

農薬評価書

ピリダベン

2011年6月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	10
(3) 排泄.....	13
(4) 代謝.....	16
(5) ラット<参考データ>.....	18
(6) マウス.....	20
(7) イヌ.....	22
(8) 畜産動物(ヤギ).....	22
(9) 畜産動物(ニワトリ).....	23
(10) 代謝物 Ac (ラット).....	24
2. 植物体内運命試験.....	25
(1) かんきつ.....	25
(2) りんご.....	26
(3) トマト.....	27
(4) 夏だいだい<参考データ>.....	28
(5) 温州みかん<参考データ>.....	29
(6) りんご<参考データ>.....	29
(7) なす<参考データ>.....	30

(8) りんご<参考データ>	30
3. 土壤中運命試験	31
(1) 好氣的土壤中運命試験	31
(2) 嫌氣的土壤中運命試験	31
(3) 土壤表面光分解試験	32
(4) カラムリーチング試験	32
(5) 土壤吸脱着試験	32
4. 水中運命試験	33
(1) 加水分解試験	33
(2) 水中光分解試験① (緩衝液)	33
(3) 水中光分解試験② (緩衝液)	34
(4) 水中光分解試験③ (緩衝液、補足試験)	34
(5) 水中光分解試験④ (自然水)	34
(6) 好氣的自然底質-水系 (暗所) 分解試験<参考データ>	35
(7) 加水分解試験②<参考データ>	35
(8) 水中光分解試験⑤ (緩衝液) <参考データ>	35
5. 土壤残留試験	36
6. 作物残留試験	36
7. 一般薬理試験	36
8. 急性毒性試験	39
(1) 急性毒性試験	39
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	41
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	41
10. 亜急性毒性試験	42
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	42
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	42
(3) 90日間亜急性毒性試験① (イヌ)	43
(4) 90日間亜急性毒性試験② (イヌ) <参考データ>	43
(5) 4週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	43
(6) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	44
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	44
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	44
(1) 1年間慢性毒性試験① (イヌ)	44
(2) 1年間慢性毒性試験② (イヌ)	45
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	45
(4) 78週間発がん性試験 (マウス)	45
12. 生殖発生毒性試験	46

(1) 2世代繁殖試験（ラット）	46
(2) 発生毒性試験（ラット）	46
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	47
(4) 発達神経毒性試験（ラット）	47
13. 遺伝毒性試験.....	47
14. その他の試験.....	49
(1) 流涎誘発性検討試験	49
III. 食品健康影響評価.....	51
▪ 別紙1：代謝物/分解物略称	57
▪ 別紙2：検査値等略称	58
▪ 別紙3：作物残留試験成績	59
▪ 参照.....	72

<審議の経緯>

1991年	4月	1日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2009年	7月	7日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:ミニトマト)
2010年	2月	15日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0215第81号)
2010年	2月	16日	関係書類の接受(参照2~10)
2010年	2月	18日	第320回食品安全委員会(要請事項説明)
2010年	12月	14日	第5回農薬専門調査会評価第三部会
2011年	4月	15日	第71回農薬専門調査会幹事会
2011年	5月	19日	第382回食品安全委員会(報告)
2011年	5月	19日	から6月17日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年	6月	28日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2011年	6月	30日	第388回食品安全委員会(報告)

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)
見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

*: 2009年7月9日から *: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)		
鈴木勝士(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充

今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

要 約

ピリダジノン骨格を有する殺虫剤「ピリダベン」(CAS No. 96489-71-3)は、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定されている。本剤について、農薬抄録及び各種資料(米国、カナダ及びEU)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、イヌ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(かんきつ、りんご及びトマト)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、発がん性(マウス)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)等の試験成績である。

試験結果から、ピリダベン投与による影響として主に体重増加抑制が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺ダニ・殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリダベン

英名：pyridaben (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-*tert*-ブチル-5-(4-*tert*-ブチルベンジルチオ)-4-クロロピリダジン-3(2*H*)-オン

英名：2-*tert*-butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-one

CAS(No. 96489-71-3)

和名：4-クロロ-2-(1,1-ジメチルエチル)-5-[[[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]メチル]チオ]-3(2*H*)-ピリダジノン

英名：4-chloro-2-(1,1-dimethylethyl)-5-[[[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl]thio]-3(2*H*)-pyridazinone

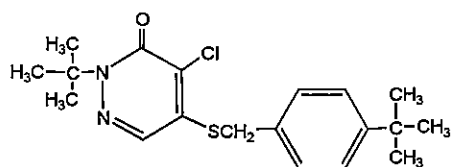
4. 分子式

C₁₉H₂₅ClN₂OS

5. 分子量

364.93

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピリダベンは、日産化学工業（株）によって開発されたピリダジノン骨格を有する殺虫剤であり、ミトコンドリアの電子伝達系 Complex I を阻害し、呼吸系を攪乱することによりハダニや害虫に対し殺虫効果を示すと考えられている。

米国、カナダ、欧州、オーストラリアをはじめ、48 か国以上で登録（2008 年）

されており、国内においては 1991 年に初回農薬登録された。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ミニトマト）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009年）、米国資料（2005年）、カナダ資料（1996年）及びEU資料（2010年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～9）

各種運命試験〔II. 1～4〕は、ピリダベンフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ピリダベン」という。）、ピリダジノン環の3及び6位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ピリダベン」という。）、代謝物Acのフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]Ac」という。）又はAcのピリダジノン環の3及び6位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]Ac」という。）を用いて実施された。

放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピリダベンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移-1

SDラット（低用量：一群雌雄各3又は5匹）に[phe- ^{14}C]ピリダベン若しくは[pyr- ^{14}C]ピリダベンを3 mg/kg体重（以下、〔1. (1)～(4)及び(10)〕において「低用量」という。）若しくは30 mg/kg体重（以下、〔1. (1)～(4)〕において「高用量」という。）で単回経口投与又は低用量のピリダベンを14日間反復経口投与後、15日目に[phe- ^{14}C]ピリダベン又は[pyr- ^{14}C]ピリダベンを低用量で単回経口投与（以下、〔1. (1)～(4)〕において「反復経口投与群」という。）し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血中の薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血中からの放射能の消失は、[pyr- ^{14}C]ピリダベンよりも[phe- ^{14}C]ピリダベン投与のラットで速かった。高用量単回及び反復投与群では血中放射能濃度は緩やかに推移し、放射能濃度の明確なピークは認められなかった。血中からの放射能の消失は、[pyr- ^{14}C]ピリダベンよりも[phe- ^{14}C]ピリダベン投与ラットで速かった。（参照2、4）

