

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 (動物) [吸収・排泄]	供試動 植物等	投与方法	投与量・処理量	結 果 概 要	試験機関 (報告年)	頁
I-1 (GLP)	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄]	ラット	経口投与	フェニル基標識体: 1回投与 低用量 5mg/kg 高用量 500mg/kg プロベニル基標識体: 1回投与 低用量 5mg/kg 高用量 500mg/kg ポリジシル基標識体: 1回投与 低用量 5mg/kg	・投与した¹⁴C-ビザリは速やかに糞尿および呼吸中に排泄された。フェニル基およびポリジシル基標識体では主として糞中に排泄され(糞83.8~96.7%,尿1.6~2.1%)、プロベニル基標識体では糞尿および呼吸中に排泄された(糞54.9%~58.8%,尿9.7~17.7%,呼吸10.8%~11.5%)。 ・投与7日目における組織残留量はフェニル基およびポリジシル基標識体で投与量の1.1%~3.2%であり、プロベニル基標識体で5.4~10.0%であった。比較的高値を示したのは、脂肪(フェニル基標識体0.72~0.87ppm、プロベニル基標識体1.66~1.68ppm)、副腎(同0.27~0.33ppm、0.88~1.25ppm)、卵巣(同0.22~0.29ppm、0.57ppm)であった(低用量群)。 ・主要代謝物は (低用量群、高用量群)であった。¹⁴C02は、低用量で10.8%~11.6%、高用量で10.8%~11.0%であった。他の代謝物はいずれも7.1%以下であった。性差はなかった。 ・主要代謝反応は、	PTRL West (2001)	209
I-2 (GLP)	代謝・分解 (動物) [薬物動態]	ラット	経口投与	フェニル基標識体: 1回投与 低用量 50mg/kg 高用量 500mg/kg プロベニル基標識体: 1回投与 低用量 50mg/kg 高用量 500mg/kg	・血漿の薬物動態学的パラメータ - フェニル基標識体 ＜低用量＞ ♂ Tmax: 6-8 時間 Cmax: 0.255ppm T_{1/2}: 18 時間 ♀ Tmax: 6-8 時間 Cmax: 0.212ppm T_{1/2}: 18 時間 ＜高用量＞ ♂ Tmax: 8 時間 Cmax: 21.04ppm T_{1/2}: 35 時間 ♀ Tmax: 8 時間 Cmax: 21.16ppm T_{1/2}: 35 時間 - プロベニル基標識体 ＜低用量＞ ♂ Tmax: 6-12 時間 Cmax: 0.412ppm T_{1/2}: 60 時間 ♀ Tmax: 6-12 時間 Cmax: 0.324ppm T_{1/2}: 52 時間 ＜高用量＞ ♂ Tmax: 12-24 時間 Cmax: 34.753ppm T_{1/2}: 80 時間 ♀ Tmax: 12-24 時間 Cmax: 32.351ppm T_{1/2}: 91 時間 ・フェニル基標識体に比べプロベニル基標識体では、Cmaxが若干高く、Tmaxが若干遅かった。T_{1/2}はフェニル基標識体に比べプロベニル基標識体では2倍以上長かった。	PTRL East (2002)	217

資料 No.	試験の種類 (動物) [組織内分布]	供試動物 植物等	投与方法	投与量・処用量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
I-3 (GLP)	代謝・分解 (動物) [組織内分布]	ラット	経口投与	フェニル基標識体: 1回投与 低用量 50mg/kg 高用量 500mg/kg プロベニル基標識体: 1回投与 低用量 50mg/kg 高用量 500mg/kg	・投与後初期の¹⁴C濃度は、肝臓に最も高く (C_{max}: 3.55~7.22ppm, T_{max}: 4~8時間)、副腎 (C_{max}: 3.53~7.22ppm, T_{max}: 4~8時間)、脂肪 (C_{max}: 2.60~4.01ppm, T_{max}: 24~120時間) がこれに次いで高かった (低用量群)。脂肪以外の組織における¹⁴Cは速やかに消失した。用量、性差、標識位置による差は認められなかった。 ・主要組織中の代謝物 (肝臓、腎臓、肺、血液および脂肪): ピリダリル、 および	PTRL West (2002)	221
I-4 (GLP)	代謝・分解 (動物) [胆汁排泄]	ラット	経口投与	フェニル基標識体: 1回投与 5mg/kg	・投与後2日以内に投与¹⁴C量の72.3%~78.7%が糞および消化管中に、1.7%~1.8%が尿中に、7.9%~8.2%が胆汁中に排泄された。体内には5.7%~10.8%が残った。糞中の¹⁴Cの90%以上が未変化体であり、胆汁中の主要代謝物は ・経口吸収率: 性差なし ♂ 55.1%, ♀ 66.5%	PTRL West (2002)	248
I-5 (GLP)	代謝・分解 (動物) [反復投与]	ラット	経口投与	フェニル基標識体: 1日1回14日間 連続投与 5mg/kg/day	・投与終了後14日目までに、投与した¹⁴C量の95.9%~96.5%が排泄され (糞91.5%~94.5%, 尿2.0%~4.4%), 体内に残留する¹⁴Cは2.6%~3.2%であった。 ・白色脂肪中の¹⁴C濃度は14日間の投与では定常状態には達しなかったが、投与終了後は半減期11日で低下した。褐色脂肪を含む各種臓器組織中の¹⁴C濃度は、投与開始後6~10日ではほぼ一定となった。14日間投与終了後1日目の¹⁴C濃度が比較的高値であったのは、白色脂肪 (32.4~43.1ppm)、褐色脂肪 (33.7~57.5ppm)、肝臓 (3.7~5.6ppm)、副腎 (1.5~2.0ppm)、卵巣 (1.4ppm) であった。 ・脂肪および胆汁においてはピリダリルの濃度が最も高かった (90%以上)。肝臓、腎臓、血液では、 、 、 が検出された。他に、 高かった。	住友化学 (2001)	253

