

## 1. 動物体内運命試験

フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドを用いたラット体内における代謝試験

(代謝資料 No.1)

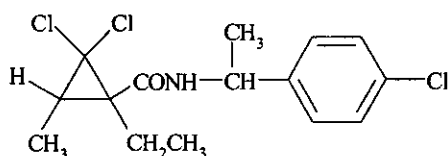
試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社

結城中央研究所 環境科学研究部

報告年月日：1995年7月27日[GLP 対応]

供試標識化合物：フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミド [I]

構造式；



：標識位置

化学名；(1R,3S)-2,2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパノイルカルボキサミド

比放射能；6.73 MBq/mg

放射化学的純度； %以上

供試動物：SD 系雌雄ラット 約7～8週令 体重約200g

試験方法：

試験の概要；

低用量は1mg/kg、高用量は20mg/kgとし、低用量を単回経口投与（試験群1、2、7及び8）、反復経口投与（試験群5及び6）又は単回十二指腸内投与（試験群9）、又は高用量を単回経口投与（試験群3及び4）した。各試験群の動物数及び検査項目を表1に示す。

表1、試験の概要

投与	試験群	動物数	検査項目
1mg/kg 単回経口	1	雄5匹	血漿中濃度の経時変化及び薬物動態パラメーター 呼吸（試験群1）、糞及び尿への排泄
	2	雌5匹	
20mg/kg 単回経口	3	雄5匹	試験終了時（投与72時間後）の臓器・組織中濃度 糞中、尿中及び肝臓中（試験群1、72時間後）の代謝物
	4	雌5匹	
1mg/kg 反復経口 <sup>1)</sup>	5	雄5匹	
	6	雌4匹	
1mg/kg 単回経口	7	雄15匹 (各採取時に5匹)	臓器・組織中濃度の経時変化 肝臓中、腎臓中及び血漿中の代謝物
1mg/kg 単回経口	8	雄5匹	オートラジオグラフィ
1mg/kg 単回十二指腸内	9	雄4匹	吸収率 胆汁、糞及び尿への排泄 試験終了時（投与72時間後）の臓器・組織中濃度 胆汁中、糞中及び尿中の代謝物

<sup>1)</sup> 非標識化合物を1日1回14日間投与後、標識化合物を15日目に1回投与

投与；

以下のとおり濃度約0.2mg/mL又は4mg/mLの投与薬液を調製し、各動物に1mLを投与した。

試験群 1、2、5、6 及び 7； 標識化合物と非標識化合物の混合物（比放射能 2.6MBq/mg）をコーン油に溶解して濃度を 0.2mg/mL とした。

試験群 3 及び 4； 標識化合物と非標識化合物の混合物（比放射能 0.13MBq/mg）をコーン油に溶解して濃度を 4mg/mL とした。

試験群 8 及び 9； 標識化合物をコーン油に溶解して濃度を 0.2mg/mL とした。

反復経口投与（試験群 5 及び 6）は、非標識化合物を 1 日 1 回 14 日間投与後、15 日目に上記投与薬液を 1 回投与した。単回十二指腸内投与（試験群 9）は、胆管カニューレション処置を行った動物に胆管導入チューブから投与した。

試料の採取及び調製；

表 2 のとおり試料採取した。糞は、凍結乾燥後、粉碎して均質化した。腎脂肪は、組織溶解剤を加え 50°C で約 5 日間溶解させた。動物残体（カーカス）は磨砕した後、皮膚は細切した後、それぞれ凍結乾燥した。血漿を除く他の臓器・組織は直接凍結乾燥した後に粉碎した。

表 2、試料採取

投与	試験群	採取時期（投与後時間）
1mg/kg 単回経口	1	血漿 <sup>1)</sup> ：5、10、20 及び 40 分、1、1.5、2、3、4、6、8、24、 32、48、56 及び 72 時間後
	2	
20mg/kg 単回経口	3	呼気（試験群 1 のみ）：8、24、48 及び 72 時間後 糞：24、48 及び 72 時間後
	4	
1mg/kg 反復経口	5	尿：4、8、24、32、48 及び 72 時間後 臓器・組織 <sup>2)</sup> ：72 時間後
	6	
1mg/kg 単回経口	7	糞、尿及び臓器・組織 <sup>2)</sup> ：8、24 及び 48 時間後
1mg/kg 単回経口	8	3、8、24 及び 72 時間後に各 1 匹を屠殺し、オートラジオグラムを作成
1mg/kg 単回十二 指腸内	9	胆汁及び尿：2、4、6、8、12、18、24、30、36、42、48、 60 及び 72 時間後 糞：24、48 及び 72 時間後 臓器・組織 <sup>3)</sup> ：72 時間後

<sup>1)</sup> 血漿は尾静脈血液を遠沈して採取した。

<sup>2)</sup> 赤血球、血漿、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣、子宮、筋肉、骨、心臓、肺、脳、皮膚、腎脂肪、胃・腸管、カーカス

<sup>3)</sup> 皮膚、胃・腸管、動物体（皮膚及び胃・腸管を除く）

#### 放射エネルギーの測定；

尿及び血漿などの液体試料は液体シンチレーションカクテルを加え直接液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。脂肪の溶解液は、酢酸を加えた後、他の液体試料と同様に LSC で測定した。糞及び臓器・組織などの固体試料はオキシダイザーで燃焼して、発生した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を吸収剤に捕集して LSC で測定した。

#### 代謝物の分析；

##### 放射能の抽出及び分画；

糞； 投与 72 時間後までの糞試料を 80%アセトニトリルで 3 回磨砕抽出した（一次抽出）。抽出液を濃縮後、蒸留水を加えてジクロロメタンで分配し、有機溶媒可溶性画分と水溶性画分に分離した。一次抽出後の残渣は 80%アセトニトリル（180℃）で 2 回抽出した（二次抽出）。抽出液を濃縮後、蒸留水及び n-ブタノールを加えて有機溶媒可溶性画分と水溶性画分に分離した。二次抽出後の残渣は 6N 硫酸を加えて加熱還流した（三次抽出）。抽出液にジクロロメタンを加えて有機溶媒可溶性画分と水溶性画分に分離し、得られた水溶性画分は 6N 水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性とし、同様に分配した。

胆汁； 投与 72 時間後までの胆汁試料にアセトニトリルを加えて振とう後、遠心分離して有機溶媒可溶性画分と不溶物に分離した。

尿； 投与 72 時間後までの尿試料に酢酸を加えて pH を約 7 とした後、n-ブタノールを加えて分配し、有機溶媒可溶性画分と水溶性画分に分離した。

肝臓及び腎臓； 投与 8、24、48 及び 72 時間後の肝臓試料、8 時間後の腎臓試料をそれぞれ 80%アセトニトリルで 4 回抽出した。抽出液を濃縮後、蒸留水を加えて酢酸で pH2~3 とし、ジクロロメタンで分配して有機溶媒可溶性画分と水溶性画分に分離した。

血漿； 投与 8、24 及び 48 時間後の血漿試料にアセトニトリルを加えて振とう後、遠心分離して有機溶媒可溶性画分と不溶物に分離した。

##### 代謝物の構造解析；

糞一次抽出物の有機溶媒可溶性画分及び水溶性画分、尿及び胆汁の有機溶媒可溶性画分について、各種クロマトグラフィーにより代謝物を分離精製し、<sup>1</sup>H-NMR 及び GC/MS 又は LC/MS により構造を解析した。抱合体と推定される代謝物や画分については、酵素（β-グルクロニダーゼ及びサルファターゼ）、酸又はアルカリを用いて加水分解し、アグリコン及び抱合基について検討した。

##### 代謝物の定量；

各試料の有機溶媒可溶性画分（糞三次抽出物は除く）を TLC 分析し、低極性成分（非抱合体）を分離定量した。高極性成分（抱合体等）は TLC 又は HPLC による分離が不十分であったため、アグリコンを TLC で定量した；糞一次抽出物、胆汁、肝臓及び腎臓試料については、各試料の有機溶媒可溶性画分を TLC に供して原点付近のバンドをかき取り、メタノール/水（50/50）で抽出した後、この抽出物に対応する水溶性画分と合わせて酸又は酵素分解し、ジ

クロロメタンに転溶後、TLCによりアグリコンを定量した。糞二次抽出物及び尿については、各試料の有機溶媒可溶性画分を直接酸分解した後に TLC 分析し、酸処理後の定量値から前述の低極性成分の定量値を差し引いて、高極性成分を定量した。

一部の試料については、二次元 TLC により親化合物[I]、フェノール体[II]及びアルコール体[III]の各ジアステレオマーAとBの比率を調べた。また、フェノール体[II]、アルコール体[III]及びジオール体[IV]について、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の生成が確認又は推定されたので、酸及びβ-グルクロニダーゼ処理により両抱合体の生成比率を調べた。

結果：

#### ①吸収及び排泄

血漿中濃度及び薬物動態パラメーター（表3及び4、図1）；

経口投与後に血漿中の放射能を経時的に測定して相対濃度及び換算濃度<sup>1)</sup>を求め（表4）、血漿中濃度曲線から薬物動態パラメーターを求めた（表3）。投与放射能の吸収は速やかに開始された（Lag time：0～10.21分）。血漿中の相対濃度は数時間で最大となり（T<sub>max</sub>：2.99～8.68時間）、その濃度は等量分布（P=1）よりずっと低かった（P<sub>max</sub>：0.063～0.32）。放射能は体内の広い範囲に分布した（V<sub>ss</sub>：1.83～11.77mL/g）。平均滞留時間は比較的短く（MRT：14.10～18.97時間）、消失半減期（T<sub>1/2</sub>）はα相（分布相）で3.96～6.58時間、β相（消失相）で30.11～74.49時間であったことから、放射能は体循環コンパートメントへ速やかに分布した後、短時間で体外へ排泄されることが示された。パラメーター値には雌雄間及び投与方法の違いによる変動が認められたが、放射能が吸収された後、排泄へ至るまでの基本的な動態において顕著な違いを生ずるものではなかった。

$$1) \text{ 相対濃度} = \frac{\text{血漿の単位重量 (g) あたりの放射能}}{\text{動物の単位重量 (g) あたりの投与放射能}}$$

$$\text{換算濃度} (\mu\text{g/g}) = \text{相対濃度} \times \text{投与量} (\text{mg/kg})$$

表 3、経口投与後の血漿における薬物動態パラメーター

	1mg/kg 単回経口		20mg/kg 単回経口		1mg/kg 反復経口	
	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	試験群 6
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
AUC-exp. [時間]	7.72	1.71	7.36	1.35	6.28	1.71
AUC-fit. [時間]	8.32	1.81	8.08	1.46	6.83	1.97
T <sub>1/2</sub> (α) [時間]	4.02	6.58	3.96	6.39	5.70	5.35
T <sub>1/2</sub> (β) [時間]	57.23	54.22	30.11	74.49	57.49	49.37
Lag time [分]	2.88	0.00	6.51	0.00	10.21	1.41
CL [mL/分]	0.45	1.94	0.46	2.46	0.52	1.85
MRT [時間]	14.10	14.98	18.97	15.87	17.95	16.58
V-ss [mL/g]	1.83	8.75	2.58	11.77	2.86	9.68
P-max	0.30	0.086	0.32	0.063	0.26	0.097
T-max [時間]	5.68	4.23	5.71	5.29	8.68	2.99

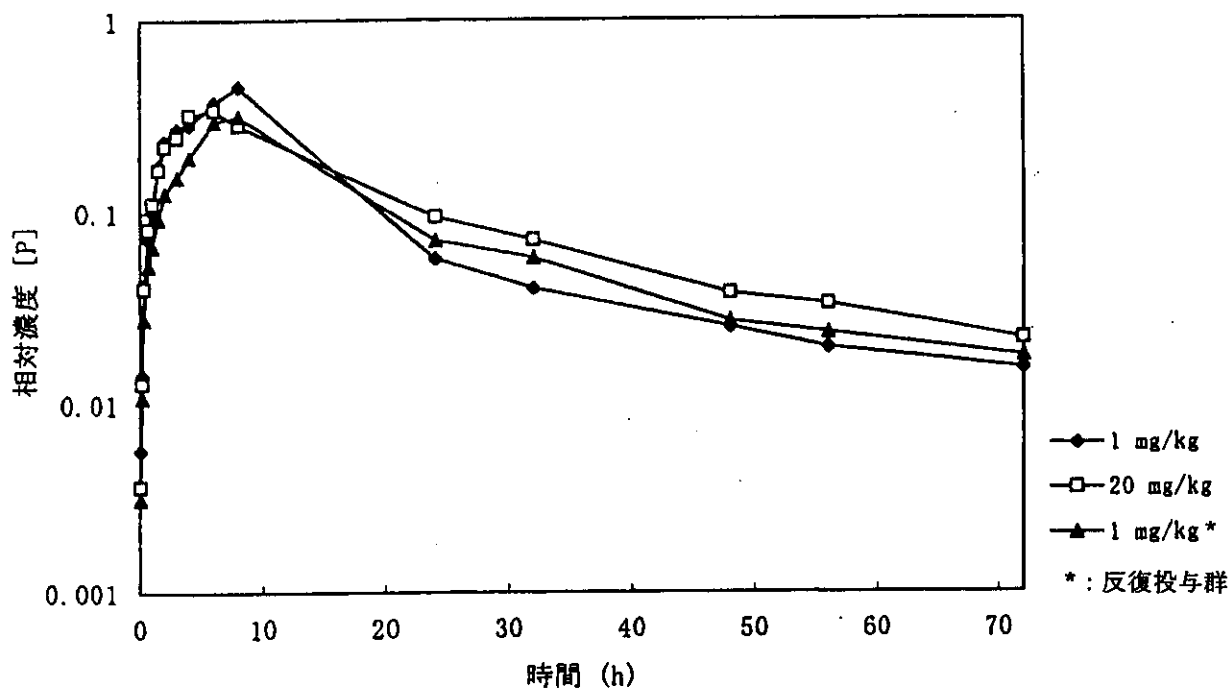
---

AUC-exp. [時間]	: 血中薬物濃度曲線下面積 (実験値)
AUC-fit. [時間]	: 血中薬物濃度曲線下面積 (無限時間値)
T <sub>1/2</sub> (α) [時間]	: α相消失半減期
T <sub>1/2</sub> (β) [時間]	: β相消失半減期
Lag time [分]	: 遅延時間
CL [mL/分]	: 全身クリアランス
MRT [時間]	: 平均滞留時間
V-ss [mL/g]	: 定常状態における分布容積
P-max	: 最高血中薬物濃度
T-max [時間]	: 最高血中薬物濃度到達時間

---

図1、経口投与後の血漿中の相対濃度の経時変化

(a) 雄 (試験群 1、3 及び 5)



(b) 雌 (試験群 2、4 及び 6)

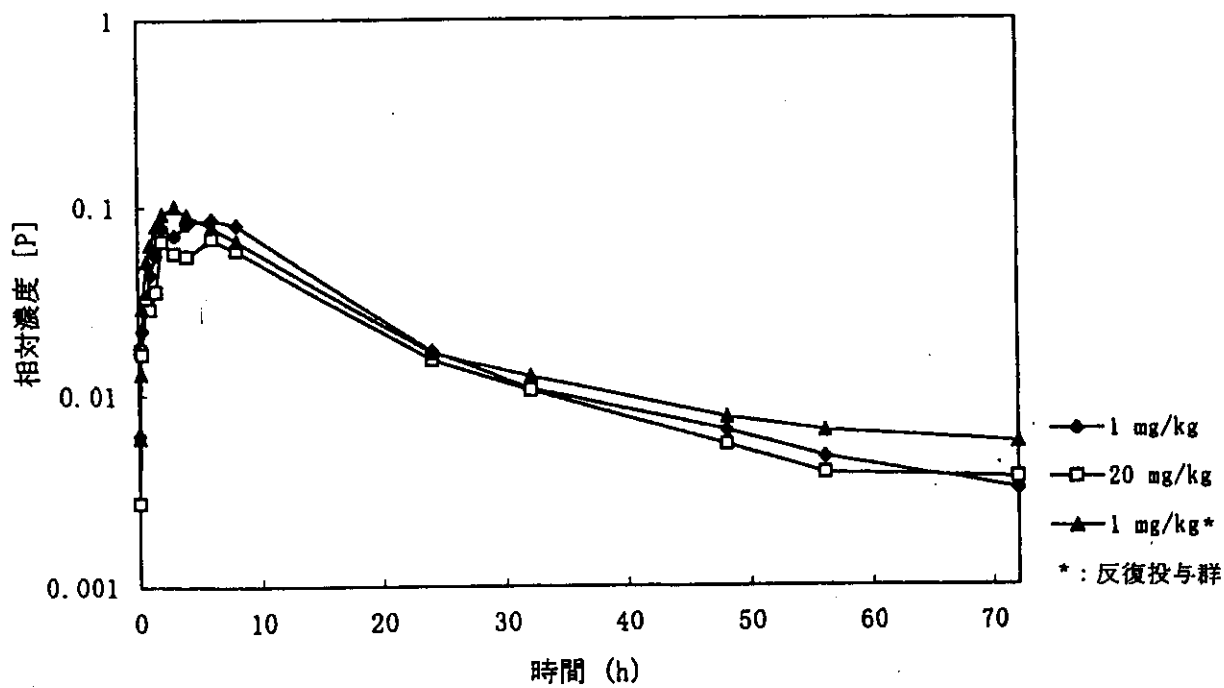


表 4、経口投与後の血漿中濃度（相対濃度及び換算濃度）の経時変化

1mg/kg 投与群：相対濃度 = 換算濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

20mg/kg 投与群の上段：相対濃度、下段：換算濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与後 時間	1 mg/kg 単回経口		20 mg/kg 単回経口		1 mg/kg 反復経口	
	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	試験群 6
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.083	0.00571	0.00616	0.00368 (0.07349)	0.00274 (0.05481)	0.00316	0.00604
0.170	0.01435	0.01803	0.01286 (0.25727)	0.01722 (0.34432)	0.01085	0.01303
0.333	0.04217	0.02222	0.04025 (0.80499)	0.01640 (0.32802)	0.02781	0.02914
0.667	0.07297	0.03378	0.08238 (1.64767)	0.03083 (0.61632)	0.05359	0.05176
1.0	0.10213	0.04449	0.11236 (2.24727)	0.02861 (0.57223)	0.06755	0.06375
1.5	0.17659	0.05600	0.16844 (3.36882)	0.03567 (0.71337)	0.09274	0.07983
2.0	0.23807	0.07853	0.22196 (4.43912)	0.06577 (1.31530)	0.12622	0.09166
3.0	0.27595	0.07100	0.24832 (4.96646)	0.05709 (1.14177)	0.15320	0.10120
4.0	0.28830	0.08176	0.32430 (6.48609)	0.05461 (1.09219)	0.19567	0.09103
6.0	0.37599	0.08652	0.34292 (6.85839)	0.06765 (1.35295)	0.29911	0.07850
8.0	0.45281	0.08023	0.28596 (5.71924)	0.05830 (1.16591)	0.31901	0.06570
24.0	0.05775	0.01717	0.09473 (1.89460)	0.01535 (0.30699)	0.07158	0.01660
32.0	0.03992	0.01090	0.07171 (1.43421)	0.01062 (0.17804)	0.05801	0.01262
48.0	0.02519	0.00654	0.03802 (0.76041)	0.00549 (0.10362)	0.02705	0.00764
56.0	0.01974	0.00473	0.03315 (0.66290)	0.00389 (0.07769)	0.02363	0.00647
72.0	0.01539	0.00323	0.02194 (0.43871)	0.00367 (0.07342)	0.01782	0.00566

