 cm) には、処理放射能の 45.6 %が存在していたが、処理 134 日後には土壌中 (0 ~ 15 cm) で 10.7 %に減少した。

表 3. 田面水および土壌中における代謝分解の概要 (処理放射能に対する割合%)

試料 採取 時期	分析試料	ピロキロン [A]	代謝物画分
移植 47 日後	田面水	4.0	
	土壌 (0~5cm)	31.3	
	土壌 (5~15cm)	14.3	
	合計	49.6	
移植 134 日後	土壌 (0~5cm)	6.7	
	土壌 (5~15cm)	4.0	
	合計	10.7	

ピロキサロンの水稲における推定代謝経路を図 3 に示す。

ピロキサロンの代謝分解には、以下の反応が関与しているものと考えられた。

図 3. ピロキロンの水稻における推定代謝経路

(2) 水稻における代謝試験

(資料 No.M-18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年 (修正 2014 年)

試験目的：現行の登録内容に従って水稻の代謝試験を再実施し、代謝物の同定および定量を行った。

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名 標識ピロキロン

標識位置の設定根拠：

供試植物：水稻（品種コシヒカリ）

苗トレーに播種して発芽させ、2～3 葉期に容器（40×60×40 cm の木箱）に移植した。
移植後、水量は土壌表面の上 3～5 cm に維持して、温室条件下で栽培した。

供試土壌：使用した土壌の性質は表 1 のとおりであった。

表 1 供試土壌の性質

採取場所	6218 Ettiswil、スイス
有機炭素含量 (% w/w)	2.45
pH (水)	6.74
pH (0.01 M CaCl ₂)	6.42
陽イオン交換容量 (meq/100 g)	30.45
リン (mg/L)	1161.00
カリウム (mg/L)	1889.71
マグネシウム (mg/L)	4773.15
全窒素 (% w/w)	0.29
土性 (USDA 分類)	壇壤土
砂 0.050～2.0 mm (% w/w)	33.25
シルト 0.002～0.05 mm (% w/w)	39.76
粘土 <0.002 mm (% w/w)	26.99

方法：

処理方法：処理は合計 3 回実施し、1 回目の処理は移植 14 日後（BBCH 13）、2 回目の処理は 1 回目処理 35 日後（移植 49 日後、BBCH 28～31）、3 回目の処理は 1 回目処理 56 日後（移植 70 日後、BBCH 34～39）に行った。処理量は表 2 のとおりである。 標識ピロキロン水溶液 1 L（設定量 28 mg a.i.あるいは 48 mg a.i.を含む）を各容器内の水田水へ直接加えることにより、処理を行った。処理後、植物は温室条件下で栽培した。

表 2 処理量

処理	処理日	容器の個数	設定処理量 (kg a.i./ha)	実際の処理量 (kg a.i./ha)
1 回目	2010 年 6 月 18 日	4	1.2	1.18
2 回目	2010 年 7 月 23 日	3	2.0	2.02
3 回目	2010 年 8 月 13 日	3	2.0	1.96
合計	-	-	5.2	5.15

試料採取：稲植物は、3 種類の生育段階で採取した。試料採取時期は表 3 のとおりである。茎葉は、水田水の約 2 cm 上で地上部を切断することにより採取し、そのうち 3 回目処理 14 日後に採取した試料については、採取後温室内で乾燥させて干草とした。成熟植物は採取後温室内で乾燥させ、玄米、粃殻およびわらに分離した。

表 3 試料採取時期

分析用試料	収穫時期 (最終処理後の日数)	生育段階 (BBCH)
茎葉（青刈り）	1 回目処理 28 日後	34
茎葉（干草）	3 回目処理 14 日後	47～51
成熟植物 (玄米、粃殻、わら)	3 回目処理 116 日後	89

分析方法：

図1 青刈り、干草およびわらの分析フロースキーム

図2 玄米および粳穀の分析フロースキーム

図3 青刈り、干草、わら、玄米、および籾殻の抽出残渣の分画・抽出プロセスキーム

結果：

総残留放射能・分布：稲の各試料における総残留放射能濃度および抽出画分中の放射能分布を表4に示した。

青刈り、干草、籾殻およびわらの総残留放射能（TRR）濃度（抽出液と抽出残渣の合計より計算）は、それぞれ 8.930、171.4、10.34 および 103.9 mg/kg であったが、玄米は 2.738 mg/kg であり最も低い濃度であった。