表1 薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン		[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン		[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	
群	単回						反復					
投与量	3 mg/kg 体重				30 mg/kg 体重				3 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (ng/mL)	40	36	29	34	366	370	202	257	38	65	43	41
T _{max} (hr)	6	6	12	2	24	24	24	24	9	4	3	2
AUC ₀₋₁₆₈ (ng・hr/mL)	638	661	1,590	1,170	14,200	14,300	19,200	19,800	997	1,400	2,670	2,380
T _{1/2} (hr)	10	9	52	41	12	22	103	76	14	13	75	76

② 吸収率

胆汁排泄試験 [1. (3)③] で得られた投与後 48 時間の胆汁、尿、肝臓及び屍体中の残留放射能から算出した吸収率は 49.2~56.7%であった。(参照 2)

(2) 分布

① 分布-1

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン若しくは [pyr-¹⁴C] ピリダベンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は SD ラット (一群雌雄各 3 又は 5 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン若しくは [pyr-¹⁴C] ピリダベンを低用量で反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量単回投与群で血中及び組織中の放射能濃度は投与 2 時間後に最大を示した。また、血中放射能濃度はほとんどの組織よりも低値であった。高用量単回投与群では、投与 24 時間後の消化管内容物で放射能濃度は最も高かった。いずれの投与群においても投与 168 時間後の血中及び組織中放射能濃度は非常に低かった。(参照 2、4)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g 又は mL)

標識化合物	群	投与量	性別	低用量群は投与 2 時間後、高用量群は投与 24 時間後	168 時間後
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	単回	3 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(27.4)、小腸(4.82)、大腸(4.10)、胃(4.04)、肝臓(1.25)、腸間膜リンパ節(0.974)、脾臓(0.821)、腎臓(0.392)、脾臓(0.384)、脂肪(腹部)(0.293)、心臓(0.291)、肺(0.221)、副腎(0.217)、ハーダー氏腺(0.202)、唾液腺(0.132)、カーカス ¹ (0.115)、胸腺(0.088)、脳(0.077)、血漿(0.052)、皮	すべての組織で <0.030

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下、同じ)。

標識化合物	群	投与量	性別	低用量群は投与2時間後、高用量群は投与24時間後	168時間後
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン				膚(0.047)、血液(0.035)、その他(<0.030)	
			雌	消化管内容物(37.9)、胃(23.8)、小腸(8.44)、大腸(2.71)、腸間膜リンパ節(1.39)、肝臓(1.33)、子宮(1.11)、卵巣(0.896)、膵臓(0.502)、腎臓(0.318)、心臓(0.273)、肺(0.214)、副腎(0.193)、ハーダー氏腺(0.184)、唾液腺(0.150)、カーカス(0.161)、脂肪(腹部)(0.144)、甲状腺(0.114)、胸腺(0.087)、筋肉(骨格筋)(0.077)、脳(0.074)、血漿(0.065)、血液(0.041)、その他(<0.040)	すべての組織で<0.100
			雄	消化管内容物(30.7)、胃(14.4)、小腸(4.44)、大腸(2.37)、腸間膜リンパ節(0.849)、肝臓(0.563)、膵臓(0.316)、脾臓(0.407)、腎臓(0.256)、唾液腺(0.209)、心臓(0.186)、甲状腺(0.178)、肺(0.143)、脂肪(腹部)(0.140)、脳(0.131)、副腎(0.116)、カーカス(0.109)、胸腺(0.066)、ハーダー氏腺(0.053)、筋肉(骨格筋)(0.053)、精巣(0.040)、血漿(0.024)、皮膚(0.021)、眼球(0.017)、血液(0.016)、その他(<0.010)	すべての組織で≤0.080
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		30 mg/kg 体重	雌	消化管内容物(32.1)、胃(27.6)、小腸(9.83)、卵巣(3.29)、大腸(3.01)、腸間膜リンパ節(2.39)、子宮(2.17)、肝臓(1.15)、脂肪(腹部)(0.791)、膵臓(0.750)、脾臓(0.700)、腎臓(0.327)、心臓(0.322)、カーカス(0.287)、肺(0.208)、甲状腺(0.207)、副腎(0.186)、唾液腺(0.141)、脳(0.115)、筋肉(骨格筋)(0.104)、ハーダー氏腺(0.101)、胸腺(0.083)、血漿(0.042)、皮膚(0.034)、血液(0.030)、その他(<0.03)	すべての組織で<0.090
			雄	消化管内容物(225)、胃(43.7)、小腸(34.3)、大腸(28.0)、ハーダー氏腺(16.0)、肝臓(15.6)、腸間膜リンパ節(9.40)、膵臓(7.37)、肺(4.00)、心臓(3.20)、脳(3.14)、甲状腺(3.00)、腎臓(2.96)、副腎(2.80)、脾臓(2.13)、カーカス(1.73)、唾液腺(1.33)、胸腺(1.26)、皮膚(1.12)、血漿(1.01)、血液(0.638)、その他(<0.600)	ハーダー氏腺(1.75)、脂肪(腹部)(1.05)、皮膚(0.795)、肝臓(0.485)、腸間膜リンパ節(0.439)、その他(<0.300)
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン			雌	消化管内容物(248)、胃(98.6)、大腸(52.4)、小腸(42.8)、腸間膜リンパ節(15.3)、ハーダー氏腺(13.7)、肝臓(11.9)、子宮(7.81)、甲状腺(7.42)、膵臓(5.83)、卵巣(5.74)、副腎(4.59)、脾臓(3.75)、脂肪(腹部)(2.85)、腎臓(2.65)、肺(2.13)、心臓(2.04)、カーカス(1.88)、胸腺(0.936)、脳(0.829)、唾液腺(0.746)、血漿(0.648)、皮膚(0.607)、眼球(0.432)、血液(0.399)、骨(大腿骨)(0.111)	ハーダー氏腺(1.34)、脂肪(腹部)(0.956)、肝臓(0.494)、皮膚(0.475)、消化管内容物(0.430)、大腸(0.428)、その他(<0.400)
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン			雄	消化管内容物(270)、胃(96.8)、大腸(92.0)、小腸(53.5)、腸間膜リンパ節(20.6)、膵臓(9.83)、脾臓(4.65)、肝臓(4.33)、脂肪(腹部)(4.25)、腎臓(3.89)、筋肉(骨格筋)(2.08)、副腎(2.07)、カーカス(1.75)、甲状腺(1.43)、精巣(1.27)、心臓(1.25)、ハーダー	脂肪(腹部)(0.340)、消化管内容物(0.190)、血液(0.132)、その他(<0.120)

