

9. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表 (1)>

抄録番号	資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
9.1.1	M-1.1	動物代謝 血中濃度 吸収分布排泄 胆汁排泄 代謝物分析	雌雄 ラット	経口投与 2及び20 mg/kg 1回	7日後には尿糞呼気中に95%が排泄されたが、主要排泄経路は標識位置により大きく異なり、ホスチアゼート投与群では呼気、ホスチアゼート投与群では尿への排泄が多かった。体内分布は消化管、肝臓、腎臓等が高かった。血液中濃度は投与後15-30分で最高に達し、漸減した。胆汁排泄は2日で32.5%であった。	(1990)	313
9.1.2	M-1.2	動物代謝 血中濃度 吸収分布排泄 代謝物分析	雌 ラット	経口投与 2 mg/kg 非標識20回+ 標識1回	体外への排泄率及び体内分布は、単回投与と顕著な差はなかった。血液中濃度は投与後2時間で最高に達し、その後漸減した。体内での分解も単回投与と大きな差異はなかった。	(1990)	326
9.1.3	M-1.3 (GLP)	動物代謝 血中濃度	雌雄 ラット	経口投与 2及び20 mg/kg 1回	血液中濃度は投与後20分-1時間で最高に達し、その後減少した。最高濃度は、低用量では雌よりも雄が高く、高用量では逆に雌の方が高かった。半減期は、ピーク時点から12時間後までは5-6時間で急速に減衰したが、18時間以後は85-112時間と遅くなり、明らかな二相性を示した。AUCは用量間の比較において、投与量の増加(10倍)に概ね比例して11倍に増加し、また低用量では雌雄間に大きな差はみられなかったが、高用量では、雌は雄に比べて有意に高い値となった。	(1993)	332
9.1.4	M-1.4 (GLP)	動物代謝 血中濃度	雌雄 ラット	経口投与 2及び20 mg/kg 1回	血液中濃度は投与後20分-1時間で最高に達し、その後減少した。最高濃度は低用量で900ng·eq./g、高用量では8200-9150 ng·eq./gであった。半減期は、ピーク時点から12時間後までは9-15時間で急速に減衰したが、18時間以後は66-92時間と遅くなり、明らかな二相性を示した。AUCは用量間の比較において、投与量の増加(10倍)に比べて雄で6.8倍と有意に低く、また雌では有意でないものの8.6倍程度までしか増加しなかった。パラメータ全般において、大きな性差はみられなかった。	(1993)	335

<代謝分解試験一覧表 (2)>

抄録番号	資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.5	M-1.5 (GLP)	動物代謝 吸収分布排泄 (単回投与)	雌雄 ラット	経口投与 2及び20 mg/kg 1回	用量、雌雄の違いに関係なく、主要排泄経路は尿であり、7日後までに71-76%が尿中へ排泄された。また、呼気中に7-10%、糞中に7-9%が排泄され、7日後の生体内残存率は1-2%であった。組織内濃度は、低用量および高用量の雄の肝臓において、血液中の濃度より高かったが、その他の組織においては血液中と同程度かそれ以下であった。	(1992)	338
9.1.6	M-1.6 (GLP)	動物代謝 吸収分布排泄 (単回投与)	雌雄 ラット	経口投与 2及び20 mg/kg 1回	用量、雌雄の違いに関係なく、主要排泄経路は尿であり、7日後までに67-73%が尿中へ排泄された。また、呼気中に5-7%、糞中に11-12%が排泄され、7日後の生体内残存率は7-11%であった。組織内濃度は、低用量、高用量の脳、高用量の生殖腺、低用量雌の脂肪を除いて、血液中の濃度より高く、特に低用量の肝臓と肺において血液中濃度より高かった。	(1992)	341
9.1.7	M-1.7 (GLP)	動物代謝 吸収分布排泄 (反復投与)	雌雄 ラット	経口投与 2 mg/kg 非標識 14回+ 標識 1回	雌雄共に主要排泄経路は尿であり、7日後までに73-74%が尿中へ排泄された。また、呼気中に8-10%、糞中に8-9%が排泄され、7日後の生体内残存率は1-2%であった。組織内濃度は、最終投与24時間後には肝臓、肺、副腎および腎臓において高かった。168時間後には血液中、組織中濃度は低下し、雄の肝臓、雌雄の副腎で比較的高い値であった以外は、血液中濃度と同等かそれ以下であった。排泄及び分布において、単回投与と比較して大きな差異はなかった。	(1992)	344
9.1.8	M-1.8 (GLP)	動物代謝 吸収分布排泄 (反復投与)	雌雄 ラット	経口投与 2 mg/kg 非標識 14回+ 標識 1回	雌雄共に主要排泄経路は尿であり、7日後までに69-71%が尿中へ排泄された。また、呼気中に5-6%、糞中に11-15%が排泄され、7日後の生体内残存率は6-10%であった。排泄においては、単回投与と比較して大きな差異はなかった。組織内濃度は、最終投与24時間後には肝臓、腎臓において高く、次いで心臓、肺、脾臓及び副腎において比較的高かった。168時間後には血液中、組織中濃度は低下し、肝臓、腎臓で24時間後の20%まで低下した。しかし筋肉、脳、脂肪及び心臓においては60-90%程度までしか低下せず、代謝物の濃縮や残留が発生する可能性が示唆された。	(1993)	347

<代謝分解試験一覧表 (3)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.9	M-1.9 (GLP)	動物代謝 代謝物分析	雌雄 ラット	経口投与 20 mg/kg 1回	ホスチアゼート(A)は体内で多様に分 解し た。	(1994)	351
9.1.10	M-1.10 (GLP)	動物代謝 代謝物分析	雌雄 ラット	経口投与 20 mg/kg 1回	ホスチアゼート(A)は体内で多様に分 解し た。	(1994)	356
9.1.11	M-1.11 (GLP)	動物代謝 吸収分布排泄					359
9.1.12	M-1.12 (GLP)	動物代謝 吸収分布排泄					361

<代謝分解試験一覧表 (4)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.2.1	M-2.1	植物代謝	トマト	水耕処理 4 ppm 土壌処理 20 mg/plant 1 回	放射能は速やかに根から吸収され、茎葉部へ移行した。トマト果実中ではホスチアゼートは多様に分解し、その代謝物の量はわずかであった。主要な代謝物は、土壌中で生成した ¹⁴ CO ₂ がブドウ糖と果糖に同化されたものであった。	(1989)	363
9.2.2	M-2.2 (GLP)	植物代謝	トマト	土壌処理 2.87 kg/ha および (過剰量) 8.23 kg/ha 1 回	土壌中に処理したホスチアゼートは植物体中に取り込まれ、残留放射能は果実よりも茎葉で多かった。	(1994)	371
9.2.3	M-2.3 (GLP)	植物代謝	ばれいしょ	土壌処理 2 kg/ha および (過剰量) 5 kg/ha 1 回	通常量処理後の総残留放射能は葉で0.124~0.348 ppm、塊茎で0.059~0.089 ppmであった。ホスチアゼートは葉および塊茎中で急速に代謝され、0.01 ppm以下であった。	(1994)	377
9.2.4	M-2.4 (GLP)	植物代謝	もも	土壌側条処理 5.6 kg/ha 1 回	成熟期の総残留放射能は果実(0.128~0.763 ppm)より葉(5.79~8.79 ppm)で高かった。	(1995)	387
9.2.5	M-2.5 (GLP)	植物代謝	レタス	茎葉散布処理 300 g a.i./ha 1 回	総残留放射能はPHI 14日試料で1.099~1.724mg/kg、PHI 30日試料で0.195~0.378mg/kgであった。	(2018)	391 A

<代謝分解試験一覧表 (5)>

抄録番号	資料No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
9.3.1	M-3.1	土壌代謝等	土壌分解	添加 4 ppm 1回	消失半減期は、処理条件等による差は余りなく20~26日であった。また滅菌土壌では96日であった。	(1988)	392
9.3.2	M-3.2	土壌代謝等	土壌溶脱	添加 4 kg a.i./ha 1回	カラム溶出液の放射能は土壌の種類、保温静置の有無及び標識位置によって大きく異なったが、Unaged土壌で7~60%が溶出した。また、Aged土壌ではホスチアゼート処理区の方が溶出が多く、39~67%が溶出したが、ホスチアゼート処理区では10%以下であった。	(1990)	398
9.3.3	M-3.3	土壌代謝等	土壌吸脱着	添加 0.5~4 ppm	吸着等温線の型は、吸脱着におけるいずれの土壌でもフロイントリッヒ式に一致した。Kdは0.426~2.80、Kocは24.8~101.8であった。	(1990)	401
9.4.1	M-4.1	加水分解	pH 5 pH 7 pH 9 の緩衝液	添加 4 ppm	加水分解速度は、pHに強く依存した。半減期はpH 5及び7では104~177日、pH 9では3.2日であった。	(1990)	404
9.4.2	M-4.2	光分解	滅菌水	添加 4 ppm	滅菌水(水及びpH 5緩衝液)中における分解は比較的遅かった。半減期は太陽光照射区で80~96日。暗黒区で105~128日であった。	(1990)	408
9.4.3	M-4.3	光分解	自然水	添加 4 ppm	自然水中において光分解が促進されると同時に微生物による分解も受けた。半減期は光照射下で9~23日、暗黒下で29~>30日であった。	(1991)	411
9.4.4	M-4.4	光分解	土壌表面	添加 4 kg a.i./ha (40 µg/cm ²)	半減期は太陽光照射区で3.5~14日、暗黒区で10.5~>30日であった。分解は太陽光照射区で幾らか促進された。	(1990)	415

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝分解試験の手引き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝分解物一覧表 (1)

記号	由来	名称 (略称)	化 学 名	構 造 式
A	親化合物	ホスファゼート	(<i>RS</i>)- <i>S</i> - <i>sec</i> -butyl <i>O</i> -ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1 動物代謝に関する試験

9.1.1 ラットにおける生体内動態 (資料 No. M-1.1)

試験機関

報告書作成年 1990年

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試動物： SD系 SPF ラット 雄 7~8週齢、体重 240~275 g
雌 7~8週齢、体重 170~200 g

上記ラットを以下の試験に供試した。

試験項目	標識化合物	投与量 (mg/kg)	各群供試ラット数 (匹)
尿、糞、呼気中排泄率 生体内残存率	(I)(II)	2, 20	雄 5 雌 5
呼気中排泄率 (追加)	(II)	2	雄 1 雌 1
血液中濃度	(I)(II)	2, 20	雄 5 雌 5
胆汁中排泄率	(I)	2	雄 5
全身ホトラジオグラフィ	(I)(II)	2	雄 1 雌 1
組織内濃度分布率	(I)(II)	2	雄 5 雌 5

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度23±2℃、湿度55±10%の条件で1週間以上馴化したのち、試験に供した。投与前一晩は絶食とした。

投与溶液；¹⁴C標識検体のアセトン溶液に非標識検体のアセトン溶液を加えて所定の比放射能としたのち、窒素ガス気流下で溶媒を留去し、コーンオイルに溶解することにより、投与液を調製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与方法； コーンオイルに溶解した検体を、上表に示した各投与量でゾンデを用いて経口投与した。投与後4時間目より給餌を行った。胆汁中排泄試験では胆管カニューレ処理後、検体を経口投与した。

試験結果：

吸 収； 胆管カニューレ処置したラットに ホスチアゼートを経口投与した際、48時間までの糞中に1.4%が排泄され、48時間における消化管内容物の割合が投与量の0.6%であったところから、経口投与されたホスチアゼートはそのほとんど（98%程度）が消化管から吸収されたものと考えられた。

尿糞呼気中排泄、生体内残存； ホスチアゼートを雄ラットに2 mg/kg経口投与した際、体外への排泄はいずれの標識化合物でも48時間までにほぼ完了した。 ホスチアゼート投与群では168時間までの呼気中に77.4%、尿中に11.7%、糞中に6.0%が排泄された。一方、 ホスチアゼート投与群では、尿中に72.2%、呼気中には14.7%、糞中に7.9%が排泄された。20 mg/kg投与群雄並びに2及び20 mg/kg投与群雌の場合でも顕著な相違は認められなかった。

表1. 雄性ラットにおける尿、糞、呼気中排泄及び生体内残存率（投与量に対する%、累積値）

経過時間 (hr)	2 mg/kg 投与群						20 mg/kg 投与群					
	¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0-1	—	—	29.3	—	—	0.6	—	—	19.4	—	—	0.4
2	—	—	45.2	—	—	2.0	—	—	36.2	—	—	1.3
4	—	—	63.0	—	—	6.0	—	—	55.8	—	—	4.7
6	5.9	—	—	35.1	—	—	5.8	—	—	50.9	—	—
8	—	—	71.4	—	—	8.5	—	—	67.9	—	—	8.9
12	9.0	0.9	74.4	66.3	4.6	10.2	9.5	1.4	72.7	68.4	4.4	10.6
24	10.2	5.3	76.3	70.8	7.6	11.7	11.0	5.3	74.5	73.9	7.0	11.9
48	10.9	5.9	76.9	71.4	7.8	13.1	11.5	6.3	74.8	74.6	7.3	12.3
72	11.2	5.9	77.1	71.7	7.8	13.7	11.8	6.3	74.9	74.8	7.3	12.5
96	11.4	6.0	77.2	71.9	7.9	14.0	12.0	6.3	75.0	75.0	7.3	12.6
120	11.5	6.0	77.3	72.0	7.9	14.3	12.2	6.3	75.1	75.1	7.3	12.7
144	11.6	6.0	77.4	72.1	7.9	14.5	12.3	6.3	75.1	75.2	7.3	12.8
168	11.7	6.0	77.4	72.2	7.9	14.7	12.4	6.3	75.1	75.2	7.3	12.9
生体内 残存率	1.2			1.2			1.8			1.1		

数値は5匹の平均値

—は測定せず

表2. 雌性ラットにおける尿、糞、呼気中排泄及び生体内残存率（投与量に対する%、累積値）

排泄区分 経過時間 (hr)	2 mg/kg 投与群						20 mg/kg 投与群					
	¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C			¹⁴ C		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0-1	—	—	25.8	—	—	0.4	—	—	17.6	—	—	0.6
2	—	—	44.4	—	—	1.5	—	—	34.0	—	—	1.4
4	—	—	61.3	—	—	5.4	—	—	53.2	—	—	3.0
6	9.9	—	—	56.6	—	—	10.1	—	—	56.8	—	—
8	—	—	69.2	—	—	7.7	—	—	65.5	—	—	5.0
12	13.0	0.0	71.3	69.3	4.7	8.5	12.3	0.0	69.0	68.2	2.6	6.0
24	14.2	3.4	72.5	73.2	7.0	10.9	13.7	2.3	71.5	74.6	6.2	7.0
48	14.8	5.5	72.8	73.9	7.2	12.4	15.0	4.8	73.1	77.2	6.7	8.2
72	15.2	5.7	73.0	74.2	7.3	13.6	15.4	5.3	73.3	77.5	6.8	8.8
96	15.5	5.8	73.0	74.4	7.4	14.1	15.7	5.3	73.4	77.7	6.8	9.0
120	15.6	5.8	73.0	74.6	7.5	14.3	15.9	5.3	73.5	77.8	6.9	9.2
144	15.8	5.8	73.0	74.7	7.5	14.4	16.0	5.3	73.5	77.8	6.9	9.3
168	15.9	5.8	73.0	74.7	7.5	14.6	16.1	5.3	73.5	77.9	6.9	9.6
生体内 残存率	1.1			1.1			1.4			1.1		

数値は5匹の平均値

—は測定せず

血液中濃度；血液中濃度は標識化合物、性、投与量により差が見られた。ホスチアゼートを2 mg/kg投与した雄では、15分後にC_{max}に達したあと減少し、AUCは12.5 µg·hr/mLであった。20 mg/kg投与群ではAUCは10倍に増加した。雌の血液中濃度は、それぞれ投与量における雄の1.2~1.6倍の濃度で推移した。一方、ホスチアゼートの2 mg/kg投与群では、C_{max}は¹⁴C(T)-ホスチアゼートの1.5倍程度に増加し、20 mg/kg投与群ではその10倍を示した。雌は雄の1.3~1.8倍の濃度で推移した。結果の概要を次に示す。

表3. 血液中濃度の経時的变化 (ng·eq./mL、5匹の平均値)

排泄区分 経過時間	¹⁴ C -ホスチアゼート				¹⁴ C -ホスチアゼート			
	雄		雌		雄		雌	
	2 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg
5 min	—	—	—	—	238	1443	276	2552
15	526	3172	475	1867	730	4788	910	7347
30	517	3213	582	3112	796	5193	1005	9157
1 hr	435	3068	469	3493	719	5115	910	8369
2	312	2925	370	4338	555	4171	684	5869
4	249	3301	325	4206	445	4310	436	4571
6	192	2405	277	3267	303	3058	293	3031
8	176	2150	239	2903	227	2368	235	2337
12	148	1632	199	2455	147	1661	171	1740
24	107	1134	150	1813	95	1239	127	1214
48	73	834	118	1315	75	785	99	1023
72	62	617	89	985	71	768	90	917
96	49	533	71	814	62	633	79	826
120	43	414	61	646	56	575	73	729
144	40	352	49	533	52	560	69	662
168	36	295	44	468	50	552	64	613

—は測定せず

表4. 血中濃度に関するパラメーター

パラメーター	¹⁴ C -ホスチアゼート				¹⁴ C -ホスチアゼート			
	雄		雌		雄		雌	
	2 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg
T _{max}	0.25	4	0.5	2	0.5	0.5	0.5	0.5
C _{max}	526	3301	582	4338	796	5193	1005	9157
(時間帯) 半減期*	(0.25-4)	—	(0.5-2)	—	—	—	—	—
	3.31	—	2.37	—	—	—	—	—
	(6-24)	(4-12)	(4-12)	(2-12)	(0.5-12)	(4-12)	(0.5-12)	(0.5-12)
	21.8	8.34	11.4	11.3	4.68	5.95	4.32	4.67
	(48-168)	(24-168)	(24-168)	(24-168)	(24-168)	(24-168)	(24-168)	(24-168)
	117	75.6	80.1	74.0	161	137	156	148
AUC (168hr)	12.5	130	17.3	195	15.1	157	18.7	185

単位：T_{max} および半減期=hr、C_{max}=ng·eq./mL、AUC=µg·hr/mL

*注：本剤は時間帯により線形が異なるため、各時間帯の半減期を算出した。

胆汁排泄；胆管カニューレ処理をした雄ラットに ^{14}C ホスチアゼートを経口投与した際、48時間までに胆汁中に 32.5%、糞に 1.4%がそれぞれ排泄された。

表 5. 胆管カニューレ処理雄性ラットにおける胆汁、尿、糞排泄率
[^{14}C ホスチアゼート投与量：2 mg/kg]

経過時間	胆汁	尿	糞
0~2 hr	10.7	—	—
4	20.4	—	—
6	23.6	19.1	—
12	27.3	28.0	0.2
24	30.4	38.6	1.1
48	32.5	43.3	1.4
消化管内容物 (48時間)	0.6		
屍骸 (48時間)	2.6		

数値は投与量に対する% (累積値)、5匹の平均値
—は測定せず。

全身オートラジオグラム； ^{14}C ホスチアゼート投与群では、投与後 15 分では胃内容物、腸内容物、膀胱内尿が最も高い放射能を示し、投与 6 時間後には腸内容物、膀胱内尿、24 時間後には腸内容物、膀胱内尿、肝臓で高い放射能が認められた。 ^{14}C ホスチアゼート投与群では ^{14}C ホスチアゼート投与群と概ね同様の傾向であったが、上記の他に鼻腔に高い放射能を示した。各組織の放射能は経時的に減少したが、 ^{14}C ホスチアゼート投与群においては 168 時間でも鼻腔部に高い放射能が認められた。