吸収率（表 5）；

単回十二指腸内投与群における胆汁中排泄率、尿中排泄率及び動物体（胃・腸管を除く）の放射能残留量の合計から、吸収率は約 76%と算出された。

排泄（表 5、6 及び 7、図 2 及び 3）；

経口投与群では、投与 72 時間後までに糞中には雄で投与量の約 80~93%、雌で約 68~80%、尿中には雄で投与量の約 10~11%、雌で約 14~21%が排泄され、投与放射能は主に糞中に排泄された。排泄率の比（糞：尿）は、雄で約 9：1、雌で約 8：2であった。糞及び尿のいずれにおいても、投与 48 時間後までに大部分の放射能が排泄された。また、1mg/kg 単回経口投与群の雄（試験群 1）において、投与 72 時間後までに呼気中に放射能は検出されなかった。

十二指腸内投与群では、投与 72 時間後までに胆汁中に投与量の約 71%、糞中に約 22%、尿中に約 5%が排泄され、投与放射能は主に胆汁中に排泄された。胆汁、糞及び尿のいずれにおいても、投与 24 時間後までに大部分の放射能が排泄された。

以上のようにカルプロパミド[I]の主な排泄経路は胆汁（糞）であった。放射能は胆汁とともに十二指腸に分泌された後、最終的に大部分が糞として体外へ排出された。

表 5、投与 24、48 及び 72 時間後の排泄率、並びに投与 72 時間後の動物体内における残留量（投与放射能に対する割合%、累積値）

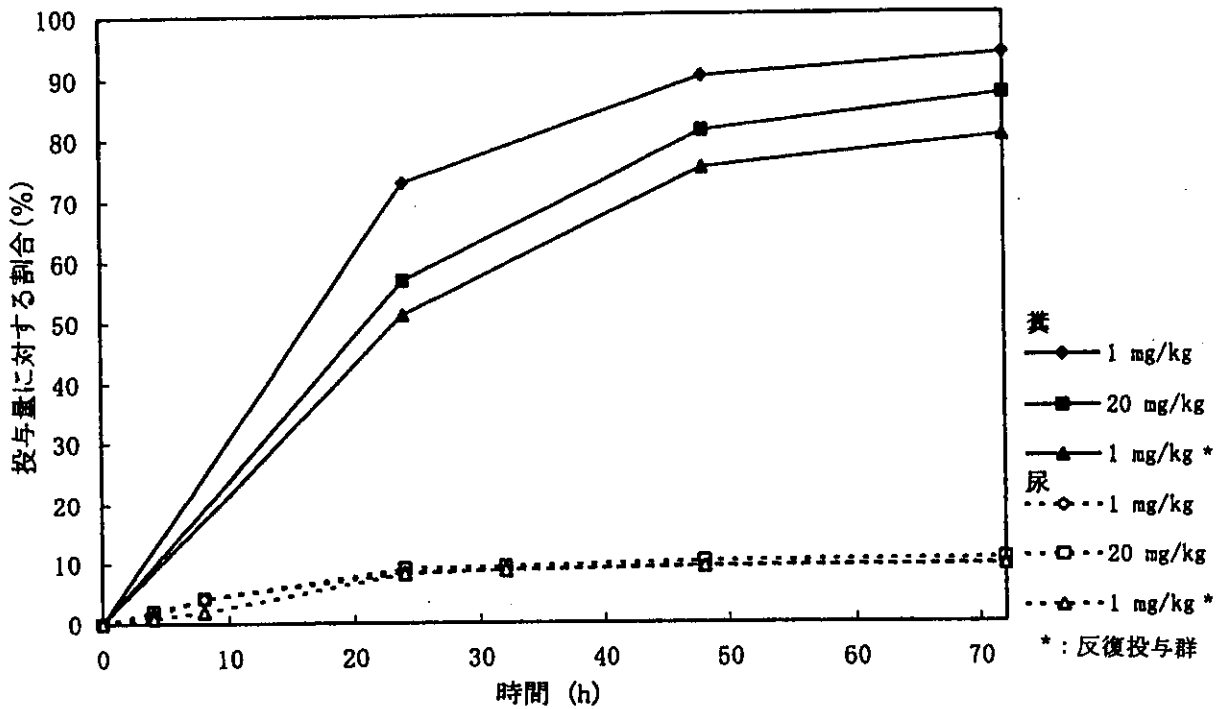
	時間	1 mg/kg 単回経口		20 mg/kg 単回経口		1 mg/kg 反復経口		1mg/kg 十二指腸内	
		試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	試験群 6	試験群 9	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	
排泄率	呼気	24	<0.01	—	—	—	—	—	
		48	<0.01	—	—	—	—	—	
		72	<0.01	—	—	—	—	—	
	胆汁	24	—	—	—	—	—	69.30	
		48	—	—	—	—	—	70.72	
		72	—	—	—	—	—	70.88	
	糞	24	72.89	40.87	56.72	24.10	51.13	33.25	19.11
		48	90.04	75.63	81.15	66.55	75.11	63.88	21.72
		72	93.45	79.93	87.02	76.29	80.17	68.14	21.76
	尿	24	8.35	14.35	8.99	9.58	8.18	17.55	4.34
		48	9.27	16.43	10.19	13.43	9.31	20.37	4.47
		72	9.53	16.91	10.56	14.31	9.61	20.83	4.51
	計	24	81.24	55.22	65.71	33.68	59.31	50.80	92.75
		48	99.31	92.06	91.34	79.98	84.42	84.25	96.91
		72	<u>102.99</u>	<u>96.84</u>	<u>97.58</u>	<u>90.60</u>	<u>89.78</u>	<u>88.97</u>	<u>97.15</u>
	残留量	胃・腸管	0.991	1.146	2.604	2.844	1.399	1.215	0.030
		動物体 <sup>1)</sup>	0.927	0.504	1.056	0.581	0.888	0.490	0.431 <sup>2)</sup>
		計	<u>1.918</u>	<u>1.650</u>	<u>3.660</u>	<u>3.425</u>	<u>2.287</u>	<u>1.705</u>	<u>0.461</u>
回収率		<u>104.90</u>	<u>98.49</u>	<u>101.23</u>	<u>94.02</u>	<u>92.07</u>	<u>90.68</u>	<u>97.61</u>	

—：採取せず。 <sup>1)</sup> 胃・腸管を除く動物体。 <sup>2)</sup> 皮膚 0.132%、胃・腸管及び皮膚を除く動物体 0.299%



図2、経口投与後の排泄率（投与放射エネルギーに対する割合%、累積値）

(a) 雄（試験群1、3及び5）



(b) 雌（試験群2、4及び6）

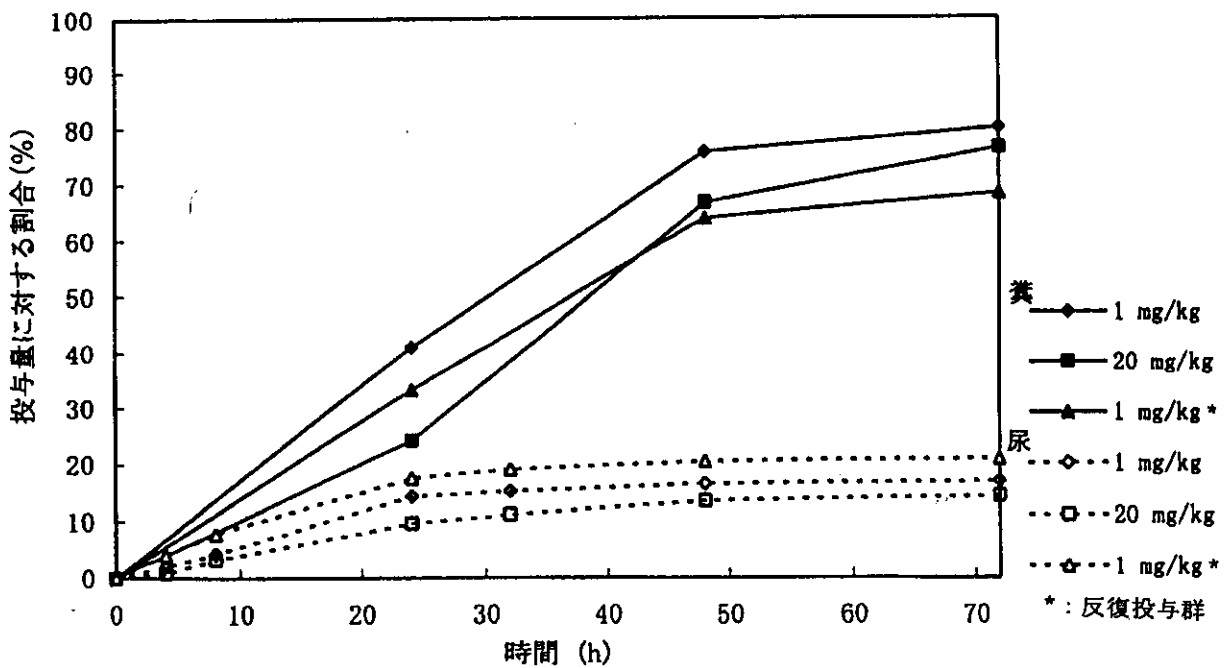


表 6、経口投与後の排泄率（投与放射エネルギーに対する割合%、累積値）

(a) 雄

投与後 時間	1mg/kg 単回経口		20mg/kg 単回経口		1mg/kg 反復経口	
	試験群 1		試験群 3		試験群 5	
	糞	尿	糞	尿	糞	尿
4	—	1.50	—	2.07	—	0.85
8	—	4.17	—	4.24	—	1.94
24	72.89	8.35	56.72	8.99	51.13	8.18
32	—	8.73	—	9.33	—	8.66
48	90.04	9.27	81.15	10.19	75.11	9.31
72	93.45	9.53	87.02	10.56	80.17	9.61

—：採取せず

(b) 雌

投与後 時間	1mg/kg 単回経口		20mg/kg 単回経口		1mg/kg 反復経口	
	試験群 2		試験群 4		試験群 6	
	糞	尿	糞	尿	糞	尿
4	—	1.89	—	0.76	—	4.04
8	—	4.29	—	3.23	—	7.76
24	40.87	14.35	24.10	9.58	33.25	17.55
32	—	15.16	—	11.16	—	18.97
48	75.63	16.43	66.55	13.43	63.88	20.37
72	79.93	16.91	76.29	14.31	68.14	20.83

—：採取せず

図 3、1mg/kg 単回十二指腸内投与後（試験群 9、雄）の排泄率（投与放射エネルギーに対する割合%、累積値）

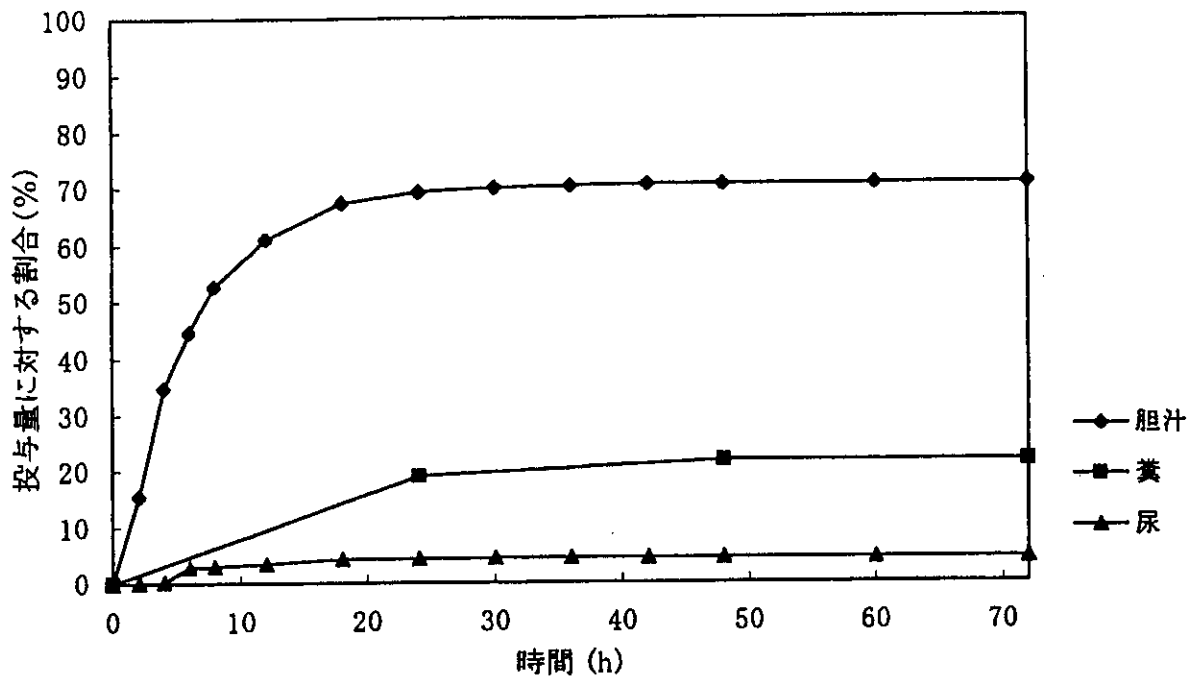


表 7、1mg/kg 単回十二指腸内投与後（試験群 9、雄）の排泄率（投与放射エネルギーに対する割合%、累積値）

投与後時間	胆汁	糞	尿
2	15.59	—	0.14
4	34.81	—	0.35
6	44.68	—	2.92
8	52.75	—	3.03
12	61.24	—	3.38
18	67.47	—	4.24
24	69.30	19.11	4.34
30	70.04	—	4.39
36	70.43	—	4.42
42	70.62	—	4.44
48	70.72	21.72	4.47
60	70.84	—	4.50
72	70.88	21.76	4.51

—：採取せず

## ②臓器・組織への分布及び残留

試験終了時の分布及び残留（表 8 及び 9）；

投与 72 時間後の動物体（胃・腸管を除く）における放射能残留量（投与放射エネルギーに対する割合）は、経口投与群で約 0.49～1.06%、十二指腸内投与群で約 0.43%と、わずかであった（表 5 及び 8）。各臓器・組織中の放射エネルギーは、肝臓で投与量の約 0.21～0.50%、筋肉で約 0.05～0.16%、皮膚で約 0.03～0.12%であり、その他の臓器・組織では 0.1%未満であった。相対濃度<sup>1)</sup>は肝臓で約 0.04～0.09 と他の臓器・組織と比較して高く、次いで赤血球、血漿、腎臓及び脂肪で 0.015 以上の数値が認められた。また、多くの臓器・組織において雄>雌の傾向が認められた。反復投与群では、単回投与群と比較すると、多くの臓器・組織において残留放射能濃度が低い傾向が認められた。高用量群における換算濃度<sup>1)</sup>は、肝臓で約 1.51 μg/g（雄）及び 0.83 μg/g（雌）であった。

$$1) \text{ 相対濃度} = \frac{\text{臓器・組織の単位重量 (g) あたりの放射能}}{\text{動物の単位重量 (g) あたりの投与放射能}}$$

$$\text{換算濃度 (}\mu\text{g/g)} = \text{相対濃度} \times \text{投与量 (mg/kg)}$$

表 8、投与 72 時間後の臓器・組織中濃度（投与放射エネルギーに対する割合）

	1 mg/kg 単回経口		20 mg/kg 単回経口		1 mg/kg 反復経口	
	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	試験群 6
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
赤血球	0.06543	0.04125	0.07508	0.02371	0.04079	0.02100
血漿	0.04912	0.00898	0.07031	0.00961	0.04994	0.02145
肝臓	0.45886	0.22391	0.38584	0.21133	0.49581	0.23904
腎臓	0.01444	0.00831	0.01779	0.00761	0.01260	0.00863
脾臓	0.00112	0.00146	0.00200	0.00318	0.00112	0.00090
精巣	0.00212	—	0.00369	—	0.00188	—
卵巣	—	0.00156	—	0.00193	—	0.00145
子宮	—	0.00027	—	0.00054	—	0.00048
筋肉	0.16230	0.09044	0.10627	0.09551	0.07971	0.05073
骨	0.00377	0.00187	0.00316	0.00213	0.00222	0.00147
心臓	0.00269	0.00204	0.00354	0.00129	0.00213	0.00114
肺	0.00561	0.00349	0.00600	0.00283	0.00441	0.00207
脳	0.00103	0.00155	0.00151	0.00176	0.00102	0.00095
皮膚	0.10472	0.05708	0.12195	0.03270	0.08596	0.04401
腎脂肪	0.03067	0.04122	0.05010	0.05263	0.09556	0.04541
カーカス	0.21232	0.14810	0.36721	0.26638	0.18439	0.14088
胃・腸管	0.99081	1.14603	2.60388	2.84367	1.39904	1.21507
動物体 <sup>1)</sup>	0.92718	0.50430	1.05638	0.58119	0.88817	0.48962

<sup>1)</sup> 胃・腸管を除く

表 9、投与 72 時間後の臓器・組織中濃度 (相対濃度及び換算濃度)

1mg/kg 投与群：相対濃度 = 換算濃度 (μg/g)

20mg/kg 投与群の上段：相対濃度、下段：換算濃度 (μg/g)

	1 mg/kg 単回経口		20 mg/kg 単回経口		1 mg/kg 反復経口	
	試験群 1	試験群 2	試験群 3	試験群 4	試験群 5	試験群 6
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
赤血球	0.02045	0.01289	0.02346 (0.46925)	0.00741 (0.14820)	0.01275	0.00656
血漿	0.01535	0.00280	0.02197 (0.43943)	0.00300 (0.06005)	0.01560	0.00670
肝臓	0.07742	0.04418	0.07551 (1.51016)	0.04159 (0.83178)	0.08905	0.04698
腎臓	0.01296	0.00828	0.01637 (0.32747)	0.00729 (0.14577)	0.01178	0.00812
脾臓	0.00499	0.00561	0.00818 (0.16367)	0.01147 (0.22932)	0.00429	0.00329
精巣	0.00206	—	0.00320 (0.06403)	—	0.00155	—
卵巣	—	0.00881	—	0.01086 (0.21727)	—	0.00519
子宮	—	0.00491	—	0.01142 (0.22844)	—	0.00704
筋肉	0.00406	0.00226	0.00266 (0.05314)	0.00239 (0.04776)	0.00199	0.00127
骨	0.00477	0.00223	0.00363 (0.07261)	0.00283 (0.05668)	0.00262	0.00181
心臓	0.00619	0.00510	0.00810 (0.16206)	0.00329 (0.06585)	0.00488	0.00260
肺	0.01011	0.00508	0.01077 (0.21546)	0.00380 (0.07596)	0.00775	0.00335
脳	0.00152	0.00198	0.00200 (0.03995)	0.00199 (0.03988)	0.00133	0.00107
皮膚	0.00502	0.00275	0.00573 (0.11453)	0.00160 (0.03203)	0.00400	0.00166
腎脂肪	0.00633	0.00825	0.01002 (0.20039)	0.01053 (0.21051)	0.01911	0.00908
カーカス	0.00398	0.00261	0.00675 (0.13491)	0.00469 (0.09378)	0.00339	0.00232
胃・腸管	0.09014	0.12844	0.28165 (5.63302)	0.30680 (6.13591)	0.14861	0.13302