本書中に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (動物物)	供試動物等	投与方法	投与量・処理量	結 果 概 要	試験機関 (報告年)	頁
I-6 (GLP)	代謝・分解 (動物物) [代謝]	泌乳期ヤギ	経口投与	フェニル標識体： 9回投与（1日2回） 飼料中 10ppm プロベニル標識体： 9回投与（1日2回） 飼料中 10ppm ピリジニル標識体： 9回投与（1日2回） 飼料中 10ppm	・投与した¹⁴C-ピリジニルは速やかに糞および尿中に排泄された。投与終了6時間後における乳における組織残留量はフェニル基およびピリジニル基標識体で投与量の2%未満であり、プロベニル基標識体で約10%であった。乳中の放射能濃度は投与3日目に定常状態に達した。 ・糞、脂肪および乳汁中の主要代謝物はピリジニルであり、筋肉、肝臓および腎臓でも検出された。また、フェニル基標識体の糞、尿、組織および乳汁中の主要代謝物として遊離代謝物または硫酸およびグルクロン酸抱合された代謝物が検出された。乳汁、肝臓および腎臓中の少量代謝物として、及び分子量が575の未知代謝物が検出された。プロベニル基標識体の組織および乳汁においてはラクトース、蛋白質中のアミノ酸、グルコース、脂質の脂肪酸または組織マトリックス成分に検出された¹⁴Cであった。 ・主要代謝反応は、	Ricorca (2002)	259

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
II-1 (GLP)	代謝・分解 (植物)	はくさい 植物等	植物全面 スプレー 処理	フェニル標識体 プロベニル標識体 0.2 lb/acre (224 g/ha 相当) 計 4 回処理	- はくさい結球部には 1.116-3.163ppm、はくさい外葉部には 4.711-5.007ppm の ^{14}C が残留していた。 - はくさい結球部並びに外葉部中の ^{14}C の 74% は親化合物であった。代謝物として S-1812-DP、S-1812-Pb-CH₂COOH が検出されたが、いずれも 10% TRR 未満であった。 - はくさいでの主たる代謝経路はプロベニル基の二重結合の開裂およびその脱離による S-1812-Pb-CH₂COOH および S-1812-DP の生成であった。	Ricerca (2000)	267
II-2 (GLP)	代謝・分解 (植物)	トマト	植物全面 スプレー 処理	フェニル標識体 プロベニル標識体 0.2 lb/acre (224 g/ha 相当) 計 4 回処理	- トマト果実には 0.062-0.135ppm の ^{14}C が残留していた。 - トマト果実中の ^{14}C の 70% は親化合物であり、主要代謝物として S-1812-DP (4.5-5.5% TRR) が検出された。 - トマトでの主たる代謝経路はプロベニル基の脱離による S-1812-DP の生成であった。プロベニル基については更に低分子化合物にまで分解され、生体成分 (グルコース等) を含む極性代謝物に変換された。	Ricerca (2000)	272
II-3	代謝・分解 (植物)	イチゴ	葉面処理 果実処理 土壌処理	フェニル標識体 プロベニル標識体 葉面: 0.17mg/葉 果実: 4.8-8.4μg/果実 土壌: 4mg/ポット 葉面・果実処理では 200g/ha 相当の 4 回処理、土壌処理では 800g/ha の 1 回処理	- 葉面処理: 処理した ^{14}C 量の 92-98% が処理葉中に残存しており、果実への移行は 0.02% 未満 (0.01ppm) であった。 - 果実処理: 処理した ^{14}C 量の 92-93% が処理果実に残存しており、他の植物部位への移行は 0.13% 未満 (0.01ppm) であった。 - 土壌処理: 処理した ^{14}C の果実への移行はほとんどなかった。 - 果実中の ^{14}C のほとんどは親化合物 (97% TRR) であり、代謝物として S-1812-DP (<1.3% TRR) が検出された。 - イチゴでの主たる代謝経路はプロベニル基の脱離による S-1812-DP の生成であった。	住友化学 (2000)	276
III-1	代謝・分解 (土壌)	畑地土壌 (牛久)	土壌混和	フェニル標識体 プロベニル標識体 どりジル標識体 乾土あたり 0.2ppm (最大慣行施用量 200g/ha、1 回処理相当)	- 消失半減期: 93-174 日 - 土壌相出物 (処理 180 日目): 添加 ^{14}C 量の 25-48% は親化合物で、$^{14}\text{CO}_2$ は 14-26% であった。 - 主たる分解物: S-1812-DP、S-1812-DP-Me、HTFP (いずれも添加 ^{14}C < 8.1%)	住友化学 (2001)	285

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結 果 概 要	試験機関 (報告年)	頁
IV-1 (GLP)	水中運命 (加水分解)	緩衝液 (pH5.7, 9)	水に添加	ピリジル標識体 添加濃度: 4 ppb	・加水分解は認められなかった。	Valent (2002)	289
IV-2 (GLP)	水中運命 (水中光分解)	緩衝液 (pH7)、 フミン酸添加 水溶液	水に添加	フェニル標識体 ピリジル標識体 添加濃度: 4 ppb	・緩衝液: 暗条件下、消失半減期は408日であった。東京6月の太陽光換算の光条件下、半減期8.6-9.1日でS-1812は速やかに分解した。 ・フミン酸添加水溶液: 暗条件下、消失半減期は95日であった。東京6月の太陽光換算の光条件下、半減期3.5-3.8日でS-1812は速やかに分解した。 ・主要分解物(試験期間中、添加¹⁴C(>10%): S-1812-PYP、S-1812-DP、HFP、S-1812-Ph-CH₂COOH ・揮散性¹⁴CのほとんどがCO₂であり、照射30日Fには、フェニル標識体では22.6%(緩衝液)-26.4%(フミン酸添加)であり、ピリジル標識体では6.6%(緩衝液)-8.2%(フミン酸添加)であった。	PTRL-West (2002)	293
IV-3 (GLP)	分解要因 (水中光分解)	緩衝液 (pH7)、 フミン酸添加 水溶液	水に添加	プロペニル標識体 添加濃度: 4 ppb	・緩衝液: 東京春の太陽光換算の光条件下、半減期5.8日でS-1812は速やかに分解した。 ・フミン酸添加水溶液: 東京春の太陽光換算の光条件下、半減期4.0日でS-1812は速やかに分解した。 ・添加¹⁴C(>10%)の分解物は検出されなかった。 ・揮散性¹⁴CのほとんどがCO₂であり、緩衝液中で14日目に10.6%、フミン酸添加溶液中で7日目に4.6% CO₂が生成した。	PTRL-West (2002)	301
V	土壌吸着性				試験実施省略		306