組織内濃度、分布率； ^{14}C ホスチアゼート投与群では、投与後6時間で消化管、肝臓、腎臓、骨で血漿より高い濃度が認められたが、他の組織は血漿と同程度か低い濃度を示した。その後いずれの組織も血漿中濃度の減少に伴って減衰し、168時間後には最高濃度の 13~19%に減少した。 ^{14}C ホスチアゼート投与群では、投与後6時間で前記以外にハーパー腺で血漿より高い濃度が認められ、白色脂肪および鼻腔を除く組織では血漿中濃度の減少に伴って消失した。

表 6. ^{14}C ホスチアゼート単回投与後の組織中の放射能濃度 (2 mg/kg 投与)
(5 匹の平均値、ng-eq./g or mL)

組 織	雄				雌			
	15 min	6 hr	24 hr	168 hr	15 min	6 hr	24 hr	168 hr
血 漿	785	243	120	15	770	340	221	23
血 液	580	192	95	25	585	254	168	35
大 脳	174	58	24	10	275	55	23	9
小 脳	177	57	24	10	282	54	23	9
脊 髄	147	55	26	12	270	51	24	12
下 垂 体	340	139	61	N.D.	376	156	75	N.D.
眼 球	227	54	17	6	234	120	23	7
ハーパー腺	251	307	188	15	451	335	205	18
眼窩外涙腺	228	166	49	8	362	173	63	13
顎 下 腺	250	182	49	11	387	158	61	15
甲 状 腺	373	180	144	N.D.	413	272	178	N.D.
胸 腺	188	107	69	12	283	105	69	14
心 臓	191	125	35	9	336	104	55	13
肺	294	136	57	15	783	455	144	31
肝 臓	2555	2495	543	109	1708	1762	496	92
腎 臓	1013	422	171	36	1093	637	338	74
副 腎	303	148	78	N.D.	575	168	89	22
脾 臓	239	109	55	14	318	105	62	17
膵 臓	453	122	43	11	591	119	55	12
骨 格 筋	147	44	26	9	271	48	29	9
白色脂肪	133	25	17	9	415	42	25	14
褐色脂肪	170	122	68	18	429	183	103	22
腸間膜リンパ節	373	157	45	13	399	141	67	11
骨 髄	253	200	108	N.D.	345	196	104	N.D.
骨	135	118	63	26	189	137	64	24
坐骨神経	233	64	37	18	310	76	46	26
皮 膚	216	101	68	19	331	104	82	23
精 巢	163	83	37	12	—	—	—	—
精巢上体	160	106	57	14	—	—	—	—
前立腺	240	143	68	7	—	—	—	—
卵 巢	—	—	—	—	408	161	94	15
子 宮	—	—	—	—	379	151	95	21
胃	9021	165	73	15	9246	239	107	33
小 腸	3585	265	57	7	1822	231	63	8
大 腸	307	724	50	8	304	233	83	11

N.D.は検出されず

表 7. ¹⁴C ホスチアゼート単回投与後の組織中の放射能濃度 (2mg/kg 投与)
(5 匹の平均値、ng-eq./g or mL)

組 織	雄				雌			
	15 min	6 hr	24 hr	168 hr	15 min	6 hr	24 hr	168 hr
血 漿	976	381	60	N.D.	1116	406	76	N.D.
血 液	805	345	101	51	904	377	134	76
大 脳	275	246	37	14	385	228	36	16
小 脳	287	314	51	14	393	307	48	16
脊 髄	242	209	43	24	349	176	37	23
下 垂 体	611	354	66	N.D.	746	322	88	N.D.
眼 球	268	259	33	9	300	232	32	10
ハーダー腺	599	1169	735	19	819	827	541	26
眼窩外涙腺	690	505	108	18	742	387	101	27
顎 下 腺	607	383	67	17	712	335	70	19
甲 状 腺	733	346	112	N.D.	830	366	153	N.D.
胸 腺	511	305	85	14	556	303	103	16
心 臓	576	255	41	15	744	240	45	17
肺	827	378	107	28	1609	696	227	52
肝 臓	3538	1197	425	93	3495	991	389	66
腎 臓	3579	692	124	26	3297	741	141	34
副 腎	742	307	102	31	1155	261	105	36
脾 臓	565	319	88	22	770	291	87	26
膵 臓	678	333	63	17	1038	315	63	20
骨 格 筋	442	228	37	13	551	198	36	15
白色脂肪	342	104	39	45	638	103	34	50
褐色脂肪	481	278	170	92	727	272	230	110
腸間膜リンパ節	642	393	77	13	831	359	77	19
骨 髄	592	368	109	N.D.	679	322	130	N.D.
骨	110	95	35	15	122	87	35	16
坐骨神経	392	268	60	24	484	273	66	25
皮 膚	519	320	122	39	598	301	115	39
精 巢	309	302	49	15	—	—	—	—
精巢上体	433	317	65	21	—	—	—	—
前立腺	564	350	86	12	—	—	—	—
卵 巢	—	—	—	—	846	297	94	21
子 宮	—	—	—	—	696	322	93	19
胃	7227	475	86	18	11601	305	89	19
小 腸	3421	516	113	10	3517	376	106	11
大 腸	534	2881	109	12	661	289	103	14

N.D.は検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 8. ¹⁴C ホスチアゼート単回投与後の組織内分布 (2 mg/kg 投与)
(5 匹の平均値、投与量に対する%)

組 織	雄				雌			
	15 min	6 hr	24 hr	168 hr	15 min	6 hr	24 hr	168 hr
血 液	1.86	0.61	0.34	0.10	1.89	0.81	0.59	0.14
大 脳	0.05	0.02	0.01	0.00	0.10	0.02	0.01	0.00
小 脳	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00
下 垂 体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼 球	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
眼窩外涙腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00
顎 下 腺	0.02	0.02	0.00	0.00	0.04	0.01	0.01	0.00
甲 状 腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胸 腺	0.02	0.01	0.01	0.00	0.03	0.01	0.01	0.00
心 臓	0.03	0.02	0.01	0.00	0.05	0.02	0.01	0.00
肺	0.06	0.03	0.01	0.00	0.18	0.10	0.03	0.03
肝 臓	3.85	3.91	1.35	0.29	2.63	2.77	1.15	0.21
腎 臓	0.42	0.18	0.07	0.02	0.42	0.26	0.14	0.03
副 腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
脾 臓	0.03	0.01	0.01	0.00	0.04	0.01	0.01	0.00
膵 臓	0.05	0.01	0.00	0.00	0.07	0.01	0.01	0.00
骨 格 筋	2.94	0.87	0.58	0.23	5.48	0.95	0.63	0.22
白色脂肪	0.33	0.06	0.04	0.03	1.05	0.10	0.07	0.04
皮 膚	2.38	1.11	0.82	0.27	3.67	1.14	0.98	0.30
精 巢	0.08	0.04	0.02	0.01	—	—	—	—
精巢上体	0.01	0.01	0.01	0.00	—	—	—	—
前立腺	0.02	0.01	0.00	0.00	—	—	—	—
卵 巢	—	—	—	—	0.01	0.00	0.00	0.00
子 宮	—	—	—	—	0.03	0.01	0.01	0.00
胃	2.08	0.04	0.02	0.00	2.61	0.06	0.03	0.01

骨格筋、白色脂肪、皮膚及び血液は体重の各々40、5、22及び6.4%であるとして算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 9. ¹⁴C ホスチアゼート単回投与後の組織内分布 (2 mg/kg 投与)
(5 匹の平均値、投与量に対する%)

組 織	雄				雌			
	15 min	6 hr	24 hr	168 hr	15 min	6 hr	24 hr	168 hr
血 液	2.57	1.11	0.36	0.21	2.88	1.21	0.47	0.30
大 脳	0.07	0.07	0.01	0.00	0.15	0.08	0.01	0.01
小 脳	0.01	0.01	0.00	0.00	0.03	0.02	0.00	0.00
脊 髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼 球	0.01	0.01	0.00	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00
眼窩外涙腺	0.01	0.01	0.00	0.00	0.03	0.02	0.00	0.00
顎 下 腺	0.05	0.03	0.01	0.00	0.06	0.03	0.01	0.00
甲 状 腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胸 腺	0.06	0.03	0.01	0.00	0.06	0.03	0.01	0.00
心 臓	0.09	0.04	0.01	0.00	0.13	0.04	0.01	0.00
肺	0.15	0.07	0.02	0.01	0.35	0.15	0.05	0.01
肝 臓	5.53	1.99	1.09	0.26	5.17	1.54	0.89	0.17
腎 臓	1.60	0.28	0.06	0.01	1.36	0.28	0.06	0.02
副 腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00
脾 臓	0.06	0.03	0.01	0.00	0.07	0.03	0.01	0.00
膵 臓	0.06	0.03	0.01	0.00	0.10	0.03	0.01	0.00
骨 格 筋	8.81	4.58	0.83	0.35	10.96	3.97	0.79	0.37
白色脂肪	0.85	0.26	0.11	0.15	1.59	0.26	0.09	0.15
皮 膚	5.68	3.54	1.50	0.56	6.55	3.32	1.38	0.53
精 巢	0.13	0.14	0.02	0.01	—	—	—	—
精巢上体	0.03	0.03	0.01	0.00	—	—	—	—
前立腺	0.03	0.02	0.00	0.00	—	—	—	—
卵 巢	—	—	—	—	0.02	0.01	0.00	0.00
子 宮	—	—	—	—	0.06	0.03	0.01	0.00
胃	1.86	0.10	0.02	0.00	3.04	0.08	0.02	0.01

骨格筋、白色脂肪、皮膚及び血液は体重の各々40、5、22及び6.4%であるとして算出。

表 10. ¹⁴C ホスチアゼート単回投与後の放射能濃度の組織/血漿比 (2 mg/kg 投与)
(5 匹の平均値)

組 織	雄				雌			
	15 min	6 hr	24 hr	168 hr	15 min	6 hr	24 hr	168 hr
血 漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
血 液	0.74	0.79	0.79	1.67	0.76	0.75	0.76	1.52
大 脳	0.22	0.24	0.20	0.67	0.36	0.16	0.10	0.39
小 脳	0.23	0.23	0.20	0.67	0.37	0.16	0.10	0.39
脊 髄	0.19	0.23	0.22	0.80	0.35	0.15	0.11	0.52
下 垂 体	0.43	0.57	0.51	N.C.	0.49	0.46	0.34	N.C.
眼 球	0.29	0.22	0.14	0.40	0.30	0.35	0.10	0.30
ハ-ダ-腺	0.32	1.26	1.57	1.00	0.59	0.99	0.93	0.78
眼窩外涙腺	0.29	0.68	0.41	0.53	0.47	0.51	0.29	0.57
顎 下 腺	0.32	0.75	0.41	0.73	0.50	0.46	0.28	0.65
甲 状 腺	0.48	0.74	1.20	N.C.	0.54	0.80	0.81	N.C.
胸 腺	0.24	0.44	0.58	0.80	0.37	0.31	0.31	0.61
心 臓	0.24	0.51	0.29	0.60	0.44	0.31	0.25	0.57
肺	0.37	0.56	0.48	1.00	1.02	1.34	0.65	1.35
肝 臓	3.25	10.27	4.53	7.27	2.22	5.18	2.24	4.00
腎 臓	1.29	1.74	1.43	2.40	1.42	1.87	1.53	3.22
副 腎	0.39	0.61	0.65	N.C.	0.75	0.49	0.40	0.96
脾 臓	0.30	0.45	0.46	0.93	0.41	0.31	0.28	0.74
膵 臓	0.58	0.50	0.36	0.73	0.77	0.35	0.25	0.52
骨 格 筋	0.19	0.18	0.22	0.60	0.35	0.14	0.13	0.39
白色脂肪	0.17	0.10	0.14	0.60	0.54	0.12	0.11	0.61
褐色脂肪	0.22	0.50	0.57	1.20	0.56	0.54	0.47	0.96
腸間膜リンパ節	0.48	0.65	0.38	0.87	0.52	0.41	0.30	0.48
骨 髄	0.32	0.82	0.90	N.C.	0.45	0.58	0.47	N.C.
骨	0.17	0.49	0.53	1.73	0.25	0.40	0.29	1.04
坐骨神経	0.30	0.26	0.31	1.20	0.40	0.22	0.21	1.13
皮 膚	0.28	0.42	0.57	1.27	0.43	0.31	0.37	1.00
精 巢	0.21	0.34	0.31	0.80	-	-	-	-
精巢上体	0.20	0.44	0.48	0.93	-	-	-	-
前立腺	0.31	0.59	0.57	0.47	-	-	-	-
卵 巢	-	-	-	-	0.53	0.47	0.43	0.65
子 宮	-	-	-	-	0.49	0.44	0.43	0.91
胃	11.49	0.68	0.61	1.00	12.01	0.70	0.48	1.43
小 腸	4.57	1.09	0.48	0.47	2.37	0.68	0.29	0.35
大 腸	0.39	2.98	0.42	0.53	0.39	0.69	0.38	0.48

N.C.は算出不能

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 11. ¹⁴C ホスチアゼート単回投与後の放射能濃度の組織/血漿比 (2 mg/kg 投与)
(5 匹の平均値)

組 織	雄			雌		
	15 min	6 hr	24 hr	15 min	6 hr	24 hr
血 漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
血 液	0.82	0.91	1.68	0.81	0.93	1.76
大 脳	0.28	0.65	0.62	0.34	0.56	0.47
小 脳	0.29	0.82	0.85	0.35	0.76	0.63
脊 髄	0.25	0.55	0.72	0.31	0.43	0.49
下 垂 体	0.63	0.93	1.10	0.67	0.79	1.16
眼 球	0.27	0.68	0.55	0.27	0.57	0.42
ハ ー ダ ー 腺	0.61	3.07	12.25	0.73	2.04	7.12
眼窩外涙腺	0.71	1.33	1.80	0.66	0.95	1.33
顎 下 腺	0.62	1.01	1.12	0.64	0.83	0.92
甲 状 腺	0.75	0.91	1.87	0.74	0.90	2.01
胸 腺	0.52	0.80	1.42	0.50	0.75	1.36
心 臓	0.59	0.67	0.68	0.67	0.59	0.59
肺	0.85	0.99	1.78	1.44	1.71	2.99
肝 臓	3.63	3.14	7.08	3.13	2.44	5.12
腎 臓	3.67	1.82	2.07	2.95	1.83	1.86
副 腎	0.76	0.81	1.70	1.03	0.64	1.38
脾 臓	0.58	0.84	1.47	0.69	0.72	1.14
膵 臓	0.69	0.87	1.05	0.93	0.78	0.83
骨 格 筋	0.45	0.60	0.62	0.49	0.49	0.47
白色脂肪	0.35	0.27	0.65	0.57	0.25	0.45
褐色脂肪	0.49	0.73	2.83	0.65	0.67	3.03
腸間膜リンパ節	0.66	1.03	1.28	0.74	0.88	1.01
骨 髄	0.61	0.97	1.82	0.61	0.79	1.71
骨	0.11	0.25	0.58	0.11	0.21	0.46
坐骨神経	0.40	0.70	1.00	0.43	0.67	0.87
皮 膚	0.53	0.84	2.03	0.54	0.74	1.51
精 巢	0.32	0.79	0.82	—	—	—
精巢上体	0.44	0.83	1.08	—	—	—
前立腺	0.58	0.92	1.43	—	—	—
卵 巢	—	—	—	0.76	0.73	1.24
子 宮	—	—	—	0.62	0.79	1.22
胃	7.40	1.25	1.43	10.40	0.75	1.17
小 腸	3.51	1.35	1.88	3.15	0.93	1.39
大 腸	0.55	7.56	1.82	0.59	0.71	1.36

168 時間後は血漿濃度が検出限界未満の為、算出不能

代謝物の分析；上記試験で得られた血漿、尿、胆汁及び糞を分析した。

表 12. 尿、糞及び胆汁中におけるホスチアゼート及びその代謝物の分布率
(試料中放射能に対する%) (2 mg/kg 投与、0~24hr 後)

代謝物	¹⁴ C ホスチアゼート				¹⁴ C ホスチアゼート				
	雄		雌		雄			雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	胆汁	尿	糞
メタノール抽出画分 ホスチアゼート(A)	—	—	—	—	N.D.	—	8.0	N.D.	—
1N 塩酸抽出画分		9.1		12.7		10.5			11.2
1N NaOH 抽出画分		27.0		29.0		17.7			21.5
抽出残渣		7.5		7.9		9.2			11.2
合計	101.9	98.8	101.2	98.1	100.1	102.2	89.0	100.8	100.3

N.D.は検出されず、—は認められず

その他は尿 4~8 種、糞 6~9 種、胆汁 12 種の微量未同定代謝物の合計値

表 13. 尿、糞及び胆汁中におけるホスチアゼート及びその代謝物の分布率 (投与量に対する%)
(2 mg/kg 投与、0~24hr 後)

代謝物	¹⁴ C ホスチアゼート				¹⁴ C ホスチアゼート				
	雄		雌		雄			雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	胆汁	尿	糞
メタノール抽出画分 ホスチアゼート(A)	—	—	—	—	N.D.	—	2.43	N.D.	—
抽出残渣	<0.01	2.37	<0.01	1.75	<0.01	2.67	3.34	<0.01	3.05
合計	10.2	5.3	14.2	3.4	70.8	7.6	30.4	73.2	7.0

N.D.は検出されず、—は認められず

その他は尿 4~8 種、糞 6~9 種、胆汁 12 種の微量未同定代謝物の合計値

糞の抽出残渣の数値には 1N 塩酸及び 1N NaOH 抽出画分の数値が含まれている。

表 14. 血漿中におけるホスチアゼート及びその代謝物の分布率 (%) [2 mg/kg 投与]

代謝物	¹⁴ C ホスチアゼート					
	雄			雌		
	15 min	1 hr	6 hr	15 min	1 hr	6 hr
メタノール抽出画分 ホスチアゼート(A)	—	—	—	—	—	—
1N 塩酸抽出画分	N.D.	3.4	4.4	0.8	4.2	8.4
1N NaOH 抽出画分	5.5	22.2	64.3	9.6	30.7	65.4
合計	82.3	87.4	93.8	84.9	92.4	97.5

代謝物	¹⁴ C ホスチアゼート					
	雄			雌		
	15 min	1 hr	6 hr	15 min	1 hr	6 hr
メタノール抽出画分 ホスチアゼート(A)	—	—	—	—	—	—
1N 塩酸抽出画分	1.9	1.9	2.1	2.6	3.8	2.8
1N NaOH 抽出画分	22.7	20.9	23.5	25.9	22.3	29.3
合計	95.8	102.9	98.4	96.2	98.6	98.4

数値は血漿中放射活性に対する%

N.D.は検出されず、—は認められず。

その他は2~7種の未同定代謝物の合計値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.2 ラットにおける生体内動態 (資料 No. M-1.2)

反復投与による影響についての検討

試験機関

報告書作成年 1990 年

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試動物： SD系 SPF ラット 雌 7~8 週齢、体重 177~200 g

試験方法：

飼育管理；水及び固型飼料を自由に摂取させ、温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ の条件で1週間以上馴化したのち、試験に供した。非標識検体投与前に絶食処置は施さず、標識検体の投与前一晚は絶食とし、投与後4時間目より給餌を行なった。

投与方法；非標識検体をコーンオイルに溶解し $2 \text{ mg}/2 \text{ mL}/\text{kg}$ で1日1回、所定時間に20日間経口投与したのち、最終投与後24時間に¹⁴C ホスチアゼートコーンオイル溶液を $2 \text{ mg}/2 \text{ mL}/\text{kg}$ で経口投与した。

