

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

(資料 No. M-1)

[<sup>14</sup>C]標識エトキサゾールを用いたラットにおける代謝試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

供試標識化合物: 次表の2種類の標識化合物を使用した。

化学名および名称	5- <i>tert</i> -butyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole	
化学構造式および標識位置 (*で表示)		
比放射活性		
放射化学的純度		
略 称	フェニル標識体	オキサゾール標識体

( ) 投与液調製時純度

標識位置設定理由:

供試動物

種および系統: Sprague Dawley 系ラット (Hsd/ola:CD)

性: 雄および雌, 各 137 匹

週齢: [<sup>14</sup>C]標識エトキサゾール投与時で 8~9 週齢

体重: 約 220 g (入荷時)

飼育環境: 入手後屠殺時まで水道水および飼料を自由に摂取させ, 下記環境の動物室で飼育した。馴化飼育期間は 5 日以上。温度 22±2°C, 湿度 40~60%, 明暗サイクル 12 時間。

ケージ: 馴化飼育期間中と投与後の排泄試験以外の個体は一般飼育ケージで群飼育した。投与後の排泄試験の個体はガラス製代謝ケージで, 胆汁排泄試験では拘束ケージで, いずれも個体別に飼育した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

#### 投与用量と設定根拠

低用量：5 mg/kg,

高用量：500 mg/kg,

#### 投与液組成

[<sup>14</sup>C]標識エトキサゾールを非放射性エトキサゾール(純度 %)で放射能希釈し、カルボキシメチルセルロースの1%水溶液に均一に懸濁して投与液とした。

#### 試験群の設定および投与

次の試験群を設け、すべての個体に胃ゾンデで投与液を強制経口投与した。

標識体/用量	投与回数	匹数と性	屠殺時間	主調査事項
<b>フェニル標識体, 低用量</b>				
1) 5 mg/kg	単回	9♂+9♀	96, 120, 168	血漿中濃度推移 尿, 糞, 呼気排泄, 体内残留, 排泄物中代謝物 胆管カニュレーション個体の尿, 糞, 胆汁排泄と胆汁中代謝物 体内分布, 組織中代謝物, (3匹/時点/性)
2) 5 mg/kg	単回	5♂+5♀	168	
3) 5 mg/kg	単回	3♂+3♀	48	
4) 5 mg/kg	単回	12♂+12♀	3, 12, 48, 168	
<b>オキサゾール標識体, 低用量</b>				
5) 5 mg/kg	単回	9♂+9♀	96, 120, 168	血漿中濃度推移 尿, 糞, 呼気排泄, 体内残留, 排泄物中代謝物 胆管カニュレーション個体の尿, 糞, 胆汁排泄と胆汁中代謝物 体内分布, 組織中代謝物, (3匹/時点/性)
6) 5 mg/kg	単回	5♂+5♀	168	
7) 5 mg/kg	単回	3♂+3♀	48	
8) 5 mg/kg	単回	12♂+12♀	3, 12, 48, 168	

(次頁につづく)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(つづき)

標識体/用量	投与回数	匹数と性	屠殺時間	主調査事項
<b>フェニル標識体, 高用量</b>				
9) 500 mg/kg	単回	9♂+9♀	96, 120, 168	血漿中濃度推移 尿, 糞, 呼気排泄, 体内残留, 排泄物中代謝物 胆管カニキュレーション個体の尿, 糞, 胆汁排泄と胆汁中代謝物 体内分布, 組織中代謝物, (3匹/時点/性)
10) 500 mg/kg	単回	5♂+5♀	168	
11) 500 mg/kg	単回	3♂+3♀	48	
12) 500 mg/kg	単回	12♂+12♀	6, 12, 48, 168	
<b>オキサゾール標識体, 高用量</b>				
13) 500 mg/kg	単回	9♂+9♀	96, 120, 168	血漿中濃度推移 尿, 糞, 呼気排泄, 体内残留, 排泄物中代謝物 胆管カニキュレーション個体の尿, 糞, 胆汁排泄と胆汁中代謝物 体内分布, 組織中代謝物, (3匹/時点/性)
14) 500 mg/kg	単回	5♂+5♀	168	
15) 500 mg/kg	単回	3♂+3♀	48	
16) 500 mg/kg	単回	12♂+12♀	6, 12, 48, 168	
<b>フェニル標識体+オキサゾール標識体*, 低用量</b>				
17) 5 mg/kg/日	14回	12♂+12♀	最終投与後 2, 12, 24, 168	血漿中濃度推移と体内分布 (3匹/時点/性)

\*: ほぼ同一比放射活性標品の等量混合物

#### 試料採取

呼気はエタノールアミン:2-エトキシエタノール混液(1:3, v/v)に捕集した。尿, 糞, 呼気捕集剤, 胆汁, ケージ洗液を次の各時点でそれぞれ採取した。体内分布試験では血漿中濃度最高時点を含む4時点で結果の項の表に示す消化管(内容物含む)など21組織と残部の屍体を採取した。胆汁排泄試験では投与後48時間後に屠殺し, 屍体を採取した。

尿	6時間, 24時間, 以降は屠殺時まで24時間間隔
糞	屠殺時まで24時間間隔
呼気	24, 48時間
胆汁	3, 6, 12, 24, 48時間
ケージ洗液	屠殺時

血漿中濃度の経時推移調査用の血液試料は, 結果の項の表に示す各時点で, 雌雄各9匹のラットから1時点あたり雌雄各3匹を選び, 尾静脈から部分採血して得た。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

## 分析方法

### (1) 放射能測定

液体試料はすべて、直接、液体シンチレーション計測 (LSC) して放射能を定量した。糞は水とホモジナイズしその一部を、組織は直接またはホモジナイズしたのち全量またはその一部を、抽出残渣は風乾後その一部を、いずれも組織溶解剤で可溶化処理又は自動燃焼装置で酸化燃焼処理したのち、LSC 法で放射能を定量した。一部の糞は抽出液と抽出残渣に分離して定量した。

### (2) 代謝物の同定、定量

## 結果

結果の概要を表 1～表 19 と図 1 にまとめた。

### 1. 単回経口投与後の運命

#### 1) 排泄 (表 1)

すべての非カニューレーションラットで投与された  $^{14}\text{C}$  はほぼ定量的に回収された。 $^{14}\text{C}$  の尿糞中への排泄は標識位置、性、用量にかかわらず急速で、オキサゾール標識体の低用量群では 72 時間で投与量の 90%以上が、その他の試験群では 48 時間以内に 90%以上が排泄され、168 時間後の体内残留率は低用量群では投与量の 0.2～0.8%、高用量群では 0.1%以下に過ぎなかった。主排泄経路は標識位置、性、用量にかかわらず糞であり、168 時間で低用量群では投与量の 77～88%、高用量群では 91～94%が糞に排泄され、尿には低用量の 8～17%、高用量の 2～3%が排泄されたのみであった。呼吸

中への排泄は微量（オキサゾール標識体低用量； $\leq 0.05\%/48$  時間），または検出されなかった（その他の試験群）。

両標識体とも高用量では尿に排泄される割合が低下することと，低用量ではフェニル標識体よりもオキサゾール標識体の方が尿排泄され易いことが排泄に関して認められた主たる用量差と標識体間の差であり，性差は顕著でなかった。

表 1-1 単回経口投与後の  $^{14}\text{C}$  の排泄バランス（投与量%）：フェニル標識体

時 間	低用量 (5 mg/kg)				高用量 (500 mg/kg)			
	雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
6	1.0	NA	2.1	NA	0.4	NA	0.4	NA
24	7.0	66.5	6.9	62.1	1.3	81.7	1.4	70.6
48	8.2	83.6	7.4	84.3	1.5	90.7	1.6	92.6
72	8.4	86.6	7.5	86.2	1.5	91.3	1.6	93.6
168	8.5	88.3	7.6	86.9	1.6	91.6	1.6	93.8
ケージ洗液	0.07		0.05		0.01		0.02	
呼 気	<0.01		<0.01		<0.03		<0.03	
総排泄率	96.78		94.41		93.13		95.44	
屍 体	0.76		0.24		0.05		0.12	
総回収率	97.6		94.7		93.2		95.6	

NA：試料採取せず。数値は5匹の平均値。

表 1-2 単回経口投与後の  $^{14}\text{C}$  の排泄バランス（投与量%）：オキサゾール標識体

時 間	低用量 (5 mg/kg)				高用量 (500 mg/kg)			
	雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
6	6.5	NA	6.0	NA	1.1	NA	1.0	NA
24	13.5	57.8	15.4	18.6	2.6	76.0	1.8	79.6
48	14.0	73.4	16.1	73.0	3.2	90.0	1.9	90.2
72	14.1	75.7	16.4	76.7	3.2	90.7	1.9	90.7
168	14.2	77.1	16.6	77.6	3.2	91.0	1.9	90.9
ケージ洗液	0.04		0.08		0.01		0.01	
呼 気	0.04		0.05		<0.01		<0.01	
総排泄率	91.32		94.12		94.27		92.83	
屍 体	0.65		0.25		0.06		0.07	
総回収率	92.1		94.6		94.3		92.9	

NA：試料採取せず。数値は5匹の平均値。

2) 胆汁排泄 (表 2) および吸収率 (表 3)

胆管カニュレーションラットに投与された  $^{14}\text{C}$  は性および用量にかかわらずほぼ定量的に尿, 胆汁, 糞, ケージ洗液および屍体から回収された。48 時間で胆汁には低用量群雌雄では投与量の 30~54%, 高用量群では 10~13%が排泄され, 糞排泄率は非カニュレーション群に比べて低下した。胆汁への排泄率はオキサゾール標識体よりもフェニル標識体の方が, 雄よりも雌の方が, また高用量よりも低用量の方がいずれも高い傾向にあった。

表 2 単回経口投与後の胆管カニュレーションラットにおける  $^{14}\text{C}$  の排泄バランス (投与量%; 48 時間)

試料	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	40.3	54.0	12.5	11.9	29.8	36.8	9.8	10.9
尿	12.1	13.5	4.3	6.0	18.4	24.1	5.4	8.2
糞	46.6	34.0	80.3	71.0	50.5	39.1	79.4	74.3
ケージ洗液	0.1	0.3	0.1	0.6	0.2	0.7	0.2	0.1
屍体	1.4	1.6	1.0	8.1	1.9	1.3	0.9	5.9
総回収率	100.4	103.3	98.2	97.5	100.1	102.0	95.7	99.5

数値は 3 匹の平均値。

投与後 48 時間までに尿および胆汁に排泄された  $^{14}\text{C}$  の和を吸収された  $^{14}\text{C}$  として算定した 48 時間までの [ $^{14}\text{C}$ ] 標識エトキサゾールの消化管吸収率平均値は, 低用量群雄が 50%, 雌で 64%, 高用量群雄が 16%, 雌で 19%であり, 高用量では雌雄とも低用量の消化管吸収率の約 1/3 に低下した。また雄よりも雌の吸収率の方がやや高い傾向にあった。胆汁中排泄物は腸肝循環していると考えられた。

表 3 48 時間後までの推定吸収率

用 量	性	標 識 体	吸収率 (%)	平均吸収率 (%)
低用量 (5 mg/kg)	雄	フェニル標識体	52	50
		オキサゾール標識体	48	
	雌	フェニル標識体	67	64
		オキサゾール標識体	61	
高用量 (500 mg/kg)	雄	フェニル標識体	17	16
		オキサゾール標識体	15	
	雌	フェニル標識体	18	19
		オキサゾール標識体	19	

3) 血漿中  $^{14}\text{C}$ -濃度の経時推移 (表 4)

