

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)	記載ページ
運命-1	動物体内における代謝 (ラベル) (1) 排泄収支	ラット	低投与量 単回経口投与群 (1a 群) 168 時間 尿、糞排泄率測定	尿：雄 3.3%、雌 3.1%、 糞：雄 96.7%、雌 100.1% 体内残留：雄 3.2%、雌 3.1% 呼気：雄 0.0%、雌 0.0% 総回収率：雄 103.6%、雌 106.7%	(1988 年)	運命-14
			高投与量 単回経口投与群 (1b 群) 168 時間 尿、糞排泄率測定	尿：雄 3.0%、雌 3.2%、 糞：雄 89.8%、雌 97.5% 体内残留：雄 1.9%、雌 1.9% 呼気：雄 0.0%、雌 0.0% 総回収率：雄 95.5%、雌 103.0%		
	動物体内における代謝 (ラベル) (2) 血中濃度	ラット	低投与量 単回経口投与群 (2a 群) 168 時間 血液中濃度測定	Tmax (hr)：雄 24、雌 6 Cmax (μg/g)：雄 0.02、雌 0.02 120 時間で検出限界以下 AUC ₁₆₈ (μg×時間/mL)：データなし		運命-17
			高投与量 単回経口投与群 (2b 群) 168 時間 血液中濃度測定	Tmax (hr)：雄 24、雌 24 Cmax (μg/g)：雄 0.13、雌 0.14 雄で 144 時間、雌で 168 時間で検出限界以下 AUC ₁₆₈ (μg×時間/mL)：データなし		
	動物体内における代謝 (ラベル) (3) 組織分布	ラット	低投与量 単回経口投与群 (3a 群) 組織内分布測定	投与後 8-24 時間の消化管の濃度が 高く、その他は雌雄共に以下が高か った。 (24 時間後の高濃度組織、単位： μg/g) 腎臓：雄 11.2、雌 16.2 顎下腺：雄 1.7、雌 3.3 脾臓：雄 1.5、雌 2.5 肝臓：雄 1.1、雌 1.6 甲状腺：雄 1.0、雌 1.4 骨髄：雄 0.8、雌 1.2 腸間膜リンパ節：雄 0.6、雌 1.0 眼窩外涙腺：雄 0.6、雌 0.9 下垂体：雄 0.5、雌 0.9 肺：雄 0.5、雌 0.8		運命-20
			高投与量 単回経口投与群 (1b 群の試料によ る 168 時間の組織内 分布測定)	消化管を除き雌雄共に以下が高か った。(168 時間後の高濃度組織、単 位：μg/g) 腎臓：雄 38.9、雌 43.1 顎下腺：雄 11.2、雌 13.6 甲状腺：雄 7.2、雌 5.4 脾臓：雄 6.6、雌 5.4 骨髄：雄 3.9、雌 4.8 下垂体：雄 4.0、雌 3.6 腸間膜リンパ節：雄 3.6、雌 3.3 眼窩外涙腺：雄 3.4、雌 3.2 肝臓：雄 3.6、雌 2.9 胸腺：雄 2.3、雌 2.2		

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)	記載ページ
運命-1	動物体内における代謝 (ラベル) (4) 排泄物中の代謝物定性	ラット	1a、1b 群の排泄物を用いて代謝物を分析	投与量に対する割合 (低投与量): 尿: 親 (<0.1%)、未知代謝物 (<1%) 糞: 親 (主残留物)、 投与量に対する割合 (高投与量): 尿: 親 (0.6-0.8%)、未知代謝物 (<1%) 糞: 親 (主残留物)、	(1988 年)	運命-24
	動物体内における代謝 (ラベル) (5) 腎臓中の代謝物定性	ラット	3a 群の腎臓を用いて代謝物を分析	親および		運命-25
運命-2 GLP	動物体内における代謝 (非標識体) (1) 試験予備観察	ラット	高投与量/単回経口投与群(1a 群) 低投与量/静脈内投与群(1b 群) 生理学的影響評価	高投与量 (経口): 雌雄に毒性影響なし 低投与量 (静脈): 雌雄共によろめき歩行あり。1 時間後に回復	(1998 年)	運命-27
			低投与量パイロット単回経口投与群 (2a 群) 168 時間 (呼気 72 時間) 呼気、尿、糞排泄率測定	低投与量: 尿: 雄 5.2%、雌 4.7%、 糞: 雄 83.8%、雌 84.3% 呼気: 雄 0.4%、雌 0.3% 体内残留: 雄 1.9%、雌 2.0% 総回収率: 雄 91.3%、雌 91.4%		運命-29
	高投与量パイロット単回経口投与群 (2b 群) 168 時間 (呼気 72 時間) 呼気、尿、糞排泄率測定	高投与量: 尿: 雄 4.6%、雌 5.7%、 糞: 雄 92.5%、雌 80.5% 呼気: 雄 0.1%、雌 0.3% 体内残留: 雄 1.9%、雌 2.3% 総回収率: 雄 99.2%、雌 88.9%				
	低投与量単回経口投与群 (2c 群) 168 時間 尿、糞排泄率測定	尿: 雄 4.1%、雌 5.0%、 糞: 雄 88.4%、雌 86.5% 体内残留: 雄 2.2%、雌 2.5% 総回収率: 雄 94.8%、雌 94.1%				
	高投与量単回経口投与群 (2d 群) 168 時間 尿、糞排泄率測定	尿: 雄 5.7%、雌 6.0%、 糞: 雄 86.4%、雌 87.0% 体内残留: 雄 3.0%、雌 3.5% 総回収率: 雄 95.2%、雌 96.6%				
	動物体内における代謝 (ラベル) (2) 排泄収支	ラット	低投与量 (前処理) 単回経口投与群 (2e 群) 168 時間 尿、糞排泄率測定	尿: 雄 4.7%、雌 5.6%、 糞: 雄 85.1%、雌 86.0% 体内残留: 雄 2.4%、雌 3.1% 総回収率: 雄 92.2%、雌 94.9%		

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)	記載ページ
運命-2 GLP	動物体内における代謝 (ラベル) (3) 血中濃度	ラット	低投与量 単回経口投与群 (3a 群) 168 時間 血液中濃度測定	血漿中半減期(hr) : 雄 38.7、雌 59.2 Tmax (hr) : 雄 3、雌 1 Cmax (µg/g) : 雄 0.04、雌 0.06 24 時間までに 0.03 µg/g 以下に減少	(1998 年)	運命-31
			高投与量 単回経口投与群 (3b 群) 168 時間 血液中濃度測定	Tmax (hr) : 雄 3、雌 6 Cmax (µg/g) : 雄 0.49、雌 0.50 168 時間までに 0.3 µg/g 以下に減少		
			低投与量 反復経口投与群 (3c 群) 168 時間 血液中濃度測定	Tmax (hr) : 雄 6、雌 0.3 Cmax (µg/g) : 雄 0.08、雌 0.13 48 時間までに 0.05 µg/g 以下に減少		
			低投与量 単回静脈内投与群 (3d 群) 168 時間 血液中濃度測定	血液中半減期(hr) : 雄 56.5、雌 97.5 Tmax (min) : 雄 5、雌 15 Cmax (µg/g) : 雄 5、雌 5		
運命-2 GLP	動物体内における代謝 (ラベル) (4) 組織分布	ラット	低投与量 単回経口投与群 (4a 群) 24 時間組織内分布測定	投与後 1、24 時間の胃腸管の濃度が高く、その他は以下が高かった。 (1 時間後の高濃度組織、単位: µg/g) 腎臓: 雄 3.0、雌 5.1 下垂体: 雄 2.7、雌 2.0 甲状腺: 雄 1.7、雌 2.4 顎下腺: 雄 0.8、雌 1.8 骨髄: 雄 1.3、雌 1.1 副腎: 雄 0.9、雌 1.0 (24 時間後の高濃度組織、単位: µg/g) 腎臓: 雄 6.7、雌 11.3 下垂体: 雄 2.6、雌 2.5 甲状腺: 雄 2.8、雌 3.9 顎下腺: 雄 0.9、雌 1.9 骨髄: 雄 3.9、雌 1.3 脾臓: 雄 0.7、雌 1.8	(1998 年)	運命-38
			高投与量 単回経口投与群 (4b 群) 24 時間組織内分布測定	投与後 1、24 時間の胃腸管の濃度が高く、その他は以下が高かった。 (4 時間後の高濃度組織、単位: µg/g) 腎臓: 雄 55.0、雌 45.6 甲状腺: 雄 32.6、雌 14.9 顎下腺: 雄 10.2、雌 10.8 (24 時間後の高濃度組織、単位: µg/g) 腎臓: 雄 88.8、雌 137.8 下垂体: 雄 20.5、雌 34.1 甲状腺: 雄 24.7、雌 36.4 顎下腺: 雄 14.7、雌 27.8 脾臓: 雄 13.5、雌 28.8		

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)	記載ページ
運命-2 GLP	動物体内における代謝 (ラベル) (4) 組織分布	ラット	低投与量 反復経口投与群 (4c 群) 168 時間組織内分布測定	投与後 1、24 時間の胃腸管の濃度が高く、その他は以下が高かった。 (1 時間後の高濃度組織、単位: µg/g) 腎臓: 雄 37.8、雌 69.0 下垂体: 雄 10.0、雌 11.7 甲状腺: 雄 21.3、雌 26.1 顎下腺: 雄 6.9、雌 16.6 骨髄: 雄 9.0、雌 18.8 脾臓: 雄 5.5、雌 12.1 (24 時間後の高濃度組織、単位: µg/g) 腎臓: 雄 30.4、雌 61.7 下垂体: 雄 8.8、雌 10.8 甲状腺: 雄 16.0、雌 27.9 顎下腺: 雄 5.8、雌 14.3 骨髄: 雄 8.5、雌 25.9 脾臓: 雄 5.3、雌 11.2 168 時間後は以下組織が減衰した。 (168 時間後の高濃度組織、単位: µg/g) 腎臓: 雄 16.1、雌 44.4 下垂体: 雄 6.3、雌 6.6 骨髄: 雄 3.7、雌 16.7 脾臓: 雄 3.5、雌 7.2	(1998 年)	運命-38
	動物体内における代謝 (ラベル) (5) 胆汁排泄	ラット	低投与量 単回経口投与群 (4a 群) 48 時間 胆汁排泄率測定	胆汁排泄率: 雄 0.4%、雌 0.3% 尿、胆汁、消化管内容物の合計: 雄 25.8%、雌 15.8%		運命-44
			高投与量 単回経口投与群 (4b 群) 48 時間 胆汁排泄率測定	胆汁排泄率: 雄 0.1%、雌 0.2% 尿、胆汁、消化管内容物の合計: 雄 7.7%、雌 31.9%		
	動物体内における代謝 (ラベル) (6) 排泄物中の代謝物定性	ラット 排泄物	2b 群の排泄物を用いて代謝物を分析	投与量に対する割合 尿: 微量の親 糞: 親 70%以上、 未知代謝物 2%以下		運命-46
動物体内における代謝 (ラベル) (7) 腎臓中の代謝物定性	ラット 組織	2b、2c、2d 群の組織を用いて代謝物を分析	主に親残存	運命-48		

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)	記載ページ
運命-3 GLP	植物体内における代謝 りんご(1)	りんご	供試化合物:[¹⁴ C]-イ ミノクタジンアルベ シル酸塩 224g/10a 相当 一回散布	果皮、果肉中の ¹⁴ C分析:大部分の ¹⁴ Cは果皮中に存在し浸透移行性は低い。果皮中の ¹⁴ Cの大部分は未変化体、一部は分解を受ける 収穫期残存量(親換算 mg/kg) 葉: 137 mg/kg 果皮: 4.10 mg/kg 果肉: 0.04 mg/kg	Battelle 記念研究所 (1993年)	運命-50
運命-4 GLP	植物体内における代謝 りんご(1) 代謝物の 同定	りんご	上記試験の試料を用い TLC で精製後 LC-MS で代謝物の分析	果実、葉で を認めたが、いずれも投与量の10%以下だった。葉の代謝物は の中で存在すると推定	Battelle 記念研究所 (1993年)	運命-52
運命-5 GLP	植物体内における代謝 りんご(2)	りんご	供試化合物:[¹⁴ C]-イ ミノクタジンアルベ シル酸塩 収穫期前 に4回散布 合計 268.6 g/10a 相当	果実中の主要な成分は未変化体で 1.15 mg/kg(55.2%TRR) 葉の主要な成分は未変化体で70.7 mg/kg(58.9%TRR) 収穫期残存量(親換算 mg/kg) 果皮: 1.69 mg/kg 果肉: 0.40 mg/kg 葉: 120 mg/kg	Huntingdon Life Sciences (2000年)	運命-55
運命-6 GLP	植物体内における代謝 トマト	トマト	供試化合物:[¹⁴ C]- イミノクタジンアル ベシル酸塩 収穫期 前に30 g/10a を3回 散布	収穫時の果実、葉中の主要な成分は未変化体。主要代謝物は を表すことを示唆 収穫期残存量(親換算 mg/kg) 果実: 1.56, 未変化体 59.9%TRR 葉: 80.5, 未変化体 80.6%TRR	Huntingdon Life Sciences (1999年)	運命-59
運命-7 GLP	植物体内における代謝 コムギ	コムギ	供試化合物:[¹⁴ C]- イミノクタジンアル ベシル酸塩 収穫期 前に100 g/10 aを3 回散布	収穫期の主要放射性成分は麦わらと籾殻では未変化体。種子では2種の主要な放射性成分で未変化体と未変化体の別のイオン形である代謝物 収穫期残存量(親換算 mg/kg) 麦わら: 50, 未変化体 55.6%TRR 籾殻: 18, 未変化体 66.6%TRR 種子: 0.89, 未変化体 22.4%TRR	Huntingdon Life Sciences (1999年)	運命-65

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)	記載ページ
運命-8 ¹⁾ GLP	植物体内における代謝 リンゴ(3)	リンゴ	<p>供試化合物： [¹⁴C]イミノクタジンアルベシル酸塩</p> <p>ファイトトロン内でポット栽培したリンゴ樹 (品種：王林) に、最終収穫の 43 日前と 15 日前の 2 回、1 回当り 40%水和剤の 1000 倍希釈液の 10500 L/ha 散布に相当する 4200 g a.i./ha の名目施用量で全面散布 (合計施用量はリンゴに対する登録に係る慣行施用量の 3 回散布に相当)。最終散布の 1、7、15 日後に果実を、1 日後と 15 日後に葉を採取し、分析した。</p>	<p>全時点の果実、葉とも、TRR の 95% 以上が表面洗浄液と抽出液に回収された。TRR の 10% を超える代謝物は認められなかった。参照化合物と試料中放射能との HPLC における保持時間及び LC/TOF-MS によるマスキログラムの保持時間の一致により、果実と葉のいずれにおいても主残留物として未変化体が、微量な主代謝物として が同定された。その他、イミノクタジンアルベシル酸塩は、微量の代謝物を生成した。これらを含む [¹⁴C]イミノクタジンアルベシル酸塩由来の放射能は を生成した。</p> <p>は、 で生成したと示唆された。</p> <p>最終散布 1～15 日後果実中残存量 未変化体：78.7～89.5%TRR、 1.0～1.1 mg/kg</p>	(一財)残留 農薬研究所 (2015 年)	運命-72

1) 2016 年 9 月 1 日提出

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)	記載ページ
-	土壌中運命 1) 好氣的 湛水土壌中 運命			水田作物への適用がないため試験成績の提出を除外		運命-78
運命-9 GLP	土壌中運命 2) 好氣的 土壌中運命	畑土壌 砂壤土	[¹⁴ C]-イミノクサジン アミノ酸塩 10 ppm 土壌混和 暗条件 12ヶ月	消長と代謝・分解： 好氣的暗条件下では土壌に吸着し、 分解を受け難くなる。代謝物はCO ₂ のみである。	Battelle 記念研究所 (1993年)	運命-79
運命-10 GLP	土壌中運命 2) 嫌氣的 土壌中運命	水田土壌 砂壤土	[¹⁴ C]-イミノクサジン アミノ酸塩 10.6 ppm 土壌混和 暗条件 6ヶ月	消長と代謝・分解： 嫌氣的暗条件下では土壌に吸着し、 分解を受け難くなる。	Battelle 記念研究所 (1993年)	運命-82
運命-11 GLP	土壌移行性 土壌 吸着・脱着	土壌 (日本4 土壌) 高知 石川 茨城 宮崎	[¹⁴ C]-イミノクサジン アミノ酸塩 振とう濃度： 0.3, 0.9, 1.5, 3 mg/L	Koc(吸着) 高知(軽埴土) 66,000 石川(軽埴土) 305,000 茨城(微砂質埴土) 26,000 宮崎(砂土) 64,000	Battelle 記念研究所 (1993年)	運命-84
運命-12 GLP	土壌移行性 後作物への 影響試験	土壌散布 120 日後 後作物 小麦、 大豆	[¹⁴ C]-イミノクサジン アミノ酸塩土壌散布 84g/10a エージング 120 日後 小麦、大豆播種	小麦(成熟期、播種後 103 日)： 茎葉部 0.021 ppm その他<0.01 ppm 大豆(成熟期、播種後 136 日)： 各組織とも<0.01 ppm 後作への影響少ない	Battelle 記念研究所 (1993年)	運命-86
運命-13 GLP	水中運命 1) 加水分解 運命	pH 4、7 および 9 の 緩衝液	[¹⁴ C]-イミノクサジン アミノ酸塩 3 mg/L 溶液 pH 4、7 および 9、 50℃	7 日後の分解は最大 4.2% 水中で安定	Battelle 記念研究所 (1993年)	運命-88
運命-14 GLP	水中運命 2) 水中光分 解運命	pH7 殺菌 緩衝液 pH7 殺菌 緩衝液 +0.3% ア セトン、 湖水、 脱イオン 蒸留水	[¹⁴ C]-イミノクサジン アミノ酸塩 3 mg/L 溶液 25 °C	半減期(日) pH 7 殺菌緩衝液 2.38 pH 7 殺菌緩衝液+0.3%アセトン 6.19 湖水 1.83 脱イオン蒸留水 8.24 容易に光分解を受け消失する。	Battelle 記念研究所 (1993年)	運命-90
運命-15 GLP	水中運命 2) 水中光分 解生成物の 同定	自然水	[¹⁴ C]-イミノクサジン アミノ酸塩 約 10 ppm 人工光 7 日間光照射	処理量の 10%以上の分解物 1 つにつ いて HPLC による分取、精製を行い LC/MS/MS 分析した。 その結果、本分解物を と推定。	Battelle 記念研究所 (1995年)	運命-95
-	生物濃縮性 魚類濃縮性			本試験は、イミノクサジンアルベシル酸塩の水-オクタノール分配係数 (LogPow) が、3.5 以下(LogPow = 1.14)であるため、当該試験成績の提出を行わない。		運命-96

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。

1. [^{14}C]イミノクタジンアルベシル酸塩 (ラベル、 ^{14}C -イミノクタジンアルベシル酸塩と略す)

比放射能 :

放射化学的純度 :

2. [^{14}C]イミノクタジンアルベシル酸塩 (ラベル、 ^{14}C -イミノクタジンアルベシル酸塩と略す)

比放射能 :

放射化学的純度 :

3. [^{14}C]イミノクタジンアルベシル酸塩

比放射能 :

放射化学的純度 :

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>

標識化合物の合成経路を以下に示す。

1. ^{14}C -イミノクタジンアルベシル酸塩

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>

2. ^{14}C -イミノクタジンアルベシル酸塩

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>

3. [^{14}C]イミノクタジンアルベシル酸塩

<代謝物一覧>

由来	略称	化学名	構造式
親化合物	イミノクタジンアルベシル酸塩 (DF-250)	1,1'-iminiodi(octamethylene)-diguanidinium tris(alkylbenzene-sulfonate) 1,1'-イミノオジ(オクタメチレン)ジグアニジニウム=トリス(アルキルベンゼンスルホナート)	
動物			
動物			
植物			
植物			
植物			
植物			
植物			
植物			
植物			
植物			
植物			

由来	略称	化学名	構造式
植物			
植物			
植物			
水中光			
植物			

[]: 推定構造

1. 動物体内運命に関する試験

1) ^{14}C -標識イミノクタジンアルベシル酸塩を用いたラットにおける代謝試験

(資料 No. 運命-1)

試験実施機関:

報告書作成年: 1988年

供試標識化合物:

1. [^{14}C]イミノクタジンアルベシル酸塩 (ラベル、 ^{14}C -イミノクタジンアルベシル酸塩)

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

供試動物:

Sprague-Dawley系ラット

週齢: 雄雌7週齢

体重: 雄 204-251g、雌 145-174g

群の設定と投与方法:

毒性試験の結果から、無毒性量である低投与量 7.5 mg/kg と最小影響量の高投与量 75 mg/kg を設定した。動物へは 17 時間以上絶食させた後強制経口投与した。投与液の調製にはオリーブ油を担体として用いた。投与液の濃度は低投与量 1.5 mg/mL、高投与量 15 mg/mL とした。

項目	実験群	実験の種類	設定投与量 (mg/kg)
(1)	1a	排泄収支 (ラベル)	7.5
	1b	排泄収支 (ラベル)	75
(2)	2a	血中濃度 (ラベル)	7.5
	2b	血中濃度 (ラベル)	75
(3)	3a	組織分布 (ラベル)	7.5
	3b	組織分布 (ラベル)	75
(4)	1a, 1b	排泄物中の代謝物分析 (ラベル)	7.5, 75
(5)	3a	組織中の代謝物分析 (ラベル)	7.5

(1) 排泄収支 (Mラベル)

試験方法:

低投与量、高投与量の2投与量で1回強制経口投与し、尿および糞を投与168時間後まで経時的に採取し、¹⁴C排泄率を計算した。呼気は24時間まで採取した。168時間の尿および糞採取後、ラットを屠殺し溶解後放射能を測定し、体内残存率とした。