稲の各試料を段階的に抽出した結果、49.8～64.4%TRR が抽出され、抽出残渣中には 35.5～50.2%TRR の放射能が残存した。

表4 採取試料の総残留放射能濃度および抽出画分中の放射能分布

試料採取時期	試料	直接定量 TRR ^a (mg/kg ^c)	抽出合計 TRR ^b (mg/kg ^c)	抽出液 ^e		抽出残渣	
				%TRR ^d	mg/kg ^c	%TRR ^d	mg/kg ^c
1回目処理 28日後	青刈り	8.622	8.930	64.2	5.733	35.8	3.197
3回目処理 14日後	干草	188.0	171.4	64.4	110.4	35.5	60.85
3回目処理 116日後	玄米	2.666	2.738	49.8	1.363	50.2	1.374
	籾殻	9.888	10.34	53.6	5.544	46.4	4.799
	わら	120.0	103.9	62.2	64.61	37.7	39.16

a：試料の燃焼/LSC分析による直接定量で求めた総残留放射能（TRR）濃度。

b：試料を抽出し、抽出液と抽出残渣の合計より求めた総残留放射能（TRR）濃度。

c：mg/kg：ピロキロン換算濃度。

d：%TRR：各試料中の総残留放射能（TRR）に対する割合（%）。

e：アセトニトリル/水（4：1）、アセトニトリル/水（1：1）、および水の各抽出画分の合計を示す。

代謝： 稲の青刈り、干草、玄米、籾殻およびわらにおける代謝物分布を表5に示した。

玄米中には未変化のピロキロン [A] は検出されなかったが、他の試料中では検出された。その残留量は、青刈り、干草、籾殻およびわらで、それぞれ 7.6%TRR (0.671 mg/kg)、9.1%TRR (15.643 mg/kg)、0.7%TRR (0.075 mg/kg)、および 4.3%TRR (4.489 mg/kg) であった。

代謝経路：ピロキロンの稲における推定代謝経路を図4に示した。稲におけるピロキロンの代謝は
広範囲に及び、代謝物が生成した。

と考えられた。

表 5 各分析試料における代謝物分布

試料	玄米の抽出液		青刈りの抽出液		干草の抽出液		籾殻の抽出液		わらの抽出液	
抽出合計による TRR (mg/kg) ^a	2.738		8.930		171.4		10.34		103.9	
直接定量による TRR (mg/kg) ^b	2.666		8.662		188.0		9.888		120.0	
クロマトグラフィーに供した TRR の割合(%) ^c	54.9		61.4		71.5		58.1		75.1	
代謝物	%TRR ^d	mg/kg ^e	%TRR ^d	mg/kg ^e	%TRR ^d	mg/kg ^e	%TRR ^d	mg/kg ^e	%TRR ^d	mg/kg ^e
ピロキロン [A]	ND (ND)	ND (ND)	7.6 (<0.1)	0.671 (<0.01)	9.1 (ND)	15.643 (ND)	0.7 (0.1)	0.075 (0.015)	4.3 (ND)	4.489 (ND)
合計	100.0 [112.38*]	3.482 [3.974*]	100.0 [90.1*]	8.828 [8.046*]	100.0 [113.6*]	168.2 [194.7*]	100.0 [107.3*]	10.288 [11.098*]	100.0 [119.91*]	99.75 [124.55*]

表 6-3 玄米、粳穀、およびわら中の代謝物分布

試料	玄米の抽出液		粳穀の抽出液		わらの抽出液	
	%TRR ^d	mg/kg ^e	%TRR ^d	mg/kg ^e	%TRR ^d	mg/kg ^e
抽出合計による TRR (mg/kg) ^a	2.738		10.34		103.9	
直接定量による TRR (mg/kg) ^b	2.666		9.888		120.0	
クロマトグラフィーに供した TRR の割合 (%) ^c	54.9		58.1		75.1	
代謝物	%TRR ^d	mg/kg ^e	%TRR ^d	mg/kg ^e	%TRR ^d	mg/kg ^e
ピロキロン [A]	ND (ND)	ND (ND)	0.3 (0.1)	0.031 (0.015)	4.0 (ND)	4.181 (ND)

表 6-6 わらの抽出残渣の分析結果

試料	わらの抽出残渣	
画分		
画分中の TRR 濃度 (mg/kg)	25.45/6.960	
クロマトグラフィーに供した TRR の割合 (%)	24.5/6.7	
代謝物	%TRR ^a	mg/kg ^b
ピロキロン [A]	0.3/ND	0.308/ND
合計	37.6 [44.8*]	39.56 [46.623*]