標識化合物	群	投与量	性別	低用量群は投与 2 時間後、高用量群は投与 24 時間後	168 時間後
				氏腺(1.14)、唾液腺(0.844)、肺(0.749)、皮膚(0.647)、脳(0.497)、胸腺(0.452)、血液(0.405)、血漿(0.397)、眼球(0.287)、骨(大腿骨)(0.052)	
			雌	消化管内容物(439)、胃(80.3)、大腸(69.2)、小腸(35.6)、腸間膜リンパ節(19.0)、卵巣(11.6)、子宮(11.1)、膵臓(9.80)、肝臓(5.48)、脂肪(腹部)(4.95)、腎臓(3.19)、脾臓(3.14)、副腎(2.69)、肺(1.95)、カーカス(1.87)、心臓(1.38)、筋肉(骨格筋)(1.23)、ハーダー氏腺(1.19)、甲状腺(0.856)、皮膚(0.635)、唾液腺(0.578)、脳(0.501)、血漿(0.475)、胸腺(0.441)、血液(0.399)、眼球(0.292)、その他(n.d.)	脂肪(腹部)(0.688)、副腎(0.259)、消化管内容物(0.214)、大腸(0.196)、腸間膜リンパ節(0.181)、血液(0.162)、その他(<0.120)
[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	反復	3 mg/kg 体重	雄		ハーダー氏腺(0.213)、眼球(0.092)、脂肪(腹部)(0.028)、腸間膜リンパ節(0.026)、皮膚(0.025)、その他(<0.020)
雌				ハーダー氏腺(0.067)、肝臓(0.031)、脂肪(腹部)(0.029)、腸間膜リンパ節(0.021)、その他(<0.020)	
雄				脂肪(腹部)(0.011)、その他(<0.010)	
雌				脂肪(腹部)(0.011)、その他(<0.010)	
[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン					

n.d. : 検出限界未満

② 分布-2

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 24 時間後の肝臓、腎臓及び血漿における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

体内動態に関して標識体による違いが認められた。(参照 2、4)

表3 肝臓、腎臓及び血漿における残留放射能濃度 (µg/g 又は mL)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン
投与量	30 mg/kg 体重	
雄	肝臓(19.6)、腎臓(2.62)、血漿(1.61)	肝臓(3.89)、腎臓(2.10)、血漿(0.39)
雌	肝臓(10.6)、腎臓(2.06)、血漿(1.02)	肝臓(4.27)、腎臓(1.45)、血漿(0.36)

(3) 排泄

① 尿及び糞中排泄-1

SD ラット (一群雌雄各 3 又は 5 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン若しくは [pyr-¹⁴C] ピリダベンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与し、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 168 時間の放射能の回収率は、83.7~105%TAR で、74%TAR 以上が糞中から排泄された。尿及び糞中への排泄は 96 時間までにはほぼ完了していた。[phe-¹⁴C] ピリダベン投与後の放射能の尿中排泄率は、[pyr-¹⁴C] ピリダベン投与後よりも高かった。(参照 2、4、9)

表4 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン				[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン				[phe- ¹⁴ C]ピリダベン				[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン			
	3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重		3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重		3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重		3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重	
群	単回								反復							
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	14.7	10.9	3.6	2.6	23.5	12.5	6.9	2.9	18.6	11.0	4.4	3.7	80.8	86.9	86.3	80.3
糞	80.8	86.9	86.3	80.3	74.3	77.5	86.7	97.2	84.6	83.3	92.8	95.2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
呼気*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.16	0.44	0.02	0.02
皮膚及び屍体	0.11	0.08	0.13	0.82	0.63	1.70	0.69	0.04	0.57	0.11	0.12	0.07	0.16	0.44	0.02	0.02
ケージ洗浄液	0.11	0.08	0.13	0.82	0.63	1.70	0.69	0.04	0.57	0.11	0.12	0.07	0.11	0.08	0.13	0.82
合計	95.8	98.3	90.1	83.7	99.0	92.3	94.8	100	105	94.8	97.5	99.0	95.8	98.3	90.1	83.7

*: 呼気のみ投与後 24 時間の試料

② 尿及び糞中排泄-2

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 72 時間で 83.3~90.5%TAR が尿及び糞中へ排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。(参照 2、4、9)

表5 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン	
群	単回			
投与量	30 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
尿	23.5	13.5	6.06	4.09
糞	67.0	69.8	84.0	84.6
肝臓、消化管、皮膚及び屍体	9.00	7.12	4.94	8.37
ケージ洗浄液	2.11	1.81	0.79	1.17
合計	102	92.2	95.8	98.2

③ 胆汁中排泄-1

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット(一群雌雄各 4 又は 5 匹)に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表 6 に示されている。

放射能は投与後 24 時間で約 90%TAR が尿、糞及び胆汁中へ排泄され、胆汁を介した糞中が主要排泄経路であると考えられた。

低用量群では胆汁へは投与後 24 時間で大部分が排泄され、投与後 48 時間の胆汁排泄率は 46.7~55.5%TAR であった。

高用量群では投与後 24 時間では消化管中に放射能が 21.0~38.5%TAR 残留し、排泄の時間的な遅れが認められたが、尿及び糞中排泄試験 [1. (3)②] から、大部分の放射能は投与後 72 時間で排泄されると考えられた。(参照 2、4、9)