血漿中  $^{14}\text{C}$ -濃度は低用量群では 2~4 時間、高用量群ではやや遅れて 4~6 時間で最高濃度 (Cmax) に達した。Cmax および無限時間までの血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は標識体にかかわらず雌よりも雄の方が高く、その差は高用量群で顕著であった。また、両パラメーターの低用量群と高用量群の比 [8 倍 (雌) ~19 倍 (雄)] は用量比 (100 倍) に比べて低く、既述の推定吸収率に対応していた。血漿からの  $^{14}\text{C}$ -濃度の消失を一次反応とみなして算出した最終相半減期は低用量群では 56~97 時間、高用量群では 41~82 時間であり、雌雄間ならびに用量間の半減期および消失パターンの差は明確ではなかった。

表 4 単回経口投与後の血漿中  $^{14}\text{C}$ -濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ ) の推移

時 間	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.25	0.08	0.03	0.6	0.5	0.05	0.03	1.2	1.5
0.5	0.30	0.13	2.6	1.3	0.31	0.12	3.2	1.8
1	1.00	0.47	4.5	2.2	0.66	0.38	6.0	3.6
2	1.44	0.56	9.0	3.3	0.96	0.47	9.5	3.6
3	1.51	0.60	13.2	3.9	0.79	0.65	12.4	4.9
4	1.11	0.63	12.2	4.9	0.92	0.61	12.7	5.6
6	1.25	0.63	16.4	5.3	0.88	0.62	15.8	4.2
8	0.99	0.49	12.7	3.9	0.84	0.54	9.3	3.5
12	0.74	0.40	4.2	2.2	0.57	0.38	4.3	1.8
24	0.32	0.15	2.5	1.3	0.20	0.15	3.3	1.1
48	0.16	0.06	2.4	0.8	0.10	0.06	1.9	0.6
72	0.09	0.04	1.7	1.7*	0.06	0.04	1.0	0.4
96	0.07	0.03	0.8	nd	0.04	0.03	0.9	0.4
120	0.05	0.02	0.7	nd	0.04	0.02	0.7	nd
168	0.03	0.01	nd	nd	0.03	0.02	0.4	nd
Tmax	3時間	4時間	6時間	6時間	2時間	3時間	6時間	4時間
Cmax	1.51	0.63	16.4	5.3	0.96	0.65	15.8	5.6
AUC	33	16	425	150	24	16	464	121
半減期	56時間	63時間	41時間	58時間	77時間	97時間	70時間	82時間

Cmax :  $\mu\text{g eq. /g}$ , AUC :  $\mu\text{g eq.} \cdot \text{hr/g}$ , 半減期 : 最終相半減期。

数値は3匹の平均値。nd : 不検出。太字 : Cmax。

\*: 個体別値は0.55, 0.75, 3.86  $\mu\text{g eq. /g}$  で、半減期等の計算には2匹の計算値0.6  $\mu\text{g eq. /g}$  を使用した。

#### 4) 体内分布 (表 5~表 12)

血漿中  $^{14}\text{C}$ -濃度の最高時点, 12 時間後, 48 時間後, 168 時間後の 4 時点で  $^{14}\text{C}$  の体内分布を調査した。

性, 用量, 標識体にかかわらず,  $^{14}\text{C}$  の分布パターンは類似していた。血漿中  $^{14}\text{C}$ -濃度の最高時点で血漿中濃度を有意に ( $\geq 2$  倍) 上回る濃度で  $^{14}\text{C}$  が分布したのはすべての試験群とも消化管 (内容物込み) と肝臓であり, リンパ節, 腎臓, 甲状腺, 副腎中の濃度が血漿中濃度と類似かまたはやや高かった。すべての試験群で脂肪以外のすべての組織中の濃度は血漿中  $^{14}\text{C}$ -濃度の最高時点以降 (脂肪は 12 時間後に最高となったのち), 経時的に低下し, 168 時間後には大部分の組織中の濃度は血漿中濃度未満となった。168 時間後で有意の放射活性が検出されたのは肝臓と脂肪であった。調査し



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

たすべての時点を通じて組織中濃度は、雄の方が雌よりも有意に高く、標識体間では類似していた。

表 5 フェニル標識体低用量単回経口投与後の  $^{14}\text{C}$  の体内分布推移：濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ )

臓器・組織	雄				雌			
	3時間	12時間	48時間	168時間	3時間	12時間	48時間	168時間
全血	0.70	0.43	0.08	0.02	0.40	0.21	0.04	0.01
血漿	1.13	0.69	0.11	0.03*	0.64	0.33	0.06	<0.01*
副腎	0.78	0.27	0.02	nd	0.54	0.18	0.02	nd
骨	0.14	0.06	0.02	0.05	0.05	0.03	<0.01	<0.01
骨髄	0.18	0.08	0.02	nd	0.13	0.04	nd	nd
脳	0.09	0.03	<0.01	nd	0.06	0.02	<0.01	nd
眼球	0.13	0.08	0.02	<0.01	0.06	0.03	<0.01	nd
脂肪	0.74	0.94	0.28	0.02	0.37	0.47	0.21	0.03
心臓	0.35	0.20	0.03	<0.01	0.20	0.09	0.02	<0.01
腎臓	2.39	1.26	0.07	0.02	0.82	0.21	0.04	0.01
肝臓	5.47	2.98	1.25	0.49	4.32	1.64	0.49	0.14
肺	0.55	0.31	0.05	0.02	0.35	0.15	0.03	<0.01
リンパ節	2.00	0.90	0.09	0.01	1.84	1.07	0.11	0.01
骨格筋	0.14	0.08	0.01	<0.01	0.06	0.04	<0.01	nd
脾臓	0.49	0.29	0.04	<0.01	0.34	0.21	0.04	<0.01
脳下垂体	0.21	0.13	nd	nd	0.34	0.05	nd	nd
皮膚	0.37	0.22	0.05	0.01	0.10	0.12	0.04	0.01
脾臓	0.31	0.14	0.02	<0.01	0.15	0.07	0.01	<0.01
睾丸/卵巣	0.20	0.14	0.03	<0.01	0.23	0.21	0.05	<0.01
子宮	—	—	—	—	0.13	0.15	0.02	<0.01
胸腺	0.25	0.14	0.02	<0.01	0.20	0.07	0.01	nd
甲状腺	1.35	0.55	0.15	nd	0.86	0.44	0.47	0.21#
消化管	55.9	28.2	1.0	0.03	78.6	31.2	0.46	0.02
残部屍体	0.30	1.24	0.07	0.01*	0.16	1.09	0.05	<0.01*

168 時間後は排泄試験群の 5 匹の、その他は分布試験群の 3 匹の平均値。

\*：分布試験群の 3 匹の平均値で、全血中濃度は排泄試験群と同レベル。

#：分布試験群では 0.17  $\mu\text{g eq. /g}$ 。nd：不検出。

表 6 オキサゾール標識体低用量単回経口投与後の <sup>14</sup>C の体内分布推移：濃度(μg eq./g)

臓器・組織	雄				雌			
	3時間	12時間	48時間	168時間	3時間	12時間	48時間	168時間
全血	0.82	0.45	0.09	0.02	0.57	0.25	0.05	0.01
血漿	1.32	0.72	0.14	0.04*	0.87	0.41	0.07	<0.01*
副腎	0.85	0.41	0.04	nd	0.79	0.36	0.06	0.02
骨	0.14	0.07	0.02	<0.01	0.10	0.04	0.02	nd
骨髄	0.17	0.06	0.02	nd	0.18	0.04	nd	nd
脳	0.12	0.03	<0.01	nd	0.09	0.03	<0.01	nd
眼球	0.15	0.06	0.01	<0.01	0.10	0.04	<0.01	nd
脂肪	0.90	0.98	0.35	0.03	0.55	0.64	0.24	0.03
心臓	0.38	0.15	0.03	<0.01	0.25	0.10	0.79	<0.01
腎臓	0.68	0.26	0.07	0.02	0.55	0.19	0.02	0.02
肝臓	3.49	3.02	1.29	0.32	2.87	1.86	0.05	0.13
肺	0.52	0.24	0.05	0.01	0.35	0.16	0.58	<0.01
リンパ節	1.64	0.81	0.12	0.01	2.25	0.86	0.03	0.02
骨格筋	0.16	0.07	0.14	<0.01	0.10	0.05	0.30	nd
膵臓	0.67	0.29	0.04	0.01	0.38	0.26	0.07	<0.01
脳下垂体	0.25	0.07	nd	nd	0.15	0.05	0.05	nd
皮膚	0.41	0.17	0.05	0.02	0.23	0.18	nd	<0.01
脾臓	0.17	0.07	0.02	<0.01	0.16	0.06	0.07	nd
睾丸/卵巣	0.25	0.10	0.02	<0.01	0.53	0.33	0.01	0.01
子宮	—	—	—	—	0.21	0.17	0.11	<0.01
胸腺	0.26	0.08	0.01	<0.01	0.32	0.07	0.02	nd
甲状腺	0.60	0.18	0.11	0.16#	0.41	0.15	0.02	0.12
消化管	59.3	29.0	1.1	0.02	67.9	36.5	0.79	0.02
残部屍体	0.41	0.63	0.08	0.02*	0.24	0.61	0.07	0.02*

168 時間後は排泄試験群の 5 匹の、その他は分布試験群の 3 匹の平均値。

\*：分布試験群の 3 匹の平均値で、全血中濃度は排泄試験群とほぼ同レベル。

#：分布試験群では 0.05 μg eq./g。nd：不検出。

表 7 フェニル標識体低用量単回経口投与後の  $^{14}\text{C}$  の体内分布推移：投与量%

臓器・組織	雄				雌			
	3時間	12時間	48時間	168時間	3時間	12時間	48時間	168時間
全血	1.0	0.6	0.1	<0.1	0.5	0.3	0.1	<0.1
血漿	0.9	0.5	<0.1	<0.1*	0.5	0.2	0.1	<0.1*
副腎	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
骨	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
骨髄	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
脳	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
眼球	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
脂肪	1.0	1.3	0.4	<0.1	0.5	0.6	0.3	<0.1
心臓	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	nd
腎臓	0.4	0.2	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
肝臓	4.7	2.3	1.2	0.6	3.3	1.0	0.4	0.1
肺	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
リンパ節	0.4	0.2	<0.1	<0.1	0.3	0.2	<0.1	<0.1
骨格筋	1.2	0.7	0.1	<0.1	0.5	0.3	<0.1	nd
脾臓	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	nd
脳下垂体	nd	nd	nd	nd	<0.1	nd	nd	nd
皮膚	1.3	0.8	0.2	<0.1	0.5	0.4	0.1	<0.1
脾臓	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	nd
睾丸/卵巣	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	nd	nd
子宮	—	—	—	—	<0.1	<0.1	<0.1	nd
胸腺	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
甲状腺	<0.1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
消化管	92.5	52.7	1.6	<0.1	98.1	51.1	0.7	<0.1
残部屍体	3.9	15.9	1.0	0.1	2.1	15.0	0.7	<0.1
屍体	102	71	4	0.8*	104	67	2	0.3*

168 時間後は排泄試験群の 5 匹の、その他は分布試験群の 3 匹の平均値。

\*：分布試験群の 3 匹の平均値で、全血中濃度は排泄試験群と同レベル。nd：不検出。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 8 オキサゾール標識体低用量単回経口投与後の  $^{14}\text{C}$  の体内分布推移：投与量%

