

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<たんぽにボンジャンボー急毒・刺激・感作性>

① 急性経口毒性 (たんぽにボンジャンボ)

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒 C19)

試験実施機関: (株)ボソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体の純度: たんぽにボンジャンボ (ONC-381 ジャンボ)

組成:	テニルクロール	6.7	%
	ピラゾスルフロンエチル	0.7	%
	ピリプチカルブ	16.7	%
	界面活性剤、木質微粉等	75.9	%

試験動物: IGS 系ラット (Crj:CD(SD))、7 週齢 (投与時)

体重: 雄 197~206 g、雌 151~159 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体は注射用水で懸濁液にして胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与 16 時間前から投与 6 時間後まで絶食した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は全生存動物について投与日 (0 日目)、投与 1、2、3、7、10 日目および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状は認められなかった
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

投与に関連した影響は、認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<たんぽにポンジャンボー急毒・刺激・感作性>

② 急性経皮毒性 (たんぽにポンジャンボ)

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.毒 C20)

試験実施機関: (株)ボンリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体の純度: たんぽにポンジャンボ (ONC-381 ジャンボ)

組成:	テニルクロール	6.7 %
	ピラソスルフロンエチル	0.7 %
	ピリプチカルブ	16.7 %
	界面活性剤、木質微粉等	75.9 %

試験動物: IGS 系ラット (Crj:CD(SD))、7 週齢 (投与時)

体重: 雄 197~206 g、雌 151~159 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体を 4×5cm のリント布に載せ、刈毛した背部に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は全生存動物について投与日 (0 日目)、投与 1、2、3、7、10 日目および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状は観察されなかった。

体重に有意な変化は見られなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈たんぽにボンジャンボー急毒・刺激・感作性〉

③ 皮膚一次刺激性 (たんぽにボンジャンボ)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.毒 C21)

試験実施機関: (株)ボツリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体の純度: たんぽにボンジャンボ (ONC-381 ジャンボ)

組成:	テニルクロール	6.7	%
	ピラゾスルフロニエチル	0.7	%
	ピリプチカルブ	16.7	%
	界面活性剤、木質微粉等	75.9	%

試験動物: 日本白色種ウサギ、雄 14週齢(投与時)

体重: 2.79~3.31 kg、一群 6 匹

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 検体 0.5 g を等量の注射用水で湿らせ 2.5 cm 四方のリント布に均一に塗布して、刈毛した動物の背中に半閉塞塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は注射用水で湿らせた脱脂綿で除去した。

試験項目: 塗布終了後 1、24、48 および 72 時間後に塗布部位および非塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を以下の判定基準で評点した。

紅斑及び痂皮の形成

紅斑なし.....	0
非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる).....	1
はっきりした紅斑.....	2
中等度ないしは高度の紅斑.....	3
高度の紅斑(beet redness)から僅かな痂皮の形成(深部損傷)まで.....	4

浮腫の形成

浮腫なし.....	0
非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる).....	1
軽度の浮腫(あつきりした膨隆による明確な縁が識別できる).....	2
中等度の浮腫(約 1 mm の膨隆).....	3
高度の浮腫(1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり).....	4

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈たんぽにボンジ'ャンホー急毒・刺激・感作性〉

結 果 : 観察した刺激性変化の結果は以下の表のとおりである。

項 目	最高評点	投与後の時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑/痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注)表の数値は6匹の平均値である。

すべての観察時において、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して刺激性を有さないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈たんぽにボンジャンボ―急毒・刺激・感作性〉

④ 眼一次刺激性 (たんぽにボンジャンボ)

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.毒 C22)

試験実施機関: (株)ボソリサーチセンター

{GLP 対応}

報告書作成年: 2000 年

検体の純度: たんぽにボンジャンボ (ONC-381 ジャンボ)

組成:	テニルクロール	6.7	%
	ピラゾスルフロニエチル	0.7	%
	ピリプチカルブ	16.7	%
	界面活性剤、木質微粉等	75.9	%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、雄 14 週齢 (投与時)
体重: 2.35~2.82 kg、非洗眼群 6 匹および洗眼群 3 匹

試験期間 : 21 日間観察

試験方法 : 検体 0.1 g を左眼の結膜囊内に投与し、1 秒間の眼瞼を閉じた状態で保持した。右眼は無処置対照とした。洗眼群の 3 匹は投与 30 秒後に微温湯 200mL で洗眼した。

試験項目 : 投与 1、24、48、72 および 96 時間後、その後は 21 日後まで毎日 Draize の判定基準に従って角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を採点評価した。

結果 : 観察した刺激性変化の値は以下の表のとおりである。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈たんぽにボンジャンポー急毒・刺激・感作性〉

動物	項目		最高 評点	投与後の時間(日)								
				1時間	1	2	3	4	7	10	14	21
1	角膜混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		面積	4	1	2	2	2	2	2	1	1	1
	虹彩		2	1	1	1	1	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	2	2	2	2	1	1	0	0
		浮腫	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0
2	角膜混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		面積	4	3	4	4	3	2	1	1	1	1
	虹彩		2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0
3	角膜混濁	程度	4	1	1	1	1	1	2	2	1	1
		面積	4	1	4	4	4	4	4	4	3	1
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	2	2	2	2	2	1	0
		浮腫	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	2	2	2	1	1	0	0
4	角膜混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0
		面積	4	1	2	3	3	3	1	1	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	1	1	0	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0
5	角膜混濁	程度	4	1	1	1	1	1	2	2	1	0
		面積	4	1	3	3	3	3	3	3	3	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	2	0	0
		浮腫	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0
6	角膜混濁	程度	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0
		面積	4	1	3	3	3	2	0	0	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0
合計*			660	108	172	151	138	115	110	101	42	15
平均**			110	18.0	28.7	25.2	23.0	19.2	18.3	16.8	7.0	2.5

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈たんぽにポンジャンポー急毒・刺激・感作性〉

群	項目		最高 評点	投与後の時間(日)								
				1時間	1	2	3	4	7	10	14	21
洗	角膜混濁	程度	4	1.0	0.6	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	1.3	1.3	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
淨	虹彩		2	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	群	発赤	3	1.0	1.0	1.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫		4	1.3	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
分泌物		3	2.0	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
合計*			660	46	41	18	12	2	0	0	0	0
平均**			110	15.3	13.7	6.0	4.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0

* : (角膜混濁程度×角膜混濁面積)×5 + 虹彩×5 + (結膜発赤 + 結膜浮腫 + 分泌物)×2

** : 3匹の平均

刺激性の変化を Kay & Calandra の方法に従って区分すると、MMTS は適用 1 日後で 28.7 であり、暫定評価では「中等度」の刺激性に分類されたが、7 日後に ITS が 30 を上回る動物が 2 例みられたため、最終評価は一段上の「強度の刺激性あり」と結論された。

一方、洗眼群では適用 7 日後までに全ての動物で刺激反応は消失した。洗眼によって MMTS の低下および刺激反応の消失までの時間が短縮されたことから、洗眼効果は明らかであると判断した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して強度の刺激性を有するが、明らかな洗眼効果が認められるものと結論した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<たんぽにボンジャンボー急毒・刺激・感作性>

⑤ 皮膚感作性 (たんぽにボンジャンボ)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.毒 C23)

試験実施機関:(株)ボソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年:2000 年

検体の純度 : たんぽにボンジャンボ(ONC-381 ジャンボ)

組成:	テニルクロール	6.7	%
	ピラゾスルフロンエチル	0.7	%
	ピリプチカルブ	16.7	%
	界面活性剤、木質微粉等	75.9	%

試験動物 : ハートレー系白色モルモット、雌、体重 313~396 g(感作開始時)、
試験群 20 匹およびその対照群 20 匹、
陽性対照群およびその対照群各群 10 匹

試験期間 : 誘発後 2 日間観察

試験方法 : [Buehler 法]

投与量設定根拠;

感 作 : 検体の原末 0.2 g を 0.2mL の注射用水で湿らせ、直径 2.5cm のパッチに塗布し、テープで固定する閉塞貼付を行った。6 時間後にパッチを取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。この閉塞貼付をさらに 7、14 日後に繰り返した。陽性対照群には 1%DNCB エタノール溶液 0.2 mL を同様に塗布した。

惹 起 : 最終感作の 2 週間後に検体処理群には感作と同様に検体(原末 0.2 g)を、陽性対照群には 0.1%DNCB エタノール溶液 0.2mL を、6 時間閉塞塗布した。

試験項目 : 惹起暴露終了後、24 および 48 時間目に塗布部位の皮膚反応の強さを Draize の基準に従って評点した。

結 果 : 各観察時間における感作性変化が認められた動物数を次ページに示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<たんばにボンジャンポー急毒・刺激・感作性>

群		供試動物数	反応動物数												陽性率 (%)		
			24 時間						48 時間								
			皮膚反応評点 (紅斑/浮腫)					計	皮膚反応評点 (紅斑/浮腫)					計			
0	1	2	3	4	0	1	2		3	4							
検体	100%検体	100%検体	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
	蒸留水	100%検体	20	20	0/0	0/0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	
陽性対照	1% DNCB	0.25% DNCB	10	0	1	5	4	0	10/10	0	0	2	5	3	10/10	100	
	エタノール	0.25% DNCB	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	

検体処理群および陰性対照ではいずれの動物にも皮膚反応は見られなかった。

一方、陽性対照群においては 100%陽性率がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<シング乳剤-急毒・刺激・感作性>

① 急性経口毒性 (シング乳剤)

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関: (株)アニマルリサーチ
[GLP 対応]
報告書作成年: 1992 年

検体の純度 :

組成: ピリプチカルブ 12.0 %
プレチラクロール 8.0 %

供試動物 : Wistar 系ラット、7 週齢、体重 雄 216±7g、雌 156±4g
I 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 被験物質を蒸留水で希釈して強制経口投与した。動物を投与前 16 時間より投与 2 時間後まで絶食させた。

観察項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 3、5、7、14 日に体重を測定した。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	3472、4167、5000、6000、7200
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 5400 (4700~6210) 雌 4800 (4290~5376)
死亡開始および終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 5 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 30 分から発現 投与後 7 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 3472

中毒症状としては、鎮静、尿失禁、流涙、血涙、鼻腔血痕付着、背部屈曲、呼吸微弱等が観察されたが、雄では投与後 5 日、雌では 5~7 日目までに消失した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、生存例の体重変化においては被験物質投与群の体重増加に抑制があり対照群に比較して有意の差を認めたが、観察期間終了日には雌は有意の差は認められず、雄は回復の傾向が認められた。

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

試験機関: (株)アニマルリサーチ
 [GLP 対応]
 報告書作成年: 1992 年

検体の純度 :

組成: ビリブチカルブ 12.0 %
 プレチラクロール 8.0 %

供試動物 : Jcl : ICR 系マウス、7 週齢、体重 雄 33 ± 1g、雌 27 ± 1g
 1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 被験物質を蒸留水で希釈して強制経口投与した。動物を投与前 16 時間より投与 2 時間後まで絶食させた。

観察項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 3、5、7、14 日に体重を測定した。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	1822, 2551, 3571, 5000, 7000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 4800(3902~5904) 雌 3900(3047~4992)
死亡開始および終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 5 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 4 時間から発現 投与後 7 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1822

中毒症状としては、自発運動亢進、鎮静、背部屈曲、伏臥位、流涙、血涙、流涎、尿失禁、呼吸微弱等が観察されたが、雌雄とも 2~5 日目までに消失した。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、生存例の体重変化においては被験物質投与群の体重増加に抑制があり対照群に比較して有意の差を認めたが、雌は 14 H、雄は 5 H 目より有意の差は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<シグ乳剤-急毒・刺激・感作性>

② 急性経皮毒性 (シグ乳剤)

ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関: (株)アニマルリサーチ
[GLP 対応]
報告書作成年: 1992 年

検体の純度 :

組成: ピリプチカルブ 12.0 %
プレチラクロール 8.0 %

供試動物 : Wistar 系ラット、7 週齢、体重 雄 215±8g、雌 156±4g
1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 剪毛した背部中央に塗布した。

観察項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、塗布直前、塗布後 3、5、7、14 日に体重を測定した。

結 果 :

投与方法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例が認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡は認められず、中毒症状も観察されなかつた。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかつた。

また、体重変化に異常は認められなかつた。

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	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載ページ
運命-1	動物体内における代謝 (1) 排泄収支	ラット	低投与量/高投与量 単回経口投与群 (1a・1b 群) 168 時間 尿、糞排泄率測定	低投与量：尿：雄 61.2%、雌 67.0%、 糞：雄 36.2%、雌 31.5% 体内残留：雄 0.6%、雌 0.8% 総回収率：雄 98.0%、雌 99.3% 高投与量：尿：雄 49.7%、雌 51.2%、 糞：雄 49.5%、雌 48.9% 体内残留：雄 0.1%、雌 0.1% 総回収率：雄 99.3%、雌 100.2%	第一化学薬品 株式会社 (1989)	運命-9
	動物体内における代謝 (2) 血液中濃度	ラット	低投与量/高投与量 単回経口投与群 (2a・2b 群) 168 時間 血液中濃度測定	低投与量：血液中半減期(hr)： 0-12 hr 雄 7.78、雌 10.2 24-168hr 雄 101、雌 113 Tmax (hr)：雄 4、雌 4 Cmax (μg/g)：雄 0.297、雌 0.372 AUC ₁₆₈ (μg×時間/mL)：雄 12.2、雌 18.2 高投与量：血液中半減期(hr)： 0-48 hr 雄 30.7、雌 37.6 72-168hr 雄 151、雌 142 Tmax (hr)：雄 12、雌 12 Cmax (μg/g)：雄 8.94、雌 11.90 AUC ₁₆₈ (μg×時間/mL)：雄 659、雌 897		運命-13
	動物体内における代謝 (3) 組織分布	ラット	低投与量 単回経口投与群 (3a 群) 168 時間 組織内分布測定	雄：白色脂肪、大腸は投与後 8 時間に、 他は 4 時間に最高濃度 投与後 4 時間で、小腸、腎臓および肝臓 が血漿の 9-4 倍、8 時間で大腸が 23 倍 の濃度 雌：大腸、甲状腺は投与後 8 時間に、他 は 4 時間に最高濃度 投与後 4 時間で、小腸、腎臓および肝臓 が血漿の 5-3 倍、8 時間で大腸が 12 倍 の濃度		運命-16
	動物体内における代謝 (4) 反復投与 血液中濃度	ラット	低投与量 21 回反復経口投与群 (4a 群) 168 時間 血液中濃度測定	21 回投与後の血漿の半減期 0-12 時間で雄 33.4 時間、雌 28.0 時間、 24-168 時間で雄 236 時間、雌 203 時間 雌で 21 回投与後の血中濃度は雄の 1.3 -1.5 倍の濃度 消失半減期に顕著な相違無し		運命-18
	動物体内における代謝 (5) 反復投与 排泄収支	ラット	21 回反復経口投与群 (5a 群) 21 回後 168 時間 尿、糞排泄率測定	投与 21 回後 168 時間の排泄率 尿：雄 64.6%、雌 62.6% 糞：雄 37.0%、雌 32.9%		運命-21
	動物体内における代謝 (6) 反復投与 組織分布	ラット	21 回反復経口投与群 (6a 群) 連投 7,14,21 回後、 21 回投与後、24、168、 600 時間後、 組織内分布測定	下垂体、眼球、小腸(雌)を除き投与回 数に伴い組織内濃度増加し、21 回投与 後 24 時間で視神経が血漿中濃度の 30 倍 21 回投与後 24-600 時間の消失半減期は 腫臓で最も長く、雄 765 時間、雌 562 時 間		運命-23

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝運命試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 ページ
運命-1	動物体内における代謝 (7) 胆汁排泄	ラット	低投与量 単回経口投与群 雄 (7a 群) 48 時間 胆汁排泄率測定	胆汁排泄率: 26.2% 尿、胆汁、消化管内容物の合計は 70.7%	第一化学薬品 株式会社 (1989)	運命-28
	動物体内における代謝 (8) 胎盤通過	ラット	妊娠 12 日目および 18 日目に低投与量 単回経口投与 (8a 群)	胎仔中濃度は母体血漿中濃度より低く、 胎仔 1 匹当たりの分布率は、妊娠 12 日目に 0.00%、妊娠 18 日目で 0.01%		運命-29
	動物体内における代謝 (9) 排泄物中の代謝物定性	ラット	1a、7a 群の排泄物を用いて代謝物を分析	単回投与と反復投与の代謝物に質的な 差異なし 主たる代謝物 尿: 糞: 胆汁:		運命-31
	動物体内における代謝 (10) 組織中の代謝物定性	ラット	2a、3a 群の組織を用いて代謝物を分析	単回投与と反復投与の代謝物に質的な 差異なし 主たる代謝物 血漿: 肝臓: 腎臓:		運命-35
	動物体内における代謝 (11) 排泄収支	ラット	低投与量/高投与量 単回経口投与群 (11a・11b 群) 168 時間 尿、糞排泄率測定	低投与量: 尿: 雄 82.3%、雌 82.2%、糞: 雄 16.9%、雌 16.9% 体内残留: 雄 0.1%、雌 0.1% 総回収率: 雄 99.3%、雌 99.2% 高投与量: 尿: 雄 74.0%、雌 75.0%、糞: 雄 22.5%、雌 21.2% 体内残留: 雄 0.2%、雌 0.1% 総回収率: 雄 96.7%、雌 96.3%		運命-38
	動物体内における代謝 (12) 血液中濃度	ラット	低投与量/高投与量 単回経口投与群 (12a・12b 群) 168 時間 血液中濃度測定	低投与量: 血液中半減期(hr): 4-12 hr 雄 3.01、雌 4.86 24-168hr 雄 122、雌 110 Tmax (hr): 雄 4、雌 4 Cmax (μg/g): 雄 0.546、雌 0.222 AUC ₁₆₈ (μg×時間/mL): 雄 6.58、雌 6.15 高投与量: 血液中半減期(hr): 72-168hr 雄 119、雌 133 Tmax (hr): 雄 24、雌 24 Cmax (μg/g): 雄 8.24、雌 5.21 AUC ₁₆₈ (μg×時間/mL): 雄 369、雌 348		運命-40
	動物体内における代謝 (13) 組織分布	ラット	低投与量 単回経口投与群 (13a 群) 168 時間 組織内分布測定	雄: 副腎、脾臓、白色脂肪、大腸は投与後 8 時間に、他は 4 時間に最高濃度 投与後 4 時間で、腎臓、小腸および肝臓が血漿の 3-2 倍、8 時間で腎臓が 5 倍、小腸が 4 倍の濃度 雌: 白色脂肪、大腸は投与後 8 時間に、他は 4 時間に最高濃度 投与後 4 時間で、小腸が血漿の 6 倍、腎臓が血漿の 5 倍、8 時間で小腸、大腸、白色脂肪が 9-5 倍の濃度		運命-43

<代謝運命試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試 動物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 ページ
運命-1	動物体内に おける代謝 (14) 排泄物中 の代謝物定性	ラット	11a 群の排泄物を用い て代謝物を分析	主たる代謝物 尿：酵素水解前 酵素水解後 糞：	第一化学薬品 株式会社 (1989)	運命-47
	動物体内に おける代謝 (15) 組織中の 代謝物定性	ラット	12a、13a 群の組織を用い て代謝物を分析	主たる代謝物 血漿： 肝臓： 腎臓：		運命-50
運命-2	動物体内に おける代謝 血球中代謝物 の分析	ラット	21 回反復経口投与後 168 時間の赤血球	赤血球中放射能の分布 洗浄液：1.3% 赤血球内容物：98.0% 赤血球膜：0.8% ヘモグロビンとの結合等が示唆	第一化学薬 品株式会社 (1990)	運命-54
運命-3	動物体内に おける代謝 尿および胆汁 中代謝物の 構造解析	ラット	高投与量単回経口投 与後 24 時間までの尿 および胆汁	代謝物構造	第一化学薬 品株式会社 (1990)	運命-56
運命-4	植物体内に おける代謝 1) 水稲におけ る吸収、移行	水稲	2 ppm 水耕液を水耕根 部、茎葉基部、土耕水 面処理し、2、6 時間、 1、4、30 日、収穫期に おける各部位への吸 収、移行性を分析	いずれの処理法においても 1 日後より 水稲全体への均一な移行 収穫期の玄米の残存量 親換算()：0.09%LAR / 0.14 mg/kg 親換算()：0.08%LAR / 0.12 mg/kg	第一化学薬 品株式会社 (1988 年)	運命-62
運命-5	植物体内に おける代謝 2) 玄米中の 代謝物の分析	水稲	土耕水面処理で得ら れた玄米中の放射能 の同定	玄米中の放射能の大部分は澱粉として 存在し、親化合物としては存在せず。 (%TRR/親換算 mg/kg) 澱粉：75.9/0.086 未同定物：24.1/0.026 澱粉：81.2/0.087 未同定物：18.8/0.022	第一化学薬 品株式会社 東海研究所 (1990 年)	運命-66
運命-4	植物体内に おける代謝 3) 代謝について	水稲	茎葉部の親化合物お よび代謝物の定性お よび定量	収穫期の茎葉部に親化合物としては存 在せず。その他は TLC により未同定物 を 3 種類確認。 残留量 (%TRR/親換算 mg/kg) ： ： ： 4 日後の茎葉部は親化合物の他、 を確認、 は不安 定で に分解。収穫期の茎葉部には親 化合物としては存在せず。2 種の同定 物)と 1 種類の未同定物 を 確認 残留量(%TRR/親換算 mg/kg) ： ： ：	第一化学薬 品株式会社 東海研究所 (1988 年)	運命-69

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝運命試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 ページ
運命-6	植物体内における代謝 4) 水稻代謝物 構造決定	水稻	収穫期の茎葉部に存在する の単離と 構造推定	単離された RP4 の量のごくわずかのた め構造推定できず	第一化学薬 品株式会社 (1990年)	運命-74
運命-7	土壌における 運命 (好氣的湛水土壌)	茨城 水田土	好氣的湛水条件下 4ppm 乾土濃度で添加 18 週間経時的に測定	親の半減期: $DT_{50}=45.4$ 日 $^{14}CO_2$ の発生率: 20.2%(18週) 主代謝物(処理量%最大値) 残渣: 35.2%(18週)	第一化学薬 品株式会社 (1988)	運命-77
		山口 水田土		親の半減期: $DT_{50}=43.6$ 日 $^{14}CO_2$ の発生率: 14.2%(18週) 主代謝物(処理量%最大値) (%), (%) 残渣: 23.9%(18週)		
運命-7	土壌における 運命 (好氣的土壌)	茨城 畑土	好氣的条件下 4ppm 乾 土濃度で添加 12 週間経時的に測定	親の半減期: $DT_{50}=12.2$ 日 $^{14}CO_2$ の発生率: 5.2%(18週) 主代謝物(処理量%最大値) (%) 残渣: 13.8%(18週)	第一化学薬 品株式会社 (1988)	運命-83
		山口 畑土		親の半減期: $DT_{50}=12.5$ 日 $^{14}CO_2$ の発生率: 6.2%(18週) 主代謝物(処理量%最大値) (%), (%) 残渣: 7.8%(18週)		
運命-7	土壌における 運命 (好氣的土壌)	茨城 畑土	好氣的条件下 4ppm 乾 土濃度で添加 12 週間経時的に測定	親の半減期: $DT_{50}=16.4$ 日 $^{14}CO_2$ の発生率: 49.9%(12週) 主代謝物(処理量%最大値) (%), (%) 残渣: 25.9%(12週)	第一化学薬 品株式会社 (1988)	運命-83
		山口 畑土		親の半減期: $DT_{50}=15.6$ 日 $^{14}CO_2$ の発生率: 22.8%(12週) 主代謝物(処理量%最大値) (%) 残渣: 49.0%(12週)		
運命-7	土壌における 運命 (好氣的土壌)	山口 畑土	好氣的条件下 4ppm 乾 土濃度で添加 12 週間経時的に測定	親の半減期: $DT_{50}=13.4$ 日 $^{14}CO_2$ の発生率: 53.4%(12週) 主代謝物(処理量%最大値) (%), (%) 残渣: 25.9%(12週)	第一化学薬 品株式会社 (1988)	運命-83
		山口 畑土		親の半減期: $DT_{50}=13.3$ 日 $^{14}CO_2$ の発生率: 27.9%(12週) 主代謝物(処理量%最大値) (%) 残渣: 46.4%(12週)		

<代謝運命試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 ページ
運命-7	土壌における運命 (嫌氣的土壌)	茨城 水田土	嫌氣的温水条件下 4ppm 乾土濃度で添加 18 週間経時的に測定	親の半減期: $DT_{50}=44.6$ 日 $^{14}CO_2$ の発生: 検出できず(18週) 主代謝物(処理量%最大値) (%) (%) 残渣: 5.1%(18週)	第一化学薬品株式会社 (1988)	運命-89
		山口 水田土		親の半減期: $DT_{50}=46.1$ 日 $^{14}CO_2$ の発生: 検出できず(18週) 主代謝物(処理量%最大値) (%) 残渣: 16.2%(18週)		
運命-8	土壌中移動性 (土壌吸着)	土壌 (日本5土壌) 牛久(LIC) 牛久(SICL) 大阪(CL) 岡山(SCL) 宮崎(SL)	土壌: 1g 振とう濃度: 0.015 ~0.130 mg/Lの各土壌 共に4濃度 25±1°C、遮光 4から24時間振盪	I/n : 0.960~1.15 K_p : 48.9 ~ 351 K_{roc} : 1430 ~ 8530	東ソー株式会社 (1992)	運命-95
運命-7	土壌中移動性 (土壌溶解)	茨城 壇塚土 山口 砂塚土	2ppm の β -ピリン チカルブ1回処理	20日間に放射能の1%が溶出し、放射能処理部に回収放射能の94%が存在した。 20日間まで放射能は全く溶出しなかった。放射能処理部に回収放射能の99.5%が存在した。	第一化学薬品株式会社 (1988)	運命-97
—	加水分解運命	—	—	—	—	運命-99
運命-7	水中光分解運命(1)	蒸留水 2% アセトン水	0.2mg/L 太陽光 28日間経時的に測定	太陽光換算での半減期 蒸留水: 2日 2%アセトン水: 約1日 主分解物: 10%を越える分解物なし	第一化学薬品株式会社 (1988)	運命-100
運命-9 GLP	水中光分解運命(2)	蒸留水 自然水	0.060mg/L溶液 自然水 603.5W/m ² 蒸留水 603.0W/m ² 5日間、25°C	太陽光換算での半減期 自然水: 7.3日 蒸留水: 8.3日 主分解物: M1 (80.9%: 自然水、82.0%: 蒸留水)	日本曹達(株) 小田原研究所(2006)	運命-103
運命-10 GLP	水中光分解運命(3)	蒸留水 自然水	0.060mg/L溶液 自然水 603.5W/m ² 蒸留水 603.5W/m ² 5日間、25°C	太陽光換算での半減期 自然水: 7.6日 蒸留水: 6.9日 主分解物: (% : 自然水) (% : 蒸留水)	日本曹達(株) 小田原研究所(2006)	運命-110
運命-11 GLP	生物濃縮性 (魚類濃縮性)	コイ	10週間暴露、25±2°C 排泄期間無 第1濃度: 0.2 mg/L 第2濃度: 0.02 mg/L	濃縮係数 第1濃度区: 296~940倍 第2濃度区: 307~622倍 両濃度区の濃縮性の程度は、ほぼ同じ。	(財)化学品検査協会(1987)	運命-118