代謝分解試験に使用した検体の標識位置選定理由:

動物代謝分解試験 最も無機化されにくくと考えられるフェニル環の炭素を¹⁴Cで均一標識したものを用いた。エーテル結合が開裂した場合に生じるプロペニル基およびピリジル基の挙動が追跡できるように、プロペニル基の2位の炭素を¹⁴Cで標識した検体およびピリジル基の2位の炭素を¹⁴Cで標識した検体を用いた試験も実施した。

植物代謝試験、土壌代謝試験、加水分解試験、水中光分解試験

各種運命試験において主要部位の挙動が最後まで追跡できるようにフェニル環、ピリジル環、ピリジル基の2、6位並びにプロペニル基の2位の炭素を¹⁴Cで標識したピリジルを川意し、農業の代謝分解に関する既存の知見に基づき試験毎に使用する標識体を適宜選定した。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ピリダリルのラットに対する高用量および低用量の単回経口投与における体内分布と代謝試験

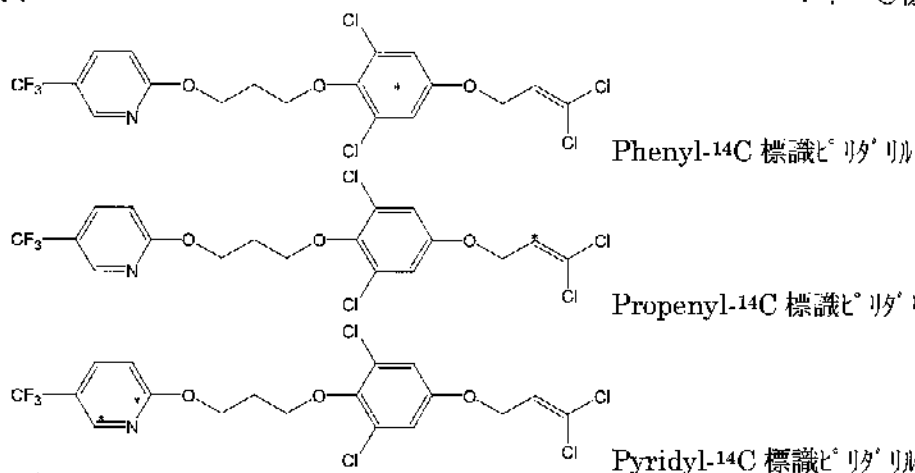
(資料 I-1)

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

供試標識化合物：

構造式：

* : ¹⁴C 標識位置



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

比放射能および放射化学純度

標識体	同位元素希釈後の 比放射能	投与時の純度
[Phenyl- ¹⁴ C]ピリダリル 低用量		
[Phenyl- ¹⁴ C]ピリダリル 高用量		
[Propenyl- ¹⁴ C]ピリダリル 低用量		
[Propenyl- ¹⁴ C]ピリダリル 高用量		
[Pyridyl- ¹⁴ C]ピリダリル 低用量		

標識位置の設定理由：

供試動物： CrI:CD[®](SD)BR ラット 7 週齢

試験方法：

投与： 被験物質をコーンオイルに溶解し、投与液を調製した。各標識体につき、ラット雄 4 匹および雌 4 匹に高用量(pyridyl-¹⁴C 標識体を除く)および低用量でそれぞれ 500 mg および 5 mg [¹⁴C]ピリダリル/kg 体重、約 40-80 μCi/匹で強制経口投与した。ピリ

ジル基標識体は、低用量（5 mg/kg）のみを投与した*1。

投与量設定根拠*2：

採取試料：

- 尿およびケージ洗液： 投与後 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 および 168 時間目に採取し、LSC で放射能を測定した。計算上、ケージ洗液試料中の放射能は、尿排泄の一部に含めた。
- 糞： 投与後 24, 48, 72, 96, 120, 144 および 168 時間日に採取し、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC で放射能を測定した。
- 呼気： 投与後 6, 12, 24 時間目およびその後 1 日 1～2 回を投与後 7 日目までに、呼気中の二酸化炭素をトラップし、LSC で放射能を測定した。（ピリジル基標識体については測定しなかった。）
- 組織： 投与後 7 日目に屠殺して組織を採取し、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC で放射能を測定した。

代謝物の分析：

結果：

排泄バランス：

[phenyl-¹⁴C]ピリダリルまたは[pyridyl-¹⁴C]ピリダリル投与ラットからの放射能の総回収率は、90 %以上であったが、[propenyl-¹⁴C]ピリダリル投与群では、やや低かった*3。標識部位、投与量または雌雄に関わらず、投与量の大部分は 72 時間以内に糞中に排泄されたが、[propenyl-¹⁴C]ピリダリル投与群では、糞中放射能はやや低く、尿中に他の 2 標識体からよりも多く排泄された。また、呼気中には、[propenyl-¹⁴C]ピリダリル投与群からのみ、放射能が検出された。

*1 申請者註：ピリジル基特有の代謝の比率は極めて低かったため、低用量のみ実施した。

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

*3 申請者註：[propenyl-¹⁴C]ピリダリルの高用量投与群で放射能の総回収率が 90%を下回った要因としては、¹⁴CO₂ の排泄が多く、一部が捕集できなかった可能性がある。

表 尿、糞、呼気中放射能排泄 ([phenyl-¹⁴C]ピリダリル)