経時的分布（表 10 及び 11、図 4）；

1mg/kg 単回経口投与後、投与放射能は全身に分布した。いずれの臓器・組織においても投与 8 時間後の放射能濃度が最も高く、その後、時間の経過とともに減少した。投与 8 時間後の放射能濃度(投与放射能に対する割合%)は、肝臓で約 5.17%、脂肪で約 3.81%、皮膚で約 1.38%、血漿で約 1.13%であり、他は 1%未満であった。また、投与 8 時間後の相対濃度は、肝臓で約 1.23、脂肪で約 0.76、腎臓で約 0.47、血漿で約 0.35、肺で約 0.16 であり、他の臓器・組織では 0.15 未満であった。

放射能の半減期は、 $\alpha$ 相（分布相）では血漿（6.6 時間）と他の臓器・組織（4.0～8.0 時間）はほぼ同程度であった。 $\beta$ 相（消失相）では臓器・組織によって幅があり、肝臓で 26.6 時間、脂肪で 13.5 時間、腎臓で 31.4 時間、血漿で 47.3 時間であった。いずれの臓器・組織においても経時的に減少しており、放射能の滞留又は蓄積は認められなかった。

図 4、1mg/kg 単回経口投与後（雄）の臓器・組織中濃度の経時変化

相対濃度 = 換算濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

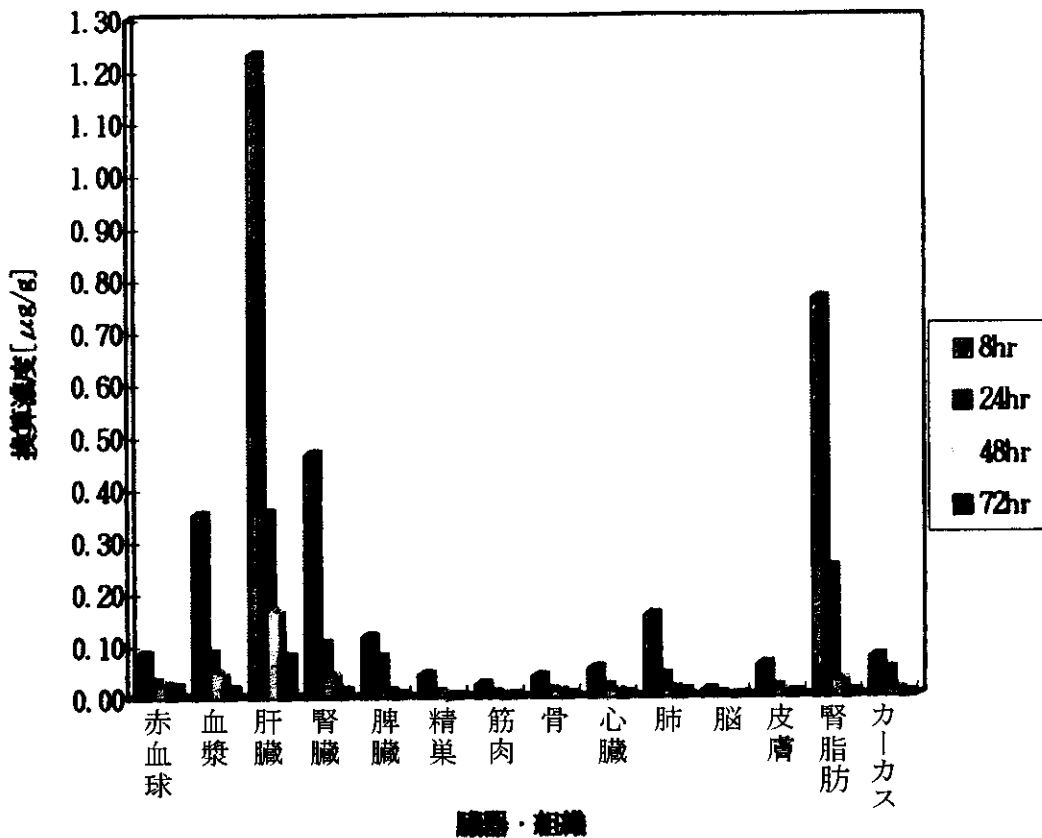


表 10、1mg/kg 単回経口投与後の臓器・組織中濃度の経時変化（投与放射エネルギーに対する割合％）

	試験群 7、雄			試験群 1、雄
	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
赤血球	0.26860	0.09515	0.07508	0.06543
血漿	1.12534	0.27188	0.15003	0.04912
肝臓	5.17246	1.91135	0.85974	0.45886
腎臓	0.50341	0.10507	0.04465	0.01444
脾臓	0.02974	0.01781	0.00228	0.00112
精巣	0.04817	0.01003	0.00471	0.00212
筋肉	0.99965	0.27812	0.12966	0.16230
骨	0.03240	0.00953	0.00807	0.00377
心臓	0.02430	0.00814	0.00463	0.00269
肺	0.11558	0.02884	0.01069	0.00561
脳	0.00983	0.00258	0.00140	0.00103
皮膚	1.38022	0.33514	0.16436	0.10472
腎脂肪	3.81386	1.23025	0.14287	0.03067
カーカス	4.19790	2.72913	0.48123	0.21232
胃・腸管	75.20952	23.53511	8.42779	0.99081

表 11、1mg/kg 単回経口投与後の臓器・組織中濃度の経時変化（相対濃度= 換算濃度(μg/g)）

	試験群 7、雄			試験群 1、雄
	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
赤血球	0.08394	0.02973	0.02346	0.02045
血漿	0.35167	0.08496	0.04688	0.01535
肝臓	1.23224	0.35304	0.16648	0.07742
腎臓	0.46805	0.10283	0.04001	0.01296
脾臓	0.11690	0.07582	0.01083	0.00499
精巣	0.04413	0.00863	0.00404	0.00206
筋肉	0.02499	0.00695	0.00324	0.00406
骨	0.03983	0.01193	0.00968	0.00477
心臓	0.05582	0.01862	0.01005	0.00619
肺	0.15790	0.04077	0.01468	0.01011
脳	0.01190	0.00320	0.00174	0.00152
皮膚	0.06173	0.01606	0.00729	0.00502
腎脂肪	0.76277	0.24605	0.02857	0.00633
カーカス	0.07597	0.04903	0.00880	0.00398
胃・腸管	9.20805	2.77950	1.02701	0.09014

全身オートラジオグラフィー（1mg/kg 単回経口投与、試験群 8、雄）；

投与 3 時間後では、胃及び腸管上位部、肝臓できわめて強い黒化が認められた。腎臓、肺、血液、背部の脂肪組織にも放射能が比較的多く分布していた。他の臓器・組織では比較的低いが、皮膚、骨髄など全身に放射能の分布が確認された。投与 8 時間後では、腸管の放射能は下位部まで移行し、胃内部にもなお放射能が認められた。放射能は投与 3 時間後と同様に全身に分布していたが、肝臓における黒化は相対的に弱まっていた。投与 24 時間後では、腸管内の放射能濃度は高いレベルを維持し、胃の幽門部にもまだ放射能が存在していた。肝臓、腎臓、血液は黒化していたがレベルは低下し、脂肪組織は僅かに認められる程度まで薄くなっていた。投与 72 時間後では、胃内部の放射能は消失し、腸管下位部（大腸）内容物、肝臓、腎臓、血液に比較的低レベルの黒化が認められた。糞からの放射能排泄はこの時点でも完了しておらず、この後短時間のうちに体外へ排出されると考えられた。皮膚やその他の組織の放射能濃度はきわめて低くなったと考えられた。

以上の結果から、投与放射能は体内に広く分布し、胃・腸管内、肝臓、腎臓、血液中に比較的多く分布した他、脂肪組織、皮膚などにも分布したが、消失し、特定の臓器・組織に蓄積する傾向は認められなかった。

### ③代謝

代謝物の構造解析；

親化合物[Ⅰ]、 [Ⅱ]、 [Ⅲ]及び [Ⅴ]が <sup>1</sup>H-NMR 及び GC/MS 又は LC/MS における標準品との比較により同定された他、 [Ⅳ]及び

[Ⅵ]の構造が推定された。また、[Ⅱ]、[Ⅲ]、[Ⅳ]の各

、[Ⅲ]、[Ⅳ]の各 の構造が推定された。[Ⅳ]の は

構造を有すると推定された。[Ⅳ]の

について知見は得られなかった。その他にマイナーな低極性成分（A-9）が認められ、アルカリ加水分解すると[Ⅲ]が検出されこと及び低極性であることから、[Ⅲ]の

と推定された。

糞、尿及び胆汁中の代謝物の定量（表 12）；

経口投与後の糞中に認められた主な成分は、親化合物[Ⅰ]及び抱合を受けていない代謝物（非抱合体）であった。親化合物[Ⅰ]は、雄で投与量の %、雌で % 検出された。非抱合体の代謝物では、[Ⅱ]が雄で投与量の %、雌で % と認められ、 [Ⅲ] が雄で %、雌で %、[Ⅴ]が雄で %、雌で % 検出された。等の代謝物では、[Ⅲ]が雄で %、雌で %、[Ⅳ]が雄で

%、雌で %、[Ⅴ]が雄で %、雌で % と認められた。

経口投与後の糞中に認められた代謝物は、 [Ⅱ]は雄で

%、雌で %、[Ⅲ] は雄で %、雌で %、[Ⅳ] は雄で %、雌で %、[Ⅴ] は雄で %、雌で %

であった。また、 体と推定される成分（A-9）が雄で %、雌で

%認められた他、構造の同定には至らなかった 5 種類の成分（A-14～18）が雄で合計

%、雌で合計 %認められた。



経口投与後の尿中に親化合物[Ⅰ]は認められなかった。尿中に非抱合体として定量された成分は少なく、主な の代謝物として[V]が雄で %、雌で %検出された。

の代謝物では、[Ⅱ]、[Ⅲ]及び[Ⅳ]が雌に比較的多く認められ ([Ⅱ]が %、[Ⅲ]が %、[Ⅳ]が %)、一方、雄ではいずれも投与量の 0.5%以下であった。尿中に認められた代謝物は、 、雄では[V]、雌では[Ⅱ]、[Ⅲ]及び[V]が主であった。

十二指腸内投与後の胆汁中に親化合物[Ⅰ]はほとんど認められなかった。主な代謝物として[Ⅱ]が投与量の %、[Ⅲ]が %検出され、その大部分は抱合体として定量された。また、[Ⅳ]、[Ⅴ]及び[Ⅵ]が投与量の %検出された他、[Ⅲ]の が %認められた。十二指腸内投与後の糞中には親化合物[Ⅰ]が投与量の %検出された他、[Ⅱ]、[Ⅲ]及び[Ⅳ]も認められ、いずれも投与量の であった。尿中には[Ⅱ]、[Ⅲ]、[Ⅳ]、[Ⅴ]及び[Ⅵ]がいずれも投与量の で認められた。

1mg/kg 単回経口投与群の雌雄（試験群 1 及び 2）について、糞及び尿に認められた成分（非抱合体と抱合体の合計）を比較した結果を下表に示す。20mg/kg 単回経口投与群及び 1mg/kg 反復経口投与群においても量的な差は多少あるものの同様の傾向が観察された。

の生成は雄の方がやや多く、

の生成は雌の方でやや多い傾向が認められたが、雌雄間で同じ代謝物が生成しており、代謝パターンに顕著な性差はないものと考えられた。

化合物	試験群 1、雄		試験群 2、雌
親化合物[Ⅰ]	11.7%	>	8.5%
フェノール体[Ⅱ]	17.5%	<	33.1%
アルコール体[Ⅲ] <sup>1)</sup>	9.3%	<	12.8%
ジオール体[Ⅳ]	5.7%	<	9.1%
カルボン酸体[Ⅴ]	12.3%	>	5.3%
フェノール・カルボン酸体[Ⅵ]	2.3%	>	0.9%

<sup>1)</sup> A-9 ([Ⅲ]の脂肪酸エステル体) も含む

投与量の約 50~79%が既知のアグリコンに帰属され、極性に関する情報が得られた成分 (A-14 ~A18) を含めると投与量の約 58~86%に相当した。同定や推定されていない放射能がなお存在したが、そのほとんどは可溶化されており、液-液分配や TLC における挙動から高極性の代謝物であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 12、72 時間後の胆汁、糞及び尿における代謝物 (投与放射能に対する割合%) \* 上段：非抱合体 (低極性成分)、下段：抱合体等 (高極性成分)

	1mg/kg 単回経口			20mg/kg 単回経口			1mg/kg 反復経口			1mg/kg 単回十二指腸内					
	試験群 1、雄		試験群 2、雌		試験群 3、雄		試験群 4、雌		試験群 5、雄		試験群 6、雌		試験群 9、雄		
	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	胆汁	
親化合物 [1]	11.7*	0.0	8.5	0.0	10.4	0.0	9.0	0.0	6.9	0.0	4.7	0.0	14.5	0.0	0.1
合計**	0.0*	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.5	0.0	0.0
	11.7	0.0	8.5	0.0	10.4	0.0	9.0	0.0	6.9	0.0	4.7	0.0	18.0	0.0	0.1
合計	93.4	9.5	79.9	16.9	87.0	10.6	76.3	14.3	80.2	9.6	68.1	20.8	21.8	4.5	70.9

\*\* 申請者が算出した。 ① 最大 5 種類の成分 (TLC スポット A-14~18) の合計で、申請者が算出した。

② 酸処理後に水層に残った放射能又は TLC 上で原点付近に留まった放射能。 ③ 糞二次抽出物の水溶性画分、糞三次抽出物、尿の水溶性画分に検出された放射能。

④ 糞の未抽出物又は胆汁の不溶物に検出された放射能。

肝臓、腎臓及び血漿中の代謝物の定量（表 13 及び 14）；

肝臓中では[V]が最も多く認められた他、排泄物中と同様の代謝物が認められ、[II]及び[III]が比較的多く認められた。腎臓及び血漿中では、肝臓と同様に[V]が主な代謝物として認められた。

表 13、肝臓及び腎臓における代謝物

\*上段：非抱合体（低極性成分）、下段：抱合体等（高極性成分）

		1mg/kg 単回経口				
		試験群 7、雄			試験群 1、雄	試験群 7、雄
		肝臓			肝臓	腎臓
		8 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後	8 時間後
臓器中の放射エネルギー (投与量に対する割合%)		5.17	1.91	0.86	0.46	0.50
各臓器中の放射エネルギーに対する割合%	親化合物[I]	0.56*	0.00	0.00	1.78	0.00
		0.00*	0.00	0.00	—	0.00
	合計**	0.56	0.00	0.00		0.00

—：分析せず。\*\* 申請者が算出した。

- 1) 最大 5 種類の成分（TLC スポット A-14～18）の合計で、申請者が算出した。
- 2) 酸処理後に水層に残った放射能又は TLC 上で原点付近に留まった放射能。

表 14、血漿における代謝物

1) 血漿中の放射エネルギーに対する割合%

	1mg/kg 単回経口		
	試験群 7、雄		
	8 時間後	24 時間後	48 時間後
血漿中の放射エネルギー (投与量に対する割合%)	1.13	0.27	0.15

(表 15) ;

前述 (代謝物の構造解析) のとおり代謝物[II]、[III]及び[IV]について

が推定されたので、糞一次抽出物、尿、胆汁及び肝臓の各画分について

を調べた。胆汁中では、いずれの代謝物についてもほとんどが

であった。

の生成量は雌でやや多

かったが、同じ代謝物が雌雄ともに認められており、顕著な差ではなかった。

表 15、 (投与放射エネルギーに対する割合%)

	1mg/kg 単回経口				1mg/kg 単回 十二指腸内	1mg/kg 単回経口
	試験群 1		試験群 2		試験群 9	試験群 7
	雄		雌		雄	雄
	糞	尿	糞	尿	胆汁	肝臓(8h)

(表 16) ;

糞一次抽出物の 画分では、親化合物[I]のジアステレオマーA と B の比率はほぼ 1:1 であり、投与前と同様であった。

胆汁の抱合体画分では、[II]の であり、[III]は のほうが多かった。

これらは排泄物中の放射能の一部にすぎないが、親化合物[I]は両ジアステレオマーとも同程度に代謝されると考えられる。しかし、

表 16、 (投与放射能量に対する割合%)

	1mg/kg 単回経口		20mg/kg 単回経口		1mg/kg 反復経口		1mg/kg 単回 十二指腸内	
	試験群 1 ; 試験群 2		試験群 3 ; 試験群 4		試験群 5 ; 試験群 6		試験群 9	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	
	糞	糞	糞	糞	糞	糞	糞	胆汁

推定代謝経路 (図 6) ;

カルプロパミド[I]は と により [II]、 [III]、 [IV]に代謝され、

[V]、 [VI]へと代謝された。[II]、 [III]、 [IV]は

を受け、[II]、 [III]、 [IV]の 、 [III]、 [IV]の が生成した。[IV]の は 構造を有すると推定された。その他に、マイナーな代謝物として[III]の 体の生成が推定された。その他に未同定代謝物が認められ、それらの多くは酸化の進んだ極性の高い代謝物と考えられた。

以上のように、カルプロパミド[I]は主に基本骨格を保ちつつ、 を受

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

け、排泄された。

生成及び

の生成は雌の方がやや多く、一部の代謝物について

が認められたが、いずれの試験群においても代謝物の種類は同様であり、代謝経路は同じと考えられた。

図 6、ラットにおける推定代謝経路

④カルプロパミド[I]のジアステレオマーA又はBを用いた代謝（予備試験の結果より）

フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドのジアステレオマーA又はBをそれぞれ1 mg/kgの割合で雄ラット（各2匹）に単回経口投与し、血漿中濃度、排泄率及び試験終了時（72時間後）の臓器・組織中の放射能濃度を測定した。また、排泄物中の代謝物の構造及び量について検討した。

投与72時間後までの血漿中の相対濃度の経時変化を図7に、血漿中濃度に基づく薬物動態パラメーターを表17に示す。ジアステレオマーA投与群では、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は $\alpha$ 相（分布相）で3.77時間、 $\beta$ 相（消失相）で10.26時間、最高濃度（P-max）は0.16、最高濃度到達時間（T-max）は6.92時間であった。一方、ジアステレオマーB投与群では、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は $\alpha$ 相で4.69時間、 $\beta$ 相で22.54時間、最高濃度（P-max）は0.78、最高濃度到達時間（T-max）は8.02時間であった。