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<標識化合物>

〈代謝分解試験に用いた標識化合物〉

以下の標識化合物を代謝分解試験および環境化学試験に用いた。ピリプチカルブは
にそれぞれ標識した。この標識化合物は Institute of Isotope 社等で合成
した。

1. [¹⁴C]ピリプチカルブ (-ピリプチカルブと略す)
比放射能：
放射化学的純度：

* : ¹⁴C 標識位置

この標識化合物の合成経路の例を以下に示す。

2. [¹⁴C]ピリプチカルブ(-ピリプチカルブと略す)
比放射能：
放射化学的純度：

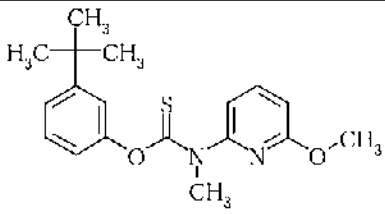
: ¹⁴C 標識位置

この標識化合物の合成経路の例を以下に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝物 一覧>

<代謝物 一覧>

由来	略称	化学名	構造式
親化合物	ピリブチカルブ TSH-888	<i>O</i> -3- <i>tert</i> -butylphenyl 6-methoxy-2-pyridyl(methyl)thio- carbamate <i>O</i> -3- <i>tert</i> ブチルフェニル=6-メトキシ -2-ピリジル(メチル)チオカルバマー ト	
動物 植物 土壌 水中光分解			
動物 植物			
動物			
動物 土壌			
動物			
動物			
動物			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝物一覧>

由来	略称	化学名	構造式
植物			
動物			
植物			
動物			
動物			
水中光分解			
水中光分解			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・試験設計>

1. 動物体内運命に関する試験

1) ^{14}C -標識ピリブチカルブを用いたラットにおける代謝試験

(資料 No. 運命-1)

試験実施機関：第一化学薬品株式会社

報告書作成年：1989年

供試標識化合物：

1. [^{14}C] ピリブチカルブ (^{14}C -ピリブチカルブ)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

標識位置

2. [^3H] ピリブチカルブ (^3H -ピリブチカルブ)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

* 標識位置

標識位置の設定理由：

供試動物：

Wistar 系 SPF ラット

単回投与試験、反復投与試験

週齢： 雄雌 7-8 週齢

体重： 雄 200 g 前後、雌 140g 前後

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・試験設計>

胎盤通過性検討試験

週齢： 妊娠 12 日目雌 10 - 11 週齢

妊娠 18 日目雌 11 - 12 週齢

体重： 妊娠 12 日目雌 220g 前後

妊娠 18 日目雌 260g 前後

群の設定と投与方法：

亜急性試験の結果から、毒性作用のない低投与量 2 mg/kg と高投与量として 115 mg/kg (単回投与のみ) を設定した。動物は一晩絶食後投与した。投与経路は胃ゾンデの付いたシリンジによる強制経口投与、投与回数は単回および反復投与(1 日 1 回、21 日間)で、オリーブ油を担体とする投与液を用いた。投与液の濃度は低投与量 1 mg/mL、高投与量 57.5 mg/mL とした。

項目	実験群	実験の種類	設定投与量 (mg/kg)
(1)	1a	排泄収支 ()	2
	1b	排泄収支 ()	115
(2)	2a	血液中濃度 ()	2
	2b	血液中濃度 ()	115
(3)	3a	組織分布 ()	2
(4)	4a	血液中濃度(反復投与) ()	2
(5)	5a	排泄収支(反復投与) ()	2
(6)	6a	組織分布(反復投与) ()	2
(7)	7a	胆汁排泄 ()	2
(8)	8a	胎盤通過 ()	2
(9)	1a, 7a	排泄物中の代謝物分析 ()	2
(10)	2a, 3a	組織中の代謝物分析 ()	2
(11)	11a	排泄収支 ()	2
	11b	排泄収支 ()	115
(12)	12a	血液中濃度 ()	2
	12b	血液中濃度 ()	115
(13)	13a	組織分布 ()	2
(14)	11a	排泄物中の代謝物分析 ()	2
(15)	12a, 13a	組織中の代謝物分析 ()	2

(1) 排泄収支 ()

試験方法：

低投与量、高投与量の2投与量で1回強制経口投与し、尿および糞を投与168時間後まで経時的に採取し、¹⁴C排泄率を計算した。168時間の尿および糞採取後、ラットを屠殺し溶解後放射能を測定し、体内残存率とした。なお、予備試験において、雄ラットに を2 mg/kg 経口投与した際、投与後72時間までに呼気中への排泄は認められなかった。

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
1a	雌雄共 2.16 MBq/mg	雄5匹 (200g前後) 雌5匹 (140g前後)	低投与量 雄2 雌2	1回経口	投与後168時間までの尿、糞中排泄
1b	雌雄共 2.16 MBq/mg	雄5匹 (200g前後) 雌5匹 (140g前後)	高投与量 雄115 雌115	1回経口	投与後168時間までの尿、糞中排泄

試験結果：

投与量に対する尿、糞中排泄率、体内残存率の測定結果を下表に示す。

¹⁴ C-ピリプテカルブ投与168時間後の排泄率(累積排泄率)					
投与量群		低投与量 2 mg/kg 経口・1回		高投与量 115 mg/kg 経口・1回	
性		雄	雌	雄	雌
尿	0-6 h	17.4 (17.4)	25.0 (25.0)	6.6 (6.6)	9.4 (9.4)
	6-12 h	34.9 (52.3)	31.1 (56.1)	21.8 (28.4)	22.7 (32.1)
	12-24 h	6.1 (58.4)	7.2 (63.3)	17.6 (46.0)	13.9 (46.0)
	24-48 h	1.9 (60.3)	2.5 (65.8)	2.7 (48.7)	3.8 (49.8)
	48-72 h	0.4 (60.7)	0.4 (66.2)	0.5 (49.2)	0.7 (50.5)
	72-96 h	0.2 (60.9)	0.4 (66.6)	0.2 (49.4)	0.3 (50.8)
	96-120 h	0.2 (61.1)	0.2 (66.8)	0.1 (49.5)	0.2 (51.0)
	120-144 h	0.1 (61.2)	0.1 (66.9)	0.1 (49.6)	0.1 (51.1)
	144-168 h	0 (61.2)	0.1 (67.0)	0.1 (49.7)	0.1 (51.2)
	小計	61.2	67.0	49.7	51.2
糞	0-6 h	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
	6-12 h	4.7 (4.7)	2.1 (2.1)	0 (0)	0 (0)
	12-24 h	24.5 (29.2)	24.4 (26.5)	41.4 (41.4)	35.2 (35.2)
	24-48 h	5.7 (34.9)	4.0 (30.5)	7.1 (48.5)	11.6 (46.8)
	48-72 h	0.9 (35.8)	0.5 (31.0)	0.6 (49.1)	1.2 (48.0)
	72-96 h	0.2 (36.0)	0.2 (31.2)	0.2 (49.3)	0.5 (48.5)
	96-120 h	0.1 (36.1)	0.1 (31.3)	0.1 (49.4)	0.2 (48.7)
	120-144 h	0.1 (36.2)	0.1 (31.4)	0.1 (49.5)	0.1 (48.8)
	144-168 h	0 (36.2)	0.1 (31.5)	0 (49.5)	0.1 (48.9)
	小計	36.2	31.5	49.5	48.9
ラット体内残存		0.6	0.8	0.1	0.1
総回収率		98.0	99.3	99.3	100.2

-：採取せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・排泄収支＞

低投与量では投与後 168 時間に、雄および雌でそれぞれ投与量の 61.2%および 67.0%が尿中に、36.2%および 31.5%が糞中に排泄され、尿および糞中総排泄率は 97.5%および 98.5%だった。屠殺後、雄および雌でそれぞれ投与量の 0.6%および 0.8%が屍体に残った。

高投与量では投与後 168 時間に、雄および雌でそれぞれ投与量の 49.7%および 51.2%が尿中に、49.5%および 48.9%が糞中に排泄され、尿および糞中総排泄率は 99.2%および 100.1%だった。屠殺後、雄および雌とともに 0.1%が屍体に残った。

低高投与量ともに、雄雌の排泄率を比較して、顕著な相違は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・ 血中濃度>

(2) 血液中濃度 ()

試験方法：

低投与量、高投与量の2投与量で1回強制経口投与した。動物は各群10匹(各性5匹)とし、投与後0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144および168時間に血液を尾静脈から採取し、血液中の放射能および血球遠心分離後の血漿の放射能を測定した。

血漿および赤血球の平均放射能濃度の最大値(Cmax)および最大値になった時間(Tmax)は実験で観察された数値とした。

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
2a	雌雄共 2.16 MBq/mg	雄5匹 (200g前後) 雌5匹 (140g前後)	低投与量 雄2 雌2	1回経口	投与後0.5、1、2、 4、6、8、12、24、 48、72、96、120、 144および168時 間の血液中濃度
2b	雌雄共 2.16 MBq/mg	雄5匹 (200g前後) 雌5匹 (140g前後)	高投与量 雄115 雌115	1回経口	投与後0.5、1、2、 4、6、8、12、24、 48、72、96、120、 144および168時 間の血液中濃度

試験結果：

血液、血漿中の¹⁴C濃度推移の結果を下表に示す。

低投与量において、雌の血液中濃度が4時間以後、雄の1.3-1.7倍の濃度を示したが、消失半減期には顕著な相違は認められなかった。また、高投与量においても、雌の血液中濃度が1時間以後、雄より1.2-1.5倍高い濃度で推移したが、消失半減期には相違は認められなかった。

血液中濃度 (ピリプチカルブ換算 μg/mL)					
投与量群		低投与量 2 mg/kg 経口		高投与量 115 mg/kg 経口	
性		雄	雌	雄	雌
経過 時間 (h)	0.5	0.066	0.042	1.47	1.59
	1	0.080	0.081	2.00	2.77
	2	0.153	0.125	2.86	3.64
	4	0.297	0.372	6.16	8.49
	6	0.227	0.298	8.22	10.85
	8	0.187	0.275	8.80	10.79
	12	0.143	0.211	8.94	11.90
	24	0.104	0.158	7.23	8.49
	48	0.078	0.114	4.01	5.99
	72	0.063	0.098	3.43	4.90
	96	0.052	0.081	2.95	4.21
	120	0.048	0.076	2.59	3.69
	144	0.042	0.066	2.40	3.45
	168	0.037	0.063	2.19	3.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

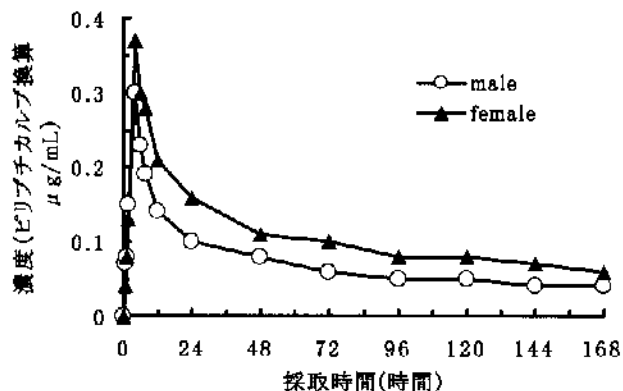
<動物運命・ 血中濃度>

血漿中濃度（ピリプチカルブ換算 $\mu\text{g/mL}$ ）					
投与量群		低投与量 2 mg/kg 経口		高投与量 115 mg/kg 経口	
性		雄	雌	雄	雌
経過 時間 (h)	0.5	NA	NA	NA	NA
	1	0.102	0.092	3.17	3.16
	2	NA	NA	NA	NA
	4	0.296	0.334	7.72	8.55
	6	NA	NA	NA	NA
	8	0.133	0.162	9.87	11.03
	12	NA	NA	NA	NA
	24	0.037	0.077	4.27	5.47
	48	NA	NA	NA	NA
	72	0.019	0.031	1.38	2.02
	96	NA	NA	NA	NA
	120	NA	NA	NA	NA
	144	NA	NA	NA	NA
	168	NA	NA	NA	NA

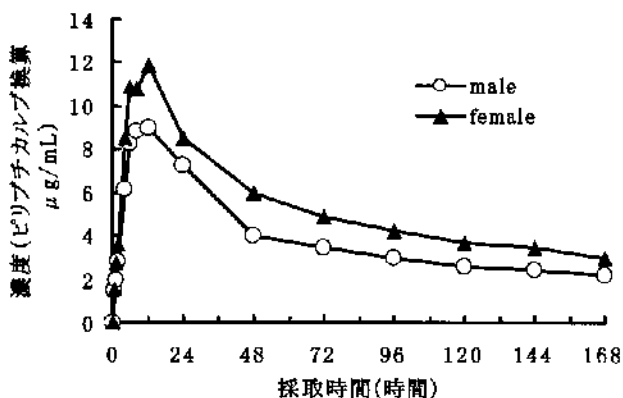
NA：分析せず

血液中濃度推移曲線を下に示す。

低投与量群(血液)



高投与量群(血液)



試料	動力学パラメータ	低投与量		高投与量	
		雄	雌	雄	雌
血液	C_{max} (μg equiv./mL)	0.297	0.372	8.94	11.90
	T_{max} (hours)	4	4	12	12
	AUC_{168} (μg equiv. h/mL)	12.2	18.2	659	897
	$t_{1/2}$ (hours)first phase	7.78(0-12)	10.2(0-12)	30.7(0-48)	37.6(0-48)
	$t_{1/2}$ (hours)second phase	101(24-168)	113(24-168)	151(72-168)	142(72-168)
	血漿	C_{max} (μg equiv./mL)	0.296	0.334	9.87
	T_{max} (hours)	4	4	8	8

血液中濃度の半減期は、12時間までの低投与量群で雄7.78時間、雌10.2時間、48時間までの高投与量群で雄30.7時間、雌37.6時間であった。 C_{max} は、低投与量群の雄で0.297 μg/g、雌で0.372 μg/gであり、高投与量群では、雄で8.94 μg/g、雌で11.90 μg/gであった。 T_{max} は、低投与量が4時間、高投与量が12時間と、高投与量群のほうが低投与量群よりも長くなる傾向が見られた。また、血漿と血液の C_{max} と T_{max} は、各投与量群の雌雄においてほぼ同じだった。

(3) 組織分布 ()

試験方法：

低投与量で1回強制経口投与した。投与後4、8、24、72および168時間に屠殺した。屠殺直前に各動物の血液を腹大動脈より採血し、全血の一部を遠心して血漿を採取した。以下の組織/器官を採取した。

大脳、下垂体、視神経、眼球、ハーダー腺、外涙腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、睪臓、筋肉（大腿部）、坐骨神経、白色脂肪（腎周囲）、褐色脂肪、皮膚、骨髄、精巣（雄）、子宮（雌）、卵巣（雌）、胃、小腸、大腸

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
3a	雌雄共 2.16 MBq/mg	雄5匹 (200g前後) 雌5匹 (140g前後)	低投与量 雄2 雌2	1回経口	投与後4、8、24、 72および168時 間の組織分布

試験結果：組織/臓器の¹⁴C濃度推移の測定結果を下表に示す。

組織内 ビリブチカルブ換算濃度 $\mu\text{g/g}$ (血漿、血液は $\mu\text{g/mL}$) および分布率(投与量%)					
投与量群	低投与量/2 mg/kg 経口・1回				
性	雄				
採取時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血漿	0.398 (-)	0.169 (-)	0.054 (-)	0.020 (-)	ND (-)
血液	0.314 (1.00)	0.204 (0.65)	0.101 (0.36)	0.067 (0.26)	0.035 (0.16)
大脳	0.063 (0.02)	0.031 (0.01)	0.017 (0.01)	0.009 (0)	ND (0)
下垂体	ND (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
視神経	ND (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
眼球	0.043 (0)	0.025 (0)	0.013 (0)	ND (0)	ND (0)
ハーダー腺	0.226 (-)	0.151 (-)	0.030 (-)	0.011 (-)	ND (-)
外涙腺	0.128 (0.01)	0.069 (0)	0.022 (0)	ND (0)	ND (0)
顎下腺	0.115 (0.01)	0.053 (0)	0.022 (0)	ND (0)	ND (0)
甲状腺	0.287 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
胸腺	0.087 (0.01)	0.045 (0.01)	0.018 (0)	ND (0)	ND (0)
心臓	0.179 (0.03)	0.072 (0.01)	0.027 (0)	0.014 (0)	ND (0)
肺	0.196 (0.04)	0.105 (0.03)	0.048 (0.01)	0.025 (0.01)	0.009 (0)
肝臓	1.542 (2.55)	0.835 (1.72)	0.285 (1.02)	0.145 (0.42)	0.052 (0.17)
腎臓	1.753 (0.66)	0.576 (0.25)	0.109 (0.05)	0.041 (0.02)	0.017 (0.01)
副腎	0.298 (0)	0.111 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
脾臓	0.128 (0.02)	0.067 (0.01)	0.035 (0.01)	0.019 (0)	0.009 (0)
睪臓	0.208 (0.02)	0.094 (0.01)	0.027 (0)	0.010 (0)	ND (0)
筋肉	0.072 (1.44)	0.035 (0.70)	0.015 (0.34)	0.007 (0.17)	ND (0)
坐骨神経	0.116 (-)	0.091 (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
白色脂肪	0.282 (0.71)	0.457 (1.14)	0.250 (0.70)	0.107 (0.33)	0.013 (0.05)
褐色脂肪	0.615 (-)	0.289 (-)	0.054 (-)	0.017 (-)	ND (-)
皮膚	0.200 (2.20)	0.139 (1.53)	0.053 (0.66)	0.014 (0.19)	ND (0)
骨髄	0.112 (-)	0.062 (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
精巣	0.086 (0.05)	0.048 (0.03)	0.021 (0.01)	ND (0)	ND (0)
胃	1.107 (0.32)	0.208 (0.06)	0.035 (0.01)	0.010 (0)	ND (0)
小腸	3.406 (-)	0.568 (-)	0.037 (-)	0.015 (-)	ND (-)
大腸	0.158 (-)	3.920 (-)	0.093 (-)	0.010 (-)	ND (-)

性	雌				
	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
採取時間					
血漿	0.391 (-)	0.196 (-)	0.071 (-)	0.026 (-)	ND (-)
血液	0.352 (1.13)	0.266 (0.85)	0.167 (0.58)	0.093 (0.35)	0.065 (0.26)
大脳	0.070 (0.04)	0.040 (0.01)	0.026 (0.01)	0.009 (0)	ND (0)
下垂体	ND (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
視神経	ND (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
眼球	0.048 (0)	0.037 (0)	0.019 (0)	ND (0)	ND (0)
ハグ腺	0.241 (-)	0.157 (-)	0.042 (-)	0.014 (-)	ND (-)
外涙腺	0.141 (0.01)	0.104 (0)	0.059 (0)	0.025 (0)	ND (0)
顎下腺	0.122 (0.01)	0.074 (0.01)	0.029 (0)	0.012 (0)	ND (0)
甲状腺	0.165 (0)	0.217 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
胸腺	0.085 (0.01)	0.070 (0.01)	0.029 (0)	ND (0)	ND (0)
心臓	0.170 (0.04)	0.090 (0.02)	0.041 (0.01)	0.017 (0)	0.010 (0)
肺	0.202 (0.06)	0.154 (0.04)	0.083 (0.02)	0.035 (0.01)	0.015 (0)
肝臓	1.081 (1.94)	0.929 (1.76)	0.379 (0.99)	0.163 (0.44)	0.063 (0.17)
腎臓	1.638 (0.71)	0.508 (0.19)	0.126 (0.05)	0.060 (0.03)	0.028 (0.01)
副腎	0.299 (0.01)	0.115 (0)	0.050 (0)	ND (0)	ND (0)
脾臓	0.132 (0.02)	0.101 (0.01)	0.052 (0.01)	0.027 (0)	0.014 (0)
膵臓	0.212 (0.03)	0.102 (0.01)	0.045 (0.01)	0.015 (0)	ND (0)
筋肉	0.083 (1.68)	0.043 (0.85)	0.022 (0.48)	ND (0)	ND (0)
坐骨神経	0.107 (-)	0.104 (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
白色脂肪	0.269 (0.67)	0.233 (0.58)	0.185 (0.50)	0.094 (0.28)	0.023 (0.07)
褐色脂肪	0.538 (-)	0.398 (-)	0.090 (-)	0.018 (-)	ND (-)
皮膚	0.173 (1.90)	0.149 (1.63)	0.074 (0.89)	0.021 (0.27)	ND (0)
骨髄	0.131 (-)	0.090 (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
卵巣	0.237 (0.01)	0.116 (0)	0.048 (0)	0.022 (0)	ND (0)
子宮	0.157 (0.01)	0.090 (0.01)	0.040 (0)	ND (0)	ND (0)
胃	0.908 (0.32)	0.245 (0.07)	0.043 (0.01)	0.015 (0)	ND (0)
小腸	2.086 (-)	0.572 (-)	0.132 (-)	0.025 (-)	ND (-)
大腸	0.135 (-)	2.321 (-)	0.087 (-)	0.014 (-)	ND (-)

ND：検出限界以下

-：算出せず

雄に単回経口投与した結果、白色脂肪、大腸を除く組織は投与後最初の測定時間である4時間に最高濃度を示した。白色脂肪、大腸は投与後8時間に最高濃度を示した。投与後4時間では小腸、腎臓、肝臓に最も高い濃度が認められ血漿中濃度0.398 µg/mLの9-4倍を示した。投与後8時間では大腸に最も高い濃度が認められ、血漿中濃度0.169 µg/mLの23倍を示した。組織内分布率は4時間及び8時間では肝臓、皮膚、筋肉、血液、白色脂肪、腎臓に投与量の3-0.3%だった。その後、いずれの組織も経時的に減少し、投与後168時間では肝臓、血液、白色脂肪、腎臓に投与量の0.2-0.01%であり、他の組織はいずれも0.00%だった。

雌に投与した結果、大腸、甲状腺を除く組織は投与後4時間に最高濃度を示し、大腸、甲状腺は投与後8時間に最高濃度を示した。投与後4時間では小腸、腎臓、肝臓に最も高い濃度が認められ、血漿中濃度0.391 µg/gの5-3倍を示した。投与後8時間では、大腸に最も高い濃度が認められ、血漿中濃度0.196 µg/mLの12倍を示した。組織内分布率は4時間では肝臓、皮膚、筋肉、血液、白色脂肪に投与量の2-1%であり、他の組織はいずれも0.3%以下だった。その後、いずれの組織も経時的に減少し、投与後168時間では肝臓、血液、白色脂肪に投与量の0.3-0.1%であり、他の組織はいずれも0.01%以下だった。雄ラットと比較して顕著な相違は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・ 血中濃度/反復投与>

(4) 血液中濃度 (反復投与) ()

試験方法：

低投与量 2 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した。血液中濃度は毎回投与後 24 時間および 21 回投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 および 168 時間に血液を尾静脈から採取し、血液中の放射能を測定した。

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
4a	雌雄共 2.16 MBq/mg	雄 5 匹 (200 g 前後) 雌 5 匹 (140g 前後)	低投与量 雄 2 雌 2	21 回経口	投与回数毎、21 回投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 および 168 時間の血液中濃度

試験結果：

血液中の ^{14}C 濃度推移の結果を下表に示す。

投与後 24 時間の血液中濃度 (ピリプチカルブ換算 $\mu\text{g/mL}$)			
	性	雄	雌
投与回数	1	0.100	0.122
	2	0.160	0.212
	3	0.212	0.291
	4	0.257	0.380
	5	0.319	0.452
	6	0.364	0.507
	7	0.410	0.552
	8	0.464	0.622
	9	0.468	0.663
	10	0.496	0.723
	11	0.541	0.763
	12	0.588	0.815
	13	0.634	0.863
	14	0.640	0.930
	15	0.678	0.973
	16	0.690	1.005
	17	0.712	1.079
	18	0.769	1.135
	19	0.798	1.110
	20	0.807	1.146
	21	0.757	1.069

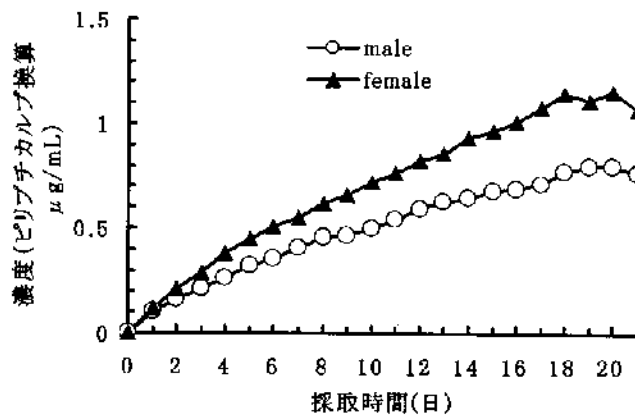
本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・ 血中濃度/反復投与>

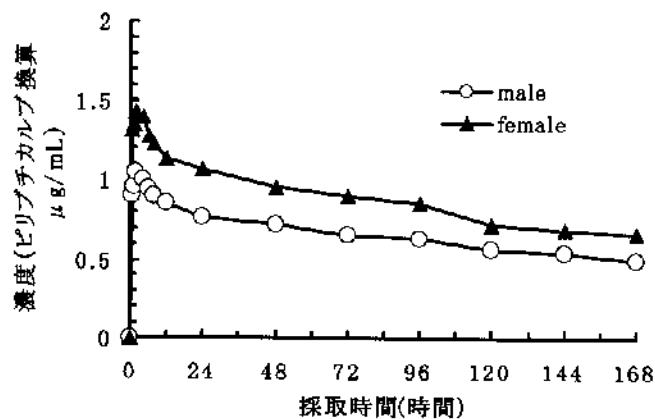
21回投与後の血液中濃度 (ピリプチカルブ換算 $\mu\text{g/mL}$)			
性		雄	雌
経過 時間 (h)	0.5	0.895	1.305
	1	0.950	1.352
	2	1.039	1.429
	4	1.000	1.389
	6	0.940	1.271
	8	0.897	1.222
	12	0.850	1.127
	24	0.757	1.069
	48	0.724	0.945
	72	0.647	0.895
	96	0.628	0.854
	120	0.559	0.722
	144	0.537	0.688
	168	0.503	0.661