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
1a	雌雄共	雄5匹 (218-234 g) 雌5匹 (151-157 g)	低投与量 雄 7.5 雌 7.5	1回経口	投与後168時間までの尿、糞中排泄および24時間までの呼気
1b	雌雄共	雄5匹 (204-209 g) 雌5匹 (145-157 g)	高投与量 雄 75 雌 75	1回経口	投与後168時間までの尿、糞中排泄および24時間までの呼気

試験結果:

投与量に対する尿、糞、呼気中排泄率、体内残存率の測定結果を下表に示す。

¹⁴ C-イミノクタジンアルベシル酸塩投与168時間後の排泄率(累積排泄率)					
投与量群		低投与量 7.5 mg/kg 経口・1回 (1a群)		高投与量 75 mg/kg 経口・1回 (1b群)	
性		雄	雌	雄	雌
尿	0-8 h	0.32 (0.32)	0.30 (0.30)	0.99 (0.99)	1.24 (1.24)
	8-24 h	0.69 (1.01)	0.64 (0.94)	0.63 (1.62)	0.44 (1.68)
	24-48 h	0.56 (1.57)	0.59 (1.53)	0.21 (1.83)	0.35 (2.03)
	48-72 h	0.46 (2.03)	0.42 (1.95)	0.22 (2.05)	0.33 (2.36)
	72-96 h	0.41 (2.44)	0.38 (2.33)	0.18 (2.23)	0.28 (2.64)
	96-120 h	0.33 (2.77)	0.33 (2.66)	0.27 (2.50)	0.22 (2.86)
	120-144 h	0.28 (3.05)	0.25 (2.91)	0.23 (2.73)	0.20 (3.06)
	144-168 h	0.21 (3.26)	0.18 (3.09)	0.23 (2.96)	0.16 (3.22)
	小計	3.26	3.09	2.96	3.22
糞	0-8 h	1.34 (1.34)	0.00 (0.00)	5.03 (5.03)	0.70 (0.70)
	8-24 h	77.51 (78.85)	81.89 (81.89)	72.27 (77.30)	51.62 (52.32)
	24-48 h	13.91 (92.76)	16.30 (98.19)	10.80 (88.10)	37.20 (89.52)
	48-72 h	3.24 (96.00)	1.18 (99.37)	1.22 (89.32)	7.44 (96.96)
	72-96 h	0.29 (96.29)	0.30 (99.67)	0.18 (89.50)	0.21 (97.17)
	96-120 h	0.18 (96.47)	0.15 (99.82)	0.10 (89.60)	0.13 (97.30)
	120-144 h	0.14 (96.61)	0.13 (99.95)	0.10 (89.70)	0.09 (97.39)
	144-168 h	0.12 (96.73)	0.10 (100.05)	0.08 (89.78)	0.07 (97.46)
	小計	96.73	100.05	89.78	97.46
ケージ洗浄液		0.39	0.43	0.83	0.44
呼気		0.00	0.00	0.00	0.00
ラット体内残存		3.18	3.09	1.92	1.87
推定吸収率*1		6.83	6.61	5.71	5.53
総回収率		103.56	106.66	95.49	102.98

*1: 推定吸収率=尿排泄率小計+ケージ洗浄液+ラット体内残存率

低投与区雄では、投与後 72 時間までに尿中へ投与量の 2.0%、糞中に 96.0%が排泄された。168 時間までに、尿中へ投与量の 3.3%、糞中へ 96.7%、合計 100%が排泄された。呼気中への排泄は認められなかった。投与後 168 時間に体内に残存した放射能は投与量の 3.2%であり、ケージ洗浄液の 0.4%と合わせ投与量の 103.6%が回収された。

低投与区雌では、投与後 72 時間までに尿中へ投与量の 2.0%、糞中に 99.4%が排泄された。168 時間までに、尿中へ投与量の 3.1%、糞中へ 100.1%、合計 103.1%が排泄された。呼気中への排泄は雄と同様に認められなかった。投与後 168 時間に体内に残存した放射能は投与量の 3.1%であり、ケージ洗浄液と合わせ投与量の 106.7%が回収された。

高投与区の場合、尿糞中への排泄の挙動は低投与区に類似していた。雄では投与後 168 時間までに尿中へ投与量の 3.0%、糞中へ 89.8%、合計 92.7%が排泄された。雌では投与後 168 時間までに尿中へ投与量の 3.2%、糞中へ 97.5%、合計 100.7%が排泄された。雌雄とも呼気中への排泄は認められなかった。投与後 168 時間に体内に残存した放射能は、雌雄とも 1.9%であり、ケージ洗浄液と合わせ投与量に対する回収率は雄 95.5%、雌 103.0%だった。

(2) 血中濃度 (ラベル)

試験方法:

低投与量、高投与量の2投与量で1回強制経口投与した。動物は各群10匹(各性5匹)とし、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、24、48、72、96、120、144および168時間に血液を尾静脈から採取し、血液中濃度を測定した。

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
2a	雌雄共	雄5匹 (281-296 g) 雌5匹 (158-182 g)	低投与量 雄 7.5 雌 7.5	1回経口	投与後0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、24、48、72、96、120、144および168時間の血液中濃度
2b	雌雄共	雄5匹 (286-316 g) 雌5匹 (169-182 g)	高投与量 雄 75 雌 75	1回経口	投与後0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、24、48、72、96、120、144および168時間の血液中濃度

試験結果:

血液中の¹⁴C濃度推移の結果を下表に示す。

血液中濃度 (イミノクタジンアルベシル酸塩換算 μg/mL)					
投与量群		低投与量 7.5 mg/kg 経口		高投与量 75 mg/kg 経口	
性		雄	雌	雄	雌
経過 時間 (h)	0.25	nd	nd	nd	nd
	0.5	0.0088	0.0095	nd	nd
	0.75	0.0097	0.0108	nd	nd
	1	0.0122	0.0129	nd	nd
	1.5	0.0137	0.0131	nd	nd
	2	0.0147	0.0160	nd	0.0437
	3	0.0170	0.0187	0.0431	0.0667
	4	0.0197	0.0236	0.0478	0.0910
	6	0.0217	0.0242	0.0986	0.1120
	8	0.0197	0.0233	0.1237	0.1350
	24	0.0228	0.0133	0.1305	0.1368
	48	0.0173	0.0131	0.0906	0.1051
	72	0.0107	0.0113	0.0798	0.0994
	96	0.0078	0.0071	0.0506	0.0654
	120	nd	nd	0.0489	0.0493
144	nd	nd	nd	0.0473	
168	nd	nd	nd	nd	

nd: 検出限界; 低用量区<0.0069 μg/mL、高用量区<0.0429 μg/mL

低投与区の雄の場合、血液中の上昇は遅く投与後 6 時間後にはほぼ最高濃度と同様のレベルに達したが、最高濃度 (0.023 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は投与後 24 時間に示した。その後の血中濃度の消失は単調に推移し、投与後 120 時間以後は測定限界以下となった。雌の場合、雄と同様に血液中濃度の上昇は遅く投与後 6 時間に最高濃度 (0.024 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を示した後、投与後 24 時間までは比較的速やかに、その後はゆっくりと消失し、投与後 120 時間以後は測定限界以下となった。

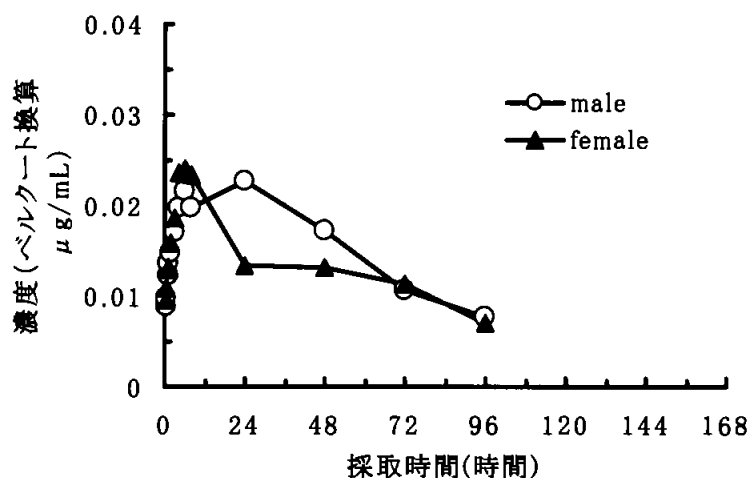
申請者註：低用量投与群の雌雄で T_{max} 値の増減が一定とならなかった理由として、低用量の血中動態実験での最高血中濃度到達時間(T_{max})は、個体別の実験データでは 4 から 48 時間の範囲を示しており、その範囲では多少の増減はあるものの、ほぼ一定の値を示す定常状態となっている。よって T_{max} の値が異なっているように見える理由は定常状態間での個体間のバラツキによるものと考えられる。

高投与区の場合、血液中濃度の上昇は低投与量と同様に遅く、投与後 24 時間に最高濃度 (雄：0.131 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌：0.137 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を示した後、単調に消失した。雄の場合、投与後 144 時間以後、雌の場合、投与後 168 時間以後に測定限界以下となった。高投与量の場合、最高濃度および推移について雌雄間に大きな違いが見られなかった。

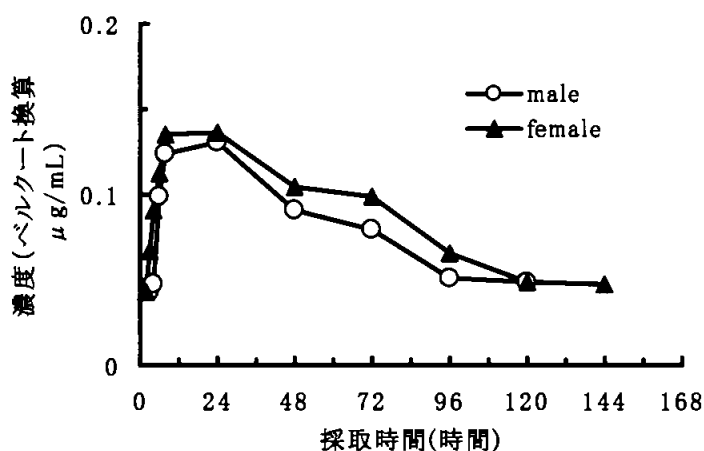
申請者註：今回の実験において低用量投与群では投与 30 分後より高用量投与群では 2 時間後より血中にイミノクタジンが検出されている。これらの違いは、被験物質(イミノクタジンアルベシル酸塩)の吸収量が少なく、投与した被験物質の比放射能によって検出感度が異なり、定量値(検出限界)へと影響を及ぼしているためである。本実験では、低用量の定量限界は、 $<0.0069 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、高用量で $<0.0429 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、それぞれ定量下限を超えた時点から定量されており、その時点が低用量で 30 分、高用量で 2 時間となっている。検出された時間の差は、被験物質の比放射能の違いによる定量限界の差によるものである。

血液中濃度推移曲線を下に示す。

低投与量群



高投与量群



薬物速度論的解析を行いその結果を以下に示した。 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ は、雌雄間でほぼ同様の値を示した。血液中濃度の半減期は低投与量群で雄 72 時間、雌 58 時間、高投与量群で雄 56 時間、雌 68 時間だった。 C_{max} は低投与量群の雄で 0.023 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 0.024 $\mu\text{g/mL}$ であり、高投与量群では、雄で 0.13 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 0.14 $\mu\text{g/mL}$ だった。血液中濃度曲線下面積 (AUC) は同じ用量内では雌雄による差はなかったが用量の増加に伴う相関が認められた。

試料	動力学パラメータ	低投与量		高投与量	
		雄	雌	雄	雌
血液	C_{max} ($\mu\text{g equiv./mL}$)	0.0228	0.0242	0.1305	0.1368
	T_{max} (hours)	24	6	24	24
	AUC_{∞} ($\mu\text{g equiv. h/mL}$)	2.33	1.89	13.4	17.0
	$t_{1/2}$ (hours)	72.1	57.7	56.0	68.3

(3) 組織分布 (ラベル)

試験方法：

低投与量で1回強制経口投与した。雄ラットは投与後2、8、24、72時間に腹大動脈より放血致死させ各組織を摘出した。雌ラットは投与後8、24時間に各組織を摘出した。(1)項の排泄収支に使用したラットについても168時間後の組織を摘出し、各組織内濃度を測定した。高投与量の場合は、(1)項の排泄収支に使用したラットにおける168時間後の組織を摘出し、組織内濃度を測定した。

採取した組織は以下の通りである。

- 雄： 血液、血漿、脳、下垂体、眼球、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、腸間膜リンパ節、脂肪、筋肉、骨髓、胃、小腸、大腸、盲腸、精囊、精管、眼窩外涙腺、胃腸内容物、屍体
- 雌： 雄の精巣、精巣上体、精囊、精管に替えて卵巣、子宮を採取
その他は雄の場合と同じ

実験群	比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
3a	雌雄共	雄 12 匹 (218-251 g) 雌 18 匹 (151-174 g)	低投与量 雄 7.5 雌 7.5	1 回経口	投与後 2、8、24、72 時間 (雄) および投与後 8、24 時間 (雌) の組織と (1) 項の排泄収支で得た組織 (雌雄)
3b	雌雄共	雄 5 匹 (204-209 g) 雌 5 匹 (145-157 g)	高投与量 雄 75 雌 75	1 回経口	(1) 項の排泄収支で得た組織

試験結果：組織中の¹⁴C濃度推移を下表に示す。

組織内 イミノクタジンアルベシル酸塩換算濃度 $\mu\text{g/g}$ または $\mu\text{g/mL}$ および分布率 (投与量%)					
投与量群	低投与量/7.5 mg/kg 経口・1回				
性	雄				
採取時間	2 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血液	0.020 (0.01)	0.014 (0.01)	nd (0)	nd (0)	nd (0)
血漿	0.024 (0.01)	0.014 (0)	nd (0)	nd (0)	nd (0)
脳	nd (0)	0.031 (0)	0.023 (0)	0.065 (0.01)	0.049 (0)
下垂体	0.166 (0)	0.336 (0)	0.477 (0)	0.749 (0)	0.567 (0)
眼球	0.030 (0)	0.098 (0)	0.114 (0)	0.036 (0)	0.077 (0)
顎下腺	0.353 (0.01)	1.103 (0.02)	1.735 (0.05)	1.143 (0.03)	1.489 (0.04)
甲状腺	0.304 (0)	0.732 (0)	1.006 (0)	0.578 (0)	1.045 (0)
胸腺	0.082 (0)	0.292 (0.01)	0.339 (0.01)	0.229 (0.01)	0.295 (0.01)
心臓	0.110 (0.01)	0.266 (0.01)	0.355 (0.02)	0.190 (0.01)	0.221 (0.01)
肺	0.193 (0.01)	0.376 (0.02)	0.471 (0.03)	0.279 (0.02)	0.312 (0.02)
肝臓	0.433 (0.19)	1.259 (0.55)	1.140 (0.86)	0.527 (0.39)	0.553 (0.36)
脾臓	0.499 (0.02)	1.592 (0.05)	1.515 (0.05)	0.741 (0.02)	0.901 (0.03)
膵臓	0.107 (0)	0.221 (0.01)	0.246 (0.01)	0.137 (0.01)	0.212 (0.01)
腎臓	2.428 (0.28)	7.408 (0.86)	11.246 (1.49)	6.292 (0.82)	6.792 (0.83)
副腎	0.166 (0)	0.396 (0)	0.459 (0)	0.226 (0)	0.234 (0)
精巣	nd (0)	0.052 (0.01)	0.068 (0.01)	0.034 (0.01)	0.068 (0.01)
精巣上部	0.048 (0)	0.122 (0)	0.151 (0)	0.100 (0)	0.137 (0)
リンパ節	0.156 (0)	0.356 (0)	0.599 (0.01)	0.387 (0)	0.485 (0)
脂肪	0.054 (0.03)	0.079 (0.04)	0.061 (0.03)	0.047 (0.03)	0.079 (0.05)
筋肉	0.034 (0.23)	0.102 (0.68)	0.101 (0.67)	0.043 (0.29)	0.048 (0.37)
骨髄	0.184 (nc)	0.636 (nc)	0.764 (nc)	0.407 (nc)	0.463 (nc)
胃	16.070 (1.29)	1.042 (0.07)	0.511 (0.04)	0.240 (0.02)	0.246 (0.02)
小腸	18.661 (6.57)	36.542 (13.73)	5.678 (2.16)	0.580 (0.22)	0.533 (0.21)
大腸	0.900 (0.08)	2.394 (0.18)	0.628 (0.05)	0.174 (0.02)	0.127 (0.01)
盲腸	0.535 (0.03)	1.218 (0.06)	0.724 (0.04)	0.088 (0.01)	0.106 (0.01)
精囊	0.069 (0)	0.222 (0)	0.218 (0)	0.123 (0)	0.138 (0)
精管	0.081 (0)	0.219 (0)	0.177 (0)	0.070 (0)	0.094 (0)
眼窩外涙腺	0.128 (0)	0.412 (0)	0.567 (0.01)	0.355 (0)	0.619 (0.01)
胃腸内容物	64.986 (84.54)	85.329 (91.59)	4.928 (9.75)	0.079 (0.14)	0.041 (0.06)
屍体	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.065 (1.52)

nd：検出限界以下

nc：算出せず

-：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

<動物体内運命>

組織内 イミノクタジンアルベシル酸塩換算濃度 $\mu\text{g/g}$ または $\mu\text{g/mL}$ および分布率 (投与量%)			
投与量群	低投与量/7.5 mg/kg 経口・1回		
性	雌		
採取時間	8 時間	24 時間	168 時間
血液	0.025 (0.01)	0.018 (0.01)	nd (0)
血漿	nd (0)	nd (0)	nd (0)
脳	0.035 (0)	0.055 (0.01)	0.117 (0.02)
下垂体	0.537 (0)	0.907 (0)	0.627 (0)
眼球	0.116 (0)	0.159 (0)	0.071 (0)
顎下腺	1.758 (0.04)	3.333 (0.08)	1.968 (0.05)
甲状腺	0.947 (0)	1.418 (0)	0.885 (0)
胸腺	0.378 (0.01)	0.657 (0.02)	0.385 (0.01)
心臓	0.408 (0.02)	0.602 (0.03)	0.431 (0.02)
肺	0.630 (0.04)	0.808 (0.06)	0.444 (0.04)
肝臓	1.590 (0.66)	1.597 (1.10)	0.601 (0.36)
脾臓	2.200 (0.08)	2.546 (0.08)	1.032 (0.04)
膵臓	0.298 (0.02)	0.374 (0.02)	0.202 (0.01)
腎臓	9.674 (1.06)	16.238 (1.99)	7.273 (0.92)
副腎	0.479 (0)	0.592 (0)	0.196 (0)
リンパ節	0.558 (0.01)	0.958 (0.01)	0.491 (0.01)
脂肪	0.128 (0.07)	0.164 (0.09)	0.095 (0.05)
筋肉	0.096 (0.64)	0.135 (0.90)	0.035 (0.23)
骨髄	0.913 (nc)	1.198 (nc)	0.900 (nc)
胃	1.441 (0.10)	1.104 (0.09)	0.312 (0.03)
小腸	45.146 (19.72)	11.912 (5.63)	0.570 (0.23)
大腸	2.181 (0.17)	1.084 (0.09)	0.132 (0.01)
盲腸	1.839 (0.09)	1.188 (0.06)	0.121 (0.01)
子宮	0.475 (0.01)	0.723 (0.02)	0.301 (0.01)
卵巣	0.438 (0)	0.545 (0)	0.242 (0)
眼窩外涙腺	0.635 (0.01)	0.911 (0.01)	0.524 (0.01)
胃腸内容物	47.680 (80.35)	7.340 (13.99)	0.044 (0.08)
屍体	- (-)	- (-)	0.042 (1.25)

nd : 検出限界以下

nc : 算出せず

- : 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

<動物体内運命>

組織内 イミノクタジンアルベシル酸塩換算濃度 $\mu\text{g/g}$ または $\mu\text{g/mL}$ および分布率 (投与量%)			
投与量群	高投与量/75 mg/kg 経口・1回		
性	雄		雌
採取時間	168 時間		168 時間
血液	nd	(0)	nd (0)
血漿	nd	(0)	nd (0)
脳	0.327	(0)	0.381 (0.01)
下垂体	4.032	(0)	3.602 (0)
眼球	0.498	(0)	0.396 (0)
顎下腺	11.195	(0.03)	13.528 (0.04)
甲状腺	7.241	(0)	5.420 (0)
胸腺	2.335	(0.01)	2.177 (0.01)
心臓	1.476	(0.01)	1.190 (0.01)
肺	1.791	(0.01)	1.751 (0.01)
肝臓	3.615	(0.22)	2.902 (0.21)
脾臓	6.599	(0.02)	5.385 (0.02)
膵臓	1.193	(0.01)	0.931 (0.01)
腎臓	38.903	(0.51)	43.060 (0.57)
副腎	1.498	(0)	1.122 (0)
リンパ節	3.568	(0)	3.314 (0)
脂肪	0.455	(0.03)	0.526 (0.03)
筋肉	0.270	(0.20)	nd (0.14)
骨髄	3.945	(-)	4.789 (-)
胃	1.569	(0.01)	1.620 (0.02)
小腸	2.261	(0.09)	2.001 (0.09)
大腸	0.765	(0.01)	0.745 (0.01)
盲腸	0.703	(0)	0.468 (0)
精巣	0.427	(0.01)	--- (---)
精巣上体	0.855	(0)	--- (---)
精囊	0.866	(0)	--- (---)
精管	0.581	(0)	--- (---)
子宮	---	(---)	1.981 (0.01)
卵巣	---	(---)	1.130 (0)
眼窩外涙腺	3.429	(0)	3.232 (0)
胃腸内容物	0.372	(0.05)	0.156 (0.03)
屍体	0.371	(0.92)	0.247 (0.80)

nd : 検出限界以下

- : 算出せず

--- : 該当せず

低投与区の雄の場合、組織内濃度は脳、下垂体、肝臓、脾臓、脂肪、筋肉、消化管およびその内容物、精囊、精管、血液、血漿を除き投与後 24 時間に最高濃度を示したがそのレベルは投与後 8 時間と大差なかった。消化管を除き投与後 24 時間に最も高い濃度を示した組織は腎臓で、次いで顎下腺、脾臓、肝臓、甲状腺、骨髄、腸間膜リンパ節、眼窩外涙腺、下垂体、肺の順に高い濃度を示した。ほとんどの組織で 24 時間から 72 時間にその濃度が低下したが、その後 168 時間では 72 時間に比べほとんど同じ濃度を示した。低投与区の雌の場合も雄と同様で、投与後 24 時間において消化管を除き最も高い濃度を示した組織は腎臓で、次いで顎下腺、脾臓、肝臓、甲状腺、骨髄、腸間膜リンパ節、眼窩外涙腺、下垂体、肺の順に高い濃度を示した。また、投与後 24 時間および 168 時間における組織内濃度は雄とほぼ同じだった。