図4 本試験における推定代謝経路

3. 土壌中動態試験に関する試験

(1) 好氣的湛水土壌中動態試験

(資料 No.M-05)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名 標識ピロキロン

標識位置の設定根拠：

供試土壌：以下に示す。

採取場所	茨城県牛久市久野町 780、シンジェンタジャパン 牛久中央研究センター内水田圃場 H
分類 (USDA)	砂壤土 (Sandy loam)
土性 pH	5.47 (CaCl ₂)
有機炭素	3.02 g/100g 乾燥土壌
陽イオン交換容量	18.9 meq/100g 乾燥土壌
粒径組成 粘 土 (0.002 mm 以下)	19.0 %
シルト質 (0.002~0.05 mm)	21.5 %
砂 質 (0.05 mm 以上)	59.5 %
最大保水能	46.2 g/100g 乾燥土
微生物バイオマス*	処理時：97.6 mg
(微生物炭素/100g 乾燥土壌当り)	試験終了時：66.9 mg (119 日後)

*：Anderson & Domsch 法による

試験方法：

予備インキュベーション；乾燥重量 206g の土壌を 0.5L 容の代謝フラスコに加え、水 210mL を添加して湛水状態とした。このときの土壌層厚さは 6.2 cm、水深 2.6 cm であった。約 25℃の暗所で通気しながら約 1ヶ月間、予備インキュベーションした後、土壌の還元電位を測定して還元層が形成されていることを確認した。

供試標識化合物の処理； 供試標識化合物として 0.412 mg となるように供試標識化合物の水溶液をハミルトンシリンジで代謝フラスコの水相に均一に処理した。供試標識化合物の処理量は土壌密度 1.0 g/ml の土壌表層 10cm に均一に分布することを想定し、日本での最大単回処理量(2.0 kg a.i./ha)に基づいて土壌 kg 当り 1.93mg とした。

試料採取； 25℃の通気下、暗所でインキュベーション 0、3、7、15、28、60 および 119 日後に土壌、水、揮発性物質の試料を 2 連で採取した。

分析方法； 各相の放射能は液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。

結果； 水相、土壌相および全試験系における半減期を表 1 に示す。

ピロキロンの水相中での半減期は 1.1 日であった。また、土壌中での分解速度は緩慢で、半減期は、819 日であった。系全体における半減期は、664 日であった。

表 1 好氣的湛水土壌系における半減期

ピロキロン	好氣的湛水条件		
	水相	土壌	全試験系
DT50	1.1 日	819 日	664 日

水相および土壌相における放射能の分布を表 2、代謝分解の概要を表 3 に示す。

以上から推定される代謝経路を図 1 に示した。

表 2. 試験系における放射能の分布 (処理放射能に対する割合%)

経過日数		0 日	3 日	7 日	15 日	28 日	60 日	119 日
水相		11.3	15.3	8.1	4.9	3.4	1.8	0.9
土壌相	抽出性放射能*	87.6	83.1	90.1	92.4	93.0	90.9	85.3
	非抽出性放射能	2.5	1.9	2.2	3.1	3.5	5.9	9.9
	土壌相の全放射能	90.1	84.9	92.3	95.4	96.5	96.8	95.2
¹⁴ CO ₂		n.p.	<0.1	0.1	0.4	0.5	0.7	2.6
¹⁴ CO ₂ 以外の揮発性成分		n.p.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
総回収率		101.3	100.2	100.5	100.7	100.5	99.3	98.7

n.p.: 実施せず

表3 代謝物分解の概要 (処理量に対する割合%)

経過日数		0日	3日	7日	15日	28日	60日	119日
水相	ピロキロン	11.0	15.1	8.1	4.9	3.3	1.7	n.a.
	計	11.3	15.3	8.1	4.9	3.4	1.8	0.9
土壌抽出物中	ピロキロン	87.6	83.1	90.1	92.4	92.0	89.7	82.7
	計	87.6	83.1	90.1	92.4	93.0	90.9	85.3
濃縮水相および土壌抽出物中	ピロキロン	98.6	98.2	98.1	97.2	95.4	91.3	82.7
	計	101.3	100.2	100.5	100.7	100.5	99.3	98.8
平均回収率		100.2						

* 検出せず n.p. 実施せず n.a. 水相中放射能量が低いため分析せず

図1 水田土壌中における推定代謝経路

(2) 好氣的土壤中動態試験

(資料No.M-06)

試験機関：

報告書作成年：2006年 [GLP対応]

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名 標識ピロキロン

標識位置の設定根拠：

供試土壌：以下に示す。

採取場所	スイス国 Vouvry 州 Les Barges 市 Gartenacker 圃場	
土壌分類	微砂質壤土	
pH (KCl)	7.08	
炭酸カルシウム (%)	8.0	
有機炭素%	2.7	
総窒素量 (%)	0.25	
CEC (mmole/Z/100g土壌)	15.5	
密度 (g/ml)	1.20	
粒径組成	粘土 (%)	9.5
	シルト (%)	50.6
	砂 (%)	39.9
土壌湿度(g H ₂ O/100g乾燥土壌)	32.2	
微生物バイオマス (mgC/100g 土壌)	処理前：	80.8
	試験173日：	42.8