血液中濃度推移曲線を下に示す。

21日間経時的濃度推移



21回投与後の経時的血液中濃度推移



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・ 血中濃度/反復投与>

毎回投与後 24 時間における血液中濃度は投与回数に伴い上昇し、20 回投与後に雄で 1 回投与後の血液中濃度の 8 倍、雌で 9 倍を示してほぼ定常状態に達した。21 回投与後の血液中濃度は投与後 2 時間に最高濃度（雄：1.039 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌：1.429 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、共にピリプチカルブ換算）を示した後、12 時間までの半減期として雄 33.4 時間、雌 28.0 時間、24 時間から 168 時間までの半減期が雄 236 時間、雌 203 時間で消失した。投与後 168 時間には雌雄とも最高濃度の 50%以下に減少した。雌では毎回投与後 24 時間における血液中濃度が雄の 1.2–1.5 倍の濃度を示して推移した。また 21 回投与後の血液中濃度は雄の 1.3–1.5 倍の濃度を示したが、消失半減期には顕著な相違は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・ 排泄収支/反復投与＞

(5) 排泄収支（反復投与）（ ）

試験方法：

低投与量 2 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、尿および糞中濃度は毎回投与後 24 時間および 21 回投与後 24 時間毎に 168 時間まで採取し、尿および糞中の放射能を測定した。21 回投与後 168 時間の尿および糞採取後、ラットを屠殺し溶解後放射能を測定し、体内残存率とした。

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
Sa	雌雄共 2.16 MBq/mg	雄 5 匹 (200 g 前後) 雌 5 匹 (140g 前後)	低投与量 雄 2 雌 2	21 回経口	投与回数毎、21 回投与後 168 時間 までの尿、糞中排 泄

試験結果：

毎日の投与量に対する 24 時間後および 21 回投与後 168 時間までの尿、糞中排泄率、体内残存率の測定結果を下表に示す。

性	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
1日	63.1	31.7	51.5	35.4
2日	62.1	33.7	55.2	36.3
3日	63.0	34.2	58.9	33.2
4日	62.2	35.4	60.1	32.7
5日	63.5	35.1	61.7	33.0
6日	64.5	35.0	64.1	32.5
7日	64.5	35.0	66.1	32.4
8日	65.0	35.3	66.5	32.2
9日	65.4	35.4	65.4	32.4
10日	65.2	35.5	65.6	32.3
11日	65.6	35.4	65.6	32.4
12日	65.4	35.5	65.3	32.6
13日	65.5	35.5	65.0	32.4
14日	65.5	35.8	64.5	32.5
15日	65.3	35.7	64.4	32.3
16日	65.0	36.1	63.8	32.2
17日	64.9	36.3	63.3	32.3
18日	64.8	36.3	62.9	32.6
19日	64.4	36.5	62.7	32.6
20日	64.1	36.7	62.2	32.7
21日	64.2	36.4	62.1	32.6

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・ 排泄収支/反復投与＞

性	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
試料				
0-24 h	64.2 (64.2)	36.4 (36.4)	62.1 (62.1)	32.6 (32.6)
24-48 h	0.2 (64.4)	0.3 (36.7)	0.2 (62.3)	0.2 (32.8)
48-72 h	0.1 (64.5)	0.2 (36.9)	0.1 (62.4)	0 (32.8)
72-96 h	0 (64.5)	0 (36.9)	0 (62.4)	0.1 (32.9)
96-120 h	0.1 (64.6)	0 (36.9)	0.1 (62.5)	0 (32.9)
120-144 h	0 (64.6)	0 (36.9)	0 (62.5)	0 (32.9)
144-168 h	0 (64.6)	0.1 (37.0)	0.1 (62.6)	0 (32.9)
小計	64.6	37.0	62.6	32.9
体内残存率	0.3		0.6	
総回収率	101.9		96.1	

反復投与期間中の尿、糞への排泄率は、雄で3回以後、雌で6回以後ほぼ一定であり、雄で尿中に62.2-65.6%、糞中に34.2-36.7%が、雌で尿中に62.1-66.5%、糞中に32.2-32.7%が排泄され、反復投与に伴う変化はみられなかった。21回投与後168時間までの尿中には累積投与量の64.6% (雄)、62.6% (雌) が、糞中には37.0% (雄)、32.9% (雌) が排泄され、尿および糞中総排泄率は雄で101.5%、雌で95.5%だった。雌雄間に顕著な相違は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・組織分布/反復投与＞

(6) 組織分布 (反復投与) ()

試験方法：

低投与量 2 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、7、14 回投与後 24 時間、21 回投与後 24、168 および 600 時間に屠殺した。屠殺直前に血液を腹大動脈により採血し、全血の一部を遠心して血漿を採取した。以下の組織/器官を採取した。

大脳、下垂体、視神経、眼球、ハーダー腺、外涙腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、筋肉 (大腿部)、坐骨神経、白色脂肪 (腎周囲)、褐色脂肪、皮膚、骨髄、精巣 (雄)、子宮 (雌)、卵巣 (雌)、胃、小腸、大腸

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
6a	雌雄共 2.16 MBq/mg	雄 5 匹 (200 g 前後) 雌 5 匹 (140 g 前後)	低投与量 雄 2 雌 2	21 回経口	投与 7、14 日後 24 時間、 21 回投与後 24、168 お よび 600 時間の組織分 布

試験結果：組織/臓器の ¹⁴C 濃度推移の結果を下表に示す。

各投与日の投与24時間後の組織内 ビリブチカルブ換算濃度 µg/g (血漿、血液は µg/mL)				
低投与量/2 mg/kg 経口・21回 (1回/日)				
性	雄			
採取時間	7日	14日	21日	
血漿	0.130 (2.41)*	0.144 (2.67)*	0.168 (3.11)*	
血液	0.397 (3.93)*	0.662 (6.55)*	0.843 (8.35)*	
大脳	0.056 (3.29)*	0.073 (4.29)*	0.076 (4.47)*	
下垂体	ND	ND	ND	
視神経	2.445 ※	3.583 ※	4.960 ※	
眼球	ND	ND	ND	
ハーダー腺	0.083 (2.77)*	0.108 (3.60)*	0.120 (4.00)*	
外涙腺	0.069 (3.14)*	0.084 (3.82)*	0.097 (4.41)*	
顎下腺	0.061 (2.77)*	0.082 (3.73)*	0.096 (4.36)*	
甲状腺	ND	0.318 ※	0.400 ※	
胸腺	0.055 (3.06)*	0.073 (4.06)*	0.082 (4.56)*	
心臓	0.094 (3.48)*	0.133 (4.93)*	0.156 (5.78)*	
肺	0.154 (3.21)*	0.222 (4.63)*	0.279 (5.81)*	
肝臓	0.781 (2.74)*	0.965 (3.39)*	1.182 (4.15)*	
腎臓	0.302 (2.77)*	0.443 (4.06)*	0.550 (5.05)*	
副腎	0.093 ※	0.137 ※	0.164 ※	
脾臓	0.114 (3.26)*	0.198 (5.66)*	0.288 (8.23)*	
膵臓	0.084 (3.11)*	0.129 (4.78)*	0.125 (4.63)*	
筋肉	0.048 (3.20)*	0.062 (4.13)*	0.071 (4.73)*	
坐骨神経	ND	0.114 ※	0.187 ※	
白色脂肪	0.718 (2.87)*	0.964 (3.86)*	1.009 (4.04)*	
褐色脂肪	0.233 (4.31)*	0.345 (6.39)*	0.330 (6.11)*	
皮膚	0.153 (2.89)*	0.278 (5.25)*	0.310 (5.85)*	
骨髄	ND	0.082 ※	0.120 ※	
精巣	0.059 (2.81)*	0.071 (3.38)*	0.074 (3.52)*	
胃	0.084 (2.40)*	0.106 (3.03)*	0.129 (3.69)*	
小腸	0.159 (4.30)*	0.201 (5.43)*	0.281 (7.59)*	
大腸	0.183 (1.97)*	0.150 (1.61)	0.298 (3.20)*	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・組織分布/反復投与＞

性	雌						
	採取時間		7日		14日		21日
血漿	0.164	(2.31)*	0.175	(2.47)*	0.227	(3.20)*	
血液	0.501	(3.00)*	0.865	(5.18)*	1.261	(7.55)*	
大脳	0.063	(2.42)*	0.077	(2.96)*	0.105	(4.04)*	
下垂体	ND		ND		ND		
視神経	4.131	※	4.883	※	4.336	※	
眼球	ND		ND		ND		
ハート腺	0.100	(2.38)*	0.131	(3.12)*	0.170	(4.05)*	
外涙腺	0.166	(2.81)*	0.182	(3.08)*	0.234	(3.97)*	
顎下腺	0.078	(2.69)*	0.093	(3.21)*	0.127	(4.38)*	
甲状腺	ND		0.253	※	0.415	※	
胸腺	0.070	(2.41)*	0.084	(2.90)*	0.108	(3.72)*	
心臓	0.111	(2.71)*	0.151	(3.68)*	0.210	(5.12)*	
肺	0.198	(2.39)*	0.280	(3.37)*	0.390	(4.70)*	
肝臓	0.794	(2.09)*	1.062	(2.80)*	1.395	(3.68)*	
腎臓	0.398	(3.16)*	0.565	(4.48)*	0.776	(6.16)*	
副腎	0.127	(2.54)*	0.192	(3.84)*	0.229	(4.58)*	
脾臓	0.158	(3.04)*	0.250	(4.81)*	0.490	(9.42)*	
膵臓	0.097	(2.16)*	0.120	(2.67)*	0.168	(3.73)*	
筋肉	0.065	(2.96)*	0.074	(3.36)*	0.104	(4.73)*	
坐骨神経	0.101	※	0.117	※	0.198	※	
白色脂肪	0.552	(2.98)*	0.684	(3.70)*	0.872	(4.71)*	
褐色脂肪	0.175	(1.94)*	0.255	(2.83)*	0.302	(3.36)*	
皮膚	0.169	(2.28)*	0.245	(3.31)*	0.304	(4.11)*	
骨髓	ND		0.106	※	0.203	※	
卵巣	0.144	(3.00)*	0.217	(4.52)*	0.254	(5.29)*	
子宮	0.101	(2.52)*	0.129	(3.23)*	0.166	(4.15)*	
胃	0.100	(2.33)*	0.125	(2.91)*	0.229	(5.33)*	
小腸	0.208	(1.58)	0.175	(1.33)	0.188	(1.42)	
大腸	0.217	(2.49)	0.193	(2.22)*	0.233	(2.68)*	

ND：検出限界以下

*：単回投与との有意差有り (p<0.05)

※：単回投与 24 時間値が検出限界以下であるため統計値が算出できなかった。

()：組織中濃度の単回投与との比

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 動物運命・ 組織分布/反復投与 >

21回投与後の組織内 ビリブチカルブ換算濃度 $\mu\text{g/g}$ (血漿、血液は $\mu\text{g/mL}$) および各臓器中濃度と血漿中濃度との比			
低投与量/2 mg/kg 経口・21回 (1回/日)			
性	雄		
採取時間	24時間	168時間	600時間
血漿	0.168 (1.00)	ND	ND
血液	0.843 (5.02)	0.572	0.155
大脳	0.076 (0.45)	0.032	ND
下垂体	ND	ND	ND
視神経	4.960 (29.52)	1.494	ND
眼球	ND	ND	ND
ハダカ腺	0.120 (0.71)	0.028	0.012
外涙腺	0.097 (0.58)	0.023	ND
顎下腺	0.096 (0.57)	0.024	ND
甲状腺	0.400 (2.38)	ND	ND
胸腺	0.082 (0.49)	ND	ND
心臓	0.156 (0.93)	0.075	0.022
肺	0.279 (1.66)	0.121	0.041
肝臓	1.182 (7.04)	0.343	0.048
腎臓	0.550 (3.27)	0.151	0.038
副腎	0.164 (0.98)	ND	ND
脾臓	0.288 (1.71)	0.205	0.161
膵臓	0.125 (0.74)	0.035	ND
筋肉	0.071 (0.42)	0.024	ND
坐骨神経	0.187 (1.11)	ND	ND
白色脂肪	1.009 (6.01)	0.278	0.020
褐色脂肪	0.330 (1.96)	0.051	ND
皮膚	0.310 (1.85)	0.047	0.033
骨髄	0.120 (0.71)	ND	ND
精巣	0.074 (0.44)	0.021	ND
胃	0.129 (0.77)	0.032	ND
小腸	0.281 (1.67)	0.029	ND
大腸	0.298 (1.77)	0.030	ND

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・組織分布/反復投与＞

性	雌			
	採取時間	24時間	168時間	600時間
血漿	0.227 (1.00)	0.026 (1.00)	ND	
血液	1.261 (5.56)	0.823 (31.65)	0.176	
大脳	0.105 (0.46)	0.039 (1.50)	0.012	
下垂体	ND	0.075 (2.88)	ND	
視神経	4.336 (19.10)	1.435 (55.19)	ND	
眼球	ND	ND	ND	
ハ・ダ腺	0.170 (0.75)	0.035 (1.35)	ND	
外涙腺	0.234 (1.03)	0.065 (2.50)	ND	
顎下腺	0.127 (0.56)	0.034 (1.31)	ND	
甲状腺	0.415 (1.83)	ND	ND	
胸腺	0.108 (0.48)	ND	ND	
心臓	0.210 (0.93)	0.089 (3.42)	0.024	
肺	0.390 (1.72)	0.177 (6.81)	0.045	
肝臓	1.395 (6.15)	0.381 (14.65)	0.044	
腎臓	0.776 (3.42)	0.272 (10.46)	0.079	
副腎	0.229 (1.01)	0.089 (3.42)	ND	
脾臓	0.490 (2.16)	0.355 (13.65)	0.231	
膵臓	0.168 (0.74)	0.047 (1.81)	ND	
筋肉	0.104 (0.46)	0.031 (1.19)	ND	
坐骨神経	0.198 (0.87)	ND	ND	
白色脂肪	0.872 (3.84)	0.262 (10.08)	0.034	
褐色脂肪	0.302 (1.33)	0.057 (2.19)	ND	
皮膚	0.304 (1.34)	0.069 (2.65)	0.031	
骨髄	0.203 (0.89)	ND	ND	
卵巣	0.254 (1.12)	0.063 (2.42)	ND	
子宮	0.166 (0.73)	0.042 (1.62)	ND	
胃	0.229 (1.01)	0.041 (1.58)	ND	
小腸	0.188 (0.83)	0.044 (1.69)	ND	
大腸	0.233 (1.03)	0.042 (1.62)	0.016	

ND：検出限界以下

()：血中濃度に対する組織中濃度の比

雌に反復経口投与した結果、7回、14回、21回投与後24時間における組織内濃度は下垂体、眼球を除き投与回数に伴い増加する傾向が認められた。下垂体、眼球はいずれの投与回数においても検出限界以下だった。7回投与後24時間では視神経、副腎、大腸、下垂体、眼球、甲状腺、坐骨神経、骨髄を除く組織はいずれも単回投与群の4-2倍を示した。視神経、副腎は単回投与で検出限界以下だったが、7回投与時点で有意な濃度を示した。14回投与後24時間では血液、褐色脂肪、脾臓、小腸、皮膚、心臓、膵臓、肺に単回投与群の7-5倍、大脳、筋肉、胸腺、腎臓、白色脂肪、外涙腺、顎下腺、ハ・ダ腺、肝臓、精巣、胃、血漿に4-3倍の濃度が認められた。甲状腺、坐骨神経、骨髄は7回投与時点で検出限界以下だったが、14回投与時点で有意な濃度を示した。21回投与後の組織中の濃度推移では、24時間時点で視神経が高く、血漿中濃度0.168 µg/mL (ピリプチカルブ換算)の30倍を示した。600時間時点では脾臓、血液が他の組織に比して高く、それぞれ0.161 µg/g、155 µg/gだった。21回投与後24時間から600時間までの消失半減期は脾臓が765時間、血液、肺、心臓、腎臓、肝臓、白色脂肪が234-104時間だった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・ 組織分布/反復投与>

雌に投与した結果、7回、14回、21回投与後24時間における組織内濃度は下垂体、眼球、小腸を除き投与回数に伴い増加する傾向が認められた。下垂体、眼球はいずれの投与回数においても検出限界以下だった。7回投与後24時間では視神経、坐骨神経、小腸、大腸、下垂体、眼球、甲状腺、骨髄を除く組織はいずれも単回投与群の3-2倍を示した。視神経、坐骨神経は単回投与で検出限界以下だったが、7回投与時点で有意な濃度を示した。14回投与後24時間では血液、脾臓、卵巣に単回投与群の5倍、腎臓、副腎、白色脂肪、心臓、肺、筋肉、皮膚、子宮、顎下腺、ハーダー腺、外涙腺、大脳、胃、胸腺、褐色脂肪、肝臓、脾臓、血漿、大腸に4-2倍の濃度が認められた。甲状腺、骨髄は7回投与時点で検出限界以下だったが、14回投与時点で有意な濃度を示した。21回投与後の組織中の濃度推移では、24時間時点で視神経が高く、血漿中濃度0.227 µg/mL (ピリプチカルブ換算) の19倍を示した。600時間時点では脾臓、血液が他の組織に比して高く、それぞれ0.231 µg/g、176 µg/gだった。21回投与後24時間から600時間までの消失半減期は脾臓が562時間、血液、大脳、心臓、肺、腎臓、白色脂肪、肝臓が201-120時間だった。雌雄間に顕著な相違は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・胆汁排泄＞

(7) 胆汁排泄 ()

試験方法：

胆管カニューレーションした雄ラットに低投与量を1回強制経口投与した。胆汁は投与後0-0.5、0.5-1、1-2、2-4、4-6、6-12、12-24 および24-48時間で採取した。尿は投与後0-6、6-12、12-24 および24-48時間で採取した。糞は投与後0-12、12-24 および24-48時間で採取した。48時間に動物を屠殺し、消化管内容物も採取し分析した。

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
7a	2.16 MBq/mg	雄5匹 (200g前後)	2	1回経口	投与後48時間までの尿、糞、胆汁中排泄

試験結果：

投与量に対する尿、糞、胆汁中の¹⁴C排泄率、消化管内容物の残存率を下表に示す。

		¹⁴ C-ピリブチカルブ 投与後の排泄率 (累積排泄率)
尿	0-6 h	4.6 (4.6)
	6-12 h	11.4 (16.0)
	12-24 h	14.4 (30.4)
	24-48 h	5.9 (36.3)
	小計	36.3
胆汁	0-0.5 h	0 (0)
	0.5-1 h	0.2 (0.2)
	1-2 h	0.8 (1.0)
	2-4 h	1.1 (2.1)
	4-6 h	1.9 (4.0)
	6-12 h	9.9 (13.9)
	12-24 h	8.3 (22.2)
	24-48 h	4.0 (26.2)
小計	26.2	
糞	0-12 h	1.6 (1.6)
	12-24 h	19.1 (20.7)
	24-48 h	6.6 (27.3)
小計	27.3	
消化管内容物		8.2
総回収率		98.0
尿、胆汁および消化管内容物の合計		70.7

投与後48時間に胆汁に投与量のそれぞれ26.2%が排泄された。尿は36.3%、糞には27.3%であった。消化管内に残存する放射能は8.2%であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・胎盤通過性>

(8) 胎盤通過性 ()

試験方法:

妊娠 12 日目ラットおよび妊娠 18 日目ラットに低投与量で 1 回強制経口投与し、投与後 4 および 24 時間に屠殺した。屠殺直前に各動物の血液を腹大動脈により採血し、全血の一部を遠心して血漿を採取した。以下の組織/器官を採取した。

妊娠 12 日目ラット: 心臓、肺、肝臓、腎臓、子宮、卵巣、胎盤、羊水、胎仔

妊娠 18 日目ラット: 心臓、肺、肝臓、腎臓、子宮、卵巣、胎盤、羊水、乳腺、

胎仔 (血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、内容物を含む消化管)

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
8a	2.16 MBq/mg	妊娠 12 日目 ラット 5 匹 (220 g 前後) 妊娠 18 日目 ラット 5 匹 (260g 前後)	2	1 回経口	投与後 4 および 24 時間の胎盤通 過性

試験結果 : 組織/臓器の ^{14}C 濃度推移の結果を下表に示す。

単回投与後の組織内 ピリプチカルブ換算濃度 $\mu\text{g/g}$ (血漿、血液は $\mu\text{g/mL}$) および各臓器中濃度と血漿中濃度との比				
低投与量/2 mg/kg 経口・単回				
妊娠 12 日目ラット				
採取時間	4 時間		24 時間	
血漿	0.296	(1.00)	0.075	(1.00)
血液	0.288	(0.97)	0.145	(1.93)
心臓	0.167	(0.56)	0.046	(0.61)
肺	0.205	(0.69)	0.077	(1.03)
肝臓	1.021	(3.45)	0.316	(4.21)
腎臓	1.386	(4.68)	0.171	(2.28)
子宮	0.150	(0.51)	0.051	(0.68)
卵巣	0.183	(0.62)	0.061	(0.81)
胎盤	0.091	(0.31)	0.049	(0.65)
羊水	0.031	(0.10)	0.022	(0.29)
胎仔	ND		0.024	(0.32)

() : 血漿中濃度に対する組織中濃度の比

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・胎盤通過性>

単回投与後の組織内 ピリプチカルブ換算濃度 $\mu\text{g/g}$ (血漿、血液は $\mu\text{g/mL}$) および各臓器中濃度と血漿中濃度との比		
低投与量/2 mg/kg 経口・単回		
妊娠18日目ラット		
採取時間	4時間	24時間
血漿	0.246 (1.00)	0.073 (1.00)
血液	0.225 (0.91)	0.158 (2.16)
心臓	0.106 (0.43)	0.061 (0.84)
肺	0.159 (0.65)	0.111 (1.52)
肝臓	0.771 (3.13)	0.396 (5.42)
腎臓	0.885 (3.60)	0.252 (3.45)
子宮	0.115 (0.47)	0.067 (0.92)
卵巣	0.144 (0.59)	0.090 (1.23)
胎盤	0.107 (0.43)	0.068 (0.93)
羊水	0.018 (0.07)	0.034 (0.47)
乳腺	0.332 (1.35)	0.202 (2.77)
胎仔	0.041 (0.17)	0.040 (0.55)
胎仔血液	0.049 (0.20)	0.046 (0.63)
胎仔脳	0.025 (0.10)	0.027 (0.37)
胎仔心臓	0.031 (0.13)	0.031 (0.42)
胎仔肺	0.040 (0.16)	0.033 (0.45)
胎仔肝臓	0.060 (0.24)	0.040 (0.55)
胎仔腎臓	0.045 (0.18)	0.044 (0.60)
胎仔消化管	0.037 (0.15)	0.046 (0.63)

() : 血漿中濃度に対する組織中濃度の比

妊娠 12 日目では、投与後 4 時間で胎盤、羊水の濃度はそれぞれ母体血漿中濃度の 31%、10% だった。胎仔は検出限界以下だった。投与後 24 時間では、胎盤、羊水にそれぞれ投与後 4 時間の 54%、71% の濃度が認められた。胎仔には 24 時間で母体血漿中濃度 0.075 $\mu\text{g/g}$ (ピリプチカルブ換算) の 32% の濃度が認められた。胎仔 1 匹当たりの分布率はいずれの時間においても投与量の 0.00% だった。

妊娠 18 日目では、投与後 4 時間で胎仔全身が母体血漿中濃度の 17% であった。胎仔の各組織においては、肝臓、血液、腎臓が母体血漿中濃度の 24-18% だった。胎仔脳は低く、母体血漿中濃度の 10% だった。投与後 24 時間では、羊水に投与後 4 時間の濃度の 2 倍、胎仔全身にほぼ同程度認められたが、他の組織は 70% 以下に減少した。胎仔全身は母体血漿中濃度の 55% であった。胎仔各組織においては血液、消化管、腎臓が母体血漿中濃度の 63-60% だった。胎仔脳は低く母体血漿中濃度の 37% だった。胎仔 1 匹当たりの分布率はいずれの時間においても投与量の 0.01% だった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・ 排泄物/代謝物分析>

(9) 排泄物中の代謝物分析 ()

試験方法：

試験結果：

投与後 時間までの糞中には未変化体（ピリプチカルブ）および予想代謝物 が認められたが、尿中にはそれらと一致するものは認められず、数種の未知代謝物で占められていた。そこで、各試料中に共通に認められた未知代謝物について の符号を付した。

尿中の定量結果を以下に示す。

1回投与後 時間では、 が最も多く、酵素水解前で、雄 %、雌 %（尿中%）で、ついで が多かった（雄 %、雌 %）。21回投与後 時間でも、 が最も多く、酵素水解前で、雄 %、雌 %で、ついで雄では（ %）、雌で原点成分（ %）が多かった。1回投与後と21回投与後で雌雄ともに、酵素水解により、 と が消失し、 と が出現した。1回投与群と21回投与群を比較して顕著な相違は認められなかつ

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <動物運命・ 排泄物/代謝物分析>

た。また、雌雄でも相違は認められなかった。

¹⁴ C-ピリブチカルブ投与後の化合物量(尿中%)								
性	雄				雌			
採取時間	1回投与後 0-24時間		21回投与後 0-24時間		1回投与後 0-24時間		21回投与後 0-24時間	
酵素水解	前	後	前	後	前	後	前	後
回収率								

投与量に対する尿中の定量結果（酵素水解前の値）を以下の表に示す。

¹⁴ C-ピリブチカルブ投与後の化合物量(投与量%)				
性	雄		雌	
採取時間	1回投与後 0-24時間	21回投与後 0-24時間	1回投与後 0-24時間	21回投与後 0-24時間
排泄率				

1回投与後の雌雄において、投与量の %を超える代謝物は、 および だった。21回投与後では、雄で および 、雌で のみだった。 、 および は資料 No.運命-3 で同定されたが、血漿中で に次いで多い は、 %であり単離が困難だったことからそれ以上の検討を行わなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <動物運命・ 排泄物/代謝物分析>