	排泄率 [投与量に対する割合(%)]							
性	雄				雌			
用量(mg/kg bw)	5		500		5		500	
時間(hr)/試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-6	0.3	64.6	0.1	51.2	0.1	52.6	0.0	29.2
6-12	0.7		0.4		0.5		0.3	
12-24	0.6		0.7		0.6		0.7	
24-48	0.3	23.9	0.4	27.7	0.6	40.1	0.4	44.6
48-72	0.1	2.3	0.1	5.0	0.1	2.1	0.1	6.5
72-96	0.0	0.6	0.1	1.4	0.0	0.6	0.0	1.7
96-120	0.0	0.3	0.0	0.9	0.0	0.3	0.0	0.8
120-144	0.0	0.3	0.0	0.6	0.0	0.2	0.0	0.5
144-168	0.0	0.2	0.1	0.5	0.0	0.2	0.1	0.5
0-168	2.0	92.0	1.9	87.3	0.1	96.1	1.6	83.8
呼気(0-24)	0.0		0.0		0.0		0.0	
体組織	2.4		4.8		2.0		5.2	
総排泄率	96.4		94.0		100.1		90.6	

表 尿、糞、呼気中放射能排泄 ([propenyl-¹⁴C]ピリダリル)

	排泄率 [投与量に対する割合(%)]							
性	雄				雌			
用量(mg/kg bw)	5		500		5		500	
時間(hr)/試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-6	1.3	43.4	0.3	36.0	2.0	32.6	0.5	30.3
6-12	7.8		1.5		5.4		1.0	
12-24	4.4		4.5		5.1		3.6	
24-48	1.8	9.7	3.4	15.7	3.6	22.1	3.2	24.5
48-72	0.5	0.8	0.7	1.6	0.6	1.3	0.6	1.5
72-96	0.4	0.4	0.4	0.6	0.4	0.5	0.3	0.7
96-120	0.3	0.3	0.3	0.6	0.3	0.3	0.3	0.4
120-144	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.3
144-168	0.2	0.1	0.2	0.4	0.1	0.2	0.1	1.1
0-168	16.9	54.9	11.5	55.2	17.7	57.2	9.7	58.8
呼気(0-168)	11.6		11.0		10.8		10.8	
体組織	7.0		10.0		5.4		7.8	
総排泄率	90.4		87.7		91.1		87.1	

表 尿、糞、呼気中放射能排泄 ([pyridyl-¹⁴C]ピリダリル)

用量(mg/kg bw)	5 mg/kg			
性	雄		雌	
時間(hr)/試料	尿	糞	尿	糞
0-6	0.2	78.1	0.0	63.2
6-12	1.0		0.6	
12-24	0.8		0.8	
24-48	0.2	16.0	0.7	26.8
48-72	0.0	1.4	0.1	1.8
72-96	0.0	0.4	0.0	0.4
96-120	0.0	0.3	0.0	0.2
120-144	0.0	0.2	0.0	0.2
144-168	0.0	0.3	0.0	0.1
0-168	2.0	96.7	2.1	92.7
呼気	-		-	
体組織	1.9		1.1	
総排泄率	100.6		95.9	

- : 測定せず

組織中放射能: [phenyl-¹⁴C]ピリダリル投与群の組織中放射能濃度は、低用量投与では、脂肪、副腎、脾臓、被毛/皮膚、雌では加えて卵巣で高く、高用量では、副腎、脾臓、唾液腺、甲状腺、脂肪および被毛/皮膚、雌では加えて卵巣で高かった。[propenyl-¹⁴C]ピリダリル投与群では、低用量および高用量ともに[phenyl-¹⁴C]ピリダリル投与群より概して高く、低用量の雄では副腎、脂肪、脾臓、甲状腺および被毛/皮膚で、低用量の雌では副腎、脂肪、脾臓および卵巣で、高用量では、脂肪、脾臓、副腎、下垂体、唾液腺、肝臓および腎臓で高かった。[pyridyl-¹⁴C]ピリダリル投与群では、[phenyl-¹⁴C]ピリダリル低用量投与群と同様に、脂肪で高かった*。

* 申請者註: 脂肪、副腎、脾臓、卵巣、唾液腺、甲状腺、被毛/皮膚、下垂体、肝臓および腎臓中放射能濃度は他に比べて高かったが、毒性試験の結果、脂肪、脾臓、唾液腺および被毛/皮膚には被験化合物投与による変化を認めていない。

[illegible]

糞からの放射能の抽出および回収：

[phenyl- ^{14}C]ピリダリルまたは [pyridyl- ^{14}C]ピリダリル投与ラットの糞中から回収された放射能の大部分は、アセトンで抽出され、残った放射能の殆どはメタノール／水で抽出された。[propenyl- ^{14}C]ピリダリル投与群では、アセトン抽出された放射能は、回収放射能の 50～70 %で、メタノール／水で約 20 %が抽出され、さらに他の溶媒系（酸性および塩基性メタノール、リン酸緩衝液およびプロテアーゼ加水分解）によっても、抽出された。

抽出後に残存した放射能は、[propenyl- ^{14}C]ピリダリル投与群で、他の標識体投与群よりも多かった。

糞抽出物中代謝物の分析：

いずれの投与群においても、糞中から抽出された放射能の主な成分は、ピリダリルであり、主要代謝物として、 α -ピリダリルが検出され([propenyl- ^{14}C]ピリダリル投与群以外)、 β -ピリダリル（申請者註）および γ -ピリダリルも少量認められた。

尿中代謝物の分析：

[phenyl- ^{14}C]ピリダリル投与群では、尿中に排泄された放射能は、投与量の 2 %以下で、投与量の 1 %を超える成分はなかった。[propenyl- ^{14}C]ピリダリル投与群では、投与量の約 10～18 %の放射能が尿中に排泄され、分析の結果、11 個以上の高極性代謝物が認められたが、いずれも少量であった。[pyridyl- ^{14}C]ピリダリル投与群からは、投与量の約 2 % が尿中に排泄され、 α -ピリダリル および β -ピリダリルの硫酸およびグルクロン酸抱合体が認められた。