表6 投与後 24 及び 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン		[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン		[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
群	単回											
投与量	3 mg/kg 体重						30 mg/kg 体重					
投与後時間	24				48				24			
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	5.31	3.83	0.90	2.35	5.73	4.47	0.97	2.40	1.89	4.01	2.05	1.56
糞	38.8	36.6	34.9	47.4	44.9	45.1	44.9	50.5	50.9	17.9	29.6	26.4
胆汁	47.0	48.6	53.9	45.8	47.9	49.4	55.5	46.7	22.4	29.9	25.6	27.7
消化管	/	/	/	/	0.37	0.35	0.56	0.12	21.0	38.5	31.8	36.3
肝臓又は皮膚*	/	/	/	/	0.06	0.07	0.01	0.01	0.33	0.38	0.13	0.09
屍体	/	/	/	/	0.24	0.23	0.27	0.13	1.65	5.06	2.76	4.95
ケージ洗浄液	/	/	/	/	0.17	0.16	0.05	0.04	0.15	0.64	0.12	0.54
合計	91.1	89.0	89.7	95.6	99.3	99.8	102	99.9	98.3	96.4	92.1	97.5

*: 低用量群では肝臓、高用量群では皮膚を採取した

/: 測定は実施されていない

④ 胆汁中排泄-2

胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雌雄各3又は4匹）に、[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを5 mg/kg体重で単回経口投与する胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びに組織残留率は表7に示されている。

胆汁中への放射能の排泄は投与後48時間で約40%TARであり、そのほとんどは投与24時間後までに排泄されると考えられた。尿中排泄率は投与48時間後で最大で8%TARと低く、投与後吸収された放射能の大部分は胆汁中に排泄され、投与48時間後の組織及び屍体の残留放射能はそれぞれ5%TAR以内とわずかであったことから、胆汁排泄された放射能は、体内に貯留するとは考えられなかった。（参照2、4）

表7 投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びに組織残留率(%TAR)

標識化合物 群	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン	
	単回			
投与量	5 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
尿	8.0	5.0	1.6	2.7
糞	38.7	36.9	43.9	43.3
胆汁	42.7	40.2	40.8	36.8*
肝臓	0.1	0.1	0.1	0.1
胃	0	5	0.2	8.3
小腸	0	0.7	0.7	2.6
大腸	0.4	2.8	2.3	5.8
屍体	0.3	2.4	0.7	1.2
合計	90.0	93.0	90.3	95.3

*:2例の平均

⑤ 胆汁中排泄-3（腸肝循環）

胆管カニューレを挿入したSDラット（ドナー：雄1匹）に[phe-¹⁴C]ピリダベンを低用量で単回経口投与して胆管カニューレを挿入した別のSDラット（レシピエント：雄3匹）の十二指腸下部にドナーの胆汁1 mLを注入する腸肝循環試験が実施された。

レシピエントにおける投与後24時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに消化管残留率は表8に示されている。

レシピエントに投与後、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は52.7%TARであった。再吸収された後、投与後24時間で排泄された放射能は、胆汁中に36.9%TAR及び尿中に7.33%TARであった。全身循環に移行した放射能のうち、約44%TARは腸肝循環すると考えられた。（参照2、4、9）

表 8 レシピエントにおける投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率
並びに消化管残留率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン
群	単回
投与量	3 mg/kg 体重
性別	雄
胆汁	36.9
尿	7.33
糞	52.7
消化管 (内容物含む)	1.38
合計 (ドナー胆汁放射能を 100%とする)	98.3

排泄試験 [1. (3)] の結果、ピリダベンの排泄は胆汁を介した糞中が主要経路で、排泄は速やかであったが、代謝物同定・定量試験では抽出残渣又は原点部位に残留する放射能が多いことが特徴であった。

(4) 代謝

① 代謝-1

体内分布試験 [1. (2)①] 及び尿及び糞中排泄試験 [1. (3)①] で得られた尿、糞、血漿及び肝臓並びに SD ラット (雄 1 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベンを低用量で単回経口投与し得られた投与後 24 時間の胆汁を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び肝臓の各抽出画分の放射能及び代謝物の概要は表 9 に示されている。

代謝物プロファイルは、各投与群及び雌雄で同様と考えられた。ピリダベンはラット生体内で 20 種以上の代謝物に変換され、酢酸エチル抽出画分中の代謝物はいずれも 5%TAR 未満であった。水溶性画分、抽出残渣及び TLC の原点部位に相当量の放射能が認められた。(参照 2、4)

表9 尿、糞及び肝臓の各抽出画分の放射能及び代謝物の概要 (%TAR)

標識化合物	試料	放射能の合計 (%TAR)	画分	放射能 (%TAR)	ピリダベン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	尿	9.08~26.8	酢酸エチル画分	2.55~13.5	痕跡程度	S、E、V、W、Y、Z、Aa 及びAb(<3.0)、原点部(1.6~2.4)
			水溶性画分	6.53~13.8		
	糞	56.7~84.4	酢酸エチル画分	33.7~47.4	2.4~10.5	B、E、F、G、H、I、V、 W、Aa及びAb(<2.0)、原 点部(19.9~29.1)
			水溶性画分	10.2~9.4		
			抽出残渣	12.8~27.6		
	肝臓	1.65~3.12	酢酸エチル画分	0.91~1.70	痕跡程度	C、E、F、G、H、V、W及 びAa(<2.0)、原点部*(3.2 ~3.7)
水溶性画分			0.34~1.03			
抽出残渣			0.40~0.38			
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	尿	2.15~5.90	酢酸エチル画分	1.21~4.40	n.d.	S(<3.0)、原点部(0.9~3.0)
			水溶性画分	0.94~1.50		
	糞	56.7~84.4	酢酸エチル画分	36.6~54.0	13.5~47.9	C、F、G、H(<3.0)、原 点部(21.2~32.0)
			水溶性画分	9.09~12.5		
			抽出残渣	10.8~30.2		
	肝臓	0.69~1.45	酢酸エチル画分	0.17~0.38	痕跡程度	C、E、F、G及びH(<2.0)、 原点部*(12.0~14.4)

*：肝臓抽出液の原点のみ%TRRで示した
注) 各投与群及び雌雄の結果をまとめた

② 代謝-2

体内分布試験 [1. (2)②]、尿及び糞中排泄試験 [1. (3)②] 並びに胆汁排泄試験 [1. (3)③] で得られた尿、糞、胆汁及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び肝臓の各画分の放射能及び代謝物の概要は表 10 に示されている。