糞中の定量結果を以下に示す。

1回投与後 時間までに排泄された糞中には未変化体が多く、雄で %、雌で %(糞中%)
 だった。ついで 、 が多かったが雌雄ともに %以下だった。21回投与後 時間の雄で
 は、 、 が %、未変化体が %だった。雌では、未変化体が最も多く、
 %認められた。ついで 、 が多く、それぞれ %、 %だった。1回投与と21回投
 与を比較すると、雄では21回投与において未変化体が少なく、 が多い傾向が認められた。

性	雄		雌	
	1回投与後 0-24時間	21回投与後 0-24時間	1回投与後 0-24時間	21回投与後 0-24時間
採取時間				
ピリプチカルブ	17.7	4.6	15.2	18.8
回収率				

投与量に対する糞中の定量結果を以下の表に示す。

性	雄		雌	
	1回投与後 0-24時間	21回投与後 0-24時間	1回投与後 0-24時間	21回投与後 0-24時間
採取時間				
ピリプチカルブ	5.2	1.7	4.0	6.1
排泄率				

1回投与後、21回投与後の雌雄において、投与量の %を超える代謝物はみられなかった。
 胆汁中の定量結果を以下に示す。

雄に1回投与後24時間までに排泄された胆汁中には 、 、 が % (胆汁

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・排泄物/代謝物分析＞

中%) 認められ、他の代謝物は %以下だった。酵素水解後では、原点成分、 が減少し、酵素水解前には認められなかった、 、 、 、 が %認められた。

1回投与後 24 時間の ^{14}C -プリプチカルブ 投与後の化合物量(胆汁中%)		
酵素水解	前	後
回収率		

雄に 1 回投与後 24 時間の投与量に対する胆汁中の定量結果（酵素水解前の値）を以下の表に示す。

1 回投与後 24 時間の ^{14}C -プリプチカルブ投与後 の化合物量(投与量%)	
排泄率	

投与量の 5%を超える代謝物はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<動物運命・ 組織中/代謝物分析>

(10) 組織中の代謝物分析 ()

試験方法 :

試験結果 :

投与後 4 時間の肝臓には未変化体 (ピリプチカルブ) および予想代謝物 が認められたが、
血漿にはそれらと一致するものは認められず、数種の未知代謝物で占められていた。

血漿の定量結果を以下に示す。

主代謝物は と だった。雄と雌で相違は認められなかった。

¹⁴ C-ピリプチカルブ投与後の化合物量(血漿中%)						
性	雄			雌		
投与後時間	1 時間	4 時間	8 時間	1 時間	4 時間	8 時間
回収率						

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <動物運命・ 組織中/代謝物分析>

投与量に対する血漿中の定量結果を以下の表に示す。

¹⁴ C-ピリプチカルブ投与後の化合物量(投与量%)						
性	雄			雌		
投与後時間	1時間	4時間	8時間	1時間	4時間	8時間

血漿中の濃度を以下の表に示す。

¹⁴ C-ピリプチカルブ投与後の化合物濃度(μg/mL)						
性	雄			雌		
投与後時間	1時間	4時間	8時間	1時間	4時間	8時間

腎臓中および肝臓中の定量結果を以下に示す。

腎臓中の化合物は、1回投与後4時間で雌雄共に が最も多く(雄 %、雌 %)、ついで (雄 %、雌 %)、 (雄 %、雌 %)が多かった。肝臓中では、 が最も多く(雄 %、雌 %)、ついで が多かった。腎臓、肝臓ともに雌雄間に相違は認められなかった。

1回投与後4時間の ¹⁴ C-ピリプチカルブ投与後の化合物量(臓器中%)				
臓器	腎臓		肝臓	
	雄	雌	雄	雌
ピリプチカルブ	ND	ND	2.8	3.7
回収率				

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <動物運命・ 組織中/代謝物分析>

投与量に対する腎臓中および肝臓中の定量結果を以下の表に示す。

1回投与後4時間の ¹⁴ C-ピリブチカルブ投与後の化合物量(投与量%)				
臓器	腎臓		肝臓	
性	雄	雌	雄	雌
ピリブチカルブ	ND	ND	0.1	0.1
分布率				

腎臓中および肝臓中の濃度を以下の表に示す。

1回投与後4時間の ¹⁴ C-ピリブチカルブ投与後の化合物濃度(μg/g)				
臓器	腎臓		肝臓	
性	雄	雌	雄	雌
ピリブチカルブ	ND	ND	0.043	0.040
分布率				

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・ 排泄収支＞

(11) 排泄収支 ()

試験方法：

低投与量、高投与量の2投与量で1回強制経口投与し、尿および糞を投与168時間後まで経時的に採取し、¹⁴C排泄率を計算した。168時間の尿および糞採取後、ラットを屠殺し溶解後放射能を測定し、体内残存率とした。なお、予備試験において雄ラットに を2 mg/kg 経口投与した際、投与後72時間までに呼気中への排泄は認められなかった。

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
11a	雌雄共 2.06 MBq/mg	雄5匹 (200g前後) 雌5匹 (140g前後)	低投与量 雄2 雌2	1回経口	投与後168時間までの尿、糞中排泄
11b	雌雄共 2.06 MBq/mg	雄5匹 (200g前後) 雌5匹 (140g前後)	高投与量 雄115 雌115	1回経口	投与後168時間までの尿、糞中排泄

試験結果：

投与量に対する尿、糞中排泄率、体内残存率の結果を下表に示す。

¹⁴ C-ピリプチカルブ投与168時間後の排泄率(累積排泄率)					
投与量群	低投与量 2 mg/kg 経口・1回		高投与量 115 mg/kg 経口・1回		
	雄	雌	雄	雌	
尿 0-6 h	30.4 (30.4)	41.6 (41.6)	10.4 (10.4)	10.5 (10.5)	
6-12 h	44.7 (75.1)	31.4 (73.0)	22.5 (32.9)	13.8 (24.3)	
12-24 h	5.5 (80.6)	6.4 (79.4)	28.6 (61.5)	26.0 (50.3)	
24-48 h	1.0 (81.6)	1.7 (81.1)	11.3 (72.8)	22.9 (73.2)	
48-72 h	0.3 (81.9)	0.5 (81.6)	0.7 (73.5)	1.1 (74.3)	
72-96 h	0.1 (82.0)	0.3 (81.9)	0.2 (73.7)	0.3 (74.6)	
96-120 h	0.1 (82.1)	0.2 (82.1)	0.1 (73.8)	0.2 (74.8)	
120-144 h	0.1 (82.2)	0.1 (82.2)	0.1 (73.9)	0.1 (74.9)	
144-168 h	0.1 (82.3)	0 (82.2)	0.1 (74.0)	0.1 (75.0)	
小計	82.3	82.2	74.0	75.0	
糞 0-6 h	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	
6-12 h	4.3 (4.3)	4.2 (4.2)	0 (0)	0.3 (0.3)	
12-24 h	10.4 (14.7)	8.7 (12.9)	14.8 (14.8)	8.1 (8.4)	
24-48 h	1.5 (16.2)	3.2 (16.1)	6.6 (21.4)	11.1 (19.5)	
48-72 h	0.2 (16.4)	0.4 (16.5)	0.8 (22.2)	1.2 (20.7)	
72-96 h	0.1 (16.5)	0.2 (16.7)	0.2 (22.4)	0.3 (21.0)	
96-120 h	0.2 (16.7)	0.1 (16.8)	0.1 (22.5)	0.1 (21.1)	
120-144 h	0 (16.7)	0 (16.8)	0 (22.5)	0 (21.1)	
144-168 h	0.2 (16.9)	0.1 (16.9)	0 (22.5)	0.1 (21.2)	
小計	16.9	16.9	22.5	21.2	
ラット体内残存	0.1	0.1	0.2	0.1	
総回収率	99.3	99.2	96.7	96.3	

∴ 採取せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・排泄収支＞

低投与量では投与後 168 時間に、雄および雌でそれぞれ投与量の 82.3%および 82.2%が尿中に、16.9%および 16.9%が糞中に排泄され、尿および糞中総排泄率はいずれも 99.2%だった。屠殺後、雄および雌でともに 0.1%が屍体に残った。

高投与量では投与後 168 時間に、雄および雌でそれぞれ投与量の 74.0%および 75.0%が尿中に、22.5%および 21.2%が糞中に排泄され、尿および糞中総排泄率は 96.5%および 96.2%だった。屠殺後、雄および雌でそれぞれ投与量の 0.2%および 0.1%が屍体に残った。

低高投与量ともに、雄雌の排泄率を比較して、顕著な相違は認められなかった。また、[¹⁴C] ピリプチカルブ（ ）と比較して、尿中への排泄が多く、糞中への排泄が少なかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・ 血中濃度>

(12) 血液中濃度 ()

試験方法：

低投与量、高投与量の2投与量で1回強制経口投与した。動物は各群10匹（各性5匹）とし、投与後0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144および168時間に血液を尾静脈から採取し、血液中の放射能および血球遠心分離後の血漿の放射能を測定した。

血漿および赤血球の平均放射能濃度の最大値（C_{max}）および最大値になった時間（T_{max}）は実験で観察された数値とした。

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
12a	雌雄共 2.06 MBq/mg	雄5匹 (200g前後) 雌5匹 (140g前後)	低投与量 雄2 雌2	1回経口	投与後0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144および168時間の血液中濃度
12b	雌雄共 2.06 MBq/mg	雄5匹 (200g前後) 雌5匹 (140g前後)	高投与量 雄115 雌115	1回経口	投与後0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144および168時間の血液中濃度

試験結果：

血液、血漿中の¹⁴C濃度推移の測定結果を下表に示す。

低投与量において、雌の血液中濃度は、投与後30分から8時間まで雄の33-78%を示したが、12時間以降は顕著な相違は認められなかった。高投与量において、雌の血液中濃度は、投与後1時間から6時間まで雄の52-70%を示したが、48時間以降は顕著な相違は認められなかった。

血液中濃度（ピリプチカルブ換算 μg/mL）					
投与量群		低投与量 2 mg/kg 経口		高投与量 115 mg/kg 経口	
性		雄	雌	雄	雌
経過 時間 (h)	0.5	0.129	0.064	1.73	1.12
	1	0.218	0.073	3.05	1.59
	2	0.318	0.111	3.57	2.29
	4	0.546	0.222	4.22	2.89
	6	0.242	0.189	5.81	4.06
	8	0.188	0.124	4.56	4.27
	12	0.078	0.074	4.47	2.73
	24	0.037	0.051	8.24	5.21
	48	0.023	0.032	1.64	2.26
	72	0.020	0.027	1.23	1.73
	96	0.019	0.023	1.02	1.43
	120	0.017	0.021	0.90	1.27
	144	0.016	0.021	0.80	1.13
	168	0.014	0.018	0.69	1.04

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

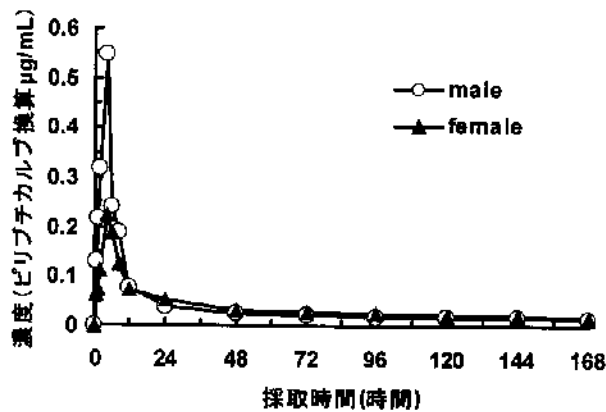
<動物運命・ 血中濃度>

血漿中濃度 (ピリプチカルブ換算 $\mu\text{g/mL}$)					
投与量群		低投与量 2 mg/kg 経口		高投与量 115 mg/kg 経口	
性		雄	雌	雄	雌
経過 時間 (h)	0.5	NA	NA	NA	NA
	1	0.436	0.119	5.64	3.00
	2	NA	NA	NA	NA
	4	0.889	0.304	6.99	3.84
	6	NA	NA	NA	NA
	8	0.258	0.111	7.25	4.98
	12	NA	NA	NA	NA
	24	ND	0.008	10.76	4.43
	48	NA	NA	NA	NA
	72	ND	ND	ND	ND
	96	NA	NA	NA	NA
	120	NA	NA	NA	NA
	144	NA	NA	NA	NA
	168	NA	NA	NA	NA

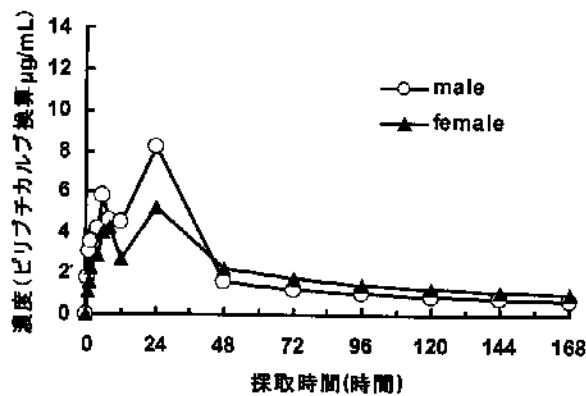
NA : 分析せず

血液中濃度推移曲線を下に示す。

低投与量群(血液)



高投与量群(血液)



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・ 血中濃度>

試料	薬力学 パラメータ	低投与量		高投与量	
		雄	雌	雄	雌
血液	C _{max} (μg equiv./mL)	0.546	0.222	8.24	5.21
	T _{max} (hours)	4	4	24	24
	AUC ₁₆₈ (μg equiv. h/mL)	6.58	6.15	369	348
	t _{1/2} (hours)first phase	3.01(4-12)	4.86(4-12)	-	-
	t _{1/2} (hours)second phase	122(24-168)	110(24-168)	119(72-168)	133(72-168)
血漿	C _{max} (μg equiv./mL)	0.889	0.304	10.76	4.98
	T _{max} (hours)	4	4	24	8

血液中濃度の半減期は、12時間までの低投与量群で雄 3.01 時間、雌 4.86 時間であった。C_{max} は、低投与量群の雄で 0.546 μg/g、雌で 0.222 μg/g であり、高投与量群では、雄で 8.24 μg/g、雌で 5.21 μg/g であった。T_{max} は、低投与量が 4 時間、高投与量が 24 時間と、高投与量群のほうが低投与量群よりも長くなる傾向が見られた。また、血漿と血液の C_{max} と T_{max} は、各投与量群の雌雄においてほぼ同じだった。雌雄ともに低投与量群と比較して T_{max} に遅れが認められたが、168 時間までの AUC は用量依存性が認められた。また、[¹⁴C] ビリブチカルブ () と比較して、雄の低用量で投与後 30 分から 4 時間までの血中濃度が 1.8-2.7 倍高く、第 1 相における消失が 投与群より速やかだった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・組織分布>

(13) 組織分布 ()

試験方法:

低投与量で1回強制経口投与した。投与後4、8、24、72および168時間に屠殺した。屠殺直前に各動物の血液を腹大動脈により採血し、全血の一部を遠心して血漿を採取した。以下の組織/器官を採取した。

大脳、下垂体、視神経、眼球、ハーダー腺、外涙腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、筋肉(大腿部)、坐骨神経、白色脂肪(腎周囲)、褐色脂肪、皮膚、骨髄、精巣(雄)、子宮(雌)、卵巣(雌)、胃、小腸、大腸

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
13a	雌雄共 2.06 MBq/mg	雄5匹 (200g前後) 雌5匹 (140g前後)	低投与量 雄2 雌2	1回経口	投与後4、8、24、72 および168時間の組 織分布

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・組織分布>

試験結果：組織/臓器の¹⁴C濃度推移の測定結果を下表に示す。

組織内 ピリプチカルブ換算濃度 $\mu\text{g/g}$ (血漿、血液は $\mu\text{g/mL}$) および分布率(投与量%)					
投与量群	低投与量/2 mg/kg 経口・1回				
性	雄				
採取時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血漿	0.782 (-)	0.255 (-)	0.020 (-)	0.002 (-)	ND (-)
血液	0.524 (1.67)	0.211 (0.70)	0.045 (0.16)	0.034 (0.13)	0.016 (0.07)
大脳	0.039 (0.01)	0.009 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
下垂体	0.190 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
視神経	ND (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
眼球	0.063 (0)	0.020 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
ハダ腺	0.260 (-)	0.174 (-)	0.014 (-)	ND (-)	ND (-)
外涙腺	0.149 (0.01)	0.053 (0)	0.006 (0)	ND (0)	ND (0)
顎下腺	0.159 (0.01)	0.049 (0)	0.005 (0)	ND (0)	ND (0)
甲状腺	0.222 (0)	0.142 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
胸腺	0.085 (0.01)	0.033 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
心臓	0.198 (0.04)	0.070 (0.01)	0.008 (0)	ND (0)	ND (0)
肺	0.284 (0.06)	0.095 (0.02)	0.016 (0)	0.005 (0)	ND (0)
肝臓	1.709 (3.06)	0.496 (1.07)	0.088 (0.26)	0.025 (0.07)	0.008 (0.02)
腎臓	2.303 (0.97)	1.258 (0.56)	0.060 (0.03)	0.010 (0)	ND (0)
副腎	0.401 (0)	0.421 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
脾臓	0.118 (0.02)	0.098 (0.02)	0.012 (0)	0.012 (0)	ND (0)
膵臓	0.181 (0.02)	0.212 (0.02)	0.014 (0)	ND (0)	ND (0)
筋肉	0.075 (1.50)	0.043 (0.89)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
坐骨神経	0.165 (-)	0.118 (-)	0.037 (-)	ND (-)	ND (-)
白色脂肪	0.249 (0.62)	0.457 (1.18)	0.295 (0.82)	0.093 (0.27)	0.029 (0.09)
褐色脂肪	0.516 (-)	0.442 (-)	0.099 (-)	0.007 (-)	ND (-)
皮膚	0.245 (2.67)	0.191 (2.18)	0.077 (0.94)	0.018 (0.23)	ND (0)
骨髄	0.144 (-)	0.047 (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
精巣	0.116 (0.06)	0.054 (0.03)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
胃	0.936 (0.27)	0.159 (0.04)	0.025 (0.01)	ND (0)	ND (0)
小腸	2.072 (-)	1.004 (-)	0.145 (-)	0.011 (-)	ND (-)
大腸	0.191 (-)	0.605 (-)	0.077 (-)	0.005 (-)	ND (-)

組織内 ピリプチカルブ換算濃度 $\mu\text{g/g}$ (血漿、血液は $\mu\text{g/mL}$) および分布率(投与量%)					
投与量群	低投与量/2 mg/kg 経口・1回				
性	雌				
採取時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血漿	0.325 (-)	0.099 (-)	0.012 (-)	0.002 (-)	ND (-)
血液	0.254 (0.81)	0.125 (0.40)	0.053 (0.19)	0.029 (0.11)	0.022 (0.09)
大脳	0.044 (0.02)	0.012 (0.01)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
下垂体	0.094 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
視神経	ND (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
眼球	0.029 (0)	0.009 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
ハグー腺	0.248 (-)	0.113 (-)	0.012 (-)	ND (-)	ND (-)
外涙腺	0.177 (0.01)	0.050 (0)	0.009 (0)	ND (0)	ND (0)
顎下腺	0.102 (0.01)	0.028 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
甲状腺	0.233 (0)	0.090 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
胸腺	0.059 (0.01)	0.017 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
心臓	0.150 (0.03)	0.042 (0.01)	0.008 (0)	ND (0)	ND (0)
肺	0.179 (0.05)	0.057 (0.01)	0.016 (0)	0.007 (0)	ND (0)
肝臓	0.994 (1.65)	0.302 (0.61)	0.085 (0.25)	0.029 (0.08)	0.007 (0.02)
腎臓	1.703 (0.73)	0.353 (0.16)	0.052 (0.02)	0.011 (0.01)	ND (0)
副腎	0.301 (0)	0.078 (0)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
脾臓	0.080 (0.01)	0.044 (0.01)	0.015 (0)	0.006 (0)	0.005 (0)
膵臓	0.130 (0.02)	0.081 (0.01)	0.010 (0)	ND (0)	ND (0)
筋肉	0.072 (1.43)	0.014 (0.28)	ND (0)	ND (0)	ND (0)
坐骨神経	0.104 (-)	0.067 (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
白色脂肪	0.371 (0.92)	0.462 (1.16)	0.261 (0.73)	0.090 (0.27)	0.035 (0.11)
褐色脂肪	0.658 (-)	0.388 (-)	0.071 (-)	0.009 (-)	ND (-)
皮膚	0.185 (2.02)	0.134 (1.49)	0.055 (0.67)	0.011 (0.15)	ND (0)
骨髄	0.095 (-)	0.026 (-)	ND (-)	ND (-)	ND (-)
卵巣	0.195 (0.01)	0.056 (0)	0.021 (0)	ND (0)	ND (0)
子宮	0.122 (0.01)	0.048 (0)	0.013 (0)	ND (0)	ND (0)
胃	0.831 (0.25)	0.174 (0.05)	0.010 (0)	ND (0)	ND (0)
小腸	2.069 (-)	0.905 (-)	0.122 (-)	0.010 (-)	ND (-)
大腸	0.086 (-)	0.479 (-)	0.048 (-)	0.007 (-)	ND (-)

ND：検出限界以下

-：算出せず

雄に単回経口投与した結果、副腎、膵臓、白色脂肪、大腸を除く組織は投与後最初の測定時間である4時間に最高濃度を示した。副腎、膵臓、白色脂肪、大腸は投与後8時間に最高濃度を示した。投与後4時間では腎臓、小腸、肝臓に最も高い濃度が認められ、血漿中濃度0.782 $\mu\text{g/mL}$ の3-2倍を示した。投与後8時間では腎臓、小腸に最も高い濃度が認められ、それぞれ血漿中濃度0.255 $\mu\text{g/mL}$ の5倍、4倍を示した。組織内分布率は4時間および8時間では肝臓、皮膚、血液、筋肉、腎臓、白色脂肪に投与量の3-0.6%だった。その後、いずれの組織も経時的に減少し、投与後168時間では白色脂肪、血液、肝臓に投与量の0.1-0.02%であり、他の組織はいずれも0.00%だった。

雌に投与した結果、白色脂肪、大腸を除く組織は投与後4時間に最高濃度を示し、白色脂肪、大腸は投与後8時間に最高濃度を示した。投与後4時間では小腸、腎臓に最も高い濃度が認め

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜動物運命・組織分布＞

られ、それぞれ血漿中濃度 0.325 $\mu\text{g/g}$ の 6 倍、5 倍を示した。投与後 8 時間では、小腸、大腸、白色脂肪に最も高い濃度が認められ、血漿中濃度 0.099 $\mu\text{g/mL}$ の 9-5 倍を示した。組織内分布率は 4 時間および 8 時間では皮膚、肝臓、筋肉、白色脂肪、血液、腎臓に投与量の 2-0.2% だった。その後、いずれの組織も経時的に減少し、投与後 168 時間では肝臓、血液、白色脂肪に投与量の 0.1-0.02% であり、他の組織はいずれも 0.00% だった。雄ラットと比較すると投与後 4 時間および 8 時間では血漿、血液、眼球、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、筋肉の濃度が低い傾向を示したが、24 時間以降は顕著な相違は認められなかった。

[^{14}C] ピリブチカルブ () と比較して、雄の投与後 4 時間では血液が若干高い傾向を示したが、他の組織には顕著な相違は認められなかった。また、8 時間以後の消失が投与群より早い傾向が認められた。

(14) 排泄物中の代謝物分析

試験方法：

試験結果：

投与後 24 時間までの糞中には未変化体（ピリプチカルブ）および予想代謝物が認められたが、尿中にはそれらと一致するものは認められず、
についても遊離の形で存在する割合は少なく、大部分はそれらの抱合体として認められた。酵素水解することによって
のいずれかに変化する代謝物のうち、各試料に共通に認められたものを、尿中に固有に認められたものを、糞中に固有に認められたものをと符号を付した。

尿中の定量結果を以下に示す。

1 回投与後 24 時間の雄では が最も多く、酵素水解前で % (尿中%)、ついで、
が多く、それぞれ %、%だった。雌では が最も多く、酵素水解前で %、ついで、
が多く、それぞれ %、%だった。酵素水解後は、
が消失し、
が %、
が %、
が %認められた。(著者注) また、処理量に対して %

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <動物運命・排泄物中/代謝物分析>

以上の未知代謝物は検出されなかった。

雌雄のラットを比較すると酵素水解前は若干の相違が認められた。酵素水解後は 、 の構成比に若干の相違が認められたが、代謝物の種類には相違は認められなかった。

¹⁴ C-ピリブチカルブ投与後の化合物量(尿中%)				
性	雄		雌	
採取時間	1回投与後 0-24時間		1回投与後 0-24時間	
酵素水解	前	後	前	後
回収率				

1回投与後 0-24 時間の投与量に対する尿中の定量結果を以下の表に示す。

¹⁴ C-ピリブチカルブ投与後の化合物量(投与量%)				
性	雄		雌	
酵素水解	前	後	前	後
排泄率				

1回投与後の雄において、投与量の 5%を超える代謝物は、酵素水解前は 、 および
 であり、酵素水解後は、これらが消失し が主となり、その他に および が現れた。
 、 および はいずれも投与量の 5%を超えた。雌では、酵素水解前は が主な代謝物だったが、酵素水解後に消失し、 が主となった。酵素水解後に投与量の 5%を超える代謝物は および だった。

糞中の定量結果を以下に示す。

1 回投与後 24 時間の雄では未変化体が 20.5 % (糞中%) 認められた。ついで 、 、 、
 が % だった。雌では未変化体が 48.0 % 認められた。ついで 、 がそれぞれ %、
 % だった。(著者注) また、処理量に対して 5%以上の未知代謝物は検出されなかった。

雌雄のラットを比較すると代謝物の構成比に若干の相違が認められたが、代謝物の種類には相違は認められなかった。

¹⁴ C-ピリブチカルブ投与後の化合物量(糞中%)		
性	雄	雌
採取時間	1 回投与後 0-24 時間	1 回投与後 0-24 時間
ピリブチカルブ	20.5	48.0
回収率		

1 回投与後 0-24 時間の投与量に対する糞中の定量結果を以下の表に示す。

¹⁴ C-ピリブチカルブ投与後の化合物量(投与量%)		
性	雄	雌
ピリブチカルブ	3.0	6.2
排泄率		

1 回投与後の雌雄において、投与量の 5%を超える代謝物はみられなかった。

(15) 組織中の代謝物分析

試験方法：

試験結果：

投与後 4 時間の肝臓には未変化体（ピリブチカルブ）および予想代謝物 が認められたが、
血漿にはそれらと一致するものは認められなかった。

血漿の定量結果を以下に示す。

主代謝物は雄では 、 および 、 雌では 、 だった。雄と雌で代謝物の構成
比に若干の相違が認められたが、代謝物の種類に相違は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <動物運命・組織中/代謝物分析>

