

2. 原体中混在物及び代謝物

①急性経口毒性試験

(1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 B1)

試験機関:

[GLP 非対応試験]

報告書作成年: 1984 年

検体:

検体の純度:

供試動物: Slc:SD 系ラット、6 週齢、1 群雄 4~10 匹、雌 5~10 匹

体重;雄 140~179g、雌 107~138g

観察期間: 14 日間観察 (試験期間;1983 年 11 月 29 日~1984 年 6 月 6 日)

投与方法: 検体に少量の Tween 80 を加え、蒸留水で懸濁して投与容量を 1 あるいは 2mL/100g(体重)となるように調製した。投与前 1 夜絶食させたラットに試験液を胃ゾンデにより強制経口投与し、投与後 3 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 1、2、3、7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果: 各代謝物について以下に示す。

1)

試験方法	経 口
1 群当たりの供試動物数	雄: 10 雌: 10
投 与 量 (mg/kg)	雄: 808, 1050, 1365, 1775, 2308, 3000 雌: 781, 1058, 1423, 1920, 2595, 3500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: 2321 (1938 - 2917) 雌: 1079 (883 - 1327)
死亡開始時間及び 終了時間	投与後 2 日に開始 投与後 5 日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後 20 分から発現 投与後 5 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: <808 雌: <781
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 1050 雌: <781

雌雄に投与後 20 分から 4 日の間に自発運動低下、反応性低下、脱力、腹臥位、歩行失調、正向反射低下、呼吸緩徐、体温低下、尿失禁が観察された。また、雌のみに流涙が観察された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－急毒>

2)

試験方法	経 口
1群当たりの供試動物数	雄:10 雌:10
投与量 (mg/kg)	雄:269, 350, 455, 592, 769, 1000 雌:269, 350, 455, 592, 769, 1000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:494(446－547) 雌:341(302－381)
死亡開始時間及び 終了時間	投与後2日に開始 投与後5日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後20分から発現 投与後5日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<269 雌:<269
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:350 雌:<269

雌雄ともに投与後20分から4日の間に自発運動低下、反応性低下、脱力、腹臥位、歩行失調、正向反射低下、呼吸緩徐、体温低下、尿失禁が観察された。また、雄のみに流涙が観察された。

3)

試験方法	経 口
1群当たりの供試動物数	雄:4 雌:5
投与量 (mg/kg)	雄:5000 雌:5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>5000 雌:約5000
死亡開始時間及び 終了時間	投与後3時間に開始 投与後4日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後20分から発現 投与後4日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<5000 雌:<5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<5000 雌:<5000

雌雄ともに投与後20分から3日の間に自発運動低下、反応性低下、脱力、腹臥位、歩行失調、正向反射低下、呼吸緩徐、流涙が観察された。また、雄のみに体温低下と閉眼が、雌のみに尿失禁が観察された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－急毒>

4)

試験方法	経 口
1 群当たりの供試動物数	雄:5 雌:5
投 与 量 (mg/kg)	雄:5000 雌:5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>5000 雌:>5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	異常所見は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:5000 雌:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:5000 雌:5000

雌雄ともに中毒症状は認められなかった。

5)

試験方法	経 口
1 群当たりの供試動物数	雄:4 雌:5
投 与 量 (mg/kg)	雄:5000 雌:5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>5000 雌:>5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	投与後 30 分から発現 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<5000 雌:<5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:5000 雌:5000

雄では投与後 30 分から 3 時間の間に自発運動低下、反応性低下、脱力、腹臥位、歩行失調が観察された。雌では投与 3 時間後に自発運動の低下及び反応性低下が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－急毒>

6)

試験方法	経 口
1 群当たりの供試動物数	雄:5
投 与 量 (mg/kg)	雄:5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>5000
死亡開始時間及び 終了時間	投与後 3 日に開始 投与後 4 日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後 20 分から発現 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<5000

雄で投与後 20 分から 3 日の間に自発運動低下、反応性低下、脱力、腹臥位、正向反射低下、歩行失調、呼吸緩徐、下痢、尿失禁が観察された。雄 1 例が死亡した。

7)

試験方法	経 口
1 群当たりの供試動物数	雄:5 雌:5
投 与 量 (mg/kg)	雄:5000 雌:5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: >5000 雌:約 5000
死亡開始時間及び 終了時間	投与後 2 日に開始 投与後 3 日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後 30 分から発現 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<5000 雌:<5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌:<5000

雄では投与後 30 分から 3 日の間に自発運動低下、反応性低下、腹臥位、脱力、歩行失調、呼吸緩徐、尿失禁が観察された。雌では投与 30 分から 3 日までの間に自発運動低下、反応性低下、腹臥位、脱力、呼吸緩徐、流涙、尿失禁、体温低下が観察された。雌 2 例が死亡した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－急毒>

8)

試験方法	経 口
1 群当たりの供試動物数	雄:5 雌:5
投 与 量 (mg/kg)	雄:5000 雌:5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>5000 雌:>5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	投与後 3 時間から発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<5000 雌:<5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:5000 雌:5000

雄で投与後 3 時間から 1 日の間に自発運動低下及び反応性低下が 1 例にみられた。
雌では投与 3 時間から 2 日までの間に自発運動低下、反応性低下、脱力、歩行失調、
尿失禁が全例に観察された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－変異原>

2. 代謝物の変異原性試験

⑭復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 B2)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体:

検体の純度:

試験期間: 7カ月間(1983年12月1日～1984年6月25日)

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA 100, TA 98, TA 1535, TA 1537, TA 1538)及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下で、Ames らの原法と Yahagi らの変法及び労働安全衛生法基準を応用して復帰突然変異試験を実施した。検体は DMSO に溶解、あるいは難溶の場合は超音波発生装置で均一な懸濁液として使用し、通常 10000 μ g/プレート以上を最高濃度として 8 濃度以上を設定した。試験は 1 群につき 2 プレートを使用した。

陽性対照物質として以下の化合物を用いた。

- ① 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2); 純度 98.0%
- ② 9-アミノアクリジン (9AA); 95%以上
- ③ N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG); 純度 92%
- ④ 3,4-ジアミノニトロベンゼン (4NOPD); 純度 98.3%
- ⑤ 2-アミノアントラセン (2AA); 純度 95.6%
- ⑥ ベンゾ(α)ピレン (B(α)P); 純度 99.0%

用量設定根拠;

結果: 各代謝物について以下に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

1)

結果: 検体の高濃度群で菌株に対する生育阻止作用がみられ、検体の結晶の析出が観察された。しかし、溶媒対照群に比較して顕著な復帰コロニー数の増加は、いずれの濃度においても認められなかった。一方、陽性対照群ではいずれの試験方法においても復帰コロニー数の顕著な増加が認められ、本試験は正確に実施されたと考えられる。試験結果を次表に示す。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix 有無	復帰突然変異コロニー数/プレート [#]						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
対照(DMSO)	110000	-	138	24	17	29	10	14	
代謝物	1	-							
	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
陽性対照	AF-2	0.01	-	621		216			
	ENNG	5	-		1270				
	AF-2	0.02	-			223			
	9AA	10	-				114		
	4NOPD	5	-					1280	
対照(DMSO)	110000	+	138	14	30	40	14	32	
代謝物	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
陽性対照	B(α)P	5	+	455			120	53	91
	2AA	2	+		83				
	2AA	80	+			310			

#: コロニー数は2プレートの平均値

*: 結晶析出、+: 生育阻害

以上の結果から、代謝物は本試験の条件下において、変異原性誘発はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

2)

結果: 検体の高濃度群で菌株に対する生育阻止作用がみられ、検体の結晶の析出が観察された。しかし、溶媒対照群に比較して顕著な復帰コロニー数の増加は、いずれの濃度においても認められなかった。一方、陽性対照群ではいずれの試験方法においても復帰コロニー数の顕著な増加が認められ、本試験は正確に実施されたと考えられる。試験結果を次表に示す。

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mix 有無	復帰突然変異コロニー数/プレート [#]						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	TA1538	
対照(DMSO)	110000	-	152	12	22	24	8	11	
代謝物	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
陽性対照	AF-2	0.01	-	514		181			
	ENNG	5	-		996				
	AF-2	0.02	-			155			
	9AA	10	-				75		
	4NOPD	5	-					1471	
対照(DMSO)	110000	+	166	11	17	35	14	28	
代謝物	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
陽性対照	B(α)P	5	+	556			123	83	76
	2AA	2	+		47				
	2AA	80	+			315			

#: コロニー数は2プレートの平均値

*: 結晶析出、+: 生育阻害

以上の結果から、代謝物 は本試験の条件下において、変異原性誘発はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

3)

結果: 検体の高濃度群で菌株に対する生育阻止作用がみられ、検体の結晶の析出が観察された。しかし、溶媒対照群に比較して顕著な復帰コロニー数の増加は、いずれの濃度においても認められなかった。一方、陽性対照群ではいずれの試験方法においても復帰コロニー数の顕著な増加が認められ、本試験は正確に実施されたと考えられる。試験結果を次表に示す。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix 有無	復帰突然変異コロニー数/プレート [#]						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	TA1538	
対照(DMSO)	110000	-	138	24	17	29	10	14	
代謝物	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
陽性対照	AF-2	0.01	-	621		216			
	ENNG	5	-		1270				
	AF-2	0.02	-			223			
	9AA	10	-				114		
	4NOPD	5	-					1280	
対照(DMSO)	110000	+	137	9	12	40	14	28	
代謝物	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
陽性対照	B(α)P	5	+	455			120	53	95
	2AA	2	+		44				
	2AA	80	+			197			

#: コロニー数は2プレートの平均値

*: 結晶析出、+: 生育阻害

以上の結果から、代謝物は本試験の条件下において、変異原性誘発はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

4)

結果: 検体の高濃度群で菌株に対する生育阻止作用がみられ、検体の結晶の析出が観察された。しかし、溶媒対照群に比較して顕著な復帰コロニー数の増加は、いずれの濃度においても認められなかった。一方、陽性対照群ではいずれの試験方法においても復帰コロニー数の顕著な増加が認められ、本試験は正確に実施されたと考えられる。試験結果を次表に示す。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix 有無	復帰突然変異コロニー数/プレート [#]						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	TA1538	
対照(DMSO)	110000	-	101	11	13	19	8	8	
代謝物	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
陽性対照	AF-2	0.01	-	441		134			
	ENNG	5	-		1328				
	AF-2	0.02	-			138			
	9AA	10	-				88		
	4NOPD	5	-					1337	
対照(DMSO)	110000	+	120	11	17	40	14	34	
代謝物	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
陽性対照	B(α)P	5	+	362			112	69	102
	2AA	2	+		40				
	2AA	80	+			136			

#: コロニー数は 2 プレートの平均値

*: 結晶析出、+: 生育阻害

以上の結果から、代謝物は本試験の条件下において、変異原性誘発はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－変異原>

5)

結果： 検体の高濃度群で菌株に対する生育阻止作用がみられ、検体の結晶の析出が観察された。しかし、溶媒対照群に比較して顕著な復帰コロニー数の増加は、いずれの濃度においても認められなかった。一方、陽性対照群ではいずれの試験方法においても復帰コロニー数の顕著な増加が認められ、本試験は正確に実施されたと考えられる。試験結果を次表に示す。

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mix 有無	復帰突然変異コロニー数/プレート [#]						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	TA1538	
対照(DMSO)	110000	—	109	13	15	18	7	10	
代謝物	5	—							
	10	—							
	50	—							
	100	—							
	500	—							
	1000	—							
	5000	—							
	10000	—							
陽性対照	AF-2	0.01	—	534		127			
	ENNG	5	—		911				
	AF-2	0.02	—			160			
	9AA	10	—				57		
	4NOPD	5	—					1525	
対照(DMSO)	110000	+	137	9	12	40	14	28	
代謝物	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
陽性対照	B(α)P	5	+	455			120	53	95
	2AA	2	+		44				
	2AA	80	+			197			

#:コロニー数は2プレートの平均値

*:結晶析出、+:生育阻害

以上の結果から、代謝物は本試験の条件下において、変異原性誘発はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

6)

結果: 検体の高濃度群で菌株に対する生育阻止作用がみられ、検体の結晶の析出が観察された。しかし、溶媒対照群に比較して顕著な復帰コロニー数の増加は、いずれの濃度においても認められなかった。一方、陽性対照群ではいずれの試験方法においても復帰コロニー数の顕著な増加が認められ、本試験は正確に実施されたと考えられる。試験結果を次表に示す。

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mix 有無	復帰突然変異コロニー数/プレート [#]						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	TA1538	
対照(DMSO)	110000	-	109	13	15	18	7	10	
代謝物	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
陽性対照	AF-2	0.01	-	534		127			
	ENNG	5	-		911				
	AF-2	0.02	-			160			
	9AA	10	-				57		
	4NOPD	5	-					1525	
対照(DMSO)	110000	+	139	9	12	49	14	28	
代謝物	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
陽性対照	B(α)P	5	+	407			178	43	95
	2AA	2	+		44				
	2AA	80	+			197			

#: コロニー数は2プレートの平均値

*: 結晶析出、+: 生育阻害

以上の結果から、代謝物 は本試験の条件下において、変異原性誘発はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－変異原>

7)

結果： 検体の高濃度群で菌株に対する生育阻止作用がみられ、検体の結晶の析出が観察された。しかし、溶媒対照群に比較して顕著な復帰コロニー数の増加は、いずれの濃度においても認められなかった。一方、陽性対照群ではいずれの試験方法においても復帰コロニー数の顕著な増加が認められ、本試験は正確に実施されたと考えられる。試験結果を次表に示す。

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mix 有無	復帰突然変異コロニー数/プレート [#]						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	TA1538	
対照(DMSO)	110000	—	83	16	13	30	7	7	
代謝物	5	—							
	10	—							
	50	—							
	100	—							
	500	—							
	1000	—							
	5000	—							
	10000	—							
陽性対照	AF-2	0.01	—	309		173			
	ENNG	5	—		1370				
	AF-2	0.02	—			152			
	9AA	10	—				74		
	4NOPD	5	—					835	
対照(DMSO)	110000	+	139	9	12	49	14	28	
代謝物	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
陽性対照	B(α)P	5	+	407			178	43	95
	2AA	2	+		44				
	2AA	80	+			197			

#: コロニー数は2プレートの平均値

*: 結晶析出、+: 生育阻害

以上の結果から、代謝物 は本試験の条件下において、変異原性誘発はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

8)

試験結果: 検体の高濃度群で菌株に対する生育阻止作用がみられ、検体の結晶の析出が観察された。しかし、溶媒対照群に比較して顕著な復帰コロニー数の増加は、いずれの濃度においても認められなかった。一方、陽性対照群ではいずれの試験方法においても復帰コロニー数の顕著な増加が認められ、本試験は正確に実施されたと考えられる。試験結果を次表に示す。

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mix 有無	復帰突然変異コロニー数/プレート [#]						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	TA1538	
対照(DMSO)	110000	-	101	11	13	19	8	8	
代謝物	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
陽性対照	AF-2	0.01	-	441		134			
	ENNG	5	-		1328				
	AF-2	0.02	-			138			
	9AA	10	-				88		
	4NOPD	5	-					1337	
対照(DMSO)	110000	+	120	11	17	40	14	34	
代謝物	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
陽性対照	B(α)P	5	+	362			112	69	102
	2AA	2	+		40				
	2AA	80	+			136			

#: コロニー数は2プレートの平均値

*: 結晶析出、+: 生育阻害

以上の結果から、代謝物は本試験の条件下において、変異原性誘発はないと考えられる。

3. 製剤を用いた試験成績

①急性経口毒性

(1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C1)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体の純度: ヘキシチアゾクス 10%水和剤

組成: ヘキシチアゾクス原体 10.6%

 鉍物質微粉 82.4%

 界面活性剤等 7.0%

供試動物: Slc:SD 系ラット、6 週齢、1 群雌雄各 10 匹、体重;雄 154±5g、雌 118±3g

観察期間: 14 日間(1984 年 5 月 8 日~1984 年 5 月 22 日)

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 夜及び投与後 3 時間絶食させた。投与容量を 1mL/100g(体重)とした。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 1、2、3、7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄: 2500、5000 雌: 2500、5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄: > 5000 雌: > 5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	異常所見は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000

中毒症状はいずれの投与群雌雄にも認められなかった。

剖検所見では、雌雄ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、ヘキシチアゾクス 10%水和剤のラットに対する急性経口毒性 LD₅₀ は雌雄とも 5000mg/kg 以上であると判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ニッソラン水和剤:毒性〉

(2) マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: ヘキシチアゾクス 10%水和剤

組成: ヘキシチアゾクス原体 10.6%

 鉍物質微粉 82.4%

 界面活性剤等 7.0%

供試動物: Cj:ICR 系マウス、6 週齢、1 群雌雄各 10 匹、

 体重;雄 25.9±1.5g、雌 19.7±0.8g

観察期間: 14 日間(1985 年 12 月 10 日~1985 年 12 月 25 日)

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 夜及び投与後 3 時間絶食させた。投与容量を 0.1mL/10g(体重)とした。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 1、2、3、7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄: >5000 雌: >5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	異常所見は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000

中毒症状は投与群雌雄に死亡及び認められなかった。

剖検所見では、雌雄ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、ヘキシチアゾクス 10%水和剤のラットに対する急性経口毒性 LD₅₀ は雌雄とも 5000mg/kg 以上であると判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ニソラン水和剤:毒性〉

②急性経皮毒性

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 C3)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

検体の純度: ヘキシチアゾクス 10%水和剤

組成: ヘキシチアゾクス原体 10.6%
 鉍物質微粉 82.4%
 界面活性剤等 7.0%

供試動物: Slc:SD 系ラット、雄 8 週齢、雌 10 週齢、1 群雌雄各 10 匹
 体重;雄 261±8g、雌 215±10g

観察期間: 14 日間(1984 年 4 月 18 日~1984 年 5 月 2 日)

投与方法: 投与前日に背部被毛を刈毛して、検体を蒸留水で湿潤させ、体表の約 10% に塗布、上部からガーゼで覆い検体のもれや蒸発を防ぐためにアルミホイルでカバーして、その上から粘着性テープで固定した。暴露 24 時間後に被覆を除き残留する検体をガーゼで良く拭き取った。飼料及び飲水は自由摂取させた。なお、対照群には検体を処理せず、同様の処置を行った。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 1、2、3、7 及び 14 日に測定し、摂餌量は投与後 1、2、3、7 及び 14 日時に群毎に測定した。試験終了時の全動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄:0、5000 雌:0、5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>5000 雌:>5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	異常所見は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:5000 雌:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:5000 雌:5000

中毒症状はいずれの投与群雌雄にも認められなかった。体重及び摂餌量は投与 1 日後に低下したが、投与群及び対照群の間に差はみられなかった。剖検所見では、雌雄ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、ヘキシチアゾクス 10%水和剤の経皮毒性は雌雄とも 5000mg/kg 以上であると判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ニッソラン水和剤:毒性〉

③急性吸入毒性

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No.毒 C4)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

検体の純度: ヘキシチアゾクス 10%水和剤

組成: ヘキシチアゾクス原体 10.6%

鉍物質微粉 82.4%

界面活性剤等 7.0%

供試動物: Slc:SD 系ラット、雌雄 6 週齢、1 群雌雄各 10 匹

体重;雄 165±5g、雌 133±4g

観察期間: 14 日間 (1984 年 5 月 22 日～1984 年 6 月 5 日)

投与方法: 検体粉末を粉塵発生装置により噴出させたダストは、フィルターで浄化した空気と混合して上方から暴露室内に噴出させ、4 時間全身暴露させた。暴露濃度はダスト発生器の供給しうる最高濃度とした。なお、暴露中は絶水、絶食とした。ダスト濃度及び粒径は 1 時間に 1～2 回の頻度で暴露室側面のサンプリング孔から 28 L の暴露空気をアンダーセン・サンプラーで採集して粒子径別に秤量して実際濃度を測定した。設定(名目)濃度は使用した検体重量及び総通気量から求めた。対照群には検体を含まない清浄空気のみを暴露させた。

暴露条件:

設定(名目)濃度(mg/L)	9.4
実際濃度(mg/L)	2.1 ± 0.3 (1.8～2.5)
粒子径分布(%)	4 時間暴露中 7 回サンプリング
< 0.43 (μm) :	0 ~ 2.0 (%)
0.43 ≤ ~ < 0.65 :	0 ~ 2.9
0.65 ≤ ~ < 1.1 :	3.0 ~ 5.7
1.1 ≤ ~ < 2.1 :	10.9 ~ 13.6
2.1 ≤ ~ < 3.3 :	17.2 ~ 22.4
3.3 ≤ ~ < 4.7 :	20.0 ~ 25.0
4.7 ≤ ~ < 7.0 :	16.9 ~ 22.4
7.0 ≤ ~ < 11 :	7.8 ~ 11.9
11 ≤ :	4.1 ~ 10.9
空気力学的中位径(μm)	3.9 ± 0.2
吸入可能な粒子(< 10 μm)の割合(%)	90.5 ± 2.1
チャンバー容積(L)	590 L
チャンバー内通気量(L/分)	(対照群:130)、検体暴露群:125
暴露条件	ダスト 4 時間 全身暴露

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は暴露直前、暴露後 1、2、3、7 及び 14 日に個別別体重を測定した。試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ニッソラン水和剤: 毒性〉

結果:

試験方法	吸入
暴露濃度(実際濃度) (mg/L)	雄: 2.1 雌: 2.1
LD50(mg/L) (95%信頼限界)	雄: > 2.1 雌: > 2.1
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	暴露終了直後に発現 暴露後 3 時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	雄: < 2.1 雌: < 2.1
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/)	雄: 2.1 雌: 2.1

一般症状としては暴露直後から暴露群雌雄全例に鼻汁、少数例に自発運動の低下及び反応性の低下が観察されたが、暴露 3 時間後に回復した。なお、対照群には何ら所見は認められなかった。

検体暴露群雌において暴露後 1 日に体重増加抑制がみられたが、2 日後に回復した。雄では体重変化はみられなかった。

試験終了時における剖検では各臓器・組織に肉眼的異常所見は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下におけるヘキシチアゾクス 10%水和剤の 4 時間暴露による LC₅₀ 値は 2.1mg/L 以上と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ニソラン水和剤:毒性〉

④皮膚刺激性

(1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 C5)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体の純度: ヘキシチアゾクス 10%水和剤

組成: ヘキシチアゾクス原体 10.6%

鋳物質微粉 82.4%

界面活性剤等 7.0%

供試動物: ニュージーランド白色種ウサギ、約 4 カ月齢、1 群雄各 6 匹、

体重; 雄 2.89 ± 0.20 kg

観察期間: 72 時間(1984 年 3 月 13 日 ~ 1984 年 3 月 16 日)