臓器・組織	雄				雌			
	3時間	12時間	48時間	168時間	3時間	12時間	48時間	168時間
全血	1.1	0.6	0.1	<0.1	0.8	0.3	<0.1	<0.1
血漿	1.0	0.6	0.1	<0.1*	0.7	0.3	<0.1	<0.1*
副腎	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
骨	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	nd
骨髄	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
脳	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
眼球	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
脂肪	1.2	1.3	0.5	<0.1	0.7	0.9	0.3	<0.1
心臓	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	nd
腎臓	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
肝臓	3.1	2.3	1.4	0.4	2.2	1.2	0.5	0.1
肺	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
リンパ節	0.3	0.2	<0.1	<0.1	0.4	0.2	<0.1	<0.1
骨格筋	1.4	0.6	0.1	<0.1	0.9	0.5	<0.1	nd
膵臓	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脳下垂体	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
皮膚	1.4	0.6	0.2	<0.1	0.8	0.6	0.3	<0.1
脾臓	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
睾丸/卵巣	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	nd
子宮	—	—	—	—	<0.1	<0.1	<0.1	nd
胸腺	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
甲状腺	<0.1	nd	nd	nd	<0.1	nd	nd	nd
消化管	90.2	51.5	2.1	<0.1	92.4	53.5	1.1	<0.1
残部屍体	5.3	8.5	1.2	0.2	3.4	8.7	1.0	0.1
屍体	99	63	4	1.0*	98	63	3	0.6*

168 時間後は排泄試験群の 5 匹の、その他は分布試験群の 3 匹の平均値。

\*：分布試験群の 3 匹の平均値で、全血中濃度は排泄試験群と同レベル。nd：不検出。

表 9 フェニル標識体高用量単回経口投与後の  $^{14}\text{C}$  の体内分布推移：濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ )

臓器・組織	雄				雌			
	6時間	12時間	48時間	168時間	6時間	12時間	48時間	168時間
全血	9.4	9.3	1.7	0.4	3.0	2.5	0.5	nd
血漿	15.1	14.6	2.7	0.7*	4.8	3.9	1.2	0.2*
副腎	18.2	7.5	nd	nd	8.6	5.0	nd	nd
骨	2.3	1.6	nd	nd	0.8	1.0	nd	nd
骨髓	6.4	5.2	nd	nd	5.1	nd	nd	nd
脳	1.7	0.7	nd	nd	0.8	0.6	nd	nd
眼球	1.9	1.3	0.4	nd	0.6	0.5	nd	nd
脂肪	9.6	16.8	6.1	0.9	4.4	7.9	6.3	1.1
心臓	5.2	3.3	0.6	nd	1.9	1.5	nd	nd
腎臓	20.5	9.6	1.2	nd	5.8	3.3	0.7	nd
肝臓	53.4	33.9	14.5	3.8	31.5	24.2	7.5	1.8
肺	11.6	5.6	0.9	nd	5.0	2.6	0.5	nd
リンパ節	21.9	13.7	1.9	nd	11.3	9.9	1.9	nd
骨格筋	2.7	1.7	nd	nd	0.8	0.6	nd	nd
脾臓	7.4	5.6	0.7	nd	3.0	3.0	0.9	nd
脳下垂体	32.1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
皮膚	7.3	7.6	2.4	nd	3.4	5.3	2.1	2.4
脾臓	4.4	2.0	0.4	nd	2.1	1.0	nd	nd
睾丸/卵巣	3.3	2.9	0.6	nd	0.8	3.0	1.3	nd
子宮	—	—	—	—	1.6	1.9	0.7	nd
胸腺	3.4	1.9	nd	nd	2.0	1.8	nd	nd
甲状腺	27.5	17.9	nd	nd	nd	nd	nd	nd
消化管	5580	1680	30	0.5	6550	3390	12	0.7
残部屍体	5.3	37.0	1.4	nd*	2.0	69.1	1.1	nd*

168 時間後は排泄試験群の 5 匹の、その他は分布試験群の 3 匹の平均値。

\*：分布試験群の 3 匹の平均値で、全血中濃度は排泄試験群とほぼ同レベル。nd：不検出。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 10 オキサゾール標識体高用量単回経口投与後の <sup>14</sup>C の体内分布推移：濃度 (μg eq./g)

臓器・組織	雄				雌			
	6時間	12時間	48時間	168時間	6時間	12時間	48時間	168時間
全血	11.4	8.3	1.5	0.3	4.3	2.5	0.5	nd
血漿	18.1	13.4	2.4	0.5*	6.6	3.9	0.8	0.2*
副腎	13.2	8.2	nd	nd	9.1	5.9	nd	nd
骨	2.2	1.6	nd	nd	2.0	0.8	nd	nd
骨髄	3.5	2.4	nd	nd	3.6	nd	nd	nd
脳	1.9	0.6	nd	nd	1.0	0.5	nd	nd
眼球	2.1	1.0	0.3	nd	1.5	0.4	nd	nd
脂肪	15.9	17.0	6.5	0.5	5.6	8.7	3.8	0.7
心臓	4.8	3.0	0.5	nd	2.5	1.2	nd	nd
腎臓	9.4	4.4	1.2	0.4	8.8	2.1	0.5	nd
肝臓	46.0	34.8	8.3	5.0	26.3	19.7	3.8	1.4
肺	6.8	4.5	0.9	0.3	3.3	1.7	nd	nd
リンパ節	23.4	9.6	2.2	nd	16.9	9.3	2.0	nd
骨格筋	2.3	1.3	nd	nd	1.1	0.6	nd	nd
膵臓	6.8	4.3	0.9	nd	3.9	2.5	0.6	nd
脳下垂体	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
皮膚	5.0	7.2	1.8	nd	3.9	2.8	1.7	nd
脾臓	2.7	1.7	0.8	nd	2.4	1.9	1.0	nd
睾丸/卵巣	3.0	1.9	0.4	nd	4.6	3.0	0.9	nd
子宮	—	—	—	—	3.0	1.6	nd	nd
胸腺	3.4	1.7	nd	nd	1.9	1.2	nd	nd
甲状腺	47.0	10.0	nd	nd	19.2	nd	nd	nd
消化管	6760	2690	22.6	0.3	8190	5560	63.4	0.4
残部屍体	9.5	70.6	1.4	0.3*	3.3	61.0	2.5	0.3*

168時間後は排泄試験群の5匹の、その他は分布試験群の3匹の平均値。

\*: 分布試験群の3匹の平均値で、全血中濃度は排泄試験群とほぼ同レベル。nd: 不検出。

表 11 フェニル標識体高用量単回経口投与後の  $^{14}\text{C}$  の体内分布推移：投与量%

臓器・組織	雄				雌			
	6時間	12時間	48時間	168時間	6時間	12時間	48時間	168時間
全血	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	nd
血漿	0.1	0.1	<0.1	nd*	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1*
副腎	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
骨	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
骨髓	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	nd	nd	nd
脳	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
眼球	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
脂肪	0.1	0.3	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1
心臓	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
腎臓	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
肝臓	0.5	0.3	0.2	<0.1	0.2	0.2	<0.1	<0.1
肺	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
リンパ節	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
骨格筋	0.3	0.2	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
脾臓	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
脳下垂体	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
皮膚	0.3	0.3	0.1	nd	0.1	0.2	<0.1	<0.1
脾臓	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
睾丸/卵巢	<0.1	<0.1	<0.1	nd	nd	nd	nd	nd
子宮	—	—	—	—	<0.1	<0.1	nd	nd
胸腺	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
甲状腺	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
消化管	99.5	39.8	0.7	<0.1	93.6	65.8	0.2	<0.1
残部屍体	0.8	5.5	0.2	nd	0.3	10.6	0.2	<0.1
屍体	101	40	1.1	<0.1*	94	77	0.4	<0.1*

168 時間後は排泄試験群の 5 匹の、その他は分布試験群の 3 匹の平均値。

\*：分布試験群の 3 匹の平均値で、全血中濃度は排泄試験群と同レベル。nd：不検出。

表 12 オキサゾール標識体高用量単回経口投与後の<sup>14</sup>Cの体内分布推移：投与量%

臓器・組織	雄				雌			
	6時間	12時間	48時間	168時間	6時間	12時間	48時間	168時間
全血	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
血漿	0.2	<0.1	<0.1	<0.1*	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1*
副腎	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
骨	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd	nd
骨髄	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	nd	nd	nd
脳	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
眼球	<0.1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
脂肪	0.2	0.2	0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1
心臓	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
腎臓	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	nd
肝臓	0.4	0.3	<0.1	<0.1	0.2	0.1	<0.1	<0.1
肺	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
リンパ節	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
骨格筋	0.2	<0.1	nd	nd	0.1	<0.1	nd	nd
膵臓	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
脳下垂体	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
皮膚	0.2	0.3	<0.1	nd	0.1	0.1	<0.1	nd
脾臓	<0.1	<0.1	<0.1	nd	<0.1	<0.1	<0.1	nd
睾丸/卵巣	<0.1	<0.1	<0.1	nd	nd	nd	nd	nd
子宮	—	—	—	—	<0.1	<0.1	nd	nd
胸腺	<0.1	<0.1	nd	nd	<0.1	<0.1	nd	nd
甲状腺	nd	nd	nd	<0.1	nd	nd	nd	nd
消化管	100.0	55.4	0.5	<0.1	113.0	90.2	1.0	<0.1
残部屍体	1.4	9.7	0.2	nd	0.5	9.6	0.4	<0.1
屍体	102	65	0.8	0.1*	114	100	1.5	<0.1*

168時間後は排泄試験群の5匹の、その他は分布試験群の3匹の平均値。

\*：分布試験群の3匹の平均値で、全血中濃度は排泄試験群と同レベル。nd：不検出。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

5) 代謝物

下表の代謝物等が同定された。

表 13 同定代謝物リスト

試料	代謝物等	同定方法
尿		
胆汁		
糞		

① 尿中代謝物 (表 14)

尿中放射活性のフェニル標識体投与群では 64~85%が、オキサゾール標識体投与群では 92~95%がそれぞれ同定され、未同定代謝物はすべて尿中の <sup>14</sup>C の 9%未満であった。

尿中の主代謝物は R11 で、オキサゾール標識体に由来するほぼ唯一の代謝物であった。フェニル標識体投与群の主要な代謝物は Met1 と R24 で、用量にかかわらず雄では Met1 が、雌では R24 がそれぞれ、R11 に次ぐ第 2 の代謝物であった。上記の他、胆汁排泄試験の雌雄の尿から微量の R12 (雌雄とも投与量の %) と R15 (雌雄とも投与量の %) も検出された。

表 14 尿中の代謝物分布 (0~24 時間尿, 投与量%)

代謝物等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	低用量 <sup>1)</sup>		高用量		低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Met1								
R24								
R11								
未同定 <sup>N</sup>								
合計								

<sup>1)</sup>: 0~48 時間尿 - : 不検出

<sup>N</sup>: 肩付き数値は代謝物数 (すべて尿中放射活性の 10%未満)

② 胆汁中代謝物 (表 15)

胆汁中から検出される代謝物はすべて両標識体に共通な代謝物で、未変化体ならびに酵素で加水分解されるものは検出されなかった。胆汁中の<sup>14</sup>Cの約10%以上を占める主要なものは4~5種で、雌の主代謝物と微量代謝物の1つがそれぞれMet4, R2と同定された。また、雄の主代謝物で雌ではMet4に次ぐ主要代謝物であったRf0.18の代謝物はと推定された。未同定代謝物を含め、主要代謝物のパターンは用量間では概ね類似していたが、主代謝物 (Met4) と第2の代謝物 (Rf0.18) の存在比が雌雄間で逆転した。

表 15 胆汁中の代謝物分布 (0~48時間胆汁, 投与量%)

代謝物等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
R2								
Met4								
未同定 <sup>N</sup>								
(Rf0.18) *								
(TLC原点)								
合計								

<sup>N</sup>: 肩付き数値は代謝物数。nr: 定量できず。\*: 未同定分は合計量から表中のその他の成分の値を差し引いたもので未回収分を含む。Rf0.18の代謝物を除いてすべて投与量の10%未満。

③ 糞中代謝物 (表 16)

低用量群では糞中の<sup>14</sup>Cの71~82%が、高用量群ではほぼ定量的に(96~98%)抽出された。未変化のエトキサゾールが高用量群雌雄では糞中の<sup>14</sup>Cの83~89%(投与量の75~80%)を占める主成分であり、低用量群雌雄でも24~35%(同18~29%)を占めた。その他、投与量の%未満、%未満および%未満の微量成分としてR7, R13およびR3がそれぞれ同定された。未同定代謝物はすべて投与量の%未満であった。