呼気中代謝物の分析：

呼気中からは、[propenyl- ^{14}C]ピリダリル投与群でのみ、 $^{14}\text{CO}_2$ が検出された。

申請者註：ピリダリルの開発初期段階でラット代謝の予備検討を行った結果、ラット糞中代謝物として α -ピリダリルが存在することを NMR、MS を用いた機器分析により確認している。

排泄物中の代謝物の割合：

投与量に対する割合（％）で表した同定された代謝物¹⁾

投与群	ピリダリル	総計
①		
②		
③		
④		
⑤		
⑥		
⑦		
⑧		
⑨		
⑩		

投与群： ① [phenyl-¹⁴C]ピリダリル 低用量雄 ② [phenyl-¹⁴C]ピリダリル 低用量雌
 ③ [phenyl-¹⁴C]ピリダリル 高用量雄 ④ [phenyl-¹⁴C]ピリダリル 高用量雌
 ⑤ [propenyl-¹⁴C]ピリダリル 低用量雄 ⑥ [propenyl-¹⁴C]ピリダリル 低用量雌
 ⑦ [propenyl-¹⁴C]ピリダリル 高用量雄 ⑧ [propenyl-¹⁴C]ピリダリル 高用量雌
 ⑨ [pyridyl-¹⁴C]ピリダリル 低用量雄 ⑩ [pyridyl-¹⁴C]ピリダリル 低用量雌

- 1) 糞中代謝物（ 、 および CO₂を除く）。尿には および 以外にも多数の高極性代謝物が含まれたが、いずれも個々に投与量の3%を超えなかった。呼気には CO₂のみが検出された。
- 2) 尿中に硫酸抱合体およびグルクロン酸抱合体として検出された。
- 3) [phenyl-¹⁴C]ピリダリルの低用量群の HPLC 分析において、 および が充分に分離されなかったため、 および の合計値を示した。その他の群の分析においては、 と は十分に分離されたため、 と を分離定量した。
- 4) 測定せず。

代謝経路：

図1 ペリタリルのラットにおける推定代謝経路

(2) ビリダリルのラットにおける薬物動態

(資料 I - 2)

試験機関

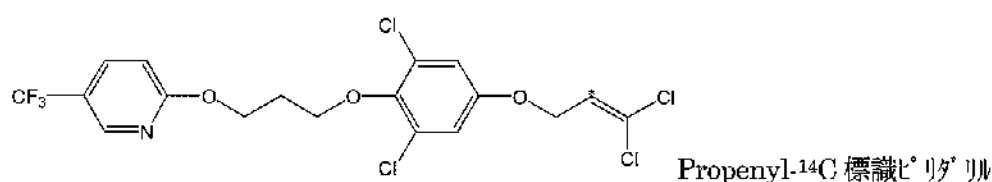
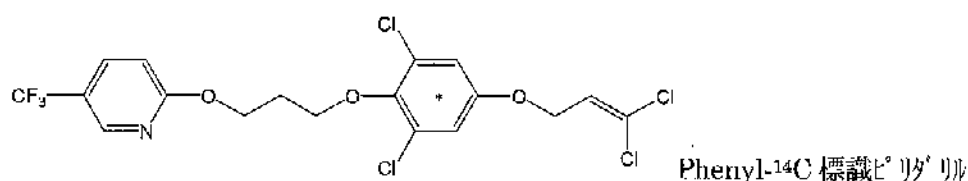
PTRL East, Inc.

報告書作成年

2002 年 (GLP 対応)

供試標識化合物：

* : ^{14}C 標識位置



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

比放射能および放射化学純度：

[Phenyl- ^{14}C]ビリダリル

低用量：

高用量：

[Propenyl- ^{14}C]ビリダリル

低用量：

高用量：

標識位置の設定理由：

供試動物： CrI:CD[®](SD)BR ラット 6~7 週齢

試験方法：

投与： [Phenyl- ^{14}C]ビリダリルおよび[Propenyl- ^{14}C]ビリダリルについて同位体希釈を行い、各動物に対する設定放射能を 25 μCi /匹とした。これらの被験物質をコーンオイルに溶解し、投与液を調製した。各標識体について、低用量 (5 mg/kg 体重) および高用量 (500 mg/kg 体重) を、ラット 30 匹/性/群に、強制経口投与した。

投与量設定根拠*1:

血液の採取および処理:

投与後、0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 および 120 時間に血液を採取した。各血液試料から、血漿および赤血球を分離した。全血、血漿および赤血球をサンプルオキシダイザーで燃焼させた後、LSC で放射能を測定した。

薬動学的パラメーターの測定:

各標識体の 2 用量群の雌雄ラットについて、血液、血漿および赤血球中の平均総放射能量を ppm により当量で表し、採取時間に対してグラフに表し、薬物動態パラメーター、 C_{max} 、 T_{max} 、生物学的半減期 ($T_{1/2}$) および曲線下面積 (AUC) を求めた。さらに、 $1/2C_{max}(AB)$ 、 $1/2C_{max}(EL)$ 、 $1/10C_{max}(EL)$ 、 $T_{1/2}C_{max}(AB)$ 、 $T_{1/2}C_{max}(EL)$ および $T_{1/10}C_{max}(EL)$ を求めた。

結果:

血漿中濃度*2:

phenyl 標識体 5 mg/kg 投与群では、血漿 C_{max} は、雄で投与後 6 時間目に 0.586 ppm、雌で投与後 8 時間目に 0.308 ppm であった。同標識体の 500 mg/kg 投与群では、血漿 C_{max} は、雄で投与後 12 時間目に 21.65ppm、雌で投与後 12 時間目に 25.94ppm であった。消失半減期は phenyl 標識体では一相性の一次減衰を示した。propenyl 標識体 5 mg/kg 投与群では、血漿 C_{max} は、雄で投与後 6 時間目に 0.961 ppm、雌で投与後 12 時間目に 0.423 ppm であった。同標識体の 500 mg/kg 投与群では、血漿 C_{max} は、雄で投与後 12 時間目に 45.73ppm、雌で投与後 24 時間目に 44.26ppm であった。propenyl 標識体においては二相性の一次減衰を示した。このように、propenyl 標識体では、phenyl 標識体より血漿中からの排泄が遅く、propenyl 基からの天然成分（アミノ酸、トリグリセリド、グルコースなど）の生成によるものと考えられた*。