試験結果：

吸 収； 血中濃度、尿、糞中排泄率のデータから、反復投与時においても吸収率に変化は無いと考えられた（単回投与時98%程度と推定）。

尿、糞、呼気中排泄、体内残存；単回投与群と比較して投与後6時間までの尿中排泄率が33%少なかったが、12時間以後の累積排泄率には相違は認められなかった。結果の概要を次に示した。

表1. 尿、糞、呼気中排泄率（投与量：2 mg/kg/day、雌）
（投与放射エネルギーに対する%、累積値）

時間 (hr)	尿	糞	時間 (hr)	呼気
0~6	23.5	—	0~1	0.1
			2	1.7
			4	3.6
			8	6.9
12	64.7	4.2	12	8.3
24	69.9	7.9	24	9.6
48	70.7	8.3	48	10.1
72	70.9	8.4	72	10.2
96	71.1	8.4	96	10.2
120	71.2	8.4	120	10.2
144	71.3	8.4	144	10.2
168	71.3	8.4	168	10.2
生体内 残存率	1.0			

5匹の平均値（呼気は1匹の値）、—は測定せず。

血液中濃度；単回投与群と比較して T_{max} が 1.5 時間遅く、 C_{max} が単回投与群の 61%を示したが、168 時間までの AUC に相違は認められなかった。

表 2. ^{14}C ホスチアゼート投与時における血液中濃度の経時的変化
(ng·eq./mL、5 匹の平均値)

経過時間	雌 2 mg/kg/day 投与
5 min	75
15	190
30	267
1 hr	411
2	617
4	457
6	348
8	279
12	191
24	136
48	106
72	104
96	90
120	82
144	76
168	76

表 3. 血中濃度に関するパラメーター

T_{max}	2 hr
C_{max}	617 ng·eq./mL
半減期 (2 hr~ 12 hr)	5.96 hr
半減期 (24 hr~168 hr)	176 hr
AUC (0~168 hr)	19.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$

注：本剤は時間帯により線形が異なるため、各時間帯の半減期を算出した。

全身オートラジオグラム；単回投与群と比較して、投与後 15 分では消化管を除く組織の放射能が全体にやや低かったが、6 時間以後は顕著な相違が認められなかった。

組織内濃度；投与後 15 分では消化管を除く組織はいずれも単回投与群の 43%以下であったが、T/P 値 (組織内濃度/血漿中濃度)に顕著な相違は認められなかった。6 時間以後に顕著な相違は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. ^{14}C ホスチアゼート反復投与後の組織中の放射能濃度 (2 mg/kg/day、雌)
(5 匹の平均値、ng-eq./g or mL)

組 織	15 min	6 hr	24 hr	168 hr
血 漿	400	415	91	11
血 液	313	367	138	79
大 脳	94	219	32	16
小 脳	101	318	44	13
脊 髄	83	163	29	16
下 垂 体	243	300	94	N.D.
眼 球	82	205	30	9
ハーパー腺	239	1154	805	24
眼窩外涙腺	227	398	111	28
顎 下 腺	240	349	73	20
甲 状 腺	356	336	146	N.D.
胸 腺	192	314	116	16
心 臓	212	235	55	19
肺	562	634	216	51
肝 臓	1486	946	386	66
腎 臓	1342	818	147	36
副 腎	382	278	239	42
脾 臓	333	308	111	29
膵 臓	293	291	69	19
骨 格 筋	142	193	36	15
白色脂肪	107	116	32	37
褐色脂肪	214	248	228	95
腸間膜リンパ節	208	319	87	19
骨 髄	240	306	133	N.D.
骨	35	67	26	9
坐骨神経	122	248	55	19
皮 膚	166	217	72	29
卵 巢	253	300	111	22
子 宮	210	314	100	22
胃	21469	304	87	19
小 腸	1576	449	130	14
大 腸	136	558	105	16

N.D.は検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5. ¹⁴C ホスチアゼート反復投与後の放射能濃度の組織/血漿比 (2 mg/kg 投与)
(5 匹の平均値)

組 織	15 min	6 hr	24 hr	168 hr
血 漿	1.00	1.00	1.00	1.00
血 液	0.78	0.88	1.52	7.18
大 脳	0.24	0.53	0.35	1.45
小 脳	0.25	0.77	0.48	1.18
脊 髄	0.21	0.39	0.32	1.45
下 垂 体	0.61	0.72	1.03	N.C.
眼 球	0.21	0.49	0.33	0.82
ハーダー腺	0.60	2.78	8.85	2.18
眼窩外涙腺	0.57	0.96	1.22	2.55
顎 下 腺	0.60	0.84	0.80	1.82
甲 状 腺	0.89	0.81	1.60	N.C.
胸 腺	0.48	0.76	1.27	1.45
心 臓	0.53	0.57	0.60	1.73
肺	1.41	1.53	2.37	4.64
肝 臓	3.72	2.28	4.24	6.00
腎 臓	3.36	1.97	1.62	3.27
副 腎	0.96	0.67	2.63	3.82
脾 臓	0.83	0.74	1.22	2.64
膵 臓	0.73	0.70	0.76	1.73
骨 格 筋	0.36	0.47	0.40	1.36
白色脂肪	0.27	0.28	0.35	3.36
褐色脂肪	0.54	0.60	2.51	8.64
腸間膜リンパ節	0.52	0.77	0.96	1.73
骨 髄	0.60	0.74	1.46	N.C.
骨	0.09	0.16	0.29	0.82
坐骨神経	0.31	0.60	0.60	1.73
皮 膚	0.42	0.52	0.79	2.64
卵 巢	0.63	0.72	1.22	2.00
子 宮	0.53	0.76	1.10	2.00
胃	53.67	0.73	0.96	1.73
小 腸	3.94	1.08	1.43	1.27
大 腸	0.34	1.34	1.15	1.45

N.C.は算出不能

代謝物の分析；上記試験で得られた血漿、尿及び糞を分析試料とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6 尿、糞中におけるホスチアゼート及びその代謝物の分布率 (2 mg/kg/day、0~24 hr)
(試料中放射エネルギーに対する%)

	¹⁴ C ホスチアゼート	
	尿	糞
メタノール抽出画分 ホスチアゼート(A)	1.0	—
1N 塩酸抽出画分		11.8
1N NaOH 抽出画分		35.0
抽出残渣	1.9	14.6
合 計	100.0	98.3

—は認められず

その他は尿糞各々9種の微量未同定代謝物の合計値

尿の抽出残渣の値は、下記表7の数値より申請者が算出した。

表 7. 尿、糞中におけるホスチアゼート及びその代謝物の分布率 (2 mg/kg/day、0~24 hr)
(投与放射エネルギーに対する%)

	¹⁴ C ホスチアゼート	
	尿	糞
メタノール抽出画分 ホスチアゼート(A)	0.70	—
抽出残渣	1.33	4.99
合 計	69.9	7.9

—は認められず

その他は尿糞各々9種の微量未同定代謝物の合計値

糞の抽出残渣の数値には 1N 塩酸及び 1N NaOH 抽出画分の数値が含まれている。

表 8. 血漿中のホスチアゼート及びその代謝物の分布率 (2 mg/kg/day)
(試料中放射エネルギーに対する%)

代 謝 物	15 min	1 hr	6 hr
メタノール抽出画分 ホスチアゼート(A)	—	—	—
1N 塩酸抽出画分	4.0	2.7	2.9
1N NaOH 抽出画分	36.7	33.0	34.1
合 計	99.6	101.0	100.6

N.D.は検出されず、—は認められず

その他は8種の微量未同定代謝物の合計値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.3 ¹⁴C ホスチアゼート投与時におけるラット血液中動態試験 (資料 No. M-1.3)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-*S*-*sec*-butyl *O*-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試動物： CD(SD)系雌雄ラット、1群雌雄各5匹

雄：投与時約8週齢、体重244～284g

雌：投与時約8週齢、体重181～225g

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度20～23℃、湿度40～57%の条件で5日間馴化したのち、試験に供した。投与前18時間は絶食とした。

投与溶液；¹⁴C標識検体のアセトン溶液に非標識検体（純度99%）のアセトン溶液を加えて所定の比放射能としたのち、窒素ガス気流下で溶媒を留去したのち、コーンオイルに溶解することにより、投与液を調製した。

投与方法；コーンオイルに溶解した検体を、2 mg/kg又は20 mg/kgの投与量でゾンデを用いて経口投与した。また投与する投与液の量はおおよそ2 mL/kgとした。投与後4時間目より給餌を行った。

試験結果；低用量の雌雄両方において血液中濃度は急速に増加した。雄ラットにおいて最高濃度到達時間 (T_{max})は20分後であった。雌ラットにおいては、T_{max}は20分ないし1時間後であった。高用量ではT_{max}が最大5時間後まで遅延するラットがみられたが、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

到達時間の中間値は雌雄とも 20 分後であった。最高濃度 (C_{max})には投与量及び雌雄間で有意な差がみられ、低用量では雄は雌よりも高い C_{max} であった一方で、高用量では逆に雌の方が高かった。血液中濃度は最高濃度に達した後、12 ないし 18 時間までに急速に減少し、その後は緩やかに減衰した。

半減期 ($T_{1/2}$)はピーク時から 12 時間までと、18 時間から屠殺時までの 2 つの時間間隔に分けて算出した。前者は低用量で雄 4.9 時間、雌 5.1 時間、高用量で雄 5.6 時間、雌 6.1 時間であった。一方、後者は、低用量で雌雄とも 112 時間、高用量で雄 96 時間、雌 85 時間であり、明らかな二相性をもって減衰した。

AUC は低用量の雄で 16,600 ng 当量・hr/g、雌で 17,700 ng 当量・hr/g であり、一方、高用量では雄で 172,800ng 当量・hr/g、雌で 204,900 ng 当量・hr/g であり、AUC は投与量の増加 (10 倍)に概ね比例して約 11 倍に増加した。高用量では、雌の AUC は、雄のそれに比べて有意に高い値となったが、低用量では有意差は付かなかった。結果の概要を次に示す。

表1. 血液中濃度の経時的変化 (ng当量/g、5匹の平均値)

経過時間	雄		雌	
	2 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg
5 min	533	2640	287	3462
10	846	4086	409	4988
20	1057	5449	791	7023
1 hr	739	3913	792	5978
3	521	4389	550	5806
5	371	3951	364	4508
8	239	2834	265	3084
10	200	2252	229	2714
12	182	1885	195	2439
18	126	1463	134	1940
36	92	1030	99	1226
168	47	486	50	495

表2. 血中濃度に関するパラメーター

	雄		雌	
	2 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg
T_{max} (中央値)	20	20	20	20
C_{max} (中央値)	1060	6300	850	6800
$T_{1/2}$ (12 時間まで)	4.9	5.6	5.1	6.1
(18~168 時間)	112	96	112	85
AUC	16,600	172,800	17,700	204,900*

単位: T_{max} =min.、 C_{max} =ng 当量/g、 $T_{1/2}$ =hr、AUC=ng 当量・hr/g

* 高用量雄に比べて有意差あり (分散分析法による)

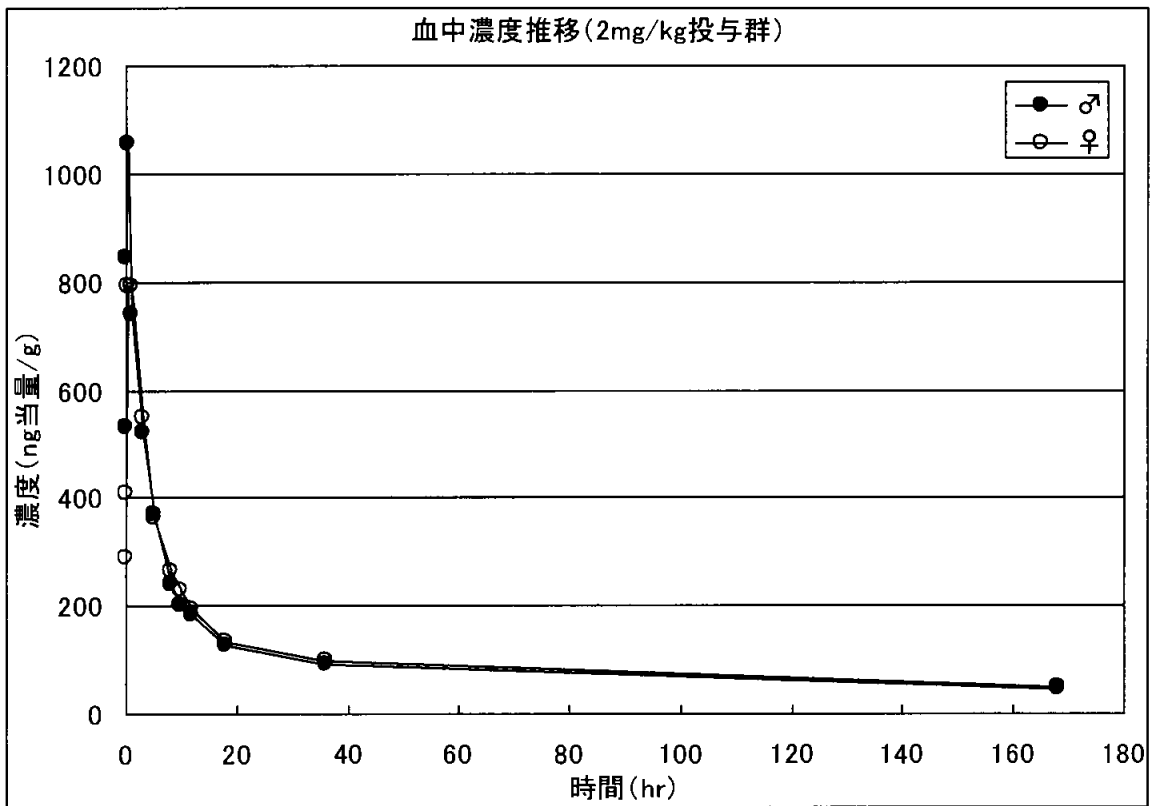


図 1. 血液中濃度の経時的变化 (低用量)

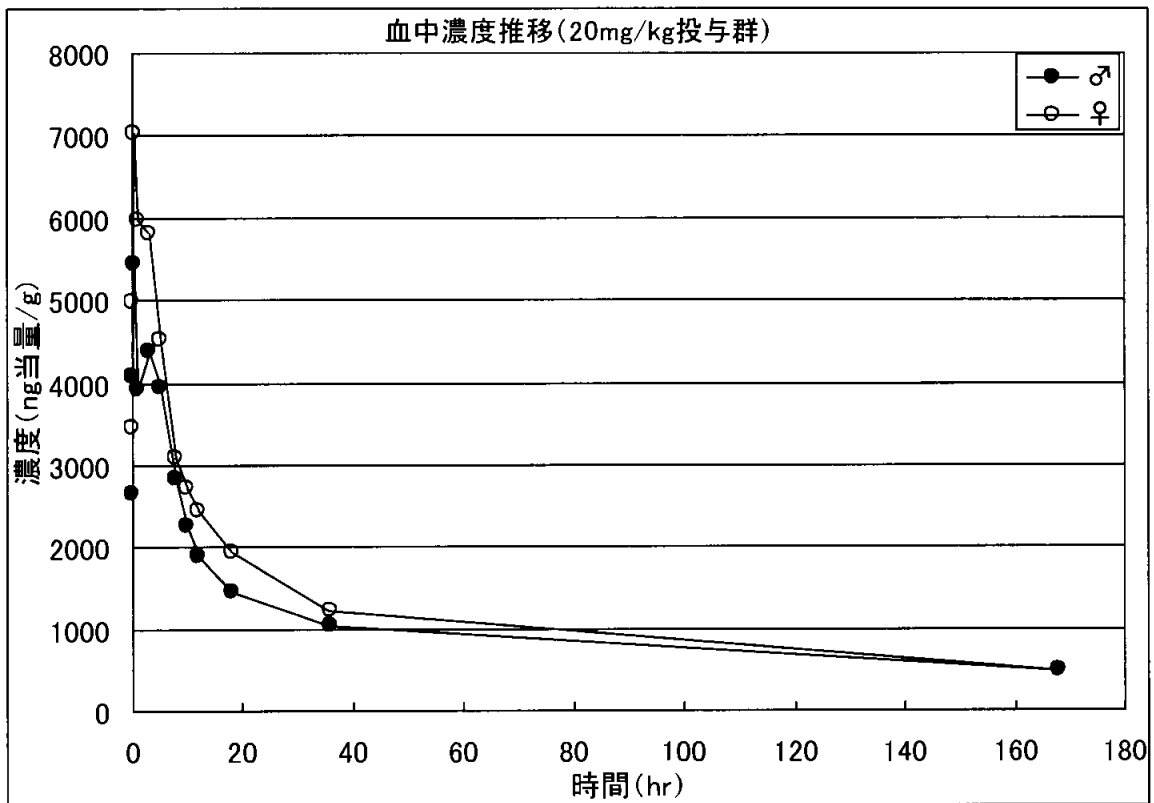


図 2. 血液中濃度の経時的变化 (高用量)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.4 ¹⁴C ホスチアゼート投与時におけるラット血液中動態試験 (資料 No. M-1.4)

試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試動物： CD(SD)系雌雄ラット、1 群雌雄各 5 匹
雄：投与時約 7 週齢、体重 169～232 g
雌：投与時約 7 週齢、体重 159～188 g

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度20～23℃、湿度40～56%の条件で5日間馴化したのち、試験に供した。投与前18時間は絶食とした。

投与溶液；¹⁴C標識検体のアセトン溶液に非標識検体（純度100%）のアセトン溶液を加えて所定の比放射能としたのち、窒素ガス気流下で溶媒を留去したのち、コーンオイルに溶解することにより、投与液を調製した。

投与方法；コーンオイルに溶解した検体を、2 mg/kg又は20 mg/kgの投与量でゾンデを用いて経口投与した。また投与する投与液の量はおおよそ2 mL/kgとした。投与後4時間目より給餌を行った。

試験結果： 低用量の雌雄両方において血液中濃度は急速に増加した。最高濃度到達時間 (T_{max}) は 20 分後から 5 時間後まで個体差によると思われるばらつきがみられたものの、おおよそ 20 分後～3 時間後であった。血液中の最高濃度 (C_{max})は、低用量で 900 ng 当

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

量/g 程度、高用量では 8200~9150 ng 当量/g で、高用量では投与量に概ね比例して最高濃度が上昇した。血液中濃度は最高濃度に達した後、12 ないし 18 時間までで比較的急速に減少し、その後は緩やかに減衰した。

半減期 ($T_{1/2}$) はピーク時から 12 時間までと、18 時間から屠殺時までの 2 つの時間間隔に分けて算出した。前者においては低用量で雄 14.9 時間、雌 11.5 時間、高用量で雌雄とも 8.6 時間であった。一方、後者においては、低用量で雄 75.6 時間、雌 65.8 時間、高用量で雄 91.6 時間、雌 87.1 時間であり、明らかな二相性をもって減衰した。

AUC は低用量の雄で 44,400 ng 当量・hr/g、雌で 36,200 ng 当量・hr/g であり、一方、高用量では雄で 299,900 ng 当量・hr/g、雌で 311,200 ng 当量・hr/g であり、AUC は投与量の増加 (10 倍) と比較すると、雄において有意に低い値 (6.8 倍) までしか増加しなかった。また雌においても有意ではないものの 8.6 倍とやはり少し低い比率の増加であった。パラメーター全般において、有意となるほどの性差はみられなかった。

表1. 血液中濃度の経時的変化 (ng当量/g、5匹の平均値)

経過時間	雄		雌	
	2 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg
5 min	305	2103	344	4439
10	543	4768	639	5939
20	842	7671	863	7631
1 hr	925	7355	800	8659
3	803	6845	814	6292
5	736	5420	691	5462
8	635	4175	586	4264
10	599	3838	549	3780
12	563	3538	494	3509
18	504	3073	414	2886
36	328	2018	267	2332
50	255	1643	202	1863
168	107	839	73	809