投与方法: 検体 0.5 g を少量の水で湿らせて 3 × 3 cm のガーゼに塗布し、それを処理前日電気バリカンで刈毛した背部皮膚に貼付して、上部から粘着テープで固定、4 時間暴露させた。暴露 4 時間後にガーゼパッチを除き、皮膚に残留した検体を拭き去った。暴露時間中は動物にビニール製のネックレスを装着させ、飼料及び飲水は自由摂取させた。

観察項目: 暴露終了直後、終了後 30、60 分、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を Draize らの方法に従って採点した。

結果: 観察した皮膚の刺激性変化の採点は次頁の表に示す。

動物番号	項目	最高 評価点	暴露後時間					
			0	0.5	1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0

適用部位に何ら刺激性所見は認められなかった。

以上の結果から、ヘキシチアゾクス 10%水和剤はウサギの皮膚に対して一次刺激性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ニッソラン水和剤: 毒性〉

⑤眼刺激性

(1) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 C6)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体の純度: ヘキシチアゾクス 10%水和剤

組成: ヘキシチアゾクス原体 10.6%

鉍物質微粉 82.4%

界面活性剤等 7.0%

供試動物: ニュージーランド白色種ウサギ、約 5 カ月齢、1 群雄各 6 匹

体重; 雄 2.78 ± 0.14 kg

観察期間: 72 時間(1984 年 3 月 13 日～1984 年 3 月 16 日)

投与方法: 検体 0.1g をそのまま左眼の結膜囊内に適用し、直ちに上下の眼瞼を合わせて検体の漏出を防いだ。処理後洗眼は行わなかった。なお、右眼は無処理対照とした。

観察項目: 適用後 1、24、48 及び 72 時間時に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize らの方法に従って採点した。

結果: 結膜に軽度の刺激性反応が観察されたが、処理後 3 日には回復した。個別別の評点を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ニソラン水和剤:毒性〉

項目		最高 評価点	暴露後時間				
動物番号	部位		1	24	48	72	
1	角膜	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
2	角膜	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	1	0
		浮腫	4	1	1	0	0
3	角膜	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	2	0	0	0
4	角膜	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
5	角膜	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	1	0
		浮腫	4	2	2	0	0
6	角膜	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
合計		264	32	12	4	0	
平均		44	5	2	1	0	

Draize 法による評価点(最高 44 点)

評点の計算方法: (角膜混濁程度)×5 + 虹彩×5 + (結膜発赤 + 結膜浮腫)×2

以上の結果からヘキシチアゾクス 10%水和剤はウサギの眼粘膜に対して弱い刺激性を示すと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ニソラン水和剤: 毒性〉

(2) ウサギを用いた眼刺激性試験(2000倍希釈液)

(資料 No. 毒 C7)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

検体の純度: ヘキシチアゾクス 10%水和剤

組成: ヘキシチアゾクス原体 10.6%

鉍物質微粉 82.4%

界面活性剤等 7.0%

供試動物: ニュージーランド白色種ウサギ、4~5カ月齢、1群雄各6匹

体重;雄 3.21 ± 0.68 kg

観察期間: 72時間(1984年6月4日~1984年6月7日)

投与方法: 検体を生理食塩水中に懸濁し、2000倍希釈液(0.05%液)として、その0.1mLを左眼の結膜嚢内に滴下し、直ちに上下の眼瞼を合わせて検体の漏出を防いだ。処理後洗眼は行わなかった。なお、右眼は無処理対照とした。

観察項目: 適用後1、24、48及び72時間時に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draizeらの方法に従って採点した。

結果: 全例に刺激性変化は観察されなかった。

以上の結果からヘキシチアゾクス10%水和剤の1000倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して全く刺激性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ニッソラン水和剤：毒性〉

⑥皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C8)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：10% (ロット番号 F-4024-1)

組成： ヘキンチアゾクス原体 10.6%
 鉍物質微粉 82.4%
 界面活性剤等 7.0%

陽性対照化合物；2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)

供試動物： ハートレー系モルモット、1 群雌各 10 匹、体重；雌 350.5±33.6g

観察期間： 24 日間 (1984 年 4 月 4 日～1984 年 4 月 28 日)

試験手順： **Maximization** 法により以下の手順で実施した。

感作；

1) 皮内注射による感作：毛刈りした背部皮膚 3 部位に次の試験液を皮内注射した。

(1) 0.05mL の Freund Complete Adjuvant (FCA)

(2) 0.05mL の検体あるいは陽性対照物質(DNCB)

(3) 0.05mL の検体あるいは DNCB と FCA との混合乳液

なお、各試験液の調製方法を以下に示す。

(1) FCA に等量の蒸留水を加えて混合、乳化させた乳液

(2) 検体を蒸留水に懸濁して、0.1%(w/v)液を調製した。また、DNCB はオリーブ油に溶解して 0.1%(w/v)溶液とした。

(3) 検体を蒸留水に懸濁し、等量の FCA を加えて乳化して 0.1%(w/v)液とした。また DNCB を FCA に溶解させ、等量の蒸留水を加え、乳化して 0.1%(w/v)液とした。

2) 皮膚貼付による感作：皮内注射感作の 1 週間後に以下の剤を調製して、2×4cm の濾紙に塗り、毛刈りした背部皮膚(皮内注射の同部位)に 48 時間閉塞貼付した。なお、貼付 24 時間前には白色ワセリン中 10%ラウリル硫酸ナトリウムを塗布した。

(1) 検体をワセリンに混合した 50%(w/w)剤。

(2) DNCB をワセリンに混合した 1%(w/w)剤。

誘発；

閉塞貼付感作後 13 日目に各動物の腹側部約 5×5cm を毛刈りして、ワセリンに 50%(w/w)混合した検体あるいは 1%(w/w)混合した DNCB を 2×2cm の濾紙パッチに塗り拡げて 24 時間閉塞貼付した。

観察項目： 誘発パッチを除去したのち 24 時間、48 時間及び 72 時間目に以下の基準で皮膚反応を観察、評価した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ニッソラン水和剤: 毒性〉

スコア	判定基準
0	反応なし
1	軽度または散在性の紅斑
2	中等度、び慢性の紅斑
3	強い紅斑に浮腫

結果: 各観察時間における感作性変化の認められた動物数を次表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数												陽性率 (%)					
				24 時間				48 時間				72 時間				時間					
				皮膚反応評点			計	皮膚反応評点			計	皮膚反応評点			計	24	48	72			
				0	1	2 3		0	1	2 3		0	1	2 3							
検体	0.1%	50%	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	
DNCB	0.1%	1%	10	0	0	0	10	30	0	0	0	10	30	0	0	0	10	30	100	100	100

検体処理群では何ら皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照の DNCB 処理群では全例に強い皮膚反応が観察された。

以上の結果から、検体ヘキシチアゾクス 10%水和剤は感作性を有しないと判断される。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁															
運命-1	動物代謝 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	ラット	低用量(10mg/kg) 単回経口 1) 吸収収支 投与後 0~72 時間 2) 血中濃度 投与後 0~72 時間 3) 組織分布 投与 72 時間後 4) 代謝物 投与 48 時間までの尿糞 5) 脂肪、肝臓の組織結合率	排泄率 (%TAR) 尿: 雄 29.5、雌 30.1 糞: 雄 66.5、雌 59.8 呼気: なし 推定吸収率: 雄>33.5、雌>40.2 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (hr)</td> <td>3.97</td> <td>5.00</td> </tr> <tr> <td>Cmax (µg/g)</td> <td>2.14</td> <td>2.46</td> </tr> <tr> <td>半減期 (hr)</td> <td>7.53</td> <td>8.51</td> </tr> <tr> <td>AUC_∞(hr・µg/g)</td> <td>33.49</td> <td>45.33</td> </tr> </tbody> </table> 雌雄とも脂肪で最も高く、次いで、副腎、肝臓であった。 尿糞中主要代謝物 親化合物が最大、次いで、 肝臓: 36~64% 脂肪: <1%		雄	雌	Tmax (hr)	3.97	5.00	Cmax (µg/g)	2.14	2.46	半減期 (hr)	7.53	8.51	AUC _∞ (hr・µg/g)	33.49	45.33	(1984)	運命 -10
	雄	雌																			
Tmax (hr)	3.97	5.00																			
Cmax (µg/g)	2.14	2.46																			
半減期 (hr)	7.53	8.51																			
AUC _∞ (hr・µg/g)	33.49	45.33																			
運命-2	動物代謝 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	ラット	高用量(880mg/kg) 単回経口 1) 吸収収支 投与後 0~96 時間 2) 血中濃度 投与後 0~96 時間 3) 組織内分布 投与後 96 時間 4) 代謝 投与後 48 時間までの尿糞 5) 脂肪、肝臓の組織結合率	排泄率 (%TAR) 尿: 雄 10.0、雌 8.9 糞: 雄 88.9、雌 89.3 呼気: なし 推定吸収率: 雄>11.1、雌>10.7 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (hr)</td> <td>13.8</td> <td>13.9</td> </tr> <tr> <td>Cmax (µg/g)</td> <td>33.0</td> <td>26.8</td> </tr> <tr> <td>半減期 (hr)</td> <td>9.5</td> <td>11.7</td> </tr> <tr> <td>AUC_∞(hr・µg/g)</td> <td>1235</td> <td>1030</td> </tr> </tbody> </table> 雌雄とも脂肪で最も高く、次いで、副腎、肝臓であった。 尿糞中主要代謝物 親化合物が最大、次いで、 肝臓: 53~66% 脂肪: 7~9%		雄	雌	Tmax (hr)	13.8	13.9	Cmax (µg/g)	33.0	26.8	半減期 (hr)	9.5	11.7	AUC _∞ (hr・µg/g)	1235	1030	(1984)	運命 -19
	雄	雌																			
Tmax (hr)	13.8	13.9																			
Cmax (µg/g)	33.0	26.8																			
半減期 (hr)	9.5	11.7																			
AUC _∞ (hr・µg/g)	1235	1030																			

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁															
運命-3	動物代謝 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	ラット	<p>低用量(10mg/kg) 経口 非標識体前投与 14 回 1) 吸収収支 投与後 0~96 時間</p> <p>2) 血中濃度 投与後 0~96 時間</p> <p>3) 組織内分布 投与後 96 時間</p> <p>4) 代謝 投与後 48 時間までの尿糞</p> <p>5) 脂肪、肝臓の組織結合率</p>	<p>排泄率 (%TAR) 尿: 雄 24.5、雌 29.0 糞: 雄 73.4、雌 67.0 呼吸: なし 推定吸収率: 雄>26.5、雌>33.0</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (hr)</td> <td>3.68</td> <td>4.93</td> </tr> <tr> <td>Cmax (µg/g)</td> <td>1.72</td> <td>2.27</td> </tr> <tr> <td>半減期 (hr)</td> <td>6.20</td> <td>4.10</td> </tr> <tr> <td>AUC_∞ (hr·µg/g)</td> <td>23.17</td> <td>30.88</td> </tr> </tbody> </table> <p>雌雄とも脂肪で最も高く、次いで、副腎、肝臓であった。</p> <p>尿糞中主要代謝物 親化合物が最大、次いで、</p> <p>肝臓: 51~61% 脂肪: 3~9%</p>		雄	雌	Tmax (hr)	3.68	4.93	Cmax (µg/g)	1.72	2.27	半減期 (hr)	6.20	4.10	AUC _∞ (hr·µg/g)	23.17	30.88	(1985)	運命 -28
	雄	雌																			
Tmax (hr)	3.68	4.93																			
Cmax (µg/g)	1.72	2.27																			
半減期 (hr)	6.20	4.10																			
AUC _∞ (hr·µg/g)	23.17	30.88																			
運命-4	動物代謝 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	ラット	<p>低用量(10mg/kg) 単回経口 1) 血中濃度 投与後 0.25~72 時間</p> <p>2) 尿、糞排泄 投与 0~最長 168 時間</p> <p>3) 組織内分布 投与後 4~168 時間までに 6 屠殺時期</p> <p>4) 代謝 屠殺時期別に肝臓、腎臓、 血漿、脂肪</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (hr)</td> <td>4.47</td> </tr> <tr> <td>Cmax (µg/g)</td> <td>2.21</td> </tr> <tr> <td>半減期 (hr)</td> <td>9.60</td> </tr> <tr> <td>AUC_∞ (hr·µg/g)</td> <td>42.36</td> </tr> </tbody> </table> <p>排泄率 (%TAR) 72 時間後: 尿 37.0、糞 57.7 168 時間後: 尿 34.0、糞 63.8</p> <p>分布: 副腎、脂肪、肝臓、卵巣で高く、 次いで脾臓、腎臓であった。 半減期: 脂肪 48 時間、副腎 29 時間、子 宮 28 時間、肝臓、腎臓、血漿及び脳約 10 時間。</p> <p>各組織から同じ代謝物 11 個を同定。</p>		雌	Tmax (hr)	4.47	Cmax (µg/g)	2.21	半減期 (hr)	9.60	AUC _∞ (hr·µg/g)	42.36	(1986)	運命 -37					
	雌																				
Tmax (hr)	4.47																				
Cmax (µg/g)	2.21																				
半減期 (hr)	9.60																				
AUC _∞ (hr·µg/g)	42.36																				

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <代謝分解試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
運命-5	動物代謝 ¹⁴ C 標識体 [GLP]	ラット	低用量(10mg/kg) 単回経口 (雌) 1) 組織内分布 投与後 5~96時間までに 5屠殺時期	<p>血漿中のヘキシチアゾクス換算濃度は 5 時間で 2.1 µg/g、96 時間で 0.1 µg/g が残存した。</p> <p>分布: 投与後 5 時間の副腎 (18.6 µg/g)、膀胱 (16.2 µg/g)、骨髄 (19.7 µg/g)、脂肪 (13.1 µg/g)、肝臓 (19.9 µg/g) および脾臓 (13.5 µg/g)。</p> <p>投与後 5 時間の消化管は 57.4%TAR、投与後 96 時間の肝臓は 0.3%TAR 残留。</p> <p>半減期: 血漿(21.1 時間)、副腎(26.7 時間)、脂肪 (46.6 時間)、肺(21.5 時間)、卵巣(22.2 時間)、屍体(24.9 時間)、皮膚(24.3 時間) および血液(21.7 時間)。 脂肪中の半減期は血漿の約 2 倍であったが、48 時間以内であった。</p>	(2008)	運命 -46
運命-6	植物代謝 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	ミカン	<p>処理濃度: 最大実用濃度 (2000 倍)</p> <p>処理方法: 葉面及び果実に単回滴下処理</p> <p>試料採取: 処理後 90(枝葉) または 91 日(果実)まで収穫</p> <p>試験項目: 残留量の測定 代謝物の同定</p>	<p>葉(%TAR) 回収率: 74~97% 表面残留: 58~93% 代謝物: 親化合物(53~94%)が主、次いで、</p> <p>果実(%TAR) 回収率: 77~100% 表面残留: 24~99% 果皮内残留: 9~53%(処理後 91 日で 0.57ppm) 果肉残留: ≤0.1% (処理後 91 日で <0.001ppm) 代謝物: 親化合物 (31~98) が最大、次いで、</p>	(1984)	運命 -49
運命-6	植物代謝 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	ナシ	<p>処理濃度: 最大実用濃度 (2000 倍)</p> <p>処理方法: 葉面及び果実に単回滴下処理</p> <p>試料採取: 処理後 90(葉) または 60 日(果実)まで収穫</p> <p>試験項目: 残留量の測定 代謝物の同定</p>	<p>葉(%TAR) 回収率: 91~101% 表面残留: 50~99% 代謝物: 親化合物 (53~94%) が主、次いで、</p> <p>果実(%TAR) 回収率: 91~103% 表面残留: 68~99% 果皮内残留: 0.1~20% 果肉残留: 0.3~3% 果実残留量: 処理後 60 日で 0.11ppm 代謝物: 親化合物(65~95%)が最大、次いで、</p>	(1984)	運命 -56

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝分解試験一覧>

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
運命-6	植物代謝 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	リンゴ	処理濃度: 最大実用濃度 (2000 倍) 処理方法: 葉面および果実 に単回滴下処理 試料採取: 処理後 91(葉)また は 59 日(果実)まで収穫 試験項目: 残留量の測定 代謝物の同定	葉(%TAR) 回収率: 95~103% 表面残留: 70~103% 代謝物: 親化合物 (74~95%) が主、次いで、 果実(%TAR) 回収率: 92~99% 表面残留: 79~93% 果皮内残留: 3~12% 果肉残留: 0.3~1.1% 果実残留量: 処理後 59 日で 0.2ppm 代謝物: 親化合物(84~93%)が最大、次いで、	(1984)	運命 -64
運命-7	植物代謝 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	ブドウ	処理量: 最大実用量 (28g/10a) 処理方法: 葉面及び果実に 単回滴下処理 試料採取: 処理後 56(葉)ま たは 42 日(果房)まで収穫 試験項目: 残留量の測定 代謝物の同定	葉 回収率: 92~103%TAR 表面残留: 93~100%TRR 葉内残留: 0~5%TRR 代謝物: 親化合物 (92~98%TRR) が主、 次いで、 果実 回収率: 12~24%TAR 表面残留: 90~100%TRR 果房内残留: 0.1~9.6%TRR 果実残留量: 処理後 42 日で 0.63ppm 代謝物: 親化合物(90~99%)が最大、次 いで、	(1985)	運命 -70
運命-8	植物代謝 ¹⁴ C 標識体 [GLP]	茶	処理量: 最大実用量 (20g/10a) 処理時期: 新葉の生長時 試料採取: 処理後 21 日まで 収穫 試験項目: 残留量の測定 代謝物の同定(処理後 33 日試料)	表面残留: 55~93%TRR 葉内残留: 6~40%TRR 残留量: 処理 21 日後 8.17ppm 代謝物: 親化合物 (85~98%TRR) が主、 次いで、	(2004)	運命 -79

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝分解試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																		
運命-9	植物代謝 ¹⁴ C 標識体 [GLP]	かんきつ	処理量: 200+100 g/ha および高濃度処理 (定性用) 処理方法: 植物全体に散布 試料採取: 処理後 14、28 日 試験項目: 果実残留量の測定 果実代謝物の同定	果実表面残留: 30~29%TRR (0.028~0.022 ppm) 果皮内残留: 66~67%TRR (0.062~0.051 ppm) 果肉内残留: <1%TRR (<0.01 ppm) 代謝物: 主; 親化合物 (64~56%TRR)、	(2009)	運命-84																		
運命-10	植物代謝 ¹⁴ C 標識体 [GLP]	ブドウ	処理量: 100g/ha 処理方法: 植物全体に散布 処理時期: 収穫前 51 日と 21 日(2 回) 試験項目: 果実残留量の測定 果実代謝物の同定	果実表面残留: 63%TRR (0.15 ppm) 果実内残留: 37%TRR (0.09 ppm) 代謝物: 主; 親化合物 (69%TRR)、	(2008)	運命-91																		
運命-11	土壌代謝 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	畑地土壌 小田原 壇土 大磯 軽壇土	親化合物: 処理量: 0.33 ppm(実使用量相当) インキュベーション条件: 土壌水分; 最大容水量の 50% 温度; 15 及び 25℃ 好気・暗条件下 試験項目: 残留の消長 代謝物の同定 代謝物 処理量: 1ppm インキュベーション条件: 親化合物と同様 試験項目: 残留の消長	半減期: <table border="1"> <thead> <tr> <th>温度</th> <th>小田原土壌</th> <th>大磯土壌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15℃</td> <td>8 日</td> <td>25 日</td> </tr> <tr> <td>25℃</td> <td>6 日</td> <td>14 日</td> </tr> </tbody> </table> <p>主要分解物: まず 、最終的に CO₂ (処理 84 日後 15℃で 4~7%、25℃で 9~19%)まで分解</p> 半減期 (): <table border="1"> <thead> <tr> <th>温度</th> <th>小田原土壌</th> <th>大磯土壌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15℃</td> <td>18/18 日</td> <td>28/26 日</td> </tr> <tr> <td>25℃</td> <td>12/12 日</td> <td>14/16 日</td> </tr> </tbody> </table>	温度	小田原土壌	大磯土壌	15℃	8 日	25 日	25℃	6 日	14 日	温度	小田原土壌	大磯土壌	15℃	18/18 日	28/26 日	25℃	12/12 日	14/16 日	(1985)	運命-97
温度	小田原土壌	大磯土壌																						
15℃	8 日	25 日																						
25℃	6 日	14 日																						
温度	小田原土壌	大磯土壌																						
15℃	18/18 日	28/26 日																						
25℃	12/12 日	14/16 日																						
運命-11	土壌微生物への影響 [非 GLP]	畑地土壌 小田原 壇土 大磯 軽壇土	処理量: 実用濃度の約 1/2 (0.17ppm)、5 倍(1.7ppm) 土壌水分: 最大容水量の 60% 呼吸作用: 炭素源を添加 硝化作用: 硫酸アンモニウム添加	呼吸作用: 影響なし 硝化作用: 影響なし	(1985)	運命-105																		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <代謝分解試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																
運命-11	加水分解 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	緩衝液	濃度: 0.25、0.025 ppm インキュベーション条件: pH: 5.0、7.0、9.0 温度: 22、50、70°C 滅菌・暗条件下 試験項目: 半減期の推定 分解物の同定	推定半減期 <table border="1"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>濃度 (ppm)</th> <th>22°C</th> <th>50°C</th> <th>70°C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">5</td> <td>0.025</td> <td>>2900 日</td> <td>>1700 日</td> <td>194 日</td> </tr> <tr> <td>0.25</td> <td>>2900 日</td> <td>>2600 日</td> <td>315 日</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">7</td> <td>0.025</td> <td>>2900 日</td> <td>179 日</td> <td>12 日</td> </tr> <tr> <td>0.25</td> <td>>2900 日</td> <td>202 日</td> <td>12 日</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">9</td> <td>0.025</td> <td>370 日</td> <td>3.4 日</td> <td>4.6 時間</td> </tr> <tr> <td>0.25</td> <td>504 日</td> <td>3.3 日</td> <td>4.9 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>アルカリ、高温ほど分解し易い 主要分解物: 親化合物の他に</p>	pH	濃度 (ppm)	22°C	50°C	70°C	5	0.025	>2900 日	>1700 日	194 日	0.25	>2900 日	>2600 日	315 日	7	0.025	>2900 日	179 日	12 日	0.25	>2900 日	202 日	12 日	9	0.025	370 日	3.4 日	4.6 時間	0.25	504 日	3.3 日	4.9 時間	(1985)	運命-109
pH	濃度 (ppm)	22°C	50°C	70°C																																		
5	0.025	>2900 日	>1700 日	194 日																																		
	0.25	>2900 日	>2600 日	315 日																																		
7	0.025	>2900 日	179 日	12 日																																		
	0.25	>2900 日	202 日	12 日																																		
9	0.025	370 日	3.4 日	4.6 時間																																		
	0.25	504 日	3.3 日	4.9 時間																																		
運命-11	水中光分解(1) ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	水	濃度: 0.25ppm インキュベーション条件: pH: 5.5 温度: 20°C 光源: 高圧水銀灯 光強度: 400W 試験項目: 消失期の推定 分解物の同定	半減期: 約 150 分 主要分解物: 親化合物が最大、次いで、 ¹⁴ CO ₂ を生成	(1985)	運命-115																																
運命-12	水中光分解(2) ¹⁴ C 標識体 [GLP]	自然水 蒸留水	濃度: 0.05ppm インキュベーション条件: pH: 自然水 7.9、蒸留水 6.1 光源: キセノンアークランプ 光強度: 710W/m ² 波長: 290~800nm 温度: 25°C 試験項目: 消失期の推定 分解物の同定	消失期 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">消失期(日)</th> <th>滅菌自然水</th> <th>滅菌蒸留水</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">人工 太陽光</td> <td>DT₅₀</td> <td>147</td> <td>168</td> </tr> <tr> <td>DT₉₀</td> <td>487</td> <td>556</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">太陽光 東京春 換算値</td> <td>DT₅₀</td> <td>1056</td> <td>1206</td> </tr> <tr> <td>DT₉₀</td> <td>3497</td> <td>3993</td> </tr> </tbody> </table> <p>主要分解物: 親化合物の他に を同定</p>	消失期(日)		滅菌自然水	滅菌蒸留水	人工 太陽光	DT ₅₀	147	168	DT ₉₀	487	556	太陽光 東京春 換算値	DT ₅₀	1056	1206	DT ₉₀	3497	3993	(2008)	運命-119														
消失期(日)		滅菌自然水	滅菌蒸留水																																			
人工 太陽光	DT ₅₀	147	168																																			
	DT ₉₀	487	556																																			
太陽光 東京春 換算値	DT ₅₀	1056	1206																																			
	DT ₉₀	3497	3993																																			
運命-11	川底汚泥による分解 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	緩衝液 無機塩 培地	培地: リン酸緩衝液、硫酸マグネシウム溶液、第二塩化鉄溶液の混合溶液に川底汚泥を添加 濃度: 0.1ppm 温度: 20°C 培養: 100 日間連続振盪 試験項目: 汚泥による分解 分解物の同定	半減期: 42 日 主要分解物: 親化合物に次いで を同定	(1985)	運命-124																																