高投与区の場合、消化管を除き最も高い濃度を示した組織は雌雄とも腎臓、次いで雄の場合、顎下腺、甲状腺、脾臓、下垂体、骨髄、肝臓、腸間膜リンパ節、眼窩外涙腺、胸腺の順に高い濃度を示した。雌雄の間で濃度の順位に違いはあるが、濃度に大きな差はなかった。

(4) 排泄物中の代謝物分析 (ラベル)

体外排泄物の尿中および糞中の放射性物質の同定結果を以下に示す。

対象	投与	性	投与量に対する $^{14}\text{C}\%$ (構成比)					投与量に 対する 回収率%
			未変化体 (UK-9)					
尿 0-24 時間	7.5 mg/kg 経口・1回	雄	0.07 (7.4)					
		雌	0.04 (4.3)					
	75 mg/kg 経口・1回	雄	0.60 (37.1)					
		雌	0.75 (44.9)					
糞 0-24 時間	7.5 mg/kg 経口・1回	雄	73.8 (93.6)					
		雌	68.9 (84.2)					
	75 mg/kg 経口・1回	雄	72.2 (93.3)					
		雌	47.7 (91.2)					

nd : 検出限界以下

尿中代謝物組成 :

低投与区では雌雄とも同様の組成を示し、未変化体が尿中代謝物の 4-7% (投与量に対して 0.04-0.07%)、

の組成比だった他は大きな組成比を示すものは認められなかった。

高投与区についても低投与区と同様に雌雄間でほぼ同様の組成比を示したが、その内容では未変化体が尿中放射能の 37-45% (投与量に対して 0.6-0.8%)、

だった。低投与区に未変化体が多く含まれていた。

糞中代謝物組成 :

低投与区、高投与区の雌雄とも糞中の放射能のほとんど全てが未変化体で占められており、その他には大きな組成を示す代謝物は認められなかった。

(5) 組織中の代謝物分析 (ラベル)

¹⁴Cの主貯留臓器である腎臓中の放射性物質の同定結果を以下に示す。

対象	投与	時間	投与量に対する ¹⁴ C% (構成比)					投与量に 対する 回収率%
			未変化体 (UK-9)					
腎 臓	7.5 mg/kg 経 口 1回	2	0.08 (38.1)					
		8	0.31 (42.8)					
		24	0.22 (23.3)					
		168	0.03 (10.3)					

nd : 検出限界以下

投与後 2 時間では、未変化体が 38.1% (投与量に対して 0.1%)、
認められ、他に大きな組成を示す代謝物は
見られなかった。

投与後 8 時間では、2 時間に比べ未変化体が 42.8% (投与量に対して 0.3%) へやや増加し、
とほ
ぼ同じ組成比を示した。また、投与後 2 時間に見られなかった
を占めた。

投与後 24 時間では、投与後 8 時間に比べ未変化体が 23.3% (投与量に対して 0.2%) へ、
へといずれも減少したが、
で投与後 8 時間とほぼ同じであり、
に増加した。また、
とやや増加した。

投与後 168 時間には未変化体は 10.3% (投与量に対して <0.1%)、
まで組成比を低下させたが、
にまで増加した。また、
にそれぞれわずかに増減した。

尿、糞、腎臓中で同定された代謝物

まとめ：

イミノクタジンアルベシル酸塩の尿中への排泄率は低投与区および高投与区とも3%前後で、糞中には90%以上が排泄され、主要排泄経路は糞中であると考えられた。排泄パターンにおいて雌雄の差および用量の増加による差は認められなかった。

経口投与されたイミノクタジンアルベシル酸塩の血中濃度の上昇は極めて遅く、低投与区(7.5 mg/kg)および高投与区(75 mg/kg)の雌雄とも投与後6-24時間にかけて最高濃度に達した。その後は両投与区とも比較的緩やかに減衰し、検出限界以下の濃度に達したのは低投与区では雌雄とも投与後120時間、高投与区では雄が144時間、雌は168時間だった。

体内への分布傾向に関しては、低投与区の投与後8時間までの個々の組織において雌雄間で多少の高低は見られるものの、全体的にはほぼ同程度だった。両投与区とも、投与後168時間の組織内濃度は腎臓で高く、次いで顎下腺、甲状腺、脾臓で比較的高かった。

代謝物分析の結果、主排泄経路である糞中には、投与量に関係なくほとんどが未変化体として認められた。この結果と尿糞中排泄率から推定される吸収率(雄推定値：約6.4%、雌推定値：約6.2%^{*1})の低さ等を考え合わせると、経口投与されたイミノクタジンアルベシル酸塩は、ほとんど未吸収のまま代謝を受けずに排泄されることが考えられた。尿中代謝物は投与量によりその組成に変化が認められた。低投与区では [] が主代謝物で、次いで [] が大きな組成比を示し、未変化体は少なかった。一方、高投与区では未変化体が主となり、次いで [] の順に大きな組成比を示した。従って、投与量を増加させると未変化体の排泄量が増加したことから、イミノクタジンアルベシル酸塩の代謝過程に飽和が生じていることが示唆された。しかし、尿中への排泄量(対投与量%)は投与後24時間までに、低投与区では約1%、高投与区では1.6%というように両投与区とも極めて少なく、このうち尿中未変化体も投与量の1%以下だった。

腎臓中の代謝物は投与後の時間経過と共に減少し、一方、投与後2時間では存在しなかった [] の増加が認められ、その量は投与後168時間では腎臓中放射能の [] を占めた。従って、イミノクタジンアルベシル酸塩の主代謝様式として [] が明らかとなった。

*1：低用量の尿中総排泄率とラット体内残存率を合計して算出した。

2) ^{14}C -標識イミノクタジンアルベシル酸塩を用いたラットにおける代謝試験

(資料 No. 運命-2)
 試験実施機関：
 [GLP 対応]
 報告書作成年：1998 年

供試標識化合物：

1. [^{14}C]イミノクタジンアルベシル酸塩
 (ラベル、 ^{14}C -イミノクタジンアルベシル酸塩と略す)
 比放射能：
 放射化学的純度：

* 標識位置

標識位置の設定理由：

供試動物：

Sprague-Dawley ラット
 週齢 (最初の投与時)：6~10 週齢
 体重 (最初の投与時)：180~354 g

群の設定と投与方法：

^{14}C -イミノクタジンアルベシル酸塩のラットへの投与を下表の通り実施した。毒性試験の結果から、無毒性量である低投与量 7.5 mg/kg と最小影響量の高投与量 75 mg/kg を設定した。

項目	実験群	実験の種類	設定投与量 (mg/kg)
(1)	1a	予備試験 (非標識体、経口)	75
	1b	予備試験 (非標識体、静脈)	7.5
(2)	2a	排泄収支予備 (ラベル、経口)	7.5
	2b	排泄収支予備 (ラベル、経口)	75
	2c	排泄収支 (ラベル、経口)	7.5
	2d	排泄収支 (ラベル、経口)	75
	2e	排泄収支 (ラベル、前処理、経口)	7.5
(3)	3a	血中濃度 (ラベル、経口)	7.5
	3b	血中濃度 (ラベル、経口)	75
	3c	血中濃度 (ラベル、経口反復)	7.5
	3d	血中濃度 (ラベル、静脈)	7.5
(4)	4a	組織分布 (ラベル、経口)	7.5
	4b	組織分布 (ラベル、経口)	75
	4c	組織分布 (ラベル、経口反復)	7.5
(5)	5a	胆汁排泄 (ラベル、経口)	7.5
	5b	胆汁排泄 (ラベル、経口)	75
(6)	2c,2d,2e	排泄物中の代謝物分析	7.5, 75
(7)	2c,2d,2e	組織中の代謝物分析	7.5, 75

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) 排泄収支 (G ラベル)

試験方法:

ラット (各性) に ^{14}C で標識した被験物質の低用量 (7.5 mg/kg) または高用量 (75 mg/kg) を単回経口投与した。

尿 (投与後 0~6 時間、6~24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間目まで) および糞 (投与後 24 時間毎に 168 時間まで) を採取した。また、呼気中の放射能を測定した (投与後 0~24 時間および 24~48 時間)。更に、ラットに残存している放射能をその屠殺時に測定した。

排泄収支 (実験群 2c) ではラット (各性 5 匹) に標識被験物質を低用量 (7.5 mg/kg) で単回経口投与した。尿 (投与後 0~6 時間、6~24 時間、以降 24 時間毎に 168 時間まで) および糞 (投与後 24 時間毎に 168 時間目まで) を採取した。投与後 168 時間ですべてのラットから全血を採取し (5~7 mL)、血漿を分離した。下記の臓器または組織における放射能を測定した。

脂肪組織 (精巣上部/卵巣の周囲)、心臓、皮膚、腎臓、脊髄、副腎、肝臓、脾臓、骨、肺、顎下腺、骨髄 (大腿骨)、リンパ節 (腸間膜)、精巣、脳、乳腺、胸腺、精巣上部、筋肉 (骨格筋)、甲状腺 (副甲状腺を含む)、眼、卵巣、外涙腺、膵臓、子宮、脂肪組織 (腹部)、下垂体、精管、胃腸管 (内容物を含む) *、坐骨神経、屍体、精囊

*: 胃、小腸、盲腸、大腸に分離、内容物を生理食塩水で洗い取り、別々に分析した。

排泄収支 (実験群 2d) ではラット (各性 5 匹) に標識被験物質を高用量 (75 mg/kg) で単回経口投与した。排出物、組織および屍体を実験群 2c と同様に採取した。

排泄収支 (実験群 2e) ではラット (各性 6 匹) に非標識の被験物質 (低用量、7.5 mg/kg) を 14 日間連続で経口投与した。投与開始 15 日目に、各性 5 匹が標識被験物質の低用量 (7.5 mg/kg) で単回経口投与された。排泄物、組織および屍体を実験群 2c と同様に採取した。

実験群*	投与薬液の 比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
2c		雄 5 匹 (212-224 g) 雌 5 匹 (204-214 g)	低投与量 雄 7.5 雌 7.5	1 回経口	168 時間尿、糞排泄率 168 時間後組織内分布
2d		雄 5 匹 (214-222 g) 雌 5 匹 (203-210 g)	高投与量 雄 75 雌 75	1 回経口	168 時間尿、糞排泄率 168 時間後組織内分布
2e		雄 5 匹 (334-354 g) 雌 5 匹 (247-284 g)	高投与量 雄 75 雌 75	1 回経口 (前処理)	168 時間尿、糞排泄率 168 時間後組織内分布

*申請者注: 報告書記載の 2a 群を低用量、高用量の 2a および 2b に分けて記載した。それに伴って、報告書記載の 2b 群から 2d 群を抄録において 2c から 2e 群に振りなおした。

試験結果：

実験群 2a では、以下の表に示すように投与した放射能の 84%が投与後 0~168 時間の糞中に排泄された。投与された放射能の 5%は投与後 0~168 時間の尿中に排泄された。0~72 時間の呼気中には僅かに 0.3%排出された。168 時間後の屍体には 2%が残留した。排泄または屍体に残留した放射能は投与量の 91%だった。

実験群 2b では、投与した放射能の 81~92%が投与後 0~168 時間の糞中に排泄された。投与された放射能の 5~6%は投与後 0~168 時間の尿中に排泄された。0~72 時間の呼気中には僅かに 0.2%が排出された。168 時間後の屍体には 2%が残留した。排泄または屍体に残留した放射能は平均で投与量の 94%だった。

投与量群	低投与量 7.5 mg/kg 経口・1回 (2a 群)		高投与量 75 mg/kg 経口・1回 (2b 群)	
	雄	雌	雄	雌
性				
尿 0-6 h	0.66	0.95	0.37	0.47
尿 6-24 h	1.97	1.50	1.49	1.69
尿 24-48 h	1.12	0.84	0.95	1.31
尿 48-72 h	0.51	0.47	0.64	0.78
尿 72-96 h	0.37	0.31	0.41	0.60
尿 96-120 h	0.23	0.26	0.32	0.29
尿 120-144 h	0.20	0.21	0.23	0.29
尿 144-168 h	0.13	0.16	0.19	0.25
尿 小計	5.19	4.70	4.60	5.68
糞 0-24 h	33.46	70.38	74.13	25.00
糞 24-48 h	44.36	12.29	15.05	46.57
糞 48-72 h	2.68	1.02	2.33	8.01
糞 72-96 h	2.78	0.28	0.28	0.63
糞 96-120 h	0.30	0.13	0.15	0.16
糞 120-144 h	0.09	0.17	0.50	0.11
糞 144-168 h	0.11	0.05	0.09	0.06
糞 小計	83.78	84.32	92.48	80.54
ケージ洗浄液	0.11	0.04	0.04	0.03
ラット体内残存	1.86	1.98	1.86	2.33
総回収率(%)	91.29	91.35	99.17	88.86

実験群 2c では、以下の表に示すように投与された放射能の約 88% (雄) または 87% (雌) は投与後 0~168 時間の糞中に排泄され、約 87% (雄) または 83% (雌) は 0~48 時間の糞中に排泄された。投与された放射能の約 4% (雄) または 5% (雌) は投与後 0~168 時間の尿中に排泄され、約 3% (雄) ~4% (雌) は 0~48 時間の尿中に排泄された。投与された放射能の約 0.8% が投与後 168 時間の屍体に残留した。排泄または残留した放射能の総回収率は、投与された放射能の約 95% (雄) または 94% (雌) だった。

実験群 2d では、投与された放射能の約 86% (雄) または 87% (雌) は投与後 0~168 時間の糞中に排泄され、約 82% (雄) または 83% (雌) は 0~48 時間の糞中に排泄された。投与された放射能の約 6% (雌雄) は投与後 0~168 時間の尿中に排泄され、約 4% (雌雄) は 0~48 時間の尿中に排泄された。投与された放射能の約 1% が投与後 168 時間の屍体に残留した。排泄または残留した放射能の総回収率は、投与された放射能の約 95% (雄) または 97% (雌) だった。

実験群 2e では、投与された放射能の約 85% (雄) または 86% (雌) は投与後 0~168 時間の糞中に排泄され、そのうち約 81% (雄) または 80% (雌) は 0~48 時間の糞中に排泄された。約 5% (雄) または 6% (雌) は投与後 0~168 時間の尿中に排泄され、約 3~4% (雌雄) は 0~48

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>

時間の尿中に排泄された。約 0.9% が投与後 168 時間の屍体に残留した。排泄または残留した放射能の総回収率は、投与された放射能の約 92% (雄) または 95% (雌) だった。

投与量群	低投与量 7.5 mg/kg 経口・1回 (2c 群)		高投与量 75 mg/kg 経口・1回 (2d 群)		低投与量 7.5 mg/kg 前処理・経口・1回 (2e 群)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 0-6 h	0.56	0.90	0.64	0.83	0.90	1.01
尿 6-24 h	1.57	1.92	1.98	1.88	1.87	2.03
尿 24-48 h	0.74	0.84	1.20	1.16	0.67	0.91
尿 48-72 h	0.42	0.46	0.68	0.68	0.44	0.57
尿 72-96 h	0.29	0.34	0.46	0.49	0.25	0.36
尿 96-120 h	0.19	0.21	0.31	0.41	0.23	0.30
尿 120-144 h	0.16	0.18	0.27	0.32	0.17	0.22
尿 144-168 h	0.13	0.16	0.20	0.26	0.15	0.21
尿 小計	4.06	5.01	5.74	6.03	4.67	5.60
糞 0-24 h	73.74	70.91	55.03	42.38	61.75	56.88
糞 24-48 h	13.14	12.52	26.94	40.52	19.68	22.68
糞 48-72 h	1.02	2.39	3.34	2.82	2.47	5.15
糞 72-96 h	0.22	0.38	0.61	0.51	0.76	0.75
糞 96-120 h	0.13	0.16	0.22	0.39	0.20	0.32
糞 120-144 h	0.09	0.08	0.12	0.19	0.15	0.16
糞 144-168 h	0.08	0.09	0.11	0.19	0.08	0.10
糞 小計	88.43	86.52	86.37	86.99	85.09	86.04
ケージ洗浄液	0.12	0.09	0.11	0.10	0.08	0.12
屍体	0.77	0.75	1.08	1.13	0.85	0.90
組織	1.14	1.39	1.68	2.09	1.37	2.08
胃腸管	0.25	0.32	0.21	0.23	0.13	0.15
総回収率(%)	94.77	94.08	95.18	96.58	92.19	94.87

(3) 血中濃度 (ラベル)

試験方法:

実験群 3a では、ラット (各群各性 3 匹) に ^{14}C で標識した被験物質の低用量 (7.5 mg/kg) を単回経口投与した。ラットを 2 群に分け下記の時間で尾静脈より採血した。

群 1: 投与後 0.5、2、4、10 時間

群 2: 投与後 0.25、1、3、6、24 時間

申請者注: 実験群 3a では、最初に、ラット (各性 9 匹) に ^{14}C で標識した被験物質の低用量 (7.5 mg/kg) を単回経口投与し実験をおこなったが、そこから得られたデータは、使用した被験物質の比放射能が と低かったため、検出された放射能は、検出限界をわずかに上回るのみであり、吸収率を評価ができなかった。よって比放射能の高い被験物質 を用いて上記の条件で再実験を実施した。

実験群 3b では、ラット (各性 9 匹) に ^{14}C で標識した被験物質の高用量 (75 mg/kg) を単回経口投与した。ラットを 3 群に分け (各群各性 3 匹)、実験群 3a と同様の方法を用いて下記の時間で採血した。

群 1: 投与後 1、4、24、96 時間

群 2: 投与後 0.25、2、6、48、120 時間

群 3: 投与後 0.50、3、12、72、168 時間

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＞

実験群 3c では、ラット（各性 9 匹）に ^{14}C で標識した被験物質の低用量（7.5 mg/kg）を 1 日 1 回連続 14 日間経口投与した。ラットを 3 群に分け（各群各性 3 匹）、実験群 3a と同様の方法を用いて下記の時間で採血した。

群 1：14 日目投与直前、14 日目投与後 1、4、24、96、120 時間

群 2：6 日目投与直前、14 日目投与後 0.25、2、6、48 時間

群 3：11 日目投与直前、14 日目投与後 0.50、3、12、72、168 時間

実験群 3d では、ラット（各性 9 匹）に ^{14}C で標識した被験物質の低用量（7.5 mg/kg）を静脈内に単回投与した。ラットを 3 群に分け（各群各性 3 匹）、実験群 3a と同様の方法を用いて下記の時間で採血した。

群 1：0.5、3、12、72、168 時間

群 2：5 分、1、4、24、96 時間

群 3：0.25、2、6、48、120 時間

実験群	投与薬液の比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
3a*		雄 6 匹 (218-222 g) 雌 6 匹 (212-217 g)	低投与量 雄 7.5 雌 7.5	1 回経口	投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、6、10 および 24 時間の血液（血漿、赤血球濃度）
3b		雄 9 匹 (207-213 g) 雌 9 匹 (206-215g)	高投与量 雄 75 雌 75	1 回経口	投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96、120 および 168 時間の血液（血漿、赤血球濃度）
3c		雄 9 匹 (214-326 g 前後) 雌 9 匹 (216-262 g)	連続 低投与量 雄 7.5 雌 7.5	14 回経口	6、11 および 14 回目の投与直前、ならびに最終投与から 0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96、120 および 168 時間の血液中濃度
3d		雄 9 匹 (200 g 前後) 雌 9 匹 (140g 前後)	静脈内 低投与量 雄 7.5 雌 7.5	1 回静注	投与後 5 分、0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96、120 および 168 時間の血液（血漿、赤血球濃度）

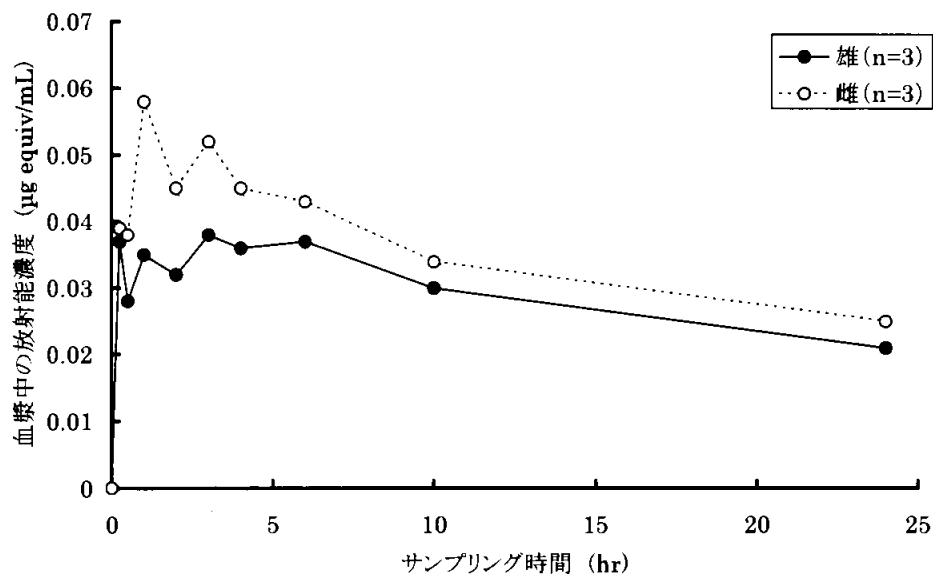
* 高い比放射能の被験物質を用いた再実験での条件

試験結果:

実験群 3a では、血漿における放射能濃度は雄で 0.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (個体別データより投与後 1~6 時間)、雌で 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (個体別データより投与後 1 時間) で最大となった。その後、放射能の平均濃度は 0.02~0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで減少した (雌雄とも投与後 10~24 時間)。血漿中濃度の半減期は、雄 39 時間、雌 59 時間だった。

血液中濃度 (イミノクタジンアルベシル酸塩換算 $\mu\text{g}/\text{mL}$)					
投与量群		低投与量 7.5 mg/kg 経口 (3a 群)			
性		雄		雌	
経過時間 (h)	試料	血漿	全血	血漿	全血
経過時間 (h)	0.25	0.037	0.028	0.039	0.041
	0.5	0.028	0.025	0.038	0.030
	1	0.035	0.029	0.058	0.037
	2	0.032	0.030	0.045	0.039
	3	0.038	0.034	0.052	0.050
	4	0.036	0.035	0.045	0.039
	6	0.037	0.034	0.043	0.041
	10	0.030	0.027	0.034	0.029
	24	0.021	0.026	0.025	0.026

血液中濃度推移曲線を下に示す。



血漿中濃度 (低用量、単回投与)

薬物速度論的解析結果を以下に示す。

試料	動力学パラメータ	低投与量	
		雄	雌
血漿	C_{max} ($\mu\text{g equiv./mL}$)	0.038	0.058
	T_{max} (hours)	3*	1*
	$t_{1/2}$ (hours)	38.7	59.2

*: 平均値より

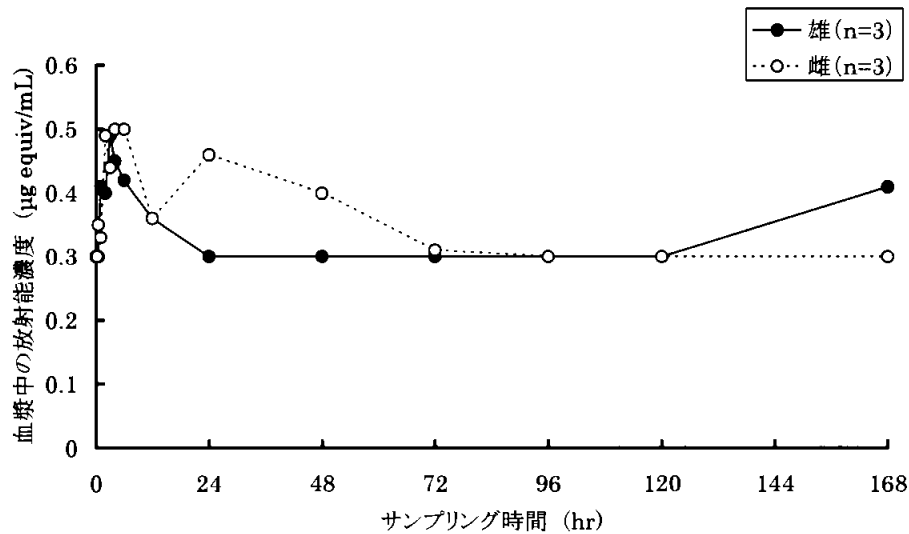
本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<動物体内運命>

実験群 3b では、血漿における放射能濃度は雌雄ともに 0.5 µg/mL で最大になった（雄は投与後 3~4 時間、雌は投与後 4~6 時間）。放射能の平均濃度は雌雄で 0.03 µg/mL 以下まで減少した（雄は投与後 24~120 時間、雌は投与後 72~168 時間）。

血液中濃度 (イミノクタジンアルベシル酸塩換算 µg/mL)					
投与量群		高投与量 75 mg/kg 経口 (3b 群)			
性		雄		雌	
経過時間 (h)	試料	血漿	全血	血漿	全血
0.25		<0.30	<0.51	<0.30	<0.48
0.5		0.30	<0.49	0.35	<0.49
1		0.41	0.69	0.33	0.58
2		0.40	<0.50	0.49	0.76
3		0.49	0.62	0.44	0.52
4		0.45	<0.53	0.50	<0.52
6		0.42	0.68	0.50	0.82
12		0.36	0.55	0.36	0.77
24		0.30	<0.53	0.46	<0.52
48		0.30	0.72	0.40	0.78
72		<0.30	<0.48	0.31	<0.48
96		<0.30	<0.52	<0.30	<0.51
120		<0.30	<0.49	<0.30	<0.47
168		0.41	0.52	<0.30	<0.47

血液中濃度推移曲線を下に示す。



血漿中濃度(高用量、単回投与)

薬物速度論的解析結果を以下に示す。

試料	動力学パラメータ	高投与量	
		雄	雌
血漿	C _{max} (µg equiv./mL)	0.49	0.50
	T _{max} (hours)	3	6
	t _{1/2} (hours)	67.5	138

*: 申請者注 (各パラメータは3匹の平均値のデータを用いた。半減期は申請者が T_{max} の値から検出限界以上となった値を用いて一次回帰分析を行った。)

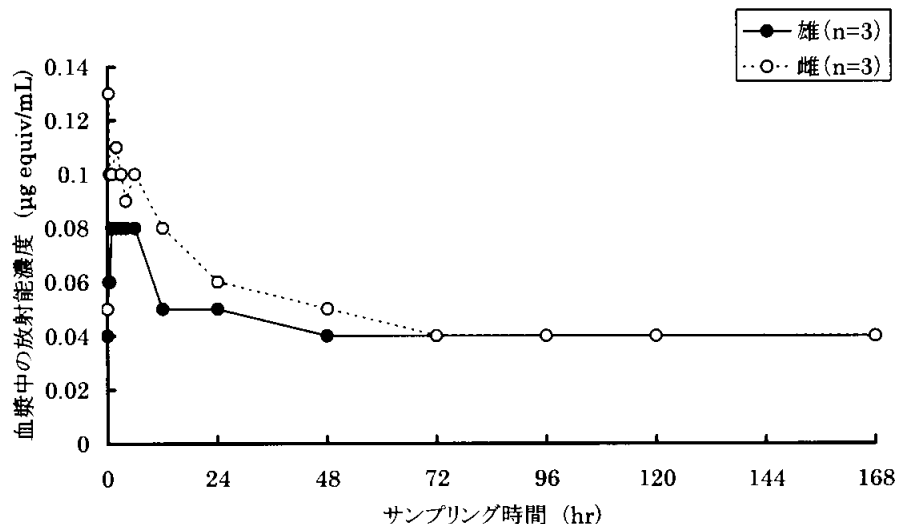
本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<動物体内運命>

実験群 3c では、血漿中の放射能濃度が、雄で 6 回目投与および 11 回目投与直前に 0.04 $\mu\text{g/mL}$ 、14 日目投与直前に 0.05 $\mu\text{g/mL}$ であり、雌で 6 回目投与直前に 0.04 $\mu\text{g/mL}$ 、11 回目投与および 14 回目投与直前では 0.06 $\mu\text{g/mL}$ だった。最終投与後、血漿における放射能濃度の最大値は、雄で 0.08 $\mu\text{g/mL}$ (投与後 1~6 時間)、雌で 0.13 $\mu\text{g/mL}$ (投与後 0.25 時間) だった。その後、雄で 0.05 $\mu\text{g/mL}$ (投与後 12 時間)、雌で 0.06 $\mu\text{g/mL}$ (投与後 24 時間) まで減少した。

血液中濃度 (イミノクタジンアルベシル酸塩換算 $\mu\text{g/mL}$)					
投与量群		連続低投与量 7.5 mg/kg 経口 (3c 群)			
性		雄		雌	
試料		血漿	全血	血漿	全血
6 回目投与直前		0.04	-	0.04	-
11 回目投与直前		0.04	-	0.06	-
14 回目投与直前		0.05	-	0.06	-
最終 投与後 の経過 時間 (h)	0.25	0.06	0.07	0.13	0.12
	0.5	0.06	0.08	0.10	0.10
	1	0.08	0.08	0.10	0.10
	2	0.08	0.09	0.11	0.11
	3	0.08	0.08	0.10	0.11
	4	0.08	0.09	0.09	0.10
	6	0.08	0.09	0.10	0.10
	12	0.05	0.06	0.08	0.08
	24	0.05	0.06	0.06	0.10
	48	0.04	0.05	0.05	0.05
72	<0.04	<0.05	<0.04	0.05	
96	<0.04	<0.05	0.04	0.06	
120	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	
168	<0.04	<0.06	<0.04	<0.06	

血液中濃度推移曲線を下に示す。



血漿中濃度 (低用量、14日間投与、投与14日目)

薬物速度論的解析結果を以下に示す。

試料	動力学 パラメータ	連続低投与量	
		雄	雌
血漿	C_{max} ($\mu\text{g equiv./mL}$)	0.08	0.13
	T_{max} (hours)	6	0.25
	$t_{1/2}$ (hours)	53.4	39.4

*: 申請者注 (各パラメータは3匹の平均値のデータを用いた。)

半減期は申請者が T_{max} の値から検出限界以上となった値を用いて一次回帰分析を行った。)

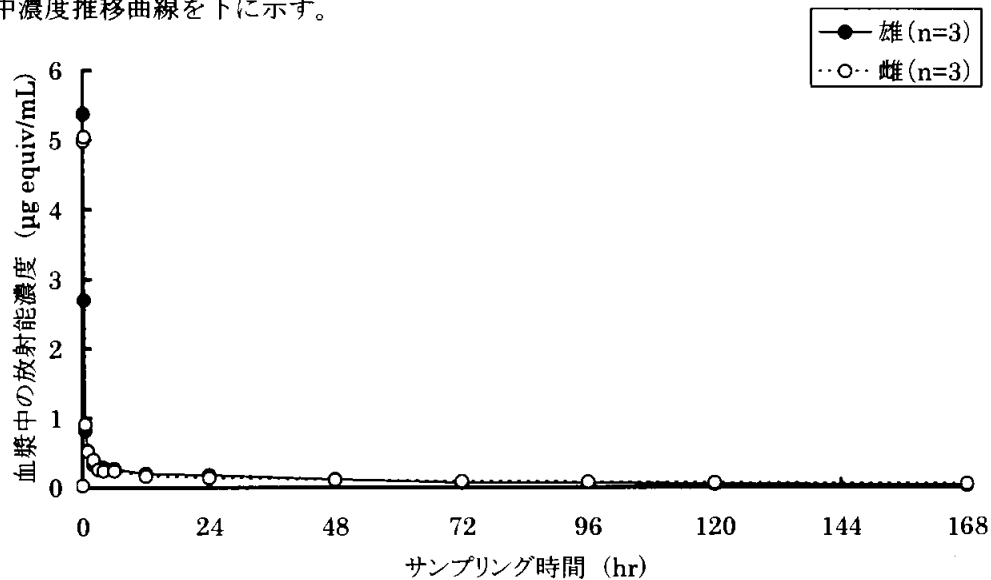
本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<動物体内運命>

実験群 3d では、血漿における放射能濃度の最大値は雌雄で 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ だった (雄で投与後 5 分、雌で投与後 5 分~0.25 時間)。その後、0.8~0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (投与後 0.5 時間) まで急速に減少し、更に 0.03~0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (投与後 168 時間) まで徐々に減少した。

血液中濃度 (イミノクタジナルベシル酸塩換算 $\mu\text{g}/\text{mL}$)					
投与量群		静脈内低投与量 7.5 mg/kg 経口 (3d 群)			
性		雄		雌	
試料		血漿	全血	血漿	全血
経過 時間 (h)	5 分	5.37	5.52	4.98	4.75
	0.25	2.70	2.63	5.04	4.55
	0.5	0.82	0.67	0.91	0.72
	1	0.53	0.43	0.52	0.46
	2	0.33	0.31	0.40	0.36
	3	0.30	0.25	0.26	0.21
	4	0.29	0.25	0.24	0.22
	6	0.27	0.26	0.24	0.21
	12	0.20	0.20	0.16	0.14
	24	0.18	0.17	0.14	0.14
	48	0.12	0.12	0.11	0.11
	72	0.07	0.08	0.09	0.08
	96	0.07	0.08	0.08	0.08
	120	0.05	0.06	0.07	0.08
168	0.03	<0.05	0.05	0.05	

血液中濃度推移曲線を下に示す。



血漿中濃度 (低用量、単回静脈内投与)

薬物速度論的解析結果を以下に示す。

試料	動力学 パラメータ	静脈内低投与量	
		雄	雌
血漿	C_{\max} ($\mu\text{g equiv./mL}$)	5.37	5.04
	T_{\max} (hours)	0.08	0.25
	$t_{1/2}$ (hours)	56.5	97.5

*: 申請者注 (各パラメータは3匹の平均値のデータを用いた。)

申請者注: 経口投与後、早い時間から血中濃度は定常状態となっており、投与後 24 時間までほぼ一定の値を示している。これら定常状態間での個体間のバラツキが、各投与群において、雌雄の T_{\max} 値の増減が一定でない理由として考えられる。

動力学的パラメータを標識位置の違いで比較検討を行った。なお ラベルの試験(資料 No. 運命-1)では全血を使って測定をしているため、 ラベルの全血のデータを用いて動力学的パラメータを改めて申請者が計算した。比較の表を以下に示す。

低用量経口投与時の全血動力学パラメータの比較

試料	動力学パラメータ	ラベル		ラベル	
		雄	雌	雄	雌
血液	C_{max} ($\mu\text{g equiv./mL}$)	0.0228	0.0242	0.035	0.050
	T_{max} (hours)	24	6	4	3
	AUC_{∞} ($\mu\text{g equiv. h/mL}$)	2.33	1.89	2.45	1.68
	$t_{1/2}$ (hours)	72.1	57.7	(48.9)	(26.0)
	(24時間までのデータで計算)	(-)	(20.4)		

計算の結果、全血の動力学パラメータは両標識体で、 C_{max} 、 AUC_{∞} は同等であった。 T_{max} は前述したように、吸収が定常状態となっているときのばらつきによるものと考えられた。 $t_{1/2}$ は ラベルのデータは投与後 96 時間まで(その後 144 時間までは検出限界以下)、 ラベルは 24 時間までのデータを使って計算したため、両者に差異が見られた。 ラベルの 24 時間までのデータを用いて計算した結果、 $t_{1/2}$ は雌で 20.4 時間であり ラベルの結果と同等であった(雄は 24 時間で増加したため計算できなかった)。以上の結果より標識位置の違いで動力学パラメータは変化せず、吸収されたイミノクタジンは、 血中を循環していると考えられる。

(4) 組織分布 (ラベル)

試験方法:

実験群 4a では、ラット (各性 6 匹) に ^{14}C で標識した被験物質の低用量 (7.5 mg/kg) を単回経口投与した。投与後 1 および 24 時間に心臓穿刺により採血し、全血および血漿を分離した。ラットを屠殺後、下記の臓器または組織を採取し、分析に供した。

脂肪組織 (精巣上体/卵巣の周囲)、心臓、皮膚、腎臓、脊髄、副腎、肝臓、脾臓、骨、肺、顎下腺、骨髄 (大腿骨)、リンパ節 (腸間膜)、精巣、大脳、乳腺、胸腺、精巣上体、筋肉 (骨格筋)、甲状腺と副甲状腺、眼、卵巣、外涙腺、膀胱、子宮、脂肪組織 (腹部)、下垂体、精管、胃腸管 (内容物を含む) *、坐骨神経、屍体、精囊

*: 胃、小腸、盲腸、大腸に分離、内容物を生理食塩水で洗い取り、別々に分析した。

実験群 4b では、ラット (各性 6 匹) に ^{14}C で標識した被験物質の高用量 (75 mg/kg) を単回経口投与した。投与後 1 および 24 時間に心臓穿刺により採血し、全血および血漿を分離した。ラットを屠殺後、実験群 4a と同様の臓器または組織を採取し、分析に供した。

実験群 4c では、ラット (各性 9 匹) に ^{14}C で標識した被験物質の低用量 (7.5 mg/kg) を 1 日 1 回連続 14 日間経口投与した。投与後 1、24 および 168 時間に心臓穿刺により採血し、全血および血漿を分離した。ラットを屠殺後、実験群 4a と同様の臓器または組織を採取し、分析に供した。

実験群	投与薬液の比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
4a		雄 6 匹 (202-212 g) 雌 6 匹 (195-211 g)	低投与量 雄 7.5 雌 7.5	1 回経口	1、24 時間後組織分布
4b		雄 6 匹 (210-218 g) 雌 6 匹 (210-219 g)	高投与量 雄 75 雌 75	1 回経口	4、24 時間後組織分布
4c		雄 9 匹 (212-224 g) 雌 9 匹 (204-214 g)	低投与量 雄 7.5 雌 7.5	14 回経口	1、24、168 時間後組織分布

試験結果:

実験群 4a では、組織中の放射能の平均濃度は、被験物質の投与後 1 時間における小腸およびその内容物ならびに胃およびその内容物において最も高く、35~112 $\mu\text{g/g}$ だった。その他の組織で放射能濃度が高かったのは腎臓 (3~5 $\mu\text{g/g}$)、下垂体 (2~3 $\mu\text{g/g}$)、甲状腺 (2 $\mu\text{g/g}$)、顎下腺 (2 $\mu\text{g/g}$ 、雌)、骨髄 (1 $\mu\text{g/g}$)、副腎 (1 $\mu\text{g/g}$) および脾臓 (1 $\mu\text{g/g}$ 、雌) だった。放射能濃度は骨 (雌)、外涙腺、脂肪 (雌)、心臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、筋肉 (雌)、卵巣、膀胱、坐骨神経、皮膚、脾臓 (雄)、顎下腺 (雄)、胸腺、子宮および精管で中程度 (0.2~1 $\mu\text{g/g}$) だった。胃腸管を除く他の組織中濃度は 0.2 $\mu\text{g/g}$ 以下だった。投与後 1 時間において放射能のほとんどが胃腸管で回収された。また、投与された放射能は小腸内容物 (投与量に対して 45~48%)、胃内容物 (同 25~31%) および小腸 (同 10~11%) で多く検出された。胃腸管以外の組織では筋肉 (投与量に対して 0.8~0.9%)、皮膚 (同 0.4~0.5%) および腎臓 (同 0.4~0.5%) で多く検出された。

投与後 24 時間における放射能濃度は、上部消化管では減少し、盲腸およびその内容物では増加し、2~25 $\mu\text{g/g}$ だった。胃腸管以外の組織の放射能濃度は腎臓 (7~11 $\mu\text{g/g}$)、甲状腺 (3~4 $\mu\text{g/g}$)、下垂体 (3 $\mu\text{g/g}$)、骨髄 (1~4 $\mu\text{g/g}$)、顎下腺 (2 $\mu\text{g/g}$ 、雌) および脾臓 (2 $\mu\text{g/g}$ 、雌) で最も高く、投与後 1 時間でのサンプリングと比べて増加した。放射能の平均濃度は乳腺、副腎、眼 (雌)、

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＞

外涙腺、心臓、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、卵巣、膵臓、坐骨神経、精囊、皮膚、脾臓（雄）、顎下腺（雄）、胸腺、子宮および精管で中程度（0.2～1 μg/g）だった。放射能の平均濃度に大きな性差はみられなかった。また、投与された放射能は胃腸管の各部位で最も多く検出され、小腸内容物、大腸内容物、盲腸内容物および小腸（雌）で投与量に対して各々2～4%だった。胃腸管以外の組織では筋肉（投与量に対して0.9～1%）、皮膚（同0.8～1%）および腎臓（同1%）が多かった。