表2. 血中濃度に関するパラメーター

	雄		雌	
	2 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg
T_{max} (中央値)	20 分	3 時間	1 時間	1 時間
C_{max} (中央値)	940	8200	900	9150
$T_{1/2}$ (12 時間まで)	14.9	8.6	11.5	8.6
(18~168 時間)	75.6	91.6	65.8	87.1
AUC	44,400	299,900*	36,200	311,200

単位: T_{max} =min., C_{max} =ng 当量/g, $T_{1/2}$ =hr, AUC=ng 当量・hr/g

* 低用量雄と高用量雄との比が投与量比に比して有意差あり (分散分析法による)

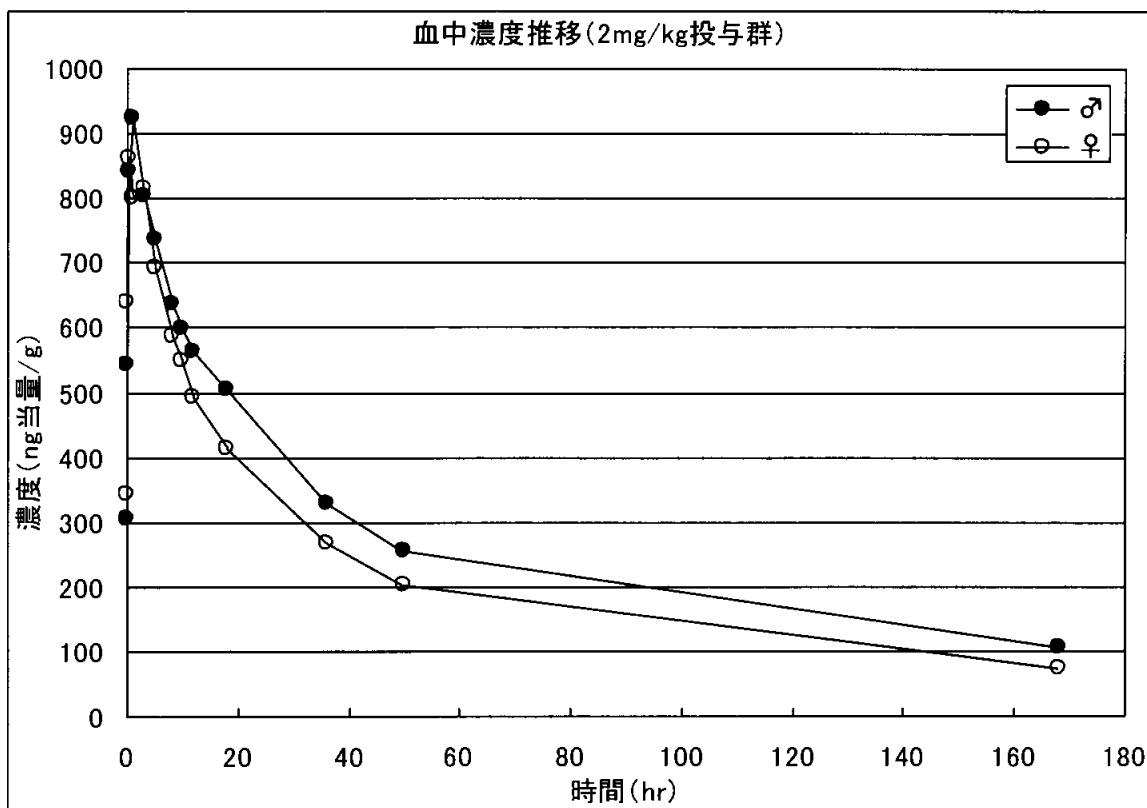


図1. 血液中濃度の経時的変化(低用量)

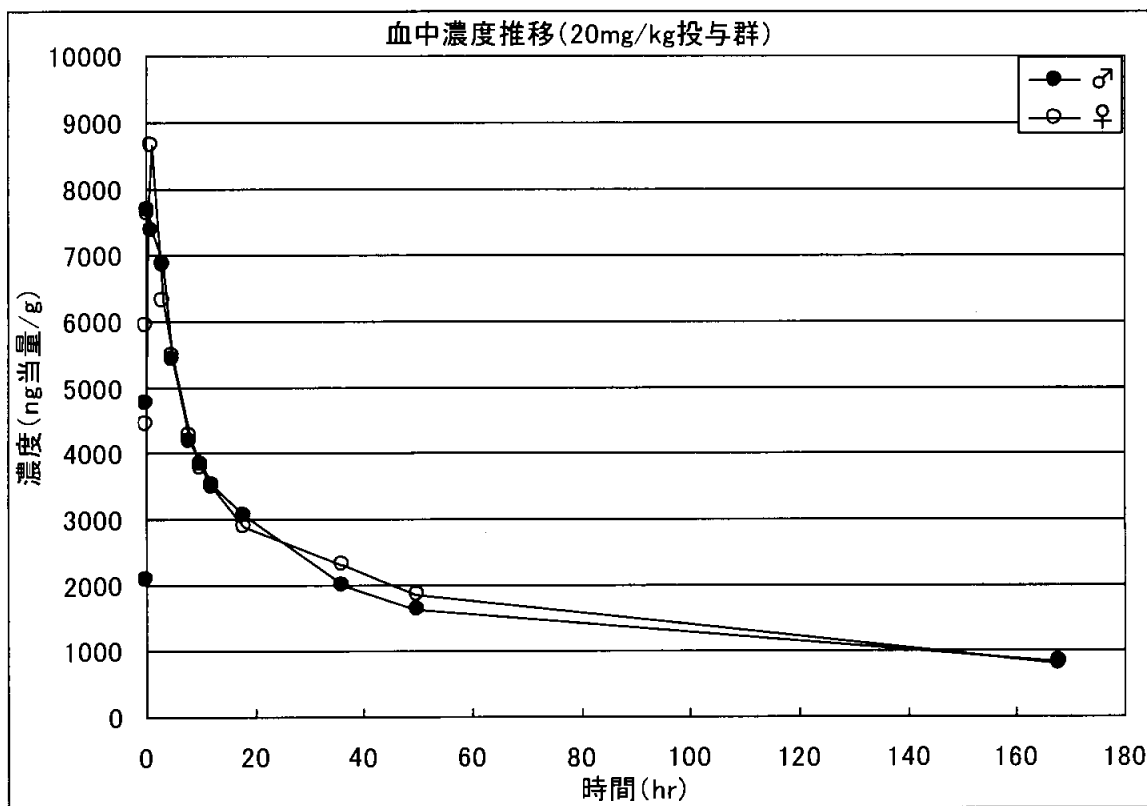


図2. 血液中濃度の経時的変化(高用量)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.5 ¹⁴C ホスチアゼート単回投与時におけるラット吸収排泄試験 (資料 No. M-1.5)

試験機関

報告書作成年 1992年 [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試動物： CD(SD)系雌雄ラット、1群雌雄各5匹(溶媒対照は雌雄各1匹)

雄：投与時約7~9週齢、体重205~303g

雌：投与時約7~9週齢、体重149~237g

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度20~23°C、湿度39~53%の条件で5日間馴化したのち、試験に供した。投与前18時間は絶食とした。

投与溶液；¹⁴C標識検体のアセトン溶液に非標識検体(純度99%)のアセトン溶液を加えて所定の比放射能としたのち、窒素ガス気流下で溶媒を留去したのち、コーンオイルに溶解することにより、投与液を調製した。

投与方法；コーンオイルに溶解した検体を、2mg/kg又は20mg/kgの投与量でゾンデを用いて単回経口投与した。また投与する投与液の量はおよそ2mL/kgとした。投与後4時間目より給餌を行った。

試験結果：

尿糞呼気中排泄、生体内残存；¹⁴C ホスチアゼートは低用量群、高用量群共に、速やかに吸収され、また排泄された。主要な排泄経路は、低用量、高用量共に尿であった。また投与量や性の違いによる尿・糞・呼気への排泄率の分布に大きな差はなく、尿中に70.9～75.9%、呼気中には7.2～9.5%、糞中に7.0～9.1%が排泄された。呼気のトラップには、¹⁴CO₂トラップに1N水酸化ナトリウム水溶液、揮発性有機物質のトラップに活性ポリマーを用い、CO₂以外の揮発性代謝物が0.7～1.1%生成するものと考えられた。

表1. 尿、糞、呼気中排泄及び生体内残存率（投与量に対する%、累積値）

経過時間 (hr)	2 mg/kg 投与群						20 mg/kg 投与群					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0-1	—	—	1.0	—	—	1.6	—	—	0.7	—	—	0.5
2	—	—	2.6	—	—	3.0	—	—	1.9	—	—	1.7
4	—	—	4.9	—	—	5.4	—	—	3.7	—	—	3.3
6	31.7	—	—	31.6	—	—	34.4	—	—	37.3	—	—
8	—	—	7.1	—	—	7.4	—	—	6.5	—	—	4.9
12	55.6	0.0	8.1	56.7	0.4	8.4	51.1	0.5	7.4	53.0	0.2	5.6
24	68.2	4.3	8.5	64.2	1.2	9.1	63.4	7.7	8.3	64.0	2.6	6.5
48	71.4	5.9	8.7	68.1	7.1	9.3	67.6	8.5	8.4	71.3	5.6	6.8
72	72.4	6.3	8.8	69.2	7.8	9.4	68.7	8.7	8.6	73.9	6.7	7.0
96	72.8	6.6	8.8	70.0	8.0	9.4	69.2	8.8	8.6	74.8	6.9	7.0
120	73.1	6.6	8.9	70.8	8.0	9.5	70.3	8.8	8.7	75.1	7.2	7.1
144	73.4	6.7	8.9	71.0	8.1	9.5	70.7	8.9	8.7	75.5	7.3	7.1
168	73.5	7.0	8.9	71.2	8.3	9.5	70.9	9.1	8.7	75.9	7.9	7.2
ケージ 洗浄液	0.2			0.3			0.8			0.8		
排泄計	89.6			89.3			89.5			91.8		
生体内 残存率	1.8			1.5			1.8			1.4		
総回収率	91.4			90.8			91.2			93.1		

数値は5匹の平均値

—は測定せず

組織内濃度、分布率；低用量、高用量の雄の肝臓、低用量の雄の腸間膜脂肪および低用量と高用量の雄の副腎において、血液中の放射能濃度より高い濃度であったが、その他の組織においては血液と同程度もしくはそれ以下であった。このことは、¹⁴C ホスチアゼートにおいては組織との結合を起こさないことを示唆している。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. ¹⁴C ホスチアゼート単回投与 168 時間後の組織内分布
(5 匹の平均値、投与量に対する%)

組 織	2mg/kg		20mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
血 液	0.18	0.28	0.19	0.27
心 臓	0.00	0.00	0.00	0.00
肺	0.00	0.00	0.00	0.00
脾 臓	0.00	0.00	0.00	0.00
腎 臓	0.01	0.01	0.01	0.01
肝 臓	0.21	0.17	0.16	0.10
腸間膜脂肪	0.23	0.11	0.16	0.10
生 殖 腺	0.01	0.00	0.01	0.00
筋 肉	0.30	0.32	0.37	0.30
脳	0.00	0.01	0.00	0.00
骨	0.06	0.05	0.07	0.05
副 腎	0.00	0.00	0.00	0.00
消 化 管	0.07	0.07	0.09	0.07
死 骸	1.28	0.89	1.29	0.93
合 計	1.78	1.45	1.76	1.39

合計には脂肪、筋肉、骨を含まない。

表 3. ¹⁴C ホスチアゼート単回投与 168 時間後の組織中の放射能濃度
(5 匹の平均値、ng 当量/g)

組 織	2mg/kg		20mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
血 液	50.6	79.0	497.0	758.4
心 臓	20.3	21.6	205.2	197.5
肺	44.2	74.6	347.4	387.9
脾 臓	23.2	25.8	234.0	232.9
腎 臓	33.8	35.1	308.8	311.4
肝 臓	94.8	80.2	662.2	453.1
腸間膜脂肪	65.6	28.9	444.7	269.0
生 殖 腺	21.5	22.8	197.0	213.4
筋 肉	15.4	12.8	141.1	123.7
脳	18.6	15.0	166.8	129.8
骨	18.2	14.3	206.3	150.6
副 腎	62.8	50.5	595.1	603.4
消 化 管	12.4	11.4	147.7	111.1
死 骸	29.7	21.6	297.6	234.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.6 ¹⁴C ホスチアゼート単回投与時におけるラット吸収排泄試験 (資料 No. M-1.6)

試験機関

報告書作成年 1992 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試動物： CD(SD)系雌雄ラット、1 群雌雄各 5 匹(溶媒対照は雌雄各 1 匹)

雄：投与時約 7~9 週齢、体重 216~279 g

雌：投与時約 7~9 週齢、体重 176~217 g

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度20~23°C、湿度40~53%の条件で5日間馴化したのち、試験に供した。投与前18時間は絶食とした。

投与溶液；¹⁴C標識検体のアセトン溶液に非標識検体(純度99%)のアセトン溶液を加えて所定の比放射能としたのち、窒素ガス気流下で溶媒を留去してからコーンオイルに溶解することにより、投与液を調製した。

投与方法；コーンオイルに溶解した検体を、2 mg/kg又は20 mg/kgの投与量でゾンデを用いて単回経口投与した。また投与する投与液の量はおよそ2 mL/kgとした。投与後4時間目より給餌を行った。

試験結果：

尿糞呼気中排泄、生体内残存；¹⁴C ホスチアゼートは低用量群、高用量群共に、速やかに吸収され、また排泄された。主要な排泄経路は、低用量、高用量共に尿であった。また投与量や性の違いによる尿・糞・呼気への排泄率の分布に大きな差はなく、尿中に66.5～72.7%、呼気中には5.3～6.8%、糞中に10.9～12.4%が排泄された。呼気のトラップには、¹⁴CO₂トラップに1N水酸化ナトリウム水溶液、揮発性有機物質のトラップに活性ポリマーを用いた

表1. 尿、糞、呼気中排泄及び生体内残存率（投与量に対する%、累積値）

経過時間 (hr)	2 mg/kg 投与群						20 mg/kg 投与群					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0-4	—	—	2.0	—	—	1.7	—	—	1.1	—	—	1.3
6	36.2	—	—	45.7	—	—	39.9	—	—	40.0	—	—
8	—	—	3.6	—	—	2.9	—	—	2.2	—	—	2.4
12	50.7	0.9	4.8	57.9	2.9	3.8	51.4	0.1	3.2	54.8	0.3	3.3
24	57.2	8.1	5.5	62.8	8.0	4.3	59.4	6.4	4.1	63.3	2.8	4.5
48	61.0	9.9	5.9	66.0	9.4	4.7	63.6	9.8	4.6	68.2	8.3	5.0
72	63.0	10.3	6.2	68.1	9.7	4.9	64.8	10.3	4.8	70.0	9.5	5.3
96	64.3	10.5	6.4	69.1	10.0	5.1	65.7	10.5	5.0	71.2	10.0	5.6
120	65.3	10.6	6.6	69.8	10.1	5.3	66.4	10.7	5.2	71.9	10.2	5.7
144	66.1	10.7	6.7	70.6	10.2	5.4	66.9	10.8	5.2	72.5	10.3	5.8
168	66.5	11.2	6.8	71.3	10.9	5.5	67.3	12.4	5.3	72.7	11.8	5.9
ケージ 洗浄液	0.89			1.4			1.0			1.7		
排泄計	85.4			89.1			86.0			92.1		
生体内 残存率	11.0			8.2			9.4			6.9		
総回収率	96.4			97.3			95.4			98.9		

数値は5匹の平均値

—は測定せず

組織内濃度、分布率；低用量、高用量の脳、高用量の生殖腺、低用量雌の脂肪を除いて、血液中の放射能濃度より高い濃度であり、特に低用量の肝臓と肺において血液中濃度と比較して高い比率の濃度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. ¹⁴C ホスチアゼート単回投与 168 時間後の組織内分布
(5 匹の平均値、投与量に対する%)

組 織	2 mg/kg		20 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
血 液	0.34	0.22	0.30	0.22
心 臓	0.06	0.05	0.05	0.05
肺	0.12	0.11	0.04	0.04
脾 臓	0.02	0.02	0.02	0.01
腎 臓	0.10	0.10	0.10	0.09
肝 臓	1.71	1.20	0.77	0.61
腸間膜脂肪	0.43	0.43	0.40	0.09
生 殖 腺	0.10	0.01	0.06	0.01
筋 肉	4.40	3.67	3.61	1.81
脳	0.03	0.03	0.02	0.03
骨	0.60	0.44	0.49	0.37
副 腎	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
消 化 管	0.77	0.72	0.51	0.59
死 骸	7.71	5.75	7.49	5.20
合 計	10.98	8.22	9.36	6.85

合計には脂肪、筋肉、骨を含まない。

表 3. ¹⁴C ホスチアゼート単回投与 168 時間後の組織中の放射能濃度
(5 匹の平均値、ng 当量/g)

組 織	2mg/kg		20mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
血 液	81.1	54.6	772.7	551.8
心 臓	304.8	279.8	2841.7	2444.6
肺	470.3	368.2	1654.4	1424.1
脾 臓	155.3	125.4	1564.8	1177.2
腎 臓	218.6	203.7	1951.5	1793.6
肝 臓	549.8	375.0	3046.4	2100.6
腸間膜脂肪	174.2	28.9	925.0	814.3
生 殖 腺	176.9	121.2	1046.5	1172.3
筋 肉	146.1	128.1	1310.4	1074.0
脳	71.6	59.3	695.8	637.3
骨	151.8	117.3	1337.2	997.8
副 腎	248.1	196.1	1814.6	1489.4
消 化 管	90.8	86.9	808.1	794.3
死 骸	164.0	129.4	1669.8	1176.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.7 ラットにおける ^{14}C ホスチアゼート反復投与試験 (資料 No. M-1.7)

試験機関

報告書作成年 1992年 [GLP 対応]

供試標識化合物： ^{14}C -標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-*S*-*sec*-butyl *O*-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試動物： CD(SD)系雌雄ラット、1群雌雄各5匹(溶媒対照は雌雄各1匹)

雄：投与時約7~9週齢、体重199~225g

雌：投与時約7~9週齢、体重155~182g

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度19~23℃、湿度36~59%の条件で5日間馴化したのち、試験に供した。標識検体の投与前17時間は絶食とした。

投与溶液；連続投与用溶液は非標識検体(純度99.5%)の所定量を、最終投与用溶液は非標識検体と ^{14}C 標識検体との所定量を、コーンオイルに溶解することにより、投与液を調製した。

投与方法；コーンオイルに溶解した検体を、2mg/kgの投与量でゾンデを用いて、14日連続で非標識投与溶液を、続いて15日目に標識した投与溶液を1回、経口投与した。また投与する投与液の量はおおよそ2mL/kgとした。標識検体投与後4時間目より給餌を行った。

試験結果：

尿糞呼気中排泄、生体内残存；¹⁴C ホスチアゼートは、速やかに吸収され、また排泄された。主要な排泄経路は、雌雄共に尿であった。また性の違いによる尿・糞・呼気への排泄率の分布に大きな差はなく、尿中に72.7～73.7%、呼気中には8.4～9.8%、糞中に8.1～8.9%が排泄された。

¹⁴C ホスチアゼートを単回投与した試験(資料No. M-1.5)と比較して、排泄率の分布に大きな差はなく、反復投与を受けることによる影響はみられなかった。

表 1. ¹⁴C ホスチアゼート投与後の尿、糞、呼気中排泄及び生体内残存率
(7日間採取、投与量に対する%、累積)