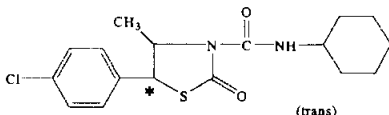
本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <代謝分解試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
運命-11	土壌吸着 (1) [非 GLP]	4 土壌	土壌: 小田原埴壤土、大磯軽埴土、静岡砂土、平塚微砂質埴壤土 濃度: 0.05、0.11、0.21、0.42ppm 振盪時間: 平衡になるまで 温度: 25°C 試験項目: 吸着性、脱着性	吸着性は比較的強く、吸着後脱着しない 吸着の強さ: 軽埴土>埴壤土>微砂質埴壤土>砂土の順	(1985)	運命-127
運命-13	土壌吸着 (2) [GLP]	OECD 106 準拠土壌型 2,3,4,5 の 4 種類	土壌: 牛久埴土、青森砂壤土、岡部埴土、福島埴土 土壌/試験溶液比率: 1 : 35 振盪時間: 24 時間 濃度: 約 0.2, 0.06, 0.02, 0.006, 0.002 µg/mL 温度: 25°C 試験項目: 吸着性	土壌吸着係数: 平均 8449 (6875~10684 の範囲) Freundlich 指数: 平均 1.0116 (0.9693~1.1020 の範囲) 土壌における移行性: 小さい	(2006)	運命-129
運命-11	カラム溶脱試験 ¹⁴ C 標識体 [非 GLP]	4 土壌	土壌: 小田原埴壤土、大磯軽埴土、静岡砂土、平塚微砂質埴壤土 カラムの調製: 直径 5 cm、高さ 5 cm のカラムを 7 個重ね 30 cm の高さに土壌を充填 直接カラム溶脱試験: 標識親化合物混合土壌を土壌カラム上に添加 温度: 25°C 溶脱: 蒸留水流速 8~12 mL/時間/96 時間 エージングカラム溶脱試験: 標識親化合物混合土壌を最大容水量の 50%とし、25°C で 10 日間暗所に保存後、上記同様に試験	有機炭素含量が少ないほど溶脱が多い 分解物は親化合物より少し溶脱し易い傾向	(1985)	運命-135

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝物一覧>

<代謝物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	ヘキサゾクス NA-73 DPX-Y5893	トランス-5-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-4- メチル-2-オキソチアゾリジン-3-カルボキサミド*	
B	動/植/土 /光分解 物			
C	植/土/光 分解物			
D	植/土/光 分解物			
E	動/植/土 /光分解 物			
F	動/植/土 /光分解 物			
G	動物分 解物			
H	動/土/光 分解物			
I	動/植/土 /加水/光 分解物			
J	動/土/光 分解物			
K	光分解 物			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<標識化合物>

<代謝分解試験に用いた標識化合物>

以下の標識化合物を代謝分解試験および環境化学試験に用いた。本標識化合物は、Amersham International plc 他で合成された。

1. [^{14}C]ヘキシチアゾクス

^{14}C で標識

比放射能：

1) 合成法：

2) 標識位置の設定理由

1. 動物体内運命に関する試験

1) ¹⁴C-標識体のラットにおける動態試験—低用量投与 (資料 No 運命-1)

試験実施機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：[¹⁴C]ヘキシチアゾクス(以下標識体という)

構造式：

*：¹⁴C 標識位置

化学名(IUPAC)：*trans*-5-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-4-メチル
 -2-オキソチアゾリジン-3-カルボキサミド

比放射能：

放射化学的純度：

標識部位選定理由：

供試動物：Fischer 系ラット 10 週齢

平均体重：雄 224.6g、雌 143.2g、1 群 5 匹

予備試験：

試験方法：

DMSO に溶解した標識体を低用量(10 mg/kg)で雄ラット 3 例に単回経口投与し、次表に示すように投与 168 時間後(ただし、呼気は投与後 48 時間後)まで排泄物を採取した。屠殺後、動物は均質化した後、燃焼して液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

結果：放射能の排泄試験結果を表 1 に示す。

表 1. 排泄物の経時的排泄割合%(検出放射能の合計を 100%とした)

試料採取時期 (投与後時間)	低用量(10 mg/kg)		
	尿	糞	呼気
0~24	23.6	52.9	0.003
24~48	2.7	12.6	
48~72	0.8	3.4	
(0~72)	(27.1)	(68.9)	
72~96	0.5	0.9	
96~120	0.2	0.5	
120~144	0.2	0.2	
144~168	0.1	0.3	
(0~168)	(28.1)	(70.8)	(0.003)
組織(168 時間後)	1.1		
合計回収率	100		

投与量に対する総回収率は 89.8±4.0%であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

代謝物の同定：

尿： 投与後 48 時間までに排泄された尿を雌雄別、採取時期別にプールし、濃縮後、
カラムに通し、水洗後、

で溶出した。 溶出液の一部に代謝物の標品を混合し、HPLC で分析した。

また、 溶出液の一部に を添加して抽出し、標品との TLC コクロ
マトグラフィーを行った。標品に該当する画分またはスポットを分取して、放
射能を LSC で定量した。

糞： 投与後 48 時間までに排泄された糞を雌雄別、採取時期別にプールし、粉末とし
た後、 で抽出、遠心分離後濃縮し、水を添加して水溶液を得た。この溶
液を カラムに通し、尿と同様にして分析、定量した。

組織：肝臓および脂肪中の組織結合率を調べるために、組織を均質化した後、
以下のスキームに従って分画した。抽出残渣および沈殿物の画分の合計を組織
結合放射能とした。

抽出スキーム

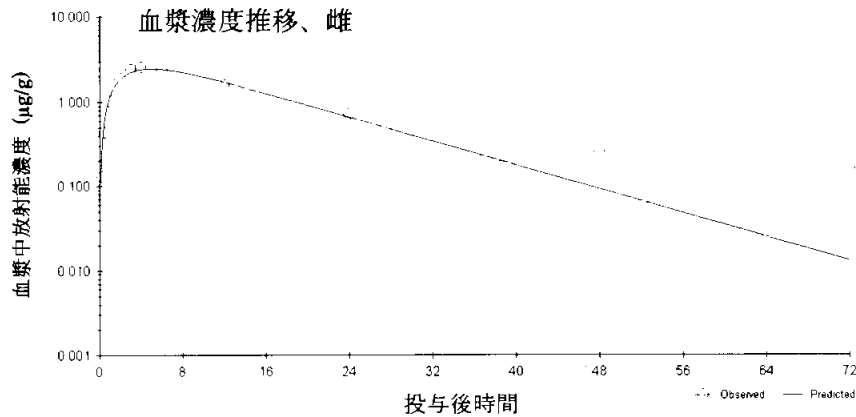
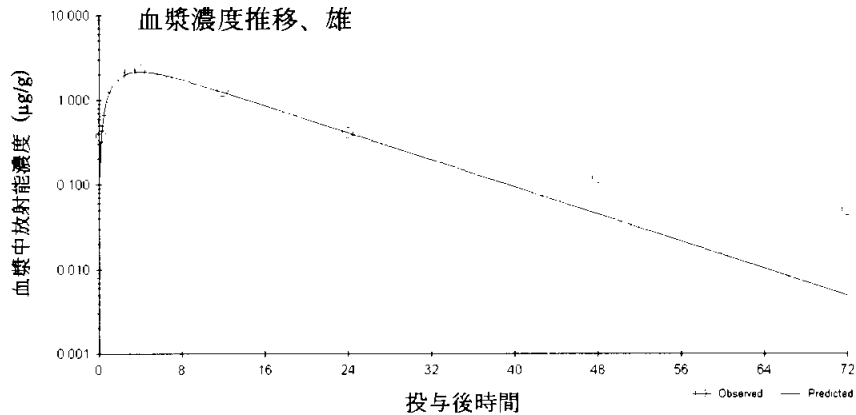
糞中代謝物：

試験結果：

血漿中濃度：血漿中濃度(親化合物当量 $\mu\text{g/g}$ 血漿)の推移を表3および図に示す。

表3. 血漿中濃度(親化合物当量 $\mu\text{g/g}$ 血漿)の推移

採血時期 (投与後時間)	低用量	
	雄	雌
0.25	0.37	0.13
0.5	0.57	0.43
1	1.06	1.01
2	1.94	1.87
3	2.21	2.42
4	2.22	2.55
6	1.78	2.35
12	1.27	1.55
24	0.41	0.71
48	0.12	0.26
72	0.05	0.16



	雄	雌
Tmax hr	3.97	5.00
Cmax $\mu\text{g/g}$	2.14	2.46
半減期 hr	7.53	8.51
AUC _∞ hr* $\mu\text{g/g}$	33.49	45.33

得られたデータを元に血漿パラメータを算出した結果、Cmax は雄 2.14 $\mu\text{g/g}$ 、雌 2.46 $\mu\text{g/g}$ 、Tmax は雄で 3.97 時間、雌で 5.00 時間、T1/2 は雄 7.53 時間、雌 8.51 時間であった(申請者算出)。

吸収/排泄：投与後の経時的排泄を表4に示す。総回収率は約102～103%と良好であった。投与後72時間までに尿から約30%（雌雄）、糞から約60（雌）～66（雄）%が排泄された。

表4. 吸収・排泄（投与量に対する回収率%TAR）

試料	採取時期 (投与後時間)	低用量	
		雄	雌
尿	0～24	23.6	22.0
	24～48	3.9	6.2
	48～72	2.0	1.9
	小計	29.5	30.1
糞	0～24	53.2	45.6
	24～48	8.7	11.6
	48～72	4.6	2.6
	小計	66.5	59.8
尿+糞	合計	96.0	89.9
組織		4.0	10.1
吸収率 ^a		>33.5	>40.2
総回収率 ^b		101.9	103.0

a: 投与後72時間までの尿中排泄率および組織・残屍体中
残存量から推定した(申請者計算)。

b: 投与量に対する回収率%

組織内分布：投与72時間後における組織内残留の分布を表5に示す。

表5. 組織中の残留量（投与72時間後）

臓器/組織	低用量			
	雄		雌	
	μg/g ^a	%TAR ^b	μg/g ^a	%TAR ^b
血漿	0.07	0.01	0.15	0.02
脳	0.02	^c	0.05	^c
肝臓	0.77	0.33	1.22	0.37
腎臓	0.19	0.02	0.37	0.03
大腿筋	0.08	^d	0.21	^d
大腿骨	0.07	^d	0.17	^d
脂肪	2.31	^d	5.35	^d
脾臓	0.06	^c	0.15	^c
心臓	0.08	^c	0.19	^c
肺	0.19	0.01	0.42	0.02
膵臓	0.46	0.02	0.69	0.03
副腎	1.44	^c	2.61	0.01
精巣/卵巣	0.06	0.01	1.19	^c
子宮	-	-	0.78	0.01
胃腸管+内容物	1.03	0.97	4.68	3.98
屍体	0.31	2.66	0.64	5.51
合計		4.03		9.95

^a: 親化合物当量 μg/g ^b: 投与放射能に対する% ^c: 0.004%以下 ^d: 屍体に含まれる

-: 該当なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

投与 72 時間後の組織内の総残留量が雌（約 10%）で雄（約 4.0%）よりも 2.5 倍高く、組織内残留は胃腸管+内容物を除き、脂肪で最も高く[約 2.3(雄)~5.4(雌) µg/g]、次いで、副腎[1.4(雄)~2.6(雌) µg/g]、肝臓[0.8(雄)~1.2(雌) µg/g]であった。

排泄物中の残留の抽出性：

表 6 に示すように尿および糞ともに残留放射能は で効率よく抽出された。したがって、代謝物の分離同定には の 抽出画分を使用した。

表 6. 投与 48 時間後までに排泄された尿および糞中放射能の抽出性

試料/採取時期 (投与後時間)		画分	低用量	
			雄 %TRR(%TAR)	雌 %TRR(%TAR)
尿	0-24	水洗浄液	3.2 (0.8)	2.3 (0.5)
		(合計)	94.6 (22.3)	96.0 (21.1)
	24-48	水洗浄液	2.2 (0.5)	1.7 (0.4)
		(合計)	100.0 (23.6)	100.0 (22.0)
糞	0-24	水洗浄液	3.4 (0.1)	1.6 (0.1)
		(合計)	93.6 (3.7)	95.6 (5.9)
		残渣	3.0 (0.1)	2.8 (0.2)
		(合計)	100.0 (3.9)	100.0 (6.2)
	24-48	水洗浄液	87.2 (46.4)	90.4 (41.2)
		(合計)	1.6 (0.9)	3.6 (1.6)
		残渣	85.2 (45.3)	86.0 (39.2)
		(合計)	0.4 (0.2)	0.8 (0.4)
24-48	水洗浄液	12.8 (6.8)	9.6 (4.4)	
	(合計)	100.0 (53.2)	100.0 (45.6)	
	残渣	82.3 (7.2)	82.6 (9.6)	
	(合計)	0.8 (0.1)	0.9 (0.1)	
24-48	水洗浄液	80.6 (7.0)	80.2 (9.3)	
	(合計)	0.9 (0.1)	1.5 (0.2)	
	残渣	17.7 (1.5)	17.4 (2.0)	
	(合計)	100.0 (8.7)	100.0 (11.6)	

各試料中の総放射能(TRR)を 100 としたときの各画分の割合%。

() の数値は投与放射能(TAR)に対する割合%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

代謝物：

代謝物の定量結果を表7に示す。

親化合物を含め 11 代謝物が同定され、10 個の代謝物は 1 つの HPLC 条件で分離定量できたが、は TLC コクロマトグラフィーにより定量した。同定代謝物の合計は投与放射能に対し、尿で、糞でであった。主要な代謝物は尿および糞とも親化合物(糞尿の合計で約 18~20%)が最も多く、次いで、であった。その他の同定代謝物はいずれも微量であった。

予備実験の糞を利用し、抽出画分中の多くの未同定代謝物を単離した。これらの代謝物は処理では変化せず、が得られた。このことから、未同定代謝物の多くはに何らかの変化を受けていると推察された。同定された代謝物の種類は雌雄間で差は認められなかった。ラットにおける主要な代謝経路はであった。

表 7. 投与 48 時間後までに排泄された尿および糞中代謝物の割合% TAR

代謝物	低用量					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
NA-73(親化合物)	0.61	19.52	20.13	0.36	17.86	18.22
同定代謝物合計 (同定率%)						
その他 1 ^a						
その他 2 ^b						
未同定代謝物合計						
合計						

数値は投与放射能(TAR)に対する各代謝物の割合%。

a: カラムの抽出画分中の未同定化合物の合計。

b: カラムの水および抽出画分中の放射能(尿および糞)ならびに糞の抽出残渣中の放射能の合計。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

肝臓および脂肪中の組織結合率：

主要な残留組織である肝臓および脂肪中の組織結合率は肝臓で 36～64%であったのに対して、脂肪では 1%以下であった。脂肪から で抽出された放射能の大部分は親化合物であることが TLC で確認された。

表 8 組織中における残留の分布 (投与 72 時間後)

性別	試料	低用量					
		抽出性			非抽出性		
			水層	合計	沈澱物	残渣	合計
組織中に検出された放射能(TRR)の分布%							
雄	肝臓	21.69	14.07	35.76	1.99	62.25	64.24
	脂肪	98.44	0.30	98.74	0.06	1.20	1.26
雌	肝臓	43.10	20.36	63.46	2.17	34.37	36.54
	脂肪	99.39	0.36	99.75	0.03	0.22	0.25
組織中に検出された放射能の親化合物当量濃度 (μg/g)							
雄	肝臓	0.17	0.11	0.28	0.01	0.48	0.49
	脂肪	2.27	0.01	2.28	<0.01	0.03	0.03
雌	肝臓	0.52	0.25	0.77	0.03	0.42	0.45
	脂肪	5.32	0.02	5.34	<0.01	0.01	0.01

まとめとして、ラットを用い低用量 (10mg/kg)の単回経口投与による吸収・排泄および代謝について、投与後 72 時間まで検討した。その結果、

- 1) 血漿中濃度は、投与後 4 から 5 時間で最高に達し、その後半減期 7 から 9 時間で減少した(申請者計算)。
- 2) 排泄は雌雄平均で、投与量(TAR)に対し、尿から約 30%、糞から約 63%が排泄された。糞から親化合物が投与量に対し約 20%回収されたのに対して、尿からの回収率は 1%以下であった。吸収率は、投与後 72 時間までの尿中排泄率および組織・屍体中残存量から推定し、雄で>33.5、雌で>40.2%であった(申請者計算)。
- 3) 組織内の総残留量は 4～10%TAR で、雌が雄よりも 2.5 倍高かった。組織内残留は胃腸管+内容物を除き、脂肪で最も高く、次いで、副腎、肝臓であった。
- 4) 親化合物を含め 11 代謝物が同定され、糞尿合計で が同定され、主要代謝物は尿および糞とも親化合物が最も多く、次いで、 であった。その他の同定代謝物は微量 であった。主要な代謝経路は であった。同定された代謝物の種類は雌雄間で差は認められなかった。
- 5) 主要な残留組織である肝臓および脂肪中の組織結合率は肝臓で 36～64%TRR であったのに対して、脂肪では 1%TRR 以下であった。脂肪中放射能の大部分は親化合物であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

6) ラットにおける推定代謝経路を以下に示す。

ラットにおけるヘキシチアゾクスの推定代謝経路
(異性体は NA-73 では 、その他は で形成する)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

2) ^{14}C -標識体のラットにおける動態試験—高用量投与

(資料 No 運命-2)

試験実施機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984 年

供試標識化合物：[^{14}C]ヘキシチアゾクス(以下標識体という)

構造式：

*： ^{14}C 標識位置

化学名(IUPAC)：*trans*-5-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-4-メチル
-2-オキソチアゾリジン-3-カルボキサミド

比放射能：

放射化学的純度：

標識部位選定理由：

供試動物：Fischer 系ラット 10 週齢

平均体重：雄 208.2 g、雌 137.8 g、1 群 5 匹

試験方法：

投与液の調製：高用量の投与液は標識体を に溶解し、濃縮後、非標識体を混合し、 に懸濁した。

投与：18 時間絶食後の動物に高用量 880 mg/kg (86.6 μCi) を容量 3.98 mL/kg で単回強制経口投与した。投与 4 時間後に給餌を再開した。

投与量設定根拠：

試料採取時期：

血液：尾の先端を切断し、投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72 および 96 時間後に採血後、遠心分離し、血漿と血球に分離した。

尿/糞：投与後 1~24、24~48、48~72 および 72~96 時間に採取した。剖検時に膀胱に残存する尿は 72~96 時間尿に加えた。

採取組織：血液(血漿と血球に分離)、脂肪、精巣、卵巣、脾臓、腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓、副腎、脳、大腿筋、大腿骨、子宮、消化管および内容物、屍体

分析方法：

放射能測定：液体試料にはその一部にシンチレーションカクテルを加えた後、固体試料は燃焼後、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、カクテルを加えた後、液体シンチレーションカウンターで放射能を計測して定量した。

放射能測定試料の調製：全量を使用した以外の試料は3連で放射能を測定した。

- 血漿： 一部試料を濾紙にとり、重量を測定後燃焼した。
- 尿： セライトを載せた濾紙で濾過し、残渣は水で洗浄した。濾液は計量後一部を採取した。残渣を含む濾紙は乾燥後燃焼した。
- 糞： 凍結乾燥後、重量を測定し、粉碎した。一部を濾紙に採り燃焼した。
- 組織： 血漿、脂肪、精巣、腎臓、肝臓、脳、大腿筋、消化管および内容物は湿重量を測定後、水を加えて均質化し、一部を採取して、風乾後燃焼した。屍体は凍結後切断、均質化した後、一部を燃焼した。大腿骨は凍結乾燥後粉末とし全量を、卵巣、脾臓、心臓、肺、膵臓、副腎、子宮はそれぞれ全量を風乾後燃焼した。