尿及び胆汁中放射能はメタノールで良好に抽出されたが、糞及び肝臓ではメタノール抽出画分以外の残渣にも放射能が認められた。

尿、糞及び胆汁中には約 30 種の代謝物が認められたが、5%TAR を超える代謝物は認められなかった。尿及び胆汁中の代謝物の多くは抱合を受けた極性代謝物で、胆汁中の代謝物の多くはグルクロン酸抱合体がであると考えられた。肝臓中には、数種の代謝物のみ認められた。(参照 2、4)

表 10 尿、糞、胆汁及び肝臓の各画分の放射能及び代謝物の概要

標識化合物	試料	画分	放射能 (%TRR)	ピリダベン (%TAR)	代謝物 (%TAR)
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	尿	メタノール画分	88.0~102	n.d.	Aa+Ab(1.45~6.03)、V(≤0.3)
		抽出残渣	6.74~26.0		
	糞	メタノール画分	59.6~95.2	18.8~24.4	F(1.22~1.39)、G(0.03~0.56)、H(0.58~0.72)、Aa+Ab(≤0.2)
		抽出残渣	6.74~26.0		
	胆汁	メタノール画分	88.5~94.6	n.d.	F(0.15)
	肝臓	メタノール画分	64.9~79.3	n.d.	V(0.70~2.29)、W(<0.1)
抽出残渣		22.4~28.5			
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	尿	メタノール画分	87.5~96.7	n.d.	S(0.97~1.64)
		抽出残渣	3.44~23.1		
	糞	メタノール画分	52.6~97.2	10.8~20.8	F(1.80~1.96)、H(0.38~1.01)、G(<0.90)
		抽出残渣	3.44~23.1		
	胆汁	メタノール画分	84.8~100	n.d.	F(0.08~0.11)
	肝臓	メタノール画分	48.5~56.4	0.08	-
抽出残渣		48.9~52.0			

注：各投与群の雌雄の結果をまとめて記載した
 -：同定代謝物なし

[1. (4)①及び②]より、ピリダベンのラット体内における主要な代謝反応は、①ピリダジノン環及びフェニル基の *tert*-ブチル基の酸化、②スルフィド結合の開裂、③抱合反応であると考えられた。

(5) ラット<参考データ>

① 血中濃度推移

SD ラット (雌雄各 2 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。(参照 9)

表 11 薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	
群	単回			
投与量	5 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
C _{max} (ng/mL)	130	130	90	100
T _{max} (hr)	8	10	10	10
T _{1/2} (hr)*	6.8	10	17.6	14.5

* : C_{max} から投与 24 時間後までの半減期

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 120 時間後まで経時的に血液及び組織が採取され、体内分布試験が実施された。

投与 120 時間後の放射能濃度の最高値は [phe-¹⁴C] ピリダベンを投与した脂肪の 0.16 µg/g (0.3%TAR) で、肝臓、腎臓、脳、生殖器、全血及び血漿はいずれも 0.05 µg/g 以下であった。（参照 9）

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (5)④] で得られた投与後 48 時間の尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

親化合物は尿中に認められなかったが、糞中には 4.7~11.8%TAR 存在した。尿及び糞中には様々な代謝物が認められ、代謝物プロファイルに雌雄差はほとんど認められなかったが、尿中の代謝物プロファイルは、投与した標識体によって違いが認められた（詳細不明）。（参照 9）

④ 排泄

SD ラット（雌雄各 2 又は 3 匹）に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

投与後 120 時間で 98%TAR 以上が尿及び糞中へ排泄され、主要排泄経路は糞中であった。雌雄差は認められなかったが、[phe-¹⁴C] ピリダベンを投与した動物では尿中排泄の割合が高かった。（参照 9）

表 12 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン	
群	単回			
投与量	5 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
尿	20.2	13.9	3.3	2.9
糞	77.8	85.9	96.2	95.7
カーカス	0.9	0.5	0.2	0.2
合計	98.9	100.3	99.7	98.8

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雌雄各 2 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表 13 に示されている。(参照 9)

表 13 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	
群	単回	
投与量	5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌
尿	3.3	4.0
糞	35.9	18.5
胆汁	35.1	41.6
消化管	21.1	23.4
合計	95.4	87.5

(6) マウス

ICR マウス (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内運命試験が実施された。

血液及び血漿中放射能濃度の C_{max} は雌雄ともに投与 1 時間後で 0.04~0.19 µg/mL であった。投与 24 時間後の血液及び血漿中放射能濃度は検出限界未満であった。

主要組織における残留放射能濃度は表 14 に示されている。

血液及び組織中放射能濃度は、投与 1 時間後で C_{max} を示した。放射能の消失は速く、投与 72 時間後の組織中放射能濃度はわずかであった。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

65.0~95.7%TAR が糞中から、2.5~11.3%TAR が尿中から排泄された。(参照 2)

表 14 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g 又は mL)

標識化合物	投与量	性別	1 時間後 (T _{max} 付近)	72 時間後
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	5 mg/kg 体重	雄	胃及び内容物(51.0)、胆嚢及び胆汁(29.0)、小腸及び内容物(21.0)、大腸及び内容物(11.0)、肝臓(3.00)、膵臓(1.60)、腎臓(1.00)、脂肪(0.770)、副腎(0.600)、心臓(0.590)、唾液腺(0.210)、カーカス(0.200)、筋肉(0.190)、胸腺(0.170)、血漿(0.086)、生殖腺(0.085)、全血(0.040)、その他(n.d.)	胃及び内容物(0.140)、脂肪(0.007)、その他(n.d.)
		雌	胆嚢及び胆汁(190)、胃及び内容物(53.0)、小腸及び内容物(20.0)、大腸及び内容物(16.0)、肝臓(3.20)、子宮(1.70)、副腎(1.00)、膵臓(1.00)、腎臓(1.00)、心臓(0.920)、生殖腺(0.910)、脂肪(0.880)、肺(0.500)、唾液腺(0.390)、カーカス(0.300)、甲状腺(0.250)、胸腺(0.220)、血漿(0.160)、全血(0.140)、その他(<0.11)	小腸及び内容物(0.052)、大腸及び内容物(0.022)、肝臓(0.038)、脂肪(0.026)、子宮(0.014)、その他(<0.004)
雄		胃及び内容物(37.0)、小腸及び内容物(20.0)、大腸及び内容物(15.0)、膵臓(11.0)、肝臓(4.90)、腎臓(4.00)、胆嚢及び胆汁(3.90)、脾臓(3.10)、副腎(3.00)、心臓(1.40)、肺(1.20)、胸腺(0.810)、カーカス(0.740)、脂肪(0.700)、唾液腺(0.490)、甲状腺(0.270)、眼球(0.170)、全血(0.160)、血漿(0.140)、その他(≤0.100)	肝臓(0.028)、脂肪(0.024)、その他(<0.005)	
雌		胃及び内容物(53.0)、胆嚢及び胆汁(25.0)、大腸及び内容物(24.0)、小腸及び内容物(19.0)、子宮(3.80)、副腎(3.70)、肝臓(3.20)、生殖腺(2.00)、脾臓(2.00)、脂肪(1.70)、膵臓(1.50)、腎臓(0.900)、胸腺(0.690)、心臓(0.670)、唾液腺(0.430)、カーカス(0.390)、肺(0.270)、血漿(0.190)、全血(0.180)、その他(≤0.090)	肝臓(0.059)、小腸及び内容物(0.034)、生殖腺(0.017)、胃及び内容物(0.016)、子宮(0.013)、その他(<0.007)	