経過時間 (hr)	2 mg/kg 投与群					
	雄			雌		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0-1	—	—	0.9	—	—	0.7
2	—	—	2.4	—	—	2.0
4	—	—	4.9	—	—	4.6
6	37.7	—	—	54.5	—	—
8	—	—	7.4	—	—	6.8
12	59.8	0.5	8.7	66.3	0.8	7.5
24	69.5	6.2	9.3	70.7	7.3	8.0
48	71.4	7.2	9.6	72.1	7.8	8.2
72	72.0	7.3	9.7	72.8	8.0	8.2
96	72.3	7.5	9.7	73.2	8.0	8.2
120	72.5	7.5	9.8	73.4	8.1	8.3
144	72.6	7.6	9.8	73.6	8.1	8.3
168	72.7	8.1	9.8	73.7	8.9	8.4
ケージ洗浄液	0.2			0.4		
排泄計	90.8			91.3		
生体内残存率	1.9			1.2		
総回収率	92.7			92.5		

数値は5匹の平均値

—は測定せず

組織内濃度、分布率；投与後 24 時間では、およそ 0.4%AD が血液中に検出され、0.6～0.8%AD が肝臓に検出された。またおよそ 2.0～2.6%AD が死骸に残留していた。投与後 168 時間では、血液中におよそ 0.2%AD、肝臓中に 0.1～0.2%AD が検出された。およそ 1%AD が死骸に残留しており、およそ 0.07%AD が消化管内で検出された。投与 24 時間後で放射能濃度の高い臓器(消化管を除く)は、肝臓および肺であり、続いて副腎、腎臓において高かった。その他の組織は、血液中濃度と同等かそれ以下であった。168 時間後の各組織内および血液中の濃度は、24 時間時のおよそ 20～50%にまで減少し、雄の肝臓と両性の副腎で比較的高い値であった以外は、血液中濃度と同等かそれ以下であった。¹⁴C ホスチアゼートを単回投与した試験(資料 No. M-1.5)と比較して、組織内濃度、分布に顕著な差はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. ホスチアゼート反復投与 24 時間後および 168 時間後の組織内分布
(5 匹の平均値、投与量に対する%)

組 織	雄		雌	
	24 時間後	168 時間後	24 時間後	168 時間後
血 液	0.37	0.18	0.43	0.24
心 臓	0.01	0.00	0.01	0.00
肺	0.05	0.01	0.05	0.01
脾 臓	0.01	0.00	0.01	0.00
腎 臓	0.05	0.01	0.05	0.01
肝 臓	0.84	0.21	0.63	0.11
腸間膜脂肪	0.29	0.10	0.16	0.06
生 殖 腺	0.03	0.01	0.00	0.00
筋 肉	1.59	0.39	1.06	0.30
脳	0.01	0.00	0.01	0.00
骨	0.20	0.04	0.14	0.03
副 腎	<0.00	<0.00	<0.00	<0.00
消 化 管	4.16	0.07	1.96	0.06
死 骸	2.60	1.36	1.96	0.72
合 計	8.13	1.85	5.10	1.16

合計には脂肪、筋肉、骨を含まない。

表 3. ホスチアゼート反復投与 24 時間後および 168 時間後の組織中の放射能濃度
(5 匹の平均値、ng 当量/g)

組 織	雄		雌	
	24 時間後	168 時間後	24 時間後	168 時間後
血 液	111.02	51.65	126.23	68.72
心 臓	74.09	19.66	62.65	17.70
肺	218.54	39.11	201.78	46.05
脾 臓	113.36	26.53	82.60	22.35
腎 臓	167.80	33.74	129.37	27.90
肝 臓	487.21	90.69	291.89	53.80
腸間膜脂肪	79.78	26.03	42.52	22.00
生 殖 腺	58.51	18.63	82.28	28.98
筋 肉	67.84	16.06	43.59	11.99
脳	48.01	15.06	30.55	12.15
骨	65.27	15.50	44.56	19.03
副 腎	168.76	86.83	153.55	68.91
消 化 管	1221.69	13.41	486.77	10.85
死 骸	64.75	33.66	48.12	17.29

9.1.8 ラットにおける ^{14}C ホスチアゼート反復投与試験 (資料 No. M-1.8)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

供試標識化合物： ^{14}C -標識ホスチアゼート

化学名：*(RS)*-*S*-*sec*-butyl *O*-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式：

供試動物： CD(SD)系雌雄ラット、1群雌雄各5匹(溶媒対照は雌雄各1匹)

雄：非標識検体投与開始時7週齢、体重209~257g

雌：非標識検体投与開始時7週齢、体重169~208g

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料を自由に摂取させ、温度21~24℃、湿度40~53%の条件で5日間馴化したのち、試験に供した。標識検体の投与前17時間は絶食とした。

投与溶液；連続投与用溶液は非標識検体(純度99.5%)の所定量を、最終投与用溶液は非標識検体と ^{14}C 標識検体との所定量を混合して、コーンオイルに溶解することにより、調製した。

投与方法；コーンオイルに溶解した検体を、2 mg/kgの投与量でゾンデを用いて、14日連続で非標識投与溶液を、続いて15日目に標識投与溶液を1回、経口投与した。また投与する投与液の量はおよそ2 mL/kgとした。標識検体投与後4時間目より給餌を行った。

試験結果：

尿糞呼気中排泄、生体内残存；¹⁴C ホスチアゼートは速やかに吸収され、また排泄された。主要な排泄経路は、雌雄共に尿であった。また性の違いによる尿・糞・呼気への排泄率の分布に大きな差はなく、尿中に69.1～71.4%、呼気中には4.9～5.8%、糞中に11.4～14.9%が排泄された。

¹⁴C ホスチアゼートを単回投与した試験(資料No. M-1.6)と比較して、排泄率の分布に大きな差はなく、反復投与を受けることによる影響はみられなかった。

表1. ¹⁴C ホスチアゼート投与後の尿、糞、呼気中排泄及び生体内残存率
(7日間採取、投与量に対する%、累積値)

経過時間 (hr)	2 mg/kg 投与群					
	雄			雌		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0-4	—	—	1.4	—	—	1.2
6	37.7	—	—	40.2	—	—
8	—	—	2.7	—	—	2.6
12	52.6	0.0	3.8	57.1	2.1	3.5
24	62.4	7.4	4.7	64.2	11.8	4.1
48	65.5	10.3	5.1	66.9	13.4	4.3
72	67.0	10.6	5.3	68.5	13.9	4.5
96	67.7	10.8	5.5	69.5	14.1	4.7
120	68.2	10.9	5.6	70.2	14.2	4.8
144	68.7	11.0	5.7	70.8	14.3	4.9
168	69.1	11.4	5.8	71.4	14.9	4.9
ケージ洗浄液	0.3			0.5		
排泄計	86.6			91.7		
生体内残存率	9.8			6.4		
総回収率	96.5			98.1		

数値は5匹の平均値

—は測定せず

組織内濃度、分布率；24 時間後測定群の器官および血液中に検出された放射能の投与量に対する割合は、副腎中の 0.01%AD～肝臓中のおよそ 3.1%AD の範囲にあった。およそ 0.84%AD が血液中に検出された。24 時間後測定群では、およそ 13.4%AD が血液、死骸および器官中 (消化管を除く) に検出された。投与 168 時間後では、器官ならびに血液中に検出された放射能の投与量に対する割合は 24 時間後に比して低下し、血液中および肝臓中でそれぞれおよそ 0.3%AD、0.77%AD が、血液、死骸および器官中 (消化管を除く) におよそ 7.5%AD が検出された (以上全て雌雄平均値)。

24 時間後の放射能濃度は、雄雌ともに肝臓および腎臓で最も高い値を示した。続いて心臓、肺、脾臓、副腎が高かった。投与 168 時間後までには、大半の組織および器官で放射能濃度が低下していた。特に肝臓および腎臓の濃度は、24 時間後に検出された濃度のおよそ 20%まで低下した。しかしながら、それほどには低下しなかつ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

た組織も存在しており、筋肉、脳、脂肪、心臓では、雌雄平均で24時間後の値のそれぞれ89%、86%、64%、64%であった。また、死骸中においては、雄ラットでは78%、また雌ラットでは55%までしか低下しなかった。

一方、血液中濃度に対する各組織中の濃度の比で見ると、24時間後測定群では、脳および雄の生殖腺を除いた全器官で血液中よりも高い放射能濃度が検出され、特に肝臓および腎臓は血液中濃度の4.6~6.7倍の濃度を示した。脂肪、筋肉、死骸中の濃度に対する血液中濃度の比率はおおよそ0.5~1の範囲であった。168時間後になると、肝臓、腎臓中濃度の血液中濃度に対する比率は低下したが、血液中濃度に対する心臓、脳、筋肉、脂肪、雄の生殖腺および死骸中濃度の比率は24時間後に認められた比よりも上昇した。このことから、ラットではホスチアゼートの代謝物の濃縮および/または残留が発生する可能性があることが示唆された。

表2. ホスチアゼート反復投与24時間後および168時間後の組織内分布
(5匹の平均値、投与量に対する%)

組 織	雄		雌	
	24 時間後	168 時間後	24 時間後	168 時間後
血 液	0.91	0.37	0.76	0.23
心 臓	0.07	0.06	0.07	0.05
肺	0.16	0.06	0.17	0.05
脾 臓	0.05	0.02	0.05	0.02
腎 臓	0.49	0.12	0.39	0.09
肝 臓	3.64	0.94	2.57	0.59
腸間膜脂肪	0.45	0.36	0.54	0.29
生 殖 腺	0.12	0.08	0.02	0.01
筋 肉	4.12	4.24	3.41	2.88
脳	0.02	0.02	0.03	0.02
骨	1.31	0.61	0.89	0.36
副 腎	0.01	0.00	0.01	0.00
消 化 管	5.30	0.57	5.19	0.57
死 骸	9.21	7.60	8.06	4.74
合 計	19.98	9.83	17.33	6.37

合計には脂肪、筋肉、骨を含まない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. ホスチアゼート反復投与 24 時間後および 168 時間後の組織中の放射能濃度
(5 匹の平均値、ng 当量/g)

組 織	雄		雌	
	24 時間後	168 時間後	24 時間後	168 時間後
血 液	275.92 (1.00)	109.18 (1.00)	231.65 (1.00)	64.28 (1.00)
心 臓	495.83 (1.81)	336.09 (3.09)	430.47 (1.95)	257.70 (4.03)
肺	756.30 (2.78)	257.18 (2.36)	635.58 (2.84)	166.58 (2.60)
脾 臓	609.32 (2.24)	183.82 (1.89)	533.65 (2.40)	130.38 (2.03)
腎 臓	1372.74 (5.12)	284.19 (2.61)	1016.40 (4.59)	213.76 (3.34)
肝 臓	1797.53 (6.68)	415.79 (3.86)	1098.00 (4.87)	244.47 (3.84)
腸間膜脂肪	122.49 (0.46)	95.62 (0.88)	150.22 (0.64)	74.52 (1.17)
生 殖 腺	237.87 (0.87)	143.98 (1.34)	454.04 (1.95)	112.91 (1.76)
筋 肉	175.26 (0.64)	174.84 (1.61)	144.94 (0.64)	113.69 (1.79)
脳	95.36 (0.35)	86.88 (0.80)	73.41 (0.33)	59.04 (0.92)
骨	420.95	191.15	287.83	106.76
副 腎	560.04 (2.03)	218.43 (2.00)	532.28 (2.38)	167.69 (2.61)
消 化 管	862.49	104.30	1024.99	89.22
死 骸	243.62 (0.89)	190.57 (1.76)	212.71 (0.95)	116.73 (1.82)

()は血液中濃度に対する組織中濃度の比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.9 ¹⁴C ホスチアゼートを投与したラット尿における代謝物同定 (資料 No. M-1.9)

試験機関

報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-*S*-*sec*-butyl *O*-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

試験方法：

供試試料；代謝物の同定・定量の為、以下の試験の尿試料を用いた。

- (1) 本試験中で、雌雄ラット各 7 匹に ¹⁴C ホスチアゼートを約 18 mg/2.5 mL/kg で投与し、6、12、24 および 48 時間後に採取した尿試料
また、同定手法の開発予備検討用に、以下の試験の試料も用いた。
- (2) ラットにおける ¹⁴C ホスチアゼートの分布および排泄の評価試験 (資料 No. M-1.5)
- (3) 反復投与後のラットにおける ¹⁴C ホスチアゼートの分布および排泄の評価試験 (資料 No. M-1.7)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： ^{14}C ホスチアゼートは、ラットによって広範かつ迅速に代謝された。主要な排泄経路は尿であり、投与量の約 63%が尿中に排泄された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.10 ¹⁴C ホスチアゼートを投与したラット尿における代謝物同定 (資料 No. M-1.10)

試験機関

報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-*S*-*sec*-butyl *O*-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

試験方法：

供試試料；代謝物の同定・定量の為、以下の試験の尿試料を用いた。

- (1) 本試験中で、雌雄ラット各 7 匹に ¹⁴C ホスチアゼートを約 22 mg/2.2 mL/kg で投与し、6、12、24 および 48 時間後に採取した尿試料
また、同定手法の開発予備検討用に、以下の試験の試料も用いた。
- (2) ラットにおける ¹⁴C ホスチアゼートの分布および排泄の評価試験 (資料 No. M-1.6)
- (3) 反復投与後のラットにおける ¹⁴C ホスチアゼートの分布および排泄の評価試験 (資料 No. M-1.8)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：¹⁴C ホスチアゼートは、ラットによって広範かつ迅速に代謝された。主要な排泄経路は尿であり、投与量の約 60%が 48 時間以内に尿中に排泄された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.11

経口投与時におけるラット分布排泄試験

(資料 No. M-1.11)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.12

静脈投与時におけるラット分布排泄試験

(資料 No. M-1.12)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2 植物代謝に関する試験

9.2.1 トマトにおける代謝試験 (資料 No. M-2.1)

試験機関

報告書作成年 1989 年

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試植物： トマト (品種：サターン)

川砂に播種し 25°C の暗所で発芽させ、人工気象装置内で栽培した。

(水耕栽培トマト幼植物における吸収移行の検討)

3~4 葉期にトマトの根部をよく水洗いし、付着している川砂を除き、興津処方水耕液中で 6~7 葉期まで栽培し、試験に供した。

(土耕栽培成熟トマトにおける吸収移行の検討)

3~4 葉期まで生育させたトマトをポットに移し 5~6 葉期まで人工気象装置内で栽培した。ついで昼 30°C 以下、夜 18°C 以上に設定した RI 温室内で 8~10 葉期まで栽培し、試験に供した。

試験方法：

処理濃度；(水耕栽培・幼植物) 4 ppm

(土耕栽培・成熟植物) 20 mg / 1 ポット (土壌中濃度 4 ppm)

処理及び栽培方法；

(水耕栽培・幼植物)

各標識被験物質のアセトン溶液を 10 倍に希釈したものを施用液とした。その放射能濃度は約 120 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ であった。これら施用液を 100 mL の水耕液に添加し、4 ppm の濃度の水耕試験液を調製した後、1 時点につき 2 本、4 時点分計 8 本のトマト (5 ~ 6 葉期) の根部のみを試験液に 2 日間浸漬した。2 本はこの時点で栽培を終了し、残りの 6 本はホスチアゼートを含まない水耕液に移し、さらに 3、7、14 日間栽培した。

(土耕栽培・成熟植物)

非標識のホスチアゼート 120 mg に各標識被験物質のアセトン溶液を加え、施用液とした。施用液の濃度は約 15 mg/mL であった。これらの施用液 1.33 mL を土壌 5 L (1/2000a x 10 cm) にそれぞれ加え、よく混和した。この標識土壌を 1/2000a のワグナーポットの表層に加えて 2 日間 RI 温室中に静置したのち、8~10 葉期のトマトを移植した。移植後 3 時間、結実期、収穫初期及び収穫最盛期まで栽培した。

試料作成；幼植物は根部をメタノールで洗浄した後、根部と茎葉部に分け、80%メタノールで抽出し、洗浄液および抽出液中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。成熟植物は根部をメタノールで洗浄後、各期それぞれ根部、茎葉部、果実に分け、80%メタノールで抽出し、放射能を測定した。またポットの土壌についても上層と下層に分け、80%メタノールで抽出し、各抽出液中の放射能を測定した。更に別に栽培した幼植物および果実を用い常法に従って植物標本を作製した。この標本を用いてオートラジオグラムを作製し、植物体中の放射能分布を観察した。

回収試験；代謝物の抽出と分析に用いられた方法については、ホスチアゼートを未処理のトマト茎葉部および果実のホモジネートに添加し、各抽出画分における回収率と分布を調べる確認試験を行った。

試験結果：

回収試験；ホスチアゼートとして抽出された放射能は添加量の92%以上で、TLCにはその他の放射能スポットは認められなかった。この結果から、本抽出法によりトマト茎葉部および果実からホスチアゼートを効果的に抽出できることが確認された。

吸収移行・分布；

幼植物

水耕液浸漬2日後（移植後0日）の茎葉部の放射能濃度は親換算で22～28 ppmであった。一方、根部では6.6～7.7 ppmであり、放射能は速やかに吸収され茎葉部に移行することが認められた。又、オートラジオグラムによると、施用直後では茎葉全体に放射能が分布しているが、移植して新たな放射能の供給がなくなると、それ以後成長した茎葉部分は放射能濃度が低下していることが確認された。茎葉部の放射能は容易に抽出されたが、根部中の放射能は残渣中に残存した割合が比較的大きかった（表1）。

成熟植物

処理直後の茎葉部からもわずかではあるが放射能が検出され、ホスチアゼートが土壌からも速やかに吸収されることが認められた。しかし、その吸収量は両ラベルにより異なり、ほとんどの試料で ^{14}C ホスチアゼート処理試料の放射能のほうが高かった。これは ^{14}C ホスチアゼート由来の代謝物は速やかに吸収されるのに対し、 ^{14}C ホスチアゼート由来の代謝物は 考えられた。茎葉部においては、放射能濃度は結実期に最高値を示し、親換算で10～15 ppmであったが、その後減少し、収穫期では3.0～5.5 ppmであった。また根部における放射能濃度は収穫初期に最高値1.6～2.1 ppmを示し、幼植物と同様に非抽出性の残渣が多かった。未熟果実中では結実期に0.47～0.72 ppmあった放射能が収穫初期に0.19～0.27 ppmに減少した。また、完熟トマトでは収穫初期の0.31～0.47 ppmから収穫期の0.12～0.18 ppmに減少し、処理後の経過日数を経るに従って急激に減少していることが確認された（表2）。

代謝； 幼植物

成熟植物

想定代謝経路；本試験の結果から、植物体中におけるホスチアゼートの代謝経路は図1のように想定された。

表1 幼植物の茎葉部および根部における放射能濃度

移植後 経過日数	部位	茎葉部				根部			
	標識	¹⁴ C		¹⁴ C		¹⁴ C		¹⁴ C	
	単位	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
0	抽出液	97.5	27.44	98.2	21.74	59.2	3.93	78.3	6.00
	残渣	2.5	0.69	1.8	0.39	40.8	2.71	21.7	1.66
	合計	100	28.13	100	22.13	100	6.64	100	7.66
3	抽出液	91.8	7.88	93.8	9.14	57.7	1.13	41.3	1.11
	残渣	8.2	0.71	6.2	0.60	42.3	0.83	58.7	1.58
	合計	100	8.59	100	9.74	100	1.96	100	2.69
7	抽出液	89.2	6.29	91.2	7.58	46.5	0.40	45.2	0.57
	残渣	10.8	0.76	8.8	0.73	53.5	0.46	54.8	0.69
	合計	100	7.05	100	8.31	100	0.86	100	1.26
14	抽出液	87.5	4.37	85.3	3.34	25.0	0.22	52.7	0.29
	残渣	12.5	0.63	14.7	0.57	75.0	0.66	47.3	0.26
	合計	100	5.00	100	3.91	100	0.88	100	0.55

数値は親化合物換算濃度 (ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表2 成熟植物の各部位における放射能濃度 (ppm)