試験方法：

土壌の調製；土壌は2mm目の篩を通し、土壌湿度が32.2g/100g乾燥土壌となるように蒸留水で調整し、25℃の暗所でインキュベーションした。アセトニトリル/水に供試標識化合物を溶解させ、乾燥土壌kg当り2.7mg a.i となるように処理した。
揮発性成分は、水酸化ナトリウム溶液中に捕捉した。

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

試料の採取； 処理後 0、7、14、28、56、90、120および180日に土壌および揮発性物質の試料を採取した。

土壌の抽出；

図1. 土壌中放射能の分画

図 2. 非抽出性有機物の分画

結 果： 表 1 に放射能の分布、表 2 に代謝分解の概要を示した。

Gartenacker 土壌中でピロキロンの処理放射能に対する割合は、試験開始時には、105.5%であったが、180 日後には分解により 2.2%に減少した。分解速度が一次反応であると想定した場合のピロキロンの半減期 (DT₅₀ 値) および DT₉₀ 値は、次表の通り算出された。

土 壌	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)
Gartenacker	25.4	84.4

非抽出性放射能の割合は、経過日数とともに徐々に増加し、試験終了時には、処理放射能の 52.8%が非抽出性画分であった。

¹⁴CO₂ の割合も経過日数とともに徐々に増加し、試験 180 日には処理放射能の 44.7%に達した。

以上の結果から想定されるピロキロンの代謝経路を図 3 に示す。

表1. 放射能の分布 (処理放射能に対する割合%)

経過日数			抽出性 画分合計			非抽出性 画分	総回収率
0			105.49			0.6	106.12
7			79.07			18.5	103.7
14			65.33			24.3	100.99
28			56.88			32.7	104.17
56			38.09			44.8	107.45
90			21.62			51.5	107.85
120			14.24			52.6	108.43
180			10.47			52.8	107.93

表2. 代謝分解の概要 (処理放射能に対する割合%)

経過日数	0日	7日	14日	28日	56日	90日	120日	180日
ピロキロン[A]	105.49	74.47	60.76	47.97	24.59	10.68	4.94	2.20
合計	105.49	79.07	65.33	56.87	38.08	21.62	14.24	10.47

図3 ピロキロンの想定代謝経路

(3) ピロキロンの嫌氣的条件下における土壌代謝

(資料 No.M-07)

試験成績提出の除外

好氣的条件下の土壌代謝試験（資料 No.M-06）において、ピロキロンの半減期が、100 日未満であったことから、12 農産第 8147 号の別表 2「土壌中運命に関する試験成績」の (3) ② に基づいて試験を省略した。

4. 水中運命に関する試験

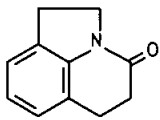
(1) 加水分解試験

(資料 No.M-08)

試験機関:

報告書作成年: 1976年

供試化合物: 以下に示す。

供試化合物名	ピロキロン
化学構造	
化学名	1,2,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン

試験方法: ピロキロン 0.1mg/L の緩衝液 (pH 1、5、7、9、13) 30 ml を褐色ガラスフラスコへ移して密閉し、30、50、70 °C の恒温水槽に設置し振とうした。
使用した緩衝液の組成を以下に示す。

pH	組成
1	0.1N 塩酸
5	リン酸緩衝液 (0.1M フタル酸水素カリウム+0.05M 水酸化ナトリウム)
7	リン酸緩衝液 (0.041M リン酸水素二ナトリウム+0.028M リン酸二水素カリウム)
9	ホウ酸緩衝液 (0.043M ホウ砂+0.017M リン酸二水素カリウム)
13	0.1N 水酸化ナトリウム

処理後 0、3、5、7、11、14、18、21、26 および 28 日に試料を採取した。

結果: 結果を表 1 に示す。

pH 1、5、7 および 9 の溶液中では 3 段階の温度 (30 °C、50 °C および 70 °C) とともに分解率は 10% 以下であった。pH 13 では分解が認められ、20 °C における半減期をアレニウスパラメーターにより算出した結果、127 日であった。

表 1. 加水分解の概要 (数値はピロキロンの初期濃度に対する割合%)

経過日数		0日	3日	5日	7日	11日	14日	18日	21日	26日	28日
pH 1	30℃	100	—	—	99	—	100	—	107	—	98
	50℃	100	—	—	102	—	103	—	101	—	96
	70℃	100	—	—	98	—	109	—	108	—	97
pH 5	30℃	100	—	—	94	—	98	—	105	—	99
	50℃	100	—	—	92	—	96	—	99	—	100
	70℃	100	—	—	100	—	98	—	106	—	106
pH 7	30℃	100	—	—	97	—	101	—	92	—	97
	50℃	100	—	—	103	—	107	—	97	—	97
	70℃	100	—	—	96	—	108	—	94	—	101
pH 9	30℃	100	—	—	95	—	106	—	90	—	94
	50℃	100	—	—	92	—	97	—	99	—	96
	70℃	100	—	—	98	—	101	—	96	—	105
pH 13	30℃	100	—	—	99	—	88	—	81	—	76
	50℃	100	90	—	83	73	67	60	—	49	47
	70℃	100	—	67	49	37	28	21	—	—	—