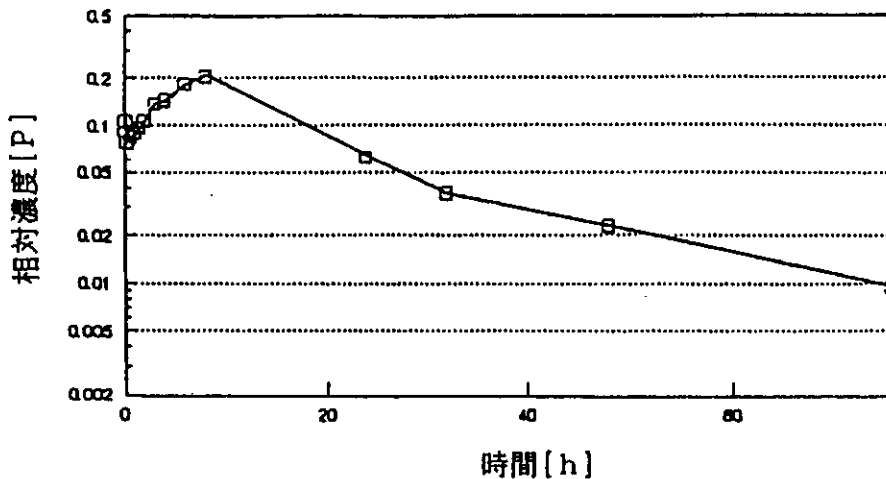
表 17、血漿における薬物動態パラメーター

	ジアステレオマーA投与群	ジアステレオマーB投与群
$T_{1/2}(\alpha)$ [時間]	3.77	4.69
$T_{1/2}(\beta)$ [時間]	10.26	22.54
P-max	0.16	0.78
T-max [時間]	6.92	8.02

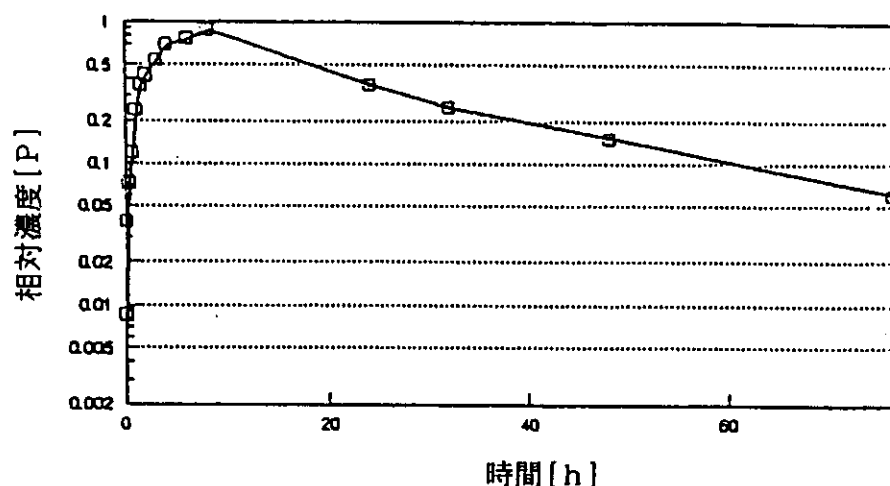
$T_{1/2}(\alpha)$ [時間]	: $\alpha$ 相消失半減期
$T_{1/2}(\beta)$ [時間]	: $\beta$ 相消失半減期
P-max	: 最高血中薬物濃度
T-max [時間]	: 最高血中薬物濃度到達時間

図 7、血漿中の相対濃度の経時変化

a) ジアステレオマーA、1mg/kg 単回経口投与



b) ジアステレオマーB、1mg/kg 単回経口投与



投与 72 時間後の糞及び尿中への排泄率は、ジアステレオマーA 投与群で投与量の約 79% (糞) 及び約 11% (尿)、ジアステレオマーB 投与群で約 78% (糞) 及び約 12% (尿) であり、両投与群で同様の結果であった。

投与 72 時間後の臓器・組織中の相対濃度 (表 18) はいずれの投与群においても肝臓で最も高く、ジアステレオマーA 投与群で約 0.09、ジアステレオマーB 投与群で約 0.12 であった。その他の臓器・組織で比較的高い濃度を示したのは、赤血球、血漿、腎臓、肺であった。

表 18、投与 72 時間後の臓器・組織中濃度 (相対濃度)

	相対濃度=換算濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	
	ジアステレオマーA 投与群	ジアステレオマーB 投与群
赤血球	0.0138	0.0195
血漿	0.0036	0.0656
肝臓	0.0896	0.1243
腎臓	0.0204	0.0421
脾臓	0.0086	0.0105
精巣	0.0012	0.0052
筋肉	0.0022	0.0048
骨	0.0043	0.0072
心臓	0.0059	0.0156
肺	0.0144	0.0261
脳	0.0031	0.0027
皮膚	0.0038	0.0074
腎脂肪	0.0013	0.0004
カーカス	0.0042	0.0093
胃・腸管	0.1426	0.0715



投与 72 時間後までの糞及び尿について親化合物[ I ]及び代謝物を定量した結果、糞と尿の含量として、親化合物 [ I ]は投与量の 3.2% (ジアステレオマーA 投与群) 及び 5.0% (ジアステレオマーB 投与群) 認められた。代謝物 ( ) として、

[ II ]が 12% (ジアステレオマーA 投与群) 及び 9% (ジアステレオマーB 投与群) 、

[ III ]が 12% (ジアステレオマーA 投与群) 及び 3% (ジアステレオマーB 投与群) 、

[ IV ]が 6% (ジアステレオマーA 投与群) 及び 3% (ジアステレオマーB 投与群) 、

[ V ]が 7% (ジアステレオマーA 投与群) 及び 10% (ジアステレオマーB 投与群) 認められた。各代謝物の抱合体も検出されたが量は多くなく、両ジアステレオマー投与群における差も小さかった。

以上のとおり両投与群において親化合物[ I ]はほぼ同程度で認められたが、代謝物の生成量にいくらか差が認められた。このことから、親化合物[ I ]の両ジアステレオマーは同程度に代謝されるが、  
が推察される  
が、顕著な違いではなかった。

## 2. 植物体内運命試験

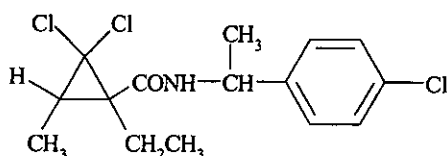
### 1) 稲（幼苗）における代謝試験（水耕栽培液処理、塗布処理）

（代謝資料 No.2）

試験機関： 日本バイエルアグロケム株式会社  
結城中央研究所 環境科学研究部  
報告年月日：1995年6月23日[GLP 非対応]

供試標識化合物：フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミド [I]

構造式；



：標識位置

化学名；(1R,3SR)-2,2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパノイルキアミド

比放射能；6.73 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試植物：稲（品種；クサブエ）、4～5葉期

外側をアルミホイルで覆ったガラス製の筒（直径4cm×高さ13cm）に一本ずつ移植し、温室内で水耕栽培した（水耕液40mL/容器）。

#### 試験の概要：

供試化合物を水耕液処理（試験Ⅰ-1及びⅠ-2）又は塗布処理（試験Ⅱ-1及びⅡ-2）し、10又は14日後まで吸収移行性及び代謝について調べた。試験Ⅰ-1及びⅡ-1では、植物地上部及び根部への放射能分布、残留物の定性及び定量を行った。試験Ⅰ-2及びⅡ-2では、オートラジオグラフィにより吸収移行性を調べた。

表1、試験の概要

試験	処理	採取部位	採取時期（処理後日数）
Ⅰ-1	水耕液処理	植物地上部、根部	1、2、4、8、14日後
Ⅰ-2	水耕液処理	植物全体	1、8、14日後
Ⅱ-1	塗布処理（2枚の葉の表面全体）	植物地上部（処理部位 <sup>1)</sup> 、処理部位以外）、根部	1、4、7、10日後
Ⅱ-2	塗布処理（2枚の葉の葉身中央部又は葉鞘部）	植物全体	1、4、10日後

<sup>1)</sup> 表面をアセトンで洗浄し、表面洗浄液を採取した。

#### 処理方法：

標識化合物のアセトニトリル溶液（9.58MBq/mL）及び非標識化合物のアセトニトリル溶液（2mg/mL）を用い、水耕液処理区では濃度6.66mg/Lとなるように水耕液に添加した。塗布処理区では、標識化合物溶液を2枚の葉の表面全体に5.5μg/葉で塗布（試験Ⅱ-1）又は2枚の葉の葉身中央部又は葉鞘部に1.1μg/葉で塗布した（試験Ⅱ-2）。

表 2、処理方法

試験	処理	処理量
I-1	水耕液処理	水耕液濃度 6.66mg/L ( $9.86 \times 10^6$ dpm/40mL)
I-2	水耕液処理	水耕液濃度 6.66 mg/L ( $4.06 \times 10^6$ dpm/40mL)
II-1	塗布処理 (2枚の葉の表面全体)	5.5 $\mu$ g/葉 ( $2.08 \times 10^6$ dpm/葉)
II-2	塗布処理 (2枚の葉の葉身中央部 又は葉鞘部)	1.1 $\mu$ g/葉 ( $4.44 \times 10^5$ dpm/葉)

試料の採取及び調製：

表 1 のとおり処理 14 日後又は 10 日後まで試料採取した。

水耕液処理区の植物は、根部を水洗し、洗浄液を水耕液と合わせた。試験 I-1 の植物は地上部、と根部に分離し、別々に細切した後、液体窒素を用いて凍結粉碎した。

塗布処理区の植物は、塗布した葉をアセトンで洗浄した。試験 II-1 の植物は洗浄後の塗布葉、それ以外の地上部、根部に分離し、別々に細切した後、液体窒素を用いて凍結粉碎した。

試料の抽出、分画及び分析：

試験 II-1 の植物地上部 (処理部位) の表面洗浄液は濃縮し、薄層クロマトグラフィー (TLC) により親化合物及び代謝物を分析した。

試験 I-1 及び II-1 の凍結粉碎後の植物地上部及び根部はアセトニトリル/水 (8:2, v/v) で 3 回、次いでアセトンで 1 回それぞれ磨砕抽出した。各部位ごとにアセトニトリル/水抽出液とアセトン抽出液を合わせて濃縮し、TLC により親化合物及び代謝物を分析した。

水耕液 (根部水洗液を含む) は酢酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチル層及び水層をそれぞれ濃縮し、TLC 分析した。

オートラジオグラムの作成：

試験 I-2 及び II-2 の植物は、7 日間乾燥させた後、X 線フィルムに 3~7 日間露光させ、オートラジオグラムを作成した。

放射能測定：

抽出液等の液体試料は、試料に液体シンチレーションカクテルを加え、直接液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能測定した。抽出残渣等の固体試料は、燃焼して発生した  $^{14}\text{CO}_2$  を LSC で測定した。

試験結果：

①水耕液処理後の吸収移行性

放射能分布 (試験 I-1、表 3)；

水耕液処理した結果、処理 1 日後には植物地上部に処理放射能量の 12.5%、根部に 15.8%の放射能が分布した。地上部及び根部に認められた放射能は 8 日後まで経時的に増加し、8 日後には植物地上部に 37.1%、根部に 35.8%分布した。14 日後には 8 日後とほぼ同様に地上部に 35.7%、根部に 34.6%の放射能が認められた。

表 3、水耕液処理後の放射能分布（処理放射エネルギーに対する割合%）

処理後日数	1日後	2日後	4日後	8日後	14日後
地上部	12.5	18.3	24.4	37.1	35.7
根部	15.8	29.8	31.9	35.8	34.6
水耕液	70.0	47.0	40.4	24.9	27.1
総回収率	98.3	95.2	96.6	97.9	97.4

オートラジオグラフィ（試験 I-2）；

水耕液処理後の処理放射能の吸収移行性は、オートラジオグラムにおいても同様に確認された。処理 1 日後には地上部全体に放射能が分布し、根部に最も強い黒化が認められた。14 日後においても同様に植物体全体に黒化が認められた。また、葉舌にも放射能の分布が認められた。

### ②塗布処理後の吸収移行性

放射能分布（試験 II-1、表 4）；

葉面に塗布処理した結果、処理部位以外の植物地上部及び根部への放射能の移行は極めて少なく、処理放射エネルギーの 0.3%以下であった。処理部位に認められた放射能の多くはアセトン表面洗浄液に回収され、洗浄後の葉に認められた放射能は処理量の 7.2%以下であった。

表 4、塗布処理後の放射能分布（処理放射エネルギーに対する割合%）

処理後日数	1日後	4日後	7日後	10日後
地上部（処理部位）	91.7	86.5	67.2	78.0
表面洗浄液	87.1	81.6	63.2	70.8
洗浄後の葉（抽出液）	4.4	4.7	3.6	6.7
洗浄後の葉（未抽出画分）	0.2	0.2	0.4	0.5
地上部（処理部位以外）	<0.1	<0.1	<0.1	0.3
根部	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
水耕液	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
総回収率	91.7	86.5	67.2	78.3

n.d.：検出限界以下のため、算出できず。

オートラジオグラフィ（試験 II-2）；

葉身部又は葉鞘部に塗布処理した結果、ほとんどの放射能は塗布部に局在した。塗布部の上方にもわずかな黒化が認められ、わずかに求頂的に移行することが示唆された。

### ③代謝

水耕液処理（試験 I-1、表 5）；

水耕液処理後の植物地上部に認められた放射能のうち、回収放射エネルギーの 88.0～97.3%がアセトン/水及びアセトンに抽出され、2.7～12.0%が未抽出であった。主な残留成分は親化合物 [I] であり、代謝物として [II]、 [III]、 [III] の

[V] が検出された。いずれの代謝物も処理 日後に最も多く認められ、 [III] は回収放射エネルギーの %、 [III] の は %、 [II] は %、 [V] は % であった。

表 5、水耕液処理後の植物地上部における代謝物

左：処理放射エネルギーに対する割合% 右：地上部の回収放射エネルギーに対する割合%

処理後日数	1 日後		2 日後		4 日後		8 日後		14 日後	
抽出液	<u>12.1</u>	<u>(96.8)</u>	<u>17.8</u>	<u>(97.3)</u>	<u>23.4</u>	<u>(95.9)</u>	<u>34.9</u>	<u>(94.1)</u>	<u>31.4</u>	<u>(88.0)</u>
親化合物[ I ]	11.0	(87.3)	16.0	(87.4)	9.7	(39.8)	24.2	(65.4)	22.3	(62.3)
未抽出画分	<u>0.4</u>	<u>(3.2)</u>	<u>0.5</u>	<u>(2.7)</u>	<u>1.0</u>	<u>(4.1)</u>	<u>2.2</u>	<u>(5.9)</u>	<u>4.3</u>	<u>(12.0)</u>

回収放射エネルギーに対する割合%は申請者が算出した。

塗布処理（試験Ⅱ-1、表 6）；

塗布処理後の植物地上部（処理部位）に認められた放射能のうち、回収放射エネルギーの 90.7～95.1% がアセトン表面洗浄液に回収され、4.8～8.6%がアセトニトリル/水及びアセトンに抽出され、0.2～0.6%が未抽出であった。表面洗浄液と抽出液を合計すると、親化合物[ I ]は回収放射エネルギーの 94%以上残存した。代謝物として[Ⅱ]、[Ⅲ]、[Ⅳ]及び[Ⅴ]が認められ、その生成量はいずれも回収放射エネルギーの %であった。

表 6、塗布処理後の植物地上部（処理部位）における代謝物

左：処理放射エネルギーに対する割合% 右：地上部（処理部位）の回収放射エネルギーに対する割合%

処理後日数	1 日後		4 日後		7 日後		10 日後	
表面洗浄液	<u>87.1</u>	<u>(95.1)</u>	<u>81.6</u>	<u>(94.1)</u>	<u>63.2</u>	<u>(94.0)</u>	<u>70.8</u>	<u>(90.7)</u>
親化合物[ I ]	85.6	(93.4)	80.2	(92.5)	62.2	(92.6)	69.5	(89.0)
抽出液	<u>4.4</u>	<u>(4.8)</u>	<u>4.7</u>	<u>(5.4)</u>	<u>3.6</u>	<u>(5.4)</u>	<u>6.7</u>	<u>(8.6)</u>
親化合物[ I ]	4.0	(4.4)	3.7	(4.3)	2.3	(3.4)	4.3	(5.5)
未抽出画分	<u>0.2</u>	<u>(0.2)</u>	<u>0.2</u>	<u>(0.2)</u>	<u>0.4</u>	<u>(0.6)</u>	<u>0.5</u>	<u>(0.6)</u>

回収放射能に対する割合%は申請者が算出した。

推定代謝経路：

水耕液処理した結果、カルプロパミド[I]は [II]、 [III]及び [V]に代謝され、 [III]はさらに へと変換された。塗布処理した結果、塗布した葉の表面に残存する放射能のほとんどは親化合物[I]であったが、洗浄後の葉に認められた代謝物の種類は水耕液処理と同様であった。従って、両処理方法において代謝経路は同様であると推定される。

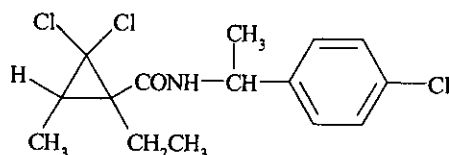
2) 稲における代謝試験 (箱処理)

(代謝資料 No.3)

試験機関： 日本バイエルアグロケム株式会社  
結城中央研究所 環境科学研究部  
報告年月日：1995年5月24日[GLP 対応]

供試標識化合物：フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミド [I]

構造式；



：標識位置

化学名；(1R,3SR)-2,2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパノールカルボキサイド

比放射能；6.73 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試植物： 稲 (品種；コシヒカリ)

温室内で、表面積 500cm<sup>2</sup> (=1/2000a) 又は 2500cm<sup>2</sup> (=1/400a) の栽培容器を用いて栽培した。

試験の概要：

育苗箱処理と同等量の 0.4kg a.i./ha、その 4 倍処理量 (1.6kg a.i./ha) 又は 208 倍処理量 (83.3kg a.i./ha) で、植穴処理又は土壌混和处理した。試験 1 では、青刈り稲における残留量の測定、残留物の定性及び定量を行った。試験 2 及び 3 では、収穫期の稲における放射能分布及び残留量の測定、残留物の定性及び定量を行った。試験 4 では、残留物の分離及び同定を行った。