実験群 4a における組織/臓器の ¹⁴C 濃度推移の測定結果を下表に示す。

投与量群	組織内濃度 (μg/g) および分布率(投与量%)							
	低投与量/7.5 mg/kg 経口・1回 (4a 群)							
	雄				雌			
採取時間	1 時間		24 時間		1 時間		24 時間	
	μg/g	%	μg/g	%	μg/g	%	μg/g	%
副腎	0.92	<0.01	0.87	<0.01	0.98	<0.01	0.62	<0.01
全血	0.13	-	<0.05	-	0.13	-	0.06	-
骨	0.10	<0.01	0.11	<0.01	0.15	0.01	0.11	<0.01
骨髄	1.25	0.06	3.87	0.19	1.06	0.05	1.26	0.06
脳	0.02	<0.01	0.04	0.01	0.03	<0.01	0.06	0.01
眼	0.07	<0.01	0.10	<0.01	0.10	<0.01	0.15	<0.01
精巣上体	0.10	<0.01	0.14	<0.01	NS	NS	NS	NS
外涙腺	0.35	0.01	0.87	0.01	0.39	<0.01	0.84	0.01
白色脂肪	0.11	0.10	0.08	0.80	0.15	0.15	0.09	0.08
腹部脂肪	0.10	0.01	0.09	0.01	0.11	0.01	0.08	0.01
心臓	0.19	0.01	0.18	0.01	0.27	0.01	0.28	0.01
腎臓	2.99	0.35	6.74	0.80	5.11	0.52	11.33	1.14
肝臓	0.38	0.25	0.63	0.50	0.60	0.33	0.96	0.52
肺	0.35	0.03	0.39	0.53	0.59	0.03	0.58	0.03
リンパ節	0.28	0.04	0.58	0.08	0.49	0.07	0.85	0.11
乳腺	NS	NS	NS	NS	0.22	0.01	0.31	0.01
筋肉	0.13	0.77	0.17	1.09	0.15	0.91	0.15	0.90
卵巣	NS	NS	NS	NS	0.58	<0.01	0.61	<0.01
膵臓	0.18	0.01	0.19	0.01	0.28	0.01	0.26	0.01
下垂体	2.66	<0.01	2.60	<0.01	1.95	<0.01	2.53	<0.01
血漿	0.05	-	0.01	-	0.07	-	0.01	-
坐骨神経	0.34	<0.01	0.58	<0.01	0.29	<0.01	0.45	<0.01
精囊	0.12	<0.01	0.20	<0.01	NS	NS	NS	NS
皮膚	0.18	0.44	0.38	0.98	0.19	0.47	0.34	0.83
脊髄	0.04	<0.01	0.09	<0.01	0.06	<0.01	0.07	<0.01
脾臓	0.58	0.02	0.70	0.04	1.31	0.04	1.80	0.05
顎下腺	0.78	0.02	0.92	0.03	1.77	0.04	1.90	0.04
精巣	0.05	0.01	0.06	0.01	NS	NS	NS	NS
胸腺	0.18	0.01	0.22	0.01	0.32	0.01	0.40	0.01
甲状腺	1.71	<0.01	2.77	<0.01	2.42	<0.01	3.91	<0.01
子宮	NS	NS	NS	NS	0.38	0.01	0.31	0.01
精管	0.17	<0.01	0.30	<0.01	NS	NS	NS	NS
胃腸管								
盲腸	2.55	0.11	3.04	0.15	4.91	0.21	5.78	0.25
盲腸内容物	1.51	0.31	7.33	2.50	2.00	0.49	9.26	2.53
大腸	4.33	0.23	1.87	0.12	12.70	0.67	4.40	0.32
大腸内容物	0.79	0.08	11.10	1.82	2.86	0.59	24.51	3.79
小腸	43.23	10.89	4.48	1.00	59.10	9.89	8.46	1.54
小腸内容物	111.1	44.58	8.42	3.32	110.9	47.53	10.25	3.70
胃	34.66	3.37	1.86	0.16	50.39	4.02	1.99	0.14
胃内容物	81.29	31.24	4.01	1.39	112.2	25.12	1.94	0.51

NS: 試料なし

-: 算出せず

実験群 4b では、投与後 4 時間における組織中の放射能濃度は胃腸管の各部位で最も高く、胃、小腸、盲腸、およびこれらの内容物において 200~1100 $\mu\text{g/g}$ 検出された。胃腸管以外の組織における放射能濃度は腎臓 (46~55 $\mu\text{g/g}$)、甲状腺 (15~33 $\mu\text{g/g}$) および顎下腺 (10~11 $\mu\text{g/g}$) で高かった。放射能の平均濃度は副腎、骨髄、外涙腺、心臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、筋肉 (雄)、卵巣、脾臓 (雄)、下垂体、坐骨神経、精囊、皮膚、脾臓、胸腺および精管で中程度 (2~10 $\mu\text{g/g}$) だった。また、投与後 4 時間でほとんどの放射能は胃腸管、主に胃内容物 (投与量に対して 20~32%)、小腸内容物 (同 25~35%) および盲腸内容物 (同 12%) から回収された。胃腸管以外の組織では、筋肉 (投与量に対して 0.7~1%)、腎臓 (同 0.5~0.7%) および皮膚 (同 0.4~0.8%) で多かった。

投与後 24 時間における放射能濃度は胃腸管、特に盲腸内容物 (92~232 $\mu\text{g equiv/g}$)、大腸内容物 (97~243 $\mu\text{g/g}$)、小腸内容物 (131 $\mu\text{g/g}$) および小腸 (105~129 $\mu\text{g/g}$) で高かった。胃腸管以外の組織における放射能濃度は腎臓 (89~138 $\mu\text{g equiv/g}$)、下垂体 (20~34 $\mu\text{g/g}$)、甲状腺 (25~36 $\mu\text{g/g}$)、脾臓 (13~29 $\mu\text{g/g}$) および顎下腺 (15~28 $\mu\text{g/g}$) で高かった。また、投与後 24 時間の残存放射能は胃腸管、主に小腸内容物 (投与量に対して 6~7%)、盲腸内容物 (同 3~8%)、大腸内容物 (同 2~7%) で多かった。

放射能の組織中濃度の傾向は、高用量の場合と低用量の場合とでよく似ていた。放射能の平均濃度は、投与後 4 および 24 時間ともに胃腸管で最も高かった。胃腸管以外の組織では放射能の平均濃度は腎臓および甲状腺において高かった。低用量と高用量間で組織中の放射能に大きな性差は認められなかった。

実験群 4b における組織/臓器の ¹⁴C 濃度推移の測定結果を下表に示す。

組織内濃度 (μg/g) および分布率(投与量%)								
投与量群	高投与量/75 mg/kg 経口・1回 (4b 群)							
性	雄				雌			
採取時間	4 時間		24 時間		4 時間		24 時間	
	μg/g	%	μg/g	%	μg/g	%	μg/g	%
副腎	7.26	<0.01	10.52	<0.01	5.38	<0.01	6.27	<0.01
全血	0.58	-	<0.57	-	<0.57	-	<0.57	-
骨	1.14	<0.01	1.65	0.01	0.78	<0.01	1.78	0.01
骨髓	6.24	0.03	10.87	0.06	3.92	0.02	13.72	0.07
脳	0.26	<0.01	0.48	0.01	0.23	<0.01	0.63	0.01
眼	1.02	<0.01	1.52	<0.01	0.74	<0.01	1.44	<0.01
精巢上体	1.05	<0.01	1.56	<0.01	NS	NS	NS	NS
外涙腺	3.23	0.01	8.23	0.01	2.50	<0.01	7.50	0.01
白色脂肪	0.77	0.08	0.79	0.08	0.70	0.07	1.08	0.12
腹部脂肪	0.68	0.01	0.80	0.01	0.58	<0.01	0.83	0.01
心臓	2.38	0.01	2.36	0.01	2.17	0.01	3.34	0.02
腎臓	54.95	0.67	88.82	1.07	45.61	0.49	137.8	1.35
肝臓	5.73	0.36	8.42	0.60	5.12	0.31	12.99	0.71
肺	3.18	0.02	4.85	0.04	2.96	0.02	5.95	0.04
リンパ節	3.42	0.05	7.26	0.12	2.81	0.04	8.74	0.13
乳腺	NS	NS	NS	NS	1.95	<0.01	2.70	0.01
筋肉	1.59	1.08	2.03	1.43	0.99	0.67	1.79	1.22
卵巣	NS	NS	NS	NS	2.60	<0.01	4.52	<0.01
膵臓	1.50	0.01	1.72	0.01	1.40	0.01	2.43	0.01
下垂体	8.86	<0.01	20.45	<0.01	9.39	<0.01	34.12	<0.01
血漿	0.39	-	0.11	-	0.28	-	0.11	-
坐骨神経	3.01	<0.01	5.26	<0.01	2.66	<0.01	6.09	<0.01
精囊	1.81	<0.01	2.33	0.01	NS	NS	NS	NS
皮膚	2.90	0.77	4.34	1.21	1.54	0.41	3.37	0.92
脊髄	0.55	<0.01	0.76	<0.01	0.89	<0.01	1.30	<0.01
脾臓	8.98	0.04	13.45	0.07	8.65	0.03	28.81	0.10
顎下腺	10.17	0.02	14.73	0.03	10.84	0.02	27.83	0.05
精巢	0.48	0.01	0.67	0.01	NS	NS	NS	NS
胸腺	2.30	0.01	3.19	0.01	2.04	0.01	5.00	0.02
甲状腺	32.64	<0.01	24.69	<0.01	14.86	<0.01	36.36	<0.01
子宮	NS	NS	NS	NS	2.20	0.01	3.15	0.01
精管	2.43	<0.01	2.77	<0.01	NS	NS	NS	NS
胃腸管								
盲腸	170.3	1.32	79.84	0.29	224.0	1.20	116.2	0.56
盲腸内容物	456.2	11.56	91.60	3.10	490.2	11.59	232.3	7.83
大腸	97.95	0.57	49.27	0.32	90.66	0.46	83.94	0.49
大腸内容物	50.93	0.60	96.62	1.67	86.26	1.85	242.9	6.70
小腸	435.4	9.27	104.9	2.35	447.8	9.27	128.9	2.69
小腸内容物	712.7	35.42	131.0	6.82	559.2	24.61	131.3	5.84
胃	408.1	3.31	35.02	0.30	495.5	4.00	24.39	0.21
胃内容物	664.1	19.96	43.43	2.09	1076	32.09	4.25	0.08

NS: 試料なし

-: 算出せず

実験群 4c では、連続投与の最終投与から 1 時間で放射能の平均濃度は胃腸管、特に小腸内容物 (123~166 $\mu\text{g/g}$)、胃内容物 (79~144 $\mu\text{g/g}$)、小腸 (45~75 $\mu\text{g/g}$) および胃 (39~73 $\mu\text{g/g}$) で最も高かった。胃腸管を除き、組織中の放射能濃度は腎臓 (38~69 $\mu\text{g equiv/g}$)、甲状腺 (21~26 $\mu\text{g/g}$)、下垂体 (12 $\mu\text{g/g}$ 、雌)、骨髄 (19 $\mu\text{g/g}$ 、雌)、脾臓 (12 $\mu\text{g/g}$ 、雌) および顎下腺 (17 $\mu\text{g/g}$ 、雌) で高かった。放射能の平均濃度は副腎、骨髄 (雄)、外涙腺、心臓 (雌)、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、卵巣、膵臓 (雌)、下垂体 (雄)、坐骨神経、皮膚、脊髄 (雄)、脾臓 (雄)、顎下腺 (雄)、胸腺および子宮で中程度だった (2~10 $\mu\text{g/g}$)。

最終投与 24 時間後における放射能濃度は胃腸管、特に盲腸内容物 (15~16 $\mu\text{g/g}$)、大腸内容物 (14~19 $\mu\text{g/g}$) および小腸内容物 (12~17 $\mu\text{g/g}$) で最も高かった。胃腸管以外の組織における放射能濃度は、投与後 1 時間と比べて同程度またはやや低く、腎臓 (30~62 $\mu\text{g/g}$)、甲状腺 (16~28 $\mu\text{g/g}$)、骨髄 (26 $\mu\text{g/g}$ 、雌)、顎下腺 (14 $\mu\text{g/g}$ 、雌)、脾臓 (11 $\mu\text{g/g}$ 、雌) および下垂体 (11 $\mu\text{g/g}$ 、雌) だった。

最終投与後 168 時間において放射能の平均濃度は胃腸管でかなり低下し、小腸およびその内容物で 1~2 $\mu\text{g/g}$ だった。組織中の放射能濃度も腎臓 (16~44 $\mu\text{g/g}$)、骨髄 (4~17 $\mu\text{g/g}$)、リンパ節 (2~6 $\mu\text{g/g}$)、下垂体 (6~7 $\mu\text{g/g}$) および脾臓 (3~7 $\mu\text{g/g}$) へ減少した。甲状腺 (15~20 $\mu\text{g/g}$)、顎下腺 (5~17 $\mu\text{g/g}$) および外涙腺 (4~6 $\mu\text{g/g}$) における放射能濃度は投与後 24 時間におけるそれらと比べて同程度だった。胃腸管以外の組織における放射能の平均濃度は 4 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

放射能の組織中濃度が単回経口投与よりも連続経口投与の方が概ね高く、被験物質の蓄積が示唆された。連続投与の最終投与から 168 時間後の組織における放射能濃度は、単回経口投与後 24 時間におけるそれよりも高く、特に腎臓 (連続投与で 16~44 $\mu\text{g/g}$ 、単回投与で 7~11 $\mu\text{g/g}$)、甲状腺 (連続投与で 15~20 $\mu\text{g/g}$ 、単回投与で 3~4 $\mu\text{g/g}$) および顎下腺 (連続投与で 5~17 $\mu\text{g/g}$ 、単回投与で 1~2 $\mu\text{g/g}$) で顕著だった。単回経口投与における組織の放射能濃度は、投与後 1 時間 (C_{max}) から 24 時間 (名目上 1/2 C_{max}) にかけて増加した。連続投与では最終投与後 1 時間 (C_{max}) および 24 時間 (1/2 C_{max}) で高く、その後は徐々に減少した。連続投与と単回投与のいずれにおいても放射能濃度は腎臓と甲状腺で高かった。

連続投与の最終投与から 1 時間後において、残存放射能は胃腸管で最も高く、投与量に対して小腸内容物で 4~5%、胃内容物で 1~3% だった。胃腸管以外の組織では、腎臓、肝臓、筋肉および皮膚で 0.2~0.6% だった。24 時間後の胃腸管における放射能は投与量に対して 1% 以下まで減少した。また、168 時間後の胃腸管における放射能は投与量に対して 0.1% 以下まで減少した。胃腸管以外の組織では腎臓、肝臓、筋肉、皮膚および骨髄 (雌) で高かった (投与量に対して 0.1~0.3%)。

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>

実験群 4c における組織/臓器の ^{14}C 濃度推移の測定結果を下表に示す。

組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$) および分布率(投与量%)												
投与量群	反復低投与量/7.5 mg/kg 経口・14回 (4c 群)											
性	雄						雌					
採取時間	1 時間		24 時間		168 時間		1 時間		24 時間		168 時間	
	$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$	%
副腎	2.53	<0.01	2.06	<0.01	1.00	<0.01	3.51	<0.01	2.33	<0.01	1.33	<0.01
全血	0.09	-	<0.06	-	0.06	-	0.11	-	<0.06	-	0.07	-
骨	0.78	<0.01	0.60	<0.01	0.38	<0.01	1.49	<0.01	1.09	<0.01	1.07	<0.01
骨髓	8.98	0.04	8.49	0.04	3.65	0.01	18.79	0.07	25.90	0.10	16.72	0.06
脳	0.31	<0.01	0.27	<0.01	0.24	<0.01	0.54	0.01	0.45	<0.01	0.63	0.01
眼	0.66	<0.01	0.63	<0.01	0.42	<0.01	1.06	<0.01	0.80	<0.01	0.59	<0.01
精巣上体	0.81	<0.01	0.61	<0.01	0.52	<0.01	NS	NS	NS	NS	NS	NS
外涙腺	4.82	<0.01	6.21	<0.01	4.28	<0.01	5.11	<0.01	5.91	<0.01	5.78	0.01
白色脂肪	0.44	0.04	0.33	0.03	0.26	0.02	0.67	0.05	0.50	0.04	0.43	0.03
腹部脂肪	0.42	<0.01	0.32	<0.01	0.21	<0.01	0.58	0.01	0.41	<0.01	0.39	<0.01
心臓	0.97	<0.01	0.66	<0.01	0.49	<0.01	1.60	0.01	1.26	<0.01	1.23	0.01
腎臓	37.84	0.37	30.37	0.29	16.05	0.14	69.00	0.58	61.72	0.51	44.38	0.32
肝臓	3.67	0.22	3.12	0.16	1.20	0.06	6.08	0.27	4.48	0.22	3.10	0.12
肺	2.50	0.01	1.97	0.01	1.31	0.01	4.08	0.02	3.00	0.01	2.62	0.01
リンパ節	5.31	0.06	4.97	0.06	2.39	0.03	9.57	0.10	8.03	0.09	6.07	0.06
乳腺	NS	NS	NS	NS	NS	NS	1.75	<0.01	1.05	<0.01	0.93	0.01
筋肉	0.65	0.35	0.51	0.28	0.25	0.15	0.74	0.36	0.49	0.25	0.39	0.18
卵巣	NS	NS	NS	NS	NS	NS	2.96	<0.01	2.97	<0.01	1.95	<0.01
膵臓	1.01	<0.01	0.77	<0.01	0.51	<0.01	1.63	0.01	1.07	<0.01	0.98	<0.01
下垂体	9.99	<0.01	8.75	<0.01	6.30	<0.01	11.72	<0.01	10.81	<0.01	6.63	<0.01
血漿	0.06	-	0.02	-	0.01	-	0.08	-	0.03	-	0.01	-
坐骨神経	2.42	<0.01	2.88	<0.01	1.32	<0.01	3.88	<0.01	5.35	<0.01	2.46	<0.01
精囊	0.71	<0.01	0.63	<0.01	0.43	<0.01	NS	NS	NS	NS	NS	NS
皮膚	1.74	0.38	1.53	0.33	0.66	0.15	2.06	0.40	1.62	0.32	1.20	0.22
脊髄	1.52	<0.01	0.58	<0.01	0.48	<0.01	0.97	<0.01	0.93	<0.01	1.14	<0.01
脾臓	5.53	0.02	5.33	0.02	3.48	0.01	12.05	0.03	11.24	0.02	7.15	0.02
顎下腺	6.87	0.01	5.79	0.01	4.78	0.01	16.58	0.02	14.30	0.02	16.57	0.02
精巣	0.43	0.01	0.40	<0.01	0.36	<0.01	NS	NS	NS	NS	NS	NS
胸腺	2.04	0.01	1.79	<0.01	1.97	0.01	4.41	0.01	3.78	0.01	4.01	0.01
甲状腺	21.34	<0.01	15.99	<0.01	15.42	<0.01	26.05	<0.01	27.88	<0.01	19.76	<0.01
子宮	NS	NS	NS	NS	NS	NS	2.69	0.01	2.32	<0.01	1.60	0.01
精管	0.79	<0.01	0.58	<0.01	0.46	<0.01	NS	NS	NS	NS	NS	NS
胃腸管												
盲腸	11.40	0.05	5.32	0.02	0.26	<0.01	17.82	0.07	6.25	0.03	0.58	<0.01
盲腸内容物	21.15	0.43	14.72	0.29	0.23	0.01	26.55	0.50	15.89	0.38	0.52	0.01
大腸	8.73	0.04	3.79	0.02	0.37	<0.01	16.74	0.09	4.32	0.02	0.71	<0.01
大腸内容物	15.44	0.20	13.83	0.20	0.25	0.01	14.07	0.18	18.89	0.33	0.69	0.01
小腸	44.67	0.69	7.59	0.12	1.17	0.02	74.55	1.00	9.74	0.14	1.79	0.03
小腸内容物	122.5	4.03	12.31	0.34	1.08	0.03	166.0	4.65	16.83	0.46	1.74	0.04
胃	72.62	0.38	2.08	0.01	0.56	<0.01	38.96	0.20	3.26	0.02	0.94	0.01
胃内容物	144.2	2.59	0.61	0.01	0.13	<0.01	79.18	1.18	3.44	0.07	0.18	<0.01

NS: 試料なし

-: 算出せず

(5) 胆汁排泄 (G ラベル)

試験方法:

実験群 5a では、胆管にカニューレーションを施したラット (各性 3 匹) に標識被験物質を低用量 (7.5 mg/kg) で単回経口投与した。胆汁を被験物質の投与後 0~3、3~6、6~12、12~24 および 24~48 時間に採取した。尿および糞を被験物質の投与後 0~24 および 24~48 時間で採取した。投与後 48 時間にラットを屠殺した。

実験群 5b では、胆管にカニューレーションを施したラット (各性 3 匹) に標識被験物質を高用量 (75 mg/kg) で単回経口投与した。試料は実験群 5a と同様の方法で採取した。

実験群	投与薬液の 比放射能	供試動物数 (体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
5a	雄 雌	雄 3 匹 (200-202 g) 雌 3 匹 (200-203 g)	低投与量 雄 7.5 雌 7.5	1 回経口	48 時間、胆汁排泄率、 吸収率
5b	雄 雌	雄 3 匹 (201-239 g) 雌 3 匹 (203-204 g)	高投与量 雄 75 雌 75	1 回経口	48 時間、胆汁排泄率、 吸収率

試験結果：

実験群 5a の胆汁への排泄は、投与量に対して雄で0.4%、雌で0.3%だった。糞への排泄は雄47%、雌62%だった。尿への排泄は雌雄とも9%だった。胃腸管の残存放射能は雄19%、雌8%だった。また、屍体の残留放射能は雄14%、雌10%だった。回収率は雄90%、雌89%だった。

実験群 5b の胆汁への排泄は、雄で0.1%、雌で0.2%だった。糞への排泄は雄79%、雌53%だった。尿への排泄は雄4%、雌5%だった。胃腸管の残存放射能は雄4%、雌29%だった。また、屍体の残留放射能は雄6%、雌5%だった。回収率は雄93%、雌92%だった。

尿、糞、胆汁、組織中 ¹⁴C排泄率の測定結果を下表に示す。

¹⁴ C-イミノクタジンアルベシル酸塩投与後の排泄率%(累積排泄率%)				
投与量群	低投与量 7.5 mg/kg 経口・1回 5a 群		高投与量 75 mg/kg 経口・1回 5b 群	
	雄	雌	雄	雌
尿 0-24 h	4.65 (4.65)	5.57 (5.57)	2.51 (2.51)	2.71 (2.71)
尿 24-48 h	4.64 (9.29)	3.38 (8.95)	1.42 (3.92)	1.88 (4.58)
尿 小計	9.29	8.95	3.92	4.58
胆汁 0-3 h	0.02 (0.02)	0.02 (0.02)	0.01 (0.01)	0.01 (0.01)
胆汁 3-6 h	0.02 (0.04)	0.01 (0.03)	0.01 (0.02)	0.02 (0.03)
胆汁 6-12 h	0.04 (0.08)	0.04 (0.07)	0.02 (0.04)	0.03 (0.06)
胆汁 12-24 h	0.09 (0.17)	0.09 (0.16)	0.03 (0.07)	0.04 (0.10)
胆汁 24-48 h	0.23 (0.40)	0.14 (0.30)	0.06 (0.14)	0.07 (0.16)
胆汁 小計	0.40	0.30	0.14	0.16
糞 0-24 h	11.26 (11.26)	14.00 (14.00)	32.64 (32.64)	11.02 (11.02)
糞 24-48 h	35.58 (46.84)	47.96 (61.97)	46.04 (46.04)	42.47 (53.49)
糞 小計	46.84	61.97	78.68	53.49
消化管(含内容物)	19.28	7.68	4.23	28.87
ケージ洗浄液	0.47	0.41	0.20	0.13
屍体	13.94	10.00	5.89	4.67
総回収率	90.22	89.30	93.06	91.89
推定吸収率*1	24.10	19.66	10.15	9.54