¹⁴ C-ピリプチカルブ投与後の化合物量(血漿中%)						
性	雄			雌		
投与後時間	1時間	4時間	8時間	1時間	4時間	8時間
回収率						

投与量に対する血漿中の定量結果を以下の表に示す。

¹⁴ C-ピリプチカルブ投与後の化合物量(投与量%)						
性	雄			雌		
投与後時間	1時間	4時間	8時間	1時間	4時間	8時間
分布率						

血漿中の濃度を以下の表に示す。

¹⁴ C-ピリプチカルブ投与後の化合物濃度(μg/mL)						
性	雄			雌		
投与後時間	1時間	4時間	8時間	1時間	4時間	8時間
分布率						

腎臓中および肝臓中の定量結果を以下に示す。

腎臓中の化合物は、1回投与後4時間の雄で、主として 、 および がそれぞれ %、 %および %認められた。雌では主として 、 および がそれぞれ %、 % および %認められた。雌雄のラットを比較すると、 、 は雄に、 、 は雌のみに認められた。肝臓中では、 が最も多く (雄 %、雌 %)、 ついで 、 が多かった。雌雄間に相違は認められなかった。

1回投与後4時間の ¹⁴ C-ピリブチカルブ投与後の化合物量(臓器中%)				
臓器	腎臓		肝臓	
性	雄	雌	雄	雌
ピリブチカルブ	ND	ND	6.8	9.8
回収率				

ND：検出限界以下

投与量に対する腎臓中および肝臓中の定量結果を以下の表に示す。

1回投与後4時間の ¹⁴ C-ピリブチカルブ投与後の化合物量(投与量%)				
臓器	腎臓		肝臓	
性	雄	雌	雄	雌
ピリブチカルブ	ND	ND	0.2	0.2
分布率				

ND：検出限界以下

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <動物運命・ 組織中/代謝物分析>

腎臓中および肝臓中の濃度を以下の表に示す。

1回投与後4時間の ¹⁴ C-ピリプチカルブ投与後の化合物濃度(μg/g)				
臓器	腎臓		肝臓	
	雄	雌	雄	雌
ピリプチカルブ	ND	ND	0.116	0.097
分布率				

ND：検出限界以下

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<動物運命・ 反復投与/血球中代謝物分析>

- 2) ^{14}C -標識ピリプチカルブを用いたラットにおける代謝試験
- 血球中代謝物の分析 -

(資料 No. 運命-2)

試験実施機関：第一化学薬品株式会社

報告書作成年：1990年

供試標識化合物：

[^{14}C] ピリプチカルブ

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

標識位置

試験目的： (6) 組織分布(反復投与) () の試験において、血液中の放射能の消失が、単回投与に比べて緩慢であった。最終投与後、168時間血漿中には、放射能検出されなかったことから、血液からの消失の遅れは、血球に移行した放射能によるものと考え、その試験の最終投与後168時間の血液から分離した赤血球中の放射能を分析した。

分析試料：

(6) 組織分布(反復投与) () の試験において21回投与した後168時間の血液を用い、さらに血漿を遠心分離で除去した血球

試験方法：

試験結果：

血球を内容物と膜に分け、放射能を測定した結果、内容物に98.0%が認められた。この有機溶媒抽出後残渣に92.3%の放射能が認められたことから、存在形態として赤血球中蛋白質、すなわちヘモグロビンとの結合または生体構成成分への変換が考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・ 反復投与/血球中代謝物分析>

赤血球中 ^{14}C の分布

画分	^{14}C 分布 (%)	(dpm/g)
洗浄液	1.3 ± 0.2	(792.0 ± 146.5)
赤血球内容物	98.0 ± 0.2	(60685.8 ± 2004.5)
赤血球膜	0.8 ± 0.1	(466.5 ± 24.0)

データは3匹の平均値 \pm 標準誤差で表した。

赤血球内容物中 ^{14}C の分布

画分	^{14}C 分布 (%)	(dpm/g)
	ND	(0.0 ± 0.0)
	ND	(535.7 ± 15.8)
	6.3 ± 0.6	(3538.6 ± 280.6)
	ND	(233.8 ± 25.1)
	92.3 ± 0.6	(52648.9 ± 1144.5)

データは3匹の平均値 \pm 標準誤差で表した。

ND：検出限界以下

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・代謝物構造推定>

- 3) ^{14}C -標識ピリブチカルブを用いたラットにおける代謝試験
- 代謝物の構造推定 -

(資料 No. 運命-3)

試験実施機関：第一化学薬品株式会社

報告書作成年：1990年

供試標識化合物：

[^{14}C] ピリブチカルブ

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

標識位置

試験目的： [^{14}C] ピリブチカルブをラットに経口投与し、得られた尿及び胆汁中に共通な未知代謝物として、
、
、および
が認められた。これらの構造を明らかにする為に、[^{14}C] ピリブチカルブを経口投与した際のの投与 24 時間までに排泄された尿及び胆汁を採取し、試料とした。

供試動物：

Wistar 系 SPF ラット

週齢：雄 7 週齢

体重：約 180 g

投与方法：

尿については、100 mg/4 mL/kg を、胃ゾンデの付いたシリンジによる単回強制経口投与し採取した。胆汁についてはラットをエーテル麻酔下で総胆管にポリエチレンチューブを挿入し、麻酔覚醒後 115 mg/2 mL/kg を胃ゾンデの付いたシリンジによる単回強制経口投与し採取した。担体はオリーブ油を用いた。

試験方法：

- ① 投与放射能量： 尿採取試験 0.37 MBq/kg
胆汁採取試験 1.85 MBq/kg
- ② 分析試料： 尿採取試験 投与後 24 時間までの尿
胆汁採取試験 投与後 24 時間までの胆汁
- ③ 前処理法：試料より、主代謝物、
、
および
をアンバーライト XAD-2 カラム、TLC および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて分離精製した。その各代謝物を、質量分析 (FAB-MS)、核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$) および赤外分析 (IR) 等の

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<動物運命・代謝物構造推定>

機器を用いて分析し、構造を推定した。 および については別途標品を合成して構造を確認した。

試験結果 :

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・代謝物構造推定>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・代謝物構造推定>

以上より、
については次に示す代謝経路が考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<動物運命・代謝物構造推定>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物運命・推定代謝経路>

ピリプチカルブのラットにおける推定代謝経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物運命・水稲/吸収・移行>

2. 植物体内運命に関する試験

- 1) ^{14}C -標識ピリブチカルブを用いた水稲における代謝試験
吸収・移行について

(資料 No. 運命-4)

試験実施機関： 第一化学薬品株式会社

報告書作成年： 1988 年

供試標識化合物：

1. [^{14}C] ピリブチカルブ () ; -ピリブチカルブ)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

標識位置

2. [^{14}C] ピリブチカルブ () ; -ピリブチカルブ)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

* 標識位置

標識位置の設定理由：

供試植物：

水稲 (品種：初星)

試験方法：

- (1) 3~4 葉期の水稲 (初星) を -ピリブチカルブの 2 ppm および 0.2 ppm の濃度に調整した水耕液の入った 50 mL のガラス製遠心管に浸漬し、2、6 時間後、1 および 4 日後の水稲への濃度の相違による吸収、移行量を調べた。
- (2) 3~4 葉期の水稲 (初星) を および それぞれの ^{14}C -ピリブチカルブの 2 ppm の濃度に調整した水耕液の入った 50 mL のガラス製遠心管に浸漬した。また同じく 50 mL のガラス製遠心管に水田土壌を入れ 3~4 葉期の水稲 (初星) を移植し、 ^{14}C -

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜植物運命・水稲/吸収・移行＞

ピリプチカルブの2 ppmの水耕液を加えた。そして、水耕根部処理、水耕根部・茎葉基部処理および土耕水面処理の適用方法の相違による吸収移行性を2、6時間後、1および4日後の4時点について調べた。

- (3) 3～4葉期の水稲（初星）を水田土壌の入ったワグナーポットに移植施肥したのちポット表面の水を除き、 および それぞれの¹⁴C-ピリプチカルブの2 ppmの水溶液を加え、ガラス温室内で施用後30日及び収穫期まで栽培した。30日後の水稲については根部、茎葉基部、茎葉上部および稲藁に、収穫期については根部、茎葉基部、茎葉上部、止め葉、稲藁、もみ殻および玄米に分両し、それぞれに含まれる放射能量と可食部への移行性を調べた。

試験結果：

- (1) -ピリプチカルブを用いて実施した実験において根部および茎葉部への吸収、移行量には濃度依存性と経時的増加性が認められた。2 ppm施用における4日後の茎葉部への移行量（5.80 mg/kg）は0.2 ppm施用時（0.94 mg/kg）の6.2倍であった。吸収移行量（ピリプチカルブ換算）および初期処理放射能に対する回収率(%IAR)を下表に示す。

処理後時間	施用濃度	茎葉部		根部	
		%IAR	mg/kg	%IAR	mg/kg
2時間	0.2 ppm	0.12	0.05	4.22	9.29
6時間		0.35	0.09	12.09	8.62
1日		0.69	0.18	15.57	12.60
4日		4.02	0.94	30.24	32.92
2時間	2.0 ppm	0.11	0.37	5.08	44.16
6時間		0.15	0.37	8.94	84.86
1日		0.35	1.06	14.36	187.68
4日		2.73	5.80	12.20	127.24

1)%IAR：初期処理放射能に対する回収率

2)mg/kg：ピリプチカルブ(mg)/ dry weight (kg)（ピリプチカルブ換算）

- (2) 水耕根部処理、水耕根部・茎葉基部処理および土耕水面処理いずれの処理法においても、非浸漬茎葉部への吸収、移行性はほぼ同等で経時的に増加した。オートラジオグラムによる水稲への吸収、移行性は施用2時間後までは認められなかったが、1日後より水稲全体への均一な移行、分布が認められた。各処理法における結果を以下に示す。（なお 処理の水耕根部処理の結果については前項の2 ppmの結果をそのまま示した。）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物運命・水稻/吸収・移行>

-ピリプチカルブの水稻における取り込み及び移行性

処理後 時間	部位	水耕根部処理		水耕根部・ 茎葉基部処理		土耕水面処理	
		%IAR ¹⁾	mg/kg ²⁾	%IAR	mg/kg	%IAR	mg/kg
2 時間	茎葉上部	— ³⁾	—	0.02	0.24	0.05	0.57
	茎葉基部	0.11	0.37	1.51	42.16	2.91	88.32
	根部	5.08	44.16	10.28	82.46	1.29	10.08
6 時間	茎葉上部	—	—	0.10	1.01	0.05	0.52
	茎葉基部	0.15	0.37	2.54	66.85	4.27	106.89
	根部	8.94	84.86	14.66	136.14	10.16	93.73
1 日	茎葉上部	—	—	0.21	2.33	0.19	1.60
	茎葉基部	0.35	1.06	2.86	76.07	8.10	139.49
	根部	14.36	187.68	22.58	191.69	13.30	109.64
4 日	茎葉上部	—	—	1.42	13.00	1.57	7.87
	茎葉基部	2.73	5.80	5.77	78.24	6.21	60.41
	根部	12.20	127.24	30.81	288.02	8.94	73.43

1) %IAR：初期処理放射能に対する回収率

2) mg/kg：ピリプチカルブ(mg)/dry weight (kg) (ピリプチカルブ換算値)

3) —：該当せず

-ピリプチカルブの水稻における取り込み及び移行性

処理後 時間	部位	水耕根部処理		水耕根部・ 茎葉基部処理		土耕水面処理	
		%IAR	mg/kg	%IAR	mg/kg	%IAR	mg/kg
2 時間	茎葉上部	—	—	0.03	0.40	0.08	0.77
	茎葉基部	0.17	1.20	2.27	59.01	1.92	31.54
	根部	4.50	66.19	7.05	71.44	1.78	12.27
6 時間	茎葉上部	—	—	0.03	0.30	0.12	1.02
	茎葉基部	0.23	1.73	2.87	48.21	3.88	61.95
	根部	9.66	102.69	12.81	142.10	4.99	41.07
1 日	茎葉上部	—	—	0.07	0.90	0.27	2.40
	茎葉基部	0.31	2.30	5.47	114.14	9.14	179.10
	根部	17.13	182.52	20.07	251.71	7.41	71.02
4 日	茎葉上部	—	—	0.36	3.05	1.50	9.02
	茎葉基部	1.96	7.97	6.08	71.33	7.96	74.11
	根部	33.70	314.82	32.18	357.76	12.65	76.18

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物運命・水稻/吸収・移行>

- (3) 30日後では水稻全体への吸収、移行量は総放射能量をピリプチカルブに換算すると
 で 1.99 mg/kg (施用量の 0.40%)、 で 3.54 mg/kg (施用量の 0.82%) で
 あった。また施用 110 日後の収穫期の玄米には でピリプチカルブに換算値
 0.14 mg/kg (施用量の 0.09%)、 で 0.12 mg/kg (施用量の 0.08%) の濃度が認
 められた。ただし両ラベル共に、玄米中の放射性物質を および
 で抽出したところ、施用短時間の試料の場合と異なり、殆ど抽出されず、非
 抽出性の物質では玄米中にはピリプチカルブは存在しないと推定された。水稻全体と
 しては で 0.86 mg/kg (施用量の 2.14%)、 で 0.80 mg/kg (施用量の
 2.05%) の吸収、移行が認められた。籾殻には玄米とほぼ同程度の放射能濃度が、茎
 葉上部には、 で玄米の約 5.6 倍、 で玄米の約 4.9 倍の放射能濃度が認
 められた。止め葉の濃度は茎葉基部より低かった。30 日後および収穫期における各部
 位の結果を以下に示す。

施用 30 日後および収穫期の -ピリプチカルブの
 水稻における取り込み及び移行性

部位	施用 30 日後		施用 110 日後 (収穫期)	
	%IAR	mg/kg	%IAR	mg/kg
玄米	—	—	0.09	0.14
籾殻	—	—	0.02	0.15
稲藁	0.24	2.14	1.00	0.94
止め葉	—	—	0.04	0.66
茎葉上部	0.09	1.20	0.60	0.78
茎葉基部	0.15	3.80	0.36	1.61
根部	0.15	1.78	1.02	1.72
全体	0.40	1.99	2.14	0.86

施用 30 日後および収穫期の -ピリプチカルブの
 水稻における取り込み及び移行性

部位	施用 30 日後		施用 110 日後 (収穫期)	
	%IAR	mg/kg	%IAR	mg/kg
玄米	—	—	0.08	0.12
籾殻	—	—	0.02	0.1
稲藁	0.46	3.80	0.83	0.73
止め葉	—	—	0.02	0.25
茎葉上部	0.13	1.88	0.51	0.59
茎葉基部	0.33	6.33	0.30	1.45
根部	0.36	3.27	1.12	1.95
全体	0.82	3.54	2.05	0.80

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稲・玄米中代謝物分析>

- 2) ^{14}C -標識ピリブチカルブを用いた水稲における代謝試験
玄米中の代謝物の分析

(資料 No. 運命-5)

試験実施機関： 第一化学薬品株式会社

報告書作成年： 1990 年

供試標識化合物：

1. [^{14}C] ピリブチカルブ (: -ピリブチカルブ)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

標識位置

2. [^{14}C] ピリブチカルブ (: -ピリブチカルブ)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

* 標識位置

標識位置の設定理由：

供試植物：水稲（品種 初星）

試験方法：

3~4 葉期の水稲（初星）を水田土壌の入ったワグナーポットに移植、施肥した後ポット表面の水を除き、または の ^{14}C -ピリブチカルブの 2 ppm の水溶液を加え、ガラス温室内で収穫期まで栽培して玄米を得た。この玄米を、
、次いで
を用いて した。抽出残渣を した後、
で抽出し、
さらに水層を濃縮した後、
として同定、定量した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稲・玄米中代謝物分析>

試験結果：

玄米中放射能濃度(ピリプチカルブ換算)は で 0.114 mg/kg、 で 0.107 mg/kg であつた。両標識化合物共に玄米中の放射能の大部分は澱粉として存在していた。ピリプチカルブは C₁ 単位にまで分解され生体内物質代謝経路に取り込まれ、植物構成成分に変換されたものと考えられた。抽出性画分の放射能はピリプチカルブに換算すると 0.005 mg/kg 以下であり、玄米中のピリプチカルブまたはその代謝物の濃度も 0.005 mg/kg より低いものと考えられた。

玄米中の各抽出操作における画分および澱粉画分の放射能の割合(%TRR)およびそれらを玄米中の濃度をピリプチカルブに換算した値 (mg/kg) の表を下記に示す。

-ピリプチカルブ処理における玄米中の放射能分布

画分		%TRR ¹⁾	mg/kg ²⁾
	有機層	0.4	<0.001
	水層	4.3	0.005
	有機層	2.9	0.003
	水層	2.9	0.003
	有機層	4.0	0.005
	澱粉画分	65.0	0.074
	(からの計算値)	(75.9)	(0.086)
不溶性画分		9.0	0.010
合計		88.6	0.099
(合計からの計算値)		(99.4)	(0.112)
玄米		100.0	0.114

1)%TRR:玄米中の総放射能に対する各画分の割合

2)mg/kg:ピリプチカルブ(mg)/dry weight(kg)(ピリプチカルブ換算)

-ピリプチカルブ処理における玄米中の放射能分布

画分		%TRR ¹⁾	mg/kg ²⁾
	有機層	0.3	<0.001
	水層	2.4	0.003
	有機層	1.4	0.001
	水層	1.2	0.001
	有機層	6.0	0.006
	澱粉画分	71.8	0.077
	(からの計算値)	(81.2)	(0.087)
不溶性画分		10.2	0.011
計		93.3	0.098
(計からの計算値)		(102.7)	(0.109)
玄米		100.0	0.107

1)%TRR:玄米中の総放射能に対する各画分の割合

2)mg/kg:ピリプチカルブ(mg)/dry weight(kg)(ピリプチカルブ換算)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稲・玄米中代謝物分析>

上記の結果と処理量に対する玄米中の放射能の割合から申請者による計算で算出した玄米中の代謝分解物の分布表（総残留放射能に対する割合および玄米中の濃度をピリプチカルブに換算した値）を下記に示す。

¹⁴C-ピリプチカルブ処理における玄米中の代謝物分布

代謝物		-ピリプチカルブ		-ピリプチカルブ	
		%TRR ¹⁾	mg/kg	%TRR	mg/kg
同定物	ピリプチカルブ	N.D. ²⁾	N.D.	N.D.	N.D.
	澱粉	75.9	0.086	81.2	0.087
未同定物	抱合体 ³⁾	11.2	0.013	9.6	0.010
	非抱合体 ⁴⁾	3.3	0.003	1.7	0.001
	不溶性	9.6	0.010	7.5	0.011
	未同定物合計	24.1	0.026	18.8	0.022
合計		100.0	0.114 ⁵⁾	100.0	0.107 ⁵⁾

1)%TRR：総残留放射能に対する割合

2)N.D.：検出されず

3)玄米の の水層、 の水層、 の有機層を合わせたもの

4)玄米の の有機層、 の有機層を合わせたもの

5)本試験で得られた値

玄米中の未同定物の濃度（ピリプチカルブ換算）は非常に低く、代謝物の探索等これ以上の検討は不可能と考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稲・代謝物分析>

3) ^{14}C -標識ピリブチカルブを用いた水稲における代謝試験
代謝について

(資料 No. 運命-4)

試験実施機関： 第一化学薬品株式会社

報告書作成年： 1988 年

供試標識化合物：

1. [^{14}C] ピリブチカルブ () : -ピリブチカルブ)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

標識位置

2. [^{14}C] ピリブチカルブ () : -ピリブチカルブ)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

* 標識位置

標識位置の設定理由：

供試植物：水稲（品種 初星）

試験方法：

(1) 水耕処理:3~4 葉期の水稲(初星)を または の ^{14}C -ピリブチカルブの 1 ppm の濃度に調整した水耕液に 48 時間浸漬したのち、根部を水で 3 回洗浄後、さらに 48 時間 ^{14}C -ピリブチカルブ非含有の水耕液中で栽培した。水稲の非浸漬茎葉部を切り取り、

にて磨砕抽出し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いた予想代謝物とのコクロマトグラフィーにより代謝物の構造推定を行った。

(2) 上耕水面処理(96 時間後)：3~4 葉期の水稲（初星）を水田土壌の入ったガラス製遠心管に移植し、 または の ^{14}C -ピリブチカルブの 2 ppm 水耕液を加え灌水したのち、

4 日間人工気象装置内にて栽培した。水稲の非浸漬茎葉部を切り取り、 にて磨

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稲・代謝物分析>

碎抽出し、シリカゲル TLC を用いた予想代謝物とのコクロマトグラフィーにより代謝物の構造推定を行った。

- (3) 湛水処理(処理後 30 日および収穫期)：3~4 葉期の水稲（初星）を水田土壌の入ったワグナーポットに移植施肥したのちポット表面の水を除き、
または の ^{14}C -ピリプチカルブの 2 ppm の水溶液を加え、ガラス温室内で施用後 30 日および収穫期まで栽培した。30 日後の水稲茎葉下部、茎葉上部、収穫後の茎葉上部を
にて磨砕抽出し、シリカゲル TLC を用いた予想代謝物とのコクロマトグラフィーにより代謝物の構造推定を行った。

なお(1)~(3)で得られた抽出物についてはセルラーゼ処理を行って TLC による代謝物の構造推定を行った。

- (4) 糖抱合された代謝物を分取し、質量分析(MS)および核磁気共鳴(NMR)の各スペクトルデータより、それら代謝物の構造を推定した。

試験結果：

1)

2)

3)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稲・代謝物分析>

4)

-ピリプチカルブ処理に対する茎葉部中の総残留放射能の割合(%TRR) (申請者による計算)

代謝物		4日後	30日後	収穫期
同定物	ピリプチカルブ			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稲・代謝物分析>

-ピリプチカルブ処理における茎葉部の同定物および未同定物の濃度(ピリプチカルブ換算) (申請者による計算)

代謝物		4日後	30日後	収穫期
同定物	ピリプチカルブ			

-ピリプチカルブ処理に対する茎葉部中の総残留放射能の割合(%TRR) (申請者による計算)

代謝物		4日後	30日後	収穫期
同定物	ピリプチカルブ			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稻・代謝物分析>

-ピリプチカルブ処理における茎葉部の同定物および未同定物の
濃度(ピリプチカルブ換算) (申請者による計算)

代謝物		4日後	30日後	収穫期
同定物	ピリプチカルブ			

濃度 (mg/kg : ピリプチカルブ mg/ dry weight (kg) (ピリプチカルブ換算))

1)N.D. : 検出されず

2) - : 該当せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稻・代謝物構造決定>

- 4) ^{14}C -標識ピリプチカルブを用いた水稻における代謝試験
水稻中代謝物構造決定

(資料 No. 運命-6)

試験実施機関：第一化学薬品株式会社

報告書作成年：1990年

供試標識化合物：

1. [^{14}C] ピリプチカルブ (^{14}C -ピリプチカルブ)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

標識位置

試験目的： 資料 No.4 の水稻における代謝試験において、 体由来の代謝物は大部分
同定できたが、 の代謝物は未知であった。よって、 体由来の、
未知代謝物 についてその構造を検討した。

供試植物：水稻（品種 初星）

試験方法：

3~4 葉期の水稻(初星)を水田土壌の入ったワグナーポットに移植し ^{14}C -ピリプチカルブを 1000
g / 10a の割合で施用し 3 ヶ月栽培した。水稻の茎葉部を、溶媒抽出、酵素処理、カラムクロマ
ト、TLC、ゲルろ過および HPLC 等で分離精製した後、ジアゾメタンでメチル化してガスクロ
マトグラフ質量分析計 (GC/MS) によりスペクトルを測定することにより、 出
来の未知代謝物のひとつである の構造推定を試みた。

試験結果：

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稻・代謝物構造決定>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体運命・水稻・代謝物経路>

ピリプチカルブの水稻における推定代謝経路

3. 土壌中運命に関する試験

1) 好氣的湛水土壌中運命試験

ピリプチカルブの代謝試験 環境中における挙動について

(資料 No. 運命-7)

試験実施機関： 第一化学薬品株式会社

報告書作成年： 1988 年

供試標識化合物： -ピリプチカルブ

比放射能 MBq/mg

放射化学的純度： %以上

*： ^{14}C 標識位置

供試標識化合物： -ピリプチカルブ

比放射能 MBq/mg

放射化学的純度： %以上

#： ^{14}C 標識位置

標識位置の設定理由：

供試土壌：

土性	山口・水田土(鈹質、埴壤土)	茨城・水田土(火山灰、軽埴土)
砂(0.02~2mm)*	50.5	46.0
シルト(0.002~0.02mm)	32.7	26.3
粘土(0.002以下)	16.8	27.7
有機炭素含有率(%)	1.64	4.66
pH (H ₂ O)	5.9	6.0
陽イオン交換容量(me/100g 乾土)	9.1	25.0

*)砂は細砂(0.02~0.2mm)と粗砂(0.2~2mm)の合計とした(申請者注)。

試験方法：

1)代謝試験

湛水条件土壌として山口・水田土壌 50 g(乾土換算)および茨城・水田土壌 25 g(乾土換算)を内径 8 cm のガラス容器に入れ、湛水深 1 cm になるように蒸留水を加え、孔をあけたアルミホイルをかぶせて暗所 30°C で 2 週間ブレインキュベーションした。標識ピリプチカルブをアセトンに溶解して 1 mg/mL のものを使用した。一度、田面水を除いて、乾土あたり 4 ppm になるように山口・水田土壌 50 g に対して 200 μL (200 μg)、茨城・水田土壌 25 g に対して 100 μL (100 μg)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壌中運命・好氣的湛水土壌>

を添加後、ミク로스パーテルでよく攪拌した後、除いた田面水を元の土壌に静かに注いだ。

試験採取間隔は2、4、8、12 および 18 週間とした。揮散性物質として $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。培養期間中の各試験土壌を別々のデシケーターエアポンプで CO_2 を除いた空気を断続的に導入し、排出される空気を 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 500 mL のトラップ 2 本に通じて $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。

各採取日に各抽出溶媒(抽出溶媒 1 から抽出溶媒 3:組成は以下に示した)を土壌に加え、振とう後遠心分離して得られた上清を吸引ろ過し、100 mL に定量した。各抽出液は 1 mL を分取して放射能を測定した。抽出後に残った土壌残渣の放射能は、燃焼法で測定した。