表 1、試験の概要

試験	処理	採取部位	採取時期 (処理後日数)
1	0.4kg a.i./ha <sup>1)</sup>	青刈り	67 日後
2	0.4kg a.i./ha <sup>1)</sup>	稲わら、枝梗、玄米、籾殻	115 日後
3	1.6kg a.i./ha <sup>1)</sup>	稲わら、枝梗、玄米 <sup>3)</sup> 、籾殻	115 日後
4	83.3kg a.i./ha <sup>2)</sup>	稲わら	122 日後

<sup>1)</sup> 標識化合物を植穴処理した。<sup>2)</sup> 非標識化合物製剤 (4%粒剤) を土壌に均一に混和处理した。

<sup>3)</sup> 一部の試料は白米と糠に分離した。

処理方法：

試験 1~3 では表面積 1/2000a の栽培容器を用い、標識化合物のアセトン溶液 (試験 1 及び 2 では濃度 2mg/mL、試験 3 では濃度 8mg/mL) を各容器に 1mL ずつ植穴処理した。処理後 1 時間放置してアセトンを留去した後、容器当たり稲 1 束 (3 本) を移植し、水深約 2cm に湛水した。

試験 4 では表面積 1/400a の栽培容器を用い、非標識化合物製剤 (4%粒剤) を土壌に均一に混和处理した。次いで、水深約 2cm に湛水し、容器当たり稲 8 束 (各 3 本) を移植した。

#### 試料の採取及び調製：

表 1 のとおり、出穂前の処理 67 日後に青刈りの稲（試験 1）、処理 115 又は 122 日後に収穫期の稲（試験 2～4）を採取した。いずれの植物も地上約 3cm の所で切断した。

青刈りの稲は 0.5～1cm に細切し、液体窒素を用いて凍結粉碎した。収穫期の稲は、地上部を乾燥させ、稲わら、枝梗、玄米及び籾殻に分別した。試験 3 の玄米の一部はさらに白米（9 分搗き）と糠に分別した。稲わらは青刈りと同様に液体窒素を用いて凍結粉碎した。枝梗は 0.5～1cm に細切後、粉碎器を用いて微粉碎した。玄米は粉碎器で微粉碎した。

土壌と根部は分別し、乾燥させた。土壌は均一混和し、根部は微粉碎した。

#### 試料の抽出、分画及び分析：

##### 青刈り（試験 1）及び稲わら（試験 2 及び 3）；

粉碎後の青刈り及び稲わらは、アセトン/水（8：2、v/v）で 3 回磨砕抽出した。抽出液を濃縮し、残った水溶液に塩化ナトリウムを加えてジクロロメタンで 3 回抽出してジクロロメタン層と水層に分離した後、水層をさらに n-ブタノールで 3 回抽出した。ジクロロメタン層及び n-ブタノール層を薄層クロマトグラフィー（TLC）分析し、親化合物及び代謝物を定量した。n-ブタノール層はさらに 2N 硫酸を用いて加水分解し、アグリコンを TLC 分析した。

アセトン/水抽出後の未抽出画分は、pH1 緩衝液、pH9 緩衝液、6N 硫酸、6N 水酸化ナトリウム、 $\beta$ -グルコシダーゼ、セルラーゼ又は界面活性剤（1% Triton X-100 溶液）を用いて放射能の可溶化を試み、遊離した放射能を TLC 分析した。

##### 玄米（試験 2 及び 3）；

玄米は、アセトン/水（8：2、v/v）で 3 回磨砕抽出した。抽出液を濃縮し、残った水溶液に塩化ナトリウムを加えてジクロロメタンで 3 回抽出してジクロロメタン層と水層に分離した。ジクロロメタン層は濃縮後、飽和 n-ヘキサン/アセトニトリル（1：1、v/v）で分配し、アセトニトリル層と n-ヘキサン層に分離した。水層は n-ブタノールで 3 回抽出した。アセトニトリル層及び n-ブタノール層を TLC 分析し、親化合物及び代謝物を定量した。n-ブタノール層はさらに 2N 硫酸を用いて加水分解し、アグリコンを TLC 分析した。

アセトン/水抽出後の未抽出画分は天然成分（粗アミノ酸画分、粗デンプン画分及び粗タンパク質画分）に分離し、各画分中の放射エネルギーを測定した；未抽出画分はメタノールで加熱還流して抽出液と残渣に分離し、残渣をさらに 12N 塩酸/メタノール（3：97、v/v）で抽出して抽出液（粗アミノ酸画分）と残渣に分離した。次いで、得られた残渣を 0.03N 水酸化ナトリウムで 4 回磨砕抽出し、抽出液と残渣（粗デンプン画分）に分離した。抽出液は濃硫酸で pH6 とし、白色沈殿物（粗タンパク質画分）を分離した。

##### 白米及び糠（試験 3）；

白米及び糠はアセトン/水（8：2、v/v）で 3 回磨砕抽出し、前述の玄米の方法に従って分画した。アセトニトリル層を TLC 分析した。

##### 代謝物の分離及び同定；

試験 4 の稲わらをアセトン/水（8：2、v/v）で 2 回、次いでアセトンで 2 回抽出した。また、試験 3 の稲わらを前述の稲わらの方法に従って抽出した。両試験区の抽出液を合わせて濃縮後、残った水溶液に塩化ナトリウムを加えてジクロロメタンで抽出してジクロロメタン層と水層に分離した。水層は n-ブタノールで 3 回抽出した。得られたジクロロメタン層及び n-ブタノール層から各種クロマトグラフィーにより親化合物及び代謝物を分離精製した。TLC 又は



HPLCによる比較クロマトグラフィー、<sup>1</sup>H-NMR、GC/MS 又は LC/MS 分析により同定した。

ジアステレオマーA と B の分析；

試験 3 の稲わらを前述の代謝物の分離及び同定方法に従って抽出及び分配し、ジクロロメタン層及びn-ブタノール層を得た。ジクロロメタン層をn-ヘキサン/アセトニトリルで分配した後、各種クロマトグラフィーによりアセトニトリル層から親化合物[I]、 [III]及び[III]を分離精製し、TLC 分析により親化合物[I]及び 体[III]の各ジアステレオマーA と B の比率を調べた。[III]の は、1N 水酸化ナトリウム/メタノール (10 : 90、v/v) で加水分解した後、アグリコンを TLC 分析してジアステレオマーの比率を調べた。また、n-ブタノール層を 2N 硫酸で加水分解した後に TLC 分析し、[III]の についてもジアステレオマーの比率を調べた。

また、試験 3 の玄米についても、アセトニトリル層から親化合物[I]を分離精製し、TLC 分析してジアステレオマーA と B の比率を調べた。

放射能測定：

抽出液等の液体試料は、試料に液体シンチレーションカクテルを加え、直接液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能測定した。青刈り、稲わら、玄米及び抽出残渣等の固体試料は、燃焼して発生した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を LSC で測定した。

試験結果：

吸収、移行及び残留量 (表 2)；

0.4kg a.i./ha 処理区 (試験 1 及び 2) では、青刈りには処理量の約 7.4%、収穫期の植物地上部には処理量の約 7.7%の放射能が認められた。収穫期の地上部の放射能の 97.3%は稲わらに、0.7%は玄米に分布した。放射能残留量は青刈りで 0.556ppm、稲わらで 1.632ppm、玄米で 0.012ppm であった。

1.6kg a.i./ha 処理区 (試験 3) では、収穫期の植物地上部に処理量の約 4.8%の放射能が認められた。各部位への放射能分布は 0.4kg a.i./ha 処理区と同様であった。放射能残留量は稲わらで 4.663ppm、玄米で 0.028ppm であった。

表 2、各部位における放射能分布と残留量

<sup>1)</sup> 処理放射能に対する割合%、<sup>2)</sup> 地上部の回収放射能に対する割合%

試験	採取時期	採取部位	放射能分布 (%)	残留量 (ppm)
試験 1、 0.4kg a.i./ha	67 日後	青刈り	7.36 <sup>1)</sup>	0.556
試験 2、 0.4kg a.i./ha	115 日後	稲わら	7.44 (97.3) <sup>2)</sup>	1.632
		玄米	0.05 (0.7)	0.012
		籾殻	0.11 (1.3)	0.124
		枝梗	0.05 (0.7)	0.454
		合計	7.65 (100.0)	
試験 3、 1.6kg a.i./ha	115 日後	稲わら	4.67 (97.7)	4.663
		玄米	0.02 (0.4)	0.028
		籾殻	0.06 (1.3)	0.322
		枝梗	0.03 (0.6)	1.094
		合計	4.78 (100.0)	

試験 1 及び 2 の数値はそれぞれ 2 試験区の試料の平均値。試験 3 は 1 試験区の試料の数値。

放射能の収支 (表 3) ;

試験 2 の植物地上部、根部及び土壌には、合計して処理量の約 97.3%の放射能が回収された。回収放射エネルギーの約 6.7%が植物地上部、約 1.8%が根部 (切り株と根)、約 91.5%が土壌に存在した。

表 3、放射能の収支 (試験 2、0.4kg a.i./ha)

1) 処理放射エネルギーに対する割合%、2) 回収放射エネルギーに対する割合%

採取部位	放射能分布 (%)	
地上部	6.54 <sup>1)</sup>	(6.72) <sup>2)</sup>
稲わら	6.36	(6.54)
玄米	0.04	(0.04)
籾殻	0.10	(0.10)
枝梗	0.04	(0.05)
根部	1.78	(1.83)
土壌	88.97	(91.45)
合計	97.29	(100.00)

試験 2 の 1 試験区の試料の数値。土壌の処理放射エネルギーに対する割合%は申請者が算出した。

代謝物の同定 ;

親化合物[I]、 [II]、 [III]、 [III]の、 [III]の  
及び [V]が同定された。 [III]の は、  
であることが確認された。

青刈りにおける代謝 (表 4) ;

ジクロロメタン層及び n-ブタノール層に合計して回収放射エネルギーの 78.6%、水層に 0.9%、未抽出画分に 20.5%の放射能が認められた。有機層中の主な成分は親化合物[I]で、回収放射エネルギーの 59.9% (0.333ppm) を占めていた。 [III]、 及び が比較的多く認められ、それぞれ回収放射エネルギーの 4.1%、1.5%及び 5.1%であった。また、 [II]が、 [V]が %認められた。

アセトン/水抽出後の未抽出画分を緩衝液、酸、アルカリ又は酵素等で処理した結果、6N 水酸化ナトリウムにより最もよく放射能が遊離し、回収放射エネルギーの 19.2% (未抽出画分中の放射能の 94%) に相当した。親化合物[I]が 2.8%、 [II]が %、 [III]が %、 [V]が %認められ、その他の大部分は未同定の水溶性代謝物であった。

稲わらにおける代謝 (表 4) ;

0.4kg a.i./ha 処理区 (試験 2) では、ジクロロメタン層及び n-ブタノール層に合計して回収放射エネルギーの 77.7%、水層に 0.9%、未抽出画分に 21.4%の放射能が認められた。有機層中の主な成分は親化合物[I]で、回収放射エネルギーの 52.6% (0.858ppm) を占めていた。認められた代謝物の種類及び割合は青刈りとほぼ同様であり、 [III]、

がそれぞれ %、 %、 %認められた他、 [II]が %、 [V]が %認められた。

1.6kg a.i./ha 処理区 (試験 3) における抽出・分画後の放射能分布、代謝物の種類及び割合は、0.4kg a.i./ha 処理区とほぼ同様であった。有機層中に親化合物[I]が回収放射エネルギーの 50.0% (2.330ppm)、 [III]、 が合計して %認められた他、 [II]が %、 [V]が %認められた。

アセトン/水抽出後の未抽出画分中の放射能は、青刈りと同じく 6N 水酸化ナトリウムにより最もよく遊離した。親化合物[I]が 3.9% (試験 2) 及び 1.7% (試験 3)、[II]、[III]及び[V]がそれぞれ<1%認められ、その他の大部分は未同定の水溶性代謝物であった。

表 4、青刈り及び稲わらにおける代謝物

左：各部位の回収放射エネルギーに対する割合% 右：残留量 (ppm)

	青刈り		稲わら			
	試験 1、0.4kg a.i./ha		試験 2、0.4kg a.i./ha		試験 3、1.6kg a.i./ha	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm
有機層(ジクロロメタン層+nブタノール層)	78.6	—	77.7	—	79.5	—
親化合物[I]	59.9	0.333	52.6	0.858	50.0	2.330
水層	0.9	—	0.9	—	1.1	—
未抽出画分	20.5	—	21.4	—	19.4	—
親化合物[I] <sup>④</sup>	2.8	0.015	3.9	0.063	1.7	0.081
合計	100.0	—	100.0	—	100.0	—

玄米における代謝 (表 5 及 6) ;

0.4kg a.i./ha 処理区 (試験 2) ではアセトニトリル層及び n-ブタノール層に合計して回収放射エネルギーの 76.8%、n-ヘキサン層に 1.8%、水層に 3.9%、未抽出画分に 17.5%の放射能が認められた。有機層中の主な成分は親化合物[I]で、回収放射エネルギーの 56.2% (0.0068ppm) を占めていた。認められた代謝物の種類及び割合は青刈り及び稲わらとほぼ同様であり、[III]、

それぞれ %、 %、 %認められた他、[II]が %、 [V]が %認められた。

1.6kg a.i./ha 処理区 (試験 3) における抽出・分画後の放射能分布、代謝物の種類及び割合は、0.4kg a.i./ha 処理区とほぼ同様であった。有機層中に親化合物[I]が回収放射エネルギーの 58.9% (0.0167ppm)、[III]、 が合計して %認められた他、[II]が %、 [V]が %認められた。

アセトン/水抽出後の未抽出画分を天然成分に分離した結果、0.4kg a.i./ha 処理区 (試験 2) で

は 8.9%が粗デンプン画分、2.9%が粗タンパク質画分、1.5%が粗アミノ酸画分であった。1.6kg a.i./ha 処理区（試験 3）でもほぼ同様な結果であった。

1.6kg a.i./ha 処理区（試験 3）の玄米を白米と糠に分離すると、白米と糠の重量比は 92 : 8 であり、玄米の回収放射エネルギーの 39.1%が白米に、60.9%が糠に分布した。放射能残留量は白米で 0.0122ppm、糠で 0.217ppm であった。抽出・分画後のアセトニトリル層を分析すると、親化合物[ I ]が白米に 0.005ppm、糠に 0.114ppm 検出された。

表 5、玄米における代謝物

左：玄米の回収放射エネルギーに対する割合% 右：残留量 (ppm)

	玄米			
	試験 2、0.4kg a.i./ha		試験 3、1.6kg a.i./ha	
	%	ppm	%	ppm
有機層 (アセトニトリル層+n-ブタノール層)	76.8	—	75.8	—
親化合物[ I ]	56.2	0.0068	58.9	0.0167
有機層 (n-ヘキサン層)	1.8	—	3.1	—
水層	3.9	—	3.7	—
未抽出画分	17.5	—	17.4	—
粗アミノ酸画分	1.5	—	1.7	—
粗タンパク質画分	2.9	—	1.9	—
粗デンプン画分	8.9	—	8.2	—
その他	4.2	—	5.6	—
合計	100.0		100.0	

表 6、白米及び糠における抽出及び分画後の放射能分布（試験 3、1.6kg a.i./ha）

左：各部位の回収放射エネルギーに対する割合% 右：残留量 (ppm)

	白米		糠	
アセトニトリル層	45.4		60.7	
親化合物[ I ]	85.4 <sup>1)</sup>	0.005ppm	86.5 <sup>1)</sup>	0.114ppm
n-ヘキサン層	3.2		4.1	
n-ブタノール層	12.0		18.9	
水層	22.9		5.8	
未抽出画分	16.5		10.5	
合計	100.0		100.0	

<sup>1)</sup> アセトニトリル層中の放射能のうちの親化合物の割合%。

ジアステレオマーAとBの比率（表7）；

1.6 kg a.i./ha 処理区（試験3）の稲わら及び玄米における親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率（A：B）はほぼ1：1で、処理前とほぼ同様であった。稲わらにおける[III]

の各ジアステレオマー比（A：B）もほぼ であって、[III]の

については と のほうが多く、偏りが認められた。

また、親化合物[I]の光学異性体の比率（AR：AS：BR：BS）を調べた結果、稲わらにおける比率は であり、処理前の比率（ ）とほぼ同様であった。従って、光学異性体間の変換はないと考えられた。

表7、ジアステレオマーAとBの比率（試験3、1.6kg a.i./ha）

	稲わら	玄米
	ジアステレオマー比（A：B）	ジアステレオマー比（A：B）
親化合物[I] [III]	43.6：56.4	44.8：55.2
[III]の		
[III]の		

推定代謝経路：

カルプロパミド[I]は、 [II]、 [III]及び [V]に代謝され、さらに [III]は 及び へと変換された。また、n-ブタノール層を酸加水分解すると [II]が遊離したことから、 [II]の も推定された。

図1、稲における推定代謝経路

### 3. 土壤中運命試験

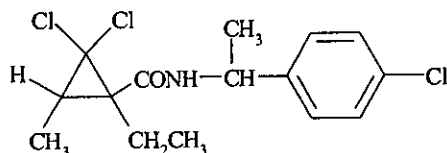
#### 1) 好氣的湛水土壌中運命試験

(代謝資料 No.4)

試験機関： 日本バイエルアグロケム株式会社  
結城中央研究所 環境科学研究部  
報告年月日：1995年3月23日[GLP 対応]

供試標識化合物：フェニル- $U-^{14}C$ -カルプロパミド [I]

構造式；



：標識位置

化学名；(1RS,3SR)-2,2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルプロパンカルボキサミド

比放射能；6.73 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試土壌： 以下の2種類の水田土壌を用いた。

採取場所	富山県農業試験場	栃木県農業試験場
成因	沖積	火山灰
土性	砂壤土	軽埴土
粒径組成 (%) (国際法)	粗砂 細砂 シルト 粘土	10.1 35.0 27.1 27.8
pH (水)	5.8	6.2
有機炭素含量 (%)	0.90	5.66
有機物含量 (%)	1.41	9.59
陽イオン交換容量 (meq/100g)	5.3	29.7
リン酸吸収係数	350	1500

試験の概要：

育苗箱処理での最大処理量である 0.4kg a.i./ha は、土壌の深さを 10cm、比重を 1 とすると 0.4mg a.i./kg に相当する。従って、処理量を 0.4mg/kg とした (試験 I)。また、代謝物の同定及び特性化のため、その 10 倍量である 4mg/kg を処理した (試験 II 及び III)。

表 1、試験の概要

試験	供試土壌	処理量 <sup>1)</sup>	試験目的
I	沖積土壌 火山灰土壌	0.4mg/kg	親化合物及び代謝物の消長
II	沖積土壌 火山灰土壌	4mg/kg	代謝物の同定及び特性化
III	火山灰土壌	4mg/kg	