*1：推定吸収率＝尿排泄率小計＋胆汁排泄率小計＋ケージ洗浄液＋屍体

(6) 排泄物中の代謝物分析 (ラベル)

試験方法:

低投与量、高投与量および前処理した低投与量で単回経口投与して得た排泄収支実験試料(実験群 2c、2d、2e)を代謝物分析に用いた。尿は、実験群 2c(低用量の排泄試験)のプール試料(0~6、6~24 および 24~48 時間の混合物)を HPLC および TLC 分析した。糞は、実験群 2b、2c および 2d で得た投与後 0~24 および 24~48 時間に採取した糞を試料とし、
を用いて抽出した。この抽出物を HPLC 分析した。

試験結果:

尿では、極性フラクションが主に検出され、投与量に対して 2~3%だった。この極性フラクションは TLC によって二つの主要成分に分離し、そのうちの一つは
の参照標準とクロマトグラフィー上で一致し、投与量に対して
だった。投与量に対して 2%存在した
は、参照物質と一致しなかった。また、微量の未変化体(親化合物)を検出した。

2c 群(低用量単回投与)の 0~48 時間の尿における放射性成分

成分	放射能(対投与量%)	
	雄	雌
6/7(未変化体)	0.2	0.3
その他		

また、尿を
処理しても、極性フラクションや親化合物と関連した放射能の割合に大きな変化がないことが逆相 HPLC および TLC によって確認された。これらの結果から尿中には
が存在しないことが示された。

糞では、95%以上の放射能が 0.
によって抽出された。一つの主要な放射性成分が、被験物質の投与後 0~48 時間に採取された全ての糞サンプル(2c、2d、2e 群)で検出された。この成分は、逆相 HPLC と順相 TLC によって親化合物と一致した。その他の放射性成分は投与量に対して 2%以下だった。

2c 群(低用量単回投与)の糞における放射性成分

放射性成分	放射能(対投与量%)					
	雄			雌		
	0~24 hr	24~48 hr	0~48 hr	0~24 hr	24~48 hr	0~48 hr
9(未変化体)	69.6	9.9	79.5	65.0	11.3	76.3
その他						

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>

2d 群（高用量単回投与）の糞における放射性成分

放射性成分	放射能（対投与量%）					
	雄			雌		
	0～24 hr	24～48 hr	0～48 hr	0～24 hr	24～48 hr	0～48 hr
9(未変化体)	50.1	25.3	75.4	38.3	35.9	74.2
その他						

2e 群（低用量単回投与、前処理）の糞における放射性成分

成分	放射能（対投与量%）					
	雄			雌		
	0～24 hr	24～48 hr	0～48 hr	0～24 hr	24～48 hr	0～48 hr
9(未変化体)	57.3	17.5	74.8	53.1	20.1	73.2
その他						

(7) 組織中の代謝物分析(ラベル)

試験方法：

実験群 2c、2d および 2e で屠殺時に採取した腎臓を分析試料とした。腎臓のホモジネートに
を加え抽出した。これを遠心分離し、上澄みを HPLC および TLC で直接分析した。

試験結果：

腎臓の抽出物中に三つの主要な成分 を検出した。成分 は参照物質と
一致せず、それぞれ腎臓における放射能の だった。成分 7 はクロマト
グラフ上で親化合物と一致し、20～43% だった。 と一致する成分はなかった。

腎臓における放射性成分濃度 (括弧内は腎臓中の放射能に対する割合)

成分	放射性成分の濃度 (µg/g)					
	単回 低用量 (2c 群)		単回 高用量 (2d 群)		単回 低用量 (前投与) (2e 群)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
7 (未変化体)	0.41 (19.7)	1.30 (28.1)	5.21 (23.0)	28.08 (42.6)	1.17 38.0	2.74 (41.3)
その他						
残渣						
合計						

イミノクタジンアルベシル酸塩のラットにおける推定代謝経路

2. 植物体内運命に関する試験

1) イミノクタジンアルベシル酸塩のりんごを用いた植物代謝試験-1 (吸収、移行、分布)

(資料 No. 運命-3)

試験実施機関: Battelle 記念研究所(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

供試標識化合物: イミノクタジンアルベシル酸塩

* 標識位置: [^{14}C]

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

供試植物: りんご

(品種:) *Granny Smith*

試験方法:

試験には合計 3 本の露地栽培りんごを用い、1 本を対照区、2 本を処理区とした。該当散布面積 $1.95 \times 2\text{m}^2$ に対する実散布薬量(224 g/10 a)相当の標識化合物に界面活性剤 Tween20 を加え、散布液を調製した。処理区の薬剤散布は移行性を調べるため、各処理木の半分を薬剤が掛からぬようシートで覆い、残りの半分に対してりんご果実の収穫前 21 日に実施した。散布直後、7 日、14 日、21 日に、各区より葉及び果実を採取し、果実については果皮と果肉に分けた後、磨砕均一化しそれぞれの放射能を測定した。更に、散布後 21 日目の果皮及び果肉に存在した放射能の化合物組成について検討をするため、それぞれ

で抽出した。

については お

よび

で分配した。果皮の水溶画分についてはさらに

後再び

で分配した。

による抽出画分については TLC (必要な場合は HPLC)

を用いて分析を行った。なお試験期間中降雨は無かった。

試験結果：

分析結果を以下に示す

(1) 試料中放射能

試料	直後		7日		14日		21日	
	散布部分	無散布部分	散布部分	無散布部分	散布部分	無散布部分	散布部分	無散布部分
葉	201	0.003	221	0.008	194	0.003	137	0.010
果皮	5.37	<0.001	1.68	<0.001	3.65	<0.001	4.10	<0.001
果肉	0.05	<0.001	0.03	<0.001	0.01	0.004	0.04	<0.001

検出された放射エネルギーから比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値(mg/kg)

(2) 果皮及び果肉中放射能の化合物組成

試料	抽出画分		%TRR		
			画分全体	DF-250*	未知化合物
果皮	酸性メタノール			—	
	の分配			40.8(1.7)	
				—	
				2.0(0.08)	
	残渣			—	
果肉	酸性メタノール			—	
	の分配			31.0(0.011)	
				—	
	残渣			—	

*：DF-250；イミノクタジンアルベシル酸塩

**：()は検出された放射エネルギーから比放射能により試料中イミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値
 (単位：mg/kg)

—：分析せず

処理木で葉液を散布した部分の試料では、葉に高濃度の放射能（イミノクタジンアルベシル酸塩換算値で137～221 mg/kg）が検出された。一方、果皮には葉の40～50分の1程度、果肉に於いては果皮の更に100分の1程度（0.05 mg/kg以下）の低濃度の放射能が見られた。果皮及び果実では経過日数による濃度の変動は見られなかったが、葉に於いては散布後21日目では直後に対して約3割の減少が見られた。散布を行わなかった部分の放射能は経過日数に関係なく、どの試料中に於いても0.01 mg/kg以下であった。散布21日目の果皮及び果肉中の放射能の化合物組成を調べたところ、
 は夾雑物が多く詳しい分析ができなかったが、
 の分析により、果皮では検出された放射能の4割以上が、また果肉では3割以上がイミノクタジンアルベシル酸塩であり、一方、検出された放射能の、果皮では、果肉ではが分解物であることが判明した。

以上のことより、散布されたイミノクタジンアルベシル酸塩は、移行することもほとんどなく、果実に於いては、果皮に存在するイミノクタジンアルベシル酸塩は一部分解を受けるが、親化合物、分解物ともに果肉への浸透移動も極めて起こりにくいことが示唆される。

2) イミノクタジンアルベシル酸塩のりんごを用いた植物代謝試験-2 代謝物の同定

(資料 No. 運命-4)
試験実施機関: Battelle 記念研究所(米国)
[GLP 対応]
報告書作成年: 1993 年

供試標識化合物: イミノクタジンアルベシル酸塩

* 標識位置: [^{14}C]

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

供試植物: りんご
(品種:) *Granny Smith*

試験方法:

試験には露地栽培りんごを用い、2本を処理区とした。該当散布面積 $1.95 \times 2\text{m}^2$ に対する実散布薬量(224 g/10 a)相当の標識化合物に界面活性剤 Tween20 を加え、散布液を調製した。薬剤散布は、移行性を調べるため、各処理木の半分を薬剤が掛からぬようシートで覆い、残りの半分に散布した。散布後21日目の果皮及び果肉に存在した放射能の化合物組成について検討するため、溶媒で抽出した後、TLC で分離後 LC-MS 分析を行い代謝物の同定を行った。なお、同定には多量の試料を要したため、果皮及び果肉での代謝物と同一性が確認されたりんご葉からの抽出代謝物を用いて行った。

試験結果：分析結果を以下に示す。

りんご果実及び葉に残留した放射能の組成

試料	残留量(mg/kg)		21日後主要代謝物残留量	
	散布0日	散布21日後	残留量(mg/kg)	残留割合(%)*
果実	0.714	0.528	0.067	12.7(9.4)**
葉	—	59.4	1.70	2.9

残留量は検出された放射能から比放射能により試料中のイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値
(単位：mg/kg)

*：申請者計算

**：()内は散布0日に対する割合（申請者計算）

代謝物として推定された化合物（カッコ内は想定光分解物）

代謝物の同定には多量の試料を要したため、果皮及び果肉での代謝物と同一性が確認されたり
りんご葉からの抽出代謝物を用いて行った。TLCによる分離後、LC-MS分析を行った。その結果、
イミノクタジン（分子量：355）より分子量が1

が検出された。

試験では

と推定された。しかし、本
が一般的であることから、
の代謝物を想定した。しかし、
の可能性も記載している。 の残留量はりんご果実当たり合計で

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>

であった。本残留量は施用量の 、施用 21 日後の総残留量の にすぎなかった。これらの事から、単一化合物として、施用量に対して 10%を越える代謝物はないものと考えられる。又、りんごの葉での代謝物は総残留量の であった。

散布 21 日後においても残留量の 94.2%が光の影響を受けやすい果皮に存在し
と考えられること、植物体上で

が起きていると考えられる。

- 3) イミノクタジンアルベシル酸塩のりんごを用いた植物代謝試験-3 (4回散布における吸収、移行、分布)

(資料 No. 運命-5)
試験実施機関 : Huntingdon Life Sciences (英国)
【GLP 対応】
報告書作成年 : 2000 年

供試標識化合物 :

[^{14}C イミノクタジンアルベシル酸塩

果皮の添加回収試験

比放射能 :
放射化学的純度 :

散布

比放射能 :
放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 :

供試植物 : りんご

試験方法 :

[^{14}C イミノクタジンアルベシル酸塩 (以下 DF-250) を Ohio 州にて収穫期の 30、21、14、7 日前の合計 4 回散布した。散布量は合計で 268.6 g ai/10a であった。収穫期の果実と葉は採取後凍結保存され、Battelle 研究所へ送られ果実については半分は切断した。果実の半分は Huntingdon Life Sciences へ凍結送付され、その試料を用いて抽出を行った。なお Huntingdon での分析はサンプル採取後約 2 年後に実施された。抽出法についてはまず果皮の添加回収試験により方法を確立した後に、送付された試料の抽出を実施した。

- 1) 添加回収試験

果皮には果実に換算して 2 mg/kg に相当する量の ^{14}C -DF-250 を加えた後にまず
による抽出の後、次いで
による抽出を行い放射能測定した。さらにそれぞれの画分は
による分液を行い、
に分け HPLC による分析を実施した。

- 2) 果実、葉の分析

果実は果皮と果肉に分け、果皮、果肉、葉の部位ごとにそれぞれ分析した。それぞれの部位を燃焼処理により残存放射能を求め、さらに添加回収試験で確立された方法により抽出した。それぞれの抽出画分は
による分液を行い、
に分け 5%TRR 以上の画分については HPLC による分析を行った。

試験結果

- 1) 果皮の添加回収試験 :

^{14}C -DF-250 が施用されたホモジナイズされた果皮の回収率は定量的で果実中の放射能の 94.0%IAR(1.78 mg/kg)は DF-250 であった。その他には少量の
として
であった。他のすべての成分は検出限界
以下 ($\leq 0.7\%$ IAR、 ≤ 0.01 mg/kg) であった。

2) 果実の分析：

果肉および果皮のそれぞれの抽出画分における放射能の割合(%TRR)および親換算による残留量(mg/kg)そして HPLC 分析による果実の成分の結果を以下に示す。

果実中の放射能の割合

試料		抽出画分	%TRR ()内は mg/kg		
果実	果皮	試料中放射能		81.1 (1.69)	
				56.3 (1.18)	
		分配 1		37.5 (0.78)	
				18.8 (0.39)	
				8.4 (0.18)	
		分配 2		5.0 (0.10)	
				3.4 (0.07)	
		未抽出残渣		11.8 (0.25)	
		果肉	試料中放射能		18.9 (0.40)
					13.9 (0.29)
	分配 1			5.2 (0.11)	
				8.8 (0.18)	
	未抽出残渣		3.8 (0.08)		
	未抽出残渣		1.1 (0.02)		
合計		95.3 (1.99)			
濃度		(2.09)			

残留量は検出された放射能から比放射能により試料中のイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値 (単位: mg/kg)

果実の HPLC 分析による各成分の割合

試料	成分	%TRR()内は mg/kg
果実		
	DF-250	55.2 (1.15)
	その他	
	抽出画分	
	濃度	

%TRR および mg/kg は果皮の、果皮の、果肉の の HPLC の結果を合計した値

燃焼処理の結果、果皮および果肉の%TRR はそれぞれ
 であった。それぞれの部位の抽出の結果として、
 出は果皮、果肉でそれぞれ
 による抽出
 で、その後の
 による抽出では果皮、果肉でそれぞれ 8.4%TRR(0.18
 mg/kg)、3.8%TRR(0.08 mg/kg)であった。未抽出残渣においては果皮、果肉それぞれ
 11.8%TRR(0.25 mg/kg)、1.1%TRR(0.02 mg/kg)であった。なお抽出画分のクロロホルムに
 よる液々分配を行った結果、アルカリ性メタノールによる抽出画分の有機層は果皮、果
 実それぞれ 37.5%TRR、5.2%TRR で、アルカリ性メタノール還流による抽出画分の有機
 層は果皮において 5.0%TRR であった。5%TRR 以上の画分の HPLC 分析の結果、果実中
 の成分は未変化体(DF-250)が 55.2%TRR(1.15 mg/kg)、
 が、少量の代謝物としては
 であった。その他の代謝物
 は定量限界以下(≤ 0.01 mg/kg)であった。

- 3) 葉の分析：葉のそれぞれの抽出画分における放射能の割合(%TRR)および親換算による残
 留量(mg/kg)そして HPLC 分析による果実の成分の結果を以下に示す。

葉中の放射能の割合

試料	抽出画分	%TRR ()内は mg/kg
葉		67.9 (81.5)
	分配 1	50.2 (60.2)
		17.7 (21.2)
		16.9 (20.3)
	分配 2	10.7 (12.8)
		6.2(7.4)
		未抽出残渣
	合計	94.2 (113)
濃度	(120)	

葉の HPLC 分析による各成分の割合

試料	成分	%TRR()内は mg/kg
葉		
	DF-250	58.9 (70.7)
	その他	
	抽出画分	
	濃度	

%TRR および mg/kg は 抽出 の HPLC の結果を合計した値 抽出

抽出の結果として、 による抽出は 67.9%TRR(81.5 mg/kg)で、その後 の による抽出では 16.9%TRR(20.3 mg/kg)であった。未抽出残渣においては、9.4%TRR(11.3 mg/kg)であった。なお抽出画分の による液々分配を行った結果、 による抽出画分の は 50.2%TRR(60.2 mg/kg)で、 による抽出画分の は 10.7%TRR(12.8 mg/kg)であった。HPLC 分析の結果、葉中の成分は未変化体(DF-250)が 58.9%TRR(70.7 mg/kg)、少量の代謝物としては であった。

4) トマトにおける[¹⁴C]イミノクタジンアルベシル酸塩の代謝

(資料 No. 運命-6)

試験実施機関: Huntingdon Life Sciences (英国)

【GLP 対応】

報告書作成年: 1999 年

供試標識化合物:

[¹⁴C]イミノクタジンアルベシル酸塩

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

供試植物: トマト

(品種:) Moneymaker

試験方法:

¹⁴C-イミノクタジンアルベシル酸塩を 30 g/10a 相当の標準処理量で製剤を散布により収穫の 15 日前 (処理 1)、8 日前 (処理 2) および一日前 (処理 3) に処理した。また対照植物も用意した。さらに移行実験に用いるトマトについては果実を被験物質処理の前にビニール袋で覆った。トマトは屋外のビニールハウス内で通常の気象条件から保護して成熟まで育成した。処理した果実と葉および対照果実と葉の試料は各処理日と収穫時に採取した。移行実験の試料は収穫期だけ採取した。

各試料採取時に総果実および葉中の総残留放射能(TRR)を測定した。総残留放射能が >0.01 mg/kg であった試料で放射能を抽出した。これらの抽出物中の放射能をクロマトグラフィーで調べ、比率、濃度、代謝産物の性質を評価した。作物試料の分析法は以下の通りである。

果実、葉はそれぞれホモジナイズ後、燃烧/放射能定量法による放射能測定を行った。さらにホモジナイズされた試料は抽出による抽出を行った。なお植物の放射能の 10%以上を占める抽出物については等量の水と混合して抽出し、そのときの抽出液については濃縮後、所定の溶媒で希釈し HPLC 分析した。抽出後の残渣は燃烧処理を行った。一年半保存していた果実の抽出においては変法として、抽出液を再加えによる抽出を行った。抽出液については濃縮後所定の溶媒で希釈し HPLC ないしは TLC による分析を行った。分析残渣については燃烧処理を行った。

試験結果

(1) 試料中放射能

果実と葉の総残留放射能(mg/kg)

採取時期	試料	対照区	処理区
処理 1	果実	<0.009	0.83
	葉	<0.010	13.7
処理 2	果実	<0.009	1.06
	葉	0.004	48.0
処理 3	果実	0.151	1.71
	葉	0.012	37.4
収穫期	果実	<0.010	1.56
	葉	0.009	80.5
収穫期 (移行性) ¹⁾	果実	ns	0.019 ²⁾
	葉	ns	43.4

単位：検出された放射エネルギーから比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値(mg/kg)

ns：試料なし

1) 葉のみの処理

2) ほとんどの放射能は表面洗浄で回収されたことから果実の汚染と思われる。その後の表面洗浄では放射能は0.011 mg/kgであった。この値はおそらく移行の範囲内であることを反映している。

果実中の総残留放射能の平均濃度は各処理後に0.83 mg/kg(1回目)、1.06 mg/kg(2回目)、1.71 mg/kg(3回目)であった。3回目処理の一日後の収穫時における果実中の総残留放射能は1.56 mg/kgであった。

葉中の総残留放射能は各処理後に平均13.7 mg/kg(1回目)、48.0 mg/kg(2回目)、37.4 mg/kg(3回目)、80.5 mg/kg(収穫)を占めた。

各処理の間保護を行った果実では、収穫時に総残留放射能の平均濃度は0.019 mg/kgであった。しかし、果実の表面洗浄で放射能の大部分が回収され、果実が汚染されたことを示した。表面洗浄のデータを除外すると、果実の平均残留放射能は0.01 mg/kgで、移行が最小限であることを示した。同じ植物から採取した葉の平均総残留放射能は43.4 mg/kgであった。

すべての対照試料中の放射能の平均濃度は、対照果実と葉で1回目2回目処理後に<0.01 mg/kgであった。3回目処理後には、放射能の平均濃度は果実で0.15 mg/kg、葉で0.01 mg/kgに上昇した。収穫時には果実と葉で放射能の平均濃度は<0.01 mg/kgであったため、果実では高い放射能濃度は汚染によると考えられる(処理中またはサンプリング時)。

(2) 放射能の抽出

果実の各面分の放射能割合(%TRR)

抽出区	採取時期			
	処理 1	処理 2	処理 3	収穫期
	4.6 (0.04)	8.5 (0.09)	6.7 (0.11)	8.0 (0.12)
	86.4 (0.72)	76.2 (0.81)	80.5 (1.38)	77.6 (1.21)
分配 1	79.7 (0.66)	59.9 (0.63)	75.7 (1.29)	72.2 (1.13)
	6.8 (0.06)	16.3 (0.17)	4.9 (0.08)	5.4 (0.08)
分配 2	—	3.4 (0.04)	—	—
	—	12.9 (0.14)	—	—
残渣	0.5 (<0.01)	1.7 (0.02)	0.3 (0.01)	0.4 (0.01)
回収割合合計 ¹⁾	91.5	86.4	87.5	86.0
濃度	(0.83)	(1.06)	(1.71)	(1.56)

括弧内は検出された放射エネルギーから比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値(mg/kg)