表 16 糞中の代謝物分布（投与量%）

代謝物等	フェニル標識体 <sup>1)</sup>				オキサゾール標識体 <sup>2)</sup>			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
イトキサゾール	24.5	29.1	75.9	79.5	17.8	19.0	74.7	80.2
R13								
R7, R3*								
未同定 <sup>n</sup>								
(最大成分)								
抽出残渣								
合計								

<sup>n</sup>：肩付き数値は代謝物数（未回収放射活性を除いて、すべて糞中放射活性の %未満）

\*：ほぼ全量が R7 で、R3 は投与量の %未満<sup>1)</sup>：0~48 時間糞<sup>2)</sup>：0~72 時間糞

未同定分は合計量から表中のその他の成分の値を差し引いたもので未回収分を含む。

④ 組織中代謝物（表 17）

Tmax 時点および 12 時間後の血漿と肝臓を分析し、Tmax 時点では血漿中の<sup>14</sup>C の 81~96%、肝臓中の<sup>14</sup>C の 55~85%が抽出された。Tmax 時点の血漿中の主要成分は 2 種標識体に共通な代謝物であり、未変化体は微量（組織中<sup>14</sup>C の 2~4%）であった。肝臓中でも未変化体は Tmax 時点でも組織中の<sup>14</sup>C の 2~9%を占めたのみで、TLC で R2, R4, R6, R16, R24, Met1 と一致する代謝物が主要抽出成分であった。代謝物パターンは用量間で類似していた。肝臓中では未変化体および各主要代謝物の肝臓中濃度は、用量にかかわらず雌雄間で比較的類似していたが、血漿中の R2 の濃度と組織中で占める割合は雌より雄の方が高かった。

表 17 血漿および肝臓中の代謝物分布（組織中放射活性%）

臓器・組織	代謝物等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
		低用量, 3時間		高用量, 6時間		低用量, 3時間		高用量, 6時間	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	イトキサゾール	2.0	1.9	2.3	3.6	2.2	2.1	2.5	2.7
	R2								
	未同定								
	(TLC原点)								
	抽出残渣								
肝臓	イトキサゾール	2.2	3.4	6.7	7.3	5.6	4.5	7.4	9.0
	R2								
	R4								
	R6								
	R16								
	Met1								
	R24								
	未同定								
	(TLC原点)								
	抽出残渣								

\*: 12 時間では検出。 - : 不検出。 TLC 原点: 含水の TLC 溶媒系 2。

未同定: 100% - [表中に記載した代謝物等の%値] より算出し, 未回収分を含む値。  
血漿中の未同定成分数は両標識体とも 10 以上, 肝臓中の未同定成分数はフェニル標識体では 3 以上, オキサゾール標識体では 6 以上。

## 2. 低用量反復経口投与後の運命 (表 18~表 19)

フェニル標識体とオキサゾール標識体の等量混合物を低用量で 1 日 1 回 14 日間反復投与後, 雌雄ラット中の血漿中濃度は単回投与後と同様に 2 時間 (雄) ~ 3 時間 (雌) で最高濃度に達した。最終相の半減期も 51 時間 (雄) ~ 77 時間 (雌) と単回投与後と概ね類似していた。最終投与の 2 時間後迄に総投与量の 90% 以上が排泄されており, 168 時間後の体内総残留量は総投与量の 0.1% (雌) ~ 0.4% (雄) であった。最終投与 2, 12, 24, 168 時間後の組織中濃度はフェニル標識体またはオキサゾール標識体の単回投与後よりも有意に高かったが経時的に低下した。体内分布パターンは単回投与後と同じであった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 18 フェニル標識体とオキサゾール標識体の混合物の低用量反復 14 回経口投与後の<sup>14</sup>C の体内分布推移：濃度(μg eq./g)と投与量%

臓器・組織	雄				雌			
	2時間		168時間		2時間		168時間	
	濃度	投与量%	濃度	投与量%	濃度	投与量%	濃度	投与量%
全血	1.56	0.19	0.15	0.02	0.61	0.07	0.10	0.01
血漿	2.55	0.18	0.18	0.01	0.87	0.05	0.06	<0.01
副腎	1.92	nd	0.07	nd	1.01	nd	0.09	nd
骨	0.25	0.02	0.02	<0.01	0.10	<0.01	0.01	<0.01
骨髓	0.78	<0.01	0.04	nd	0.34	<0.01	nd	nd
脳	0.23	<0.01	0.01	nd	0.12	<0.01	0.01	nd
眼球	0.28	nd	0.03	nd	0.09	nd	0.01	nd
脂肪	2.47	0.30	0.19	0.03	1.46	0.16	0.15	0.02
心臓	0.65	<0.01	0.05	nd	0.27	<0.01	0.04	nd
腎臓	1.23	0.02	0.12	<0.01	0.63	<0.01	0.11	<0.01
肝臓	13.1	1.04	2.84	0.25	6.23	0.38	0.90	0.05
肺	1.01	<0.01	0.08	<0.01	0.44	<0.01	0.05	nd
リンパ節	2.81	0.05	0.08	<0.01	2.32	0.04	0.07	<0.01
骨格筋	0.25	0.19	0.02	0.02	0.10	0.07	0.01	0.01
脾臓	0.88	<0.01	0.04	nd	0.54	<0.01	0.03	nd
脳下垂体	2.00	nd	nd	nd	0.73	nd	nd	nd
皮膚	0.65	0.20	0.09	0.03	0.45	0.13	0.11	0.03
脾臓	0.36	<0.01	0.05	nd	0.26	<0.01	0.10	nd
睾丸/卵巣	0.36	<0.01	0.03	nd	0.76	<0.01	0.08	nd
子宮	—	—	—	—	0.31	<0.01	0.03	nd
胸腺	0.47	<0.01	0.03	nd	0.32	<0.01	0.02	nd
甲状腺	4.13	nd	0.47	nd	5.08	nd	1.16	nd
消化管	66.0	8.11	0.15	0.02	77.2	8.2	0.10	0.01
残部屍体	0.68	0.85	0.06	0.09	0.54	0.62	0.06	0.06
屍体	—	10.0	—	0.36	—	9.3	—	0.12

nd：不検出。数値は3匹の平均値。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 19 連続投与後の血漿中平均放射能濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ ) の推移

投与の種類	両標識体等量混合 連続投与		フェニル標識体 低用量単回投与		オキサゾール標識体 低用量単回投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
11日間	0.724	0.300	—	—	—	—
14日間/0	0.994	0.305	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004
0.25	1.27	0.411	0.081	0.031	0.049	0.031
0.5	1.64	0.519	0.301	0.130	0.306	0.118
1	2.79	0.826	0.998	0.469	0.660	0.381
2	3.46	0.959	1.44	0.559	0.961	0.466
3	2.26	1.02	1.51	0.596	0.794	0.646
4	2.24	0.806	1.11	0.631	0.918	0.610
6	2.39	0.679	1.25	0.626	0.875	0.620
12	1.45	0.626	0.738	0.402	0.566	0.380
24	1.12	0.337	0.316	0.150	0.198	0.147
48	0.605	0.174	0.156	0.062	0.099	0.059
72	0.383	0.32	0.087	0.037	0.064	0.036
96	0.472	0.100	0.072	0.029	0.039	0.028
120	0.294	0.081	0.053	0.021	0.035	0.021
168	0.151	0.059	0.027	0.013	0.025	0.018
半減期*	51時間	77時間	56時間	63時間	77時間	97時間

\*: 最終相半減期

#### まとめおよび代謝経路

エトキサゾールがラット中で受ける初発の主な反応は、

にまで代謝された。

経口投与された [ $^{14}\text{C}$ ] 標識エトキサゾールは性、用量にかかわらず主として糞中に 168 時間内にほぼ定量的に排泄された。低用量の反復投与による排泄も急速で、蓄積性の低いことが確認された。吸収率 (48 時間) は低用量では平均 50~64%, 高用量では 16

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

～19%であり、吸収分は性および用量にかかわらず消化管（+内容物）を除けば肝臓に最も高濃度で分布した。活発な代謝と胆汁排泄による初回通過効果により血漿中濃度最高時点でも血漿および肝臓中の主要成分は代謝物であった。吸収率とこれに依存する事項（組織中濃度など）を除けばエトキサゾールの代謝挙動の用量差は比較的小さかった。主たる性差は尿と胆汁中の主要代謝物の順位、血漿および組織中濃度（雄>雌）に認められた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

[ ] : 仮同定, ( ) : 検出されない中間体

図 1 エトキサゾールのラットにおける主要代謝経路



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

## 2. 植物体内運命に関する試験

(資料 No. M-2)

(1) [<sup>14</sup>C]標識エトキサゾールを用いたなすにおける代謝試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

供試標識化合物：次表の2種類の標識化合物を使用した。

化学名および名称	5- <i>tert</i> -butyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole	
化学構造式および標識位置(*で表示)		
比放射活性		
放射化学的純度		
略 称	フェニル標識体	オキサゾール標識体

標識位置設定理由：

供試作物

なす (品種：Aubergine Purple-Black, *Solanum Melongena*)

栽培環境

なすはピートを主材とする市販の培養土を充填した約 0.1 m<sup>2</sup>、深さ 30 cm のポットに植え、試験期間中次の環境の植物栽培室内で栽培した。

光源	：人工光 (波長スペクトルが太陽光と同じハロゲンランプ)
光強度	：3.4 W/m <sup>2</sup> (290~400 nm)
明暗サイクル	：15 時間明期, 9 時間暗期
温度	：明期 23~25°C, 暗期 17~18°C

施用液および施用方法

各標識化合物をフロアブル製剤にそれぞれ調製し、その希釈液を 1 鉢あたり 20 mL

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

の割合で、各標識体あたり7鉢の健全な植物体にスプレーガンで全面散布した。施用量は0.20~0.22 kg a. i./haで慣行施用量に相当した。7鉢のうち6鉢を果実および葉中の残留物分析用とし、1鉢を土壌中の残留量分析用とした。ほかに葉から果実への<sup>14</sup>C標識エトキサゾールの移行性を調査するための試験区をフェニル標識体で1鉢設けた。この鉢では果実をポリエチレン袋で覆って葉に散布した。いずれの場合も、散布に際して土壌表面は覆わず、施用液ミストおよび植物体からのランオフは土壌に落下するに任せた。施用時のなす植物体は、大きさ1×1 cmから8×10 cmの多数の果実と花を付けていた。

### 試料採取

#### (1) 全面散布区

施用後、いずれの標識体処理区とも全面散布した合計7鉢中の1鉢から、施用直後（約2時間後）に鉢中の表層から2 cmまで土壌を採取したほか、残部の6鉢から次の3時点で所定数の葉と果実を無作為に採取した。

なお、施用直後試料と施用1日後試料は放射活性の残留濃度のばらつきが大きく、また、代謝物パターンも両時点で差がなかったため、施用直後試料と施用1日後試料をまとめて施用当日試料としてデータ処理した。

処理区/採取時点	葉	果実
フェニル標識体処理区		
・施用直後（約2時間後）		2個
・1日後		2個
・2週後（14日後）		2個
・4週後（27日後）	5枚	5個
オキサゾール標識体処理区		
・施用直後（約2時間後）		2個
・1日後		2個
・2週後（15日後）		2個
・4週後（28日後）	3枚	2個

#### (2) 被覆散布区

果実を覆って葉に施用した移行性調査用の鉢からは施用直後（約2時間後）に2枚の葉を、1日後および約4週後（27日後）にそれぞれ、3枚の葉と2個の果実を採取した。

### 分析方法

#### (1) 抽出と分画

超音波浴中においた試料採取時の収納容器内で葉の場合は約50 mLの、果実の場合は50~100 mLのメタノールをピペットで表面に流しかけて3回洗浄し、表面洗浄液

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

を分離したのち、下図に示すように果実は果皮部と果肉部に分け、表面洗浄後の葉はそのまま、それぞれを室温で2~4倍量(v/w)のメタノールで3回、次いでメタノール:水(1:1, v/v)で1回、各回ホモジナイズと遠心分離を繰り返して抽出し、抽出液と残渣に分離した。