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

*2 申請者註: 申請者が血漿中濃度を用いて薬物動態パラメーターを再計算した (報告書は血中濃度で計算)。以降は血漿中濃度を用いて議論した。

* 申請者註: ヤギの代謝試験 (資料 I-6) において、propenyl 基からの天然成分 (アミノ酸、トリグリセリド等) の生成が示された。本試験のサンプルについても同様の検

討を行ったが、同定には至らなかった。しかし、代謝物のクロマトグラムからヤギと同様の代謝物が生成していると考えられる。

藥物動態（全血中濃度）：

用 量 群	C _{max} (ppm)	T _{max} (hrs)	T _{1/2} (hrs)	AUC*	1/2C _{max} (AB) (ppm)	T _{1/2C_{max}} (AB) (hrs)	1/2C _{max} (EL) (ppm)	T _{1/2C_{max}} (EL) (hrs)	1/10C _{max} (EL) (ppm)	T _{1/10C_{max}} (EL) (hrs)
1	0.255	6-8	18	5.54	0.07	4-6	0.07	12-24	0	48
2	0.212	6-8	18	3.15	0.11	4-6	0.16	12-24	0	48
3	21.04	8	35	568.09	9.49	6	11.73	12-24	2.15	48
4	21.15	8	35	481.10	10.22	6	6.13	12-24	1.38	48
5	0.412	6-12	60	23.33	0.20	3-4	0.20	24-48	0.06	96-120
6	0.324	6-12	52	18.38	0.06	3-4	0.18	24-48	0.03	96-120
7	34.75	12-24	80	3596.51	17.76	6-8	19.05	72	11.86	120
8	32.35	12-24	91	4116.33	17.02	6-8	15.95	72	13.1	120

2: Phenyl 標識体、低用量、雌
4: Phenyl 標識体、高用量、雌
6: Propenyl 標識体、低用量、雌
8: Propenyl 標識体、高用量、雌

AB = 吸收相

EL = 排泄相

プリダリルの各標識体の各用量において、雌雄の C_{max} および T_{max} はほぼ同様であった。propenyl 標識体の $T_{1/2}$ および AUC の値は phenyl 標識体より大きく、排泄が遅いことが示された。全血中および血漿中濃度における $T_{1/2C_{max}}(AB)$ 、 T_{max} 、 $T_{1/2C_{max}}(EL)$ および $T_{1/10C_{max}}(EL)$ は phenyl 標識体と propenyl 標識体ではほぼ同じ値であった。

(3) ピリダリルのラットにおける組織内分布

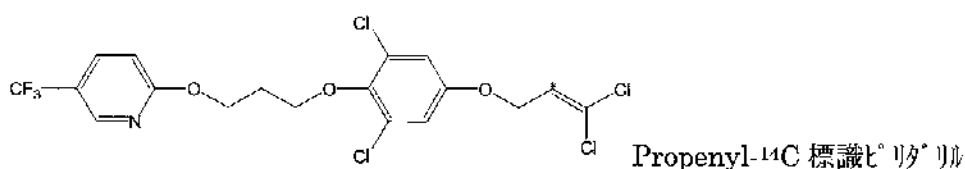
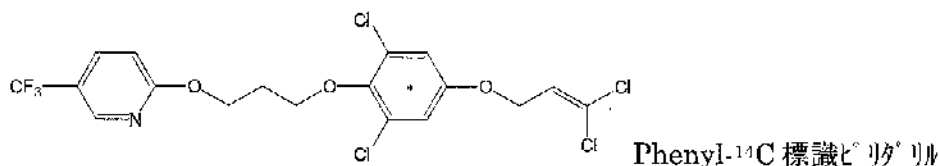
(資料 I-3)

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

供試標識化合物：

構造式：

* : ^{14}C 標識位置



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

比放射能および放射化学純度：

標識体	同位元素希釈後の 比放射能	投与時の純度
[Phenyl- ^{14}C]ピリダリル 低用量		
[Phenyl- ^{14}C]ピリダリル 高用量		
[Propenyl- ^{14}C]ピリダリル 低用量		
[Propenyl- ^{14}C]ピリダリル 高用量		

標識位置の設定理由：

非標識化合物： ピリダリル 純度：

他の化合物

純度：

純度：

純度：

純度：

純度：

供試動物： CrI:CD®(SD)BR ラット 7 週齢

試験方法：

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

投与量設定根拠*：

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

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

1)動物数は、各採取時点につき、雌雄それぞれ 3 匹とした。

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

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

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

代謝物の分析：

結果：

組織中放射能濃度：

各採取時点において、胃腸管に最も高い放射能濃度が認められた。この大部分は投与した放射能に由来すると考えられたため*、以降は胃腸管以外の組織について議論する。

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

* 申請者註：一部は腸管循環した放射能と考えられる。

[phenyl-¹⁴C]ピリタリル、単回経口投与、低用量

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

1) 資料 I-1 より引用

[phenyl]-¹⁴C]トリタール、単回経口投与、低用量

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

1) 資料 I-1 より引用

[phenyl-¹⁴C]ピリダリル、単回経口投与、高用量

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

1) 資料 I-1 より引用

[phenyl-¹⁴C]ピリダゾール、単回経口投与、高用量

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

1) 資料 I-1 より引用

[propenyl-¹⁴C]ヒ°リタ°ル、単回経口投与、低用量

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

1) 資料 I-1 より引用

[propenyl-¹⁴C]ピロリル、単回経口投与、低用量

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

1) 資料 I-1 より引用

[propenyl ^{14}C] ビタリル、単回経口投与、高用量

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

1) 資料 I-1 より引用

[propenyl-¹⁴C]ピロリル、単回経口投与、高用量

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

1) 資料 I I より引用

器官・組織中濃度／血漿中濃度比*：

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

* 申請者註：報告書のデータを使用して申請者が計算した。

[phenyl]-¹⁴C]ピリダリル、単回経口投与、低用量

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

ND:検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

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

[phenyl-¹⁴C]ピリタリル、単回経口投与、高用量

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

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

[propenyl-¹⁴C]ヒノリタール、単回経口投与、低用量

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

[propenyl-¹⁴C]ピリダリル、単回経口投与、高用量

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

消失半減期*：

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

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

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

消失半減期が雌雄で2倍以上異なる組織の投与後7日目の組織中放射能濃度

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

(-)：濃度が上昇しているために半減期が計算できないことを示す。

* 申請者註：報告書のデータを使用して申請者が計算した。

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

消失半減期 (日)