n.d. : 検出限界未満

表 15 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	
	5 mg/kg 体重			
投与量	雄	雌	雄	雌
尿	11.3	9.8	4.0	2.5
糞	71.3	65.0	95.7	82.5
ケージ洗浄液	13.0	13.2	1.4	1.8
合計	95.6	88.0	101	86.8

(7) イヌ

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に[phe-¹⁴C] ピリダベンを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内運命試験が実施された。

血液中放射能濃度の C_{max} は雌雄ともに投与 1 時間後で 0.101 µg/mL であった。血漿中放射能の C_{max} は雄で投与 1 時間後の 0.197 µg/mL、雌で投与 0.5 時間後の 0.218 µg/mL であった。

投与 168 時間後の組織中放射能濃度はほとんどの組織で 0.01% TAR 未満とわずかに検出されるのみであった。肝臓及び脂肪で 0.012~0.049 µg/g (0.04~0.11% TAR) 及び 0.007~0.064 µg/g とやや高値であった。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 16 に示されている。

主要排泄経路の糞中へ 72.0~84.7% TAR が排泄され、尿中への排泄は約 6% TAR とわずかであった。（参照 2）

表 16 投与 168 時間後の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	
投与量	1 mg/kg 体重	
性別	雄	雌
尿	6.07~6.58	6.11~6.57
糞	82.9~84.7	72.0~83.0
ケージ洗浄液	1.06~1.40	0.61~0.96
組織	0.15~0.18	0.05~0.06
合計	91.1~91.9	79.6~89.8

(8) 畜産動物（ヤギ）

ザーネン種泌乳期ヤギ（一群雌 1 匹）に[phe-¹⁴C] ピリダベン若しくは[pyr-¹⁴C] ピリダベンを 0.5 mg/日（理論上の最大飼料混入量）又は 20 mg/日（過剰量）で 5 日間カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

投与 24 時間後の血中放射能濃度は、0.5 mg/日投与群では、いずれの標識化合物においても検出限界未満であり、20 mg/日投与群では、0.001~0.004 µg/mL であった。

最終投与後の主要組織及び胆汁における残留放射能濃度は表 17 に示されている。最終投与 24 時間後の 0.5 mg/日投与群では、残留放射能はわずかであった。最終投与 5 時間後の 20 mg/日投与群では、胆汁、消化管内容物、肝臓等で残留放射能は比較的高値であった。

得られた尿、糞、乳汁及び組織中の代謝物を検索した結果、尿中には E、I、V、Y、Z 及び Aa、糞中には親化合物、E、F 及び I 並びにグルクロン酸及び硫酸抱

合体と推測された抱合体が存在した。肝臓中には親化合物、E、Fの他に抱合体が存在すると考えられた。腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁中の親化合物は0.05 µg/g未満と微量であったため、代謝物の解析は実施されなかった。

最終投与後の尿、糞、乳汁及び胆汁中排泄率は表18に示されている。

主要排泄経路は糞中であり、31.4~60.1%TARが糞中へ排泄され、尿中からの排泄は2.2~5.9%TARであった。乳汁からは、0.5 mg/日投与群では0.001 µg/mL以下(0.2~0.4%TAR)、20 mg/日投与群では0.001~0.009 µg/mL(0.05%TAR未満)の放射能が排泄された。(参照2、4、7)

表17 主要組織及び胆汁における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与量	
	0.5 mg/日	20 mg/日
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	胆汁(0.06)、腸(0.04)、その他(<0.003)	胆汁(1.73)、消化管内容物(1.64)、肝臓(0.1)、その他(<0.03)
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	胆汁(0.05)、腸(0.04)、腎周囲脂肪及び腸間膜脂肪(0.01)、その他(<0.007)	胆汁(2.89)、消化管内容物(1.47)、肝臓(0.1)、複合脂肪(0.06)、腎臓(0.03)、その他(<0.01)

注) 0.5 mg/日投与群は最終投与24時間後、20 mg/日投与群は最終投与5時間後の値

表18 最終投与後の尿、糞、乳汁及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	
	0.5 mg/日	20 mg/日	0.5 mg/日	20 mg/日
尿	5.9	2.6	3.1	2.2
糞	56.7	31.4	60.1	45.9
乳汁	0.2	<0.05	0.4	<0.05
胆汁	0.1	0.1	<0.05	0.1
消化管内容物	4.4	11.5	7.4	11.7
ケージ洗浄液	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
組織	0.1	0.1	0.4	0.2
合計	67.4	45.7	71.4	60.1

注) 尿、糞及び胆汁は最終投与後5時間の累積値、それ以外は最終投与5時間後の数値

(9) 畜産動物 (ニワトリ)

Stirling Ranger 種産卵期ニワトリ (一群雌10匹) に[phe-¹⁴C] ピリダベン若しくは[pyr-¹⁴C] ピリダベンを0.0125 mg/日(理論上の最大飼料混入量)又は1.0 mg/日(過剰量)で8日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

卵中放射能濃度は0.0125 mg/日投与群で反復投与7日後に最大値の0.0002

µg/g、1.0 mg/日投与群で反復投与 8 日後に最大値の 0.019 µg/g を示した。

0.0125 mg/日投与群の最終投与 24 時間後の組織中放射能濃度は、消化管で約 0.025 µg/g、消化管以外では 0.0002 µg/g 以下で極めて微量であった。1.0 mg/日投与群の最終投与 5 時間後では、消化管の 3.32~5.89 µg/g に次いで肝臓が 0.089~0.119 µg/g と高く、それ以外の組織は 0.060 µg/g 未満であった。