#### 果 実\*

図 1 分析フロー (\*: 葉では表面洗浄後、果肉部と同様にして抽出)

土壌は混和したのち1倍量のメタノールで2回抽出し、抽出液と残渣に分けた。

#### (2) 放射活性測定

表面洗浄液、抽出液など液体試料は直接、液体シンチレーション計測(LSC)した。抽出残渣はその一部を自動燃焼装置で酸化燃焼処理後にLSC法で放射活性を定量した。

#### (3) 代謝物分析

##### ① 代謝物等の検出と定量

各溶媒による抽出液を作物試料毎にまとめ、その濃縮液をTLCとペアードイオン法による逆相系HPLCで分析し、HPLCの場合は代謝物等を放射能フロー検出器で検出し、溶出液を分画してLSC法で定量した。TLCの場合はラジオルミノグラフィ法またはTLCリニアスキャナーで代謝物等を検出し、後者で定量した。

##### ② 代謝物同定

#### 結 果

結果の概要を表1~表3と図2にまとめた。

(1) 全放射能の分布と挙動

果実における放射活性の総残留量 (TRR) は施用当日で 0.16~0.20 mg eq./kg, 4 週後で 0.096 (フェニル標識体) ~ 0.20 mg eq./kg (オキサゾール標識体) であった。施用された放射活性は果実表面から内部に経時的に浸透したがその速度は遅く, 標識体にかかわりなく, 4 週後においても果実 TRR の約 70% が表面洗浄液画分から回収された。また, 表面から浸透した放射活性の多くは果皮部にとどまり, TRR の 21% (フェニル標識体) ~ 29% (オキサゾール標識体) が果皮部に分布し, 果肉部には TRR のわずかに 3% (オキサゾール標識体) ~ 9% (フェニル標識体) のみが分布した。葉表面からの浸透速度も同様に遅く, 4 週後においても葉の TRR の 80% 以上が表面洗浄液画分から回収された。果実から検出された放射活性のほぼ全量は果実に直接散布された [<sup>14</sup>C] 標識エトキサゾールによるものであり, 被覆して施用した果実の TRR は施用 4 週後においても 0.002 mg eq./kg (非被覆果実の約 2%) にすぎなかった。

表 1 なす果実および葉の各画分における放射活性の分布と経時変化

部 位 等	フェニル標識体			オキサゾール標識体		
	施用日	14日後	27日後	施用日	15日後	28日後
果実TRR (mg eq./kg)	0.203	0.201	0.096	0.161	0.143	0.195
表面洗浄液 (%)	95.7	83.7	70.2	87.4	64.4	68.3
果皮部 (%)	4.1	14.4	20.8	5.5	32.9	28.6
抽出液 (%)	3.4	10.8	14.9	4.4	26.3	20.6
抽出残渣 (%)	0.7	3.6	5.9	1.1	6.6	8.0
果肉部 (%)	0.8	1.9	9.0	7.3	2.7	3.3
抽出液 (%)	0.6	1.5	6.1	6.6	2.1	3.0
抽出残渣 (%)	0.2	0.4	2.9	0.7	0.6	0.3
葉TRR (mg eq./kg)	17.16*	—	4.44	—	—	6.47
表面洗浄液 (%)	—	—	88.1	—	—	82.3
葉抽出液 (%)	—	—	8.9	—	—	12.9
葉抽出残渣 (%)	—	—	3.0	—	—	4.7

数値は果実または葉 TRR に対する比 (%) と濃度 (mg eq./kg)。

— : なし。\* : 被覆散布区試料

(2) 代謝物

果実および葉から未変化体のほか, R2, R3, R7, R11, R12, R13 が HPLC と TLC ココロマトグラフィーで同定された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

果実中の主残留物は未変化体で、施用 4 週後の果実 TRR の 69~74%を占めた。未同定の代謝物を含め、代謝物はすべて単独では TRR の %未満かつ以下であった。R13 は主に表面に分布していた。一方、R11 は表面洗浄後の果実からのみ検出され、R2、R3、R7 は表面洗浄液よりも洗浄後の果実中に主に分布していた。R12 は施用 2 週後にのみ検出され、さらに代謝されたと考えられた。

葉における代謝物パターンと代謝物の分布は果実におけるそれと類似していた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2 なす果実中の残留物の経時変化

代謝物等	フェニル標識体			オキサゾール標識体		
	施用日	14日後	27日後	施用日	15日後	28日後
イトキサゾール	88.6	78.6	68.5	80.6	76.4	74.0
	(0.18)	(0.16)	(0.07)	(0.13)	(0.11)	(0.14)
	[88.6]	[73.6]	[62.7]	[80.6]	[59.0]	[63.0]
R2						
R3						
R7						
R11						
R12						
R13						
極性成分-1/-2 (イトキサゾール標識体 ではR11を引いた 値)						
その他*						
抽出残渣						

数値は対果実 TRR 比 (%)。括弧内数値は濃度 (mg eq./kg)。鍵括弧内数値は表面洗浄液中の存在量 (果実 TRR に対する比 (%))。nd: 不検出。\*: 100%TRR - [表中の各成分の%TRR] で算出した値で、分析ロスを含む。肩付き数値: クロマトグラフィーで明らかな成分数で、最大成分の割合はフェニル標識体で 2.5% (0.002 mg eq./kg; 成分 7), オキサゾール標識体で 1.1% (0.002 mg eq./kg; 成分 6)。

表 3 収穫期のなす葉における残留物

代謝物等	フェニル標識体 (27日後)		オキサゾール標識体 (28日後)	
	表面洗浄液	葉全体	表面洗浄液	葉全体
エトキサゾール	72.2 (3.21)	74.7 (3.32)	66.4 (4.29)	70.2 (4.54)
R2				
R3				
R7				
R11				
R13				
極性成分-1/-2*				
その他				
抽出残渣				

数値は対葉 TRR 比 (%)。括弧内数値は濃度 (mg eq./kg)。その他は 100%TRR - [表中の各成分の%TRR] で算出した値で、分析ロスを含む。\*: オキサゾール標識体は R11 を引いた値。肩付き数値はクロマトグラフィーで明らかな成分で、最大の成分は、フェニル標識体では 3.2%TRR (0.14 mg eq./kg; 成分 7)、オキサゾール標識体では 3.1%TRR (0.20 mg eq./kg; 成分 7)。-: 分析データなし。表面洗浄液部分におけるその他は、[表面洗浄液中の%TRR] - [表中の各成分の%TRR] で算出した値。

まとめおよび代謝経路

室内栽培したなすに慣行施用量でフロアブル製剤として散布された [<sup>14</sup>C] 標識エトキサゾールは、果実と葉のいずれにおいても浸透性は低かった。施用 4 週後の成熟期果実における抽出可能な主代謝物は R7、R3 と R13 であったが、いずれも果実 TRR の %未満かつ未満であり、未変化体が TRR の約 7 割を占める主残留物であった。同定された代謝物の構造からエトキサゾールは

る。これらの代謝経路で  
定される。

代謝されたと考えられ  
していたと推

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

図 2 エトキサゾールのなすにおける主要代謝経路



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. M-3)

(2) [<sup>14</sup>C] 標識エトキサゾールを用いたりんごにおける代謝試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

供試標識化合物: 次表の 2 種類の標識化合物を使用した。

化学名および名称	5- <i>tert</i> -butyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole	
化学構造式および標識位置 (*で表示)		
比放射活性		
放射化学的純度		
略 称	フェニル標識体	オキサゾール標識体

標識位置設定理由:

供試作物

矮性台木に接ぎ木した 2~3 年のりんご樹 (品種: Lord Lambourne)

栽培環境

屋外栽培した。

試験時期:

施用液および施用方法

各標識化合物をフロアブル製剤にそれぞれ調製し、その希釈液を各標識体あたり 2 本のりんご樹に 1 本 (約 2 m<sup>2</sup>) あたり 300 mL の割合でスプレーガンを用いて全面散布した。散布量は約 0.15 kg a. i. /ha で、慣行施用量に相当し、施用時のりんご樹は収穫期から約 4 週間前には多数の果実を付けていた。

散布中 (散布の約 2 時間後まで) 各標識体あたり 1 本のりんご樹の着果した枝のうちの 1 本はポリエチレン袋で覆って薬液の付着を防ぎ、葉から果実への [<sup>14</sup>C] 標識エトキサゾールの移行性調査用試料とした。散布時の施用液ミストおよび植物体からのラ

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

ンオフは土壤に落下するに任せ、表面土壤からは放射能が検出された。

散布の2日後と5~7日後（フェニル標識体）または2~4日後（オキサゾール標識体）に少量の、および8日後（フェニル標識体）または5日後（オキサゾール標識体）にまとまった降雨があった。

#### 試料採取

次の4時点で所定数の葉と果実を無作為に採取した。

採取時点	葉	果実
0日後（約2時間後）	3枚/標識体	3個/標識体
14日後*	3枚/標識体	3個/標識体
21日後	3枚/標識体	3個/標識体
30日後	5枚/標識体	10個/標識体

\*：オキサゾール標識体では15日後

#### 分析方法

##### (1) 抽出と分画

超音波浴中において試料採取時の収納容器内で葉の場合は20~50 mLの、果実の場合は25~100 mLのメタノールをそれぞれピペットで表面に流しかけて3回洗浄した。表面洗浄液を分離したのち、図1に示すように果実は果皮部と果肉部に分け、表面洗浄後の葉はそのまま、それぞれを細かく細断し、メタノールで1回、次いでメタノール：水（1:1, v/v）で1または2回、各回ホモジナイズと超音波処理（約5分）、振とう（約20分）、次いで遠心分離を繰り返して抽出し、抽出液と残渣に分離した。抽出残渣は30°C、0.6 MのNaOH溶液中で約24時間インキュベート後、酸性にpH調整し、酢酸エチルで抽出して、酢酸エチル可溶性画分と水溶性画分ならびに最終残渣画分に分画した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

## 果 実\*

図 1 分析フロー (\* : 葉では表面洗浄後, 果皮部と同様にして抽出)

### (2) 放射活性測定

表面洗浄液, 抽出液など液体試料は直接, 液体シンチレーション計測 (LSC) した。抽出残渣はその一部を自動燃焼装置で酸化燃焼処理したのち LSC 法で放射活性を定量した。

### (3) 代謝物分析

#### ① 代謝物等の検出と定量

各溶媒による抽出液を作物試料毎にまとめ, その濃縮液を TLC とペアードイオン法による逆相系 HPLC で分析した。HPLC の場合は代謝物等を放射能フロー検出器で検出し, 溶出液を分画して LSC 法で定量した。TLC の場合はラジオルミノグラフィー法または TLC リニアスキャナーで代謝物等を検出し, 後者で定量した。

#### ② 代謝物同定

## 結 果

結果の概要を表 1～表 6 と図 2 にまとめた。

### (1) 全放射能の挙動と分布

施用 2 時間後でフェニル標識体では 0.46 mg eq./kg, オキサゾール標識体では 0.18 mg eq./kg であった果実中の放射性総残留量 (TRR) は, 施用 30 日後には 2 時間後のそれぞれ約 1/3 および 1/2 の濃度となった。果実表面から内部への経時的な放射活性の浸透が認められたがその速度は緩慢で, 標識部位にかかわりなく 30 日後においても果実中の TRR の約 60% が表面洗浄液から回収された。果実内では放射活性は主に果皮部に分布していた (果皮部: TRR の約 37~41%, 果肉部: TRR の 6~12%)。散布 2 時間後の葉における TRR 濃度は果実中濃度よりも顕著に高く, 2 時間後で 12~15 mg eq./kg, 30 日後で 0.7 (オキサゾール標識体) ~2.5 mg eq./kg (フェニル標識体) であった。葉でも放射活性の浸透性は低く, 30 日後でも TRR の約 60% が表面洗浄液から回収された。被覆して散布した非処理部葉および果実中の TRR 濃度は, 施用 30 日後でも非被覆区のそれぞれ 4% 未満および 8% 未満であり, 処理部から非処理部への放射活性の浸透移行性は低かった。