部位	時期	処理直後		結実期		収穫初期		収穫期	
	単位	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
¹⁴ C ホスチアゼート									
茎葉	抽出液	100.0	0.01	80.0	8.02	73.1	6.21	67.2	2.02
	残渣	0.0	0.00	20.0	2.01	26.9	2.28	32.8	0.99
	合計	100	0.01	100	10.02	100	8.49	100	3.01
根	抽出液	75.0	0.03	17.7	0.08	24.4	0.40	23.4	0.21
	残渣	25.0	0.01	82.3	0.35	75.6	1.23	76.6	0.68
	合計	100	0.04	100	0.43	100.0	1.63	100	0.89
未熟 果実	抽出液	—	—	53.3	0.38	55.0	0.15	—	—
	残渣	—	—	46.7	0.34	45.0	0.12	—	—
	合計	—	—	100	0.72	100	0.27	—	—
成熟 果実	抽出液	—	—	—	—	68.1	0.32	57.3	0.10
	残渣	—	—	—	—	31.9	0.15	42.7	0.08
	合計	—	—	—	—	100	0.47	100	0.18
¹⁴ C ホスチアゼート									
茎葉	抽出液	75.0	0.03	88.0	12.98	79.9	7.99	71.5	3.95
	残渣	25.0	0.01	12.0	1.76	20.1	2.01	28.5	1.57
	合計	100	0.04	100	14.74	100	10.00	100	5.52
根	抽出液	92.3	0.12	25.0	0.20	41.7	0.88	40.4	0.81
	残渣	7.7	0.01	75.0	0.59	58.3	1.23	59.6	1.19
	合計	100	0.13	100	0.79	100	2.11	100	2.00
未熟 果実	抽出液	—	—	85.7	0.40	81.9	0.16	—	—
	残渣	—	—	14.3	0.07	18.1	0.03	—	—
	合計	—	—	100	0.47	100	0.19	—	—
成熟 果実	抽出液	—	—	—	—	81.9	0.28	80.7	0.10
	残渣	—	—	—	—	18.1	0.03	19.3	0.02
	合計	—	—	—	—	100	0.31	100	0.12

数値は親化合物換算濃度 (ppm)、—は測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表3 幼植物の茎葉における代謝物の分布率 (%TRR、展開溶媒系 2)

標識位置	¹⁴ C ホスチアゼート				¹⁴ C ホスチアゼート			
	0	3	7	14	0	3	7	14
ホスチアゼート(A)	74.1	27.2	20.0	4.7	79.3	32.9	16.2	5.2
合計	100	100	100	100	100	100	100	100

N.D. : 検出されず

- : 測定せず

表4 幼植物の茎葉における代謝物の濃度 (ppm、展開溶媒系2)

処理後日数	¹⁴ C ホスチアゼート				¹⁴ C ホスチアゼート			
	0	3	7	14	0	3	7	14
ホスチアゼート(A)	20.86	2.34	1.41	0.24	17.55	3.17	1.35	0.20
合計	28.13	8.59	7.05	5.00	22.13	9.74	8.31	3.91

N.D. : 検出されず

- : 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表5 成熟植物の収穫期における代謝物の分布率 (%、展開溶媒系2)

標識位置	¹⁴ C ホスチアゼート			¹⁴ C ホスチアゼート		
	茎葉部	根 部	果 実	茎葉部	根 部	果 実
ホスチアゼート(A)	4.3	7.0	2.0	4.9	7.5	4.6
合 計	100	100	100	100	100	100

数値は試料中放射活性に対する%

N.D. : 検出されず

- : 測定せず

表6 成熟植物の収穫期における代謝物の濃度 (ppm、展開溶媒系2)

標識位置	¹⁴ C ホスチアゼート			¹⁴ C ホスチアゼート		
	茎葉部	根 部	果 実	茎葉部	根 部	果 実
ホスチアゼート(A)	0.13	0.06	0.004	0.27	0.15	0.006
合 計	3.01	0.89	0.180	5.52	2.00	0.120

N.D. : 検出されず

- : 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2.2 ^{14}C -ホスチアゼートのトマトにおける植物代謝試験 (資料 No. M-2.2)

試験機関

報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物： ^{14}C -標識ホスチアゼート

化学名；(*RS*)-*S*-*sec*-butyl *O*-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試植物： トマト (品種 Bush Beefsteak) 5~6 葉期

試験方法：

処理方法；直径 20.3 cm、高さ 22.9 cm のプラスチック製ポットに未処理の土壌を 10 cm の深さとなるように入れ、その上にコントロール群では未処理の土壌、処理群ではホスチアゼートを処理した土壌を 10 cm の深さとなるように入れた。5~6 葉期間のトマトの苗を各ポットに 1 本ずつ移植し、温室内で栽培した。処理量は 2.87 kg a.i./ha もしくは過剰量である 8.23 kg a.i./ha とした。

処理溶液の調製；各標識被験物質に非標識ホスチアゼート標準化合物を添加し、約 4×10^4 dpm/ μg の比放射能に希釈した。これに界面活性剤 (Atlox 3455F, ICI Americas) を 3 : 1 (ホスチアゼート : 界面活性剤) の割合で添加して、75%EC 製剤を調製し、メタノールで希釈し処理液とした。

処理量の設定根拠；推奨使用量を元に設定した。

採取時期；処理 2 週間後、4 週間後に地上部を、処理 10 週後に果実を一部収穫し、最終収穫

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

として処理 11 週間後 (おおよそ 50%果実が完熟した時期)には全ての植物組織を収穫した。果実は完熟した赤い果実 (MRF)、成熟した緑の果実 (MGF)、未成熟果実 (IMF)の 3 つのグループに分けた。

分析方法；茎葉はドライアイスを追加してホモジナイズし粉末にした。果実は水分含量が多いため、ドライアイスは添加せずにホモジナイズし、スラリーとした。ホモジナイズした試料は、ワーリングブレンダー中で 90%メタノールを用いて抽出し、ろ過した。この操作を 2~3 回繰り返した。果実ホモジネートのろ過残渣は 90%メタノールで再度抽出した。茎葉の抽出残渣 (PES)はアミラーゼ、プロナーゼで酵素処理した。ろ液及び抽出液中の放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC)を用いて測定し、濃縮して RI 検出器付 HPLC 分析で分析した。また、同定のため、ろ液、抽出液及び果実 PES 中の必要な成分を単離・精製し、必要に応じて誘導体化試薬と反応させるなどした後、HPLC、LC/MS 及び GC/MS を用いて分析した。ホモジナイズした組織及び各 PES についてはサンプルオキシダイザーを用いて燃焼させ、放射能を測定した。

試験結果：

1) 果実； 土壌中に処理した放射能はトマト中に取り込まれており、2.87 kg a.i./ha 処理の完熟果実中の残留は処理 10 週後で 0.126~0.152 ppm、11 週後で 0.071~0.086 ppm (ホスチアゼート換算)であった。処理 11 週後では成熟(MGF)、未熟果実中でも残留放射能は少なく、0.061~0.085 ppm であった。残留放射能の大部分は抽出され (78.1~93.6%TRR)

た

2) 茎葉； 茎葉中の総残留放射能は、最終収穫時で 3.6~6.7 ppm (2.87 kg a.i./ha 処理)、12.4~12.8 ppm (8.23 kg a.i./ha 処理)と、果実より非常に高いものであり、茎葉から果実への薬剤の移行は比較的少ないことが示唆された。ホスチアゼートは処理後、代謝され速やかに減少し、最終収穫時で 2%TRR (0.06 ppm)以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結論：土壌中に処理したホスチアゼートはトマト植物体中に取り込まれた後、速やかに加水分解又は酸化され

代謝物を生成した。推定される予想代謝経路を図1に示す。

表1 果実中の残留放射能

収穫時期	処理量 (kg a.i./ha)	標識 位置	ppm	
			10 週後	11 週後
完熟 (MRF)	2.87		0.152 0.126	0.071 0.086
	8.23		0.299 0.252	0.211 0.150
成熟 (MGF)	2.87		— —	0.061 0.062
	8.23		— —	0.142 0.107
未熟 (IMF)	2.87		— —	0.083 0.085
	8.23		— —	0.077 0.149

—: 試料無し

表2 完熟果実 放射能および代謝物分布 (2.87 kg a.i./ha 処理)

2.87 kg a.i./ha 完熟果実		%TRR*	ppm	
			10 週	11 週
¹⁴ C	ホスチアゼート		0.126	0.086
	PES	6.8	0.008	0.006
	抽出液	93.6	0.118	0.080
	others	29.1	0.037	0.025
¹⁴ C	-ホスチアゼート		0.152	0.071
	PES	27.9	0.042	0.020
	抽出液	78.1	0.119	0.056
	炭水化物(糖:J)	52.2	0.080	0.037
	others	25.9	0.037	0.019

*: 処理 10 週後果実の%TRR

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3 茎葉中の残留放射能

収穫時期 (処理後)	処理量 (kg a.i./ha)	標識位置	ppm
処理 2 週間後	2.87		30.9
			31.7
処理 4 週間後	2.87		6.9
			7.0
処理 11 週間後 (最終収穫)	2.87		3.6
			6.7
	8.23		12.8
			12.4

表 4 抽出液中放射能 (%TRR)

収穫時期	抽出液	
2 週間後	91.1	90.0
4 週間後	85.9	75.2
11 週間後	89.3	86.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5 茎葉中代謝物 (2.87 kg a.i./ha 処理)

代謝物 (記号)	¹⁴ C ホスチアゼート					
	2 週間後		4 週間後		11 週間後	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
ホスチアゼート(A)	27.4	8.68	4.6	0.32	0.7	0.05
合計	87.4	27.69	73.1	5.07	86.2	5.72

N.D.:未検出

代謝物 (記号)	¹⁴ C ホスチアゼート					
	2 週間後		4 週間後		11 週間後	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
ホスチアゼート(A)	34.7	10.71	12.6	0.86	1.7	0.06
合計	89.6	27.68	69.2	4.74	81.5	2.90

N.D.:未検出

表 6 茎葉 PES

処理	% of total	
	標識	標識
アミラーゼ	51.3	30.2
プロテアーゼ	13.6	31.0
EGTA	16.9	16.4
H ₂ SO ₄	4.6	5.4
残渣	13.7	17.0
合計	100.1	100.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2.3 ^{14}C -ホスチアゼートのばれいしょにおける植物代謝試験 (資料 No. M-2.3)

試験機関

報告書作成年 1994年[GLP 対応]

供試標識化合物： ^{14}C -標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-*S*-*sec*-butyl *O*-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

供試植物： ばれいしょ (品種：Kennebec)

直径 14 インチ、深さ 12 インチのプラスチック製容器に土壌を充填し、種イモ (3 個/容器)を約 1~3 インチの深さに植え付けた。最初の植え付けで一部が発芽に失敗したため、2 回に分けて植え付け及び処理を行なった。初回植え付け群は収穫まで屋外にて栽培した。2 回目植え付け群は温室にて植え付けを行い、2 週間後に屋外に移した後、再び温室に戻し最終収穫まで栽培した。

試験方法：

処理方法；初回の植え付け群については、 ^{14}C (B)-標識体及び ^{14}C 標識体の被験物質を 75%EC 製剤にし、2 及び 5 kg a.i./ha の割合で、植え付け日に各容器の土壌表面に均一に処理した (標識ごとに 2 ポットずつ 2 用量、計 8 ポット)。2 回目の植え付け群については、 ^{14}C 標識体、 ^{14}C 標識体及び ^{14}C 標識体の被験物質を 75%EC 製剤とし、植え付け 2 週間後に 5 kg ai/ha の割合で処理した。

処理溶液の調製；各標識被験物質に非標識ホスチアゼート標準化合物を添加し、約 4×10^4 dpm/ μg の比放射能に希釈した。これに界面活性剤 (Atlox 3455F, ICI Americas)を 3 : 1 (ホスチアゼート : 界面活性剤)の割合で添加して、75%EC 製剤を調製し、水で希釈 (200 mL/容器)して処理液とした。

処理量の設定根拠；推奨処理量の 2 kg a.i./ha 及び過剰量の 5 kg a.i./ha、及び容器の表面積を基に処理量を計算した。

採取時期；処理 7 週間後及び植物が成熟していると判断された時期 (処理後約 117 日目)に収穫した。7 週後の収穫期には、各標識体群の各設定処理量群からそれぞれ 1 点の植物の地上部を収穫した。最終収穫期には全ての植物組織を収穫した。

試験結果：

1) 吸収・移行・分布；(表 1 及び表 2)

初回植え付け群での最終収穫時の茎葉組織における総残留放射能 (TRR)は、2 kg a.i./ha で処理した場合、 ^{14}C 標識体群では 0.348 ppm、 ^{14}C 標識体群では 0.196 ppm [(0.124+0.267)/2]であった。5 kg a.i./ha で処理した場合、 ^{14}C 標識体群及び ^{14}C 標識体群における TRR は、それぞれ 1.02 及び 0.885 ppm であった。2 回目の植え付け群の茎葉組織における TRR は、 ^{14}C 標識体群、 ^{14}C 標識体群及び ^{14}C 標識体群においてそれぞれ 3.28 ppm、0.914 ppm 及び 4.50 ppm [(4.97+4.02)/2]であった。 ^{14}C 標識体群は ^{14}C 標識体群と比較して TRR が少なく、 ^{14}C 標識体群における TRR は最も多かった。このパターンは 7 週後に収穫した試料においても認められた。

最終収穫時の塊茎における TRR は、 ^{14}C 標識体群において 0.084 ppm [(0.082+0.086)/2、2 kg a.i./ha]~0.347 ppm 相当[5 kg a.i./ha]であった。 ^{14}C 標識体群においては、 ^{14}C 標識体群と同程度で 0.074 ppm [(0.059+0.089)/2、2 kg a.i./ha]~0.925 ppm 相当[5 kg a.i./ha]であった。 ^{14}C 標識体群においては最も高濃度で、2.60 ppm [(2.45+2.74)/2]であった。

TRR について、2 回目の植え付け群が初回の植え付け群と比較してかなり高かったが、これは、初回の植え付け群の処理が植え付けた当日であるのに対し、2 回目植え付け群では、植え付け 2 週間後に処理したことを反映するものであった。2 回目植え付け群では発芽後急速に成長し、処理時に大量の ^{14}C -ホスチアゼートを吸収したものと考えられた。

2) 代謝；

2-1) 茎葉；(表 3 及び表 4)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2-2) 塊茎 ; (表 5 及び表 6)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結 論： ばれいしよにホスチアゼートを 2 kg ai/ha (推奨処理量)で土壌処理した場合、総残留放射能は、茎葉組織では 0.124~0.348 ppm であり、塊茎では 0.059~0.089 ppm であった。ホスチアゼートは葉及び塊茎組織中で急速に代謝され、茎葉組織におけるホスチアゼート濃度は 0.01 ppm であり、塊茎中では濃度はかなり低く、5 kg ai/ha で処理した場合でも 0.01 ppm 未満であった。

表 1. 処理 7 週後における総残留放射能 (ppm)

初回植え付け群	無処理区		<0.01
	2 kg a.i./ha	¹⁴ C	1.19
		¹⁴ C	0.5
2 回目植え付け群	無処理区		<0.01
	5 kg a.i./ha	¹⁴ C	15.66
		¹⁴ C	7.06
		¹⁴ C	20.22

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 最終収穫期における総残留放射能 (ppm)

	処理量	標識	茎葉	塊茎
初回植え付け群	無処理区		<0.01	<0.01
	2kg a.i./ ha	¹⁴ C	0.348-2.52**	0.082-0.086**
		¹⁴ C	0.124-0.267	0.059-0.089 (平均 0.074)
	5kg a.i./ ha	¹⁴ C	1.02	0.18
¹⁴ C		0.885	0.305	
2回目植え付け群	無処理区		0	<0.01
	5kg a.i./ ha	¹⁴ C	3.28	0.347
		¹⁴ C	0.914	0.925
		¹⁴ C	4.02-4.97	2.45-2.74

** : 検体は収穫時にほぼ枯れ、組織は乾燥しており、残留成分が濃縮されていた。
この植物の値は残留計算には用いなかった。

表 3. 茎葉中の代謝物分布 (2 kg a.i./ha 処理区、最終収穫期)

	¹⁴ C		¹⁴ C	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出画分	75.2	0.262	73.5	0.144
ホスチアゼート(A)	3.3	0.01	5.2	0.01
合計	97.2	—	100.5	—

N.D. : 未検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 茎葉中の代謝物分布 (5 kg a.i./ha 処理区、最終収穫期)

	¹⁴ C ホスチアゼート		¹⁴ C ホスチアゼート		¹⁴ C ホスチアゼート	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出画分	92.20	3.02	82.20	0.751	85.10	3.830
ホスチアゼート(A)	2.11	0.07	5.01	0.05	0.34	0.02
合計	101.70	-	100.30	-	94.5	-

N.D. ; 未検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5. 塊茎中の代謝物分布 (2 kg a.i./ha 処理区、最終収穫期)

	¹⁴ C		¹⁴ C	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出画分	57.6	0.05	17.7	0.01
ホスチアゼート(A)	0.5	0.00	0.3	0.00
合計	100.1	—	97.8	—

N.D. : 未検出

表 6. 塊茎中の代謝物分布 (5 kg a.i./ha 処理区、最終収穫期)

	¹⁴ C		¹⁴ C		¹⁴ C	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出画分	71.0	0.25	27.8	0.26	57.9	1.51
ホスチアゼート(A)	N.D.	N.D.	0.1	0.00	N.D.	N.D.
合計	94.5	—	97.6	—	105.6	—

N.D. ; 未検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 7. ¹⁴C ホスチアゼート 5 kg a.i./ha 処理群 (2 回目の植え付け群)の塊茎 PES の加水分解

	0.1N 塩酸処理		1N 塩酸処理	
	%PES	ppm	%PES	ppm
抽出画分	16.70	—	77.80*³	—
ホスチアゼート(A)	0.12	<0.003	2.30* ³	0.000
合計	100.1	—	88.2	—

表 8. ¹⁴C ホスチアゼート 5 kg a.i./ha 処理群 (2 回目の植え付け群)の塊茎 PES の加水分解

	0.1N 塩酸処理		1N 塩酸処理	
	%PES	ppm	%PES	ppm
抽出画分	13.00	—	81.70	—
ホスチアゼート(A)	0.27	0.003	0.86	0.01
合計	92.8	—	92.1	—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2.4 ¹⁴C-ホスチアゼートのももにおける植物代謝試験 (資料 No. M-2.4)

試験機関

報告書作成年 1995 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec butyl Oethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試植物： もも (品種：Fay Alberta)

試験に用いたもも (品種 Fay Alberta)は、
に植えられている樹齢 5 年の樹であった。3 本のもも果樹を実験用に選択した。処理用の 2 本の木では、金属製の隔壁を 12 インチの深さまで土壤中に挿入して、木の周囲に 6 フィート×6 フィートの四角形の区画を作製した。さらに、各果樹を高さ 4 フィートの金網のフェンスで囲んだ。全ての果樹をネットで覆い、鳥害を防止した。

試験方法：

処理溶液の調製；

ホスチアゼートとして 1.87 g および約 10000 dpm/μg の比放射能が得られるように標識ホスチアゼートおよび非標識ホスチアゼートを 10 mL 容のメスフラスコ内で混合し、アセトンを添加して定容にした(溶液 1)。次に 62 mL の 1%界面活性剤原液をビーカーに秤取し、蒸留水で総量を約 800 mL に調製した(溶液 2)。溶液 1 と 2 を混合して処理液を調製した。