得られた排泄物、組織（肝臓、皮膚、脂肪及び筋肉）並びに卵中の代謝物を検索した結果、排泄物中には E、F、I、Y、Aa 及び Ab、肝臓中には E 及び F が認められた他、抱合体の存在が考えられた。筋肉、脂肪及び皮膚には親化合物、E 及び F が微量、卵中では放射能濃度が低く代謝物の解析は実施されなかった。

8 日間反復投与後の排泄率及び卵中放射能は表 19 に示されている。卵中の残留放射能濃度は 0.1% TAR 以下であった。（参照 2、4、6）

表 19 8 日間反復投与後の排泄率及び卵中放射能 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	
	0.0125 mg/日	1.0 mg/日	0.0125 mg/日	1.0 mg/日
投与量	0.0125 mg/日	1.0 mg/日	0.0125 mg/日	1.0 mg/日
排泄物	77.7	69.4	87.4	61.5
卵	0.1	<0.05	<0.05	<0.05
ケージ洗浄液	3.9	5.2	6.7	3.2
組織	8.9	33.5	7.0	19.2
合計	90.5	108	101	83.9

注) 0.0125 mg/日投与群は最終投与 24 時間後、1.0 mg/日投与群は最終投与 5 時間後の値

(10) 代謝物 Ac (ラット)

SD ラット（一群雄 2 又は 3 匹）に [phe-¹⁴C] Ac 又は [pyr-¹⁴C] Ac を低用量で単回経口投与し、体内運命試験が実施された。

各投与群における薬物動態学的パラメータは表 20 に示されている。

血中からの放射能の消失は、[pyr-¹⁴C] Ac 投与群でやや緩慢であった。

投与後 48 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中の放射能分布及び代謝物は表 21 に示されている。

Ac は糞中に 1.3~2.0% TAR、尿中に 0.1% TAR 未満とわずかであり、速やかに代謝されると考えられた。また、有機分画中の極性代謝物 (TLC 原点部) の放射能は 15.3~16.3% TAR であった。他に未同定代謝物が多数認められた。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 22 に示されている。

投与後 48 時間で 90% TAR 以上が排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。主要組織における残留放射能濃度 (代謝物 Ac) は [phe-¹⁴C] Ac で 0.04 µg/g (白色脂肪) 以下、[pyr-¹⁴C] Ac では 0.07 µg/g (白色脂肪) 以下であつた。（参照 2）

表 20 薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] Ac	[pyr- ¹⁴ C] Ac
投与量	3 mg/kg 体重	
T _{max} (時間)	10	3
C _{max} (µg/mL)*	0.174	0.202
T _{1/2} (時間)	7.1	9.2

* : Ac 換算

表 21 投与後 48 時間の尿及び糞中の放射能分布及び代謝物 (%TAR)

画分及び化合物	[phe- ¹⁴ C] Ac		[pyr- ¹⁴ C] Ac	
	3 mg/kg 体重			
	尿	糞	尿	糞
有機画分	46.8	49.0	41.5	50.5
Ac	<0.1	1.3	<0.1	2.0
原点部	80.1	34.2	79.5	31.3
その他	19.9	38.5	20.5	41.4
水溶性画分	53.2	4.0	58.5	4.2
抽出残渣	-	47.0	-	45.3
合計	100	100	100	100

表 22 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] Ac	[pyr- ¹⁴ C] Ac
投与量	3 mg/kg 体重	
尿	2.2	2.3
糞	97.6	90.3
ケージ洗浄液	0.2	<0.1
屍体	0.5	0.2
合計	101	92.8

2. 植物体内運命試験

(1) かんきつ

開花後 (1 回目処理) 及び収穫前 (2 回目処理) のオレンジ (品種 : ハムリンオレンジ及びバレンシアオレンジ) に、水和剤に調製した [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを、572 g ai/ha (通常処理区) 又は 4,764 g ai/ha (高処理区) の用量で個々の果実表面に散布し、収穫した果実を試料として、植物体

内運命試験が実施された。散布処理の間隔は、ハムリンオレンジ及びバレンシアオレンジで76及び234日であった。

果実中の総残留放射能は処理後7日までに急速に減少した。

通常処理区における2回目処理7日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表23に示されている。

通常処理区では1回目処理直後の残留放射能のほとんどが表面洗液に分布し、果肉中の放射能濃度は0.002 mg/kg以下であった。2回目処理直前までに果実中の残留放射能濃度は0.01 mg/kg未滿まで速やかに消失した。

ハムリンオレンジ及びバレンシアオレンジともに残留放射能の大部分が果皮表面に存在し、表面洗液中にはピリダベンが最も多く、他に代謝物G、J、O、V、G、W、Aa及びTが認められたが、5%TRR以上の代謝物は認められなかった。ピリダベンの分解は、光分解、酸化及び加水分解により進むと考えられた。(参照2、4、7)

表23 各試料中の総残留放射能及び代謝物

品種	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ピリダベン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
ハムリンオレンジ	表面洗液	0.492	18.0	J及びT(4.0)、Aa(3.0)、O及びV+G(2.0)、W(1.0)
	果皮	0.014		
	果皮残渣	0.010		
	果肉	0.002		
バレンシアオレンジ	表面洗液	0.036	18.0	G及びV+G(4.0)、J(2.0)、Aa(1.0)、O及びT(<1.0)
	果皮	0.003		
	果皮残渣	0.009		
	果肉	<0.001		

注)両標識体の平均値で示す

(2) りんご

りんご(品種:Cox Orange及びRoter Berlepsch)に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリダベンを散布、若しくは果実に、[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを塗布処理し、収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理方法及び試料採取時期は表24に、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表25に示されている。

通常濃度区では果実中の総残留放射能濃度は0.14 mg/kgで80.4%TRRが果皮に存在し、40倍濃度区での果実中総残留放射能濃度は5.31~5.41 mg/kgで94%TRR以上が果皮に存在したことから、放射能の果皮から果肉への移行は少