表 1 りんご果実および葉における放射活性分布の経時変化

部 位 等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	0日後	14日後	21日後	30日後	0日後	15日後	21日後	30日後
果実TRR (mg eq./kg)	0.46	0.03	0.07	0.13	0.18	0.16	0.09	0.09
表面洗浄液 (%)	99.4	68.8	66.1	59.5	98.8	70.4	73.9	61.1
果皮部 (%)	0.6	29.6	32.5	41.4	1.3	26.7	25.3	36.6
抽出液 (%)	0.5	10.6	12.6	19.7	0.9	13.5	6.8	14.7
抽出残渣 (%)	0.1	19.0	19.9	21.7	0.4	13.2	18.5	21.9
果肉部 (%)	<0.2	4.2	1.5	6.2	<1.7	2.9	0.9	11.5
抽出液 (%)	<0.2	2.6	<5.1	4.8	<1.7	1.4	<5.5	9.9
抽出残渣 (%)	<0.1	1.6	1.5	1.4	<1.0	1.5	0.9	1.6
葉TRR (mg eq./kg)	14.9	2.61	2.21	2.52	11.8	2.89	3.32	0.69
表面洗浄液 (%)	98.8	86.8	82.4	64.3	99.1	80.4	83.7	55.7
葉抽出液 (%)	0.3	5.7	6.0	19.5	0.9	10.8	5.8	26.2
葉抽出残渣 (%)	0.1	7.5	11.6	16.2	0.1	8.8	10.6	18.1

数値は果実 TRR または葉 TRR に対する比 (%) と濃度 (mg eq./kg)。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2 被覆処理区の 30 日後のりんご果実および葉における放射活性濃度(mg eq./kg)と分布

画 分	果 実		葉	
	フェニル標識体	オキサール標識体	フェニル標識体	オキサール標識体
TRR	0.010	0.004	0.007	0.024
表面洗浄液	<0.009	0.002	<0.049	0.012
抽出液	0.004	0.001	<0.040	<0.029
抽出残渣	0.004	0.001	0.007	0.007

(2) 残留物種

果実の表面洗浄液および抽出液から未変化体、R7、R3、R13 が同定されたほか、TLC で R11、R15 と一致する代謝物も検出された。果実 TRR の % または以上の濃度で検出された成分は未変化体と R7 および抽出残渣のみであり、未同定物質を含めその他の成分は単独ではいずれも未検出かつ果実 TRR の % 未満の微量成分であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 3 りんご果実における残留物の経時変化

代謝物等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	0日後	14日後	21日後	30日後	0日後	15日後	21日後	30日後
イトキサゾール	94.8	49.0	61.3	41.1	92.4	59.1	52.5	42.3
	(0.43)	(0.02)	(0.04)	(0.05)	(0.16)	(0.09)	(0.05)	(0.04)
	[94.8]	[49.0]	[55.3]	[39.9]	[92.4]	[55.5]	[52.5]	[38.1]
R3+R7								
R3								
R7								
R11								
R13								
R15								
極性成分 -1*								
極性成分 -2								
その他**								
抽出残渣								

数値は果実 TRR に対する比 (%)。鍵括弧内数値は表面洗浄液中の存在量 (果実 TRR に対する比 (%))。括弧内数値は濃度 (mg eq./kg)。R3 と R7 の合計量 (R3+R7) と両者個別の値とが一致しないのは、合計量の分析法と R3 および R7 それぞれの個別分析法とが異なったため。\*: オキサゾール標識体では R11 を引いた値。\*\*: 100%から表中の代謝物等の値を差し引いて算出 (分析途上のロスを含む)。<sup>a</sup>: 複数成分 (単独で ≤ %TRR), <sup>b</sup>: ≥3 成分 (単独で ≤ %TRR), <sup>c</sup>: ≥3 成分 (単独で ≤ %TRR), <sup>d</sup>: 複数成分 (単独で ≤ %TRR), <sup>e</sup>: 複数成分 (単独で ≤ %TRR)。nd: 不検出。

果実中の抽出残渣は主に果皮部抽出残渣に由来し、果実 TRR に占める割合は経時的に増加した。フェニル標識体では果皮抽出残渣中の放射活性の 70~76% (21 および 30

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

日後), オキサゾール標識体では 63~88% (15, 21, 30 日後) が塩基処理 (0.6 M NaOH, 30°C, 24 時間) で遊離した。標識体にかかわらず遊離放射活性の過半は酸性下で酢酸エチルに転溶されない水溶性物質 (両標識体試料とも果実中の TRR のく %, 最高濃度で ) であった。

遊離放射活性の一部 ( %) としてフェニル標識体試料からは R12, オキサゾール標識体試料からは R11 が同定され, 果実抽出残渣はそれぞれ果実 TRR の %未満の R11, R12 およびその他の代謝物をアグリコンとする (高分子) 抱合体と考えられた。

表 4 りんご果皮抽出残渣の塩基処理による分析結果

試料	フェニル標識体		オキサゾール標識体		
	21日後	30日後	15日後	21日後	30日後
抽出残渣					
塩基処理遊離物					
酢酸エチル可溶画分					
R12, R11*					
水溶性画分					
最終残渣					

数値は果実 TRR に対する比 (%)。 ( ) : 濃度 mg eq./kg。

\*: フェニル標識体試料では R12, オキサゾール標識体試料では R11。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 5 りんご葉における残留物の経時変化

代謝物等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	0日後	14日後	21日後	30日後	0日後	15日後	21日後	30日後
エトキサゾール	100.0 (14.9) [100.0]	54.0 ( 1.41) [54.0]	48.9 ( 1.08) [48.9]	37.9 ( 0.96) [32.4]	97.1 (11.4) [97.1]	36.1 ( 1.04) [35.1]	37.9 ( 1.26) [37.9]	22.7 ( 0.16) [17.4]
R3+R7								
R3								
R7								
R8								
R10								
R11								
R13								
極性成分 -1								
極性成分 -2								
その他*								
抽出残渣								

数値は葉 TRR に対する比 (%)。 ( ) : 濃度 mg eq./kg。 [ ] : 表面洗浄液中の存在量 (葉 TRR に対する比 (%))。\* : 100%TRR - [表中のその他の成分の TRR%] で算出し、分析ロスを含む値。<sup>a</sup>: ≥3 種成分 (単独で ≤ %TRR), <sup>b</sup>: ≥1 種成分 (単独で ≤ %TRR), <sup>c</sup>: ≥5 種成分 (単独で ≤ %TRR), <sup>d</sup>: ≥5 種成分 (単独で ≤ %TRR), <sup>e</sup>: ≥2 種成分 (単独で ≤ %TRR), <sup>f</sup>: ≥2 種成分 (単独で ≤ %TRR)。nd : 不検出。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

葉の表面洗浄液および抽出液の代謝物では果実で検出された代謝物のほかに、TLC (1種類) で R8 および R10 に一致する代謝物も微量検出されたが、主要な残留物種は果実と同じであった。すなわち、葉 TRR の %以上を占めた残留物はエトキサゾールと HPLC 上の極性成分-1 および抽出残渣であり、R7 と R3 が TRR の %でこれらに次いだ。極性成分-1 はオキサゾール標識体に固有な複数成分からなっていた。葉抽出残渣も塩基処理により約 %が遊離され、遊離物には R11 と R12 が含まれていた。

表 6 りんご葉抽出残渣の塩基処理による分析結果

試料	フェニル標識体		オキサゾール標識体	
	21日後	30日後	21日後	30日後
抽出残渣				
塩基処理遊離物				
酢酸エチル可溶画分				
R11, R12*				
水溶性画分				
最終残渣				

数値は葉 TRR に対する比 (%)。 ( ) : 濃度 mg eq./kg。

\* : フェニル標識体では R12, オキサゾール標識体では R11。

#### まとめおよび代謝経路

野外環境のりんご樹にフロアブル製剤として散布された [<sup>14</sup>C] 標識エトキサゾールの浸透移行性は低く、果実と葉のいずれにおいても主に表面に残留する。主要な残留物種は未変化のエトキサゾールと R7 (いずれも遊離体) であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

図 2 エトキサゾールのりんごにおける主要代謝経路

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. M-4)

(3) [<sup>14</sup>C]標識エトキサゾールを用いたオレンジにおける代謝試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

供試標識化合物：次表の2種類の標識化合物を使用した。

化学名および名称	5- <i>tert</i> -butyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole	
化学構造式および標識位置(*で表示)		
比放射活性		
放射化学的純度		
略 称	フェニル標識体	オキサゾール標識体

標識位置設定理由：

供試作物

樹高、直径とも約 2.1 m のオレンジ樹の成木 (品種: Valencia)

栽培環境

米国カリフォルニア州の試験地で屋外栽培した。

試験時期：

施用液および施用方法

各標識化合物をフロアブル製剤にそれぞれ調製し、その希釈液を各標識体あたり 1 本のオレンジ樹に 0.4 kg a. i. /ha の割合でスプレーガンにて散布した。この散布量は慣行施用量 (約 0.6 kg a. i. /ha) に概ね対応していた。

各標識体あたり樹体の約半分に相当する数枝とその果実をプラスチックシートと袋で覆って薬液の付着を防ぎ、処理部から果実への [<sup>14</sup>C] 標識エトキサゾールの移行性調査用試料とした。

散布後 24 時間は散布樹木を降雨から防ぎ、以降は天候に任せた。収穫時までの総雨

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

量は 68 mm であった。

#### 試料採取

下表に示す 5 時点で所定数の葉と果実を無作為に採取した。非被覆区の 0 日後と 90 日後の果実は各 2 個をオートラジオグラフィ用試料とした。葉の一部（各時点で 4 枚）は茶の浸出試験に対応するための熱水抽出実験用試料とした。すべての試料は二分し、その一方を以降の分析に供した。

採取時点	非被覆区		被覆区	
	葉	果実	葉	果実
0日後（約2時間後）	10枚/標識体	8個/標識体	-	-
21日後	14枚/標識体	6個/標識体	-	-
30日後	14枚/標識体	6個/標識体	-	-
60日後	14枚/標識体	6個/標識体	-	-
90日後（収穫期）	44枚/標識体	22個/標識体	10枚/標識体	6個/標識体

#### 分析方法

##### (1) 抽出と分画

熱水抽出実験用とオートラジオグラフィ用の試料を除くすべての試料は、葉の場合は計 300~400 mL の、果実の場合は 400~500 mL のメタノールで 3 回洗浄した。表面洗浄液を分離したのち、図 1 に示すように果実は果皮部と果肉部に分け、表面洗浄後の葉は凍結状態でホモジナイズしたのち、それぞれを室温でメタノールで 2 回、次いでメタノール：水 (1:1, v/v) で 2 回、各回ホモジナイズと超音波処理（約 30 分）、次いで遠心分離を繰り返して抽出し、抽出液と残渣に分離した。

## 果 実\*

図 1 分析フロー (\*: 葉では表面洗浄後, 果皮部と同様にして抽出)

葉および果皮の抽出残渣は, 室温, 1 M の NaOH 溶液中で約 18 時間(葉)および 37°C, 5 M の NaOH 溶液中で 3 時間(葉, 果皮) インキュベート後に, pH1 に調整(果皮) または中和(葉) し, 酢酸エチルで抽出して酢酸エチル可溶性画分と水溶性画分ならびに最終残渣画分に分画した。熱水抽出用の表面洗浄前の葉は 60 倍量の沸騰水(蒸留水) にて 5 分間熱水抽出した。