代謝物の同定：

- 尿： 投与後 48 時間までに排泄された尿を雌雄別、採取時期別にプールし、濃縮後、カラムに通し、水洗後、またはで溶出した。溶出液の一部に代謝物の標品を混合し、HPLC で分析した。また、溶出液の一部にを添加して抽出し、標品との TLC コクロマトグラフィーを行った。標品に該当する画分またはスポットを分取して、放射能を LSC で定量した。
- 糞： 投与後 48 時間までに排泄された糞を雌雄別、採取時期別にプールし、粉末とした後、で抽出、遠心分離後濃縮し、水を添加して水溶液を得た。この溶液をカラムに通し、尿と同様にして分析、定量した。
- 組織： 肝臓および脂肪中の組織結合率を調べるために、組織を均質化した後、以下のスキームに従って分画した。抽出残渣および沈殿物の画分の合計を組織結合放射能とした。

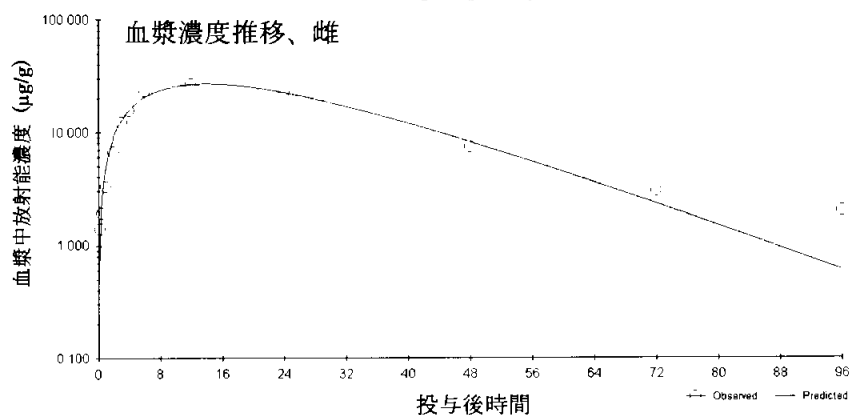
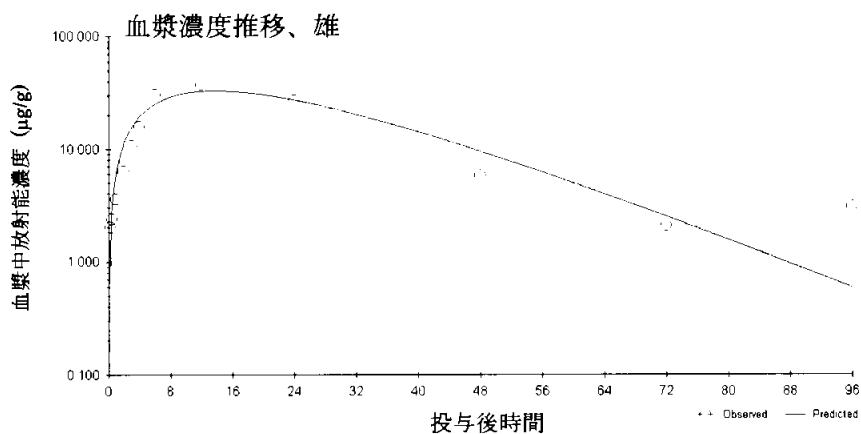
抽出スキーム

試験結果：

血漿中濃度：血漿中濃度(親化合物当量 $\mu\text{g/g}$ 血漿)の推移を表 1 および図に示す。

表 1. 血漿中濃度(親化合物当量 $\mu\text{g/g}$ 血漿)の推移

採血時期 (投与後時間)	高用量	
	雄	雌
0.25	2.0	1.4
0.5	2.4	1.9
1	3.6	3.3
2	6.4	6.7
3	10.7	12.2
4	15.7	15.6
6	30.3	23.1
12	37.0	26.5
24	27.0	22.3
48	5.8	7.4
72	2.1	3.0
96	3.1	2.0



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

	雄	雌
Tmax hr	13.77	13.86
Cmax µg/g	33.00	26.84
半減期 hr	9.52	11.70
AUC _∞ hr*µg/g	1235.45	1030.06

得られたデータを元に血漿パラメータを算出した結果、Cmaxは雄 33.0 µg/g、雌 26.8 µg/g、Tmaxは雄で 13.77 時間、雌で 13.86 時間、T1/2は雄 9.52 時間、雌 11.7 時間であった(申請者算出)。

吸収/排泄：

投与後の経時的排泄を表 2 に示す。総回収率は約 98%と良好であった。投与後 96 時間までに雌雄とも約 10%が尿から、約 90%が糞から排泄された。

表 2. 吸収・排泄 (投与量に対する回収率%)

試料	採取時期 (投与後時間)	高用量	
		雄	雌
尿	0~24	6.2	4.6
	24~48	3.1	3.1
	48~72	0.5	0.8
	72~96	0.2	0.4
	小計	10.0	8.9
糞	0~24	73.8	78.6
	24~48	13.2	8.1
	48~72	1.3	1.9
	72~96	0.6	0.7
	小計	88.9	89.3
尿+糞	合計	98.9	98.2
組織		1.1	1.8
吸収率 ^a		>11.1	>10.7
総回収率 ^b		98.1	98.2

a: 吸収率：投与後 96 時間までの尿中排泄率および組織・屍体中残存量から推定した(申請者計算)。

b: 投与量に対する回収率%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

組織内分布：

投与 96 時間後における組織内残留の分布を表 3 に示す。

組織内の総残留量は約 1~2%、脂肪の残留が最も高く（雄で約 76 µg/g、雌で約 129 µg/g）、次いで、副腎（雄で約 16 µg/g、雌で約 23 µg/g）、肝臓（雄で約 16 µg/g、雌で約 17 µg/g）であった。

表 3. 組織中の残留量（投与 96 時間後）

臓器/組織	高用量			
	雄		雌	
	µg/g ^a	%TAR ^b	µg/g ^a	%TAR ^b
血漿	1.52	c	2.10	c
脳	0.48	c	0.84	c
肝臓	16.20	0.08	17.20	0.07
腎臓	3.72	c	4.14	c
大腿筋	1.82	d	1.64	d
大腿骨	1.58	d	2.00	d
脂肪	75.80	d	129.00	d
脾臓	1.14	c	1.48	c
心臓	1.72	c	2.44	c
肺	3.04	c	4.30	c
膵臓	5.78	c	5.18	c
副腎	16.10	c	22.50	c
精巣/卵巣	1.62	c	12.40	c
子宮	-	-	4.40	c
胃腸管+内容物	19.50	0.21	29.10	0.33
屍体	7.48	0.79	11.60	1.36
合計		1.08		1.76

^a:親化合物当量 µg/g ^b: 投与放射能(TAR)に対する% ^c:0.004%以下

^d: 屍体に含まれる

-: 該当なし

排泄物中の残留の抽出性：

表 4 に示すように尿および糞ともに残留放射能は で効率よく抽出された。したがって、代謝物の分離同定には 抽出画分を使用した。

表 4. 投与 48 時間後までに排泄された尿および糞中放射能の抽出性

試料/採取時期 (投与後時間)	画分	高用量		
		雄 %TRR(%TAR)	雌 %TRR(%TAR)	
尿	0-24	水洗浄液	3.4(0.2)	3.3(0.2)
		(合計)	95.2(5.9)	95.4(4.4)
	24-48	水洗浄液	1.4(0.1)	1.3(0.1)
		(合計)	100.0(6.2)	100.0(4.7)
糞	0-24	水洗浄液	2.4(0.1)	1.2(0.0)
		残渣	96.1(3.0)	96.7(3.0)
		(合計)	1.5(0.0)	2.1(0.1)
		(合計)	100.0(3.1)	100.0(3.1)
	24-48	水洗浄液	98.0(72.3)	98.9(77.8)
		残渣	1.3(0.9)	0.5(0.4)
		(合計)	96.0(70.8)	97.3(76.5)
		(合計)	0.7(0.5)	1.1(0.9)
24-48	水洗浄液	2.0(1.5)	1.1(0.8)	
	残渣	100.0(73.8)	100.0(78.6)	
	(合計)	86.1(11.4)	85.5(6.9)	
	(合計)	0.8(0.1)	0.7(0.1)	
24-48	水洗浄液	84.2(11.1)	82.2(6.7)	
	残渣	1.1(0.9)	2.6(0.2)	
	(合計)	13.9(1.8)	14.5(1.2)	
	(合計)	100.0(13.2)	100.0(8.1)	

各試料中の総放射能を 100 としたときの各画分の割合%。

() の数値は投与放射能に対する割合%。

代謝物：

代謝物の定量結果を表 5 に示す。親化合物を含め 11 代謝物が同定され、 を除く 10 個の代謝物は 1 つの HPLC 条件で分離定量できたが、 は TLC コクロマトグラフィーにより定量した。同定代謝物の合計は投与放射能に対し、尿で 、糞で であった。主要な代謝物は尿および糞とも親化合物(糞尿の合計で 65~70%)が最も多く、次いで、

であった。その他の同定代謝物はいずれも微量 であった。同定された代謝物の種類は雌雄間で差は認められなかった。ラットにおける主要な代謝経路は

であった。高用量で糞中への親化合物の排泄が非常に多いことは、投与後吸収されることなく直接排泄されたことを示唆している。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

表 5. 投与 48 時間後までに排泄された尿および糞中代謝物の割合%TAR

代謝物	高用量					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
NA-73(親化合物)	1.59	63.18	64.77	0.75	68.51	69.29
同定代謝物合計 (同定率%)						
その他 1 ^a						
その他 2 ^b						
未同定代謝物合計						
合計						

数値は投与放射能(TAR)に対する各代謝物の割合%。

a: カラムの抽出画分中の未同定化合物の合計。

b: カラムの水および抽出画分中の放射能(尿および糞)ならびに糞の抽出残渣中の放射能の合計。

肝臓および脂肪中の組織結合率:

主要な残留組織である肝臓および脂肪中の組織結合率は 53~66%、脂肪で 7~9%であった。脂肪から抽出された放射能の大部分は親化合物であることが TLC で確認された。

表 6. 組織中における残留の分布 (投与 96 時間後)

性別	試料	高用量					
		抽出性			非抽出性		
		層	水層	合計	沈澱物	残渣	合計
組織中に検出された放射能の分布%TRR							
雄	肝臓	13.87	20.52	34.39	8.88	56.73	65.61
	脂肪	83.29	7.72	91.01	0.10	8.89	8.99
雌	肝臓	24.48	22.76	47.24	9.28	43.48	52.76
	脂肪	89.53	3.20	92.73	0.05	7.22	7.27
組織中に検出された放射能の親化合物当量濃度 (µg/g)							
雄	肝臓	2.25	3.32	5.57	1.44	9.19	10.63
	脂肪	63.13	5.85	68.98	0.08	6.74	6.82
雌	肝臓	4.21	3.91	8.12	1.60	7.48	9.08
	脂肪	115.49	4.13	119.62	0.06	9.32	9.38

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<動物体内運命>

6) ラットにおける推定代謝経路は以下に示す。

ラットにおけるヘキシチアゾクスの推定代謝経路
(異性体は NA-73 では 、その他は で形成する)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

3) ラットにおける動態試験—低用量(前投与・非標識体 14回)

(資料 No 運命-3)

試験実施機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1985年

供試標識化合物：[^{14}C]ヘキシチアゾクス(以下標識体という)

構造式：

*： ^{14}C 標識位置

化学名(IUPAC)：*trans*-5-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-4-メチル
-2-オキソチアゾリジン-3-カルボキサミド

比放射能：

放射化学的純度：

標識部位選定理由：

供試動物：Fischer 系ラット 10 週齢 (標識体投与时)

平均体重：雄 199.4 g、雌 137.0 g、1 群 5 匹

試験方法：

投与液の調製：前投与として、非標識体ヘキシチアゾクスの

溶液(10 mg/kg の投与量で 0.13-0.22 mL/動物)を調製し、標識体投与前 2 週間毎日、胃ゾンデ用いてラットに強制経口投与した。 ^{14}C 標識体ヘキシチアゾクスを非標識体で希釈して最終投与量が 10 mg/kg になるように で溶解した。溶液を濃縮し、を加えて約 11 $\mu\text{Ci}/200\mu\text{L}$ /動物の濃度に希釈した。

投与：標識体投与前 18 時間絶食した動物に 10 mg/kg (雄 11.1、雌 7.63 μCi 、容量 1.00 mL/kg) で強制経口投与した。投与 4 時間後に給餌を再開した。

投与量設定根拠：

試料採取時期：

血液：尾の先端を切断し、投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72 および 96 時間後に採血後、遠心分離し、血漿と血球に分離した。

尿/糞：投与後 1~24、24~48、48~72 および 72~96 時間に採取した。剖検時に膀胱に残存する尿は 72~96 時間尿に加えた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

- 採取組織： 血液(血漿と血球に分離)、脂肪(脂肪組織)、生殖腺(雄：精巣、雌：卵巣)、子宮、脾臓、腎臓、肝臓、心臓、肺臓、脳、膵臓、副腎、大腿筋、大腿骨、消化管およびその内容物、屍体
- 分析方法：
- 放射能測定： 液体試料にはその一部にシンチレーションカクテルを加えた後、固体試料は燃焼後、発生した¹⁴CO₂を捕集し、カクテルを加えた後、液体シンチレーションカウンターで放射能を計測して定量した。
- 放射能測定試料の調製： 全量を使用した以外の試料は3連で放射能を測定した。
- 血漿： 一部試料を濾紙にとり、重量を測定後燃焼した。
- 尿： セライトを載せた濾紙で濾過し、残渣は水で洗浄した。濾液は計量後一部を採取した。残渣を含む濾紙は乾燥後燃焼した。
- 糞： 凍結乾燥後、重量を測定し、粉碎した。一部を濾紙に採り燃焼した。
- 組織： 血漿、脂肪、精巣、腎臓、肝臓、脳、大腿筋、消化管および内容物は湿重量を測定後、水を加えて均質化し、一部を採取して、風乾後燃焼した。屍体は凍結後切断、均質化した後、一部を燃焼した。大腿骨は凍結乾燥後粉末とし全量を、卵巣、脾臓、心臓、肺、膵臓、副腎、子宮はそれぞれ全量を風乾後燃焼した。
- 代謝物の同定：
- 尿： 投与後48時間までに排泄された尿を雌雄別、採取時期別にプールし、濃縮後、カラムに通し、水洗後、およびで溶出した。溶出液の一部に代謝物の標品を混合し、HPLCで分析した。また、溶出液の一部にを添加して抽出し、標品とのTLCコクロマトグラフィーを行った。標品に該当する画分またはスポットを分取して、放射能をLSCで定量した。
- 糞： 投与後48時間までに排泄された糞を雌雄別、採取時期別にプールし、粉末とした後、で抽出、遠心分離後濃縮し、水を添加して水溶液を得た。この溶液をに通し、尿と同様にして分析、定量した。
- 組織： 肝臓および脂肪中の組織結合率を調べるために、組織を均質化した後、以下のスキームに従って分画した。抽出残渣および沈殿物の画分の合計を組織結合放射能とした。

抽出スキーム

試験結果：

血漿中濃度：血漿中濃度(親化合物当量 $\mu\text{g/g}$ 血漿)の推移を表 1 および図に示す。

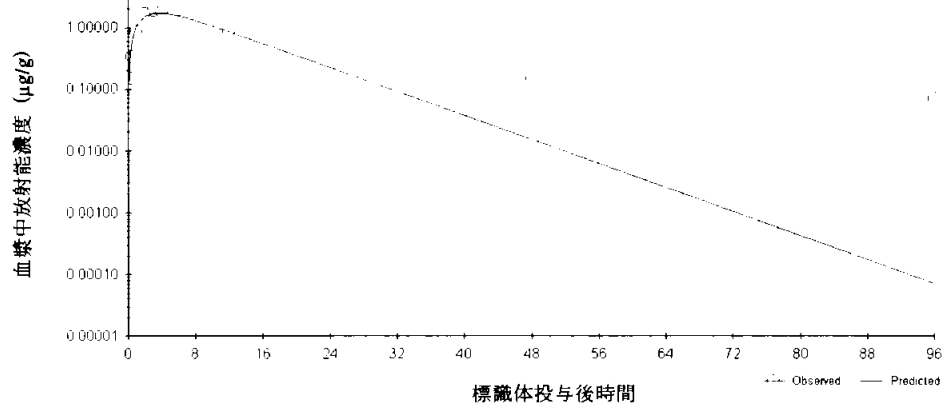
表 1. 血漿中濃度(親化合物当量 $\mu\text{g/g}$ 血漿)の推移

採血時期 (投与後時間)	低用量(前投与有)	
	雄	雌
0.25	0.15	0.10
0.5	0.34	0.35
1	0.87	0.72
2	1.68	1.55
3	1.90	2.26
4	1.80	2.57
6	1.24	2.08
12	0.87	1.13
24	0.31	0.47
48	0.15	0.22
72	0.08	0.15
96	0.07	0.10

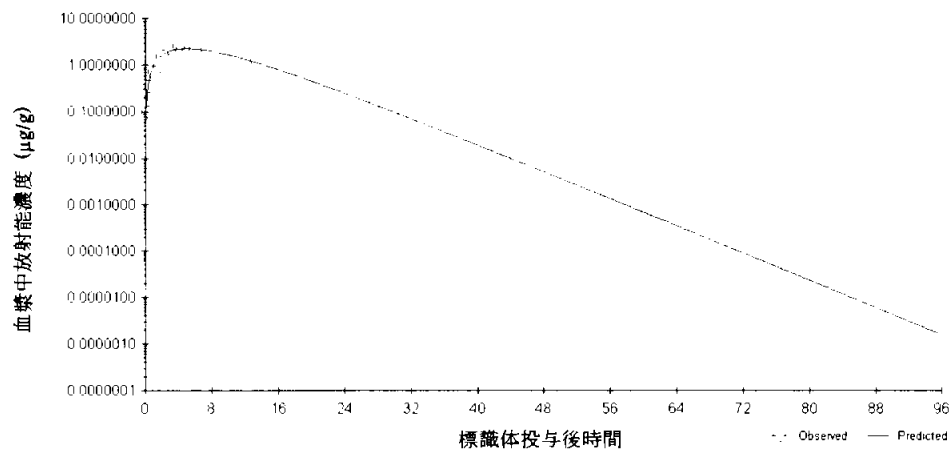
本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

血漿濃度推移、雄



血漿濃度推移、雌



血漿パラメーター		雄	雌
Tmax	hr	3.68	4.93
Cmax	µg/g	1.72	2.27
半減期	hr	6.20	4.10
AUC _∞	hr*µg/g	23.17	30.88

得られたデータを元に血漿パラメータを算出した結果、Cmaxは雄 1.72 µg/g、雌 2.27 µg/g、Tmaxは雄で 3.68 時間、雌で 4.93 時間、T1/2は雄 6.20 時間、雌 4.10 時間であった(申請者算出)。

吸収/排泄：

投与後の経時的排泄を表 2 に示す。

総回収率は約 100 から 103% と良好であった。投与後 96 時間までに尿に雄で 24.5、雌で 29.0%、糞には雄で 73.4、雌で 67.0% が排泄された。

表2. 吸収・排泄 (各ラットより回収された放射能の100分率の平均値)

試料	採取時期 (投与後時間)	低用量(前投与有)	
		雄	雌
尿	0~24	21.0	22.7
	24~48	2.6	4.3
	48~72	0.7	1.3
	72~96	0.3	0.7
	小計	24.5	29.0
糞	0~24	61.4	54.4
	24~48	8.8	8.1
	48~72	2.2	3.2
	72~96	1.0	1.3
	小計	73.4	67.0
尿+糞	合計	97.9	96.0
組織		2.0	4.0
吸収率 ^a		>26.5	>33.0
総回収率 ^b		100.3	103.1

a: 吸収率: 投与後96時間までの尿中排泄率および組織・屍体中残存量から推定した(申請者計算)。

b: 投与量に対する回収率%

組織内分布:

投与96時間後における組織内残留の分布を表3に示す。組織内の総残留量は約2~4%、脂肪の残留が最も高く(雄で約1.2 µg/g、雌で約3.3 µg/g)、次いで、副腎(雄で約0.47 µg/g、雌で約0.81 µg/g)、肝臓(雄で約0.47 µg/g、雌で約0.55 µg/g)であった。

表3. 組織中の残留量 (投与96時間後)

臓器/組織	低用量(前投与有)			
	雄		雌	
	µg/g ^a	%TAR ^b	µg/g ^a	%TAR ^b
血漿	0.04	^d	0.06	^d
脳	0.01	^c	0.02	^c
肝臓	0.47	0.20	0.55	0.20
腎臓	0.10	0.01	0.13	0.01
大腿筋	0.03	^d	0.07	^d
大腿骨	0.04	^d	0.07	^d
脂肪	1.20	^d	3.33	^d
脾臓	0.03	^c	0.05	^c
心臓	0.04	^c	0.07	^c
肺	0.10	^c	0.17	0.01
膵臓	0.13	0.01	0.19	0.01
副腎	0.47	^c	0.81	^c
精巣/卵巣	0.02	^c	0.45	^c
子宮	-	-	0.16	^c
胃腸管+内容物	0.39	0.42	0.65	0.63
屍体	0.16	1.41	0.34	3.10
合計		2.05		3.97

^a: 親化合物当量 µg/g ^b: 投与放射能(TAR)に対する% ^c: 0.004%以下

^d: 屍体に含まれる - : 該当なし

排泄物中の残留の抽出性：

糞の残留放射能は で効率よく抽出された。代謝物の分離同定には尿または糞の抽出物の 処理後の 溶出画分を使用した。

表 4. 投与 48 時間後までに排泄された尿および糞中放射能の抽出性

試料/採取時期 (投与後時間)	画分	低用量(前投与有)		
		雄 %TRR(%TAR)	雌 %TRR(%TAR)	
尿	0-24	水洗浄液	3.9(0.8)	5.2(1.2)
			93.0(19.5)	90.9(20.6)
		(合計)	3.1(0.7)	3.9(0.9)
	100.0(21.0)	100.0(22.7)		
24-48	水洗浄液	4.6(0.1)	3.1(0.1)	
		90.0(2.3)	90.9(3.9)	
	(合計)	5.4(0.2)	6.0(0.3)	
100.0(2.6)	100.0(4.3)			
糞	0-24	水洗浄液	83.8(51.4)	85.3(46.4)
			2.4(1.4)	0.3(0.1)
			77.5(47.6)	79.4(43.2)
		残渣	3.9(2.4)	5.6(3.1)
	(合計)	16.2(10.0)	14.7(8.0)	
	100.0(61.4)	100.0(54.4)		
	24-48	水洗浄液	71.3(6.3)	71.3(5.8)
			0.2(0.0)	0.5(0.0)
		69.6(6.1)	69.2(5.6)	
残渣		1.5(0.2)	1.6(0.2)	
(合計)	28.7(2.5)	28.7(2.3)		
100.0(8.8)	100.0(8.1)			