処理方法；¹⁴C-ホスチアゼートを 75%EC として製剤し、液剤として幹の両側の溝内に 5 lbs ai/acre (5.6 kg a.i./ha)の割合で土壌側条処理した。手順は以下の通り。各処理液を 400 mL ずつの 2 点に分配し、それぞれプラスチック製の搾り出しディスペンサー容器に移し、各 4 フィートの溝内に均一に滴下した。各溝内に滴下した後、直ちに無処理の土壌を溝内に充填した。溝を埋め戻した後、直ちに灌漑を開始した (処理後 45 分以内)。¹⁴C 標識した 2 種類の被験物質をそれぞれ 1 本の果樹に処理した。処理は 1992 年 4 月 1 日に実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

処理量の設定根拠；推奨される最大処理量 5lbs a.i./acre (5.6 kg a.i./ha) で処理する場合、6 フィート×6 フィートの1区画に処理するために要する¹⁴C-ホスチアゼートの総量は、1.87g (8.42 mCi)/区画となる。

採取方法；葉試料は処理3週後、62日後（中間摘果期）及び107日後（成熟期収穫）に各12枚採取した。処理21日後～83日後までに落葉した葉を定期的に採取し、合わせて1つの試料とした。最終（成熟期）収穫試料として処理107日後に135枚採取し、処理135日後に追加試料として葉を約100g各々採取した。

果実試料は処理62日後に未成熟果実を10個/1バッチで2バッチずつ各区から採取した（処理群、未処理群合わせて60個）。残りの果実は処理107日後（最終収穫期）に成熟果実試料として収穫し、10個ずつのバッチとした。

土壌試料は、処理83日後及び処理135日後に各処理区から土壌コア（1×12インチ）を採取した。

試験結果：

放射能残留；未成熟果実における残留は、¹⁴C 処理群 0.389 ppm、¹⁴C 処理群 1.610 ppmであったが、成熟期ではそれぞれ 0.156 ppm、0.703 ppm と減少していた。葉中の残留放射能は成熟期収穫試料で 5.79～8.79 ppm と果実と比較して多かった。

分布； 果実および葉中の放射能の大部分は抽出可能であり、抽出液中の放射能は 77% TRR 以上であった。成熟果実の抽出残渣をさらに加水分解したが、最大で 3.4%の放射能が遊離されるにとどまった。

代謝物分析；

表 1 総残留放射能 (親換算 ppm)

		葉(最終収穫)	果実(未成熟)		果実(成熟)	
¹⁴ C	処理	5.79	0.385 0.393	平均 0.389	0.128-0.183	平均 0.156
¹⁴ C	処理	8.79	1.348 1.872	平均 1.610	0.642-0.763	平均 0.703

表 2 放射能分布

		葉(最終収穫)		果実(未成熟)		果実(成熟)		
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	
¹⁴ C	処理	抽出液	90.3	5.228	83.4	0.324	82.8	0.129
		残渣	7.3	0.423	10.2	0.040	8.6	0.013
		合計	97.6	5.651	93.6	0.364	91.4	0.142
¹⁴ C	処理	抽出液	80.1	7.041	78.1	1.257	77.0	0.541
		残渣	23.2	2.039	23.8	0.383	20.8	0.146
		合計	103.3	9.080	101.9	1.640	97.8	0.687

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3 最終収穫時代謝物分布 (葉)

	¹⁴ C 処理群		¹⁴ C 処理群	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
(抽出液合計)	(90.3)	(5.228)	(80.1)	(7.041)
ホスチアゼート(A)	3.4	0.194	3.3	0.291

表 4 代謝物分布 (成熟果実)

	¹⁴ C 処理群		¹⁴ C 処理群	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
(抽出液合計)	(82.8)	(0.129)	(77.0)	(0.541)
ホスチアゼート(A)	4.2	0.006	2.0	0.014

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2.5 ^{14}C -ホスチアゼートのレタスにおける植物代謝試験 (資料 No. M-2.5)

試験機関

報告書作成年 2018 年 [GLP 対応]

供試標識化合物： ^{14}C -標識ホスチアゼート

化学名；(*RS*)-*S*-*sec*-butyl *O*-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試植物： レタス (品種：Salad Bowl)

試験に用いたレタス (品種:Salad Bowl)は、米国カリフォルニア州 Fresno の Excel Research Services, Inc.で栽培されたものを使用した。作物は、同州 Madera にて 0.4 m²のプラスチック容器に土壌を約 30 cm 充填して屋外で試験に供された。コンタミネーションを防ぐため無処理区と処理区 (ラベル毎) は十分に距離を置かれた。

試験方法：

処理溶液の調製；

2.4×10⁸ dpm/mg の比放射能が得られるように標識ホスチアゼートおよび非標識ホスチアゼートを 500 mL 容のテフロン容器内でアセトンを用いて混合し、窒素ガスで溶媒を完全に留去した。次に 30.8 mg の 300SL 白試料を 2 mL の水を混合してテフロン容器に加えた。約 48 mL の水をさらに添加し 1 時間攪拌した。液体シンチレーションカウンター (LSC) で濃度が処理溶液内で均一なことを確認した。

処理方法；噴霧器を用いて処理溶液 50 mL を作物茎葉へ散布処理した。処理時期は BBCH 20-25 (収穫前 30 日、以下 PHI 30 日) もしくは BBCH 47 (収穫前 14 日、以下 PHI 14 日) であった。

処理量の設定根拠；推奨される最大処理量 300 g a.i./ha で処理する場合、0.4 m² の 1 区画に処理するために要するホスチアゼートの総量は、12 mg となる。

採取方法；作物試料は処理 30 日後もしくは 14 日後 (いずれも成熟期収穫；BBCH 49) に、いずれも土壌から 2.5 cm から上の部分をすべて採取した。

試験結果：

放射能残留；燃焼分析による PHI 30 日試料の残留は、 ^{14}C 処理群 0.208 mg/kg、 ^{14}C 処理群 0.378 mg/kg であり、PHI 14 日試料ではそれぞれ 1.399 mg/kg、1.724 mg/kg であった (表 1)。

分布；放射能の大部分は抽出可能であり、抽出液中の放射能は PHI 30 日試料で 80.6～86.7%TRR (0.169～0.292 mg/kg)、PHI 14 日試料で 82.7～84.2%TRR (0.925～1.150 mg/kg)であった。抽出残渣をさらに加水分解による追加抽出を実施したところ、PHI 30 日試料で 7.6～13.2%TRR (0.015～0.048 mg/kg)、PHI 14 日試料で 10.7～11.0%TRR (0.122～0.149 mg/kg)の放射能が遊離された。追加抽出の際、単独で 10%TRR を超える画分はなかった。最終抽出残渣には PHI 30 日試料で 5.1～6.3%TRR (0.010～0.023 mg/kg)、PHI 14 日試料で 4.7～6.7%TRR (0.052～0.093 mg/kg)が残存した (表 2)。

代謝物分析；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3 レタス試料におけるホスチアゼートの光学異性体比

試料		異性体比			
		I	II	III	IV
標識	処理溶液	23.7	26.2	25.3	24.8
	PHI 14 日	29.5	34.8	23.9	11.7
	PHI 30 日	31.7	37.0	22.2	5.1
標識	処理溶液	25.0	25.1	25.2	24.7
	PHI 14 日	30.3	39.6	24.3	5.8
	PHI 30 日	29.8	34.0	19.6	7.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.3 土壌中動態に関する試験

9.3.1 土壌における分解試験 (資料 No. M-3.1)

試験機関

報告書作成年 1988年

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試土壌； 安城土壌 (軽埴土、pH 5.9、有機炭素含量 0.94%)、
茨城土壌 (埴壤土、pH 5.4、有機炭素含量 6.17%)

試験方法：

薬剤処理量；4 ppm

インキュベーション；土壌水分条件による分解の差異を調べるため、畑地水分と湛水の2条件で試験を行った。また滅菌土壌を用いて微生物によらない分解も調べた。畑地水分条件は、最大容水量の50%となるように水分量を調節し、湛水条件では1 cmの湛水深となるように水を加え、滅菌条件は畑地条件と同じ水分量にして、暗所30°Cで2週間プレインキュベーションした。

両標識化合物をアセトン溶液として土壌に添加し、8週間インキュベーションした。

¹⁴CO₂； 土壌から発生する¹⁴CO₂を捕集するため、CO₂を除いた空気を継続導入し、排出された空気を0.1 N水酸化ナトリウム水溶液のトラップに通じて¹⁴CO₂を捕集した。

放射能分析；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

親化合物の分解；ホスチアゼートの分解速度は土壌の種類、水分条件による差は余りなく、半減期は約20～26日であった。また滅菌土壌では約96日であった。

土壌結合放射能；土壌結合放射能は、土壌の種類、水分条件による差は余りなかったが、8週間後には ^{14}C ホスチアゼート施用群ではあまり認められなかったのに対し、 ^{14}C ホスチアゼート施用群では15～21%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表1. 畑地条件における代謝分解：安城土壌、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週
抽出放射能	95.6	77.7	62.1	36.0	16.3
ホスチアゼート(A)	93.7	71.8	53.9	32.5	13.8
合計	97.4	97.4	97.9	99.0	95.5

表2. 畑地条件における代謝分解：茨城土壌、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週
抽出放射能	96.3	60.2	45.1	26.1	12.6
ホスチアゼート(A)	91.1	58.6	43.8	24.9	11.9
合計	96.5	103.2	82.2	94.5	95.6

表3. 湛水条件における代謝分解：安城土壌、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週
抽出放射能	94.6	88.0	80.5	57.3	24.0
ホスチアゼート(A)	91.3	81.3	70.4	47.9	19.5
合計	95.8	89.0	81.6	59.5	26.2

N.D. : 検出せず。 - : 値無し。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表4. 滅菌畑地条件における代謝分解：安城土壌、¹⁴C ホスチアゼート処理

	処理量に対する割合 (%)				
	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週
抽出放射能	95.6	97.6	97.4	93.8	83.6
ホスチアゼート(A)	93.7	92.8	89.3	82.0	63.5
合計	97.4	98.6	98.5	95.5	86.4

表5. 畑地条件における代謝分解：安城土壌、¹⁴C ホスチアゼート処理

	処理量に対する割合 (%)				
	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週
抽出放射能	96.0	82.6	70.2	72.8	30.0
ホスチアゼート(A)	92.4	67.4	39.6	29.0	19.4
合計	98.9	89.9	82.1	95.0	82.9

表6. 畑地条件における代謝分解：茨城土壌、¹⁴C ホスチアゼート処理

	処理量に対する割合 (%)				
	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週
抽出放射能	97.5	76.4	64.7	52.4	29.8
ホスチアゼート(A)	94.7	70.9	57.3	43.1	16.8
合計	98.5	90.4	95.1	93.2	86.6

N.D. : 検出せず。 - : 値無し。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表7. 湛水条件における代謝分解：安城土壌、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週
抽出放射能	94.2	86.9	85.2	76.3	49.1
ホスチアゼート(A)	89.1	67.1	63.2	49.3	17.9
合計	96.8	92.5	91.7	88.0	65.8

N.D.：検出せず。－：値無し。

表8. ホスチアゼートの土壌半減期 (日)

	¹⁴ C	¹⁴ C
安城・畑地	20.3	25.9
茨城・畑地	19.7	23.2
安城・湛水	24.7	25.2
安城・滅菌・畑地	96.5	－

－：実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.3.2 土壌における溶脱試験 (資料 No. M-3.2)

試験機関

報告書作成年 1990 年

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試土壌； 水戸土壌 (火山灰、埴壌土、pH 5.8、有機炭素含量 6.92%)
安城土壌 (鈳質、軽埴土、pH 5.9、有機炭素含量 0.94%)
安土土壌 (鈳質、砂壌土、pH 6.8、有機炭素含量 1.27%)

試験方法：

薬剤処理量；4 kg a.i./ha

土壌カラム溶脱；各土壌の風乾土を用いて土壌カラム (内径4.2 cm、土壌深32 cm)を調製。¹⁴C標識化合物をアセトン溶液として供試土壌の生土 50 gまたは25g (乾土相当。2週間プレインキュベーション)に処理し、一部は直ちに土壌カラムの上部に充填し (unaged)、残りは25℃で30日間好氣的に保温静置したあとカラムに充填した (aged)。いずれの土壌カラムもアルミホイルで覆い、25℃で、50.8 cm降雨相当量 (710 mL)の水を5日間にわたり滴下した。また、溶出液は10 mLずつ分画した。

試験結果：

放射能の溶出；処理した放射能の溶出は、すべての土壌カラムで認められたが、溶出の程度は土壌の種類、保温静置の有無及び標識位置によって大きく異なった。すなわち、unagedでは安城土壌カラムからの放射能の溶出がいずれの¹⁴C標識化合物でも最も多く、処理放射能の50~60%に相当した。水戸土壌及び安土土壌カラムからの溶出はそれぞれ7~30%及び9~25%であった。30日間の好気性条件下における保温静置

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

期間中に、特に¹⁴C ホスチアゼート処理区で大量の生成が認められた。それゆえaged条件下における放射能の溶出は、¹⁴C ホスチアゼートでは処理放射能の10%以下であった。一方、¹⁴C ホスチアゼート処理区での溶出は39~67%であった。このようにaged条件下では土壌カラム及び溶出液中の放射能は両¹⁴C標識化合物で大きく異なった。

ホスチアゼートの溶出；unaged条件では0.007から0.121 ppm相当のホスチアゼートがカラムから溶出されたが、aged条件では0.009から0.012 ppmに過ぎなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

土壌カラム溶脱における放射能の分布

土 壤 試 験 区	水戸土壌				安城土壌				安土土壌			
	Unaged		Aged		Unaged		Aged		Unaged		Aged	
標識化合物	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C
土 壤	65.9	65.6	25.6	48.4	30.3	31.3	9.1	20.7	62.1	63.3	21.0	40.8
ホスファート(A)	46.7	45.6	14.9	17.5	21.1	18.0	4.1	7.1	48.3	45.9	13.4	14.4
溶出液	6.7	30.1	9.3	38.5	51.0	60.8	3.9	66.8	9.2	24.6	4.1	46.6
ホスファート(A)	4.3	5.3	7.6	5.3	41.9	43.7	3.6	4.8	6.4	7.0	3.3	5.4
(ppm換算値)	(0.006)	(0.007)	(0.011)	(0.007)	(0.118)	(0.123)	(0.010)	(0.014)	(0.018)	(0.020)	(0.009)	(0.015)
(ppm平均)	(0.007)		(0.009)		(0.121)		(0.012)		(0.019)		(0.012)	
合 計	72.6	95.7	91.5	96.1	81.3	92.1	97.6	93.6	71.3	87.9	92.4	94.7

数値は処理放射能に対する%

—は実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.3.3 土壌における吸着及び脱着試験 (資料 No. M-3.3)

試験機関
報告書作成年 1990年

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試土壌： 安城、安土、嬉野及び水戸の畑土壌を用いた。土壌の物理化学的性状は以下の通り。

土 壌	安城土壌	安土土壌	嬉野土壌	水戸土壌
土壌群名	黄色土	グライ土	造成土	黒ボク土
粘土鉱物	カオリナイト	カオリナイト	ハロイサイト	アロフェン
土性	軽埴土	砂壤土	埴壤土	埴壤土
粒径組成 (%)				
粗砂 (2.0~0.2 mm)	24.4	25.0	16.4	29.0
細砂 (0.2~0.02 mm)	23.5	45.5	29.1	23.3
シルト (0.02~0.002 mm)	24.6	16.8	30.2	24.6
粘土 (0.002 mm 以下)	27.5	12.7	24.3	23.1
pH (H ₂ O) 1:2.5 20°C	5.9	6.8 (16°C)	6.0	5.8
有機炭素含量 (%)	0.94	1.27	2.74	6.92
全窒素 (%)	0.10	0.09	0.15	0.48
C/N	9.4	14.1	18.9	14.4
陽イオン交換容量 (meq/100g)	9.6	12.2	23.6	30.0
最大含水量 (%)	41.1	52.27	77.2	85.7
その他	鈇質	鈇質	鈇質	火山灰

乾土換算表示

試験方法：

吸着試験；オートクレーブ滅菌した上記4種類の土壌4g(乾土相当)に所定濃度(0.5~4.0 ppm)のホスチアゼート水溶液(0.01 M CaCl₂を含む)20 mLを加え、25°Cの暗所で16時間振とうして吸着平衡とした。遠心分離後、上澄液10 mLを分取し、分析に供した。

脱着試験；吸着試験に引き続き、上澄液を分取した後の土壌相に0.01 M CaCl₂水溶液(ホスチアゼートを含まない)10 mLを加え、25°Cの暗所で16時間または8時間振とうした。遠心分離後、上澄液10 mLを分取した。これらの操作を4回繰り返し、上澄液を分析に供した。

分析；吸着試験や脱着試験で得られた上澄液の放射能は液体シンチレーションカウンター(LSC)を用いて測定し、Kd、1/n及びKoc値を求めた。また、上澄液は濃縮後、薄層クロマトグラフィー(TLC)を行って分解の有無を調べた。脱着試験後の土壌相についてもメタノールを用いて抽出し、抽出液をTLC分析に供した。

試験結果；吸着及び脱着試験中にホスチアゼートの分解が若干認められたが、その程度が小さかったので、Kd等の計算においては全ての放射能がホスチアゼートであると仮定して計算を行った。

吸着試験；吸着等温線の型はいずれの土壌においてもフロイドリッヒ式($C_s = K_d \cdot C_w^{1/n}$)によく一致した。次表にKd、1/n、Koc値及び相関係数(r)を示す。フロイドリッヒ吸着係数Kdは0.43~2.80、それを土壌の有機炭素含量で補正したKocは24.8~101.8であり、傾き(1/n)は0.87~1.09であった。また、Kd値はC/Nとの間に高い相関関係が得られた。

土 壌	有機炭素含量 (%)	Kd	1/n	r	Koc
安 城	0.94	0.426	1.09	0.991	45.3
安 土	1.27	1.22	0.874	0.999	96.2
嬉 野	2.74	2.80	0.940	0.997	101.8
水 戸	6.92	1.71	0.939	0.998	24.8

脱着試験；ホスチアゼートの脱着等温線の型もフロイドリッヒの式によく一致した。Kd値より、ホスチアゼートはC/N比の低い安城土壌で脱着し易く、C/N比の高い嬉野土壌で脱着し難いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

土 壤	有機炭素含量 (%)	初期濃度 (ppm)	Kd	1/n	r	Koc
安 城	0.94	4.14	0.303	1.33	0.990	32.2
		2.10	0.641	0.671	0.977	68.2
		1.40	0.461	1.28	0.972	49.0
		0.523	0.408	1.11	0.885	43.4
安 土	1.27	4.14	1.22	0.869	0.993	96.1
		2.10	1.36	0.712	0.986	107.1
		1.04	1.25	0.885	0.958	98.4
		0.523	1.10	0.786	0.997	86.6
嬉 野	2.74	4.05	3.78	0.612	0.995	138.0
		2.07	3.32	0.569	0.996	121.2
		1.01	2.45	0.721	0.987	89.4
		0.508	1.83	0.567	0.990	66.8
水 戸	6.92	4.14	2.15	0.685	0.996	31.1
		2.10	2.02	0.657	0.997	29.2
		1.04	1.56	0.674	0.990	22.5
		0.523	1.50	0.820	0.985	21.7

9.4 水中動態に関する試験

9.4.1 加水分解試験 (資料 No. M-4.1)

試験機関

報告書作成年 1990 年

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

試験方法：ホスチアゼートの 4 ppm 緩衝液 (pH 5、7 及び 9) を無菌的に調製し、暗所 25°C に
おいて 14 日間又は 30 日間にわたり加水分解を行った。経時的に試料を採取し、ロー
タリーエバポレーターを用いて濃縮したのち、TLC で分析した。TLC 上の放射能
は TLC リニアアナライザーを用いて測定した。