1) 回収率は、そして残渣の平均値を合計した値

を用いた室温での果実放射能の抽出は、サンプリングの各時点で果実放射能の69～86%の範囲(0.59～1.34 mg/kg)であった。抽出された放射能の大部分は に分配され(果実放射能の57～63%、0.47～0.98 mg/kg)、より少ない比率が に残った(果実放射能の12～23%、0.12～0.35 mg/kg)。塩基 による徹底的な抽出手順に供し、その後 で分配した。この手順後、果実放射能の8～17%(0.12～0.22 mg/kg)が に分配され、果実放射能の1.3～3.5%(<0.02～0.04 mg/kg)が水相に残った。最終的な残渣は果実放射能の2.1～2.6%(0.02～0.04 mg/kg)を占めた。

(3)放射性成分

果実中のイミノクタジンアルベシル酸塩および代謝物の割合(%TRR)：原法

成分	処理 1	処理 2 ²⁾	処理 3	収穫期
抽出画分 ¹⁾				
イミノクタジンアルベシル酸塩	61.3 (0.51)	61.5 (0.65)	60.1 (1.03)	59.9 (0.93)
非抽出画分				
濃度				

単位：括弧内は検出された放射エネルギーから比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値(mg/kg)

- 1) による抽出を合計した値
 2) 3回目の のクロマトグラフィーより以下のさらなる成分が確認された。
 イミノクタジンアルベシル酸塩 (13.3%、0.14 mg/kg)

葉のイミノクタジンアルベシル酸塩および代謝物の割合(%TRR)：原法

成分	処理 1	処理 2	処理 3	収穫期
抽出画分 ¹⁾				
イミノクタジンアルベシル酸塩	90.2 (12.4)	81.4 (39.1)	78.4 (29.3)	80.6 (64.9)
非抽出画分				
濃度				

単位：括弧内は検出された放射エネルギーから比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値(mg/kg)

- 1) 酸性および塩基性メタノールによる抽出を合計した値
 2) さらなる TLC の結果 5.9%(2.8 mg/kg)と 4.6%(2.2 mg/kg)の2つの成分に分けられた。

イミノクタジンアルベシル酸塩の果実中の平均濃度は0.51 mg/kg(果実放射能の61%、1回目処理)、0.65 mg/kg(果実放射能の62%、2回目処理)、1.03 mg/kg(果実放射能の60%、3回目処理)、0.93 mg/kg(果実放射能の60%、収穫)であった。DF-250の葉中の平均濃度は12.4 mg/kg(葉放射能の90%、1回目処理)、39.1 mg/kg(葉放射能の81%、2回目処理)、29.3 mg/kg(葉放射能の78%、3回目処理)、64.9 mg/kg(葉放射能の81%、収穫時)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>

収穫時に、イミノクタジンアルベシル酸塩は果実中（60~62%、0.51~1.03 mg/kg）および葉中（78%~90%、12~65 mg/kg）の主要な放射性成分であった。イミノクタジンアルベシル酸塩は順相および逆相 TLC を用いた同時クロマトグラフィーによって同定した。主要な果実代謝産物の U4 は 2 回目処理後に果実放射能の 16%（0.17 mg/kg）を占め、収穫時には果実放射能の 11%（0.16 mg/kg）に減少した。本試験のデータは、U4 はイミノクタジンアルベシル酸塩か U2 の異なるイオン形であることを示唆した。

果実中のイミノクタジンアルベシル酸塩および代謝物の割合(%TRR) : 変法

成分	処理 1	処理 2	処理 3	収穫期
抽出画分 ¹⁾				
イミノクタジン アルベシル酸塩	29.3 (0.24)	52.5 (0.56)	68.6 (1.17)	56.3 (0.88)
未抽出画分				
濃度				

1) 抽出の合計

改変した抽出手順によって、ホモジナイズした果実試料に添加後、イミノクタジンアルベシル酸塩を定量的に回収できることが示された。放射能の抽出能は、本試験からの保存果実に用いたとき、果実放射能の 89~97%であった。この変法によって抽出された果実からの抽出物の HPLC 分析は、最初の分析で観察された値（果実放射能の 29~69%）よりイミノクタジンアルベシル酸塩が低い比率であることを示した。未同定の
を占めた。

(4)代謝産物の特徴付け

したがって、これらの知見についてより可能性の高い説明は、
 であることだと考えられる。これは長期の保存期間に、
 が生じたということを
 前提とする。

(5)代謝経路

トマトにおける提案される代謝経路は以下の通りである。

5) コムギにおける¹⁴C]イミノクタジンアルベシル酸塩の代謝

(資料 No. 運命-7)

試験実施機関: Huntingdon Life Sciences (英国)

【GLP 対応】

報告書作成年: 1999 年

供試標識化合物:

[¹⁴C]イミノクタジンアルベシル酸塩

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

供試植物: コムギ

(品種:) Axona

試験方法:

¹⁴C-イミノクタジンアルベシル酸塩を 100 g a.i./10a 相当で散布により 8 日間隔で 3 回処理し、1 回目処理は収穫 37 日前、最終処理は収穫の 21 日前とした。処理したコムギの試料は各処理後と、最終処理と収穫の中間時点と、収穫時に採取した。3 回の処理後の各回に未成熟コムギ苗の麦わらおよび穂を、また中間時と収穫時試料については麦わら、もみ殻および種子中の総残留放射能 (TRR) を測定した。総残留放射能が >0.01 mg/kg であった試料で放射能を抽出した。これらの抽出物中の放射能をクロマトグラフィーで調べ、比率、濃度、代謝産物の性質を評価した。

作物試料はホモジナイズ後、燃焼/放射定量法による放射能測定を行った。また試料の抽出はまず

による抽出を行った。植物の放射能の 10% 以上を占める
は等量の水と混合して で抽出した。さらに 抽出物は次いで
で抽出した。残渣は乾燥後一部を燃焼用に採取した。種子
(中間および収穫)、もみ殻 (収穫)、麦わら (収穫) の 後の残渣は
を行った。さらに 後の収穫種

子残渣は

した。

なお

については収穫時の麦わらの試料から HPLC で分取、精製し質量分析を実施し

た。

種子およびもみ殻の各抽出画分の放射能割合(%TRR)

抽出区	中間		収穫期	
	種子	もみ殻	種子	もみ殻
	48.7 (0.34)	80.3 (50.9)	47.0 (0.42)	56.4 (10.4)
	33.2 (0.23)	10.9 (6.9)	35.6 (0.32)	34.8 (6.4)
分配 1	23.3 (0.16)	7.6 (4.8)	26.3 (0.23)	28.9 (5.3)
	9.9 (0.07)	3.4 (2.2)	9.3 (0.08)	5.9 (1.1)
分配 2	N	<0.8 (<0.5)	N	<2.9 (<0.5)
	N	3.4 (2.2)	N	5.9 (1.1)
残渣	32.5 (0.22)	3.8 (2.4)	17.5 (0.16)	11.3 (2.1)
回収割合合計 ¹⁾	114.4	95.0	100.1	102.5
濃度 ²⁾	(0.69)	(63.4)	(0.89)	(18.4)

括弧内は検出された放射エネルギーから比放射能によりイミノクタジナルベシル酸塩濃度に換算した値(mg/kg)

N: 放射エネルギーが少なくデータ得られず

1) の平均値と残渣の合計値

2) 抽出前の燃焼処理の値

穂: 各回の処理後、放射能の大部分(平均 79~100%、20~28 mg/kg)が抽出され、さらに 12~21% (2~7 mg/kg) が抽出された。これらの抽出手順後に残る残留放射能は穂の放射能の平均 2~3% (0.4~1 mg/kg) を占めた。抽出物は、を用いた 2 回の抽出手順によって分配された。全体として平均 11~20%の穂放射能(2~6 mg/kg) がに分配された。徹底的な分配手順後に水相に残っている放射能は穂の放射能の<3%を占めた (<1 mg/kg)。

種子: 中間サンプリング時および収穫時には、種子放射能の平均 47~49% (0.34~0.42 mg/kg) が抽出された。によってさらに種子放射能の 33~36% (0.23~0.32 mg/kg) が抽出された。これらの抽出手順後に残る残渣は中間サンプリング時に種子放射能の平均 33% (0.22 mg/kg)、収穫時に種子放射能の 18% (0.16 mg/kg) を占めた。中間時と収穫時サンプリング時からの種子の抽出物をで分配した。種子放射能の平均 23~26% (0.16~0.23 mg/kg) が有機相に分配され、種子放射能の 9~10% (0.07~0.08 mg/kg) が水相に残った。

もみ殻: 中間サンプリング時には、平均 80% (51 mg/kg) が抽出された。収穫時には、による抽出率は 56% (10 mg/kg) に低下した。によって抽出される平均比率は中間サンプリング時には殻放射能の 11% (7 mg/kg) であったが、収穫時にはもみ殻放射能の 35% (6 mg/kg) へ増加した。これらの抽出手順後に残る残渣は中間サンプリング時にはもみ殻放射能の平均 4% (2 mg/kg)、収穫時には殻放射能の 11% (2 mg/kg) を占めた。両方のサンプリング時点におけるもみ殻のをで分配した。中間サンプリング時には、もみ殻放射能の平均 8% (5 mg/kg) がに抽出され、もみ殻放射能の 3% (2 mg/kg) が水相に残った。収穫時には殻放射能の大部分(29%、5 mg/kg)がに抽出され、もみ殻放射能の 6% (1 mg/kg) だけがに残った。

麦わらの各抽出画分の放射能割合(%TRR)

抽出区	処理 1	処理 2	処理 3	中間	収穫期
	98.9 (31.8)	83.1 (69.4)	82.4 (78.3)	81.6 (60.6)	46.7 (23.4)
	4.9 (1.6)	9.4 (7.8)	16.4 (15.6)	16.6 (12.3)	41.4 (20.7)
分配 1	4.3 (1.4) 0.6 (0.2)	7.1 (5.9) 2.3 (1.9)	13.4 (12.7) 3.0 (2.9)	9.9 (7.4) 6.7 (5.0)	34.3 (17.2) 7.2 (3.6)
分配 2	<0.4 (<0.1) 0.6 (0.2)	0.3 (0.3) 2.1 (1.8)	<0.3 (<0.3) 3.0 (2.9)	<0.8 (<0.6) 6.7 (5.0)	<0.9 (<0.5) 7.2 (3.6)
残渣	4.6 (1.5)	3.9 (3.3)	3.7 (3.5)	3.8 (2.8)	13.8 (6.9)
回収割合合計 ¹⁾	108.4	96.4	102.5	102.0	101.9
濃度 ²⁾	(32.2)	(83.5)	(95.0)	(74.3)	(50.0)

括弧内は検出された放射能から比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値(mg/kg)

1) の平均値と残渣の合計値

2) 抽出前の燃焼処理の値

麦わら： で抽出される比率は1回目処理後には麦わら放射能の平均99% (32 mg/kg) であり、2回目処理から中間時点までは麦わら放射能の82~83% (61~78 mg/kg) に減少して横ばい状態になる。収穫時には、麦わら放射能の抽出物は平均47% (23 mg/kg) へ低下する。逆に、麦わら放射能の に抽出される比率は、1回目処理後の麦わら放射能の5% (2 mg/kg) から収穫時には麦わら放射能の14% (7 mg/kg) に増加する。抽出手順後に麦わら残渣中に残る放射能の平均比率は、中間サンプリング時までは麦わら放射能の4~5%の範囲(2~4 mg/kg)で、収穫時には麦わら放射能の14%(7 mg/kg)に増加する。 抽出物を で分配後、大部分の放射能は有機相に分配された。これらの手順後に水相に残っている放射能は1回目処理後の麦わら放射能の0.6% (0.2 mg/kg) から収穫時には麦わら放射能の7% (4 mg/kg) に増加した。

(3)放射性成分

穂の抽出画分中のイミノクタジンアルベシル酸塩および代謝物の割合(%TRR)

成分	処理 1	処理 2	処理 3
抽出画分 ¹⁾			
イミノクタジン アルベシル酸塩	89.9 (30.1)	89.8 (18.4)	87.3 (28.6)
未抽出画分			
濃度 ²⁾			

括弧内は検出された放射能から比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値(mg/kg)

1) による抽出を合計した値

2) 燃焼処理に基づく値

種子およびもみ殻の抽出画分中のイミノクタジンアルベシル酸塩および代謝物の割合(%TRR)

成分	中間		収穫期	
	種子	もみ殻	種子	もみ殻
抽出画分 ¹⁾				
イミノクタジン アルベシル酸塩	31.0 (0.21)	66.7 (42.3)	22.4 (0.20)	66.6 (12.3)
非抽出画分				
濃度 ³⁾				

括弧内は検出された放射エネルギーから比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値 (mg/kg)

- 1) による抽出を合計した値
- 2) さらに徹底的な抽出を実施した。
- 3) 燃焼処理に基づく値

麦わらの抽出画分中のイミノクタジンアルベシル酸塩および代謝物の割合(%TRR)

成分	処理 1	処理 2	処理 3	中間	収穫期
抽出画分 ¹⁾					
イミノクタジン アルベシル酸塩	94.5 (30.4)	83.0 (69.3)	85.1 (80.8)	74.6 (55.4)	55.6 (27.8)
非抽出画分					
濃度 ³⁾					

括弧内は検出された放射エネルギーから比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値 (mg/kg)

- 1) による抽出を合計した値
- 2) さらに徹底的な抽出を実施した。
- 3) 燃焼処理に基づく値

穂中のイミノクタジンアルベシル酸塩の平均濃度は各回の処理後に 18~30 mg/kg の範囲であった。中間サンプリング時にもみ殻中のイミノクタジンアルベシル酸塩の平均濃度は 42 mg/kg で、収穫時に 12 mg/kg に低下した。種子中では、放射能の平均濃度は中間サンプリング時に 0.21 mg/kg、収穫時に 0.20 mg/kg であった。

麦わら中の平均濃度は 1 回目処理後に 30 mg/kg であったが、3 回目処理後には 81 mg/kg へ増加した。その後麦わら中のイミノクタジンアルベシル酸塩の平均濃度は中間サンプリング時に 55 mg/kg となり、収穫時には 28 mg/kg まで低下した。

収穫時の主要放射性成分は、麦わらともみ殻ではイミノクタジンアルベシル酸塩であった (麦わら: 28 mg/kg、麦わら放射能の 56%; もみ殻: 12 mg/kg、もみ殻放射能の 67%)。種子では 2 種の主要な放射性成分が検出され、イミノクタジンアルベシル酸塩 (0.20 mg/kg、種子放射能の 22%) および であった。

他の未同定の成分はすべての < 10% を占めた。イミノクタジンアルベシル酸塩は逆相および順相

TLC を用いて同時クロマトグラフィーによって同定された。

(4)非抽出残渣の特徴付け

酵素処理による放射能の割合(%TRR)

残渣 (前)	中間 種子	収穫期 種子	収穫期 もみ殻	収穫期 麦わら
抽出画分				
イミノクタジンアルベシル酸塩	<1.6 (<0.01)	nd	nd	4.2 (2.1)
塩酸抽出画分				
非抽出画分				
濃度				

括弧内は検出された放射能から比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値(mg/kg)
 nd: 10%TRR 以下のため計算できず
 ns: 試料なし

作物放射能の>10%を占める、
 還流後の残渣を、
 した。中間サンプリング時からの種子残渣の
 後、
 残留放射能の大部分
 が抽出され、抽出されなかったのは種子放
 射能の
 であった。酵素処理後の抽出物を HPLC で分析したところ、
 に対応する主要成分を含むことが示された。

収穫時の種子残渣を
 することでさらに
 が放出され、そし
 てこの抽出物はこれ以上特徴づけされなかった。非抽出残渣を 3M HCl で還流したところ、さら
 に
 が放出され、そしてこれ以上特徴づけされなかった。後
 の非抽出残渣は種子放射能の
 であった。
 収穫時のもみ殻残渣を酵素処理することで
 が放出され、そしてこの抽
 出物はこれ以上特徴づけされなかった。非抽出残渣は殻放射能の
 を占めた。
 収穫時の麦わら残渣を
 することでさらに
 の麦わら放射能
 が放出され、こ
 の抽出物を HPLC で分析した。この手順で放出された放射性成分は主にイミノクタジンアルベシ
 ル酸塩に対応し、麦わら放射能の 4% (2 mg/kg) を占めた。3 種の二次成分

もまた検出された。非抽出残渣は
 を占めた。

(5)代謝産物の特徴付け

が推定された。
 一方、収穫時の麦わら試料より
 を質量スペクトル法による分析のために単離した。LC/MS 分
 析および LC/MS/MS 分析の結果より、

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>

ことが示唆された。これらの質量スペクトル分析のデータから、の化学構造
として 構造が仮に提案さ
れた。しかし、この構造は冷凍保存や pH の変化等によって容易にイミノクタジンへと変化し得
るものではなく、であるという推定を支持
しなかった。

ではないことが示された。

(6)代謝経路

コムギにおける提案される代謝経路は以下の通りである。

6) [^{14}C]イミノクタジンアルベシル酸塩のリンゴにおける代謝運命試験-3

(資料 No. 運命-8)
試験実施機関:(一財)残留農薬研究所
[GLP 対応]
報告書作成年:2015年

供試標識化合物:

[^{14}C]イミノクタジンアルベシル酸塩 ([^{14}C]イミノクタジンアルベシル酸塩と称する)

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

供試植物:リンゴ (*Malus pumila*)

品種:王林

試験方法

リンゴ樹栽培環境:

農園から購入した農薬使用歴の明らかなポット栽培のリンゴ樹を使用した。入荷時の容器のまま、リンゴ樹慣行栽培期の東京地方における月間平均気温 $+3^{\circ}\text{C}$ (昼間)と -3°C (夜間)及び月間平均相対湿度に設定したパイレックス®ガラス製のファイトトロン内に設置し、自然太陽光を光源として栽培した。給水(水道水)は栽培期間中適宜行い、供試標識化合物を施用後はリンゴ樹に水が掛らないよう土壌に行った。入荷後のリンゴ樹に病害虫防除剤は使用しなかった。

薬剤施用:

(1)施用量と設定根拠:

イミノクタジンアルベシル酸塩 40%水和剤(ベルコート水和剤、日本曹達株式会社)のリンゴへの登録に係る慣行施用量は、希釈倍率が1000~2000倍、単回当たりの散布液量が2000~7000 L/ha、使用回数が開花期以降は3回以内である。この情報に基づき、当試験における被験物質の処理回数を2回に、単回当たりの名目施用量を40%水和剤の1000倍希釈の10500 L/ha(7000 L/haの1.5倍)散布処理に相当する4200 g a.i./haに設定した。この2回の合計施用量は慣行施用量での3回処理に相当する。目標施用量はリンゴ樹の大きさに基づきポットの面積の1.5倍を基準として算出した。

(2)施用液の調製:

施用液は施用当日に1ポット分ずつ調製した。所要量の[^{14}C]イミノクタジンアルベシル酸塩を分取し、メタノールに溶解して、全量をプラスチック製散布器に移した。これにイミノクタジンアルベシル酸塩製剤(40%水和剤)用のホワイトカーボン及びイミノクタジンアルベシル酸塩用の製剤白試料を加え、溶媒を留去後、少量のメタノールを添加して溶解したのち、水を加え、良く攪拌して施用液とした。

(3)施用回数及び時期:

最終収穫日の43日前及び15日前の2回とした。馴化栽培中のリンゴ樹の中から生育状態の良好な3ポットと1ポットをそれぞれ、処理区及び非処理対照区として選び、処理区リンゴ樹の全面に施用液を均一に散布して施用した。処理区及び非処理対照区のリンゴ樹は同室内で栽培した。

(4)達成施用量の測定：

散布後の散布器と施用液調製時に $[^{14}\text{C}]$ イミノクタジンアルベシル酸塩を分取した容器をメタノールで洗浄し、洗浄液をLSCで分析してそれらに残った放射エネルギーを測定した。分取した $[^{14}\text{C}]$ イミノクタジンアルベシル酸塩の放射能(量)と洗浄液中のそれの差から、各リンゴ樹に散布された実際の施用量を算出した。

試料採取：

処理区のリンゴ樹から最終散布の1日、7日及び15日後の3時点でそれぞれ、果実2個を採取したほか、最終散布の1日及び15日後の2時点でそれぞれ約30枚の葉試料を採取した。各時点の果実と葉試料をそれぞれ纏め、分析用の混成試料とし、生重量を測定した。最終散布の15日後に非処理対照区のリンゴ樹の果実1個と葉約15枚も同様に採取し、混成試料とした。

施用及び試料採取日程

年月日	行事	年月日	行事
2014年8月21日	第1回目施用	2014年9月19日	最終散布1日後試料の採取
2014年9月18日	第2回目施用	2014年9月25日	最終散布7日後試料の採取
		2014年10月3日	最終散布15日後試料及び非処理対照区試料の採取

試料の分析(表面洗浄、抽出、SPE分析)：

採取日当日に、果実試料は試料重量の約1/2(w/v)の洗浄液で表面洗浄した。葉試料は適量の洗浄液に数秒間浸漬する操作を3回繰り返して表面洗浄した。表面洗浄後の果実および葉試料は、冷凍保存した後、凍結状態のままドライアイスと共にミキサーで粉碎して均質化した。その一部を氷冷下にて、5倍量(果実)または20倍量(葉)の次の抽出溶媒①と抽出溶媒②で順次、各2回ずつ抽出し、それぞれ、抽出液A(EA)及び抽出液B(EB)とした。両抽出液を濃縮して を留去後、混合し、C18ミニカラムで固相抽出(SPE分析)した。水を通した(SPE-EAQ)のち、カラムに保持された残留物を で溶出した(SPE-EME)。表面洗浄液とSPE-EMEをHPLCによる放射性成分の定量分析に供した。SPE-EAQは放射能が少なく、それ以上の分析はしなかった。