<sup>1)</sup> 試験 I 及び II では標識化合物、試験 III では非標識化合物を処理した。

試験方法：

①試験 I

200mL 容三角フラスコに土壌 30g (乾土換算) を充填し、湛水深が約 1cm になるように水を添加し、28°C、暗所で 1 週間ブレインキュベートした。供試化合物を 0.4mg/kg の割合で処理し、揮発性物質捕集用のガラス管 (ソーダライム及びパラフィンをしみ込ませたグラスウールを含む) を試験容器に接続した。試験容器を 50rpm で緩やかに振とうしながら、28°C、暗所でインキュベートした。振とうにより容器内の水層及び土壌層が攪乱されることはなかった。

②試験 II 及び III

試験 II は処理量を 4mg/kg とし、前述の試験 I の方法と同様に行った。

試験 III では、円形のステンレス容器 (内径 280mm、高さ 140mm) に土壌 1250g (乾土換算) を充填し、湛水深が約 1cm になるように水を添加し、28°C、暗所で 1 週間ブレインキュベートした。供試化合物を 4mg/kg の割合で処理した後、穴の開いた蓋をし、50rpm で緩やかに振とうしながら、28°C、暗所でインキュベートした。振とうにより容器内の水層及び土壌層が攪乱されることはなかった。

処理方法：

試験 I では、標識化合物を 50% 含水アセトンに溶解して濃度 0.062mg/mL の処理溶液を調製し、田面水に 0.2mL 添加した。試験 II では標識化合物、試験 III では非標識化合物をそれぞれアセトンに溶解して表 2 のとおり処理溶液を調製し、田面水に添加した。

表 2、処理

試験	処理量 <sup>1)</sup>	処理溶液	添加量/容器	土壌重量/容器
I	0.4mg/kg	濃度 0.062mg/mL (50%含水アセトン溶液)	0.2mL	30g
II	4mg/kg	濃度 1.375mg/mL (アセトン溶液)	0.1mL	30g
III	4mg/kg	濃度 2mg/mL (アセトン溶液)	2.5mL	1250g

<sup>1)</sup> 試験 I 及び II では標識化合物、試験 III では非標識化合物を処理した。

試料採取：

試験 I では処理直後 (0 週後)、処理 2、4、8、16 及び 32 週後に揮発性物質捕集装置、田面水及び土壌を採取した。試験 II 及び III では処理 16 及び 32 週後に試料採取した。

抽出及び分析：

①試験 I

田面水はジクロロメタンで 3 回抽出し、ジクロロメタン層及び水層を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析して親化合物及び代謝物を定量した。

土壌はアセトン (40°C) で 30 分間超音波抽出し、次いで 80% 含水アセトンで 2 回超音波抽出し、抽出液を合わせて濃縮した。水及びジクロロメタンを加えて分配後、各層を TLC 分析して親化合物及び代謝物を定量した。アセトン及び 80% 含水アセトン抽出後の土壌未抽出画分は、さらに 80% アセトニトリル (180°C) で 2 回抽出した。32 週後のジクロロメタン層については、TLC 分析により親化合物のジアステレオマー A と B の比率を調べた。

## ②試験Ⅱ及びⅢ

試験Ⅱの土壌は試験Ⅰと同様に抽出及び分配し、ジクロロメタン層と水層に分離した。試験Ⅲの土壌及び田面水はアセトン（40℃）で30分間超音波抽出した後にろ過し、ろ過物を80%アセトンで同様に3回抽出し、ろ液を濃縮してジクロロメタンで分配し、ジクロロメタン層と水層に分離した。HPLCにより親化合物及び代謝物を分離精製し、TLC コクロマトグラフィー、<sup>1</sup>H-NMR 又は GC/MS により同定した。

### 放射能測定：

田面水及び土壌の抽出・分配により得られた液体試料は、液体シンチレーションカクテルを添加して液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能測定した。試料中にアセトン又はジクロロメタンが含まれる場合は窒素気流下で揮発させた後に測定した。各種溶媒抽出後の土壌残渣は、燃焼してLSCで放射能測定した。

捕集装置のグラスウールは酢酸エチルに16時間浸漬し、浸漬液を放射能測定して揮発性有機物質を定量した。捕集装置のソーダライムには18%塩酸を加え、発生した二酸化炭素をアルカリ性溶媒に捕集し、放射能測定して二酸化炭素を定量した。

### 試験結果：

#### 親化合物及び代謝物の消長：

##### ①沖積土壌（表3及び図1）

沖積土壌（富山土壌）における回収率は処理放射エネルギーの89.6～104.5%であった。田面水に処理された放射能は速やかに土壌に移行し、田面水中の放射能は処理直後には処理放射エネルギーの95.3%であったが、2週後には7.9%、32週後には2.6%まで減少した。一方、土壌中には処理2週後に88.4%、32週後に61.4%の放射能が認められた。処理直後を除き、ほとんどの放射能が土壌に分布した。

田面水と土壌抽出液を合計すると、32週後に親化合物[I]は処理放射エネルギーの32.3%残存した。[V]が %認められ、週後には %に減少した。アセトン及び80%含水アセトン抽出後の未抽出画分は徐々に増加し、 %に相当した。この画分を80%アセトニトリル（180℃）で抽出すると、週後の試料では処理放射エネルギーの %が遊離し、親化合物[I]が4.7%、[V]が %認められた。二酸化炭素が比較的多く認められ、その生成量は処理放射エネルギーの25.4%であった。揮発性有機物質はほとんど検出されず、0.2%以下であった。

##### ②火山灰土壌（表4及び図2）

火山灰土壌（栃木土壌）における回収率は処理放射エネルギーの90.4～101.1%であった。沖積土壌と同様に処理放射エネルギーは速やかに土壌に移行し、田面水中の放射能は処理直後には処理放射エネルギーの86.8%であったが、2週後には3.6%、32週後には1.0%まで減少した。一方、土壌中には2週後に94.6%、32週後に77.2%の放射能が認められた。

田面水と土壌抽出液を合計すると、32週後に親化合物[I]は処理放射エネルギーの48.3%残存した。認められた代謝物の種類及び割合は沖積土壌と同様であった。[V]が %認められ、週後には %に減少した。アセトン及び80%含水アセトン抽出後の未抽出画分は徐々に増加し、32週後には21.2%に相当した。この画分を80%アセトニトリル（180℃）で抽出すると、32週後の試料では処理放射エネルギーの5.5%が遊離し、親化合物[I]が4.7%、[V]が %認められた。二酸化炭素の生成量は沖積土壌より少なく、処理放射エネルギーの12.1%であった。揮発性有機物質はほとんど検出されず、0.1%以下であった。



親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率(表5)；

いずれの土壌においても、32週後の親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率はほぼ1：1であり、インキュベート前と同様であった。

表3、沖積土壌における分析結果(処理放射エネルギーに対する割合%)

	0週後	2週後	4週後	8週後	16週後	32週後
<u>田面水</u>	<u>95.3</u>	<u>7.9</u>	<u>6.3</u>	<u>4.5</u>	<u>3.4</u>	<u>2.6</u>
親化合物[I]	94.0	7.1	4.6	2.7	1.6	1.2
<u>土壌抽出液</u>	<u>9.2</u>	<u>85.5</u>	<u>82.9</u>	<u>74.6</u>	<u>62.6</u>	<u>41.1</u>
親化合物[I]	9.1	84.2	80.3	68.9	52.7	31.1
<u>土壌未抽出画分</u>	<u>&lt;0.1</u>	<u>2.9</u>	<u>5.9</u>	<u>10.9</u>	<u>16.0</u>	<u>20.3</u>
親化合物[I] <sup>2)</sup>	—	1.5	2.3	3.4	4.0	4.7
二酸化炭素	—	0.7	2.3	6.2	12.1	25.4
揮発性有機物質	—	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.2
合計	104.5	97.0	97.4	96.2	94.2	89.6

各成分の数値は抽出・分配後の有機層と水層の分析結果の合計で、申請者が算出した。

—：分析せず。

<sup>1)</sup> 最大3種類の未同定成分(S-4、S-5及びS-6)の合計で、申請者が算出した。各成分はいずれも≤3.3%。

<sup>2)</sup> 80%アセトニトリル(180℃)で抽出した後分析。

表 4、火山灰土壌における分析結果（処理放射能量に対する割合％）

	0 週後	2 週後	4 週後	8 週後	16 週後	32 週後
田面水	86.8	3.6	1.9	1.5	1.2	1.0
親化合物[ I ]	85.3	3.2	1.5	0.7	0.4	0.3
土壌抽出液	14.0	88.5	86.3	81.3	69.8	56.0
親化合物[ I ]	13.8	86.9	83.6	77.1	64.0	48.0
土壌未抽出画分	0.3	6.1	7.3	12.3	18.3	21.2
親化合物[ I ]	—	4.3	4.3	5.8	5.1	4.7
二酸化炭素	—	0.3	0.7	2.1	5.8	12.1
揮発性有機物質	—	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1
合計	101.1	98.5	96.2	97.2	95.1	90.4

各成分の数値は抽出・分配後の有機層と水層の分析結果の合計で、申請者が算出した。

—：分析せず。

表 5、親化合物[ I ]のジアステレオマーA と B の比率

	ジアステレオマーA : B
インキュベート前（処理溶液）	51.7 : 48.3
32 週後の沖積土壌 <sup>1)</sup>	52.4 : 47.6
32 週後の火山灰土壌 <sup>1)</sup>	51.2 : 48.8

<sup>1)</sup> 土壌を抽出・分配後に得た有機層の分析結果

図 1、沖積土壌における親化合物[I]及び代謝物の消長

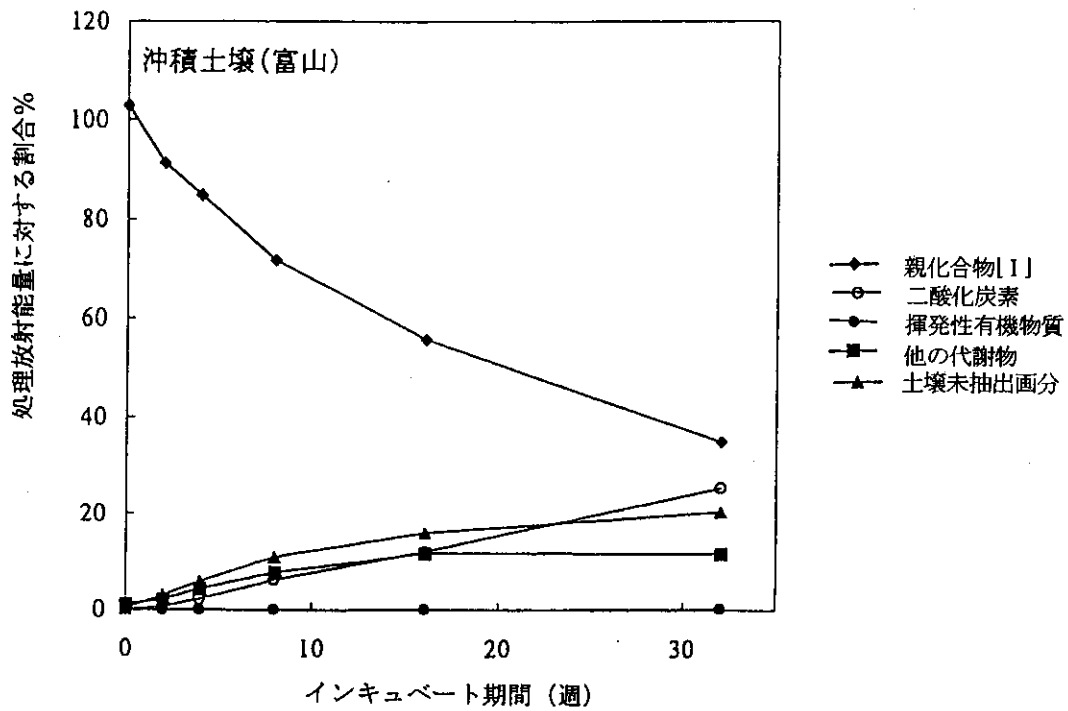
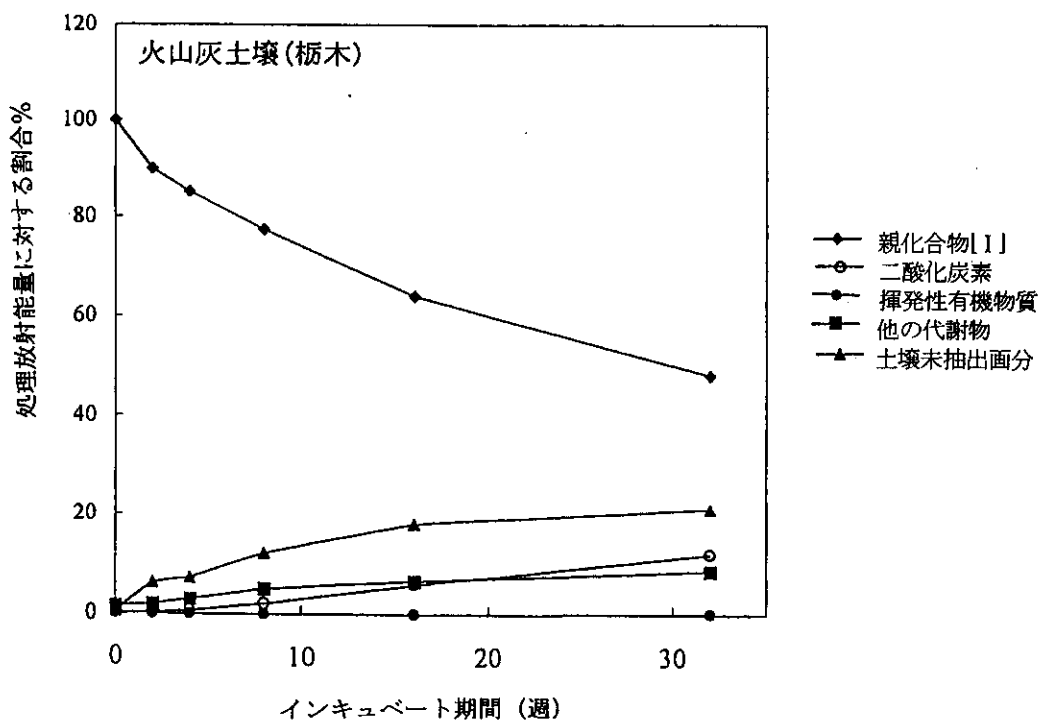


図 2、火山灰土壌における親化合物[I]及び代謝物の消長



推定半減期；

好氣的湛水条件下の土壤におけるカルプロパミドの半減期は、沖積土壤（富山土壤）で 120 日、火山灰土壤（栃木土壤）で 222 日と算出された。

推定代謝経路；

二酸化炭素が認められ、親化合物[I]の [II]等の すると考えられた。例えば、 [III] すると推定されるが、 [V]が認められ、 [III] として されなかった。また、 [III] を経由する生成経路が推定された。以上に基づき、好氣的湛水条件下の土壤におけるカルプロパミドの代謝経路は図 3 の通り推定される。

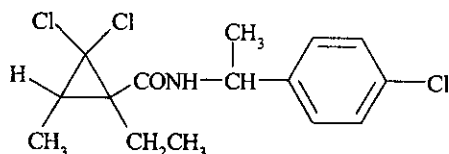
図 3、土壤における推定代謝経路

## 2) 好氣的土壤中運命試験

(資料 No.F1)

試験機関： 日本バイエルアグロケム株式会社  
結城中央研究所 環境安全研究部  
報告年月日：1999年1月12日[GLP 非対応]

供試標識化合物：フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミド [I]  
構造式；



: 標識位置

化学名；(1RS,3SR)-2,2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパノイルホウキアミド

比放射能；6.73 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試土壌： 以下の2種類の畑地土壌を用いた。

採取場所	高知県農業試験場	日本植物防疫協会、牛久
成因	沖積	火山灰
土性	軽埴土	軽埴土
粒径組成 (%) (国際法)		
粗砂	8.4	14.3
細砂	33.9	33.0
シルト	31.6	24.1
粘土	26.1	28.6
pH (水)	6.7	5.9
有機炭素含量 (%)	2.1	6.7
有機物含量 (%)	3.12	11.31
陽イオン交換容量 (meq/100g)	13.8	29.5
リン酸吸収係数	580	1460

試験の概要：

育苗箱処理での最大処理量である 0.4kg a.i./ha は、土壌の深さを 10cm、比重を 1 とすると 0.4mg a.i./kg に相当する。本試験では、処理量を 0.58mg/kg (試験 1) 又は 0.50mg/kg (試験 2) とした。試験 1 では両土壌を用い、試験 2 では火山灰土壌 (栃木土壌) のみを用いた。

試験方法：

200mL 容フラスコに土壌 50g (乾土換算) を充填し、土壌の水分量を含水量の約 60%に調整し、28℃、暗所で 1 週間プレインキュベートした。供試化合物を 0.58mg/kg 又は 0.50mg/kg の割合で処理し、揮発性物質捕集用にクメン又はメチルセロソルブ/エタノールアミンを含む捕集装置を試験容器に接続した。二酸化炭素を含まない湿潤な空気を通して、28℃、暗所でインキュベートした。

処理方法：

標識化合物を 50%アセトンに溶解して濃度 0.144mg/mL (試験 1) 又は 0.124mg/mL (試験 2)

の処理溶液を調製した。各試験容器に 0.2mL を添加し、土壌を十分に混和した。

試料採取：

試験 1 では処理 0 及び 6 週後、試験 2 では処理 0、6 及び 14 週後に揮発性物質捕集装置及び土壌を採取した。

抽出及び分析：

土壌はアセトン（40℃）で 30 分間超音波抽出し、次いで 50%含水アセトン（40℃）で 2 回超音波抽出した。抽出液を薄層クロマトグラフィー（TLC）で分析し、親化合物及び代謝物を分析した。

抽出液及び捕集液は、液体シンチレーションカクテルに添加して直接液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能測定した。抽出後の土壌残渣は、燃焼して LSC で放射能測定した。

試験結果：

①試験 1

回収率は沖積土壌で処理放射エネルギーの 98.5%、火山灰土壌で 99.0%であった。親化合物[I]は 84.5%（沖積土壌）及び 80.9%（火山灰土壌）残存し、抽出液中に認められたその他の成分はであった。揮発性物質の生成量は少なく、二酸化炭素が 1.5%（沖積土壌）及び 1.0%（火山灰土壌）認められた。いずれの土壌においても他の揮発性物質は検出されなかった。

②試験 2

回収率は処理放射エネルギーの 100.6~101.1%であった。親化合物[I]は 6 週後に 87.6%、14 週後に 74.9%残存した。その他には二酸化炭素が 0.8%、未同定成分が最大 5.1%（14 週後）、未抽出残渣が最大 19.7%（14 週後）認められた。

表 2、分析結果（処理放射エネルギーに対する割合%）

	試験 1		試験 2	
	沖積土壌	火山灰土壌	火山灰土壌	
	6 週後	6 週後	6 週後	14 週後
抽出液	<u>87.7</u>	<u>86.0</u>	<u>91.9</u>	<u>80.1</u>
親化合物[I]	84.5	80.9	87.6	74.9
未抽出残渣	9.4	12.2	8.5	19.7
二酸化炭素	1.5	1.0	0.7	0.8
揮発性物質	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
合計	98.5	99.0	101.1	100.6