— : 測定せず

(2) 加水分解動態試験

(資料 No.M-09(PC-13))

試験機関：

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

供試化合物名 標識ピロキロン

供試水溶液：以下の緩衝液を使用した。

pH	溶液
4	0.01M クエン酸二ナトリウム緩衝液
7	0.01M リン酸二水素カリウム緩衝液
9	0.01M ホウ酸緩衝液

試験方法：供試化合物の保存溶液 6.50mL を各緩衝液 175mL に攪拌しながら添加し、滅菌フィルターでろ過後、10mL を滅菌した密閉ガラス容器に移し 50℃で7日間、暗黒下でインキュベーションした。pH4、pH7 および pH9 の各緩衝液中の供試化合物の初期濃度は、それぞれ 5.00、5.03 および 4.98mg/L であった。

インキュベーション開始後、0、1、2、3、4、5 および 7 日後に各緩衝液から 2 連で試料を採取し、試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、高速液体クロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーで同定および定量を行った。

結果：代謝分解の概要を表 1 に示す。

回収された放射能は、親化合物（ピロキロン）として検出され、試験期間を通じて 5%以上の分解は認められず、安定であった。

試験開始時および終了時に各緩衝液の無菌性について確認し、微生物の生育が認められなかったため、試験期間中の無菌性は保たれていたと考えられる。

表 1. 代謝分解の概要 (数値は処理放射能に対する割合%)

経過日数 (日)	pH 4	pH 7	pH 9
0	100.0	100.0	100.0
1	99.6	96.9	96.6
2	101.2	101.6	100.6
3	96.5	99.3	98.3
4	96.7	98.6	97.6
5	97.3	98.2	97.4
7	98.1	98.7	98.6

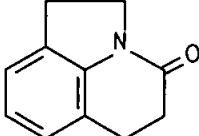
(3) 水中光分解動態試験

(資料 No.M-10(PC-14))

試験機関：

報告書作成年： 1994 年

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名	ピロキロン
化学構造	
化学名	1,2,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン

供 試 水：滅菌蒸留水および自然水（越辺川；埼玉県入間郡越生町）

光 源：キセノンランプ（UV および赤外線フィルター付）

光 強 度：紫外部（53.0 W/m²、300～400 nm）

紫外可視全体（903 W/m²、300～800 nm）

試験方法：試験溶液に光分解性試験装置で所定時間光を照射後、試験溶液を分析し、ピロキロン濃度の経時変化を測定した。

試験温度； 25 °C

試験濃度； 1mg/L

試験期間； 7 日間

分析法；

結果：ピロキロン濃度の経時的変化を表1に示す。

表1の結果から求めた推定半減期を表2に示す。

表1. ピロキロン濃度 (mg/L)

キセノンランプ 照射時間	滅菌蒸留水		自然水	
	照射区	対照区	照射区	対照区
0 (初期濃度)	0.99		0.99	
8	0.97	0.99	0.81	0.99
24	0.92	0.99	0.60	0.98
48	0.87	0.99	0.43	1.00
72	0.83	0.98	0.31	0.99
120	0.72	0.99	0.18	0.99
168	0.66	0.98	0.094	0.99

表2. ピロキシロンの推定半減期

	推定半減期 (時間)		
	キセノンランプ照射区	東京春季太陽光下*	暗所対照区
滅菌蒸留水	280	1908	>600
自然水	51	348	>600

* : 申請者により算出。

(4) 水中光分解動態試験

(資料 No.M-11(PC-17))

試験機関：

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名	標識ピロキロン
--------	---------