分析法のスキーム

2)代謝物の同定および定量

各抽出液は pH 7 に合わせ減圧濃縮した後、少量のメタノールに溶解して TLC で分析した。TLC を展開後、X 線フィルムと密着し、オートラジオグラムを作製し、黒化部分の位置を確認し、黒化部分のシリカゲルを削り取り、放射能を測定した。同定は、ピリプチカルブおよび代謝物の標品との TLC 分析の比較によるクロマトグラムにより行った。土壌中代謝物 について は質量分析(MS)および核磁気共鳴(NMR)の各スペクトルと比較した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壌中運命・好氣的湛水土壌>

試験結果：

1) 代謝試験

放射能の回収率を下表に示す。

-ピリプチカルブを処理した好氣的湛水土壌の放射能分布の経時変化(%)

		処理後日数(週)				
		2	4	8	12	18
茨城土壌	抽出画分 1 ¹⁾	46.8	40.1	24.1	21.9	14.7
	抽出画分 2 ²⁾	27.6	24.4	24.0	23.3	22.9
	抽出画分 3 ³⁾	4.9	4.8	5.7	6.3	6.1
	残渣	20.5	12.0	22.0	22.2	23.9
	¹⁴ CO ₂	1.5	4.5	9.4	14.0	14.2
	合計	101.3	85.8	85.2	87.7	81.8
山口土壌	抽出画分 1	52.1	63.5	45.3	48.3	51.8
	抽出画分 2	27.4	20.6	25.0	25.3	22.4
	抽出画分 3	5.9	3.8	5.5	5.8	4.7
	残渣	11.4	2.2	3.6	5.0	7.8
	¹⁴ CO ₂	0.7	2.0	3.7	5.4	6.2
	合計	97.5	92.1	83.1	89.8	92.9

1) 抽出溶媒；

2) 抽出溶媒；

3) 抽出溶媒；

-ピリプチカルブを処理した好氣的湛水土壌の放射能分布の経時変化(%)

		処理後日数(週)				
		2	4	8	12	18
茨城土壌	抽出画分 1 ¹⁾	50.8	41.6	24.6	24.9	16.9
	抽出画分 2 ²⁾	23.3	23.7	20.9	19.5	21.2
	抽出画分 3 ³⁾	4.1	5.8	6.0	5.5	6.3
	残渣	11.0	31.7	25.0	30.1	35.2
	¹⁴ CO ₂	0.8	2.5	6.9	12.3	20.2
	合計	90.0	105.3	83.4	92.3	99.7
山口土壌	抽出画分 1	58.9	52.9	47.5	47.9	45.3
	抽出画分 2	22.0	27.7	24.4	23.8	22.6
	抽出画分 3	4.8	4.9	5.5	5.6	5.1
	残渣	4.2	5.5	6.8	11.6	13.8
	¹⁴ CO ₂	0.3	0.5	1.6	2.9	5.2
	合計	90.2	91.5	85.8	91.8	92.0

1) 抽出溶媒；

2) 抽出溶媒；

3) 抽出溶媒；

-ピリプチカルブを処理した場合、試験期間中の放射能回収率は81.8%以上であった。揮散性物質として $^{14}\text{CO}_2$ が最大14.2%生成した(茨城土壌18週後)。3種の溶媒での抽出放射能は徐々に減少し、残液に最大23.9%残留した(茨城土壌18週後)。

-ピリプチカルブを処理した場合、試験期間中の放射能回収率は83.4%以上であった。揮散性物質として $^{14}\text{CO}_2$ が最大20.2%生成した(茨城土壌18週後)。3種の溶媒での抽出放射能は徐々に減少し、残渣に最大35.2%残留した(茨城土壌18週後)。

2) 代謝物の同定および定量

TLCで代謝物の定性定量を行い、標準品とのクロマトグラフィーで確認した。ピリプチカルブを処理した土壌より生成した代謝物の定量結果を下表に示す。

-ピリプチカルブを処理した好氣的湛水土壌の代謝物の経時変化(%)

代謝物			処理後日数(週)				
			2	4	8	12	18
茨城土壌	同定物	ピリプチカルブ	61.5	35.7	22.7	21.4	10.7
山口土壌	同定物	ピリプチカルブ	40.8	15.7	4.2	3.8	5.2

ラベルのピリブチカルブを処理した好氣的湛水土壤の代謝物の経時変化(%)

代謝物			処理後日数(週)				
			2	4	8	12	18
茨城土壤	同定物	ピリブチカルブ	47.6	38.7	23.5	19.0	11.2
山口土壤	同定物	ピリブチカルブ	46.0	14.0	4.2	2.5	1.9

ピリブチカルブを処理した場合、ピリブチカルブは処理 18 週後において茨城土壤で 10.7%、山口土壤で 5.2%まで減衰した。主代謝物は であり、処理 週目で最大となり、処理 週後で茨城土壤で %、山口土壤で %まで減衰した。 は処理 週後で茨城土壤で %、山口土壤で %であった。

ピリブチカルブを処理した場合、ピリブチカルブは処理 18 週後において茨城土壤で 11.2%、山口土壤で 1.9%まで減衰した。主代謝物は であり、処理 週後で茨城土壤で %、山口土壤で %まで減衰した。 はラベル位置が異なることにより、生成が確認されなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壌中運命・好氣的湛水土壌>

ピリプチカルブの土壌半減期

土壌	DT ₅₀ (日) ラベル	DT ₅₀ (日) ラベル
茨城・湛水	43.6	45.4
山口・湛水	12.5	12.2

-ピリプチカルブを処理した場合、ピリプチカルブの DT₅₀ は茨城・湛水土壌中で 43.6 H、山口・湛水土壌中で、12.5 日であった。

-ピリプチカルブを処理した場合、ピリプチカルブの DT₅₀ は茨城・湛水土壌中で 45.4 H、山口・湛水土壌中で 12.2 H であった。

土壌におけるピリプチカルブの推定主代謝経路を以下に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<土壤中運命・好氣的土壤>

2) 好氣的土壤中運命試験

ピリプチカルブの代謝試験 環境中における挙動について

(資料 No. 運命-7)

試験実施機関： 第一化学薬品株式会社

報告書作成年： 1988 年

供試標識化合物： -ピリプチカルブ

比放射能 MBq/mg

放射化学的純度： %以上

* : ¹⁴C 標識位置

供試標識化合物： -ピリプチカルブ

比放射能 MBq/mg

放射化学的純度： %以上

: ¹⁴C 標識位置

標識位置の設定理由:

供試土壤:

土性	山口・畑土(鈹質、埴壤土)	茨城・畑土(火山灰、埴壤土)
砂(0.02~2mm)*	50.7	53.0
シルト(0.002~0.02mm)	34.1	27.4
粘土(0.002以下)	15.2	19.6
有機炭素含有率(%)	1.60	6.17
pH(H ₂ O)	6.6	5.4
陽イオン交換容量(me/100g 乾土)	12.7	23.8

*)砂は細砂(0.02~0.2mm)と粗砂(0.2~2mm)の合計とした(申請者注)。

試験方法:

(1) 代謝試験

畑地条件土壤として山口・畑地土壤 50 g(乾土換算)および茨城・畑地土壤 25 g(乾土換算)を内径 8 cm のガラス容器に入れ、水分が最大容水量の 60%になるように水を加え、孔をあけたアルミホイルをかぶせて暗所 30°C で 2 週間ブレインキュベーションした。標識ピリプチカルブをアセトンに溶解して 1mg/mL のものを使用した。乾土あたり 4 ppm になるように山口・水田土壤 50 g に対して 200 μ L(200 μ g)、茨城・水田土壤 25 g に対して 100 μ L(100 μ g)を添加後、マイクロパーテルでよく攪拌したのち、水分を最大容水量の 60%になるように調製した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜土壌中運命・好氣的土壌＞

試験採取間隔は1、2、4、6、8および12週間とした。揮散性物質として $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。培養期間中の各試験土壌を別々のデシケーターエアポンプで CO_2 を除いた空気を断続的に導入し、排出される空気を0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 500 mL のトラップ2本に通じて $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。

各採取日に各抽出溶媒(抽出溶媒1から抽出溶媒3;組成は以下に示した)を土壌に加え、振とう後遠心分離して得られた上清を吸引ろ過し、100 mL に定量した。各抽出液は1 mL を分取して放射能を測定した。抽出後に残った土壌残渣の放射能は、燃焼法で測定した。

分析法のスキーム

(2) 代謝物の同定および定量

各抽出液は pH 7 に合わせ減圧濃縮した後、少量のメタノールに溶解して TLC で分析した。TLC を展開後、X 線フィルムと密着し、オートラジオグラムを作製し、黒化部分の位置を確認し、黒化部分のシリカゲルを削り取り、放射能を測定した。同定は、ピリプチカルブおよび代謝物の標品との TLC 分析の比較によるコクロマトグラムにより行った。土壌中代謝物 について は質量分析(MS)および核磁気共鳴(NMR)の各スペクトルと比較した。

試験結果：

(1) 代謝試験

放射能の回収率を下表に示す。

-ピリプチカルブを処理した好氣的土壤の放射能分布の経時変化(%)

		処理後日数(週)					
		1	2	4	6	8	12
茨城土壤	抽出画分 1 ¹⁾	56.7	43.9	24.9	19.8	12.5	9.7
	抽出画分 2 ²⁾	9.8	8.4	6.7	7.1	5.1	5.5
	抽出画分 3 ³⁾	1.4	1.8	2.0	2.2	1.6	1.6
	残渣	10.0	13.9	22.6	23.4	23.0	25.9
	¹⁴ CO ₂	9.5	19.4	32.0	40.2	43.5	49.9
	合計	87.4	87.4	88.2	92.7	85.7	92.6
山口土壤	抽出画分 1	50.2	35.3	18.8	14.8	9.9	7.3
	抽出画分 2	12.3	9.5	8.4	8.6	5.9	5.8
	抽出画分 3	2.0	2.3	1.9	2.0	1.4	1.7
	残渣	14.4	21.2	21.2	23.8	36.6	25.9
	¹⁴ CO ₂	12.1	22.0	35.6	42.7	47.3	53.4
	合計	91.0	90.3	85.9	91.9	101.1	94.1

1) 抽出溶媒；

2) 抽出溶媒；

3) 抽出溶媒；

-ピリプチカルブを処理した好氣的土壤の放射能分布の経時変化(%)

		処理後日数(週)					
		1	2	4	6	8	12
茨城土壤	抽出画分 1 ¹⁾	62.5	42.5	24.3	17.8	11.5	6.2
	抽出画分 2 ²⁾	12.1	11.2	10.4	10.1	7.1	7.9
	抽出画分 3 ³⁾	2.3	3.0	3.9	4.1	2.8	2.7
	残渣	15.2	22.6	33.9	49.8	40.8	49.0
	¹⁴ CO ₂	1.7	4.5	10.0	14.3	17.6	22.8
	合計	93.8	83.8	82.5	96.1	79.8	88.6
山口土壤	抽出画分 1	48.2	32.5	16.0	9.9	8.0	5.2
	抽出画分 2	12.0	9.9	9.3	8.5	6.7	6.4
	抽出画分 3	3.7	3.6	3.8	3.5	2.8	3.0
	残渣	22.8	37.3	25.3	46.9	39.9	46.4
	¹⁴ CO ₂	4.0	8.8	16.0	20.4	23.8	27.9
	合計	90.7	92.1	70.4	89.2	81.2	88.9

1) 抽出溶媒；

2) 抽出溶媒；

3) 抽出溶媒；

ピリプチカルブを処理した場合、試験期間中の放射能回収率は 85.7%以上であった。揮散性物質として ¹⁴CO₂ が最大 53.4%生成した(山口土壤 12 週後)。3 種の溶媒での抽出放射能は徐々

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <土壌中運命・好氣的土壌>

に減少し、残渣に最大 36.6%残留した(山口土壌 8 週後)。

ピリプチカルブを処理した場合、試験期間中の放射能回収率は 70.4%以上であった。揮散性物質として $^{14}\text{CO}_2$ が最大 27.9%生成した(山口土壌 12 週後)。3 種の溶媒での抽出放射能は徐々に減少し、残渣に最大 49.0%残留した(茨城土壌 12 週後)。

(2) 代謝物の同定および定量

TLC で代謝物の定性定量を行い、標準品とのクロマトグラフィーで確認した。ピリプチカルブを処理した土壌より生成した代謝物の定量結果を下表に示す。

ラベルのピリプチカルブを処理した好氣的土壌の代謝物の経時変化(%)

代謝物			処理後日数(週)					
			1	2	4	6	8	12
茨城土壌	同定物	ピリプチカルブ	63.0	48.3	28.2	23.8	15.1	12.9
山口土壌	同定物	ピリプチカルブ	59.9	41.4	21.4	20.3	11.3	9.3

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壌中運命・好氣的土壌>

ラベルのピリプチカルブを処理した好氣的土壌の代謝物の経時変化(%)

代謝物			処理後日数(週)					
			1	2	4	6	8	12
茨城土壌	同定物	ピリプチカルブ	72.7	47.6	27.9	23.8	13.7	9.2
山口土壌	同定物	ピリプチカルブ	52.2	33.3	20.8	13.9	10.1	8.2

-ピリプチカルブを処理した場合、ピリプチカルブは処理 12 週後において茨城土壌で 12.9%、山口土壌で 9.3%まで減衰した。10%を超える代謝物の生成はなかった。

-ピリプチカルブを処理した場合、ピリプチカルブは処理 12 週後において茨城土壌で 9.2%、山口土壌で 8.2%まで減衰した。10%を超える代謝物は生成しなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壌中運命・好氣的土壌>

ピリブチカルブの土壌半減期

土壌	DT ₅₀ (日) ラベル	DT ₅₀ (日) ラベル
茨城・好気	16.4	15.6
山口・好気	13.4	13.3

-ピリブチカルブを処理した場合、ピリブチカルブのDT₅₀は茨城・好気土壌中で16.4日、山口・好気土壌中で13.4日であった。

-ピリブチカルブを処理した場合、ピリブチカルブのDT₅₀は茨城・好気土壌中で15.6日、山口・好気土壌中で、13.3日であった。

土壌におけるピリブチカルブの推定主代謝経路を以下に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壤中運命・嫌氣的土壤>

3) 嫌氣的土壤中運命試験

ピリプチカルブの代謝試験 環境中における挙動について

(資料 No. 運命-7)

試験実施機関： 第一化学薬品株式会社

報告書作成年： 1988 年

供試標識化合物： -ピリプチカルブ

比放射能 MBq/mg

放射化学的純度： %以上

*： ¹⁴C 標識位置

供試標識化合物： -ピリプチカルブ

比放射能 MBq/mg

放射化学的純度： %以上

#： ¹⁴C 標識位置

標識位置の設定理由：

供試土壤：

土性	山口・水田土(鈣質、埴壤土)	茨城・水田土(火山灰、軽埴土)
砂(0.02~2mm)*	50.5	46.0
シルト(0.002~0.02mm)	32.7	26.3
粘土(0.002 以下)	16.8	27.7
有機炭素含有率(%)	1.64	4.66
pH (H ₂ O)	5.9	6.0
陽イオン交換容量(me/100g 乾土)	9.1	25.0

*)砂は細砂(0.02~0.2mm)と粗砂(0.2~2mm)の合計とした(申請者注)。

試験方法：

1)代謝試験

灌水条件土壤として山口・水田土壤 50 g(乾土換算)および茨城・水田土壤 25 g(乾土換算)を内径 3 cm のガラス容器に入れ、灌水深 5 cm になるように蒸留水を加え、シリコン栓をした状態で暗所 30°C で 2 週間プレインキュベーションした。標識ピリプチカルブをアセトンに溶解して 1 mg/mL のものを使用した。一度、田面水を除いて、乾土あたり 4 ppm になるように山口・水田土壤 50 g に対して 200 μ L(200 μ g)、茨城・水田土壤 25 g に対して 100 μ L(100 μ g)を添加後、ミクロスパーテルでよく攪拌した後、除いた田面水を元の土壤に静かに注いだ。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壌中運命・嫌氣的土壌>

暗所 30°C でインキュベーションし、試験採取間隔は 2、4、8、12 および 18 週間とした。揮散性物質として $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。培養期間中の各試験土壌を別々のデシケーターエアポンプで CO_2 を除いた空気を断続的に導入し、排出される空気を 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 500 mL のトラップ 2 本に通じて $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。

各採取日に各抽出溶媒(抽出溶媒 1 から抽出溶媒 3:組成は以下に示した)を土壌に加え、振とう後遠心分離して得られた上清を吸引ろ過し、100 mL に定量した。各抽出液は 1 mL を分取して放射能を測定した。抽出後に残った土壌残渣の放射能は、燃焼法で測定した。

分析法のスキーム

2) 代謝物の同定および定量

各抽出液は pH 7 に合わせ減圧濃縮した後、少量のメタノールに溶解して TLC で分析した。TLC を展開後、X 線フィルムと密着し、オートラジオグラムを作製し、黒化部分の位置を確認し、黒化部分のシリカゲルを削り取り、放射能を測定した。同定は、ピリプチカルブおよび代謝物の標品との TLC 分析の比較によるコクロマトグラムにより行った。土壌中代謝物 については質量分析(MS)および核磁気共鳴(NMR)の各スペクトルと比較した。

試験結果：

(1) 代謝試験

放射能の回収率を下表に示す。

-ピリプチカルブを処理した嫌氣的土壌の放射能の経時変化(%)

		処理後日数(週)				
		2	4	8	12	18
茨城土壌	抽出画分 1 ¹⁾	75.6	68.6	53.5	47.4	44.9
	抽出画分 2 ²⁾	14.7	29.8	26.7	19.1	29.3
	抽出画分 3 ³⁾	2.7	2.6	6.0	7.1	7.6
	残渣	7.3	2.7	5.2	9.7	5.1
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	—	—
	合計	100.3	103.7	91.4	83.3	86.9
山口土壌	抽出画分 1	66.0	66.1	63.4	69.6	55.1
	抽出画分 2	22.7	11.5	20.0	16.9	18.8
	抽出画分 3	5.0	3.3	5.2	4.8	4.5
	残渣	2.4	2.6	3.4	3.3	5.7
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	—	—
	合計	96.1	83.5	92.0	94.6	84.1

- 1) 抽出溶媒；
 2) 抽出溶媒；
 3) 抽出溶媒；

-ピリプチカルブを処理した嫌氣的土壌の放射能の経時変化(%)

		処理後日数(週)				
		2	4	8	12	18
茨城土壌	抽出画分 1 ¹⁾	70.7	70.4	37.7	39.1	33.6
	抽出画分 2 ²⁾	17.0	16.5	22.9	15.7	28.7
	抽出画分 3 ³⁾	2.8	2.7	6.5	5.4	6.4
	残渣	4.1	4.9	18.7	18.3	16.2
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	—	—
	合計	94.6	94.5	85.8	78.5	84.9
山口土壌	抽出画分 1	61.8	63.0	61.4	60.5	46.9
	抽出画分 2	19.6	17.9	19.9	16.7	16.4
	抽出画分 3	4.3	3.8	4.5	4.9	4.1
	残渣	2.5	5.0	4.6	11.1	12.8
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	—	—
	合計	88.2	89.7	90.4	93.2	80.2

- 1) 抽出溶媒；
 2) 抽出溶媒；
 3) 抽出溶媒；

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜土壌中運命・嫌気的土壌＞

ピリプチカルブを処理した場合、試験期間中の放射能回収率は83.3%以上であった。揮散性物質としての $^{14}\text{CO}_2$ の生成は確認できなかった。3種の溶媒での抽出放射能は徐々に減少し、残液に最大9.7%残留した(茨城土壌12週後)。

ピリプチカルブを処理した場合、試験期間中の放射能回収率は78.5%以上であった。揮散性物質としての $^{14}\text{CO}_2$ の生成は確認できなかった。3種の溶媒での抽出放射能は徐々に減少し、残渣に最大18.7%残留した(茨城土壌8週後)。

(2) 代謝物の同定および定量

TLCで代謝物の定性定量を行い、標準品とのクロマトグラフィーで確認した。ピリプチカルブを処理した土壌より生成した代謝物の定量結果を下表に示す。

-ピリプチカルブを処理した嫌気的土壌の代謝物の経時変化(%)

代謝物		処理後日数(週)					
		2	4	8	12	18	
茨城土壌	同定物	ピリプチカルブ	78.7	54.1	26.7	12.7	18.1
		合計 ²⁾					
		残渣					
		合計					
山口土壌	同定物	ピリプチカルブ	79.9	32.6	10.2	3.8	7.3

ラベルのピリプチカルブを処理した嫌氣的土壌の代謝物の経時変化(%)

代謝物			処理後日数(週)				
			2	4	8	12	18
茨城土壌	同定物	ピリプチカルブ	65.4	56.2	22.1	23.6	13.9
山口土壌	同定物	ピリプチカルブ	65.8	39.7	8.2	9.5	11.2

ピリプチカルブを処理した場合、ピリプチカルブは処理 18 週後において茨城土壌で 18.1%、山口土壌で 7.3%まで減衰した。主代謝物は であり、処理 週目で最大となり、処理 18 週後で茨城土壌で %、山口土壌で %まで減衰した。 は処理 18 週後で茨城土壌で %、山口土壌で %であった。

ピリプチカルブを処理した場合、ピリプチカルブは処理 18 週後において茨城土壌で 13.9%、山口土壌で 11.2%まで減衰した。主代謝物は であり、処理 週後で茨城土壌で %、山口土壌で %であった。ラベル位置の違いにより の生成は確認できなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壌中運命・嫌氣的土壌>

ピリブチカルブの土壌半減期

土壌	DT ₅₀ (日) ラベル	DT ₅₀ (H) ラベル
茨城・嫌気	44.6	46.1
山口・嫌気	16.5	15.6

ピリブチカルブを処理した場合、ピリブチカルブのDT₅₀は茨城・嫌気土壌中で44.6 H、山口・嫌気土壌中で、16.5 Hであった。

ピリブチカルブを処理した場合、ピリブチカルブのDT₅₀は茨城・嫌気土壌中で46.1 H、山口・嫌気土壌中で、15.6 Hであった。

土壌におけるピリブチカルブの推定主代謝経路を以下に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壤中移動性・土壌吸着>

4. 土壤中移動性試験

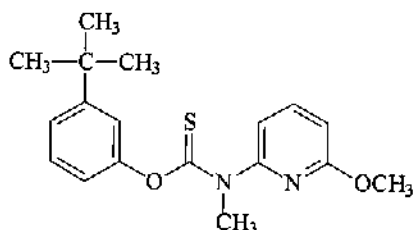
(1) ピリプチカルブを用いた日本土壌における土壌吸着試験

(資料 No. 運命-8)

試験実施機関： 東ソー株式会社

報告書作成年： 1992年

供試化合物



一般名：ピリプチカルブ

試験名：TSH-888

化学的純度： %

供試土壌：

Light clay(茨木)、Silky clay loam(茨木)、Clay loam(大阪)、Sandy clay loam(岡山)、Sandy loamC(宮崎)、5土壌。国際土壌学会法による土性を以下に示す。

項目	I	II	III	IV	V
土壌群名	火山灰土壌	褐色火山灰土壌	洪積土壌	中粗粒黄色土大代統	灰色低地土
土壌採取場所	日植調牛久(茨木県)	日植防牛久(茨木県)	大阪農技セ(大阪府)	岡山農試(岡山県)	日植防宮崎(宮崎県)
土性	LiC	SiCL	CL	SCL	SL
砂 (%)	-	26.2	-	60.5	73.2
シルト (%)	-	50.9	-	17.5	13.5
粘土 (%)	25.8	22.9	24 - 25	22.0	13.3
有機炭素含有率 (%)	6.19	4.11	2.8	0.69	1.56
pH H ₂ O	5.61	6.8	6.0	6.7	5.2
KCl	4.70	6.9	-	5.5	5.5
陽イオン交換容量	35.9	21.4	9.5	8.7	8.3
リン酸吸収係数	1738	2000	-	350	490
粘土鉱物の種類	アロフェン	アロフェン、パーキョライト	カリオン系	ハロイサイト	パ・ミキョライト、カオリン鉱物

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壤中移動性・土壌吸着>

試験方法：

OECD ガイドライン(106「吸着/脱着」)による方法に準拠して実施した。

それぞれの土壌で予備試験を実施し、土壌/水溶液の比率、平衡化時間を検討した。その結果、土壌/水溶液の比率は 1g/30g とした。各土壌における平衡化時間および初期濃度を以下に示す。

土壌採取場所	日植調牛久	日植防牛久	大阪農技セ	岡山農試	日植防宮崎
土性	LiC	SiCL	CL	SCL	SL
平衡化時間	4 時間	24 時間	8 時間	4 時間	8 時間
初期濃度 (mg/L)	0.020	0.015	0.015	0.018	0.016
	0.040	0.030	0.032	0.032	0.031
	0.072	0.058	0.064	0.070	0.057
	0.155	0.123	0.130	0.128	0.118

風乾土 1g にピリプチカルブの 0.01 M CaCl₂ 溶液を 30 ml を加え、各土壌の所定時間振盪した。懸濁液を遠心分離して上澄みと土壌を分け、それぞれについてピリプチカルブ濃度を測定した。上澄み液は、30mL で 2 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、ガスクロマトグラフもしくは、液体クロマトグラフで分析した。

上澄み分離後の土壌は、で抽出し、残渣は、飽和食塩水溶液および蒸留水を加えて、で抽出したそれぞれの溶媒を減圧留去後、抽出物として、更に精製を行いピリプチカルブ濃度を測定した。

得られた測定データを基に、Freundlich 吸着係数 K_F および K_{ROC} を求めた。

試験結果：

Freundlich 吸着係数

土壌採取場所	土性	1/n	K_F	r	OC%	K_{ROC}
日植調牛久 (茨木県)	Light clay	0.964	88.3	0.956	6.19	1.43×10^3
日植防牛久 (茨木県)	Silky clay loam	1.15	351	0.960	4.11	8.53×10^3
大阪農技セ (大阪府)	Clay loam	1.01	90.8	0.998	2.8	3.24×10^3
岡山農試 (岡山県)	Sandy clay loam	1.03	48.9	0.952	0.69	7.09×10^3
日植防宮崎 (宮崎県)	Sandy loam	0.960	95.6	0.989	1.56	6.13×10^3

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<土壤中移動性・土壤溶脱>

2) ピリブチカルブの代謝試験 環境中における挙動について
土壤溶脱

(資料 No. 運命-7)