各成分又は画分の数値（処理放射エネルギーに対する割合%）は、回収率（処理放射エネルギーに対する割合%）×各成分又は画分の割合%（回収放射エネルギーに対する割合%）として申請者が算出した。

推定半減期：

試験 2（火山灰土壌）の結果において、0 日の値を 100%として分解が一次反応に従ったと仮定すると、好氣的条件下の土壌におけるカルプロパミドの半減期は約 240 日と算出される（申請者が算出）。

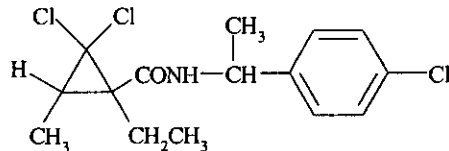
#### 4. 加水分解運命試験

(代謝資料 No.8)

試験機関： 日本バイエルアグロケム株式会社  
結城中央研究所 環境科学研究部  
報告年月日：1995年6月26日[GLP 対応]

供試標識化合物：フェニル- $^{14}\text{C}$ -カルプロパミド [I]

構造式；



：標識位置

化学名；(1R,3SR)-2,2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパノイルカルボキサミド

比放射能；6.73 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試水溶液： 滅菌緩衝液

0.05M クエン酸緩衝液 (pH4)；

0.1M クエン酸一カリウム水溶液 50mL に 0.1M 水酸化ナトリウム水溶液 9.0mL を加えた後、Milli-Q 水を加えて総溶液量を 100mL とした。

0.01M リン酸緩衝液 (pH7)；

0.02M リン酸二水素カリウム水溶液 125mL に 0.02M 水酸化ナトリウム水溶液 74mL を加えた後、Milli-Q 水を加えて総溶液量を 250mL とした。

0.01M ほう酸緩衝液 (pH9)；

0.02M 塩化カリウム水溶液 125mL にほう酸 0.248g を加え、0.02M 水酸化ナトリウム水溶液 53mL を加えた後、Milli-Q 水を加えて総溶液量を 250mL とした。

試験方法：

標識化合物を各緩衝液に溶解し、濃度 1mg/L (アセトニトリル含量約 0.5%) の試験溶液を調製した。10mL 容ガラス製試験管に試験溶液 4mL を添加し、試験溶液上部の空気を窒素ガスで置換して密栓した。50±0.1°C の暗所でインキュベートした。

いずれの pH についても、0 時点及びインキュベート 5 日後に試料採取した。試験溶液の一部に液体シンチレーションカクテルを添加し、直接液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能測定した。また、薄層クロマトグラフィー (TLC) 及び高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により親化合物及び分解物を分析し、ガスクロマトグラフ質量分析 (GC/MS) により同定した。さらに、2次元 TLC 分析により親化合物のジアステレオマー A と B の比率を調べた。

また、供試標識化合物に 1N 塩酸又は 1N 水酸化ナトリウムを加えて 1 時間加熱還流し、HPLC 分析により加水分解前後の親化合物の光学異性体 (AR : AS : BR : BS) の比率を調べた。

試験結果：

親化合物[I]の濃度変化は初期濃度に対して±0.02mg/L以内であった。いずれのpHにおいても試験溶液中に分解物は認められず、試験期間にわたり親化合物[I]は安定であった。親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率はインキュベート前後で同様であり、変化は認められなかった。(表1)。

また、親化合物[I]の光学異性体 (AR : AS : BR : BS) の比率は、加水分解 (1N 塩酸又は 1N 水酸化ナトリウムを用いた加熱還流) 前後で同様であり、異性体間の変換は認められなかった (表2)。

以上の結果から、OECD ガイドラインに基づき、pH4、7、9 緩衝液におけるカルプロパミドの加水分解半減期は 25°C で 1 年以上であると推定された (表3)。

表 1、試験溶液の分析結果

	採取時期 (処理後日数)	回収率 <sup>1)</sup> (%)	親化合物[I]の分析結果		
			割合 <sup>2)</sup> (%)	濃度 (ppm)	ジアステレオマー A と B の比率 (A : B)
pH4	0 時点	100.0	98.3	1.12	—
	5 日後	102.0	97.4	1.14	51.6 : 48.4
pH7	0 時点	100.0	98.6	1.19	51.0 : 49.0
	5 日後	99.1	98.0	1.17	51.3 : 48.7
pH9	0 時点	100.0	98.5	1.19	—
	5 日後	99.0	98.4	1.18	51.7 : 48.3

— : 測定せず。 <sup>1)</sup> 0 時点の放射エネルギーを 100% として算出。

<sup>2)</sup> 親化合物[I]の割合 (%) は TLC 分析より求めた。

表 2、親化合物[I]の光学異性体の比率

	AR : AS : BR : BS
加水分解前	49.9 : 1.3 : 47.0 : 1.8
加水分解後 (1N HCl を用いた加熱還流)	49.3 : 1.5 : 47.3 : 1.9
加水分解後 (1N NaOH を用いた加熱還流)	50.0 : 1.3 : 46.8 : 1.9

表 3、推定半減期

試験温度	pH	推定半減期
25°C <sup>1)</sup>	4	> 1 年
	7	> 1 年
	9	> 1 年

<sup>1)</sup> 50°Cの結果から外挿した。



## 5. 水中光分解運命試験

### 1) 純水（滅菌）及び河川水における水中光分解

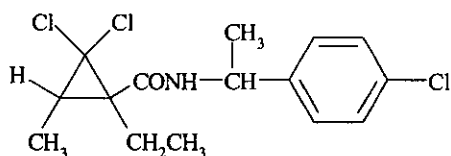
(代謝資料 No.6)

試験機関： 日本バイエルアグロケム株式会社  
結城中央研究所 環境科学研究部

報告年月日：1995年7月3日[GLP 対応]

供試標識化合物：フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミド [I]

構造式；



：標識位置

化学名；(1R,3SR)-2,2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパノイルホキシミド

比放射能；6.73 MBq/mg

放射化学的純度； 以上

供試水：

純水； ミリポア Milli-Q SP TOC により精製、pH6.7、滅菌処理

河川水； 鬼怒川から1994年5月12日に採取、pH7.6、非滅菌

光源；キセノンランプ（290nm以下の波長をカットするUVガラスフィルター付、自然太陽光と類似した波長分布）

光強度；36～38W/m<sup>2</sup>（波長範囲310～400nm）

試験方法：

標識化合物を各供試水に処理し、濃度1mg/L（アセトニトリル含有量0.3%）の試験溶液を調製した。石英容器に試験溶液10mLを添加し、純水試験では密栓し、河川水試験では揮発性物質捕集装置（ソーダライム及びパラフィンをしみ込ませたグラスウールを含むガラス管）を試験容器に接続した。これらの容器を光照射装置に入れ、25±1℃で連続して光照射した。また、暗対照試料としてアルミホイルで覆って暗条件とした試料を用意し、光照射装置内で同様にインキュベートした。

試料採取：

両試験とも、光照射試料は0時点、照射1、5、10及び15日後に、暗対照試料は15日後に採取した。

分析：

試験溶液の一部に液体シンチレーションカクテルを添加し、直接液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能測定した。また、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により親化合物及び分解物を定量し、薄層クロマトグラフィー（TLC）及びマススペクトル分析により定性した。捕集装置のグラスウールは酢酸エチルに浸漬して超音波抽出し、抽出液を放射能測定して揮発性物質を定量した。捕集装置のソーダライムには18%塩酸を加え、発生した二酸化炭素

をアルカリ性溶媒に捕集し、放射能測定して二酸化炭素を定量した。

さらに照射 15 日後の試料について、2 次元 TLC により試験溶液中の親化合物のジアステレオマー A と B の比率を調べた。また、HPLC 分析により親化合物の光学異性体 (AR : AS : BR : BS) の比率を調べた。

試験結果：

純水試験：

回収率は処理放射エネルギーの 97.9~100.8%であった。親化合物 [I] は照射 15 日後に処理放射エネルギーの 96.4%残存した。試験期間にわたり 0.5%以上の分解物は検出されなかった。

表 1、純水の分析結果 (処理放射エネルギーに対する割合%)

	光照射区					暗対照区
	0 時点	1 日後	5 日後	10 日後	15 日後	15 日後
試験溶液	100.0	100.6	100.1	100.8	97.9	99.5
親化合物 [I]	97.5	98.6	98.1	99.1	96.4	97.3
回収率	100.0	100.6	100.1	100.8	97.9	99.5

河川水試験：

回収率は処理放射エネルギーの 98.4~100.3%であった。親化合物 [I] は 15 日後に処理放射エネルギーの 76.6%残存した。分解物として、[VII] が 2.0%、[VIII] が 5.1%、二酸化炭素が 3.1% 検出された。最大で 4 種類の未同定成分が認められ、合計すると 15 日後には処理放射エネルギーの 10.2%に相当した。これらの成分は単一ピークとしては 5%以下であった。

表 2、河川水の分析結果 (処理放射エネルギーに対する割合%)

	光照射区					暗対照区
	0 時点	1 日後	5 日後	10 日後	15 日後	15 日後
試験溶液	100.0	99.7	99.4	97.0	95.2	99.7
親化合物 [I]	97.6	97.7	94.5	85.1	76.6	97.7
二酸化炭素	N.A.	0.2	0.9	2.6	3.1	<0.1
揮発性物質	N.A.	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
総回収率	100.0	99.9	100.3	99.6	98.4	99.7

N.A. : 分析せず。

1) 最大 4 種類の未同定成分 (L-1、L-3、L-4 及び L-6) の合計で、申請者が算出した。各成分はいずれも ≤5.0%。

親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率、光学異性体の比率（表3及び4）；

親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率は、照射15日後の純水及び河川水試料においてほぼ1:1であり、光照射前と同様であった。この結果から、ジアステレオマーAとBの分解速度に差はないと考えられた。また、親化合物[I]の光学異性体の比率（AR:AS:BR:BS）は光照射前後で変わらず、光学異性体間の変換は認められなかった。

表3、親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率

	ジアステレオマーA : B
光照射前（アセトニトリル溶液 <sup>1)</sup> ）	51 : 49
照射15日後の純水	50 : 50
照射15日後の河川水	50 : 50

<sup>1)</sup> 試験溶液の調製に用いたアセトニトリル溶液（濃度200mg/L）

表4、親化合物[I]の光学異性体の比率

	AR : AS : BR : BS
光照射前（0時点の河川水）	48.2 : 1.5 : 48.7 : 1.6
照射15日後の純水	48.9 : 1.4 : 48.3 : 1.4
照射15日後の河川水	48.4 : 1.6 : 48.3 : 1.7

推定半減期；

以上の結果から、カルプロパミドの水中光分解半減期は、純水（滅菌）において>150日、河川水において約42日と推定された。

表5、推定半減期

	光照射区	
	実験条件下	自然太陽光換算 <sup>3)</sup>
純水（滅菌）	>150日 <sup>1)</sup>	>1年
河川水	約42日 <sup>2)</sup>	約203日

<sup>1)</sup> 作図により推定

<sup>2)</sup> G.Timmeらのコンピュータプログラムによる推定

<sup>3)</sup> 北緯35度（東京）、春（4~6月）における推定半減期で、13生産第3986号に従って申請者が算出した。

推定分解経路；

河川水試験の結果、[VII]、[VIII]及び二酸化炭素の生成が認められ、親化合物[I]の[II]等を経由し、さらに[III]等を経由し、さらに[IV]及び[V]に分解され、最終的には二酸化炭素に分解すると推定された。以上に基づき、カルプロパミドの水中光分解経路は図1のとおり推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図 1、推定分解経路

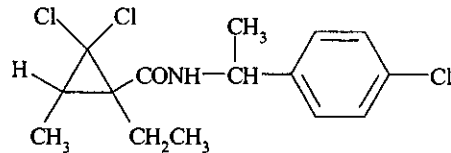
## 2) 河川水、水田水及びフミン酸水溶液における水中光分解

(代謝資料 No.7)

試験機関： 日本バイエルアグロケム株式会社  
結城中央研究所 環境科学研究部  
報告年月日：1995年7月11日[GLP 非対応]

供試標識化合物：フェニル- $U-^{14}C$ -カルプロパミド [I]

構造式；



化学名；(1R,3SR)-2,2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルプロパノイルカルボキサミド

比放射能；6.73 MBq/mg

放射化学的純度； %以上

供試水：

河川水； 鬼怒川及び田川（鬼怒川の支流）から1993年5月6日に採取、非滅菌

水田水； 栃木県農業試験場の水田から1993年5月6日に採取、非滅菌

フミン酸水溶液； 純水にフミン酸を溶解し、濃度10ppm、50ppm及び100ppmに調製

光源；キセノンランプ（290nm以下の波長をカットするUVガラスフィルター付、自然太陽光と類似した波長分布）

光強度；42～43W/m<sup>2</sup>（波長範囲310～400nm）

試験方法；

河川水及び水田水試験では、標識化合物を各供試水に溶解して濃度0.4mg/L（アセトニトリル含有量0.5%）の試験溶液を調製した。石英容器に試験溶液10mLを添加し、揮発性物質捕集装置（ソーダライム及びパラフィンをしみ込ませたガラスウールを含むガラス管）を試験容器に接続した。これらの容器を光照射装置に入れ、25±1℃で連続して光照射した。

フミン酸水溶液試験では、標識化合物を各供試水に溶解して濃度1mg/L（アセトニトリル含有量0.4%）の試験溶液を調製した。石英容器に試験溶液10mLを添加し、揮発性物質捕集装置（ソーダライムのみ）を試験容器に接続した。これらの容器を光照射装置に入れ、25±1℃で連続して光照射した。

試料採取；

河川水及び水田水試験では照射12日後、フミン酸水溶液試験では照射3及び7日後に試料採取した。

分析：

試験溶液をジクロロメタンで抽出してジクロロメタン層と水層に分離し、各層を液体シンチレーションカウンター (LSC) 及び薄層クロマトグラフィー (TLC) で分析した。捕集装置のガラスウールは酢酸エチルに浸漬して超音波抽出し、抽出液を放射能測定して揮発性物質を定量した。捕集装置のソーダライムには 18%塩酸を加え、発生した二酸化炭素をアルカリ性溶媒に捕集し、放射能測定して二酸化炭素を定量した。

試験結果：

河川水及び水田水試験 (表 1 及び 3)；

光照射区における照射 12 日後の親化合物 [I] の残存率は、鬼怒川河川水で約 71%、田川河川水で約 75%、水田水で約 87% であり、半減期はそれぞれ約 22 日、約 25 日及び約 44 日と推定された。暗対照区 (水田水) において、親化合物 [I] はほとんど分解しなかった。いずれの試験においても揮発性物質の生成はほとんど認められなかった。

表 1、河川水及び水田水の分析結果 (処理放射エネルギーに対する割合%)

	光照射区			暗対照区
	鬼怒川 (12 日後)	田川 (12 日後)	水田水 (12 日後)	水田水 (12 日後)
親化合物 [I]	71.1	75.2	86.5	104.4
回収率	99.7	104.3	103.3	107.6

—：分解せず。

フミン酸水溶液試験 (表 2 及び 3)；

親化合物 [I] はフミン酸の濃度が高いほど速く分解した。照射 7 日後の親化合物 [I] の残存率は、フミン酸 10ppm 水溶液で約 90%、50ppm 水溶液で約 75%、100ppm 水溶液で約 64% であり、半減期はそれぞれ約 80 日、約 20 日及び約 12 日と推定された。自然水にはフミン酸が含まれることが一般に知られており、水田水や河川水における分解はフミン酸が一要因であると考えられる。

表 2、フミン酸水溶液の分析結果 (処理放射エネルギーに対する割合%)

	光照射区						暗対照区
	フミン酸 10ppm		フミン酸 50ppm		フミン酸 100ppm		フミン酸 100ppm
	3 日後	7 日後	3 日後	7 日後	3 日後	7 日後	7 日後
親化合物 [I]	100.8	90.5	82.5	75.2	78.9	64.2	97.3
回収率	107.0	97.1	95.0	104.3	96.2	91.9	99.1

—：分解せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3、推定半減期

	光照射区	
	実験条件下	自然太陽光換算 <sup>1)</sup>
河川水（鬼怒川）	21.7 日	117.2 日
河川水（田川）	25.4 日	137.2 日
水田水	44.3 日	239.2 日
フミン酸（10ppm）水溶液	80.4 日	>1 年
フミン酸（50ppm）水溶液	20.0 日	110.6 日
フミン酸（100ppm）水溶液	12.0 日	66.3 日

<sup>1)</sup> 北緯 35 度（東京）、春（4～6 月）における推定半減期で、13 生産第 3986 号に従って申請者が算出した。

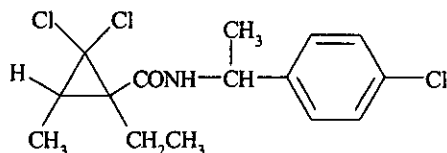
## 6. 土壌吸着性試験

(代謝資料 No.5)

試験機関： 日本バイエルアグロケム株式会社  
結城中央研究所 環境科学研究部  
報告年月日：1994年11月11日[GLP 非対応]

供試標識化合物：フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミド [I]

構造式；



：標識位置

化学名；(1R,3SR)-2,2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパノイルカルボキサミド  
比放射能；6.73 MBq/mg  
放射化学的純度； %

供試土壌： 以下の4種の水田土壌を用いた。

土壌	1	2	3	4
採取場所	植調古川試験地	石川農試内	植調研究所圃場	宮崎試験農場内
土壌群名	細粒強グライ土	細粒灰色低地土	沖積土	
土性	軽埴土	軽埴土	軽埴土	砂壤土
有機炭素含有率 (%)	3.18	1.22	2.60	1.56
pH H <sub>2</sub> O	5.2	6.8	6.7	5.2
KCl	4.9	5.7	6.0	5.5
陽イオン交換容量 (meq/100 g 乾土)	27.7	24.9	21.5	8.3
リン酸吸収係数	830	800	820	490
粘土鉱物の種類	モンモリロナイト カオリン鉱物	モンモリロナイト イライト	モンモリロナイト	パーミキエライト カオリン鉱物

### ① 吸着試験

方法：

標識化合物又は標識化合物と非標識化合物の混合物を 0.01M CaCl<sub>2</sub> 溶液に溶解し、4 濃度 (0.015、0.075、0.375 及び 1.875mg/L) の溶液を調製した。土壌 5g を 50mL 容の栓付きガラス製遠沈管に量りとり、純水 5mL を加えて 24 時間平衡化した後、上記溶液 20mL を加えて 0.012、0.06、0.3 又は 1.5mg/L の設定濃度とし、密栓して、25°C、暗所で 48 時間振とうした。遠心管を遠心分離して上清溶液を採取し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能測定した。溶液中のカルプロパミド [I] 濃度から土壌中濃度を求め、Freundlich の吸着等温式により吸着係数 (K) 及び有機炭素吸着係数 (K<sub>oc</sub>) を算出した。