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

ND:検出限界未満で計算できない組織については、ND と表示した。

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

代謝物の分析：

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

[phenyl-¹⁴C]ピリダール、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([phenyl- ¹⁴ C]ピリダール換算濃度 $\mu\text{g eq. /g}$)							
投与量		5 mg/kg							
性		雄							
組織	投与後時間/代謝物								
肝臓	4								
	8								
	24								
	48								
腎臓	4								
	8								
	24								
	48								
肺	4								
	8								
	24								
	48								
全血	4								
	8								
	24								
	48								
脂肪	4								
	8								
	24								
	48								

ND:検出限界未満で計算できない組織については、ND と表示した。

[phenyl-¹⁴C]ピリタール、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([phenyl- ¹⁴ C]ピリタール換算濃度 $\mu\text{g eq. /g}$)							
投与量		5 mg/kg							
性		雌							
組織	投与後時間/代謝物								
肝臓	4								
	8								
	24								
	48								
腎臓	4								
	8								
	24								
	48								
肺	4								
	8								
	24								
	48								
全血	4								
	8								
	24								
	48								
脂肪	4								
	8								
	24								
	48								

ND:検出限界未満で計算できない組織については、ND と表示した。

[phenyl-¹⁴C]ピロリル、単回経口投与、高用量

		器官・組織中濃度 ([phenyl- ¹⁴ C]ピロリル換算濃度 $\mu\text{g eq. /g}$)							
投与量		500 mg/kg							
性		雄							
組織	投与後時間/代謝物								
肝臓	6								
	8								
	24								
	48								
腎臓	6								
	8								
	24								
	48								
肺	6								
	8								
	24								
	48								
全血	6								
	8								
	24								
	48								
脂肪	6								
	8								
	24								
	48								

ND:検出限界未満で計算できない組織については、ND と表示した。

[phenyl-¹⁴C]ピロタリル、単回経口投与、高用量

		器官・組織中濃度 ([phenyl- ¹⁴ C]ピロタリル換算濃度 $\mu\text{g eq. /g}$)							
投与量		500 mg/kg							
性		雌							
組織	投与後時間/代謝物								
肝臓	6								
	8								
	24								
	48								
腎臓	6								
	8								
	24								
	48								
肺	6								
	8								
	24								
	48								
全血	6								
	8								
	24								
	48								
脂肪	6								
	8								
	24								
	48								

ND: 検出限界未満で計算できない組織については、ND と表示した。

[propenyl-¹⁴C]ピロリル、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([propenyl- ¹⁴ C]ピロリル換算濃度 $\mu\text{g eq. / g}$)						
投与量		5 mg/kg						
性		雄						
組織	投与後時間/代謝物							
肝臓	4							
	12							
	48							
	120							
腎臓	4							
	12							
	48							
	120							
肺	4							
	12							
	48							
	120							
全血	4							
	12							
	48							
	120							
脂肪	4							
	12							
	48							
	120							

ND:検出限界未満で計算できない組織については、ND と表示した。

[propenyl-¹⁴C]と¹⁴Cラベル、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([propenyl- ¹⁴ C]と ¹⁴ Cラベル換算濃度 $\mu\text{g eq. /g}$)						
投与量		5 mg/kg						
性		雌						
組織	投与後時間/代謝物							
肝臓	4							
	12							
	48							
	120							
腎臓	4							
	12							
	48							
	120							
肺	4							
	12							
	48							
	120							
全血	4							
	12							
	48							
	120							
脂肪	4							
	12							
	48							
	120							

ND:検出限界未満で計算できない組織については、ND と表示した。

[propenyl-¹⁴C]ピロリル、単回経口投与、高用量

		器官・組織中濃度（[propenyl- ¹⁴ C]ピロリル換算濃度 $\mu\text{g eq. /g}$ ）						
投与量		500 mg/kg						
性		雄						
組織	投与後時間/代謝物							
肝臓	6							
	12							
	72							
	120							
腎臓	6							
	12							
	72							
	120							
肺	6							
	12							
	72							
	120							
全血	6							
	12							
	72							
	120							
脂肪	6							
	12							
	72							
	120							

ND:検出限界未満で計算できない組織については、ND と表示した。

[propenyl-¹⁴C]ビタリル、単回経口投与、高用量

		器官・組織中濃度（[propenyl- ¹⁴ C]ビタリル換算濃度 $\mu\text{g eq. /g}$ ）						
投与量		500 mg/kg						
性		雌						
組織	投与後時間/代謝物							
肝臓	6							
	12							
	72							
	120							
腎臓	6							
	12							
	72							
	120							
肺	6							
	12							
	72							
	120							
全血	6							
	12							
	72							
	120							
脂肪	6							
	12							
	72							
	120							

推定代謝経路図：

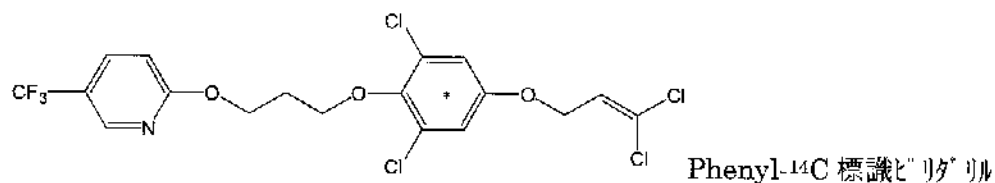
(4) ピリダリルのラットにおける胆汁排泄

(資料 I - 4)