各試料中の総放射能を 100 としたときの各画分の割合%。

() の数値は投与放射能に対する割合%。

代謝物：

代謝物の定量結果を表 5 に示す。親化合物を含め 11 代謝物が同定され、 を除く 10 個の代謝物は 1 つの HPLC 条件で分離定量できたが、 は TLC コクロマトグラフィーにより定量した。同定代謝物の合計は投与放射能に対し、尿で 、糞で であった。主要な代謝物は尿および糞とも親化合物(糞尿の合計で 10~17%)が最も多く、次いで、 であった。その他の同定代謝物はいずれも微量 であった。同定された代謝物の種類は雌雄間で差は認められなかった。ラットにおける主要な代謝経路は であった。

表 5. 投与 48 時間後までに排泄された尿および糞中代謝物の割合%TAR

代謝物	低用量(前投与有)					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
NA-73(親化合物)	0.76	15.78	16.54	0.80	10.12	10.92
同定代謝物合計 (同定率%)						
その他 1 ^a その他 2 ^b 未同定代謝物合計						
合計						

数値は投与放射能(TAR)に対する各代謝物の割合%。

^a: の 抽出画分中の未同定化合物の合計。

^b: の水および 抽出画分中の放射能(尿および糞)
 あるいは糞の 抽出残渣中の放射能の合計。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

肝臓および脂肪中の組織結合率：主要な残留組織である肝臓および脂肪中の組織結合率は55～71%、脂肪で3～9%であった。

表 6. 組織中における残留の分布（投与 96 時間後）

性別	試料	低用量(前投与有)					
		抽出性			非抽出性		
		層	水層	合計	沈澱物	残渣	合計
組織中に検出された放射能の分布%TRR							
雄	肝臓	12.51	16.87	29.38	9.83	60.79	70.62
	脂肪	95.35	0.69	96.04	0.04	3.92	3.96
雌	肝臓	27.26	16.81	44.07	4.06	51.87	55.93
	脂肪	90.81	0.79	91.60	0.04	8.36	8.40
組織中に検出された放射能の親化合物当量濃度 (µg/g)							
雄	肝臓	0.06	0.08	0.14	0.05	0.28	0.33
	脂肪	1.14	0.01	1.15	0.01	0.05	0.05
雌	肝臓	0.15	0.09	0.24	0.02	0.29	0.31
	脂肪	3.02	0.03	3.05	0.01	0.28	0.28

まとめとして、ラットを用い低用量（10mg/kg）の連続経口投与（非標識体 14 回+標識体 1 回）による吸収・排泄および代謝について、投与後 96 時間まで検討した。その結果、

- 1) 血漿中濃度は、投与後約 3 から 5 時間で最高に達し、その後半減期 4 から 6 時間で減少した(申請者計算)。
- 2) 排泄は雌雄平均で、投与量(TAR)に対し、尿から約 24 から 29%、糞から約 67 から 74%が排泄された。糞中から親化合物が投与量に対し約 10 から 16%回収されたのに対して、尿からの回収率は 1%以下であった。吸収率は、投与後 96 時間までの尿中排泄率および組織・屍体中残存量から推定し、雄で>26.5、雌で>33.0%であった(申請者計算)。
- 3) 組織内の総残留量は 雌で雄よりも 2 倍高かった。組織内残留は胃腸管 + 内容物を除き、脂肪で最も高く、次いで、副腎、肝臓であった。
- 4) 親化合物を含め 11 代謝物が同定され、糞尿合計で 雌で雄よりも 2 倍高かった。主要代謝物は尿および糞とも親化合物が最も多く(糞尿合計で 10～17%TAR)、次いで、 雌で雄よりも 2 倍高かった。その他の同定代謝物は微量 雌で雄よりも 2 倍高かった。主要な代謝経路は 雌で雄よりも 2 倍高かった。同定された代謝物の種類は雌雄間で差は認められなかった。
- 5) 主要な残留組織である肝臓および脂肪中の組織結合率は肝臓で 51～61%、脂肪で 3～9%であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<動物体内運命>

6) ラットにおける推定代謝経路は以下に示す。

ラットにおけるヘキシチアゾクスの推定代謝経路
(異性体は NA-73 では 、その他は で形成する)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

4) ヘキシチアゾクス投与ラットの血中濃度ピーク時の主要臓器への分布、存在形態および半減期についての検討試験

(資料No. 運命-4)

試験実施機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年: 1986年

供試標識化合物: [^{14}C]ヘキシチアゾクス(以下標識体という)

構造式:

*: ^{14}C 標識位置

化学名(IUPAC): *trans*-5-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-4-メチル
-2-オキソチアゾリジン-3-カルボキサミド

比放射能:

放射化学的純度:

標識部位選定理由:

供試動物: Fischer 系 COBS®ラット 9週齢

平均体重: 雌 129.9g、1群3匹

試験方法:

実験条件: 本試験の実験条件は既実施のラットにおける動態試験
(資料 No 運命-1)の結果に基づいて以下のように設定した。

動物の系統/性: 動態試験と同じ系統を用い、雌の体内残留量が雄より多かったので雌
を用いた。

投与量: 動態試験と同じ低用量 (10 mg/kg) とした。

屠殺時期: 最高血中濃度を示す時期が投与後 4 時間であったので、本試験では
屠殺時期を投与後 4、12、24、48、72 および 168 時間とした。

呼気の捕集: 投与後 2 日間の呼気排泄量が投与量の 0.01% 以下であったので、
本試験では呼気の捕集をしなかった。

投与液の調製: 投与液は に溶解した標識体と非標識体(化学的純度 99.9%)の所定量
を採取混合後、濃縮して に溶解して、調製した。

投与: 18 時間絶食後の動物に 10 mg/kg を容量 1.9 mL/kg (約 10 $\mu\text{Ci}/\text{head}$) で
単回強制経口投与した。投与 4 時間後に給餌を再開した。

試料の採取:

血液: 投与 72 時間後屠殺群のラットを用いて、投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、
24、48 および 72 時間後に尾の先端を切断して採血後、遠心分離し、血漿を採
取した。

尿/糞: 全ての群の動物について、投与後 0~24、24~48 および 48~72 時間に採取した。
代謝ケージに付着した放射能は水及びメタノールで洗浄し、洗液は尿に合わせ

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

た。なお、投与後4及び12時間後屠殺群の尿及び糞は各屠殺時に採取した。

採取組織： 血液(血漿と血球に分離)、肝臓、腎臓、副腎、心臓、肺、脾臓、膵臓、卵巣、脳、子宮、脂肪、大腿骨、大腿筋、内容物を含む消化管、屍体

分析方法：

放射能の測定：液体試料はその一部にシンチレーションカクテルを加えた後、固体試料は燃焼後、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、カクテルを加えた後、液体シンチレーションカウンタ(LSC)で放射能を計測して定量した。

放射能測定試料の調製：全量を使用した以外の試料は3連で放射能を測定した。

血漿： 尾静脈血漿は一部試料を濾紙に採り、重量を測定後燃焼した。

尿： セライトをのせた濾紙で濾過後、残渣を水で洗浄して、濾液の一部を採り測定した。残差と濾紙は乾燥後燃焼した。

糞： 凍結乾燥後、粉碎し、一部を採り、燃焼した。

組織： 血漿(頸動脈血)、脂肪、腎臓、肝臓、脳、大腿筋、内容物を含む消化管は湿重量を測定後、水を加えて均質化し、一部を採取して、風乾後燃焼した。屍体は凍結後切断、均質化した後、一部を風乾後燃焼した。大腿骨は凍結乾燥後、粉末とし全量を、卵巣、脾臓、心臓、肺、膵臓、副腎および子宮はそれぞれ全量を風乾後燃焼した。

代謝物の同定：

薬物代謝における主要な臓器である肝臓、腎臓、血漿を、また、最も放射能の滞留する脂肪について、以下のスキームに従って抽出精製してHPLCで分析した。なお、血漿は水で希釈後、pH 2に調整して で抽出し、その後の操作は他の臓器と同様に行った。HPLC条件-1(順相系)では を用い、溶離液として を用いて、各代謝物(NA-73、

)に該当する部分を分取し、また該当しない部分は一緒にまとめてLSCで放射能を定量した。HPLC条件-2 では を用い、 で を分取し、その他の代謝物は で溶出し、LSCで放射能を定量した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

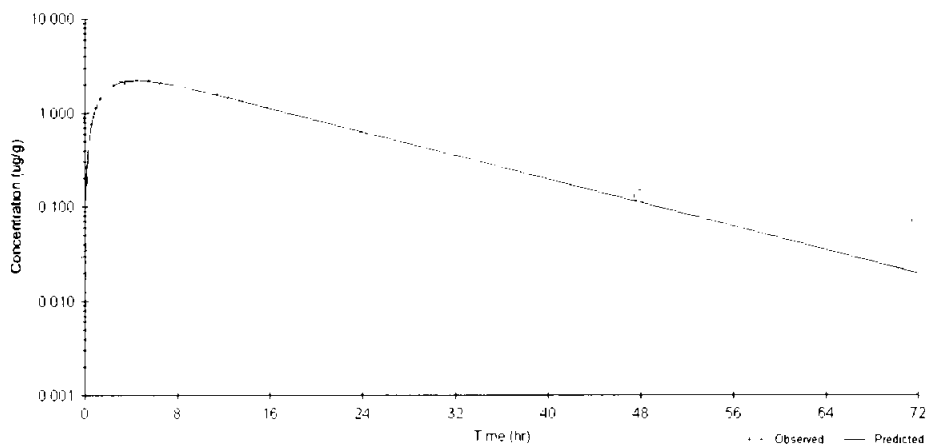
試験結果：

血漿中濃度：

血漿中濃度(親化合物当量 $\mu\text{g/g}$)の推移を表 1 に示す。血漿中濃度は投与後約 4 時間で最高に達し(2.20 $\mu\text{g/g}$)、その後速やかに減少し、投与 72 時間後には 0.07 $\mu\text{g/g}$ となった。

表 1. 血漿中濃度(親化合物当量 $\mu\text{g/g}$)の推移

採血時期 (投与後時間)	血漿中濃度
0.25	0.03
0.5	0.88
1	1.32
2	1.83
3	1.89
4	2.20
6	2.20
12	1.58
24	0.53
48	0.13
72	0.07



		雌
Tmax	hr	4.47
Cmax	$\mu\text{g/g}$	2.21
半減期	hr	9.60
AUC _∞	hr* $\mu\text{g/g}$	42.36

得られたデータを元に血漿パラメータを算出した結果、Cmax は雌 2.21 $\mu\text{g/g}$ 、Tmax は雌 4.5 時間、T1/2 は雌 9.60 時間であった(申請者算出)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

体外排泄率：

各群の体外排泄率を表 2 に示す。投与放射能は糞及び尿から投与後 24 時間で 76.3%、48 時間で 89.1%、72 時間で 94.7%、168 時間で 97.8%が排泄された。

表 2. 体外排泄率[投与量 (TAR) に対する回収率%]

群/屠殺時期 (投与後時間)	試料	採取時期 (時間)					小計	合計
		0~24	24~48	48~72	72~120	120~168		
4	尿	5.06					5.06	5.06
	糞	0.00					0.00	
12	尿	14.03					14.03	45.34
	糞	31.31					31.31	
24	尿	25.48					25.48	76.31
	糞	50.83					50.83	
48	尿	27.54	6.05				33.58	89.07
	糞	41.43	14.07				55.49	
72	尿	28.34	7.06	1.58			36.98	94.68
	糞	41.76	12.04	3.89			57.70	
168	尿	24.30	7.15	1.07	1.08	0.39	33.99	97.79
	糞	31.64	22.91	5.50	2.74	1.01	63.80	

組織内濃度：屠殺時期別の各組織内残留濃度を表 3 に示す。

表 3. 屠殺時期別組織内残留濃度 (親化合物当量 $\mu\text{g/g}$)

臓器/組織	群/屠殺時期 (投与後時間)					
	4	12	24	48	72	168
血漿	2.13	1.00	0.35	0.14	0.09	0.02
肝臓	13.79	6.93	2.67	1.15	0.76	0.19
腎臓	6.01	3.16	1.19	0.39	0.21	0.06
脂肪	16.53	16.52	10.22	7.07	5.96	1.53
副腎	18.66	10.73	4.61	2.90	2.31	0.79
心臓	4.43	2.14	0.68	0.21	0.12	0.03
肺	4.31	2.55	0.97	0.40	0.27	0.08
大腿骨	2.35	1.09	0.38	0.17	0.12	0.04
大腿筋	2.20	1.30	0.48	0.17	0.14	0.04
脾臓	2.91	1.44	0.46	0.15	0.08	0.02
膵臓	6.63	3.96	1.66	0.40	0.28	0.10
卵巣	9.57	4.30	2.16	1.10	0.77	0.22
子宮	2.77	1.62	0.66	0.42	0.36	0.13
脳	1.85	0.73	0.20	0.05	0.03	0.00
胃腸管+内容物	78.66	18.62	9.76	2.90	0.95	0.19
屍体	2.20	1.87	0.72	0.39	0.24	0.12

最高血中濃度時 (投与後 4 時間) に最も組織内濃度が高いものは内容物を含む胃腸管 (78.66) であったが、経時的に速やかに排泄され、投与 168 時間後には 0.19 $\mu\text{g/g}$ に減衰した。その他、比較的残留濃度の高かった組織は副腎 (投与 4 時間後の 18.66 $\mu\text{g/g}$ から 168 時間後の 0.79 $\mu\text{g/g}$ に減衰)、脂肪 (投与 4 時間後の 16.53 $\mu\text{g/g}$ から 168 時間後の 1.53 $\mu\text{g/g}$ に減衰)、肝臓 (投与 4

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

時間後の 13.79 $\mu\text{g/g}$ から 168 時間後の 0.19 $\mu\text{g/g}$ に減衰) 及び卵巣 (投与 4 時間後の 9.57 $\mu\text{g/g}$ から 168 時間後の 0.22 $\mu\text{g/g}$ に減衰) であった。

組織内残留の消失半減期：

各臓器・組織における放射能の減衰は片対数を用いて減衰曲線を作成したときに直線にはならなかった。これは、ヘキシチアゾクスは、経口投与後ラット体内で代謝され、親化合物とは挙動の異なる代謝物へと変化することを示唆している。

これらのデータを用いて、最小二乗法による直線回帰分析を行う場合、算出される半減期は、データの数に大きく影響される。そのため本試験において、半減期の算出に、

- ①グラフ上の最大残留量の 1/2 を示した時間
- ②168 時間までの数値を用いて直線回帰分析を行って算出したもの
- ③最大残留量の 1/10 になるまでの期間の数値を用いて直線回帰分析を行って算出したものを比較した結果、③で算出する方法が、最も半減期を算出するために適切な方法と考えた。

最大残留量の 1/10 になるまでの期間において求めた消失半減期を表 4 に示す。

表 4. 組織内残留の消失半減期

臓器/組織	消失半減期 (時間)		臓器/組織	消失半減期 (時間)
血漿	9.21		大腿筋	11.49
肝臓	11.12		脾臓	8.85
腎臓	9.59		膵臓	10.42
脂肪	48.11		卵巣	16.82
副腎	28.98		子宮	27.69
心臓	8.39		脳	6.33
肺	13.84		胃腸管+内容物	7.33
大腿骨	9.99		屍体	23.40

残留放射能は脂肪において、最も長く滞留し、半減期は約 48 時間であった。次いで、副腎の 29 時間、子宮の 28 時間であった。屍体で 23 時間と比較的長い半減期であったが、大部分の残留が皮下脂肪等に起因するものと考えられた。肝臓、腎臓、血漿、脳では半減期は約 10 時間程度で速やかに減衰した。

組織内残留の抽出性：

各組織の抽出画分中の放射能の分布を表 5 に示す。

抽出により各組織からほぼ定量的に放射能が抽出されたが、抽出では脂肪を除く他の組織 (肝臓、腎臓、血漿) では水層にかなりの放射能 (10~40%) が残存し、抽出率は経時的に減少した。による液液分配で、肝臓、腎臓および血漿では平均でそれぞれ層の約 84、76 および 89% がに分配されたが、脂肪では約 36% のみであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

表 5. 各組織の抽出画分中の放射能の分布

組織	試料採取 時期(投与 後時間)	抽出液						残渣-1
		層			水層	残渣-2	計	
		層	層	計				
肝臓	4	63.77	17.36	81.13	9.41	3.86	94.40	5.60
	12	63.64	7.51	71.15	12.44	5.71	89.30	10.70
	24	52.22	6.73	58.95	15.59	4.45	78.99	21.01
	48	37.39	5.33	42.72	20.28	7.57	70.57	29.43
	72	32.72	7.43	40.15	11.83	8.83	60.81	39.19
腎臓	4	63.20	18.07	81.27	11.94	5.83	99.04	0.96
	12	72.38	8.58	80.96	12.07	5.38	98.41	1.59
	24	62.34	15.10	77.44	13.08	6.36	96.88	3.12
	48	55.93	24.01	79.94	7.10	6.58	93.62	6.38
	72	42.16	17.16	59.32	26.65	7.39	93.36	6.64
血漿	4	60.86	8.96	69.82	21.78	8.40	100.00	-
	12	51.76	4.43	56.19	41.07	2.74	100.00	-
	24	45.76	6.77	52.53	28.85	18.62	100.00	-
脂肪	4	52.52	44.17	96.69	0.82	0.05	97.56	2.44
	12	44.23	53.66	97.89	0.26	0.01	98.16	1.84
	24	29.37	68.28	97.65	0.22	0.01	97.88	2.12
	48	30.38	67.09	97.47	0.16	0.00	97.63	2.37
	72	25.75	71.10	96.85	1.42	0.00	98.27	1.73
	168	27.16	66.72	93.88	0.31	0.00	94.19	5.81

各試料中の総放射能(TRR)を 100 としたときの各画分の割合%。

代謝物：臓器別各代謝物の平均濃度 (µg/g) の経時的変化を表 6-1~4 に示す。

表 6-1. 肝臓中の代謝物の平均濃度 (µg/g)

組織	代謝物	試料採取時期(投与後時間)				
		4	12	24	48	72
肝臓	NA-73	1.93	0.24	0.07	0.03	0.02
	HPLC のその他成分 残渣-1 残渣-2 水層画分 画分					

肝臓では投与後 4 時間で NA-73 が最も多かった (1.93 µg/g) が、速やかに消失した。次いで、
が多く、中程度の減衰を示した。

の減衰は比較的遅かった。

は投与後 12 時間で最高に達し

その後徐々に減衰した。腎臓では投与後 4 時間で

が最も多く

、次い

で NA-73 (0.44 µg/g) 、

の順であった。NA-73

の減衰は中程度であった。投与後 12 時間以降は全ての代謝物が徐々に減衰した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

表 6-2. 腎臓中の代謝物の平均濃度 (µg/g)

組織	代謝物	試料採取時期(投与後時間)				
		4	12	24	48	72
腎臓	NA-73	0.44	0.15	0.06	0.02	0.01
	HPLC のその他成分 残渣-1 残渣-2 水層画分 石油エーテル画分					

血漿では が投与後 4～24 時間まで最も多く、血漿中に移行し易い代謝物と思われる。しかし、血漿中の濃度は他の組織に比較して低かった。

表 6-3. 血漿中の代謝物の平均濃度 (µg/g)

組織	代謝物	試料採取時期(投与後時間)		
		4	12	24
血漿	NA-73	0.06	0.01	0.00
	HPLC のその他成分 残渣-1 残渣-2 水層画分 石油エーテル画分			

脂肪では NA-73 が最も多く、投与後 12 時間で最高に達し (3.38 µg/g)、その後の減衰も遅く、投与後 72 時間で 1.04 µg/g となり、投与 168 時間後 0.25 µg/g まで減少した。次に、
が多かったが、24 時間までに比較的速く減少した。
これに次いで多い は投与後 24 時間でもまだ 存

在し、減衰は比較的遅かった。

表 6-4. 脂肪中の代謝物の平均濃度 (µg/g)

組織	代謝物	試料採取時期(投与後時間)					
		4	12	24	48	72	168
脂肪	NA-73	2.47	3.38	1.91	1.59	1.04	0.25
	HPLC のその他成分 残渣-1 残渣-2 水層画分 石油エーテル画分						

まとめとして、ラットを用い低用量 (10mg/kg)の単回経口投与による血中濃度、組織内放射能濃度および組織内代謝物の経時的減衰/消失について、投与後72時間あるいは168時間まで検討した。その結果、血漿中濃度は投与後約4 時間で最高となり、その後は速やかに減少した。投与後4 時間で比較的残留濃度が高かった組織は副腎、脂肪、肝臓および卵巣であった。残留放射能の半減期は脂肪が最も長く、約48時間であった。次いで、副腎が29 時間、子宮が28 時間であった。肝臓、腎臓、血漿、脳の半減期は約10 時間程度で、比較的速やかに減衰した。

代謝物分析の結果から、ラットに投与したNA-73(ヘキシチアゾクス)は一部未変化のまま主に脂肪に滞留されるが、大部分は吸収されずに糞中へ排泄される。吸収されたNA-73は徐々に体内で代謝され、となり、
尿中に排泄される。

NA-73は比較的脂肪中に滞留し易い化合物であるが、経口投与168 時間後には投与量の約97.8%が体外へ排泄され、また、体内残留放射能の大部分NA-73であったことより安全性の高い化合物であると考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

ラットにおけるヘキシチアゾクスの臓器および組織中の推定代謝経路
(異性体は NA-73 では 、その他は で形成する)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

5) ^{14}C 標識ヘキシチアゾクスを用いたラット組織分布試験

(資料No. 運命-5)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

供試標識化合物: [^{14}C]ヘキシチアゾクス(以下標識体という)

構造式:

*: ^{14}C 標識位置

化学名 (IUPAC): *trans*-5-(4-クロロフェニル)-*N*-シクロヘキシル-4-メチル
-2-オキシチアゾリジン-3-カルボキサミド

比放射能:

放射化学的純度:

標識部位選定理由:

供試動物: Fischer (F344) ラット、投与時に約 10 週齢の雌

試験方法:

比放射能	動物数 (平均体重)	投与量	投与方法	試験項目
486 Bq/ μg	15 匹 (147 g)	低投与量 9.96 mg/kg	単回経口	5,12,24,48,96 時間後 組織分布

15 匹の雌ラットに、0.5%の Tween 80 を含む 1%メチルセルロース水溶液に懸濁させた標識ヘキシチアゾクスを低投与量で単回強制経口投与し、3 匹の群を投与後 5、12、24、48 および 96 時間で解剖し、試料を採取した。最初の採取時点である投与後 5 時間(申請者計算)はラット代謝試験(運命-1)の血漿中の T_{max} とした。また、ラット代謝試験(運命-1)で蓄積性が懸念された雌を選択した。解剖時において、ラットはペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与により麻酔し、頸動脈より血液をヘパリン処理した容器に採取し、放血死させた。血液は遠心分離して血漿と血球に分けた。

以下に示す組織/器官を採取した。

副腎、膀胱、大腿骨、骨髄、脳、腹部脂肪、消化管(内容物込)、心臓、腎臓、肝臓、肺、脳下垂体、大腿筋、卵巣、脾臓、屍体、背部皮膚、胸腺、甲状腺、子宮、全血、血漿および血球

消化管(内容物込)および屍体は水を加えて均質化し、その一部を 3 連で採取後、組織溶解剤で可溶化した。溶解試料にシンチレーションカクテルを加え、放射能を測定した。骨は採取した全量を燃焼し、 $^{14}\text{CO}_2$ を吸収剤に捕集し、シンチレーションカクテルを加え、放射能を測定した。その他の試料は、採取した試料から一部を 3 連で採取後、組織溶解剤で可溶化した。ただし、3 連で採取することが困難な小さな組織/器官は全量を可溶化した。溶解試料にシンチレーションカクテルを加え、放射能を測定

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 動物体内運命 >

した。

各組織／器官の残存放射能からヘキシチアゾクス換算濃度 $\mu\text{g/g}$ および分布率 (投与量%)を算出した。分布率 (投与量%)は全量採取可能な組織のみ評価した。

消失相における半減期は、 C_{max} から検出された最終時点までの対数-直線回帰分析により算出した。

試験結果：

組織／器官の経時的な放射能分布の推移を以下に示す。

組織／器官内ヘキシチアゾクス換算濃度 $\mu\text{g/g}$ および分布率 (投与量%)										
投与群	低投与量 10 mg/kg 単回経口									
性	雌									
採取時間	5 時間		12 時間		24 時間		48 時間		96 時間	
副腎	18.61	(0.07)	12.81	(0.04)	6.10	(0.02)	3.55	(0.01)	1.55	(0.01)
膀胱	16.16	(0.11)	8.14	(0.05)	2.90	(0.02)	1.08	(0.01)	0.52	(0.00)
骨	3.41		1.81		0.55		0.23		0.09	
骨髓	19.67		9.40		3.03	--	1.36	--	0.54	--
脳	2.23	(0.24)	1.01	(0.11)	0.33	(0.04)	0.10	(0.01)	ND	--
脂肪	13.08		11.74		7.03		5.95		3.22	
消化管*	60.66	(57.42)	61.08	(57.14)	32.39	(31.30)	8.20	(8.39)	1.15	(1.25)
心臓	5.42	(0.21)	3.36	(0.11)	1.04	(0.04)	0.33	(0.01)	0.08	(0.00)
腎臓	8.39	(0.66)	4.84	(0.35)	1.77	(0.14)	0.59	(0.04)	0.18	(0.01)
肝臓	19.93	(6.30)	12.46	(3.59)	5.32	(1.81)	2.39	(0.85)	0.75	(0.27)
肺	5.41	(0.27)	3.92	(0.17)	1.60	(0.07)	0.77	(0.03)	0.27	(0.01)
筋肉	3.02		1.73		0.73		0.17		0.04	--
卵巣	7.65	(0.04)	5.71	(0.04)	2.31	(0.01)	1.17	(0.01)	0.42	(0.00)
膵臓	13.53	(0.35)	7.05	(0.22)	1.98	(0.08)	0.59	(0.02)	0.15	(0.01)
脳下垂体	3.89	(0.00)	2.68	(0.00)	1.09	(0.00)	0.48	(0.00)	ND	
屍体	3.91		2.80		1.88		0.74		0.30	
皮膚	4.95		3.63		1.58		0.85		0.34	
脾臓	3.17	(0.09)	2.06	(0.05)	0.72	(0.02)	0.21	(0.01)	0.06	(0.00)
胸腺	4.38	(0.07)	2.83	(0.05)	0.93	(0.01)	0.29	(0.00)	0.12	(0.00)
甲状腺	6.20	(0.00)	5.17	(0.00)	2.05	(0.00)	0.91	(0.00)	0.08	(0.00)
子宮	3.48	(0.13)	2.30	(0.06)	0.69	(0.02)	0.23	(0.01)	0.10	(0.00)
全血	1.65	--	1.00	--	0.39		0.21		0.08	--
血漿	2.08		1.40		0.57		0.26		0.10	
血球	1.08		0.63		0.32		0.13		0.05	--

*： 内容物を含む

ND： 検出せず

--： 該当なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<動物体内運命>

組織／器官の放射能濃度の半減期を以下に示す。

組織／器官内放射能の半減期(時間)			
低投与量 10 mg/kg 単回経口、雌			
副腎	26.65	卵巣	22.20
膀胱	19.42	脾臓	14.56
骨	18.20	脳下垂体	14.22
骨髓	18.87	屍体	24.87
脳	10.02	皮膚	24.26
脂肪	46.59	脾臓	16.28
消化管*	14.71	胸腺	17.78
心臓	15.40	甲状腺	14.47
腎臓	16.91	子宮	18.11
肝臓	19.98	全血	21.69
肺	21.46	血漿	21.10
筋肉	15.00	血球	21.20

*: 内容物を含む

投与後 5 時間における血漿中のヘキシチアゾクス換算濃度は平均で 2.1 µg/g、96 時間で 0.1 µg/g 残存した。組織／器官中のうち、副腎、膀胱、骨髓、脂肪、消化管(内容物込)、肝臓および脾臓で高い濃度が検出された。投与後 5 時間における消化管(内容物込)以外で高い放射能濃度を示したのは、副腎(18.6 µg/g)、膀胱(16.2 µg/g)、骨髓(19.7 µg/g)、脂肪(13.1 µg/g)、肝臓(19.9 µg/g)および脾臓(13.5 µg/g)だった。その後、消化管を除くすべての組織中の放射能濃度が経時的に減少した。消化管は投与後 12 時間で最も高い濃度を示した後、減少した。投与後 96 時間で血漿(0.1 µg/g)より 10 倍程度高い放射能濃度を示したのは、副腎、脂肪および消化管であり、最も高濃度を示したのは脂肪(3.2 µg/g)、続いて副腎(1.6 µg/g)だった。

投与放射能に対する割合で最も多かったのは、内容物込みの消化管で投与後 5 時間において 57.4%だった。その後、消化管中の割合は減少し、投与後 96 時間で 1.3%だった。投与後 96 時間の組織中で最も多く残存していたのは、肝臓(0.3%)だった。

放射能の排泄半減期は 10~47 時間だった。血漿(21.1 時間)の半減期と同等または長かった組織は、副腎、脂肪、肺、卵巣、屍体、皮膚および血液で、最も長い半減期は脂肪(46.6 時間)だった。その他の組織の半減期は血漿より短かった。

脂肪中の半減期は血漿の約 2 倍であったが、48 時間以内であった。

以上の結果から、ヘキシチアゾクスの蓄積の可能性はほとんどないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

2. 植物体内運命に関する試験

1) ミカンにおける代謝試験

(資料 No 運命-6)

試験実施機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：[^{14}C]ヘキシチアゾクス (以下標識体という)

構造式；

* : ^{14}C 標識位置

化学名(IUPAC)； *trans*-5-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキソチアゾリジン-3-カルボキサミド

比放射能；

放射化学的純度；

標識部位選定理由；

試験方法：

供試植物： ミカン幼木 (品種：杉山温州)、樹齢：接木後5年

栽培方法： ミカンは鉢植えて栽培し、標識体の処理後は温室で管理した。

処理液の調製： 標識体、界面活性剤&キャリアーをホモジナイザーにより水に懸濁し、
実用最大使用濃度 (10%水和剤の2000倍液) に相当する処理液
(2.2×10^6 dpm/mL)を調製した。

試験方法	葉面処理	果実処理
処理液量	0.8 mL (1.78×10^6 dpm)	0.4 mL (8.9×10^5 dpm)
処理方法	小果実1個と6~7枚の葉をつけた小枝の4枚の葉(各約20~30 cm ²)の上面にできるだけ均一にマイクロピペットで滴下処理。	果実(約50 g)の表面にマイクロピペットで滴下処理。
試料採取	処理後7、14、30、62、90日に各2枝採取。	処理直後(0日)、7、14、30、60、91日に各2個ずつ採取。
試料の調製	処理葉、非処理葉、枝、果実(外皮+果肉)	果実表面をクロロホルムで洗浄後、剥皮し、外皮と果肉に分離
放射能の分画	処理葉はスキーム1で分画。 極性成分の酵素加水分解は処理後30、62、90日試料のみ使用。	処理果実はスキーム2で分画。 極性成分の酵素加水分解は処理後30、60、91日試料のみ使用。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

極性物質の加水分解：有機層および水層中に存在する極性成分について

最終的に

を行った。

で予備検討を行い、

スキーム1：処理葉の抽出

スキーム2：処理果実の抽出

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

放射能の測定：液体試料はシンチレーションカクテルを添加した後、液体シンチレーションカウンタ(LSC)で、抽出残渣は燃焼処理して発生した¹⁴CO₂を捕集し、液体試料と同様にLSCで放射能を測定した。処理葉以外の部分はドライアイス存在下で粉碎、風乾した後に燃焼処理および放射能測定した。

代謝物の同定：10種の溶媒系を用いてTLCで単離精製し、標品とのクロマトグラフィーにより同定した。

試験結果：

① 葉面処理

葉面処理後の残留放射能の分布：試料採取時点における各部位別の残留放射能の分布を表1にまとめた。放射能の減少は遅く、処理後90日で約74%TARであった。回収放射能の大部分は処理葉に留まっており、メタノールで洗浄された。葉中の残留量は処理後90日で、抽出性放射能(80%MeOH抽出液)が約14%TAR、非抽出性放射能(抽出残渣)が1.4%TARであった。処理部以外への移行はほとんどなかった。親化合物の処理後の葉中の見かけ濃度は処理時の20.4 ppmから処理後90日には13.0 ppmまで減少した。

表1 葉面処理後の放射能の分布および回収率

試料中の処理放射能に対する割合 %TAR、(%TRR*)

植物部位/画分		処理後日数				
		7	14	30	62	90
処理葉	表面洗浄液	92.5 (95.1)	87.0 (94.1)	74.5 (84.6)	63.0 (81.6)	58.0 (79.1)
	抽出液	3.8 (3.9)	4.1 (4.4)	7.9 (9.0)	5.7 (7.4)	5.4 (7.4)
	水層	0.6 (0.6)	1.1 (1.2)	4.1 (4.7)	7.1 (9.2)	8.5 (11.6)
	抽出残渣	0.4 (0.4)	0.3 (0.3)	1.6 (1.8)	1.4 (1.8)	1.4 (1.9)
	合計	97.3 (100.0)	92.5 (100.0)	88.1 (100.0)	77.2 (100.0)	73.3 (100.0)
非処理葉		<0.1	<0.1	0.2	0.2	<0.1
枝		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
果実	果皮	0.1	0.2	0.2	0.4	0.3
	果肉	<0.1	0.2	0.2	0.4	0.1
総計		97.4	92.9	88.7	78.2	73.7

*申請者計算：処理葉における回収された放射能に対する割合(%TRR)

葉面処理後の代謝物の分布：試料採取時点における各部位別の代謝物の分布を表2にまとめた。親化合物は葉面上でゆっくりと消失(処理後90日で50.8%TAR存在)する。表面上での分解物は

の未知代謝物であったが、いずれも処理量の であった。一方、親化合物は葉中に入ると極性物質に代謝された。抽出液中には少量の と

が検出された。TLCの原点付近に残る代謝物は処理後90日で処理量の1.6%で、2成分からなり、その比は1:2であった。これらの

が得られた。水層に残る放射能は に達し、前記の原点成分と同様に の他、親化合物 も含まれていた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <植物体内運命>

表2 葉面処理後の処理葉の代謝物の分布

試料中の処理放射能に対する割合 %TAR、(%TRR*)

画分	代謝物	処理後日数				
		7	14	30	62	90
葉面 洗浄液	親化合物	90.4(92.9)	84.2(91.0)	69.3(78.7)	56.5(73.2)	50.8(69.3)
	小計					
抽出液	親化合物	3.1(3.2)	3.0(3.2)	4.5(5.1)	2.5(3.2)	1.7(2.3)
	小計					
後の水層	親化合物	-	-	1.3(1.5)	0.7(0.9)	1.1(1.5)
	小計					
	合計					
合計	親化合物	93.5(96.1)	87.2(94.3)	73.8(83.2)	59.0(76.4)	52.5(71.6)
	その他 ^a					
	水層 ^b					
	残渣					
	合計					

*申請者計算: 処理葉における回収された放射エネルギーに対する割合(%TRR)

a: 微量成分および極性成分 b: 液々分配の水層あるいは加水分解後の水層 -: 測定せず

② 果実処理

果実処理後の残留放射能の分布：試料採取時点における各部位別の残留放射能の分布を表3にまとめた。

表3 処理果実における放射能の分布および回収率

試料中の処理放射能に対する割合%TAR(%TRR*)および残留濃度(ppm)

植物部位/画分		処理後日数					
		0	7	14	30	60	91
表面洗浄液		99.2 (100)	91.4 (91.3)	76.4 (83.7)	65.5 (73.5)	35.4 (41.9)	24.4 (31.6)
果皮	抽出液	-	7.8 (7.8)	13.1 (14.3)	19.8 (22.2)	39.5 (46.8)	42.3 (54.8)
	水層	-	0.5 (0.5)	1.1 (1.2)	2.4 (2.7)	6.1 (7.2)	5.7 (7.4)
	抽出残渣	-	0.4 (0.4)	0.7 (0.8)	1.4 (1.6)	3.3 (3.9)	4.7 (6.1)
	小計	-	8.7 (8.7)	14.9 (16.3)	23.6 (26.5)	48.9 (57.9)	52.7 (68.3)
果肉		-	<0.1 (<0.1)	<0.1 (<0.1)	<0.1 (<0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)
合計		99.2 (100)	100.1 (100)	91.3 (100)	89.1 (100)	84.4 (100)	77.2 (100)
果実残留 (ppm)	果皮	1.52	1.90	1.52	1.09	0.89	0.57
	果肉	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
果実重量 (g)	果皮	14.0	11.4	12.8	17.5	20.7	29.3
	果肉	33.9	36.9	40.4	69.0	78.8	106.9
	合計	47.9	48.3	53.2	86.5	99.5	136.2

*申請者計算：処理果実における回収された放射能に対する割合(%TRR) -：測定せず

放射能の減少は葉面処理の場合と同様に遅く、各画分の残留放射能の分布および減少の推移は葉面処理と同様であった。果実中の残留はほとんど果皮に存在し、果肉中の残留量は最大で0.1%TAR (0.001 ppm 未満)であった。果実洗浄液中で減少した放射能の多くは果皮に浸透移行した。果実中の残留量は処理後91日で、抽出性放射能(80%メタノール抽出液)が48%TAR、非抽出性放射能(抽出残渣)が4.7%TARであった。果実中の残留濃度は処理直後に果皮で1.52 ppmが処理後91日で0.57 ppmに減少したが、これは果実の肥大に伴う希釈の影響が大きいと考えられた。

果実処理後の代謝物の分布：試料採取時点における各部位別の代謝物の分布を表4にまとめた。果実表面における主要残留化合物は親化合物そのものであり、代謝分解物は、葉面処理の場合と同様であった。果皮抽出液には

として、他に が微量存在していた。同時に、TLCの
 原点付近の は7日の から、処理後91日には に増えた。これらの
タイプ1 とタイプ2 からなっており、
 タイプ2が主であった。

表 4 果実処理後の代謝物の画分別分布

試料中の処理放射能に対する割合 %TAR、(%TRR*)

画分	代謝物	処理後日数					
		0	7	14	30	60	91
果実 洗浄液	親化合物	98.1(98.9)	88.0(87.9)	72.8(79.7)	62.0(69.6)	31.8(37.7)	21.8(28.2)
	その他 ^a						
	小計						
果皮 クロロホルム 抽出液	親化合物	-	5.0(5.0)	6.5(7.1)	7.6(8.5)	10.8(12.8)	8.7(11.3)
	その他 ^a						
	小計						
合計	親化合物	98.1(98.9)	93.0(92.9)	79.3(86.9)	69.6(78.1)	42.6(50.5)	30.5(39.5)
	その他 ^a						
	水層 ^b						
	果皮残渣						
	果肉						
	合計						

*申請者計算: 処理果実における回収された放射能量に対する割合(%TRR)

^a: 微量成分および極性成分 ^b: 液々分配の水層 -: 測定せず ND: 検出せず

処理後 91 日の試料を用いて、
 酵素処理を行ったところ、
 の予備検討を行った。タイプ 2 の成分を精製し、
 では変化せず、
 となった。さらに、
 によりタイプ 1 まで、
 により まで分解された。タイプ 2 か
 ら誘導されたタイプ 1 成分は
 処理により、上記の
 が得られた。
 これらのことから
 に対応するタイプ 1 およびタイプ 2 の
 が存在すると
 考えられた。タイプ 2 は単離操作中に容易にタイプ 1 に変化するので、最終的には、この両
 タイプを一緒にして
 処理して、TLC で
 を分析した。同様に、葉面処理で
 得られた
 についても、果皮の場合と同様の結果が得られた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <植物体内運命>

2) ナシにおける代謝試験

(資料 No 運命-5)

試験実施機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984 年

供試標識化合物：[^{14}C]ヘキシチアゾクス (以下標識体という)

構造式；

* : ^{14}C 標識位置

化学名(IUPAC)； *trans*-5-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキソチアゾリジ-3-カルボキサミド

比放射能；

放射化学的純度；

標識部位選定理由；

試験方法：

供試植物：ナシ幼木 (品種：長十郎)、樹齢；接木後 4 年

栽培方法：ナシは鉢植えで栽培し、標識体の処理後は温室で管理した。

処理液の調製：標識体、界面活性剤およびキャリアーをホモジェナイザーにより水に懸濁し、
 実用最大使用濃度 (10%水和剤の 2000 倍液) に相当する処理液 (2.2×10^6 dpm/mL) を調製した。

試験方法	葉面処理	果実処理
処理液量	2.0 mL (1.78×10^6 dpm)	1.0 mL (2.2×10^6 dpm)
処理方法	小果実 1 個と果叢葉 7~12 枚の葉をつけた小枝の 4 枚の葉 (各約 60 cm ²) の上面にできるだけ均一にマイクロピペットで滴下処理	果実 (約 60 g) の表面にマイクロピペットで滴下処理
試料採取	処理直後 (0 日)、5、10、20、30、60、90 日に各 2 枝	処理直後 (0 日)、5、10、20、30、60 日に各 2 個
試料の調製	処理葉、非処理葉、果実に分けた。	果実表面をメタノールで洗浄後、剥皮し、果皮と果肉と果芯に分離
試料の抽出	処理葉はスキーム 1 および 2 で分画。	処理果実はスキーム 3 および 2 で分画。

極性物質の加水分解：葉および果皮の有機層

2 に従って、

抽出層に存在する

について、

についてはスキーム

を行った。さらに、葉の水層中の

を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

放射能の測定：液体試料はシンチレーションカクテルを添加した後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で、抽出残渣は凍結乾燥後、処理葉以外の部分、果芯はドライアイスの存在下で粉碎、風乾後、燃焼して発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、LSCで放射能を測定した。

代謝物の同定：10種の溶媒系を用いてTLCで単離精製し、標品とのクロマトグラフィーにより同定した。

スキーム1：処理葉の抽出

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

スキーム 2 : 抽出液中の極性成分の加水分解

スキーム 3 : 処理果実の抽出

試験結果 :

① 葉面処理

葉面処理後の残留放射能の分布 : 試料採取時点における各部位別の残留放射能の分布を表 1 にまとめた。

表 1 葉面処理後の放射能の分布および回収率

試料中の処理放射能に対する割合%TAR、(%TRR*)

植物部位/画分		処理後日数						
		0	5	10	20	30	60	90
処理葉	表面洗浄液	98.6 (99.8)	90.3 (89.4)	83.8 (86.0)	75.6 (77.0)	71.2 (75.5)	65.9 (70.1)	49.8 (55.1)
	水層	0.2 (0.2)	9.5 (9.4)	11.6 (11.9)	18.4 (18.7)	18.7 (19.8)	20.9 (22.2)	27.7 (30.7)
			0.7 (0.7)	1.1 (1.1)	2.6 (2.6)	2.4 (2.5)	3.8 (4.0)	6.1 (6.8)
			0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.3 (0.3)	0.3 (0.3)	0.9 (1.0)	1.5 (1.7)
	抽出残渣	<0.1 (<0.1)	<0.1 (<0.1)	0.1 (0.1)	0.2 (0.2)	0.3 (0.3)	0.4 (0.4)	
小計	98.8 (100)	101.0 (100)	97.4 (100)	98.2 (100)	94.3 (100)	94.0 (100)	90.3 (100)	
非処理葉		-	0.01	0.03	0.06	0.11	0.13	0.29
非処理果実		-	0.01	0.01	0.03	0.03	0.15	0.27
合計		98.8	101.0	97.4	98.3	94.4	94.3	90.9

*申請者計算: 処理葉における回収された放射能に対する割合(%TRR) - : 測定せず

放射能の減少は遅く、処理後 90 日で約 91%であった。回収放射能の大部分は処理葉に留まっており、メタノールで洗浄された。葉面洗浄液中で減少した放射能の多くは葉中に浸透移行した。葉中の残留量は処理後 90 日で、抽出性放射能 (80%メタノール抽出液) が約 36%TAR、非抽出性放射能 (抽出残渣) が約 5%TAR であった。処理部以外への移行はほとんどなかった。親化合物の処理後の葉中の見掛け濃度は処理時の 25.4 ppm から処理後 90 日には 15.7 ppm まで減少した。果実は処理後 5 日で 9 g、90 日で 400 g まで生長し、果実中の親化合物の見掛け濃度は全期間を通じ 0.01 ppm 以下であった。