結果：

吸着係数 (K) は 8.95~42.9、有機炭素吸着係数 (K<sub>oc</sub>) は 574~1412 と算出された。また、



K 値と oc%の一次相関をとりその勾配を Koc とすると、Koc は 1492、切片は-7.38、相関係数は 0.92 と算出された。

表 1、吸着試験結果

土壌	1/n <sup>1)</sup>	K <sup>1)</sup>	r <sup>1)</sup>	oc % <sup>2)</sup>	Koc' <sup>3)</sup>
1	0.988	42.9	0.999	3.18	1348
2	0.960	17.2	1.00	1.22	1412
3	0.984	29.1	1.00	2.60	1120
4	0.964	8.95	1.00	1.56	574

<sup>1)</sup> Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数

<sup>2)</sup> 土壌中の有機炭素含有率

<sup>3)</sup> K 値を各土壌の oc で割り求めた有機炭素吸着係数

## ② 物質収支試験

方法：

吸着試験の 0.3mg/L 設定濃度区の土壌をアセトンで 3 回抽出し、抽出液を LSC で放射能測定して土壌中のカルプロパミド [I] 量を求め、吸着試験で求めた溶液中のカルプロパミド [I] 量と合計して物質収支を算出した。また、溶液及び抽出液を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析し、分解物の生成を確認した。さらに溶液を TLC 分析し、親化合物 [I] のジアステレオマー A と B の比率を調べた。

結果：

物質収支は 99.9~102%と良好であった。TLC 分析の結果、有意な量の分解物は認められなかった。試験終了時の溶液における親化合物 [I] のジアステレオマー A と B の比率は、いずれの土壌を用いた場合においてもほぼ 1 : 1 で、コントロール試料 (土壌無し) と同様であった。

表 2、物質収支試験結果

土壌	初期添加量 ( $\mu\text{g}$ )	カルプロパミド量 ( $\mu\text{g}$ )		回収率 (%)
		上清溶液	土壌	
1	7.17	0.678	6.48	99.9
2	7.17	1.22	6.07	102
3	7.17	0.826	6.42	101
4	7.17	1.99	5.33	102

表 3、親化合物 [I] のジアステレオマー A と B の比率

	ジアステレオマー A : B
コントロール (土壌無し)	46.4 : 53.6
試験終了時の上清溶液 (土壌 1) <sup>1)</sup>	46.7 : 53.3
試験終了時の上清溶液 (土壌 2) <sup>1)</sup>	46.6 : 53.4
試験終了時の上清溶液 (土壌 3) <sup>1)</sup>	46.9 : 53.1
試験終了時の上清溶液 (土壌 4) <sup>1)</sup>	47.5 : 52.5

<sup>1)</sup> 0.3mg/L 設定濃度区

## 生物濃縮性に関する試験

### 1) 魚類濃縮性試験

(資料 No. F2)

試験機関 : 日本バイエルアグロケム (株)

報告書作成年 : 1993 年 [GLP 対応]

被験物質 : カルプロパミド原体

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)、

1 群各 20 匹、体長 : 平均 10.0 cm、体重 : 平均 30g

試験方法 : 0.007 及び 0.07mg/L の 2 濃度でそれぞれ 8 週間コイに暴露し、その後 1 週間回復 (排泄) 期間を設けた。また、溶媒対照及び無処理対照群も設けた。

0.007 及び 0.07mg/L 用に被験物質を各々所定量秤量して 1-プロパノール 50mL に溶解し、分散剤 AQ002 (東亜合成 (株)) 50mL を加えて混和し、ろ過地下水を加えて 10L とし、各濃度の母液とした (試験濃度の 150 倍量、溶剤及び分散剤は各 0.5%含む)。調製した母液を 2mL/分、ろ過地下水を 300mL/分で定量ポンプで注入口に送り、混合して所定濃度の試験水とした。

試験期間中は毎日 1 回、供試魚を観察し、外表及び行動など一般状態を観察した。試験水については、水温は毎日、pH、溶存酸素 (D. O)、NH<sub>4</sub>-N、NO<sub>2</sub>-N については隔日に測定した。また週 2 回、試験水中のカルプロパミドの濃度を分析した。

暴露後 2、14、28、42 及び 56 日 (8 週)、排泄期間 1 週間後にそれぞれ 2 匹について魚体の分析を実施した。

結果 :

#### (1) 観察

試験期間中は対照群も含めた全ての群において、外表及び行動など一般状態に全く異常は認められなかった。

#### (2) 環境条件

試験期間中の試験水は水温 23.0~24.2°C、pH 7.1~7.2、D. O 100~64%、NH<sub>4</sub>-N 1.0ppm 以下、NO<sub>2</sub>-N 0.1ppm 以下であった。

(3) 魚体内の被験物質濃度 (ppm)

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)					排泄期間 (日)
	2	14	28	42	56	7
0.007	0.45	0.37	0.65	0.38	0.37	<0.03*
0.070	4.52	4.28	4.01	3.83	4.20	<0.03*
溶媒対照	<0.03*	<0.03*	<0.03*	<0.03*	<0.03*	<0.03*
無処理	<0.03*	<0.03*	<0.03*	<0.03*	<0.03*	<0.03*

\* 検出限界以下

魚体中のカルプロパミド濃度は暴露開始2日後には0.007及び0.07mg/L群で各、0.45及び4.52ppm検出され、以降の分析においても暴露終了時(56日)までほぼ同じ濃度で推移(0.007mg/L群0.37~0.65ppm、0.07mg/L群3.83~4.52ppm)し、暴露開始後、速やかに魚体中のカルプロパミド濃度は平衡となった。また、暴露終了後7日目(排泄期間)には魚体中にカルプロパミドは検出されなくなった。

(4) 試験水中の被験物質濃度 (mg/L)

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)					排泄期間 (日)
	2	14	28	42	56	7
0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	-
0.070	0.068	0.064	0.063	0.065	0.066	-
溶媒対照	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	-
無処理	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	-

魚体分析時の試験水の分析値を抜粋

\* 検出限界以下

試験水中のカルプロパミド濃度は、0.007mg/L群で0.006~0.008mg/L、0.07mg/L群では0.06~0.073mg/Lであり、試験水中のカルプロパミド濃度は設定濃度とほぼ同じ値であり、大きな変動も認められなかった。

(5) 濃縮係数

BCF<sub>ss</sub>

試験区 (mg/L)	魚体中濃度 (C <sub>f</sub> )	水中濃度 (C <sub>w</sub> )	濃縮係数 (BCF <sub>ss</sub> )
0.007	0.44	0.007	62.9
0.070	4.17	0.065	64.2



植物（稲）：

フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドを4~5葉期の稲に水耕液処理（水耕液濃度 6.66mg/L）すると、処理放射能は速やかに植物体に吸収された。植物地上部には処理1日後に処理放射エネルギーの12.5%、8日後に37.1%、14日後に35.7%の放射能が認められた。植物地上部における主な残留成分は親化合物[I]であり、代謝物として [II]、 [III]、 [III]の

[V]が検出された。いずれの代謝物も試験終了時（14日後）に最も多く認められ、[III]は回収放射エネルギーの %、[III]の は %、[II]は %、[V]は %であった。

フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドを4~5葉期の稲の葉に塗布処理（5.5 μg/葉）すると、処理部位以外の植物地上部及び根部への放射能の移行は極めて少なかった。処理部位に認められた放射能の多くは表面に残存し、植物体に浸透移行した放射能はわずかであった。植物地上部（処理部位）における主な残留成分は親化合物[I]で、回収放射エネルギーの94%以上残存した。代謝物として[II]、 [III]、 [III]の 及び[V]が認められ、その生成量はいずれも回収放射エネルギーの %であった〔代謝資料 No.2〕。

フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドを0.4kg a.i./ha相当で植穴処理すると、青刈り（67日後）には処理量の約7.4%、収穫期（115日後）の植物地上部には処理量の約7.7%の放射能が認められ、収穫期の植物地上部の放射能の97.3%は稲わらに、0.7%は玄米に分布した。放射能残留量は青刈りで0.556ppm、稲わらで1.632ppm、玄米で0.012ppmであった。残留物の特性及び組成は、青刈り、稲わら及び玄米で類似していた。いずれの試料においても主な残留成分は親化合物[I]で、アルカリ抽出後の回収放射エネルギーを合わせると、青刈りで回収放射エネルギーの62.7%（0.348ppm）、稲わらで56.5%（0.921ppm）、玄米で56.2%（0.0068ppm）であった。主な代謝物は

[III]で、青刈りではアセトン/水抽出により[III]が回収放射エネルギーの %、[III]の

が %、[III]の が %、その後のアルカリ抽出により[III]が %回収され、稲わらではそれぞれ %、 %、 %、 %認められた。また、玄米では[III]が %、[III]のグルコース抱合体が1.2%、[III]の脂肪酸エステル体が0.7%認められた。その他の代謝物として [II]及び [V]が検出されたが、いずれも回収放射エネルギーの %以下であった。また、玄米中では、放射能は天然成分（アミノ酸、タンパク質、デンプン）にも取り込まれており、その割合は玄米中の約13%であった。

フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドを1.6kg a.i./ha相当で植穴処理し、稲わら（115日後）及び玄米（115日後）における親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率を調べるとほぼ1:1で、処理前とほぼ同様であった。また、稲わらにおける親化合物[I]の光学異性体の比率（AR:AS:BR:BS）を調べると、処理前とほぼ同様であり、光学異性体間の変換はないと考えられた〔代謝資料 No.3〕。

以上の結果から、植物（稲）においてカルプロパミド[I]は [II]、 [III]及び [V]に代謝され、さらに [III]は へと変換された。いずれの処理方法においても代謝経路は同様であると考えられた。

#### 土壌：

好氣的湛水土壌中運命試験において、フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドを2種類の水田土壌（沖積土壌及び火山灰土壌）に0.4mg/kgで処理し、28℃、暗所でインキュベートした。田面水に処理した放射能は速やかに土壌に移行し、処理直後を除き、ほとんどの放射能が土壌に分布した。田面水と土壌を合計すると、試験終了時（32週後）に親化合物[I]は処理放射エネルギーの32.3%（沖積土壌）及び48.3%（火山灰土壌）残存し、半減期はそれぞれ120日（沖積土壌）及び222日（火山灰土壌）と算出された。二酸化炭素が比較的多く認められ、その生成量は25.4%（沖積土壌）及び12.1%（火山灰土壌）であった。その他には [V]が %（沖積土壌）及び %（火山灰土壌）認められた。

また、32週後の土壌における親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率を調べると、いずれの土壌においてもほぼ1：1であり、インキュベート前とほぼ同様であった〔代謝資料No.4〕。

好氣的土壌中運命試験において、フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドを畑地土壌（火山灰土壌）に0.50mg/kgで処理し、28℃、暗所でインキュベートした。試験終了時（14週後）に親化合物[I]は74.9%残存し、半減期は約240日と算出された。親化合物[I]の他には二酸化炭素が0.8%、 %（ 週後）、未抽出残渣が最大19.7%（14週後）認められた〔代謝資料No.F1〕。

#### 加水分解：

フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドをpH4、7及び9の各緩衝液に1mg/Lで処理し、50℃、暗所で5日間インキュベートした結果、試験期間にわたり親化合物[I]は安定であった。従って、25℃における半減期はいずれのpHにおいても>1年と推定された。

親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率はインキュベート前後で同様であった。また、1N塩酸又は1N水酸化ナトリウムで1時間還流後に親化合物[I]の光学異性体の比率（AR：BR：AS：BS）を調べると、加水分解前後で同様であり、光学異性体間の変換は認められなかった。

〔代謝資料No.8〕

#### 水中光分解：

フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドを滅菌純水及び鬼怒川河川水に1mg/Lで処理し、25℃で15日間連続して光照射した。純水において親化合物[I]は安定であり試験終了時に処理放射エネルギーの96.4%残存し、半減期は>150日と推定された。河川水では、照射15日後に親化合物[I]は処理放射エネルギーの76.6%残存し、半減期は約42日と推定された。分解物として、 [VII]が %、

[VIII]が %、二酸化炭素が3.1%検出された。

親化合物[I]のジアステレオマーAとBの比率は、照射15日後の純水及び河川水においてほぼ1：1であり、光照射前と同様であった。また、親化合物[I]の光学異性体の比率（AR：BR：AS：BS）は光照射前後で変わらず、光学異性体間の変換は認められなかった〔代謝資料No.6〕。

フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドを鬼怒川河川水、田川河川水及び水田水に0.4mg/Lで処理し、25℃で12日間連続して光照射した。照射12日後の親化合物[I]の残存率は、鬼怒川河川水で約71%、田川河川水で約75%、水田水で約87%であり、半減期はそれぞれ約22日、約25日及び約44日と推定された。また、フェニル-U-<sup>14</sup>C-カルプロパミドをフミン酸水溶液（フミン酸濃度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

10、50又は100ppm)に1mg/Lで処理し、25°Cで7日間連続して光照射した。親化合物[I]はフミン酸の濃度が高いほど速く分解した。照射7日後の親化合物[I]の残存率は、フミン酸10ppm水溶液で約90%、50ppm水溶液で約75%、100ppm水溶液で約64%であり、半減期はそれぞれ約80日、約20日及び約12日と推定された〔代謝資料No.7〕。

土壌吸着性：

濃度0.012、0.06、0.3又は1.5mg/Lで48時間平衡化(25°C)し、土壌吸着性試験を行った結果、以下の吸着等温パラメーターが得られた。カルプロパミドの有機炭素吸着係数(Koc')は574~1412であり、土壌中における移動性は比較的低いと考えられた〔代謝資料No.5〕。

土壌	1/n	K	r	oc %	Koc'
1	0.988	42.9	0.999	3.18	1348
2	0.960	17.2	1.00	1.22	1412
3	0.984	29.1	1.00	2.60	1120
4	0.964	8.95	1.00	1.56	574

生物濃縮性：

コイを用いて生物濃縮性を検討した(取り込み期間:2, 14, 28, 42及び56日、排泄期間:7日間)。高低の2試験濃度(0.070 mg/L及び0.007)における濃縮係数(BCF<sub>ss</sub>)は、次のとおりであった。

試験区濃度 (mg/L)	魚体中濃度 (C <sub>f</sub> )	水中濃度 (C <sub>w</sub> )	濃縮係数 (BCF <sub>ss</sub> )
0.007	0.44	0.007	62.9
0.070	4.17	0.065	64.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## カルプロパミドの動植物等における代謝分解経路図



代謝分解の概要

代謝分解物					I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	その他	揮発性物質		合計		
														CO <sub>2</sub>	他			
動物	ラット	1mg/kg 単回経口	♂	72時間	糞	11.7											93.4	
					尿	0.0												
		♀	72時間	糞	8.5													79.9
				尿	0.0													16.9
		20mg/kg 単回経口	♂	72時間	糞	10.4												87.0
					尿	0.0												10.6
	♀	72時間	糞	9.0													76.3	
			尿	0.0													14.3	
	1mg/kg 反復経口	♂	72時間	糞	6.9												80.2	
				尿	0.0												9.6	
	♀	72時間	糞	4.7													68.1	
			尿	0.0													20.8	
	1mg/kg 単回十二指腸内	♂	72時間	糞	18.0												21.8	
				尿	0.0												4.5	
				胆汁	0.1												70.9	
	1mg/kg 単回経口	♂	肝臓	8時間	0.56												1	
				24時間	0.00												5.17	
				48時間	0.00												0	
72時間				1.78												1.91		
72時間				0.00												0		
腎臓			8時間	0.00													0.86	
			24時間														2	
			48時間														0.46	
血漿			8時間														0	
			24時間														0	
			48時間														1.13	
			72時間														0	
															0.27			
															0			
															0.15			

糞、尿、胆汁における数値は、投与量に対する割合%。  
 肝臓、腎臓、血漿における数値は、上段:各臓器・組織中の放射能に対する割合%、下段:投与量に対する割合%。  
 各成分の数値は抱合体と非抱合体の合計。[III]は、[III]の脂肪酸エステル体を含む。

植物	6.66mg/L 水耕液処理	地上部	1日	%	87.3												100	
			2日	%	87.4												100	
			4日	%	39.8												100	
			8日	%	65.4												100	
			14日	%	62.3												100	
	5.5 μg/葉 塗布処理	地上部 (処理 部位)	1日	%	97.8													100
			4日	%	96.8												100	
			7日	%	96.0												100	
			10日	%	94.5												100	
	0.4kg ai/ha 植穴処理	青刈り	67日	%	62.7													100
			ppm	0.348													0.556	
		稲わら	115日	%	56.5													100
			ppm	0.921														1.632
	玄米	115日	%	56.2													100	
		ppm	0.0068														0.012	
	1.6kg ai/ha 植穴処理	稲わら	115日	%	51.7													100
			ppm	2.411													4.663	
		玄米	115日	%	58.9													100
			ppm	0.0167												0.028		

数値(%)は各部位の回収放射能に対する割合%。[III]は、[III]の脂肪酸エステル体、グルコース抱合体を含む。  
 青刈り、稲わらにおける各成分の数値は、アルカリ抽出後の回収放射能を含む。

空欄は当該試験において認められなかったことを示す。

代謝分解物			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	その他	揮発性物質		合計		
												CO <sub>2</sub>	他			
土 壤	好 気 的 湛 水 土 壤	沖積土壌（富山） 0.4mg/kg	0週後	103.1										104.5		
			2週後	91.3											97.0	
			4週後	84.9												97.4
			8週後	71.6												96.2
			16週後	54.3												94.2
			32週後	32.3												89.6
	火 山 灰 土 壤	火山灰土壌（栃木） 0.4mg/kg	0週後	99.1											101.1	
			2週後	90.1											98.5	
			4週後	85.1											96.2	
			8週後	77.8											97.2	
			16週後	64.4											95.1	
			32週後	48.3											90.4	
好 気 的 土 壤	沖積土壌（高知） 0.58mg/kg	6週後	84.5											98.5		
		火山灰土壌（牛久） 0.58mg/kg	6週後	80.9											99.0	
		火山灰土壌（牛久） 0.50mg/kg	6週後	87.6											101.1	
			14週後	74.9										100.6		
数値は処理放射エネルギーに対する割合% -:分析せず																
水	加 水 分 解	緩衝液 1mg/L 50℃	pH4	0日	98.3											
				5日	97.4											
			pH7	0日	98.6											
				5日	98.0											
			pH9	0日	98.5											
				5日	98.4											
	水 中 光 分 解	純水 1mg/L 25℃	0日	97.5											100.0	
			1日	98.6											100.6	
			5日	98.1											100.1	
			10日	99.1											100.8	
			15日	96.4											97.9	
			河川水（鬼怒川） 1mg/L 25℃	0日	97.6											100.0
	1日	97.7											99.9			
	5日	94.5											100.3			
	10日	85.1											99.6			
	15日	76.6											98.4			
数値は処理放射エネルギーに対する割合% -:分析せず																

空欄は当該試験において認められなかったことを示す。