標識位置の設定根拠：

試験方法：農水省ガイドライン 12 農産第 8147 号の 2-6-2 「水中光分解運命試験」に従った。

試験溶液：pH7 に調整した滅菌緩衝液に所定量の供試化合物の保存溶液を添加し、初期濃度 2.29mg/L の試験溶液を調製した。

光源；キセノンランプ（光強度 51.9 W/m²、波長範囲 300～400 nm）

試験温度；24.6±0.6 °C

試験容器；石英ガラス製

照射期間；15 日間連続（東京の春季太陽光下の約 100 日相当）

分析法；

結果：結果を表1に示す。

表1. 代謝分解の概要（数値は処理放射能に対する割合%）

<光照射区>

キセノンランプ照射日数	0日	1日	3日	6日	8日	10日	15日
東京春季太陽光の相当日数	0日	6.7日	20.1日	40.2日	53.6日	67日	100.5日
ピロキロン[A]	96.9	92.6	77.9	70.1	56.5	44.5	38.5
小計	96.9	94.4	88.9	89.2	80.9	83.3	75.4
放射能を含む残渣合計	0.4	1.7	3.5	4	5.6	4	4.1
試料中の放射能の合計	97.3	96.1	92.4	93.2	86.5	87.3	79.5
¹⁴ CO ₂	NP	0.1	0.3	1.7	5.5	8.3	12.9
¹⁴ CO ₂ 以外の揮発性放射能	NP	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
合計	97.4	96.2	92.7	95.0	92.0	95.7	92.4

ND=検出せず、NP=実施せず、LD=検出限界、LQ=定量限界、100%はピロキロンの2.3 mg/Lに相当

<暗所対照区>

暗所インキュベーション日数	0日	9日	15日
ピロキロン[A]	96.9	96.4	95.1
未同定画分			
合計	97.4	96.7	95.9

ND=検出せず、NP=実施せず、LD=検出限界、LQ=定量限界、100%はピロキロンの2.3 mg/Lに相当

推定半減期は、減衰速度が一次反応に従うと仮定すると、光照射区では 10.4 日 (東京の春季太陽光下で 69.4 日に相当)であった。

暗所対照区では、試験期間を通じて分解が認められず安定であった。

試験終了時に約 13 %の $^{14}\text{CO}_2$ が認められ、複雑な分解経路を経て無機化されると考えられる。

(5) 水中光分解動態試験 (滅菌自然水)

(資料 No.M-12(PC-18))

試験機関 :

報告書作成年 : 2004 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 : 以下に示す。

供試化合物名	標識ピロキロン
--------	---------

標識位置の設定根拠 :

試験方法 : 農水省ガイドライン 12 農産第 8147 号の 2-6-2 「水中光分解運命試験」に従った。

試験溶液 ; 自然水として Fröschweiher 湖水 (スイス) を最大線量 60 kGy のガンマ線で滅菌したもの (滅菌後 pH 8.4) に所定量の供試化合物の保存溶液を添加し、初期濃度 2.28mg/L の試験溶液を調製した。

光源 ; キセノンランプ (光強度 51.9 W/m²、波長範囲 300~400 nm)

試験温度 ; 24.6±0.6 °C

試験容器 ; 石英ガラス製

照射期間 ; 15 日間連続 (東京の春の太陽光の約 100 日相当)

分析法 ;

結果：代謝分解の概要を表1に示す。

表1. 代謝分解の概要（数値は処理放射能に対する割合%）

<光照射区>

キセノンランプ照射日数	0日	1日	3日	6日	8日	10日	15日
東京春季太陽光の相当日数	0日	6.7日	20.1日	40.2日	53.6日	67日	100.5日
ピロキロン[A]	96.9	90.4	76.3	66.1	49.4	41.7	29.5
小計	96.9	92.8	93.3	84.7	81.9	83.5	73.9
放射能を含む残渣合計	0.2	3.4	2.9	7	10.4	6.4	6.2
試料中の放射能の合計	97.1	96.2	96.2	91.7	92.3	89.9	80.1
¹⁴ CO ₂	NP	<0.1	0.4	1.5	3.5	6.9	13.29
¹⁴ CO ₂ 以外の揮発性放射能	NP	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
合計	97.1	96.2	96.6	93.2	95.8	96.8	93.3

ND=検出せず、NP=実施せず、LD=検出限界、LQ=定量限界、100%はピロキロンの2.3 mg/Lに相当

<暗所対照区>

暗所インキュベーション時間	0日	9日	15日
ピロキロン[A]	96.9	97.4	96.0
合計	96.9	100.8	96.3

ND=検出せず、NP=実施せず、LD=検出限界、LQ=定量限界、100%はピロキロンの2.3 mg/Lに相当

推定半減期は、減衰速度が一次反応に従うと仮定すると、照射区では、8.7日（東京春季の太陽光下で58日に相当）。

また、暗所対照区では、試験期間を通じて分解が認められず安定であった。

試験終了時には、約13%の $^{14}\text{CO}_2$ が生成し、ピロキロンは、複雑な分解経路を経て無機化されたと考えられた。また、同一条件下で行った滅菌緩衝液中の半減期（10.4日）より、やや短く自然水中の 等の影響も考えられる。

5. 土壌吸着性

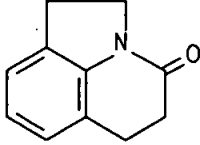
土壌吸着性試験

(資料 No.M-13(PC-12))

試験機関 :