### (2) 放射活性測定

表面洗浄液, 抽出液など液体試料は直接, 液体シンチレーション計測(LSC)した。抽出残渣はその一部を自動燃焼装置で酸化燃焼処理したのち LSC 法で放射活性を定量した。

### (3) 代謝物分析

#### ① 代謝物等の検出と定量

各溶媒による抽出液を作物試料毎にまとめ, その濃縮液を TLC とペアードイオン法による逆相系 HPLC で分析し, HPLC の場合は代謝物等を放射能フロー検出器で検出し, 抽出液を分画して LSC 法で定量した。TLC の場合はラジオルミノグラフィー法または TLC リニアスキャナーで代謝物等を検出し, 後者で定量した。

#### ② 代謝物同定

## 結 果

結果の概要を表 1～表 8 と図 2 にまとめた。

### (1) 全放射能の挙動と分布

果実における放射活性の総残留量 (TRR) は施用当日で 0.25～0.27 mg eq./kg, 90 日後の収穫期で 0.07 (オキサゾール標識体) ～0.11 mg eq./kg (フェニル標識体) であった。施用された放射活性は果実表面から内部に経時的に浸透したがその速度は遅く, 90 日後においても果実 TRR の 38% (オキサゾール標識体) ～69% (フェニル標識体) が表面洗浄液から回収された。また, 表面から浸透した放射活性の多くは果皮部に止まった。

葉表面からの浸透速度も同様に遅く, 90 日後においても葉 TRR の 64～78% が表面洗浄液から回収された。

果実から検出される放射活性の大部分は果実に直接散布された [<sup>14</sup>C] 標識エトキサゾールによるものであり, 被覆処理区の果実の TRR は施用 90 日後においても 0.005～0.009 mg eq./kg (非被覆果実の 5～13%) にすぎなかった。

表 1 オレンジ果実および葉における放射活性分布の経時変化

部 位 等	フェニル標識体					オキサゾール標識体				
	0日	21日	30日	60日	90日	0日	21日	30日	60日	90日
果実TRR (mg eq./kg)	0.25	0.15	0.16	0.18	0.11	0.27	0.23	0.14	0.15	0.07
表面洗浄液 (%)	99.1	86.2	87.0	74.7	69.0	98.5	55.6	66.0	47.9	37.5
果皮部 (%)	1.0	14.3	12.2	24.5	28.1	1.6	39.7	30.2	51.4	50.0
抽出液 (%)	0.9	9.7	9.4	17.0	20.4	1.5	32.3	24.0	35.6	35.2
抽出残渣 (%)	0.1	3.6	2.8	7.5	7.7	0.1	7.4	6.2	15.8	14.8
果肉部 (%)	<0.4	0.7	0.8	1.0	2.9	0.2	4.8	3.9	0.9	12.6
抽出液 (%)	<0.4	0.4	0.8	0.7	2.2	<0.3	3.5	3.1	0.9	9.0
抽出残渣 (%)	<0.3	0.3	<0.1	0.3	0.7	0.2	1.3	0.8	<0.2	3.6
葉TRR (mg eq./kg)	9.35	1.90	1.47	0.01	0.81	17.9	3.19	3.28	0.02	2.74
表面洗浄液 (%)	99.4	85.9	79.5	nd	77.9	99.6	77.2	60.3	nd	64.4
葉抽出液 (%)	0.5	9.2	11.7	90.6	11.1	0.4	15.5	24.7	81.1	16.3
葉抽出残渣 (%)	0.2	5.0	8.9	21.3	11.1	0.1	7.4	15.1	18.9	19.4

数値は果実 TRR または葉 TRR に対する比 (%) と濃度 (mg eq./kg)。

葉 60 日後は異常値。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2 被覆処理区の 90 日後のオレンジ果実および葉における放射活性濃度 (mg eq. / kg) と分布

画 分	果 実		葉	
	フェニル標識体	オキサゾール標識体	フェニル標識体	オキサゾール標識体
TRR	0.005	0.009	0.021	0.090
抽出液	0.004	0.004	0.014	0.047
抽出残渣	0.001	0.005	0.007	0.043

表面洗浄は実施せず。

(2) 残留物種

施用 90 日後までの全ての時点で標識体にかかわりなく、果実ならびに葉 TRR の 80% 以上 (表面洗浄液を含む) が抽出可能であり、抽出残渣は施用 90 日後でも果実で 8% (フェニル標識体) ~18% (オキサゾール標識体)、葉で 11% (フェニル標識体) ~19% (オキサゾール標識体) であった。果実および葉の抽出液から未変化体の他、R3, R7, R13, R14 (以上すべて両標識体に共通)、R15 (フェニル標識体固有)、R11 (オキサゾール標識体固有) が同定された。

① 果実

果実中の主残留物は未変化体で、施用 90 日後の果実 TRR の 36~59% を占めた。抽出可能な主要代謝物は、両標識体に共通な R7 (最大で TRR の %, ;30 日後) と極性代謝物画分 1B (最大でオキサゾール標識体果実 TRR の %, ) であった。その他の代謝物は未同定代謝物を含め、すべて単独では TRR の %未満、かつ 以下の微量であった。

表 3 オレンジ果実における残留物の経時変化

代謝物等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	0日後	30日後	60日後	90日後	0日後	30日後	60日後	90日後
イキサゾール	94.3 (0.23)	72.6 (0.12)	68.0 (0.12)	59.0 (0.06)	90.1 (0.24)	52.7 (0.07)	54.9 (0.08)	36.4 (0.02)
	[94.3]	[72.6]	[64.2]	[57.3]	[90.1]	[43.6]	[40.3]	[28.5]
R3+R7								
R3								
R7								

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(つづき)

代謝物等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	0日後	30日後	60日後	90日後	0日後	30日後	60日後	90日後
R11								
R13								
R14								
R15								
極性成分* (オキサゾール標 識体では1B)								
極性成分 -1								
極性成分 -2								
その他**								
抽出残渣								

数値：果実 TRR に対する比 (%)。[ ]：表面洗浄液中の存在量（果実 TRR に対する比 (%)）。( )：濃度 (mg eq./kg)。R3 と R7 の合計量 (R3+R7) と個別の値とが一致しないのは、合計量の分析法 (HPLC) と個別分析法 (TLC) とが異なるため。\*：極性成分は HPLC で極性成分-1 (HPLC 画分-1) と極性成分-2 (HPLC 画分-2) に分離し、オキサゾール標識体試料の TLC では原点物質 (1B) と R11 を含んでいた。フェニル標識体では HPLC 画分-1 と-2 の合計を、オキサゾール標識体では 1B の値 (= [極性成分-1 と-2 の合計] - [R11]) を示す。ただし表面洗浄液中の存在量は標識体にかかわらず極性成分-1 と-2 の合計を表示。\*\*：100%から表中の代謝物等の値を差し引いて算出 (分析途上のロスを含む)。<sup>a</sup>：≥6 成分 (単独で ≤ %TRR)、<sup>b</sup>：≥6 成分 (単独で ≤ %TRR)、<sup>c</sup>：≥4 成分 (単独で ≤ %TRR)。(21 日後結果の表示は省略した。)。nd：不検出。

オキサゾール標識体 90 日後の果皮抽出液から分離した極性代謝物画分 1B は、果実 TRR の 10%未満の 3 成分を含んでいた。1B はグルコシダーゼおよび、セルラーゼとヘ



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

ミセルラーゼの混合酵素のいずれによってもごく微量がより低極性の未知物質に分解したが、プロテアーゼでは有意には分解しなかった。酸処理（1 M HCl, 37°C, 18 時間）では 1B の約 4 割が未知物質 1 種に分解された。一方、塩基加水分解（1 M NaOH, 37°C, 18 時間）では約 8 割が酸加水分解物と一致する未同定物質 1 種のほか R11 に分解され、1B は R11 と他の代謝物をアグリコンとする抱合体群と考えられた。

表 4 オキサゾール標識体 90 日後の果皮中極性成分 1B の化学的および酵素処理に関する特性

処 理	含 有 成 分			
	1B1	1B2	1B3	R11
無処理				
1 M NaOH				
1 M HCl				
pH7 緩衝液				
プロテアーゼ				
pH5 緩衝液				
グルコシダーゼ				
セルラーゼ/ヘミセルラーゼ				

数値：果実 TRR に対する比（%）。

果実 TRR の 10%を超えたオキサゾール標識体果実中の抽出残渣の大部分（>85%, 21 日後以降）は果皮中の抽出残渣によるものであり、塩基加水分解で果皮部抽出残渣の %（60 日後）～ %（90 日後）が R11 と同定されたことから、オキサゾール標識体果実中の抽出残渣は R11 またはその誘導体の抱合体と考えられた。

表 5 オキサゾール標識体処理オレンジ果皮抽出残渣の塩基処理による分析結果

画 分	60日後	90日後
抽出残渣		
塩基処理遊離物		
酢酸E可溶画分		
R11		
水溶性画分		
最終残渣		

数値は果実 TRR に対する比（%）。（ ）：濃度 mg eq./kg

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

② 葉

葉における残留物の構成は、代謝物画分 1B が果実におけるよりも施用後比較的短期間で最高濃度に達した点を除いて果実のそれとほぼ同じであった。

茶の浸出試験を模して実施された葉の熱水抽出実験では、標識体にかかわらず施用 21 日後以降の葉 TRR の 28～44%が熱水で抽出された。熱水抽出液中の代謝物構成は葉中のそれと基本的に同じで、主要成分は未変化体と極性成分であった。

表 6 オレンジ葉における残留物の経時変化

代謝物等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	0日後	21日後	30日後	90日後	0日後	21日後	30日後	90日後
イトキサゾール	84.9	68.3	62.9	60.4	91.9	53.2	32.3	43.0
	(7.94)	(1.30)	0.92)	(0.49)	(16.4)	(1.70)	(1.06)	(1.18)
	[84.9]	[68.3]	[60.3]	[60.1]	[91.9]	[50.3]	[29.2]	[41.8]
R3+R7								
R3								
R7								
R11								
R13								
R14								
R15								
極性成分** (イトキサゾール標識体では1B)								
極性成分 -1								
極性成分 -2								
その他*								

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(つづき)

代謝物等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	0日後	21日後	30日後	90日後	0日後	21日後	30日後	90日後
抽出残渣								

数値：葉 TRR に対する比 (%)。 ( )：濃度 mg eq./kg。 [ ]：表面洗浄液中の存在量 (葉 TRR に対する比 (%))。\*：100%から表中の代謝物等の値を差し引いて算出 (分析途上のロスを含む)。\*\*：フェニル標識体では極性成分-1 と極性成分-2 の合計を、オキサゾール標識体では 1B の値 (= [極性成分-1 と極性成分-2 の合計] - [R11]) を示す。ただし、表面洗浄液中の存在量は標識体にかかわらず、極性成分-1 と-2 の合計を表示。<sup>a</sup>：≥2 種成分 (単独で ≤ %TRR)，<sup>b</sup>：≥3 種成分 (単独で ≤ %TRR)，<sup>c</sup>：≥6 種成分 (単独で ≤ %TRR)，<sup>d</sup>：≥7 種成分 (単独で ≤ %TRR)，<sup>e</sup>：≥7 種成分 (単独で ≤ %TRR)，<sup>f</sup>：≥5 種成分 (単独で ≤ %TRR)。R3 と R7 の合計値が R3+R7 の値と一致しないのは R3+R7 の分析法 (HPLC) と個別分析法 (TLC) が異なるため。nd：不検出。60 日後の結果の表示は省略した。