ないと考えられた。果皮及び果肉を均一化し代謝物が検索されたが、いずれの処理量においてもピリダベンが主要残留物で 20.0～51.3%TRR 存在した他、多くの代謝物が認められたが最大で 5.1%TRR であった。ピリダベンの分解は、光分解、酸化及び加水分解により進むと考えられた。(参照 2、4、7)

表 24 処理方法及び試料採取時期

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン
処理区	通常濃度	40 倍濃度	40 倍濃度
処理量 (g ai/ha)	300 g ai/ha	1 mg ai/個	1 mg ai/個
処理方法	散布	塗布	塗布
処理回数	3	1	1
処理間隔 (日)	28 及び 34	-	-
試料採取 (処理後日数)	25	40	40

表 25 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理量	標識化合物	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ピリダベン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
300 g ai/ha	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	果皮	0.111	20.0	V(5.1)、J+W(2.9)、O(2.0)、L(1.4)
		果肉	0.027		
1 mg ai/個	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	果皮	5.08	48.8	X(2.3)、J*(2.0)、O、V 及び L(0.9)、Ac(0.8)
		果肉	0.231		
	[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン	果皮	5.10	51.3	J(2.1)、Q(1.6)、O(1.2)、L(0.8)
		果肉	0.314		

* : W を含む

(3) トマト

第一果房完熟期のトマト (品種 : 福寿二号) の果実及び主茎を除く茎葉に乳剤に調製した [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 268 又は 280 g ai/ha (いずれも通常処理量) で塗布し、収穫した果実及び茎葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 26 に示されている。

総残留放射能の 60.4～84.7%TRR が果実及び茎葉表面に存在し、大部分がピリダベンであった。代謝物 C、F、J、O 及び Ac が認められたが、代謝物の合計は最大で 1.0%TRR であった。トマトにおける代謝反応は、酸化的及び光分解的に進むと考えられた。(参照 2)

表 26 各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	処理後日数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	試料内分布	総残留放射能 (%TRR)	ピリダベン (%TRR)	代謝物(%TRR)
果実	1	0.086	表面洗液	84.7	83.9	C(0.2)、その他(0.5)
			有機抽出画分	14.4	14.3	C(0.1)、その他(0.1)
	7	0.082	表面洗液	75.3	74.0	C(0.4)、Ac(0.1)、その他(0.8)
			有機抽出画分	20.5	19.4	J及びAc(0.2)、その他(0.7)
	14	0.112	表面洗液	71.4	69.8	C及びAc(0.3)、J(0.2)、その他(0.8)
			有機抽出画分	22.2	21.9	その他(0.3)
茎葉	14	6.299	表面洗液	60.4	59.0	C(0.5)、Ac(0.3)、J及びO(0.1)、その他(0.4)
			有機抽出画分	24.8	22.2	C(0.6)、J(0.3)、F(0.1)、その他(1.5)

植物における主な代謝過程は、光分解も含めて、スルフィドの酸化、アルキル(側)鎖の酸化、脱塩素から転位反応した中間代謝物のチオール基の酸化あるいはジスルフィド形成及び加水分解と推定された。

(4) 夏だいたい<参考データ>

播種約6ヵ月後の夏だいたい(品種:不明)の水耕液中に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリダベン若しくは[pyr-¹⁴C]ピリダベンを、遮光下で最終濃度1ppmで添加(水耕液処理群)、若しくは夏だいたいを植えた土壌表面に0.1mg ai/ポットで処理(土壌処理群)、又は夏だいたいの葉に0.03mg ai/葉で塗布(葉処理群)し、地上部及び根部の植物体並びに葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水耕液処理群では処理1~7日後の残留放射能は、根部で43.1~63.1%TAR、地上部で0.05%TAR以下であった。

土壌処理群では処理15~28日後の残留放射能は、根部で0.1~0.5%TAR、地上部で0.3%TAR以下であった。

葉処理群では処理30日後の残留放射能は処理葉で69.3~75.7%TARで葉から他部位への移行は約0.5~0.7%TARとわずかであった。

したがって、ピリダベン及びその代謝物の植物体への移行はわずかであると考えられた。(参照2)

(5) 温州みかん<参考データ>

鉢植えの温州みかん(品種:宮川早生)の果実表面に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリダベン若しくは[pyr-¹⁴C]ピリダベンを0.01 mg ai/個(通常処理量)の用量で塗布(表面処理群)又は100 ppm乳剤を木全体に塗布(全体処理群)若しくは茎葉部に塗布(茎葉部処理群)し、収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

表面処理群では、処理7、14及び29日後に放射能の75.0~94.1%TARが果皮に存在し、果肉への移行は0.2%TAR以下であった。

全体処理群では、処理7、14及び28日後に処理直後の果実中放射能の44.0~58.4%が果皮に存在し、果肉への移行は処理直後の果実中放射能の0.3%以下であった。

茎葉部処理群では、果実(果皮及び果肉)中の放射能濃度は0.4~6.7 µg/kgと微量であり、茎葉から果肉への移行は非常に少ないと考えられた。

全体処理群の処理14及び28日後の果実表面洗液中にピリダベンが5.0~15.3%TAR、代謝物Acが0.6~1.8%TAR認められたほか、20種以上の代謝物が存在し、代謝物(未同定)は最大で2.1%TAR存在したが、ほとんどの代謝物は0.5%TARと微量であった。

果皮中には処理28日後にピリダベンが8.2~36.8%TAR、代謝物Acが0.8~1.9%TAR認められた。(参照2)

(6) りんご<参考データ>

りんご(品種:姫国光)の表面に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを7.5~30 µg ai/個(通常処理量)塗布し、塗布28日後まで経時的に収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

塗布7~28日後までの各試料中の残留放射能及び代謝物は表27に示されている。

放射能の大部分は果皮に存在し、果肉に移行した放射能はわずかであった。主要な成分はピリダベンで、他にAc及びAdがわずかに認められた。(参照2)

表27 各試料中の残留放射能及び代謝物(%TAR)

標識化合物	試料	残留放射能	試料内分布	残留放射能	ピリダベン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	果皮	42.3~60.4	表面洗液	19.9~38.7	2.4~9.9	Ac(0.3~2.8)、Ac及びAdの複合体(1.1~1.6)
			有機画分	5.5~6.5	0.6~1.2	Ac(0.1~0.2)、Ac及びAdの複合体(0.3~0.4)