試験実施機関： 第一化学薬品株式会社

報告書作成年： 1988 年

供試標識化合物： -ピリブチカルブ

比放射能 MBq/mg

放射化学的純度： %以上

#： ^{14}C 標識位置

標識位置の設定理由：

供試土壤：

土性	山口土壤 (砂壤土)	茨城土壤 (植壤土)
砂(0.02~2mm)*	76.5	53.0
シルト(0.002~0.02mm)	16.1	27.4
粘土(0.002 以下)	7.5	19.6
有機炭素含有率(%)	1.82	—
pH (H ₂ O)	6.9	5.4
陽イオン交換容量(me/100g 乾土)	9.1	23.8

*)砂は細砂(0.02~0.2mm)と粗砂(0.2~2mm)の合計とした(申請者注)。

試験概要：

内径 10 cm、高さ 5 cm のすり合わせガラス管を 8 段と流出部を連結し、カラム管を作成した。流出部にはガラスウールをつめ、その上に海砂を充填したその上に 2 mm の篩を通した土壤を 31 cm の高さまで充填し、カラムを下方の流出部から水中に浸漬した。土壤の沈下に合わせ土壤を追加した。浸水後、カラムを引き上げ、最大容水量以上の水分を落させた。

カラム 1 段(内径 10 cm、高さ 5 cm)に相当する量の風乾土に -ピリブチカルブを 886 μg (100g/10a に相当)のアセトン溶液を混和し、一晚室温で放置してアセトン臭がなくなったことを確認した後土壤カラムの上部に重層した。

処理土壤の上にガラスウールを敷き、そこへ 200 mL/日の割合で蒸留水を送液ポンプで 20 日間、4 L 滴下した。滴下した水は 1 口ごとに捕集し、その内から 1 mL を分取し、放射能を測定し、ピリブチカルブおよびその分解物の下方移行性を調べた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<土壤中移動性・土壌溶脱>

土壌カラム中の放射能分布

土壌深さ	山口土壌 (砂壤土)	茨城土壌 (埴壤土)
処理部	93.8	103.0
0-5cm	1.7	0.4
5-10cm	0.7	0.1
10-15cm	0.4	N.D.
15-20cm	0.3	N.D.
20-25cm	0.1	N.D.
25-30cm	0.2	N.D.
溶出液	1.0	N.D.
総計	97.8	103.5

数値は処理量に対する%

山口砂壤土では、溶出液として得られた放射能は20日目までの積算値で処理量の1%であった。土壌カラム中の放射能の分布は処理部に処理量の94%、0-5cmに1.7%、5-20cmの各分画には0.1-0.7%の放射能が存在し、大部分が処理部に残った。

茨城埴壤土では、20日までの流出液の放射能は検出限界以下であった。土壌カラム中の放射能の分布は処理部に処理量の103%、0-5cmに0.4%、5-10cmに0.1%、10-20cmの各分画には放射能は検出されず、大部分が処理部に残った。

以上の結果からピリプチカルブは土壤中の移動性が小さい化合物であると考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<水中運命・加水分解運命>

5. 水中運命に関する試験

1) 加水分解運命試験

12 農産第 8147 号農薬の登録申請に係る試験成績について 毒性に関する試験成績の有効成分の性状、安定性、分解性等に関する試験成績の加水分解性に関する試験の結果、pH 4、pH 7、pH 9 の 25°C における本農薬の加水分解半減期は 1 年以上であった。よって本農薬は加水分解が認められるに該当しないことから、試験成績の提出を行わない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<水中運命・ /水中光運命(1)>

2) 水中光分解運命試験(1)

ピリプチカルブの代謝試験、環境中における挙動について

(資料 No. 運命-7)

試験実施機関：第一化学薬品株式会社

報告書作成年：1988年

供試標識化合物： -ピリプチカルブ

比放射能 MBq/mg

放射化学的純度： %以上

#： ¹⁴C 標識位置

標識位置の設定理由：

供試水：

2%アセトン水

蒸留水

試験概要：

	光照射区	暗所対照区
光源	太陽光	アルミ箔で遮光
溶解補助剤の使用の有無	無(蒸留水) 有(2%アセトン水)	無(蒸留水)
試験濃度	0.2 mg/L(蒸留水) 0.2 mg/L(2%アセトン水)	0.2 mg/L(蒸留水)
試験期間	1987年4月28日より 1987年5月26日の28日間 (蒸留水、2%アセトン水)	1987年4月28日より 1987年5月26日の28日間 (蒸留水)
試験容器の材質・形状	石英三角フラスコにシリコン栓により密封(200 mL)	石英三角フラスコにシリコン栓により密封しアルミ箔により遮光(200 mL)
分析方法	一定期間後、1 mL ずつ2本をサンプリングし、放射能を定量した。同時に10 mL を分取し、 で抽出し TLC で分析した。抽出物中のピリプチカルブの割合を TLC かき取り法で求めた。	一定期間後、1 mL ずつ2本をサンプリングし、放射能を定量した。同時に10 mL を分取し、 で抽出し TLC で分析した。抽出物中のピリプチカルブの割合を TLC かき取り法で求めた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

＜水中運命・ /水中光運命(1)＞

試験方法：

蒸留水 490 mL に ピリブチカルブのアセトン溶液 10 mL を加え、よく攪拌後、フィルターろ過し2%アセトン水で希釈した後 0.2 ppm の濃度に調製した。

ピリブチカルブのアセトン溶液を加えた後、溶媒を窒素ガスで揮発させた。蒸留水 1L を加え、超音波で懸濁液を調製した。フィルターろ過し蒸留水で希釈した後 0.2 ppm の濃度に調製した。

各試験溶液を 500 mL の石英製三角フラスコに 200 mL ずつ分注し、シリコン栓により密封して一定期間太陽光に晒した。対照として 0.2 ppm 蒸留水 200 mL 入れた三角フラスコをアルミホイルで遮光し、暗条件とした。

各フラスコから 1、3、7、14 および 28 日後、1 mL ずつ 2 本をサンプリングし、水溶液中の放射能を測定した。同時に 10 mL を分取し、酢酸エチルで抽出したのち TLC で分析した。

抽出物中のピリブチカルブの割合を TLC かき取り法で求めた。

試験結果：

放射能の回収率を下表に示す。

・ピリブチカルブを処理した水中光分解における放射能の経時変化(%)

			処理後日数(日)					
			0	1	3	7	14	28
光照射区	蒸留水	揮発性画分	—	0.0	3.6	10.6	18.7	27.2
		抽出画分	92.1	80.8	59.3	43.3	27.4	18.9
		水溶性画分	7.9	20.0	37.1	46.1	53.8	53.8
		合計	100.0	100.8	100.0	100.0	99.9	99.9
	2.0%アセトン水	揮発性画分	—	0.0	0.2	5.7	14.1	21.8
		抽出画分	95.3	65.7	31.6	20.9	13.2	12.5
		水溶性画分	4.7	34.4	68.2	73.4	72.7	65.7
		合計	100.0	100.1	100.0	100.0	100.0	100.0
暗所対照区	蒸留水	揮発性画分	—	—	—	—	—	—
		抽出画分	92.1	92.4	95.2	96.2	95.5	90.0
		水溶性画分	7.9	7.4	7.0	6.2	6.6	6.1
		合計	100.0	99.8	102.2	102.4	102.1	96.1

試験期間中の放射能回収率は 96.1%以上であった。光照射区では蒸留水、2%アセトン水中で揮発性画分はそれぞれ 27.2%、21.8%であった。蒸留水中においては 14 日以降で、2%アセトン水中では 3 日以降で水溶性画分に半分以上の放射能が分布していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <水中運命・ /水中光運命(1)>

-ピリプチカルブを処理した水中光分解における代謝物の経時変化(%)

代謝物		処理後日数(日)							
		0	1	3	7	14	28		
照射区	蒸留水	同定物	ピリプチカルブ	80.8	59.8	34.3	16.8	9.6	8.9
	2.0% アセトン水	同定物	ピリプチカルブ	92.4	54.8	12.7	N.D.	N.D.	N.D.
暗所対 照区	蒸留水	同定物	ピリプチカルブ	80.8	82.4	84.8	87.9	83.9	80.0

太陽光下において蒸留水中のピリプチカルブは速やかに減衰し、半減期は2日であった。2%アセトン水溶液中では分解速度が更に加速され、半減期は約1日で7日後には検出されなかった。ピリプチカルブは暗所条件での蒸留水中は、安定であり、28日後で約1~2%の分解であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <水中運命・ (水中光運命(1))>

3) 水中光分解運命 (2)

[¹⁴C]ピリプチカルブの水中光分解運命

(資料 No.運命-9)

試験機関：H 本曹達(株)小田原研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

供試標識化合物： -ピリプチカルブ

比放射能 MBq/mg

放射化学的純度： %

* : ¹⁴C 標識位置

供試水：

	蒸留水	自然水
採取場所	蒸留水(和光純薬工業(株) カタログ番号 047-16783)	神奈川県足柄上郡開成町の 酒匂川
採取年月日	(購入品、Lot DPP8944)	2006 年 9 月 25 日
pH	6.30	8.07
滅菌の有無	有、試験の前に除菌フィルター によりろ過滅菌した。	有、除菌フィルターにより ろ過滅菌した。

光源：

	光照射区	暗所対照区
光源の種類	キセノンランプ	
規格	SUNTEST CPS+ (Heraeus 社製)	
分光分布	290 nm~800 nm	—
光学フィルター の使用	有(290 nm 以下を除外)	
光強度	平均 603.5 W/m ² (滅菌自然水) 平均 603.0 W/m ² (滅菌蒸留水)	5 W/m ² (滅菌自然水) 5 W/m ² (滅菌蒸留水)
照射波長域	290 nm~800 nm	—

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<水中運命・ (水中光運命(1))>

試験概要：

	光照射区	暗所対照区
溶解補助剤の使用の有無	有(アセトニトリル： 供試水 50mL につき 500 μ L)	有(アセトニトリル： 供試水 50mL につき 500 μ L)
試験濃度	0.061 mg/L(滅菌自然水) 0.060 mg/L(滅菌蒸留水)	0.061 mg/L(滅菌自然水) 0.060 mg/L(滅菌蒸留水)
試験温度	25.0°C から 25.1°C	25.0°C から 25.2°C
試験期間	2006 年 9 月 27 日より 2006 年 10 月 2 日の 120 時間 (滅菌自然水) 2006 年 10 月 4 日より 2006 年 10 月 9 日の 120 時間 (滅菌蒸留水)	2006 年 9 月 27 日より 2006 年 10 月 2 日の 120 時間 (滅菌自然水) 2006 年 10 月 4 日より 2006 年 10 月 9 日の 120 時間 (滅菌蒸留水)
試験容器の材質・形状	側管付ビーカー(内径 5 cm、高さ 7 cm、容量 50mL 程度)に石英のガラス板(直径 6 cm、厚さ 2 mm)で蓋をして使用	側管付ビーカー(内径 5 cm、高さ 7 cm、容量 50mL 程度)に石英のガラス板(直径 6 cm、厚さ 2 mm)で蓋をして使用
分析方法	試験溶液、洗浄液に分けて放射能を測定後、混合し、HPLC で分析した(処理 48 及び 120 時間では、揮散性化合物を捕集し放射能を測定)。物質収支はそれぞれの合計とした。	試験溶液、洗浄液に分けて放射能を測定後、混合し、HPLC で分析した。物質収支はそれぞれの合計とした。

試験方法：

滅菌自然水および滅菌蒸留水中ピリプチカルブ濃度約 0.06 mg/L の試験溶液に人工光(平均光強度約 600 W/m²)を連続照射し、0、1、3、6、24、48 および 120 時間(5.0 日間、太陽光換算で 30.5 日相当)に試料を採取した。光照射区の処理 48 および 120 時間後の試料は、捕集液としてエチレンジグリコールおよび水酸化ナトリウム水溶液を使用した通気系とし、その他は、非通気系で実施した。

ピリプチカルブの分解速度定数(k)、半減期(DT₅₀lab)、90%消失期(DT₉₀lab)、太陽光換算での半減期(DT₅₀sun)および 90%消失期(DT₉₀sun)を求めた。一方、各採取時点において試験溶液中の残留物の定量を行った。対照区として、暗所での試験も併せて実施した(非通気系のみ)。また、本試験において生物的影響がないことを確認した。

試験結果：

放射能分布の経時的变化を表 1 および表 2 に示す。残留物の残存率(% IAR)の経時的变化を表 3 および表 4 に示す。残留物の残留量(mg/L)の経時的变化を表 5 および表 6 に示す(残留量はピリプチカルブ換算値)。試料の物質収支は全採取時点を通じて、全ての試料で 91.7%から 104.6% IAR の範囲であり、定量的に回収された。

全ての試料において、光照射区では、ピリプチカルブは速やかに減少し、ほぼ定量的に

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<水中運命・ /水中光運命(1)>

に変換された。本試験期間においては、 の減衰は認められなかった(表 3)。

光照射区の 120 時間後に 1.6% IAR 以下の $^{14}\text{CO}_2$ を検出した。CO₂ 以外の揮散性化合物は検出されなかった。 $^{14}\text{CO}_2$ の生成を確認していることから、 も次第に減衰すると考えられる。

暗対照区においてピリブチカルブは滅菌自然水及び滅菌蒸留水中で減衰せず、処理 120 時間後で 97.7%及び 98.6%IAR 残存していた。

表 1. 滅菌自然水および滅菌蒸留水における放射能分布の経時変化(光照射区)(%IAR)

供試水	画分	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	試験溶液	99.0	97.9	97.3	98.6	100.0	97.0	92.1
	洗浄液	2.7	2.0	2.4	2.4	1.7	0.8	0.7
	試験溶液合計*1	101.7	99.9	99.8	101.0	101.6	97.7	92.8
	エチレングリコール	—*4	—	—	—	—	ND*5	ND
	NaOH 溶液(1)	—	—	—	—	—	ND	1.0
	NaOH 溶液(2)	—	—	—	—	—	ND	ND
	揮散性物質合計*2	—	—	—	—	—	ND	1.0
	合計*3	101.7	99.9	99.8	101.0	101.6	97.7	93.8
滅菌 蒸留水	試験溶液	93.4	94.6	93.3	103.1	98.8	95.1	89.6
	洗浄液	3.2	2.2	6.7	1.5	1.1	0.9	0.6
	試験溶液合計	96.6	96.8	100.0	104.6	99.9	96.0	90.1
	エチレングリコール	—	—	—	—	—	ND	ND
	NaOH 溶液(1)	—	—	—	—	—	ND	1.6
	NaOH 溶液(2)	—	—	—	—	—	ND	ND
	揮散性物質合計	—	—	—	—	—	ND	1.6
	合計	96.6	96.8	100.0	104.6	99.9	96.0	91.7

*1) 試験溶液合計： 試験溶液と洗浄液の%IAR の合計。この値を HPLC 定量分析に反映させた。

*2) 揮散性物質合計：エチレングリコールと NaOH 溶液(1)および(2)の%IAR の合計。

*3) 合計： 試験溶液合計と揮散性物質合計の%IAR の合計。

*4) —： 設定せず

*5) ND： 検出されず

表 2. 滅菌自然水および滅菌蒸留水における放射能分布の経時変化(暗対照区)(%IAR)

供試水	画分	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	試験溶液	99.0	96.8	94.8	96.1	96.4	96.1	95.2
	洗浄液	2.7	1.8	2.4	2.3	2.7	3.4	2.5
	合計	101.7	98.6	97.2	98.4	99.1	99.4	97.7
滅菌 蒸留水	試験溶液	93.4	94.2	98.2	97.3	96.4	95.5	96.0
	洗浄液	3.2	3.0	2.1	2.6	2.4	2.3	2.7
	合計	96.6	97.2	100.3	99.9	98.8	97.8	98.6

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<水中運命・ /水中光運命(1)>

表 3. 光照射区の被験物質及びその代謝・分解物の残存率の経時変化(%IAR)

供試水	化合物名	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	ピリプチカルブ	101.7	97.1	89.8	85.5	52.3	26.4	5.7
滅菌 蒸留水		96.6	91.7	88.8	89.8	51.1	23.2	8.1

表 4. 暗所対照区の被験物質及びその代謝・分解物の残存率の経時変化(%IAR)

供試水	化合物名	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	ピリプチカルブ	101.7	98.6	95.6	98.4	99.1	99.4	97.7
	合計							
滅菌 蒸留水	ピリプチカルブ	96.6	97.2	100.3	99.9	98.8	97.8	98.6
	合計							

表 5. 光照射区の被験物質及びその代謝・分解物の残存量の経時変化(mg/L)

供試水	化合物名	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	ピリプチカルブ	0.061	0.058	0.054	0.052	0.032	0.016	0.003
滅菌 蒸留水	ピリプチカルブ	0.060	0.056	0.054	0.055	0.031	0.014	0.005

表 6. 暗所対照区の被験物質及びその代謝・分解物の残存量の経時変化(mg/L)

供試水	化合物名	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	ピリプチカルブ	0.061	0.060	0.058	0.059	0.060	0.060	0.059
		0.061	0.060	0.059	0.059	0.060	0.060	0.059
滅菌 蒸留水	ピリプチカルブ	0.060	0.060	0.061	0.062	0.061	0.061	0.061

ピリプチカルブを LC/MS を用いた定性分析により同定した。LC/MS より参照物質のピリプチカルブとの擬分子イオン[M+H]⁺および付加イオンを含めたフラグメントパターンが一致した。HPLC コクロマトグラムと LC/MS のフラグメントパターンが一致したことから、ピリプチカルブであると同定した。

滅菌自然水中および滅菌蒸留水中の光照射区で生成した C^{14} は、HPLC によるコクロマトグラムと TLC によるオートラジオグラムにより RF 値が参照物質と一致したことから C^{14} であると同定した。

NaOH 溶液(1)に存在した放射能は、エチレングリコールに保持されず、塩化バリウム溶液を加えた遠心上清の放射能が消失したことから、 $^{14}\text{CO}_2$ であると同定した。

・ピリプチカルブの推定水中光分解経路

滅菌自然水中および滅菌蒸留水中のピリプチカルブの半減期は、太陽光換算で 7.3 および 8.3 日であった。暗所対照区では、ピリプチカルブは、減衰しなかった。

*申請者註： 2)で示す別ラベルの「[^{14}C]ピリプチカルブの水中光分解運命試験」の結果と比較して、半減期は同等であった。

滅菌蒸留水中および滅菌自然水中のピリプチカルブの半減期を下表に示す。

供試水	光照射区		暗所対照区
	人工光 DT ₅₀ lab (day)	太陽光換算* DT ₅₀ sun (day)	DT ₅₀ lab (day)
滅菌自然水	1.2	7.3	減衰せず
滅菌蒸留水	1.4	8.3	減衰せず

*:北緯 35°春の太陽光換算値

太陽光下におけるポリブチカルブの半減期(DT₅₀ sun)及び 90%消失期(DT₉₀ sun)の計算例を以下に示す。

太陽光下(北緯 35 度(東京)、春(4 月～6 月))で推定される半減期(DT₅₀ sun)を(1)式に従って求めた。同様に半減期(DT₉₀ sun)を(2)式に従って求めた。北緯 35 度(東京)、春(4 月～6 月)における全天日射量の 1 日換算平均値が 14.6 MJ/m²/day(平成 10 年版理科年表、1974 年～1990 年の累年平均値)、太陽光の全波長の放射照度に対する 290～800 nm の放射照度の割合が 58.512%(日本工業規格 二次基準結晶系太陽電池セル規定の基準太陽光の分光放射照度分布(JIS C 8911-1998))、及び本試験における光強度の設定が 603.5 W/m²であることから、太陽光下における滅菌自然水中の半減期を(3)式を用いて計算し、7.3 日となった。同様に 90%消失期を(4)式を用いて計算し、24.3 日となった。(3)式および(4)式中に示した滅菌自然水中の半減期および 90%消失期は小数点第一位までを表記したものであり、計算結果は、最大精度をもって計算した値を示した。

$$DT_{50 \text{ sun}} = \frac{I_{DT50}}{I_s} = \frac{I_{290-800} \times DT_{50 \text{ lab}} \times 24(\text{hrs}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^6}{I_o \times (290 \sim 800 \text{ nm の放射照度}) / (全波長の放射照度)} \quad (1) \text{式}$$

$$DT_{90 \text{ sun}} = \frac{I_{DT90}}{I_s} = \frac{I_{290-800} \times DT_{90 \text{ lab}} \times 24(\text{hrs}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^6}{I_o \times (290 \sim 800 \text{ nm の放射照度}) / (全波長の放射照度)} \quad (2) \text{式}$$

DT ₅₀ sun :	太陽光下での推定水中半減期
I ₂₉₀₋₈₀₀ :	キセノンランプの光強度、603.5W/m ²
DT ₅₀ lab :	滅菌自然水中の半減期 1.2 day
DT ₉₀ lab :	滅菌自然水中の 90%消失期 4.0 day
I _o :	全天日射量の 1 日積算値、14.6 MJ/m ² /day
290～800 nm の放射照度 :	585.12 W/m ²
全波長の放射照度 :	1000.00 W/m ²

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<水中運命・ /水中光運命(1)>

$$DT_{50\text{sun}} = \frac{603.5 \times 1.2 \times 24 \times 3600 \times 10^{-6}}{14.6 \times \frac{585.12}{1000.00}} = 7.3(\text{day}) \quad (3)\text{式}$$

$$DT_{90\text{sun}} = \frac{603.5 \times 4.0 \times 24 \times 3600 \times 10^{-6}}{14.6 \times \frac{585.12}{1000.00}} = 24.3(\text{day}) \quad (4)\text{式}$$

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<水中運命・ /水中光運命(2)>

4) 水中光分解運命(3)

[¹⁴C]ピリブチカルブの水中光分解運命

(資料 No.運命-10)

試験機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

供試標識化合物： -ピリブチカルブ

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

#： ¹⁴C 標識位置

供試水：

	蒸留水	自然水
採取場所	蒸留水(和光純薬工業(株) カタログ番号 047-16783)	神奈川県足柄上郡開成町の酒 匂川
採取年月日	(購入品、Lot DPP8944)	2006 年 9 月 25 日
pH	6.30	8.07
滅菌の有無	有、試験の前に除菌フィルター によりろ過滅菌した。	有、除菌フィルターにより ろ過滅菌した。

光源：

	光照射区	暗所対照区
光源の種類	キセノンランプ	
規格	SUNTEST CPS+ (Heraeus 社製)	
分光分布	290 nm~800 nm	—
光学フィルター の使用	有(290 nm 以下を除外)	
光強度	平均 603.5 W/m ² (滅菌自然水) 平均 603.5 W/m ² (滅菌蒸留水)	5 W/m ² (滅菌自然水) 5 W/m ² (滅菌蒸留水)
照射波長域	290 nm~800 nm	—

試験概要：

	光照射区	暗所対照区
溶解補助剤の使用の有無	有(アセトニトリル： 供試水 50mLにつき 500 μ L)	有(アセトニトリル： 供試水 50mLにつき 500 μ L)
試験濃度	0.058 mg/L(滅菌自然水) 0.060 mg/L(滅菌蒸留水)	0.058 mg/L(滅菌自然水) 0.060 mg/L(滅菌蒸留水)
試験温度	24.5 $^{\circ}$ C から 25.5 $^{\circ}$ C	24.8 $^{\circ}$ C から 25.2 $^{\circ}$ C
試験期間	2006年10月11日より 2006年10月16日の120時間 (滅菌自然水) 2006年10月18日より 2006年10月23日の120時間 (滅菌蒸留水)	2006年10月11日より 2006年10月16日の120時間 (滅菌自然水) 2006年10月18日より 2006年10月23日の120時間 (滅菌蒸留水)
試験容器の材質・形状	側管付ビーカー(内径 5 cm、高さ 7 cm、容量 50mL 程度)に石英のガラス板(直径 6 cm、厚さ 2 mm)で蓋をして使用	側管付ビーカー(内径 5 cm、高さ 7 cm、容量 50mL 程度)に石英のガラス板(直径 6 cm、厚さ 2 mm)で蓋をして使用
分析方法	試験溶液、洗浄液に分けて放射能を測定後、混合し、HPLC で分析した(処理 48 及び 120 時間では、揮散性化合物を捕集し放射能を測定)。物質収支はそれぞれの合計とした。	試験溶液、洗浄液に分けて放射能を測定後、混合し、HPLC で分析した。物質収支はそれぞれの合計とした。

試験方法：

滅菌自然水および滅菌蒸留水中ピリプチカルブ濃度約 0.06 mg/L の試験溶液に人工光(平均光強度約 603.5 W/m²)を連続照射し、0、1、3、6、24、48 および 120 時間(5.0 日間、太陽光換算で 30.5 日相当)に試料を採取した。光照射区の処理 48 および 120 時間後の試料は、捕集液としてエチレングリコールおよび水酸化ナトリウム水溶液を使用した通気系とし、その他は、非通気系で実施した。

ピリプチカルブの分解速度定数(k)、半減期(DT_{50lab})、90%消失期(DT_{90lab})、太陽光換算での半減期(DT_{50sun})および 90%消失期(DT_{90sun})を求めた。一方、各採取時点において試験溶液中の残留物の定量を行った。対照区として、暗所での試験も併せて実施した(非通気系のみ)。また、本試験において生物的影響がないことを確認した。

試験結果：

放射能分布の経時的变化を表 1 および表 2 に示す。残留物の残存率(% IAR)の経時的变化を表 3 および表 4 に示す。残留物の残留量(mg/L)の経時的变化を表 5 および表 6 に示す(残留量はピリプチカルブの分子量換算で求めた)。試料の物質収支は全採取時点を通じて、全ての試料で 92.1%から 101.9% IAR の範囲であり、定量的に回収された。

光照射区において、ピリプチカルブは速やかに減少し、照射 120 時間後に滅菌自然水では、6.5% IAR、滅菌蒸留水では、4.8% IAR のピリプチカルブが、残存していた。10% IAR を超えた分解物は、滅菌自然水で

であり、滅菌蒸留水で

であった(表 3)。滅菌自然水及び滅菌蒸留水で生成した は、定性に示した方法で最大 個のピークに分割することができた。

滅菌自然水では、照射 120 時間後に $^{14}\text{CO}_2$ が最大となり 7.0% IAR であった。滅菌自然水では、照射 120 時間後に $^{14}\text{CO}_2$ が最大となり 14.1% IAR であった。 CO_2 以外の揮散性化合物は検出されなかった。

暗対照区においてピリプチカルブは滅菌自然水及び滅菌蒸留水中で減衰せず、処理 120 時間後で 98.7%及び 97.4% IAR 残存していた。

表 1. 滅菌自然水および滅菌蒸留水における放射能分布の経時変化(光照射区) (% IAR)