報告書作成年 : 1990 年

供試化合物 : 以下に示す。

供試化合物名	ピロキロン
化学構造	
化学名	1,2,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン

供試土壌 : 供試した土壌およびその特性を下の表に示した。

採取場所	土性	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	有機炭素 (%)	pH		CEC	リン酸吸収係数
						H ₂ O	KCl		
植調古川試験地	軽埴土	14.0	44.1	41.9	3.37	5.7	4.9	27.7	830
新潟第一試験地	軽埴土	24.4	44.5	31.1	1.23	6.6	5.4	21.5	790
日植防高知試験農場	軽埴土	42.2	31.9	25.9	1.21	7.5	6.5	11.3	390
日植防宮崎試験農場	砂埴土	73.2	13.5	13.3	1.49	6.0	5.5	8.3	490

試験方法 : 「OECD ガイドライン-106- 吸着/脱着」に準拠した。

試験溶液 (0.01M 塩化カルシウム溶液) 中の供試化合物の濃度はそれぞれ 4.315、0.8695、0.1739 および 0.03478 μ g/mL とし、25 \pm 1 $^{\circ}$ Cの遮光下で振とうして吸着平衡化させた。

分析法 :

水相 ;

固相 ;

結果：試験結果を表1および2に示す。

なお、吸着平衡化時間は予備試験の結果に基づいて16時間とした。

また、この時の物質収率は87~95%であった。

表1 吸着等温試験結果

土性	吸着指数 (1/n)	吸着平衡定数 (K_F^{ads})	相関係数 (r)	有機炭素含有量 (OC%)	有機炭素吸着係数 ($K_F^{ads}_{oc}$)	土壌吸着率 (%)
軽埴土	0.933	11.06	0.99979	3.37	328	59
軽埴土	0.864	10.79	0.99997	1.23	877	65
軽埴土	0.794	2.44	0.99962	1.21	202	33
砂壤土	0.903	2.33	0.99657	1.49	156	30

$$K_F^{ads}_{oc} = K_F^{ads} \times 100 / OC$$

表2 有機炭素含有量と吸着係数

土壌吸着平衡定数 $K_F^{ads}_{oc}$	259
切片 a	1.92
相関係数 r	0.54589

6. 生物濃縮性試験

(資料 No.M-14 (PC-19))

試験成績提出の除外

LogPow が 3.5 未満であることから、12 農産第 8147 号の別表「有効成分の性状、安定性、分解性等に関する試験成績」の④に基づいて試験を省略した。

6. 代謝分解のまとめ

(1) 動物における代謝

1. 血中動態 (資料No.M-15)

雌雄ラットを用いて 標識ピロキロンを0.5 mg/kgまたは50 mg/kgの用量で単回強制経口投与したところ、血漿および血中の最高濃度となる時間 (Tmax) は投与後0.25~0.5時間であった。血漿では3通りの減衰パターンを示し、半減期は15~26時間であった。一方、投与12時間以降、放射能は血球と結合することが示され、血中の半減期は26~46時間と長くなり、外挿により得られるAUC(濃度-時間曲線下面積)の割合が高くなった(血漿;0.4~3.7%、血液;17~32%)。雌における全身曝露 (CmaxあるいはAUC) は雄よりも高い値を示した。

2. 吸収、分布および排泄 (資料No.M-01)

雌雄ラットを用いて 標識ピロキロンを0.5 mg/kgまたは25 mg/kgの用量で単回強制経口投与したところ、いずれの投与群においても、投与24時間内に投与放射能の約75%が尿中に、約20%が糞中に排泄され、投与144時間後には糞尿合わせて99%以上が排泄された。呼気中では放射能が殆ど検出されなかった。投与量および性別による排泄パターンの差は認められなかった。また、投与144時間後における各組織中残留放射量は、0.5 mg/kg投与群では、検出限界以下もしくは、0.001~0.007ppmの範囲にあり、25 mg/kg投与群では、0.008~0.230ppmの範囲であった。

3. 吸収、分布および排泄 (資料 No.M-16)

雌雄ラットを用いて 標識ピロキロンを0.5 mg/kgまたは50 mg/kgの用量で単回強制経口投与したところ、24時間後までに投与放射能の大部分が排泄された(82.2%~89% TAR)。主要排泄経路は尿中(61.2%~71.3% TAR)であったが、糞中にも19.3%~30.5%排泄された。組織内残留放射能は、雌では低用量、高用量ともに腎臓で高かったが、最高で1.7% TARであった。雄では、低用量では腎臓(1.6% TAR)で、高用量では包皮腺(7.4% TAR)で高かった。

4. 代謝物同定および代謝経路の検討 (資料 No.M-02、M-03)