葉面処理後の代謝物の分布: 試料採取時点における各部位別の代謝物の分布を表 2 にまとめた。親化合物は葉面上でゆっくりと消失 (処理後 90 日で 44.6%TAR 存在) し、分解物の生成は少なく、

等が、それぞれ

以下の量で存在していた。

一方、親化合物は葉中に入ると 〃〃〃に代謝された。抽出液中には親化合物の他に、微量の

が存在していた。これら 〃〃〃を TLC で精製後、

を行った結果、 〃〃〃として

が得られた (これらはミカンにおける 〃〃〃に対応する)。抽出液

には TLC 原点成分が多かったので、 〃〃〃処理をした結果、

が得られた (これらはミカンにおけ

る 〃〃〃に対応する)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

表2 葉面処理後の代謝物の画分別分布

試料中の処理放射能に対する割合%TAR、(%TRR*)

画分	代謝物	処理後日数						
		0	5	10	20	30	60	90
葉面 洗浄液	親化合物	93.1(94.2)	86.0(85.1)	79.8(81.9)	70.5(71.8)	67.1(71.2)	61.8(65.7)	44.6(49.4)
	その他 ^a							
	小計							
葉 抽出液	親化合物	- ^c	5.6(5.5)	4.6(4.7)	3.9(4.0)	3.8(4.0)	4.1(4.7)	7.8(8.6)
	その他*	-	1.0(1.0)	1.5(1.5)	2.0(2.0)	2.5(2.7)	3.0(3.2)	4.0(4.4)
	小計							
葉 抽出液 pH 5.3	親化合物	-	<0.1(<0.1)	<0.1(<0.1)	<0.1(<0.1)	<0.1(<0.1)	未検出	未検出
	その他 ^a							
	小計							
合計	親化合物	93.1(94.2)	91.6(90.7)	84.4(86.7)	74.5(75.9)	70.9(75.2)	65.9(70.1)	52.5(58.1)
	その他 ^a							
	水層 ^b							
	残渣							
	合計							

*申請者計算: 処理葉における回収された放射エネルギーに対する割合(%TRR)

a: 分析時のその他の画分 b: フォール層 pH 2.5 および水層(0日は抽出性画分) c: 測定せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

② 果実処理

果実処理後の代謝物の分布：試料採取時点における各部位別の代謝物の分布を表3にまとめた。

表3 処理果実における放射能の分布および回収率

試料中の処理放射能に対する割合%TAR(%TRR*)および残留濃度(ppm)

植物部位/画分		処理後日数					
		0	5	10	20	30	60
表面洗浄液		99.4 (99.9)	94.1 (93.1)	88.0 (85.8)	82.6 (83.9)	77.8 (82.2)	67.6 (74.7)
果皮	抽出液	0.1 (0.1)	4.8 (4.7)	8.7 (8.5)	6.6 (6.7)	5.0 (5.3)	6.0 (6.6)
	水層	-	0.6 (0.6)	1.1 (1.1)	1.8 (1.8)	1.6 (1.7)	2.3 (2.5)
	層	-	0.5 (0.5)	1.3 (1.3)	1.9 (1.9)	3.5 (3.7)	4.5 (5.0)
	抽出残渣	<0.1 (<0.1)	0.8 (0.8)	2.3 (2.2)	3.9 (4.0)	4.7 (5.0)	6.7 (7.4)
小計		0.1 (0.1)	6.7 (6.6)	13.4 (13.1)	14.2 (14.4)	14.8 (15.6)	19.5 (21.5)
果肉		-	0.3 (0.3)	1.2 (1.2)	1.7 (1.7)	2.0 (2.1)	3.2 (3.5)
果芯		-	<0.1 (<0.1)	<0.1 (<0.1)	<0.1 (<0.1)	0.1 (0.1)	0.2 (0.2)
合計		99.5 (100)	101.1 (100)	102.6 (100)	98.5 (100)	94.7 (100)	90.5 (100)
果実残留 (ppm)		0.82	0.47	0.40	0.28	0.19	0.11
果実重量 (g)		61.3	108.6	129.0	181.9	254.6	405.6

*申請者計算：処理果実における回収された放射能に対する割合(%TRR) -：測定せず

処理放射能の減少は葉面処理の場合と似ており、処理放射能に対する残留率は処理後60日に約91%TARとなった。果実中の残留はほとんど果皮に存在し、果肉と芯の残留量は最大で処理放射能の約3%TARに過ぎなかった。

果実中の残留濃度は処理直後の0.82 ppmが処理後60日で0.11 ppmに減少したが、これは果実の肥大に伴う希釈の影響が大きいと考えられた。果肉中の残留濃度は0.005 ppmであった。

果実処理後の代謝物の分布：試料採取時点における各部位別の残留放射能の分布を表4にまとめた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

表4 果実処理後の代謝物の画分別分布

試料中の処理放射能に対する割合%TAR、(%TRR*)

画分	代謝物	処理後日数					
		0	5	10	20	30	60
果実 洗浄液	親化合物	95.0(95.5)	90.5(89.5)	84.1(82.0)	78.1(79.3)	71.2(75.2)	57.8(63.9)
	その他 ^a						
	小計						
果皮 抽出液	親化合物	- ^c	3.1(3.1)	5.6(5.5)	4.3(4.4)	5.2(5.5)	6.8(7.5)
	その他 ^a						
	小計						
合計	親化合物	95.0(95.5)	93.6(92.6)	89.7(87.4)	82.4(83.7)	76.4(80.7)	64.6(71.4)
	その他 ^a						
	水層 ^b						
	残渣 果肉および果芯 合計						

*申請者計算: 処理果実における回収された放射エネルギーに対する割合(%TRR)

a: 分析時のその他画分 b: 水層(0日は抽出性画分) c: 測定せず

果実中の代謝分解物は、葉面処理の場合と同様で、

あった。しかし

は果皮になく、さらに の合

計量も葉面の場合より少なかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

まとめ：

親化合物は処理後、ゆっくりと処理葉や果皮の中に浸透するが、他の部位にはほとんど移行しなかった。処理表面では親化合物は安定で、極く少量が

に変換

された。しかし、処理部位内（葉肉、果皮）に入ると比較的代謝され易く、

等に変換され、さらに、

を生成した。しかし、主要残留物である親化合物でさえ残留量は少なかった（果実処理後 60 日で 0.11 ppm）。

ヘキシチアゾクスのナシにおける想定代謝径路はミカンと同様であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<植物体内運命>

3) リンゴにおける代謝試験

(資料 No 運命-6)

試験実施機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：[^{14}C]ヘキシチアゾクス (以下標識体という)
構造式；

* : ^{14}C 標識位置

化学名(IUPAC)； *trans*-5-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキシ
チアゾリジン-3-カルボキサミド

比放射能；

放射化学的純度；

標識部位選定理由；

試験方法：

供試植物：リンゴ幼木 (品種：スターキングデリシャス)、樹齢；接木後5年

栽培方法：リンゴは鉢植えで栽培し、標識体の処理後は温室で管理した。

処理液の調製：標識体、界面活性剤およびキャリアーをホモジェナイザーにより水に懸濁し、実用最大使用濃度(10%水和剤の2000倍)に相当する処理液(2.2×10^6 dpm/mL)を調製した。

試験方法	葉面処理	果実処理
処理液量	1.2 mL (2.6×10^6 dpm)	1 mL (2.2×10^6 dpm)
処理方法	8~12枚の葉をつけた小枝の4枚の葉(各約20 cm ²)の上面にできるだけ均一にマイクロピペットで滴下処理	果実(約46g)の表面(約85cm ²)にマイクロピペットで滴下処理
試料採取	処理直後(0日)、10、21、30、60日に各2枝、91日に3枝を採取	処理後10、20、30、59日に各1、2、2、1個を採取
試料の調製	処理葉、非処理葉に分けた。	果実表面をメタノールで洗浄後、剥皮し、果皮、果肉、果芯に分離。
放射能の分画	処理葉はスキーム1で抽出。	果皮は洗浄後の葉と同様にスキーム1で抽出。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

スキーム 1：処理葉および果実の抽出

放射能の測定：液体試料はシンチレーションカクテルを添加した後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で、抽出残渣は凍結乾燥後、非処理葉、果芯、果柄等はドライアイスの存在下で粉砕、風乾後、燃焼して発生した¹⁴CO₂を捕集し、LSCで放射能を測定した。

代謝物の同定：10種の溶媒系を用いてTLCで単離精製し、標品とのコクロマトグラフィにより同定した。

試験結果：

① 葉面処理

葉面処理後の残留放射能の分布： 試料採取時点における各部位別の残留放射能の分布を表 1 にまとめた。

表1 葉面処理後の放射能の分布および回収率

試料中の処理放射能に対する割合%TAR、(%TRR*)

植物部位/画分		処理後日数					
		0	10	21	30	60	91
処理葉	表面洗浄液	103.3 (100)	94.3 (92.2)	92.1 (89.4)	85.2 (86.1)	81.9 (81.6)	69.6 (73.3)
	抽出液	-	6.8 (6.6)	9.1 (8.8)	11.5 (11.6)	14.7 (14.6)	18.6 (19.6)
	水層	-	0.7 (0.7)	1.2 (1.2)	1.4 (1.4)	2.8 (2.8)	5.1 (5.4)
	抽出残渣	-	0.5 (0.5)	0.6 (0.6)	0.8 (0.8)	1.0 (1.0)	1.7 (1.8)
	小計	103.3 (100)	102.3 (100)	103.0 (100)	98.9 (100)	100.4 (100)	95.0 (100)
非処理葉	上部葉	-	0.01	0.02	0.06	0.03	0.05
	下部葉	-	0.00	0.01	0.06	0.05	0.08
	小計	-	0.01	0.03	0.12	0.08	0.13
合計		103.3	102.3	103.0	99.0	100.5	95.1

*申請者計算: 処理葉における回収された放射能に対する割合(%TRR) - 測定せず

放射能の減少は遅く、処理後 91 日で約 95%が処理葉に残留していた。放射能の大部分は処理葉に留まっており、メタノールで多くが洗浄された。葉面洗浄液中で減少した放射能の多くは葉中に浸透移行した。葉中の残留量は処理後 91 日で、抽出性放射能（80%メタノール抽出液）が約 24%TAR、非抽出性放射能（抽出残渣）が約 2%TAR であった。処理部以外への移行はほとんどなく、0.2%TAR 以下であった。

葉面処理後の代謝物の分布: 試料採取時点における各部位別代謝物の分布を表2にまとめた。

親化合物は葉面上でゆっくりと消失（処理後 91 日で約 67%TAR 存在）し、分解物の生成は少なく、少量の が存在していた。

一方、親化合物は葉中に入ると に代謝された。抽出液中には親化合物の他に、 が主で、合計で が存在していた。抱合体の他に、 も検出された。水層に残る放射能は処理後 91 日で に達し、これを で抽出したところ、処理量の に相当する 6 物質が認められ、 で分解物として一部が となった。

表2 葉面処理後の代謝物の画分別分布

試料中の処理放射能に対する割合%TAR、(%TRR*)

画分	代謝物	処理後日数				
		10	21	30	60	91
葉面 洗浄液	親化合物	91.5(89.4)	89.4(86.8)	82.5(83.4)	79.2(78.9)	67.3(70.8)
	その他 ^a					
	小計					
葉 抽出液	親化合物	3.4(3.3)	3.1(3.0)	3.9(3.9)	5.5(5.5)	6.6(6.9)
	その他 ^a					
	小計					
合計	親化合物	94.9(92.8)	92.5(89.8)	86.4(87.4)	84.7(84.4)	73.9(77.8)
	その他 ^a					
	水層 残渣					
	合計					

*申請者計算: 処理葉における回収された放射エネルギーに対する割合(%TRR)

a: 分析時のその他の画分

② 果実処理

果実処理後の代謝物の分布: 部位別の残留放射能の分布を表3にまとめた。

表3 処理果実における放射能の分布および回収率

試料中の処理放射能に対する割合%TAR(%TRR*)および残留濃度 (ppm)

植物部位/画分		処理後日数			
		10	20	30	59
表面洗浄液		92.2 (96.3)	92.6 (93.8)	83.0 (87.6)	78.7 (85.3)
果皮	抽出液	2.6 (2.7)	4.4 (4.5)	8.7 (9.2)	10.5 (11.4)
	水層	0.2 (0.2)	0.3 (0.3)	0.4 (0.4)	0.8 (0.9)
	抽出残渣	0.3 (0.3)	0.7 (0.7)	1.6 (1.7)	1.1 (1.2)
	小計	3.1 (3.2)	5.4 (5.5)	10.7 (11.3)	12.4 (13.4)
果肉		0.3 (0.3)	0.6 (0.6)	0.9 (1.0)	1.1 (1.2)
果芯		0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)
果柄		<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)
処理果実 (%TAR)		95.7 (100)	98.7 (100)	94.7 (100)	92.3 (100)
果実残留 (ppm)		1.01	0.54	0.44	0.20
果実重量 (g)		46.1	81.4	99.5	224.0

*申請者計算: 処理果実における回収された放射エネルギーに対する割合(%TRR)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

処理放射能の減少は葉面処理の場合と似ており、処理放射能に対する残留率は処理後 59 日に約 75% となった。放射能の大部分は処理果実の表面に留まっており、メタノールで多くが洗浄された。果実中の残留はほとんど果皮に存在し、果肉と芯の残留量は最大で 1.2% TAR に過ぎなかった。

果実中の残留濃度は処理直後の 1.0 ppm が、処理後 59 日で 0.2 ppm に減少したが、これは果実の肥大に伴う希釈の影響が大きいと考えられた。

果実処理後の代謝物の分布： 試料採取時点における各部位別代謝物の分布を表 4 にまとめた。

表 4 果実処理後の代謝物の画分別分布

試料中の処理放射能に対する割合% TAR、(% TRR*)

画分	代謝物	処理後日数			
		10	20	30	59
果実 洗浄液	親化合物	89.2(93.2)	89.4(90.6)	80.2(84.7)	75.0(81.3)
	その他 ^a				
	小計				
抽出液	親化合物	2.1(2.2)	3.6(3.6)	7.4(7.8)	8.5(9.2)
	その他 ^a				
	小計				
合計	親化合物	91.3(95.4)	93.0(94.2)	87.6(92.5)	83.5(90.5)
	その他 ^a				
	水層				
	残渣				
	果肉、果芯および果柄				
	合計				

*申請者計算：処理果実における回収された放射エネルギーに対する割合(%TRR)

a: 分析時のその他画分

果実中の代謝分解物は、葉面処理で検出された親化合物およびその他^aの他に、処理量の 1% 前後の親化合物が検出された。しかし、葉面処理で検出された親化合物は果実からは検出されなかった。

まとめ：

親化合物は処理後、ゆっくりと処理葉や果皮の中に浸透するが、処理葉以外の部位にはほとんど移行しなかった。処理表面では親化合物は安定で、極く少量が

に変換された。しかし、処理部位内（葉肉、果皮）ではその他^aの他に、

が検出され、葉ではさらに

も検出

された。主要残留物である親化合物の残留量は少なかった（果実処理後 59 日で 0.2 ppm）。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<植物体内運命>

ヘキシチアゾクスのリンゴにおける推定代謝経路は以下の通りである。

ヘキシチアゾクスのリンゴにおける推定代謝経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <植物体内運命>

4) ヘキシチアゾクスのブドウにおける代謝試験 (資料 No 運命-7)

試験実施機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年: 1985年

供試標識化合物: [^{14}C]ヘキシチアゾクス (以下標識体という)
 構造式:

*: ^{14}C 標識位置

化学名 (IUPAC); *trans*-5-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキシ
 チアゾリジン-3-カルボキサミド

比放射能;

放射化学的純度;

標識部位選定理由;

試験方法:

供試植物: ブドウ接木後4年 (品種: 巨峰)

栽培方法: ブドウは鉢植えで栽培し、標識体の処理後は温室で管理した。

処理液の調製: 標識体、非標識体、界面活性剤およびキャリアーを水中で混合して懸濁して調製した。これは米国での実用最大使用濃度 (50%水和剤で約 28 g a.i./370L/10a) に相当する。

試験方法	葉面処理	果実処理
処理液量	5.2 mL (1.21×10^7 dpm)	5.44 mL (2.84×10^7 dpm)
処理方法	幼果1果房 (開花16日後) と 8~11枚の葉をつけた小枝の4葉 (各約 113cm^2) の上面にできるだけ均一に滴下処理	開花31日後の果房に散布処理。散布時に、処理果房以外はポリエチレン袋で覆った。
試料採取	処理直後 (0日)、14、28、42、56日に各2枝を採取。	処理直後 (0日)、7、14、21、42日に各2果房を採取。
試料の調製	処理葉、非処理葉、枝、果房に分離	表面をメタノールで洗浄後分画
放射能の分画	処理葉はスキーム1で分画。	処理果房はスキーム1で、極性成分はスキーム2で、処理後42日試料はスキーム3で分画。

極性物質の加水分解: 果房の

を用い、スキーム2に従って、

合液を

で溶出し、TLCで展開した。

については、処理後42日試料を

を行い、反応混

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<植物体内運命>

スキーム 1：処理葉および処理果房の放射能の分画

スキーム 2： 抽出液を濃縮後、TLC で
を用い、展開し、単離した の分析

スキーム 3：処理後 42 日の果房（成熟時）の分画

放射能の測定：液体試料はシンチレーションカクテルを添加した後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で、抽出残渣は凍結乾燥後、葉面処理で得た果房、非処理葉および枝はドライアイスが存在下で粉碎、風乾後、燃焼して発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、LSC で放射能を測定した。

代謝物の同定：6種の溶媒系を用いて TLC で単離精製し、標品とのクロマトグラフィーにより同定した。

試験結果：

① 葉面処理

葉面処理後の残留放射能の分布：試料採取時点における各部位別の残留放射能の分布を表 1 および表 2 にまとめた。

表 1 ブドウに葉面処理後、放射能の経時的回収率（%）および濃度（ppm）

植物部位/画分		処理後日数				
		0	14	28	42	56
処理葉	%TAR ^a	102.90	99.69	98.73	96.17	90.73
	ppm ^b	56.57	39.45	52.89	38.04	23.53
非処理葉	%TAR ^a	-	0.05	0.54	1.40	0.99
	ppm ^b	-	0.04	0.32	0.42	0.16
枝	%TAR ^a	-	0.01	0.01	0.03	0.06
	ppm ^b	-	0.01	0.01	0.02	0.02
果房	%TAR ^a	-	0.01	0.01	0.03	0.01
	ppm ^b	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
合計	%TAR	102.90	99.76	99.29	97.63	91.79

^a：処理放射能に対する割合%TAR

^b：親化合物当量 ppm

-：測定せず

放射能の減少は遅く、葉面処理後 56 日で処理放射能の約 92%が残留していた。葉中の残留濃度は処理直後の約 57 ppm が処理後 56 日に約 24 ppm に減少した。処理部以外への移行は非常に少なく、処理後 56 日で果房への移行は 0.01%TAR（0.01 ppm 未満）であった。

表2 葉面処理後、ブドウにおける放射能の分布および回収率

(試料中の回収放射能に対する割合 %TRR)

植物部位/画分	処理後日数				
	0	14	28	42	56
処理葉	100.00	99.93	99.44	98.51	98.84
表面洗浄液	99.98	98.92	97.08	95.42	93.39
葉中残留	0.02	1.01	2.36	3.09	5.45
抽出液	0.02	0.89	2.08	2.61	2.40
水層	0.02 ^a	0.69	1.55	1.82	1.33
抽出残渣	<0.01	0.20	0.53	0.79	1.07
果房+非処理部	-	0.12	0.28	0.48	3.05
合計	100	100	100	100	100

^a: 分配せず -: 測定せず

回収放射能の大部分は処理葉に留まっており、メタノールでその多くが洗浄（処理後56日試料で93.4%）された。葉中の残留は徐々に増加し、処理後56日試料で約5.5%に達し、2.4%が抽出でき、3.1%は抽出できなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

葉面処理後の代謝物の分布： 試料採取時点における各部位別代謝物の分布を表3にまとめた。

表3 ブドウに葉面処理後、代謝物の画分別分布（試料中の回収放射能に対する割合 %TRR）

画分	代謝物	処理後日数				
		0	14	28	42	56
葉面 洗浄液	親化合物	98.27	97.07	94.89	93.91	91.66
	その他* 小計					
葉 抽出液	親化合物	-	0.17	0.25	0.37	0.05
	その他* 小計					
合計	親化合物	98.27	97.24	95.14	94.28	91.71
	その他* 小計					

*：試料中放射能の0.25%以下の未知物質の合計 -：測定せず

親化合物は葉面上でゆっくり消失し、処理56日後には約92%TRRとなった。葉中に浸透した親化合物は

に、さらには
に変換した。これらの量はいずれも

と少なかった。

② 果房処理

果房処理後の残留放射能：果房に処理後、放射能の経時的回収率および濃度を表4にまとめた。

処理放射能に対する回収率はほとんど一定であった（約16%前後）。果房中濃度は処理直後の1.23 ppmから処理後42日には0.63 ppmに減少した。

表4 ブドウの果房に処理後、放射能の経時的回収率（%）および濃度（ppm）

植物部位/画分		処理後日数				
		0	7	14	21	42
果房	%TAR ^a	15.55	16.56	23.61	12.01	16.68
	ppm ^b	1.23	1.42	1.66	0.82	0.63

^a：処理放射能に対する割合%TAR

^b：親化合物当量 ppm

果房処理後の残留放射能の分布：試料採取時点における果房中の残留量および部位別の残留放射能の分布を表5にまとめた。

果房の放射能の90%TRR以上が表面洗浄で除去された。果房中の残留は処理後徐々に増加し、処理後42日には試料中残留の約10%TRRに達し、うち約6%TRRが溶媒で抽出された。

表5 果房に処理後、果房における放射能の分布および回収率

(試料中の回収放射能に対する割合 %TRR)

植物部位/画分	処理後日数				
	0	7	14	21	42
果房合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
洗浄液	99.92	97.17	94.54	93.42	90.40
果房中残留	0.08	2.83	5.46	6.58	9.60
抽出液	0.06	2.41	4.87	5.66	5.82
抽出液	0.06 ^a	2.05	4.07	4.41	3.96
水層		0.36	0.80	1.25	1.86
抽出残渣	0.02	0.42	0.59	0.92	3.78