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

供試標識化合物：

* : ^{14}C 標識位置



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

比放射能

同位元素希釈後の

標識体

比放射能

[Phenyl- ^{14}C]ピリダリル

(1),(2) 2つの値は、2回の別の投与で得られたものである。

標識位置の設定理由：

非標識化合物： ピリダリル 純度：

他の化合物

純度：

純度：

純度：

純度：

純度：

供試動物： CrI:CD[®](SD)BR ラット 7 週齢

試験方法：

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

5 mg[¹⁴C]エタノール/kg 体重、約 40-80 μ Ci/匹の設定用量を経口挿管により投与した。

投与量設定根拠：

採取試料：

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

尿、ケージ洗液および胆汁：

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

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

代謝物の分析：

結果：

排泄バランス

雄ラットの排泄物／組織中の平均放射能量（投与量に対する％）

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

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

雌ラットの排泄物／組織中の平均放射能量（投与量に対する％）

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

(---) = この時点では試料を採取しなかった。

NS = 試料が人手でできなかった。

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

糞および肝臓からの放射能の抽出および回収：

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

肝臓からも、放射能の大部分がアセトンで抽出された。

糞抽出物中代謝物の分析：

性	投与量に対する割合（％）	
	その他（	などの代謝物）
雄		
雌		

尿中代謝物の分析：

胆汁中代謝物の分析：

投与後 48 時間目までの胆汁中代謝物

代謝物	胆汁中代謝物（投与量に対する％）	
	雄	雌

肝臓中代謝物の分析：

代謝経路：

ピリダリルの吸収率：

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

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

*2 申請者註：申請者が計算した。

吸収率＝投与量（100％）－ 素通り排泄量（ $A \times B / C$ ）（％）

A：一般代謝試験の糞中ピリダリル量（投与量に対する％）

B：胆汁排泄試験における糞中排泄総放射能の割合（％）

C：胆汁排泄試験における糞中のピリダリルの割合（％）

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

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

推定代謝経路図：

(5) ピリダリルのラットにおける代謝 (14日間反復経口投与)

(資料 I - 5)

試験機関 住友化学工業株式会社

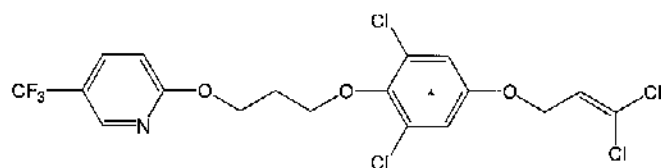
生物環境科学研究所

報告書作成年 2001 年 (GLP 対応)

供試標識化合物：

構造式：

* : ^{14}C 標識位置



Phenyl- ^{14}C 標識ピリダリル

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

同位体希釈後の比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

標準化合物：

非標識ピリダリル

純度：

純度：

純度：

純度：

純度：

供試動物： Crj:CD (SD)ラット 7週齢

試験方法：

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

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

投与量設定根拠：

試験構成：

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

採取試料：

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

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

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

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

代謝物の分析：

結果：

 ^{14}C の排泄（27 日間）および組織中 ^{14}C 残留量

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

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

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

脂肪組織および他の組織中 ^{14}C

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

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

[phenyl-¹⁴C]ピリタール、反復経口投与、低用量

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

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

主要な組織における生物学的半減期 (β 相)

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

() 内は計算に用いた期間 (初回投与後日数) を示す。

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

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

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

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

代謝物の定量：

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

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

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

代謝経路：

推定代謝経路図：

(6) ピリダリルの泌乳期ヤギにおける代謝

(資料 I-6)

試験機関

Ricerca, LLC

(旧社名 Ricerca, Inc.)

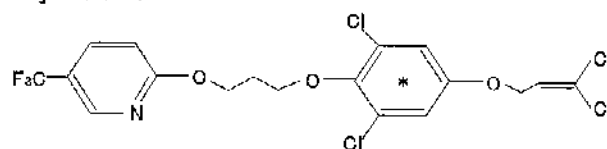
報告書作成年

2002 年 [GLP 対応]

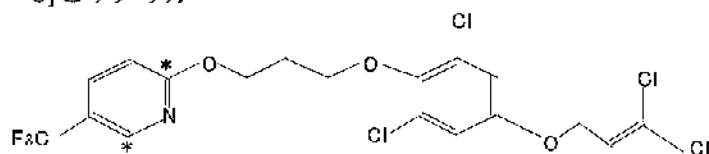
試験目的：ピリダリルを投与した動物のミルクおよび肉中の代謝物を同定する目的で本試験を実施した。

供試標識化合物：

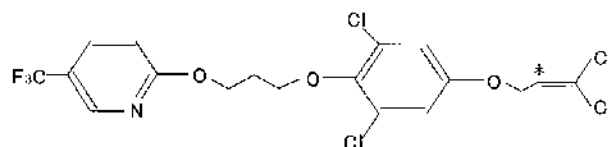
構造式： [Phenyl-¹⁴C]ピリダリル



[Pyridyl-¹⁴C]ピリダリル



[Propenyl-¹⁴C]ピリダリル



* ¹⁴C 標識を示す

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

比放射能および放射化学純度

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

標準化合物：

非標識ピリダリル (純度：)

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

試験方法：

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

採取試料：

乳汁、尿、糞およびスタンション洗液：

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

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

代謝物の分析：

結果：

排泄バランス

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

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

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

乳汁中放射能残留量 (TRR)

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

1) 検出限界以下

組織中放射能残留量 (TRR)

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

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

乳汁および組織より抽出された放射能残留量

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

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

乳汁および組織中のピリダリル

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

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

乳汁および組織中の代謝物の分析

乳汁および組織中の高極性画分の分析

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

乳汁および脂肪中非極性画分の分析

乳汁および組織中の未抽出残留物

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

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

有機溶媒抽出残渣のプロテアーゼ処理

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

排泄物中の代謝物の割合

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

中の放射能の大部分は、高極性画分に存在した。

主要な代謝反応

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