表 7 90 日後オレンジ葉抽出残渣の塩基処理による分析結果

画 分	フェニル標識体	オキサゾール標識体
抽出残渣	11.1	19.4
塩基処理遊離物	9.9	18.2
最終残渣	1.2	1.1

数値は葉 TRR に対する比 (%)。

表 8 オレンジ葉の熱水抽出率と熱水抽出物

代謝物等	フェニル標識体				オキサゾール標識体			
	0日	21日	30日	90日	0日	21日	30日	90日
熱水抽出液	8.6	42.0	28.3	43.4	10.4	44.4	43.4	37.0
エトキサゾール								
R3+R7								
R3								
R7								
R11								
R13								
R14								
R15								
極性成分*								
極性成分-1								
極性成分-2								
その他**								

数値：葉 TRR に対する比 (%)。\*：フェニル標識体では極性成分-1 と極性成分-2 の合計値，オキサゾール体は 1B の値 (= [極性成分-1 と極性成分-2 の合計] - [R11])。 \*\*：熱水抽出液 TRR%値から表中のその他の成分の TRR%値を差引いて算出し，分析ロスを含む値。R3 と R7 の合計値が R3+R7 の値と一致しないのは R3+R7 の分析法 (HPLC) と個別分析法 (TLC) が異なるため。<sup>a</sup>：≥2 種成分 (単独で ≤ %TRR)，<sup>b</sup>：≥5 種成分 (単独で ≤ %TRR)，<sup>c</sup>：≥6 種成分 (単独で ≤ %TRR)。nd：不検出。

#### まとめおよび代謝経路

屋外栽培したオレンジ樹に 0.4 kg a. i. /ha でフロアブル製剤として散布された [<sup>14</sup>C] 標識エトキサゾールは，果実と葉のいずれにおいても浸透性は低かった。

施用 90 日後の成熟期果実における抽出可能な主要残留物は未変化体および R11 の抱合体を含む 3 種の代謝物から成る極性代謝物群 1B で，微量成分の中では R3, R7, R14, R15 が多かった。

同定された代謝物の構造からエトキサゾールは図 2 の代謝経路に示すように

推定された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

図 2 エトキサゾールのオレンジにおける主要代謝経路

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

3. 土壌中運命に関する試験

(資料 No. M-5)

[<sup>14</sup>C]標識エトキサゾールを用いた好氣的土壌中運命試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

供試標識化合物：次表の2種類の標識化合物を使用した。

化学名および名称	5- <i>tert</i> -butyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole	
化学構造式および 標識位置 (*で表示)		
比放射活性		
放射化学的純度		
略 称	フェニル標識体	オキサゾール標識体

標識位置設定理由：

供試土壌

長野県のリンゴ栽培圃場から採取し、2 mm の篩に通した下記特性の土壌を使用した。

土性分類	埴 壤 土
pH (H <sub>2</sub> O)	6.6
有機炭素	6.5%
CEC	26.4 meq/100 g
粘 土	16%
シルト	31%
最大容水量	67.2%

## 試験方法および分析方法

### 1) 試験方法

#### (1) 土壤容器およびプレインキュベーション

非滅菌試験区と滅菌試験区を設け、いずれの場合も直径 7 cm のガラス皿（「土壤容器」）に乾土 80 g 相当の土壤を入れ（土壤厚：約 4 cm）、土壤水分を最大容水量の 50% に調整して 25°C 暗所で施用前に 2 週間プレインキュベートした。滅菌試験区ではプレインキュベーション中に 1 日 1 回 30 分間、連続 3 日間、土壤を高圧蒸気滅菌し、以降の操作をすべて無菌的に行った。

#### (2) 試験濃度、施用液および施用方法

予定最大慣行施用量（60 g a. i. /10 a）の約 1.7 倍に相当する 1 mg/kg 乾土を試験濃度とし、プレインキュベーション終了後の土壤に各標識体のアセトン溶液を少量（約 0.2 mL）を加え、土壤を攪拌して土壤全体に分布させて施用した。

#### (3) インキュベーション条件と揮発性物質捕集

施用後の土壤容器を標識体別に内径 10 cm のシリンダー容器（「土壤カラム」）に納め、これに吸引方式で加湿空気を連続通気し、土壤カラムからの排気をエチレングリコール（有機気体捕集用）、1 M KOH 捕集液（CO<sub>2</sub> 捕集用）とエタノールアミン/2-エトキシエタノール捕集液（予備トラップ）に順次導いて通気発泡させて揮発性物質を捕集した。インキュベーション期間中、適宜水を加えて土壤水分を初期条件に維持した。

#### (4) 試料採取

非滅菌土壤では各標識体処理区とも施用直後、1、2、4、8、16、32、64、100、183、270、359 日後に、滅菌土壤では施用直後、14、30、60、90 日後に、各標識体当たり 2 点の土壤試料を採取した。揮発性物質捕集液は非滅菌土壤では 359 日後まで発生率に応じて初期は約 1 週間ごとに以降は約 2 週間ごとに、滅菌土壤では 90 日後まで約 2 週間ごとにそれぞれ採取した。

### 2) 分析方法

#### (1) 抽出と分画

土壤を 1 回当たり 150 mL のアセトニトリル（3 回）、アセトニトリル/水（2:1, v/v ; 1 回；フェニル標識体 8 日目以降、オキサゾール標識体 4 日目以降）、メタノール/水（3:1, v/v ; 1 回；8 日目以降）、ジオキサソール/0.05 M HCl（1:1, v/v ; 1 回；16 日目以降）で順次振とうまたはホモジナイズして抽出したのち、最後にアセトンでソックスレー抽出（16 日目以降）して抽出液と抽出残渣に分画した。抽出溶媒ごとに抽出液をまとめ、濃縮液を以降のクロマトグラフィー分析に供した。

## 土 壤

図 1 分析フロー

### (2) 放射活性測定

抽出液、揮発性物質捕集液など液体試料は直接、抽出残渣はその一部を自動燃焼装置で酸化燃焼処理後に、いずれも液体シンチレーション計測(LSC)して放射活性を定量した。

### (3) 代謝物分析

#### ① 代謝物等の検出と定量

各抽出液の濃縮液を TLC で、また各抽出液をまとめた濃縮液を逆相系 HPLC で分析した。HPLC の場合は代謝物等を放射能フロー検出器で検出し、溶出液を分画して LSC 法で定量した。TLC の場合はラジオルミノグラフィー法または TLC リニアスキャナーで代謝物等を検出し、後者で定量した。



② 代謝物同定

結 果

結果の概要を表 1～表 4 と図 2 にまとめた。

1) エトキサゾールの分解速度

一次反応式に基づいて算出したエトキサゾールの半減期と 90%消失期は次のとおりで、エトキサゾールは畑土壌中で急速に代謝された。

表 1 土壌中半減期および 90%消失期

標識体	フェニル標識体	オキサゾール標識体
DT <sub>50</sub>	18.6 日 ( 8.2 日)	18.6 日 ( 8.0 日)
DT <sub>90</sub>	61.8 日 (90.8 日)	61.9 日 (88.7 日)

( ) :  $\text{Log}(\text{残留率}) = a + b(\text{時間})^{1/2}$  で最適化して算出した勾配 b から計算。

2) 代謝物

359 日間でフェニル標識体では施用量の約 20%が <sup>14</sup>C<sub>2</sub> にまで無機化された。同期間でオキサゾール標識体からは施用量の約 61%の <sup>14</sup>C<sub>2</sub> が発生した。両標識体とも有機性気体の発生は認められなかった。

土壌中の抽出可能残留物の割合は経時的に低下し、抽出残渣が 359 日後にフェニル標識体では施用量の 40%、オキサゾール標識体では 17%に達した。抽出残渣中で <sup>14</sup>C はどちらの標識体の場合も主にヒューミン画分と腐植酸画分に分布していた。

土壌中から R3, R4, R7, R8, R9, R12, R13, R15 が同定された。いずれかの時点で施用量の 10%を超えた抽出可能な土壌中の主要な代謝物は、R7, R8 と R13 であり、R7 は 16 日後に、R8 は 64 日後に、R13 は 100 日後にそれぞれ施用量の %、%、

%の最大レベルとなり、以降は低下した。上記のほか、HPLC および/または TLC で R3, R4, R5, R9, R14, R15 と一致する代謝物も検出されたがいずれも施用量の 10%未満の微量成分であった。

滅菌土壌は試験途中で滅菌が破れ、エトキサゾールは 35～37 日の半減期で分解した。しかし <sup>14</sup>C<sub>2</sub> の発生は 90 日間でフェニル標識体では施用量の<0.03%、オキサゾール標識体では 1.7～4.2%と非滅菌区に比べて顕著に低く、非滅菌区での両標識体の <sup>14</sup>C<sub>2</sub> 迄への分解に土壌微生物の関与が明らかであった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2 フェニル標識体処理後の非滅菌土壌における代謝物分布 (施用量%)

代謝物等	処 理 後 日 数											
	0	1	2	4	8	16	32	64	100	183	270	359
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>												
有機気体												
土 壤												
抽出液												
エクサゾール	94.7	87.5	86.7	79.3	67.0	45.4	21.7	9.5	5.9	2.7	2.2	1.8
R3												
R4												
R5												
R7												
R8												
R9												
R12												
R13												
R14												
R15												
未同定*												
抽出残渣												
総回収率												

R3, R7, R8, R9, R13はTLCによる分析値。R4, R5, R12はHPLCによる分析値。R14は(HPLCによるR14+R9としての定量値) - (TLCによるR9の定量値)として算定した。R15はTLC定量値からR4のHPLC定量値を引いた値。エクサゾールはTLCとHPLCの分析値の平均値。\*: 抽出液から各代謝物の値を差し引いた値として表示(負数となった場合は0と表示)。いずれも2連の分析値の平均(報告書より転記, または申請者計算)。nd: 不検出。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 3 オキサゾール標識体処理後の非滅菌土壌における代謝物分布（施用量%）

代謝物等	処 理 後 日 数											
	0	1	2	4	8	16	32	64	100	183	270	359
<sup>14</sup> C <sub>2</sub>												
有機気体												
土 壤												
抽出液												
エトキサゾール	91.3	89.6	87.5	77.3	64.0	42.3	19.9	9.8	5.7	2.6	2.2	1.6
R3												
R4												
R5												
R7												
R13												
R14												
未同定*												
抽出残渣												
総回収率												

R3, R7, R13 は TLC による分析値。R4, R5, R14 は HPLC による分析値。エトキサゾールは TLC と HPLC の分析値の平均値。\*: 抽出液から各代謝物の値を差し引いた値として表示（負数となった場合は 0 と表示）。いずれも 2 連の分析値の平均（報告書より転記、または申請者計算）。nd: 不検出。—: 未測定（未実施）。

表 4 滅菌土壌における放射能および代謝物の分布（施用量%）

代謝物等	処 理 後 日 数									
	フェニル標識体					オキサゾール標識体				
	0	14	30	60	90	0	14	30	60	90
$^{14}\text{CO}_2$										
有機気体										
土 壤										
抽出液										
エトキサゾール	94.8	63.0	44.9	27.3	15.5	92.6	60.7	46.6	26.0	16.9
R3										
R4										
R5										
R7										
R8										
R12										
R13										
R14										
R15										
未同定**										
抽出残渣										
総回収率										

R3, R4, R7, R8, R13 は TLC による分析値。R5, R12, R14, R15 は HPLC による分析値。エトキサゾールは TLC と HPLC の分析値の平均値。\*: R12+R4 (HPLC) - R4 (TLC) の値。\*\*: 抽出液から各代謝物の値を差し引いた値として表示（負数となった場合は 0 と表示）。いずれも 2 連の分析値の平均（報告書より転記、または申請者計算）。nd: 不検出。

#### まとめおよび代謝経路

エトキサゾールが好気条件の畑土壌中で受ける初発の主反応は、

いずれも最終的には二酸化炭素にまで無機化された。エトキサゾールの代謝は急速であり、代謝物を含め土壌中で長期に残留することはない。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

図 2 エトキサゾールの畑土壌中における主要代謝経路