^a：分配せず

果房処理後の代謝物の分布：試料採取時点における各部位別代謝物の分布を表6にまとめた。

表 6 果房に処理後、代謝物の画分別分布（試料中の回収放射能に対する割合 %TRR）

画分	代謝物	処理後日数				
		0	7	14	21	42
果房 洗浄液	親化合物	98.67	95.37	91.61	90.90	88.10
	その他*					
	小計					
果房 クロホルム 抽出液	親化合物	-	1.22	2.46	1.83	1.60
	その他*					
	小計					
合計	親化合物	98.67	96.59	94.07	92.73	89.70
	その他*					
	合計					

*：試料中放射能の0.32%以下の未知物質の合計 -：測定せず

果房洗浄液中の放射能の大部分は親化合物であった。溶媒抽出液中の遊離の代謝物は葉面処理の場合と同様であった。主な代謝物は親化合物であった。葉と果房で同じであったが、微量の代謝物は果房中で認められ、葉で検出された代謝物は果房では検出されなかった。

処理後 42 日の成熟果房の放射能の分布： 成熟果房の洗浄液、果汁および搾り粕の放射能分布ならびにこれらの画分中の代謝物を表 7 および 8 に示す。

残留の約 90%TRR は洗浄液中にあり、そのほとんどは親化合物であった。果汁に 0.61%TRR、搾り粕に 8.99%TRR 残留していた。搾り粕の抽出残渣中に 3.76%TRR の残留があり、アセトンで 2.93%が抽出され、この抽出液には親化合物 (2.52%) および代謝物が含まれていた。残渣中の残留は 0.83%TRR (0.02 ppm 相当) のみであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

表7 処理後42日の成熟果房の放射能の分画

植物部位/画分	成熟時果房 (処理後42日収穫)
成熟果房合計	100.00
表面洗浄液	90.40
果汁	0.61
抽出液	0.59
抽出液	0.40
水層	0.19
沈殿物	0.02
搾り粕	8.99
抽出液	5.23
抽出液	3.55
水層	1.68
抽出残渣	3.76
層	2.93
抽出残渣	0.83

表8 処理後42日の成熟果房中の代謝物の画分別分布

(試料中の回収放射能に対する割合 %TRR)

代謝物	表面洗浄液	果汁	搾り粕	合計
親化合物	88.10	0.05	4.07	92.22
その他				
抽出残渣				
合計				

*: 試料中放射能の0.30%以下の未知物質の合計 - : 測定せず

まとめ:

放射能の減少は遅く、葉面処理後56日で処理放射能の約92%が残留していた。葉中の残留濃度は処理直後の約57 ppmが、処理後56日に約24 ppmに減少した。処理部以外への移行は非常に少なく、処理後56日で果房への移行は処理量の0.01% (0.01 ppm未満)であった。

親化合物は処理後、ゆっくりと処理葉や果房の中に浸透するが、処理葉以外の部位にはほとんど移行しなかった。処理した葉および果房の洗浄液中のほとんどが親化合物で、葉内および果房内に浸透後、徐々に代謝され、

に変換された。さらにはそれらの

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<植物体内運命>

に変換するが、葉と果房で に差があった

ヘキシチアゾクスのブドウにおける推定代謝経路は以下の通りである。

ヘキシチアゾクスのブドウにおける推定代謝経路
(異性体は NA-73 (親化合物) では 、その他は で形
成する)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

5) ヘキシチアゾクスの茶における代謝試験

(資料 No 運命-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

供試標識化合物：[^{14}C]ヘキシチアゾクス (以下標識体という)

構造式：

* : ^{14}C 標識位置

標識部位選定理由；

化学名 (IUPAC)； *trans*-5-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキソチアゾリジン-3-カルボキサミド

比放射能；

放射化学的純度；

試験方法：

供試植物：茶 (品種：さやまかおり)、樹齢：8 年、13 植物 (うち 3 植物は予備とした)

栽培方法：鉢植えで栽培し、標識体の処理前後は温室で管理した。

処理液の調製：非標識体 (純度：>99.9%) の 溶液を濃縮後、標識体のベンゼン溶液を加え、濃縮乾固し、10%乳剤用白試料を加えて超音波処理して、50 mg/L の処理液を調製した。

処理量：20 g a.i./400L/10a (日本における実使用量相当)

処理方法：茶の新葉の成長時に 28.3 mL/鉢 (20.2 g a.i./10a 相当) を、鉢の土壌表面を覆った後散布処理した。

試料採取：20 枚の新葉 (2 枚/鉢) を処理後 0、7、14 および 21 日に採取した。さらに、未知代謝物定性用試料として処理後 33 日に採取した。

放射能の分画：スキーム 1 に従って、残留を分画して、HPLC コクロマトグラフィーにより定性・定量した。総残留放射能の 10%TAR を超える主要代謝物は処理後 21 日の試料を用いて LC-MS で分析した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

スキーム1：放射能の抽出

未知代謝物の定性： 処理後 21 日の葉において、未知代謝物は残留放射能の 4.4% (0.36 mg/kg) 検出され、重要とは考えられなかったが、処理後 33 日の葉を用いて、スキーム 2 に従い、抽出し、特徴付けを行った。

スキーム 2：未知代謝物の抽出・特徴付け

放射能の測定： 液体試料はシンチレーションカクテルを添加した後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で、抽出残渣は風乾後、燃焼して発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、液体試料と同様にして LSC で放射能を測定した。

代謝物の同定： HPLC を用い、標品とのクロマトグラフィーおよび LC-MS で同定した。

試験結果：

表面洗浄液および抽出液中の放射能の挙動

残留放射能の画分別分布および残留濃度の経時変化を表 1 に示す。

表面洗浄液中の放射能は処理直後の総残留放射能（TRR）の 93.2%（8.09 mg/kg）から処理後 21 日で 55.3%TRR（4.52 mg/kg）まで減少した。

洗浄後の葉の抽出液中の残留放射能は処理直後の 5.9%TRR（0.51 mg/kg）から処理後 21 日で 39.6%TRR（3.24 mg/kg）に増加した。

非抽出性残留は処理直後の 1.0%TRR（0.09 mg/kg）から処理後 14 日で 7.0%TRR（0.60 mg/kg）に増加したが、10%TRR 以下であったのでこれ以上の分析はしなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

TRR は処理後 7 日の 9.03 mg/kg から処理後 21 日の 8.17 mg/kg へ僅かに減少したが、これは主に葉の成長に起因するものと考えられた。

これらの結果は、葉に散布後、親化合物が徐々に葉中に浸透していることを示している。

表 1 残留放射能の画分別分布 (%TRR) および残留濃度の経時変化 (mg/kg)

植物部位/画分		処理後日数			
		0	7	14	21
総残留量 (TRR)	mg/kg	8.68	9.03	8.65	8.17
表面洗浄液	%TRR	93.2	65.9	57.3	55.3
	mg/kg	8.09	5.95	4.96	4.52
洗浄後抽出液	%TRR	5.9	29.8	35.7	39.6
	mg/kg	0.51	2.69	3.09	3.24
抽出残渣	%TRR	1.0	4.3	7.0	5.0
	mg/kg	0.09	0.39	0.60	0.41

代謝物の経時的変化

代謝物の総残留濃度に対する割合 (%) および濃度 (mg/kg) の経時変化を表 2 に示す。処理後 21 日の葉において、主残留物は親化合物で 84.5%TRR (6.90 mg/kg) あり、経時的に葉中へ浸透したが、大部分は葉面に残留していた。葉の抽出液から

検出

された。抽出液中の主要な未知代謝物は が検出され、 で処理後、HPLC で分析し、 であることが判明した。

非抽出性残渣の総量は処理後 14 日が最大で、その量は であり、この特徴付けは実施しなかった。

表 2 代謝物の経時的変化

植物部位/画分		処理後日数			
		0	7	14	21
%TRR	総残留量				
	親化合物	97.9	93.3	86.2	84.5
	未知物質 ^a				
	非抽出性残渣				
	濃度 (mg/kg)				
濃度 (mg/kg)	総残留量				
	親化合物	8.50	8.42	7.45	6.90
	未知物質				
	非抽出性残渣				

^a: 処理直後、7、14 および 21 日でそれぞれ 2、6、7 および 9 物質存在していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

代謝経路：

親化合物ヘキシチアゾクスの主要な代謝経路は

の生成であるが、これらの代謝は僅かしか

起きなかった。

まとめ：

茶に散布処理したヘキシチアゾクスは大部分が葉面に残留し、経時的に徐々に葉中に浸透し、

に

代謝された。

推定代謝経路を以下に示す。

茶におけるヘキシチアゾクスの推定代謝経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<植物体内運命>

6) ヘキシチアゾクスのかんきつにおける代謝試験

(資料 No 運命-9)

試験実施機関：日本曹達株式会社小田原研究所代謝研究グループ

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

供試標識化合物：[^{14}C]ヘキシチアゾクス (以下標識体という)

構造式：

* : ^{14}C 標識位置

化学名(IUPAC)： *trans*-5-(4-クロロフェニル)-*N*-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキソチアゾリ
ジン-3-カルボキサミド

比放射能：

放射化学的純度：

標識部位選定理由：

試験方法：

供試植物：温州みかん(品種：日本製マンダリン)、樹齢：3 年、5 植物 (うち 1 植物は 10
倍濃度処理用(定性用)とした)

栽培方法：鉢植えて栽培し、標識体の処理前後は温室で管理した。

処理液の調製：10%水和剤用白試料に 混合溶媒中の標識体被
験物質を加え濃縮乾固した。純水への溶解処理(超音波処理(30 分)と攪拌(一晚))を行い、
10%水和剤 5000 倍または 500 倍(10 倍濃度処理用(定性用))希釈散布液を調製した。

処理量：1 回目：200 g a.i./ha、2 回目：100 g a.i./ha

10 倍濃度処理用(定性用)は 1 回目：2000 g a.i./ha、2 回目：1000 g a.i./ha

処理方法：植物の地上部分にハンドスプレーヤーで散布した。

試料採取：果実を処理後 14 日及び 28 日に採取した。

放射能の分画、定量及び同定：スキーム 1、2 に従って、表面洗浄液及び抽出液中の残留物
に対する定量分析は HPLC で、定性分析は 2 種類の HPLC コクロマトグラフィーで実施
した。更に残留物の同定及び特徴付けは LC-MS によって実施した。

放射能の測定：液体試料はシンチレーションカクテルを添加した後、液体シンチレーショ

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

ンカウンター（LSC）で、抽出残渣は風乾後、燃焼して発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、液体試料と同様にしてLSCで放射能を測定した。

高極性代謝物の同定及び特徴付け： スキーム 3 に従って、HPLC による各放射的ピークの分画と酵素(セルラーゼ及び/または β -グルコシダーゼ)処理を行った。酵素処理試料は HPLC コクロマトグラフィー分析に供し同定した。

スキーム 1： 処理後 14 日目の放射能の分画

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

スキーム 2： 処理後 28 日目の放射能の分画

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

スキーム 3 : 代謝物の分画及び 処理

試験結果：

① 果実内の放射能分布

残留放射能の画分別分布および残留濃度を表 1 に示す。TRR(mg/kg)は時間経過毎に若干減少した(処理後 14 日：0.093 mg/kg、 28 日：0.076 mg/kg)。およそ 30%TRR が表面洗浄液中に、採取日に関わらず残存した。およそ 70%TRR が果皮中に存在し、放射能の殆ど(66.4～67.0%TRR)を抽出した。

未抽出残渣は 10%TRR 未満(<3.7%TRR)であったため、更なる抽出処理は実施しなかった。果肉中の放射能が 1%TRR 未満及び 0.01 mg/kg 未満であったことは、果皮から食用部分の果肉に放射能が移行していないことを示している。

表 1 放射能分布

画分		処理後 14 日		処理後 28 日	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
表面洗浄液		29.9	0.028	28.5	0.022
果皮	抽出液	66.4	0.062	67.0	0.051
	残渣	3.4	0.003	3.7	0.003
	合計	69.8	0.065	70.7	0.054
果肉		0.3	<0.001	0.8	0.001
TRR (合計)		100.0	0.093	100.0	0.076

② 残留物の定量分析

果実中残留物の定量分析結果(%TRR 及び濃度(mg/kg))を表 2 及び 3 に示す。

処理後 14 日では、主な残留物はヘキシチアゾクス (HTZ) そのものであった(64.4%TRR、0.060 mg/kg)。>10%TRR 及び>0.01 mg/kg となる代謝物は認められなかった。

未知代謝物の内、最大は認められた。未だだった。

処理後 28 日でも、主な残留物は HTZ であった(56.3%TRR、0.043 mg/kg)。問題となる代謝物(>10%TRR 及び>0.01 mg/kg)も認められなかった。

認められた。未知代謝物の内、最大は だった。 は処理後 28 日の抽出液の 減少に代わって発生していた。

RI-HPLC クロマトグラム上の早い保持時間で幅広ピークである は固相抽出カートリッジカラムでの分離により精製された水層中にのみ認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

表2 果実中残留物の定量分析結果(%TRR)

処理後	画分	%TRR		
		HTZ	その他 合計	
14日	表面洗浄液	29.6		
		34.8		
	果皮	抽出液 水層	-	
		小計	34.8	
		残渣	-	
		合計	34.8	
	果肉	-		
合計	64.4			
28日	表面洗浄液	28.2		
		27.9		
	果皮	抽出液 水層	0.1	
		小計	28.1	
		残渣	-	
		合計	28.1	
	果肉	-		
合計	56.3			

表3 果実中残留物の定量分析結果(濃度(mg/kg))

処理後	画分	mg/kg										
		HTZ	UK1	UK2	UK3	UK4	UK5	UK6	PT-1-8t	PT-1-6t-2	その他	合計
14日	表面洗浄液	0.028										
		0.032										
	果皮	抽出液 水層	-									
		小計	0.032									
		残渣	-									
		合計	0.032									
	果肉	-										
合計	0.060											
28日	表面洗浄液	0.021										
		0.021										
	果皮	抽出液 水層	0.000									
		小計	0.021									
		残渣	-									
		合計	0.021									
	果肉	-										
合計	0.043											

③ HPLC コクロマトグラフィーによる同定

ヘキシチアゾクス及び は HPLC での 2 つの条件で同定された。 に対しコクロマトグラフィーを実施したが試料中の生体成分により UV 検出が阻害され同定できなかった。

④ LC-MS による同定及び特徴付け

抽出液 中の親化合物であるヘキシチアゾクスと は LC-Q-MS のプロトン化分子イオン $[M+H]^+$ の一致により同定した。抽出液有機層中の は LC-tof-MS で同定した。 処理された果皮抽出液 は LC-tof-MS で同定した。

⑤ の同定及び特徴付け

処理で を含むことが分かった画分 1 (ス

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

キーム3の保持時間5-9分由来)と 処理で
を含むことが分かった画分2(スキーム3の保持時間11-12分由来)を1
つのHPLCクロマトグラフィー法により特徴付けた。画分1の 処理から得られ
た2つの未知分解物のうち1つが、画分2の放射能ピークの 処理から得られた未
知分解物と保持時間が同一であった。唯一 だけが 処理後画分2から得
られた。画分2の放射能は少なかったことから、 処理は実施しなかった。
従って、 は細胞壁中での 及び/または で、
であると考えられる。

代謝経路:

果実中のヘキシチアゾクスの推定代謝経路は

であると考えられる。

推定代謝経路を以下に示す。

かんきつにおけるヘキシチアゾクスの推定代謝経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<植物体内運命>

7) ヘキシチアゾクスのブドウにおける代謝試験

(資料 No 運命-10)

試験実施機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

供試標識化合物 : [^{14}C]ヘキシチアゾクス (以下標識体という)

構造式 :

* : ^{14}C 標識位置

化学名(IUPAC) : *trans*-5-(4-クロロフェニル)-*N*-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキソチア
ゾリジン-3-カルボキサミド

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識部位選定理由 :

試験方法 :

供試植物 : ブドウ (品種 : Thompson Seedless)、樹齢 : 6 年

栽培方法 : 商品として生産される典型的な条件で成熟したものをカリフォルニアのブドウ畑から選択した。必要なとき灌水し、植物の健康を維持するために適切な農薬を処理した。

散布液の調製 : [^{14}C]-ヘキシチアゾクスは、10% WP 製剤として圃場散布量 100 g a.i./ha になるように調製した。植物への散布用製剤を調製し、[^{14}C]-ヘキシチアゾクスは非標識体で希釈しないで用いた。散布では約 200 mL (1000 L/ha の散布量に相当) の散布量及び 0.1 mg a.i./mL の散布濃度にするため水で希釈した。散布毎に新しい散布液を調製した。

散布 : 2 m² の試験区画に [^{14}C]-ヘキシチアゾクスを 2 回散布した。散布は収穫前 51 日と 21 日に行った。移行性の評価も行うため、その場合は選択した果実の房において [^{14}C]-ヘキシチアゾクスの散布液がかからないようにした。

試料採取 : 処理及び移行性評価用果実、処理葉を収穫期に採取した。各試料の生重量を記録した。果実は採取日にメタノールで表面を洗浄し、表面洗浄液の容量を記録した。

試料の処理 : 果実の表面洗浄液は一部 (1 mL, n=2) を液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。処理果実の表面洗浄液は、直接 HPLC により分析した。果実は で磨砕し超音波にかけ、上清を遠沈により分離し、一部 (1 mL, n=2) を LSC により放射能測定した。この抽出法を移行性用果実では 1 回、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

処理果実では3回繰り返した。移行性用及び処理果実抽出後の残渣は溶媒を室温で飛散させ、その一部(約0.4 - 0.5 g)を5連で燃焼法により処理し、その後LSCで放射能を測定した。総放射能残留量(TRR)を計算するために表面洗浄液、果実抽出液及び残渣の各放射能を合計した。

処理果実抽出液1-4の一部(容量毎に)をまとめ、そして水を添加しに調整した。これを で分配した。 液及び水溶液の一部(1 mL、n=2)をLSCで放射能測定した。 を濃縮し、残渣を で溶解した。THF中の の一部をHPLC分析前に移動相と混合した。

処理： 中の濃縮した果実抽出液の一部を

に入れ37°Cの湯煎で一晩インキュベートした。

インキュベート中に試料は2層に分離した。THF層を37°Cの湯煎で窒素ガス下濃縮した。沈殿物を溶解するために を加え、HPLC分析用に均一な溶液にした。この試料をHPLCで分析した。

濃縮された果実抽出液の一部から を濃縮し、残渣を で溶解した。この試料を の存在下で37°Cの湯煎で一晩インキュベートした。この試料を直接HPLCで分析した。

放射能の測定：液体試料はシンチレーションカクテルを添加した後LSCで、固体試料は試料燃焼装置を用い酸素下で燃焼した。放射能の測定は、燃焼効率で補正した。

処理果実の放射能の分画

試験結果：

① 果実の放射能分布

放射能の分画別分布を表 1 に示す。

[¹⁴C]-ヘキシチアゾクス 2 回散布後の収穫時における果実の TRR は 0.233 ppm であった。表面洗浄液に 0.147 ppm (62.9%TRR)、果実抽出液に 0.073 ppm (31.4%TRR) 及び残渣に 0.013 ppm (5.7%TRR) が回収された。果実抽出液の での分配後、 抽出液に 0.056 -0.057 ppm (24.2-24.4%TRR)、水層に 0.016 -0.017 ppm (7.0-7.2%TRR) 存在した。

表 1 放射能分布

	処理果実		移行性用果実	
	%TRR	ppm	%TRR ^a	ppm
表面洗浄液	62.9	0.147	46.9	0.005
果実抽出液	31.4	0.073	40.2	0.004
残渣	5.7	0.013	13.0	0.001
合計	100	0.233	100	0.010

^a合計 ppm は 0.010 だが>10%TRR のため更なる分析せず

処理果実抽出液の分配

	1 回分配		2 回分配	
	%TRR	ppm	%TRR ^a	ppm
抽出液	24.2	0.056	24.4	0.057
水層	7.2	0.017	7.0	0.016
合計	31.4	0.073	31.4	0.073

② 移行性用果実の放射能分布

[¹⁴C]-ヘキシチアゾクス 2 回散布時に散布液が付着しないようにした果実の収穫時における TRR は、かなり低い 0.010 ppm であった。表面洗浄液に 0.005 ppm (46.9%TRR)、果実抽出液に 0.004 ppm (40.2%TRR) 及び未抽出残渣に 0.001 ppm (13.0%TRR) 回収された。

③ 表面洗浄液の放射能成分の分画

表面洗浄液の放射能成分を表 2 に示す。

処理された果実の表面洗浄液でヘキシチアゾクスが唯一の主成分で、0.146 ppm (62.5%TRR) であった。

④ 果実抽出液の放射能成分の分画

果実抽出液の放射能成分を表 2 及び表 3 に示す。

処理果実の有機溶媒抽出液中でヘキシチアゾクスは 0.012 -0.015 ppm (5.0-6.3%TRR) であった (表 2)。その他の主代謝物 (保持時間 12 分までのもの) は最初に分析した HPLC 法では不完全に保持され、合計して 分画に溶出した。 HPLC 法を変更することにより が顕著に改良されて 6 代謝物に分離され、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

各存在量は最高で であつた。
 その後の でのインキュベーションにより 分画に含まれる成分の大部分は
 され、この は2種類の異なるクロマトグラム
 システムでコクロマトにより同定された。

表2 HPLC 定量分析値

成分	保持時間 (分)	表面洗浄液		有機溶媒抽出液 (1回分配)		有機溶媒抽出液 (2回分配)		有機溶媒抽出液 NaOH 処理(2回分配)	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
	3-5								
	5-12								
	15-17								
	17-20								
	43-45								
ヘキチアゾクス	45-47	62.5	0.146	5.0	0.012	6.3	0.015	5.2	0.012
Others	-	-	-	2.5	0.006	2.1	0.005	0.9	0.002
合計									

表3 HPLC 定量分析値 (改良法)

成分	保持時間 (分)	有機溶媒抽出液 (2回分配)	
		%TRR	ppm
	3	0.6	0.001
	14-17	5.0	0.012
	18-19	3.1	0.007
	19-21	6.2	0.015
	21-22	1.9	0.004
	41-42	2.2	0.005
ヘキチアゾクス	45-47	5.5	0.013
Others	-	-	-
合計		24.5	0.057

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<植物体内運命>

代謝経路：

ブドウにおけるヘキシチアゾクスの推定代謝経路を以下に示す。

果実中のヘキシチアゾクスの一部は代謝を受けて、これらは
になると推定された。

ブドウにおけるヘキシチアゾクスの推定代謝経路