供試水	画分	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	試験溶液	95.7	96.5	96.6	96.8	96.8	99.8	87.8
	洗浄液	2.4	2.7	2.3	2.4	1.3	0.8	0.4
	試験溶液合計*1	98.0	99.2	98.9	99.2	98.1	100.6	88.2
	エチレングリコール	—*4	—	—	—	—	ND*5	ND
	NaOH 溶液(1)	—	—	—	—	—	1.3	7.0
	NaOH 溶液(2)	—	—	—	—	—	ND	ND
	揮散性物質合計*2	—	—	—	—	—	1.3	7.0
	合計*3	98.0	99.2	98.9	99.2	98.1	101.9	95.2
滅菌 蒸留水	試験溶液	97.7	97.2	95.3	92.7	94.7	89.9	77.5
	洗浄液	2.3	2.2	1.6	4.8	1.2	0.8	0.6
	試験溶液合計	100.0	99.4	96.9	97.5	95.9	90.8	78.0
	エチレングリコール	—	—	—	—	—	ND	ND
	NaOH 溶液(1)	—	—	—	—	—	5.0	14.1
	NaOH 溶液(2)	—	—	—	—	—	ND	ND
	揮散性物質合計	—	—	—	—	—	5.0	14.1
	合計	100.0	99.4	96.9	97.5	95.9	95.8	92.1

*1) 試験溶液合計： 試験溶液と洗浄液の% IAR の合計。この値を HPLC 定量分析に反映させた。

*2) 揮散性物質合計：エチレングリコールと NaOH 溶液(1)および(2)の% IAR の合計。

*3) 合計： 試験溶液合計と揮散性物質合計の% IAR の合計。

*4) —： 分析実施せず

*5) ND： 検出されず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <水中運命・ /水中光運命(2)>

表 2. 滅菌自然水および滅菌蒸留水における放射能分布の経時変化(暗所対照区)(% IAR)

供試水	画分	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	試験溶液	95.7	96.5	94.2	96.6	95.9	94.8	95.8
	洗浄液	2.4	2.4	2.8	3.3	2.4	2.6	2.9
	合計	98.0	99.0	97.0	100.0	98.3	97.4	98.7
滅菌 蒸留水	試験溶液	97.7	95.8	96.4	96.0	94.3	94.3	95.2
	洗浄液	2.3	1.9	2.5	1.7	1.8	1.9	2.2
	合計	100.0	97.7	98.9	97.6	96.1	96.3	97.4

表 3. 光照射区の被験物質及びその代謝・分解物の残存率の経時変化(% IAR)

供試水	化合物名	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	ピリフチカルブ	98.0	99.2	98.9	90.2	45.2	27.7	6.5
	合計							
滅菌 蒸留水	ピリフチカルブ							
	合計							

表 4. 暗所対照区の被験物質及びその代謝・分解物の残存率の経時変化 (% IAR)

供試水	化合物名	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	ピリフチカルブ	98.0	99.0	97.0	100.0	98.3	97.4	98.7
滅菌 蒸留水	ピリフチカルブ	99.0	97.7	97.5	96.7	96.1	96.3	97.4

表 5. 光照射区の被験物質及びその代謝・分解物の残存量の経時変化 (mg/L)

供試水	化合物名	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	ピリプチカルブ	0.058	0.059	0.059	0.053	0.027	0.016	0.004
				ND				
滅菌 蒸留水	ピリプチカルブ	0.060	0.060	0.056	0.052	0.033	0.016	0.003

表 6. 暗所対照区の被験物質及びその代謝・分解物の残存量の経時変化 (mg/L)

供試水	化合物名	照射時間 (h)						
		0	1	3	6	24	48	120
滅菌 自然水	ピリプチカルブ	0.058	0.058	0.058	0.060	0.059	0.058	0.058
滅菌 蒸留水	ピリプチカルブ	0.060	0.060	0.059	0.059	0.058	0.059	0.059

ピリプチカルブを LC/MS を用いた定性分析により同定した。LC/MS より参照物質のピリプチカルブとの擬分子イオン[M+H]⁺および付加イオンを含めたフラグメントパターンが一致した。HPLC コクロマトグラムと LC/MS のフラグメントパターンが一致したことから、ピリプチカルブであると同定した。

滅菌自然水及び滅菌蒸留水で生成した を逆相 HPLC カラムにより分取し、逆-逆相 HPLC カラム(順相条件に相当)によりそれぞれの は最大 個の化合物で構成されることが判明し、最大 % IAR であった(滅菌自然水照射 時間後)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<水中運命・ /水中光運命(2)>

NaOH 溶液(1)に存在した放射能は、エチレングリコールに保持されず、塩化バリウム溶液を加えた遠心上清の放射能が消失したことから、 $^{14}\text{CO}_2$ であると同定した。

定性用試料として定量用試料の 100 倍濃度で光分解した試料を用いて未知分解物を HPLC により分取した。滅菌自然水で 、滅菌蒸留水で 及び の推定分子量を LC/MS により求めた。 が分子量 、 が分子量 及び が分子量 である化合物であると考えられた。 及び の推定構造および[^{14}C]ピリプチカルブの推定水中光分解経路を以下に示す。

[^{14}C]ピリプチカルブの推定水中光分解経路

滅菌自然水中および滅菌蒸留水中のピリプチカルブの半減期は、太陽光換算で 7.6 および 6.9 日であった。暗所対照区ではピリプチカルブは減衰しなかった。10% IAR を超えた分解物で減衰したものは滅菌蒸留水の のみであり、ピリプチカルブからの生成を考慮した人工光による の半減期は、 日であった(照射 48 及び 時間後の残存率より算出)。

滅菌蒸留水中および滅菌自然水中のビリブチカルブの半減期を下表に示す。

供試水	光照射区		暗所対照区
	人工光 DT ₅₀ lab (day)	太陽光換算* DT ₅₀ sun (day)	DT ₅₀ lab (day)
滅菌自然水	1.2	7.6	減衰せず
滅菌蒸留水	1.1	6.9	減衰せず

*:北緯 35°春の太陽光換算値

太陽光下におけるビリブチカルブの半減期(DT₅₀ sun)及び90%消失期(DT₉₀ sun)の計算例を以下に示す。

太陽光下(北緯 35 度(東京)、春(4 月～6 月))で推定される半減期(DT₅₀ sun)を(1)式に従って求めた。同様に 90%消失期は(2)式を用いて求めた。北緯 35 度(東京)、春(4 月～6 月)における全日射量の 1 日換算平均値が 14.6 MJ/m²/day(平成 10 年版理科年表、1974 年～1990 年の累年平均値)、太陽光の全波長の放射照度に対する 290～800 nm の放射照度の割合が 58.512%(日本工業規格 二次基準結晶系太陽電池セル規定の基準太陽光の分光放射照度分布(JIS C 8911-1998))、及び本試験における光強度の設定が 603.5 W/m²であることから、太陽光下における滅菌自然水中の半減期を(3)式を用いて計算し、7.6 日となった。同様に 90%消失期を(4)式を用いて計算し、25.2 日となった。なお、(3)式および(4)式中に示した滅菌自然水中の半減期および 90%消失期は小数点第一位までを表記したものであり、計算結果は、最大精度をもって計算した値を示した。

$$DT_{50 \text{ sun}} = \frac{I_{DT50}}{I_s} = \frac{I_{290-800} \times DT_{50 \text{ lab}} \times 24(\text{hrs}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{I_0 \times (290 \sim 800 \text{ nm の放射照度}) / (\text{全波長の放射照度})} \quad (1) \text{式}$$

$$DT_{90 \text{ sun}} = \frac{I_{DT90}}{I_s} = \frac{I_{290-800} \times DT_{90 \text{ lab}} \times 24(\text{hrs}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{I_0 \times (290 \sim 800 \text{ nm の放射照度}) / (\text{全波長の放射照度})} \quad (2) \text{式}$$

DT ₅₀ sun :	太陽光下での推定水中半減期
DT ₉₀ sun :	太陽光下での推定水中 90%消失期
I ₂₉₀₋₈₀₀ :	キセノンランプの光強度、603.5 W/m ²
DT ₅₀ lab :	滅菌自然水中の半減期 1.2 day
DT ₉₀ lab :	滅菌自然水中の 90%消失期 4.1 day
I ₀ :	全日射量の 1 日積算値、14.6 MJ/m ² /day
290～800 nm の放射照度 :	585.12 W/m ²

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<水中運命・ /水中光運命(2)>

全波長の放射照度： 1000.00 W/m²

$$DT_{50\text{sun}} = \frac{603.5 \times 1.2 \times 24 \times 3600 \times 10^{-6}}{14.6 \times \frac{585.12}{1000.00}} = 7.6(\text{day}) \quad (3)\text{式}$$

$$DT_{90\text{sun}} = \frac{603.5 \times 4.1 \times 24 \times 3600 \times 10^{-6}}{14.6 \times \frac{585.12}{1000.00}} = 25.2(\text{day}) \quad (4)\text{式}$$

6. 生物濃縮性に関する試験

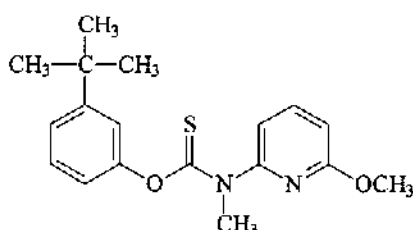
魚類濃縮性試験

(資料 No. 運命-11)

試験機関：(財) 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年 1987 年



供試化合物： ピリプチカルブ(原体)

試験名：TSH-888

化学的純度： %

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 15 匹、平均体長：9.6cm、平均体重：21.6g

方法：

曝露条件

流水式装置 (100ℓ ガラス製水槽) を用いた。

試験期間

10 週間曝露した。排泄期間は設けなかった。

試験濃度区

ヒメダカを用いた急性毒性試験の結果 (48 時間 $LC_{50} > 200 \text{ mg/L}$) および被験物質の分析感度をもとに、第 1 濃度区は 0.2 mg/L 、第 2 濃度区は 0.02 mg/L とした。

試験液の調製

被験物質と 50 倍量の HCO-40 をアセトンに溶解し、ロータリーエバポレーターでアセトンを留去した後、イオン交換水に溶解して原液とした。この原液 2 mL/分 および試験用水 (試験所敷地内で揚水した地下水) 800 mL/分 の割合で 1155 L/H を試験水槽に供した。

環境条件

試験温度： $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、溶存酸素： $6.2 \sim 7.5 \text{ mg/L}$

定量分析

被験物質は異性体を 3.3% 含む。GC-MS 法は異性体の分離は可能であったが、試料の定量精度が悪かった。また、HPLC 法は異性体の分離はできなかったが、定量精度に優れていた。当試験では、試験水中および魚体中の被験物質濃度ともに HPLC 法を定量分析法とし、異性体も含めて定量、濃縮係数を求めた。なお、GC-MS 法による試験原液分析の結果、被験物質およびその異性体ともに良好に分散していることが確認された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<生物濃縮性・魚類>

試験水中の被験物質濃度測定

両濃度区ともに毎週2回計20回実施した。1回当りの分析試料は1点とした。

魚体中の被験物質濃度測定

両濃度区については、暴露開始後、2、4、6、8および10週の計5回、対照区については、暴露開始時および終了時の計2回実施した。1回当りの分析試料は2尾とした。

結果：

(1) 魚体中の被験物質濃度 (mg/kg)

試験区 (mg/L)	取込期間 (週)				
	2	4	6	8	10
第1濃度区 0.2	65.9	104	102	147	108
	101	54.2	84.5	175	104
第2濃度区 0.02	8.88	7.60	8.17	5.27	10.4
	9.09	9.14	8.25	7.69	5.50

魚体中の被験物質濃度は、第1濃度区において65.9~147 mg/kg、第2濃度区において5.27~9.14 mg/kgであった。

(2) 試験水中の被験物質濃度 (mg/L)

試験区 (mg/L)	取込期間 (週)				
	2	4	6	8	10
第1濃度区 0.2	0.170	0.183	0.184	0.186	0.189
第2濃度区 0.02	0.0146	0.0162	0.0169	0.0172	0.0175

試験水中の被験物質濃度は、第1濃度区は設定値の85%以上、第2濃度区は約80%以上が保持された。

(3) 濃縮係数 (BCFss)

試験区 (mg/L)	取込期間 (週)				
	2	4	6	8	10
第1濃度区 0.2	388	569	556	792	573
	594	296	459	940	550
第2濃度区 0.02	608	469	483	307	595
	622	564	488	447	314

濃縮係数は、取込期間2から10週の平均で第1濃度区において572倍*(296~940倍)、第2濃度区において492倍*(307~622倍)であり両濃度区の濃縮性の程度はほぼ同じと考えられる。

*：申請者計算

(4) 観察

供試魚は外観観察の結果、異常は認められなかった。

(5) 魚体中の脂質含量

暴露開始時の脂質含量は、4.6%であった。

7. 運命試験のまとめ

ピリプチカルブの哺乳動物、植物、土壌、水、光における挙動について要約する。動植物および環境中での推定代謝経路および代謝物の生成率概要を添付する。

1. 動物

ラットを用いた代謝試験（資料 No. 運命-1~3）を実施した。 ^{14}C -標識ピリプチカルブ（[^{14}C] ピリプチカルブ： と略す、もしくは[^{14}C] -U-ピリプチカルブ： と略す）を低投与量(2 mg/kg)および高投与量(115 mg/kg)の経口投与により、血液中濃度、尿糞への排泄、組織分布、胆汁排泄、胎盤通過について検討し、更に排泄物および臓器の代謝物を分析した。また、低投与量での反復経口投与を実施し尿糞への排泄および組織分布について調べた。

単回経口投与後の血液の最高濃度 (T_{\max}) は、低投与量で 4 時間、高投与量で 12-24 時間であり、高投与量群の T_{\max} に遅れが認められたが、これは高用量に伴う吸収の遅れと推察された。AUC は用量にほぼ比例した値が認められた。雌雄間での消失半減期に顕著な相違は認められず、ラベル間においても顕著な相違は認められなかった。 経口投与後の尿中排泄率から、吸収率は少なくとも 80%以上と考えられた。また、 低投与量の反復投与では投与後 24 時間の血中濃度が単回投与の 8 倍を示して定常状態となり、雌雄のラット間では消失半減期に顕著な相違は認められなかった。

を雄ラットに低投与量で経口投与した際、体外への排泄は 48 時間までにほぼ完了し、 の排泄は 投与群よりも速く、24 時間までにほぼ完了した。 投与群と 投与群間に認められた排泄動態の相違は両ラベル由来の代謝物が異なることに起因するものと考えられた。雌雄間での顕著な相違は認められなかった。 の低投与量反復投与は単回経口投与と比較して排泄パターンに変化は認められなかった。高投与量で経口投与した際の尿、糞中への排泄は両ラベル投与群ともに尿中への排泄が 10%前後減少したが雌雄間で顕著な相違は認められなかった。

胆管カニューレ処置した雄ラットに を低投与量で経口投与した際、胆汁中排泄物は腸管から再吸収を受け、主として尿中に排泄されるものと推察された。腸肝循環には のみ が関与していると考えられた。

両ラベルを雌雄ラットに 2 mg/kg 経口投与して組織内分布について検討した。 投与後の雄ラットにおける組織内濃度は投与後 4 時間では消化管、腎臓、肝臓、褐色脂肪に血漿中濃度より高い濃度が認められたが、他の組織は血漿と同程度かそれよりも低い濃度を示した。両ラ

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<運命まとめ>

ベル間で顕著な相違は認められなかった。この結果から、ピリプチカルブまたはその代謝物の組織移行性は比較的 low、肝臓、血液、白色脂肪を除き、長期にわたって残留する傾向はないものと考えられた。低投与量の反復投与では、血液をはじめほとんどの組織が投与回数に伴い濃度が増加したが、21 回投与後 24 時間においては単回投与群の 8 倍以下だった。

妊娠ラットに を低投与量で経口投与して胎盤通過性について検討した。器官形成期である妊娠 12 日目および 18 日目ともに胎仔 1 匹当たりの移行率は投与量の 0.01% だったことから、ピリプチカルブまたはその代謝物の胎仔への移行性は低いと考えられた。

両ラベルをラットに 2 mg/kg 経口投与して得た血漿、肝臓、腎臓、尿、胆汁および糞中の代謝物の定性分析を行った。投与後 4 時間の肝臓には未変化体が 5% 前後認められたが、血漿中にはいずれの時間においても未変化体は認められなかった。このことから、消化管から吸収されたピリプチカルブは肝臓で代謝を受け、尿および胆汁を介して体外に排泄されるものと考えられた。代謝物としては血漿中には、

、肝臓に同様に、 部分に由来する代謝物 および、腎臓に 、尿中に、胆汁中には が認められた。糞中には未変化体が 20% 前後認められたほか、 の代謝物が認められた。糞中の未変化体は未吸収のピリプチカルブに由来するものと考えられた。

2. 植物

(1) 3~4 葉の幼苗期の水稻に処理されたピリプチカルブは速やかに吸収され、1 日後より水稻全体への均一な分布として認められ、処理 30 日後の茎葉上部において処理 ^{14}C 量に対し親化合物のピリプチカルブは では 2.4%TRR(0.029 mg/kg)、 では 3.8%TRR(0.071 mg/kg) 認められた。

(2) 収穫期の茎葉上部にはピリプチカルブは認められなかった。抽出性の放射性物質として では がそれぞれ %TRR(ピリプチカルブ換算 mg/kg)、 %TRR(ピリプチカルブ換算 mg/kg) 認められたが、 、 とも大部分は であった。

(3) 収穫期の玄米中の放射能の量はピリプチカルブに換算して、 ではピリプチカルブ換算 で 0.114 mg/kg、 ではピリプチカルブ換算で 0.107 mg/kg であったが、これらは で殆ど抽出されなかった。また玄米中放射能の存在形態を調べたところ、大部分が として存在していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<運命まとめ>

3. 土壌

好氣的湛水土壌中運命試験において、ピリブチカルブの土壌半減期は、茨城土壌で 43.6 および 45.4 日、山口土壌で 12.5 および 12.2 日であった。ピリブチカルブは、主代謝物として

および

に由来する代謝物をへて、CO₂まで分解が進行することを確認した。CO₂の生成を確認していることから、主要代謝物の および も次第に減衰すると考えられる。

好氣的土壌中運命試験において、ピリブチカルブの土壌半減期は、茨城土壌で 16.4 および 15.6 日、山口土壌で 13.4 および 13.3 日であった。¹⁴CO₂は、処理量に対し

で 20%以上の生成を確認しており、非常に効率よく、CO₂まで分解が進行することを確認した。好氣的湛水土壌中運命試験での主代謝物の および はともに %程度しか生成せず、急速に CO₂まで分解することを裏付けていた。なお、10%を超える代謝物は得られなかった。

嫌氣的土壌試験において、ピリブチカルブの土壌半減期は、茨城土壌で 44.6 および 46.1 日、山口土壌で 16.5 および 15.6 日であった。好氣的湛水土壌下の半減期とあまり変わらなかった。

¹⁴CO₂の生成は試験期間内では確認できなかった。生成した主代謝物の は、 では、減衰が確認されなかったが、 で減衰が確認されたことから、次第に減衰すると考えられる。実験期間内では主代謝物の 減衰を確認するまでには至らなかった。

ピリブチカルブは、どの条件でも速やかに分解する化合物で、好氣的条件下では効率よく CO₂まで分解することを確認した。

4. 土壌移動性

ピリブチカルブの土壌吸着係数を日本の4土壌を用いて測定した(資料No. 運命-8)。その結果、Freundlich 吸着係数 K_F 値は 48.9~351、K_{FOC} 値は 1430~8530 であり、ピリブチカルブの土壌吸着性は高く、土壌中での移動性は極めて小さかった。

5. 加水分解および水中光分解

加水分解性に関する試験の結果、pH 4、pH 7、pH 9 の 25°C における本農薬の加水分解半減期は 1 年以上であり、加水分解に対して安定であった。よって加水分解運命試験の実施は省略した。

0.2ppm ピリブチカルブの蒸留水を用いた水中光分解試験(資料 No. 運命-7)を実施した。太陽光の下、ピリブチカルブの半減期は、蒸留水で 2 日であった。

水中光分解試験(資料 No. 運命-7)では、12 農産第 8147 号によりデータギャップとなり、再試験を行った。

-ピリブチカルブを用いた滅菌蒸留水および滅菌自然水を用いた水中光分解運命試験(資料 No.運命-9)を実施した。約 600W/m²(波長領域: 290~800nm)の人工光下、25°C におけるピ

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<運命まとめ>

リブチカルブの半減期は、滅菌蒸留水で1.2日、滅菌自然水で1.4日であった。これらは、太陽光換算でそれぞれ7.3日および8.3日に相当する。

-ピリブチカルブから生成した主光分解物は、
によって生じた
 に由来する代謝物
であった。試験期間中に
 の減衰は認められなかった。しかし、 $^{14}\text{CO}_2$ の生成が認められていることから、生成した
 も次第に減衰すると考えられる。

-ピリブチカルブの滅菌蒸留水および滅菌自然水を用いた水中光分解運命試験(資料 No. 運命-10)を実施した。約 $600\text{W}/\text{m}^2$ (波長領域：290~800nm)の人工光下、 25°C におけるピリブチカルブの半減期は、滅菌蒸留水で1.1日、滅菌自然水で1.2日であった。これらは、太陽光換算でそれぞれ6.9日および7.6日に相当する。

-ピリブチカルブから生成した主光分解物は
 および
 で構成されることが判明した。

は
 に由来する代謝物と推定し、

は
 と推定した。また、

であった。
 は滅菌蒸留水でのみ減衰し人工光による半減期は
 日であった。試験期間中に最大14.1% IARの $^{14}\text{CO}_2$ が生成していることからこれらの分解物も次第に減衰すると考えられる。

再試験を行った異なる標識化合物間でのピリブチカルブの半減期は太陽光換算で7-8日とはほぼ一致した。

6. 生物濃縮性

コイを使った魚体濃縮性試験を0.2 mg/Lおよび0.02 mg/L、10週間暴露で実施した。その結果、濃縮係数は、取込期間2から10週の平均で第1濃度区において572倍*(296~940倍)、第2濃度区において492倍*(307~622倍)であり両濃度区の濃縮性の程度はほぼ同じと考えられた。

*：申請者計算

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<運命まとめ>

ピリブチカルブの推定代謝経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝物一覧>

動物代謝物一覧

代謝物	代謝物群	同定代謝物			未同定代謝物			計
		胆汁	尿	糞	抱合体	非抱合体	尿	
尿	雄 1 回投与後 0-24 時間							
	雌 21 回投与後 0-24 時間							
尿	雄 1 回投与後 0-24 時間							
	雌 21 回投与後 0-24 時間							
	雄 1 回投与後 0-24 時間 酵素水解前							
	雌 1 回投与後 0-24 時間 酵素水解後							
糞	雄 1 回投与後 0-24 時間 酵素水解前							
	雌 1 回投与後 0-24 時間 酵素水解後							
糞	雄 1 回投与後 0-24 時間							
	雌 21 回投与後 0-24 時間							
糞	雄 1 回投与後 0-24 時間							
	雌 21 回投与後 0-24 時間							
胆汁	雄 1 回投与後 0-24 時間							
	雌 1 回投与後 0-24 時間							
血漿	雄 1 回投与後 1 時間							
	雌 1 回投与後 4 時間							
血漿	雄 1 回投与後 8 時間							
	雌 1 回投与後 1 時間							
血漿	雄 1 回投与後 4 時間							
	雌 1 回投与後 8 時間							
血漿	雄 1 回投与後 1 時間							
	雌 1 回投与後 4 時間							
血漿	雄 1 回投与後 8 時間							
	雌 1 回投与後 1 時間							
肝臓	雄 1 回投与後 4 時間							
	雌 1 回投与後 8 時間							
肝臓	雄 1 回投与後 4 時間							
	雌 1 回投与後 8 時間							
腎臓	雄 1 回投与後 4 時間							
	雌 1 回投与後 8 時間							
腎臓	雄 1 回投与後 4 時間							
	雌 1 回投与後 8 時間							

1) 未分析画分を含む

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝物一覧>

植物代謝物一覧

代謝分解物		同定代謝物										未同定物				計			
		ピリプラチカルブ		結合体		非結合体		結合体 ¹⁾		非結合体 ²⁾		原産	その他	不溶性	同定された代謝物の合計		未同定物の合計 ³⁾	未同定物の最大値	
4日後	%TRR	mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
水稲 一回処理	茎葉	4日後	mg/kg																
	穂	30日後	%TRR																
	収穫期	mg/kg	%TRR																
玄米	水稲 一回処理	4日後	mg/kg																
		30日後	%TRR																
		収穫期	mg/kg	%TRR															
玄米	水稲 一回処理	4日後	mg/kg																
		30日後	%TRR																
		収穫期	mg/kg	%TRR															

1)、2) 溶媒抽出、加水分解によって分けられた結合体または非結合体の面分 3) 未分析面分を含む

土壌代謝物一覧

ラベル位置	条件	土壌	週数	同定物				未同定物				合計	残渣	合計		
				ピリプチカルブ						その他	合計					
	温水条件	茨城	2													
			4													
			8													
			12													
			18													
		2	山口	4												
		8														
		12														
		18														
	灌水条件	茨城	2													
			4													
			8													
			12													
			18													
		2	山口	4												
		8														
		12														
		18														
	畑地条件	茨城	1													
			2													
			4													
			6													
			8													
		12	山口	1												
		2														
		4														
		6														
		8														
	12															
	畑地条件	茨城	1													
			2													
			4													
			6													
			8													
		12	山口	1												
		2														
		4														
		6														
		8														
	12															
	嫌氣的灌水土壤	茨城	2													
			4													
			8													
			12													
			18	山口	2											
		4														
		8														
		12														
		18														
		嫌氣的灌水土壤	茨城	2												
	4															
	8															
	12															
	18			山口	2											
	4															
	8															
	12															
	18															

水中光分解物一覧

ラベル位置	供試水	日数	同定物										同定物の合計	未同定物の合計	合計
			ビリブチカルブ												
	蒸留水	0													
		1													
		3													
		7													
		14													
		28													
	2.0%アセトン水	0													
		1													
		3													
		7													
		14													
		28													

ラベル位置	供試水	時間	同定物										同定物の合計	未同定物の合計	合計
			ビリブチカルブ												
	滅菌自然水	0													
		1													
		3													
		6													
		24													
		48													
		120													
	滅菌蒸留水	0													
		1													
		3													
		6													
		24													
		48													
		120													
	滅菌自然水	0													
		1													
		3													
		6													
		24													
		48													
		120													
	滅菌蒸留水	0													
		1													
		3													
		6													
		24													
		48													
		120													

ポリブチカルブの開発年表