試験結果：緩衝液中におけるホスチアゼートの加水分解速度は、pH に強く依存した。pH 5、7
及び 9 における半減期はそれぞれ 163~191 日、102~107 日及び 3.2~3.3 日であ
った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表1. pH 5における加水分解：¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	95.4	94.1	94.9	92.8	92.6	89.5	87.2	83.6
合計	100.0	99.1	101.2	98.6	100.2	98.5	99.3	98.3

—：実施せず。

表2. pH 5における加水分解：¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	97.2	96.7	96.4	95.1	94.9	91.7	88.8	87.7
合計	100.0	99.5	99.5	99.4	100.6	100.8	100.2	102.4

—：実施せず。

表3. pH 7における加水分解：¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	95.7	95.9	92.9	92.3	92.7	87.9	83.2	78.5
合計	100.0	102.8	99.9	100.5	101.6	99.7	99.2	98.3

—：実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表4. pH 7における加水分解：¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	96.5	95.4	94.1	92.4	90.1	89.5	82.8	77.7
合計	100.0	99.4	98.5	97.9	97.6	101.0	99.0	98.2

—：実施せず。

表5. pH 9における加水分解：¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日
ホスチアゼート(A)	94.7	77.5	60.8	40.3	21.1	5.1
合計	100.0	96.9	94.4	95.3	96.2	96.3

—：実施せず。

表6. pH 9における加水分解：¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日
ホスチアゼート(A)	95.8	76.3	62.8	40.1	21.0	4.6
合計	100.0	98.5	99.1	94.5	91.6	90.4

—：実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表7. ホスチアゼートの加水分解半減期 (日)

	¹⁴ C	¹⁴ C
pH 5	163	191
pH 7	107	102
pH 9	3.3	3.2

9.4.2 滅菌水中での光分解試験 (資料 No. M-4.2)

試験機関

報告書作成年 1990 年

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

光源： 自然太陽光
滋賀県草津市、北緯 35° 3'、東経 135° 57'に位置する RI
温室に静置した。温室のガラスにより 290 nm 以下の太陽光はカットされる。光
照射期間 (7月～8月)の温室における太陽光の最高照度は晴天日で約 12×10^4 lux、
曇日で約 7×10^4 lux であった。温室内の温度は昼間 30°C、夜間 25°Cに維持した。

試験方法： ホスチアゼートの 4 ppm 水溶液 (水又は pH 5 緩衝液)を無菌的に調製し、自然太陽
光下の RI 温室において 30 日間にわたり光分解を行った。暗コントロールの試料
は試験容器をアルミホイルで包み、同様の場所に静置した。経時的に試料を採取し、
ロータリーエバポレーターを用いて濃縮したのち、TLC 及び HPLC で分析した。
TLC 上の放射能は TLC リニアアナライザーを用いて測定した。

試験結果： ホスチアゼートは太陽光下において比較的安定であった。太陽光下および暗黒下
における半減期はそれぞれ 80.3～96.0 日及び 105～128 日であった。水溶液中にお
けるホスチアゼートの分解は、光分解によりいくらか促進されたものの主に加水分解
により進行した。

水と pH 5 緩衝液との間で光分解速度及び分解物の違いはみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表1. 水中における光分解：太陽光下、¹⁴C ホスチアゼート処理（原報告書 Table IIより）
処理量に対する割合（%）

	0日	1日	3日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	98.6	98.2	96.1	92.4	89.4	82.1	76.0
合計	100.0	101.2	102.8	101.7	101.6	100.8	99.8

表2. 水中における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理（原報告書 Table IIより）
処理量に対する割合（%）

	0日	1日	3日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	97.3	96.5	93.8	92.3	89.3	86.4	81.6
合計	100.0	101.2	102.1	100.4	100.9	101.0	102.9

表3. pH 5緩衝液中における光分解：太陽光下、¹⁴C ホスチアゼート処理
（原報告書 Table IIより）
処理量に対する割合（%）

	0日	1日	3日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	98.1	97.6	94.2	91.0	87.4	82.0	77.7
合計	100.0	101.2	100.8	101.6	101.4	101.4	100.9

表4. pH 5緩衝液中における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理
（原報告書 Table IIより）
処理量に対する割合（%）

	0日	1日	3日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	98.1	96.7	95.6	94.0	90.0	85.4	80.0
合計	100.0	100.5	101.6	102.2	102.6	102.0	100.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表5. 水中における光分解：太陽光下、¹⁴C ホスチアゼート処理（原報告書 Table IIより）
処理量に対する割合（%）

	0日	1日	3日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	97.3	96.6	94.0	91.5	87.4	84.2	75.8
合計	100.0	100.0	100.6	99.8	100.5	101.8	97.8

表6. 水中における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理（原報告書 Table IIより）
処理量に対する割合（%）

	0日	1日	3日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	98.1	97.9	93.9	94.9	90.1	86.6	82.7
合計	100.0	100.6	101.5	102.1	101.2	101.5	102.4

表7. pH 5緩衝液中における光分解：太陽光下、¹⁴C ホスチアゼート処理
（原報告書 Table IIより）
処理量に対する割合（%）

	0日	1日	3日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	97.9	96.0	93.9	92.9	88.3	83.5	78.0
合計	100.0	99.7	99.9	100.1	100.3	100.9	100.4

表8. pH 5緩衝液中における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理
（原報告書 Table IIより）
処理量に対する割合（%）

	0日	1日	3日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	98.0	96.5	93.9	94.9	89.9	87.3	82.3
合計	100.0	101.8	100.8	101.6	102.1	102.5	102.2

表9. ホスチアゼートの水中における光分解半減期（日）

	光照射区		暗黒区	
	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C
水	80.3	89.0	125	124
pH 5緩衝液	89.3	96.0	105	128

9.4.3 自然水中での光分解 (資料 No. M-4.3)

試験機関

報告書作成年 1991 年

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-*S*-*sec*-butyl *O*-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試自然水：野洲川水、琵琶湖水

光源：人工光源装置 コイトトロン、小糸工業製
陽光ランプ (Tin Halide Lamp)、400W×2 本
ガラスフィルターにより 290 nm 以下カット
照度；18000 lux
強度；4.489 W (380～760 nm)

試験方法：ホスチアゼートの 4ppm 自然水及び蒸留水水溶液を調製し、陽光ランプ下において 30 日間にわたり光分解を行った。経時的に試料を採取し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮したのち、TLC で分析した。TLC 上の放射能は TLC リニアアナライザーを用いて測定した。

試験結果：ホスチアゼートは自然水中において光照射区及び暗黒区とも分解を受けた。野洲川水中における半減期は光照射下および暗黒下においてそれぞれ 9～14 日及び>30 日であった。琵琶湖水中における半減期は光照射下および暗黒下においてそれぞれ 19～23 日及び 29 日であった。一方、蒸留水中における半減期は光照射下および暗黒下においてそれぞれ 117～195 日及び 255 日であり、自然水中において光分解が促進されると同時に微生物による分解も受けた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表1. 野洲川水中における光分解：光照射下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	92.0	88.4	87.8	84.8	73.1	51.5	1.3	ND
合計	100.0	98.3	97.8	99.0	96.0	97.2	96.4	92.9

表2. 野洲川水中における光分解：光照射下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	93.2	88.8	86.9	86.9	69.5	14.6	ND	ND
合計	100.0	97.0	98.5	97.1	92.8	84.6	83.4	82.9

表3. 野洲川水中における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	93.4	89.8	89.4	84.7	83.8	82.7	61.2	57.0
合計	100.0	98.2	97.9	96.8	97.6	96.4	96.2	96.8

表4. 琵琶湖水中における光分解：光照射下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	92.6	86.8	86.6	84.9	84.7	72.7	39.3	24.9
合計	100.0	98.7	97.5	96.6	97.2	97.6	98.8	97.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表5. 琵琶湖水中における光分解：光照射下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	93.9	88.6	87.2	84.8	81.5	72.5	51.0	32.3
合計	100.0	98.1	98.4	95.7	94.1	92.3	90.4	89.1

表6. 琵琶湖水中における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	92.5	89.8	92.4	91.5	91.4	83.4	62.5	48.0
合計	100.0	98.3	99.1	99.0	99.2	98.4	97.5	97.3

表7. 蒸留水中における光分解：光照射下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	96.5	93.3	92.6	94.5	93.1	89.1	88.4	85.2
合計	100.0	98.5	97.7	99.8	98.2	96.9	98.8	97.8

表8. 蒸留水中における光分解：光照射下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	93.1	92.5	93.1	91.0	89.9	87.4	81.3	78.2
合計	100.0	98.1	98.9	97.8	96.9	95.7	92.3	91.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表9. 蒸留水中における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合 (%)

	0日	1日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
ホスチアゼート(A)	97.0	95.2	95.8	95.2	95.3	95.2	93.0	87.0
合計	100.0	98.2	101.0	99.1	98.9	99.3	98.7	94.7

表10. ホスチアゼートの自然水中における光分解半減期 (日)

	光照射区		暗黒区	
	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C
野洲川水	14	9	>30	—
琵琶湖水	19	23	29	—
蒸留水	195	117	255	—

—実施せず

9.4.4 土壌表面における光分解試験 (資料 No. M-4.4)

試験機関

報告書作成年 1990 年

供試標識化合物：¹⁴C-標識ホスチアゼート

化学名；(RS)-S-sec-butyl O-ethyl 2-oxo-1,3-thiazolidin-3-ylphosphonothioate

構造式；

供試土壌： 水戸土壌 (火山灰、埴壤土、pH 5.8、有機炭素含量 6.92%)、
安城土壌 (鈹質、軽埴土、pH 5.9、有機炭素含量 0.94%)

試験方法：

薬剤処理量；4 kg a.i./ha

太陽光照射；各土壌の風乾土を用いて土壌薄層プレートを調製し (厚さ 1 mm)、¹⁴C標識化合物のメタノール溶液を滴下した。太陽光の最高照度は晴天日で約 1.2×10^5 lux、曇天日で約 7×10^4 luxであった。このプレートを昼間30℃、夜間25℃に保ったRI温室に静置して自然太陽光に曝露した。一部のプレートはアルミホイルで覆ったのち、温室内の暗所に置き対照用の暗黒区とした。なお、照射期間は30日とした。

放射能分析；

試験結果：

親化合物の分解；ホスチアゼートは両土壌の太陽光照射区、暗黒区とも分解した。水戸土壌における太陽光下および暗黒下での半減期はそれぞれ3.5日及び10.5日で、安城土壌における太陽光下および暗黒下での半減期はそれぞれ14日及び>30日であった。このように分解速度は太陽光照射の有無、土壌により異なった。すなわち、同一土壌の場合は、太陽光照射区の方が暗黒区に比べて分解が速く、土壌の種類との関係では、水戸土壌の方が安城土壌に比べて分解が速かった。

処理放射能の消失；処理放射能の系外への消失はいずれの試験区でも認められたが (処理放射能の15~65%)、太陽光照射の有無、土壌の種類によって大きく異なった。すなわち、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

水戸土壌では太陽光照射の有無にかかわらず処理放射能の60%程度が最終的に系外へ消失したが、安城土壌の太陽光照射区では標識位置による違いが見られ、¹⁴C ホスチアゼートで60%、¹⁴C ホスチアゼートで40%がそれぞれ消失した。一方、暗黒区では両¹⁴C標識化合物ともその消失量は20%内外であった。

土壌結合放射能；土壌結合放射能の生成量も太陽光照射の有無、土壌の種類によって違いが見られ、水戸土壌では多かったが（太陽光照射区処理放射能の15%、暗黒区10%）、安城土壌（同5%、3%）は少なかった。しかし、標識位置による差はほとんど認められなかった。

表1. 水戸土壌表面における光分解：太陽光下、¹⁴C ホスチアゼート処理

	処理量に対する割合 (%)						
	0日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
抽出放射能	99.6	80.6	65.3	58.0	41.5	31.9	20.8
ホスチアゼート(A)	99.6	68.6	45.3	29.3	8.1	5.9	6.4
合計	101.9	86.5	76.2	68.1	53.1	40.9	34.5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表2. 水戸土壌表面における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理（原報告書TableIVより）
処理量に対する割合（%）

	0日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
抽出放射能	98.5	94.5	89.9	74.8	62.0	48.2	34.3
ホスチアゼート(A)	97.9	91.3	82.7	70.2	42.2	26.5	12.1
合計	100.7	98.4	94.3	81.2	68.7	55.8	42.2

表3. 水戸土壌表面における光分解：太陽光下、¹⁴C ホスチアゼート処理
処理量に対する割合（%）

	0日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
抽出放射能	98.3	66.5	60.6	55.2	38.0	30.6	28.9
ホスチアゼート(A)	97.9	59.3	43.4	32.0	10.5	6.2	4.9
合計	101.0	74.9	70.1	70.7	54.0	45.7	43.0

表4. 水戸土壌表面における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理
処理量に対する割合（%）

	0日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
抽出放射能	99.8	90.8	80.8	75.9	57.7	42.2	33.2
ホスチアゼート(A)	98.8	88.9	77.1	66.2	34.2	17.3	9.0
合計	100.2	94.4	89.7	84.9	67.1	53.2	43.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表5. 安城土壌表面における光分解：太陽光下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合(%)

	0日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
抽出放射能	97.5	93.3	86.2	81.3	55.6	37.9	32.4
ホスチアゼート(A)	97.2	92.5	82.1	76.1	48.0	34.7	29.6
合計	99.2	96.3	89.2	86.6	61.5	42.4	37.0

表6. 安城土壌表面における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合(%)

	0日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
抽出放射能	98.0	92.8	90.7	91.6	83.3	79.6	73.3
ホスチアゼート(A)	97.8	91.1	89.5	89.3	79.7	72.3	64.1
合計	99.4	96.2	93.0	94.1	85.3	82.2	75.6

表7. 安城土壌表面における光分解：太陽光下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合(%)

	0日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
抽出放射能	96.8	97.5	91.3	79.8	77.1	70.4	54.8
ホスチアゼート(A)	96.2	93.0	79.3	70.1	49.6	38.2	23.8
合計	98.2	100.8	96.1	85.4	83.0	77.2	61.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表8. 安城土壌表面における光分解：暗黒下、¹⁴C ホスチアゼート処理

処理量に対する割合(%)

	0日	2日	4日	7日	14日	21日	30日
抽出放射能	102	98.0	97.3	96.1	93.2	81.3	79.6
ホスチアゼート(A)	101	94.3	88.9	91.5	86.9	70.9	62.3
合計	103.9	101.2	101.8	99.9	96.2	85.8	84.3

表9. 土壌表面における光分解半減期

(日)

	水戸土壌	安城土壌
太陽光照射区	3.5	14
暗黒区	10.5	>30

両¹⁴C標識化合物による試験の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝分解のとりまとめ

ホスチアゼートの哺乳動物、植物及び土壌中等における代謝分解を以下に要約した。

動物代謝

ラット；

ラットに投与されたホスチアゼートは

代謝物に代謝された（資料No. M-1.1, M-1.2, M-1.9, M-1.10）。血漿中ではホスチアゼート(A)は検出されず

胆汁中ではホスチアゼート(A) (2.4%)、

が確認された（資料No. M-1.1）。体外への排泄は1日以内にほぼ終了し、7日後までにほとんどの放射能が尿、糞、呼気中に排泄された（資料No. M-1.1, M-1.5, M-1.6）。血液中濃度は15分～1時間後に最高濃度を示し、24～36時間後にはその9～26%に減少したが、標識体を投与した場合および標識体の高用量群では最高濃度到達時間は多少遅延し、また24～36時間後の濃度も26～42%までの減少であった（資料No. M-1.1, M-1.3, M-1.4）。組織内分布は投与後6時間で消化管、肝臓、腎臓で血漿より高い濃度が認められたが、その後いずれの組織とも減少し、168時間後には全組織とも0.11 ppm以下となった（資料No. M-1.1）。

植物代謝

トマト（ ）；

（土耕栽培、成熟植物）¹⁴C-ホスチアゼートを土壌の表層に処理し、8～10葉期のトマトを移植して、収穫期まで栽培した。放射能の土壌からトマトへの移行が認められたが、その量はラベルにより異なり、¹⁴C ホスチアゼート処理試料で多かった。多くは茎葉部へ移行しており、結実期で最も高濃度で残留した(10.02～14.74 ppm)。成熟果実中の放射能は収穫初期の0.31～0.47 ppmから収穫期では0.12～0.18 ppmへ減少しており、経過日数を経るに従って急激に減少していることが確認された。

トマト（ ）；

土壌中に処理した放射能はトマト果実中に取り込まれ、2.87 kg a.i./ha処理の完熟果実中の残留は処理10週後で0.126～0.152 ppm、11週後で0.071～0.086 ppmであった。

一方、茎葉中の総残留放射能は、最終収穫時で3.6～6.7 ppm (2.87 kg a.i./ha処理)及び12.4～12.8 ppm (8.23 kg a.i./ha処理)と、果実より非常に高く、茎葉から果実への薬剤の移行は比較的少ないことが示唆された。

ばれいしょ ();

ホスチアゼートを2 kg ai/ha (推奨処理量)で土壌処理した場合、ばれいしょの総残留放射能は、葉及び葉柄組織で0.124～0.348 ppm、塊茎で0.059～0.089 ppmであった。ホスチアゼート(A)の濃度は葉及び葉柄組織で0.01 ppm、塊茎中で0.01 ppm未満であった。

もも ();

もも果実中における残留放射能は、成熟期で0.156 ppm～0.703 ppmであり、葉中における残留放射能は成熟期収穫試料で5.59～8.79 ppmであった。ホスチアゼート(A)の残留は、成熟期果実中で2.0～4.2% (0.006～0.014 ppm)、葉中で3.3～3.4% (0.194～0.291 ppm)であった。

レタス ();

レタスにおける総残留放射能はPHI 14日試料で1.099～1.724 mg/kg、PHI 30日試料で0.195～0.378 mg/kgであった。残留放射能の大部分は抽出可能であり、抽出液中の放射能はPHI 30日試料で80.6～86.7%TRR (0.169～0.292 mg/kg)、PHI 14日試料で82.7～84.2%TRR (0.925～1.150 mg/kg)であった。抽出残渣をさらに加水分解による追加抽出において、単独で10%TRRを超える画分はなかった。ホスチアゼート(A)は代謝され、PHI 30日試料で26.5～37.9%TRR (0.074～0.094 mg/kg)、PHI 14日試料で26.6～42.3%TRR (0.403～0.476 mg/kg)の残留であった。

土壌分解

ホスチアゼート(A)は畑および湛水状態の土壌中で半減期20～26日で分解し、¹⁴C ホスチアゼ

ートでは77%、¹⁴C ホスチアゼートでは36～38%が 分解された。

ホスチアゼート(A)は滅菌条件下でも半減期96日で分解し、非生物的にも分解することが確認された。¹⁴C-ホスチアゼートの土壌中での溶脱では、いずれの土壌でも放射能の溶出が認められたが、溶出液中へのホスチアゼート(A)そのものの溶出は、unagedの1土壌(42～44%)を除き、8%以下に留まった。

加水分解

ホスチアゼート(A)の緩衝液中における加水分解速度は、pHに強く依存した。pH 5、7及び9における半減期は、それぞれ177日、104日及び3.2日であった。

いずれのpHにおいてもホスチアゼートは擬一次反応に従って分解した。

光分解

滅菌水中におけるホスチアゼート(A)の分解は太陽光照射でやや促進されたが、主に加水分解を経て進行し、その半減期は80.3～96.0日であった。また、自然水中では、ホスチアゼート(A)の光分解は促進され、その半減期は9～23日であったが、微生物による分解も受けた

一方、土壌表面での分解は急速で、半減期3.5～14日で分解したが、暗黒下での分解も認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝物及び変化生成物の分布例 (3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

動植物体内及び土壌中におけるホスチアゼートの代謝分解経路図

ホスチアゼートの開発年表