雄ラットを用いて 標識ピロキロンを24.5mg/kgの用量で単回強制経口投与し、代謝物の検討を行った。尿の 分画が得られたが、親化合物は検出されなかった。糞からは投与量の が抽出された。抽出相の 分析で 分画が得られ、分画は投与量の で、親化合物[A]は0.2%であった。尿で得られた 分画をさらに詳細に分析した結果、

であった。

ピロキシロンのラットにおける代謝分解には以下の反応が関与しているものと考えられた。

5. 代謝物同定および代謝経路の検討 (資料 No.M-17)

資料 No.M-16 から得た試料を用いて同定を行った結果、尿中では
が、糞中
認められた。

親化合物[A]は極微量 (0.07~0.09% TAR) であった。尿および糞中の代謝物プロファイルは、
投与量または性別に関係なく類似していた。

ピロキロンのラットにおける代謝分解には以下の反応が関与しているものと考えられた。

(2) 植物における代謝

水稻における代謝 (資料 No.M-04)

水稻を育苗箱に播種し、28日後に 標識ピロキロンを育苗箱当り 160 mg ai 相当を処理した。
処理134日後の玄米中の主な代謝物は を占めていた。

稲わらでは、

であった。

ピロキロンの代謝分解には、以下の反応が関与しているものと考えられた。

水稻における代謝 (資料 No.M-18)

水稻を育苗箱に播種し、
標識ピロキロンを 1.2 kg a.i./ha および 2.0 kg a.i./ha×2 回相当量を育苗箱処理した。親化合物[A] は玄米を除く各試料(籾殻、稲わら、干し草、青刈り)で検出され、親化合物は収穫時の籾で 0.3%TRR、稲わらで 8.6%TRR 検出された。

いずれの試料からも
は認められなかった。代謝経路は以前に行われた水稻を用いた代謝試験結果 (資料 No.M-04) とほぼ一致した。

(3) 土壌における代謝

1. 好氣的潜水条件 (資料 No.M-05)

水相 (水深 2.6 cm) および土壌相 (水深 6.2 cm) の試験系において、
標識ピロキロンを 2.0kg a.i./ha 相当量を処理して試験を実施した。

ピロキロンの水中における半減期は 1.1 日であったが、土壌相中の半減期は 819 日、試験系全体での半減期は 664 日であった。

ピロキロンは、水相中では速やかに分解または土壌相へ移行したため、試験期間を通じて放射能の分布は僅かであった。土壌相中では、放射能の大部分が未分解のピロキロンとして検出され、試験終了時においても処理放射能の 83% を占めていた。

2. 好氣的条件 (資料 No.M-06)

微砂質壤土を用いて、乾土 1kg 当り
標識ピロキロンの 2.7 mg a.i 相当量を処理して試験を実施した。ピロキロンは速やかに分解し、半減期は 25.4 日、DT₉₀ は 84.4 日であった。

経過日数

とともに非抽出性放射能の割合が徐々に増加し、試験終了時には、処理放射能の 52.8% に達した。¹⁴C₂O₂ の割合も経過日数とともに増加し、試験終了時には処理放射能の 44.7% に達した。

(4) 水中における代謝

加水分解試験において、ピロキロンは pH 1~pH 9 の条件では、分解が認められなかったが、pH 13 では分解が認められ、半減期は 127 日であった (資料 No.M-08 および M-09)。

pH 7 の滅菌緩衝液中における光分解試験において、ピロキロンは光分解し、半減期は東京春季の太陽光下の 69.4 日に相当した。光分解により
代謝物画分が
認められたが、いずれも処理放射能の
であった。試験終了時には、処理放射能の 13% に相当する¹⁴C₂O₂ が生成したことから、ピロキロンは光分解し、最終的には無機化するものと考えられる (資料 No.M-11)。

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

滅菌自然水中における光分解試験では、滅菌緩衝液中の光分解試験と類似の結果が得られ、ピロキロンは光分解し、半減期は東京春季の太陽光下の 58 日に相当した。光分解により代謝物画分が認められたが、であった。試験終了時には、処理放射能の 13% に相当する $^{14}\text{CO}_2$ が生成したことから、ピロキロンは光分解し、最終的には無機化するものと考えられる (資料 No.M-12)。

(5) 土壌吸着試験 (資料 No.M-13)

非標識ピロキロンを用いて、日本の土壌 [軽埴土 (3 箇所) および砂壤土] を用いて土壌吸着試験を実施した。吸着平衡定数 (K_F^{ads}) は、2.3~11.1、有機炭素補正吸着係数 ($K_F^{\text{ads}_{\infty}}$) は、156~877 の範囲にあり、土壌吸着性は低いと考えられる。

7. ピロキロンの動植物等における代謝分解経路図

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

8. 代謝分解の概要

〔付〕 ピロキロンの開発年表