抽出溶媒①：

抽出溶媒②：

放射性総残留物(TRR)と放射性成分の定量：

液体試料は液体シンチレーション計測(LSC)により、抽出後残渣は酸化燃焼処理して、それぞれ放射能測定した。表面洗浄液、抽出液及び抽出後残渣中の全放射能を合計してTRR量とした。表面洗浄液及び抽出液(SPE-EME)中の各放射性成分は、逆相系HPLCでUV検出器と液体フローセル放射能検出器により検出した。溶出は、

で行い、主要な放射性物質の溶出位置を中心に55分までの溶出液を54画分に分画し、各画分をLSCで定量した。

分析法の確認(添加回収率)：

市販のリンゴ果実(品種：王林)の磨砕物に $[^{14}\text{C}]$ イミノクタジンアルベシル酸塩を添加して分析し、HPLCの $[^{14}\text{C}]$ イミノクタジンアルベシル酸塩溶出画分に定量的(添加量の94.9%)に回収されることを確認した。

放射性残留物の同定・特徴付け：

放射性成分の同定または特徴付けは、HPLCにおける参照化合物との保持時間の比較により行った(表面洗浄液及び抽出液のSPE-EME)ほか、代表的な試料(最終散布15日後葉試料)と参照化合物のLC/TOF-MSによるマスキロマトグラムの保持時間の比較によっても行った。参照化合物としてイミノクタジンアルベシル酸塩と を使用した。

試料の保存安定性調査：

凍結保存した試料及び溶液中における安定性を調査するため、最終散布15日後の果実試料について、収穫111~112日後に抽出した結果と収穫187日後に抽出した結果(N=1)を比較し

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
 <植物体内運命>

たほか、最終散布 15 日後の果実表面洗浄液の収穫当日の HPLC 分析結果と収穫 188 日後に再分析した結果とを比較した。

試験結果

リンゴ樹への処理量と施用液中の放射化学的純度

リンゴ樹への実際の処理量は、目標処理量の平均 100.4% (第 1 回目) 及び 101.4% (第 2 回目) であった。施用液中の¹⁴Cイミノクタジニアルベシル酸塩の放射化学的純度は、98.3% (第 1 回目) 及び 98.7% (第 2 回目) であった。

TRR レベル及び放射性残留物の抽出

処理区果実：

最終散布 1 日、7 日及び 15 日後の果実試料の TRR レベルは、それぞれ 1.259 mg eq./kg、1.234 mg eq./kg 及び 1.272 mg eq./kg であり、TRR の 81.3~85.2% が表面洗浄液に回収された (1.004~1.083 mg eq./kg)。表面洗浄後の果実試料からは、TRR の 11.4~15.1% の放射能が抽出された。抽出後残渣中の放射能はいずれも TRR の 5% 未満であった。

処理区葉：

最終散布 1 日及び 15 日後の葉試料の TRR レベルは、126.6 mg eq./kg 及び 86.8 mg eq./kg であった。表面洗浄液中に TRR の 70.8~72.1% が回収され、表面洗浄後の葉試料からは、TRR の 24.7~25.9% の放射能が抽出された。抽出後残渣中の放射能は、いずれも TRR の 5% 未満であった。

非処理対照区：

非処理対照区の果実試料と葉試料中のいずれからも痕跡量の放射能 (果実：0.002 mg eq./kg、葉：0.231 mg eq./kg) が検出された。これらの放射能は、主にハダニの移動により検出されたと推定された。

処理区リンゴ果実及び葉における放射性残留物の抽出性

画分	1 日後		7 日後		15 日後	
	%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg
果実						
TRR	100.0	1.259	100.0	1.234	100.0	1.272
表面洗浄液 ^{a)}	83.7	1.054	81.3	1.004	85.2	1.083
抽出液 (EA+EB)	11.4	0.143	15.1	0.186	11.6	0.147
抽出液 A (EA)	9.9	0.125	13.6	0.168	10.2	0.130
抽出液 B (EB)	1.5	0.019	1.5	0.018	1.4	0.018
抽出後残渣	4.9	0.062	3.6	0.044	3.2	0.041
葉						
TRR	100.0	126.60	-	-	100.0	86.82
表面洗浄液 ^{a)}	72.1	91.28	-	-	70.8	61.43
抽出液 (EA+EB)	24.7	31.22	-	-	25.9	22.45
抽出液 A (EA)	23.3	29.44	-	-	24.2	21.04
抽出液 B (EB)	1.4	1.79	-	-	1.6	1.42
抽出後残渣	3.2	4.10	-	-	3.4	2.94

数値は 2 連分析の平均値

a) N=1

- : 試料なし

抽出液の SPE 分析

果実試料の抽出液中の SPE カラムに保持されない放射性成分は TRR の 0.9~1.5%であった。これらの抽出液中の放射能の多くが SPE カラムに保持され、で溶出された (TRR の 9.4~12.7%)。葉試料の抽出液で SPE カラムに保持されない放射性成分は TRR の 0.3~0.6%と、果実同様に低かった。これらの抽出液中の放射能の多くが SPE カラムに保持され、で溶出された (TRR の 23.8~24.6%)。

処理区リンゴ果実及び葉の抽出液の SPE 分析

画分	1 日後		7 日後		15 日後	
	%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg
果実						
抽出液 A+B (EA+EB)	11.4	0.143	15.1	0.186	11.6	0.147
SPE-EAQ	0.9	0.011	1.1	0.013	1.5	0.019
SPE-EME	10.6	0.133	12.7	0.157	9.4	0.120
回収率	11.4	0.144	13.7	0.169	10.9	0.139
葉						
抽出液 A+B (EA+EB)	24.7	31.22	-	-	25.9	22.45
SPE-EAQ	0.3	0.42	-	-	0.6	0.55
SPE-EME	23.8	30.14	-	-	24.6	21.35
回収率	24.1	30.56	-	-	25.2	21.89

数値は 2 連分析の平均値

-: 試料なし

HPLC 分析による放射性成分の定量

全ての処理区果実と葉試料の表面洗浄液及び SPE-EME を HPLC で分析し、放射性成分を定量した。

果実:

表面洗浄液中の主放射性成分は、イミノクタジンアルベシル酸塩であり、TRR の 66.5~78.9% (0.820~0.994 mg eq./kg) を占めた。これ以外の放射性成分として

(最終散布 7 日後) 認められた。SPE-EME からも主放射性成分としてイミノクタジンアルベシル酸塩が TRR の 8.7~12.2% (0.111~0.151 mg eq./kg) 認められたほか、検出された。

葉:

表面洗浄液中の主放射性成分はイミノクタジンアルベシル酸塩であり、TRR の 57.0~61.1% を占めた。他に 検出された (最終散布 15 日後)。SPE-EME からも主放射性成分としてイミノクタジンアルベシル酸塩が TRR の 17.8~19.2%認められたほか、認められた。

代謝物の同定及び特徴付け

イミノクタジンアルベシル酸塩:

果実と葉の表面洗浄液及び SPE-EME 中に検出された^[14C]イミノクタジンアルベシル酸塩は、HPLC 保持時間が参照化合物のイミノクタジンアルベシル酸塩と一致した。また、参照化合物のイミノクタジンアルベシル酸塩と最終散布 15 日後の葉の表面洗浄液及び SPE-EME の LC/TOF-MS 分析で、イミノクタジンアルベシル酸塩のイミノクタジン部分のプロトン化分子イオン (m/z 356.350) のマスクロマトグラムの保持時間が参照化合物と両試料で一致し、両試料中にイミノクタジンアルベシル酸塩が存在することが確認された。HPLC 及び LC/TOF-MS の結果からイミノクタジンアルベシル酸塩が同定された。

[¹⁴C]イミノクタジンアルベシル酸塩で処理したリンゴ果実及び葉における放射性残留物の纏め

画分	1日後		7日後		15日後	
	%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg	%TRR	mg eq/kg
果実						
イミノクタジンアルベシル酸塩	89.5	1.127	78.7	0.971	86.2	1.096
表面洗浄液 ^a	78.9	0.994	66.5	0.820	77.4	0.984
抽出液 ^b	10.6	0.133	12.2	0.151	8.7	0.111
表面洗浄液 ^a						
抽出液 ^b						
その他微量成分 (最大のその他微量成分)						
葉						
イミノクタジンアルベシル酸塩	76.2	96.50	-	-	78.9	68.52
表面洗浄液 ^c	57.0	72.14	-	-	61.1	53.04
抽出液 ^d	19.2	24.35	-	-	17.8	15.47
	1	6.84	-	-	7.5	6.52
表面洗浄液 ^c	3.6	4.51	-	-	5.3	4.60
抽出液 ^d	1.8	2.33	-	-	2.2	1.92
その他微量成分 (最大のその他微量成分)	14.3	18.09	-	-	8.9	7.74
	0.9	1.09	-	-	1.2	1.00

数値：表面洗浄液は1連分析による値、抽出液は2連分析の平均値

—：試料なし、ND：検出限界未満

a、b、c、dはそれぞれ、報告書の表9、10、11、12から申請者が引用。なお、内訳と合計が一致しない数値があるのは、丸め処理して表示しているためである。

試料の保存安定性

最終散布 15 日後の果実試料を用いて実施した溶液中及び試料中における凍結保存安定性調査の下記結果から、[¹⁴C]イミノクタジンアルベシル酸塩及び主な代謝物は溶液中及び均一化した凍結試料中で比較的安定であることが確認された。

(1) 表面洗浄液：収穫 188 日後まで凍結保存した試料の HPLC クロマトグラムは収穫当日のそれとほぼ同様であった。(2) 果実試料：収穫 187 日後まで凍結保存した試料と 111~112 日後まで凍結保存した試料の抽出特性、SPE 分析結果及び HPLC 分析結果はいずれもほぼ同様であり、主な放射性成分に大きな変動は認められなかった。

イミノクタジンアルベシル酸塩のリンゴにおける代謝運命

果実及び葉試料中で TRR の 10%以上の残留物として未変化のイミノクタジンアルベシル酸塩が、10%未満の主たる微量代謝物として が、それぞれ検出及び同定された。これら以外に複数の微量代謝物も検出された。 はその多くが表面洗浄液中に検出されたことから、植物体表面において により生成されたことが示唆された。

これらの結果より、イミノクタジンアルベシル酸塩のリンゴにおける代謝経路は次頁の図のように推定された。リンゴにおける主な代謝経路は、

の生成であった。これ以外に微量の代謝物も生成した。また、これらの代謝物を含む[¹⁴C]イミノクタジンアルベシル酸塩由来の放射能は、抽出不能な残留物を生成した。

結論

- 1) 最終散布 1 日、7 日及び 15 日後の果実試料中の放射能は 1.234~1.272 mg eq./kg の範囲であった。また葉試料中の放射能は、126.6 mg eq./kg (最終散布 1 日後) 及び 86.8 mg eq./kg (最終散布 15 日後) であった。
- 2) 果実及び葉試料中の放射性成分の大部分は表面洗浄液中 (果実: 81.3~85.2%TRR、葉: 70.8~72.1%TRR) 及び抽出液中 (果実: 11.4~15.1%TRR、葉: 24.7~25.9%TRR) に回収された。抽出後残渣中の放射能はいずれにおいても TRR の 5%未満であった。
- 3) 果実及び葉試料中の主な放射性成分はイミノクタジンアルベシル酸塩であった (果実: 78.7~89.5%TRR、葉: 76.2~78.9%TRR)。他に、主な微量代謝物として が認められた
- 4) イミノクタジンアルベシル酸塩のリンゴにおける主な代謝経路は、
の生成であった。これ以外に微量の代謝物を生成した。
また、これらの代謝物を含む¹⁴Cイミノクタジンアルベシル酸塩由来の放射能は、抽出不能な
の残留物を生成した。

イミノクタジンアルベシル酸塩のリンゴにおける推定代謝経路

3. 土壌中運命に関する試験

1) 好氣的湛水土壌中運命試験

本農薬は、水田作物への適用がないため、12生産第8147号 別紙 第4 試験成績の提出についての別表 2 土壌中運命に関する試験成績 (1)好氣的湛水土壌中運命試験成績、に記載される「水田において使用されない」に該当するため、試験成績の提出を行わない。

2) イミノクタジンアルベシル酸塩の好氣的土壤代謝試験

(資料 No. 運命-9)
 試験機関：Battelle 記念研究所 (米国)
 【GLP 対応】
 報告書作成年：1993 年

供試標識化合物：1,1'-イミノジ¹⁴C(オクタメチレン)ジ¹⁴Cグアニジニウム=トリアルキルベンゼンスルホナト

標識位置：¹⁴C 標識
 比放射能：
 放射化学的純度：

試験方法：

250 mL 容ガラス製容器に乾土換算 50 g の米国オハイオ州ワイアンドット郡畑土壌を採取した。試験区として、土壌をオートクレーブ滅菌した滅菌区と非滅菌区の 2 区を設けた。乾土換算 10 ppm となるよう ¹⁴C- イミノクタジンアルベシル酸塩を添加後、除炭酸ガス、加湿、滅菌処理を順次行った空気を容器中に通気し、25°C 暗黒条件下で所定期間培養した。試験期間中土壌には適宜水分を供給し、75%圃場容水量になるよう維持した。検体添加直後、添加後 1、3、7、14 日及び 1、2、3、4、6、8、9、12 ヶ月目に試料を採取した。土壌については、添加後抽出、に転溶し、残渣に分け、それぞれの放射能を測定した。

は更に、TLC により代謝物の分析を行った。¹⁴C- イミノクタジンアルベシル酸塩の吸着部位を検討するため、添加直後、添加後 1 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の抽出残渣について土壌有機物分画法により各腐植画分を求め、それぞれの放射能を測定した。又、試験期間中に生成した炭酸ガス量を測定した。

使用畑土壌の性質：

採取地	米国オハイオ州 ワイアンドット郡
土性	砂壤土
砂(%)	62
シルト(%)	24
粘土(%)	14
pH	7.3
有機炭素含量(%)	0.8
CEC(meq/100g)	7.6
圃場容水量(%) (0.33 bar)	14.7

分類・分析は USDA (アメリカ農務省) 法等に準拠

結果：分析結果を以下に示す。

(1) 土壌試料の分析結果

経過日数	処理区	処理量に対する放射能 (%)			
		抽出画分	抽出残渣	CO ₂ **	合計
直後	非滅菌	98.8(71.4)*	6.7	—	105.5
	滅菌	89.5(69.3)	9.4	—	98.9
1日	非滅菌	84.0(70.1)	13.1	0.02	97.1
	滅菌	86.1(71.1)	11.8	<0.01	97.9
3日	非滅菌	78.3(66.2)	13.2	0.13	91.6
	滅菌	78.2(68.1)	13.4	<0.01	91.6
7日	非滅菌	80.6(65.3)	13.3	0.76	94.7
	滅菌	84.6(68.1)	12.7	<0.01	97.3
14日	非滅菌	77.8(65.3)	13.4	1.74	92.9
	滅菌	83.8(68.6)	13.5	<0.01	97.3
1ヵ月	非滅菌	77.2(64.5)	14.4	2.37	94.0
	滅菌	82.2(67.4)	13.7	<0.01	95.9
2ヵ月	非滅菌	77.6(67.9)	14.5	2.65	94.8
	滅菌	76.6(65.4)	15.7	<0.01	92.3
3ヵ月	非滅菌	77.8(66.5)	13.6	2.76	94.2
	滅菌	77.4(63.4)	15.6	<0.01	93.0
4ヵ月	非滅菌	76.7(64.7)	14.1	2.97	93.8
	滅菌	78.4(64.0)	15.4	<0.01	93.8
6ヵ月	非滅菌	75.6(69.2)	14.5	3.20	93.3
	滅菌	79.2(66.6)	15.5	<0.01	94.7
8ヵ月	非滅菌	77.5(67.6)	16.4	3.51	97.4
	滅菌	78.5(64.5)	15.6	<0.01	94.1
9ヵ月	非滅菌	77.6(65.6)	15.6	3.69	96.9
	滅菌	81.4(67.7)	16.5	<0.01	97.9
12ヵ月	非滅菌	75.2(72.7)	16.6	3.98	95.8
	滅菌	77.8(63.2)	16.3	<0.01	94.1

*:()内は のイミノクタジンアルベシル酸塩量 (対処理量%)

**：積算値

(2) 抽出残渣画分の吸着部位

経過期間	処理区	処理量に対する放射能 (%)		
直後	非滅菌	0.3	0.7	5.0
	滅菌	0.5	1.0	6.8
1ヵ月	非滅菌	0.5	2.9	10.1
	滅菌	0.6	1.8	11.0
6ヵ月	非滅菌	0.6	1.9	11.5
	滅菌	0.6	2.2	11.8
12ヵ月	非滅菌	0.2	0.7	15.2
	滅菌	0.2	0.9	14.5

まとめ：

抽出可能な放射能は非滅菌区では 75.2 ~ 98.8%、滅菌区では 76.6 ~ 89.5% であり、抽出残渣は非滅菌区では 6.7 ~ 16.6%、滅菌区では 9.4 ~ 16.5%であった。¹⁴C- 炭酸ガスの生成量は非滅菌区では経過期間とともに徐々に増加し、処理後 12 ヶ月では 3.98% に達した。一方、滅菌区では試験期間を通じて常に 0.01%以下であった。好氣的暗条件下の土壤においてはイミノクタジンアルベシル酸塩の分解は極めて遅く、の未変化体は処理後 12 ヶ月でも非滅菌区では 72.7%、滅菌区では 63.2% であり、分解生成物は認められなかった。しかし、滅菌区とは異なり非滅菌区では ¹⁴C- 炭酸ガスの生成が認められたことより、土壤中のイミノクタジンアルベシル酸塩は極めて緩やかではあるが微生物による分解を受け二酸化炭素にまで酸化されることが考えられる。一方、非滅菌区、滅菌区とも抽出残渣中の放射能が、時間の経過とともに の 部分に吸着される傾向も認められた。このことより、土壤に吸着したイミノクタジンアルベシル酸塩は、徐々に の 部分に取り込まれ、生物的に利用不可能な形態に変わるものと考えられる。

3) イミノクタジンアルベシル酸塩の嫌氣的土壤代謝試験

(資料 No. 運命-10)

試験機関：Battelle 記念研究所 (米国)

【GLP 対応】

報告書作成年：1993 年

供試標識化合物：1,1'-イミノジ(オクタメチレン)ジグアニジニウム=トリアルキルベンゼンスルホナト

標識位置：¹⁴C 標識
 比放射能：
 放射化学的純度：

試験方法：

250mL 容ガラス製容器に乾土換算 50g のテキサス州 Waller 水田土壌を採取し、125mL の脱イオン水を加えた。容器中に窒素を通気し 25°C 暗黒条件下で 30 日間順化培養した。順化培養 15 日目に最終濃度が 1% となるようにグルコースを添加した。順化培養終了後、乾土換算 10.6ppm となる様に ¹⁴C- イミノクタジンアルベシル酸塩を添加し、窒素を通気した 25±1°C の嫌氣的暗黒条件下で培養した。所定期間ごとに、炭酸ガス、土壌、湛水中の放射能を測定した。土壌については、塩酸グアニジン添加後

抽出、に転溶し、
 は更に、TLC により代謝物の分析を行った。

¹⁴C-イミノクタジンアルベシル酸塩の吸着部位を検討するため、添加直後、添加後 1 ヶ月、6 ヶ月の抽出残渣について土壌有機物分画法により各腐植画分を求め、それぞれの放射能を測定した。

使用水田土壌の性質：

採取地	米国テキサス州 Waller
土性	砂壤土
砂(%)	67.3
シルト(%)	26.0
粘土(%)	6.7
pH	6.8
有機炭素含量(%)	0.17
CEC(meq/100g)	5.3

分類・分析は USDA (アメリカ農務省) 法等に準拠

結果：分析結果を以下に示す。

(1) 土壌試料の分析結果

経過期間	処理量に対する放射能 (%)				
	抽出画分	湛水層	抽出残渣	CO ₂ **	合計
直後	93.5 (75.9)*	1.6	4.9		100.0
1日	88.9 (71.2)	6.1	3.4	<0.1	98.4
3日	86.7 (70.5)	4.0	3.0	<0.1	93.6
7日	85.5 (69.4)	3.7	3.9	<0.1	93.1
14日	90.6 (77.2)	3.7	4.0	<0.1	98.2
1ヵ月	89.7 (77.7)	2.8	4.9	<0.1	97.4
2ヵ月	87.4 (76.4)	3.7	6.7	<0.1	97.7
3ヵ月	91.0 (82.2)	2.3	4.9	<0.1	98.1
4ヵ月	89.8 (78.1)	2.8	4.6	<0.1	97.2
6ヵ月	88.1 (76.6)	4.0	5.9	<0.1	98.0

*:()内はクロロホルム層中のイミノクタジンアルベシル酸塩量(対処理量%)

**：積算値

(2) 抽出残渣画分の吸着部位

経過日数	処理量に対する放射能 (%)		
	1		
直後	1.1	1.6	2.0
1ヵ月	0.7	0.9	3.5
6ヵ月	0.7	0.6	4.2

まとめ：

抽出可能な放射能は 85.5～93.5% であり、抽出残渣は 3.0 ～6.7%であった。¹⁴C-炭酸ガスの生成量は 0.1%未満であった。嫌氣的暗条件下の湛水土壌におけるイミノクタジンアルベシル酸塩の分解は遅く、
の未変化体は処理後 6 ヶ月でも 76.6%を占め、分解生成物は認められなかった。
抽出残渣中の放射能は時間の経過とともに 部分に吸着する傾向が認められた。このことより、土壌に吸着したイミノクタジンアルベシル酸塩は、徐々に の 部分である 部分に取り込まれ、生物的に利用不可能な形態に変わるものと考えられる(申請者註)。

4. 土壌移行性に関する試験

1) イミノクタジンアルベシル酸塩の吸着・脱着試験

(資料 No. 運命-11)
 試験機関：Battelle 記念研究所 (米国)
 【GLP 対応】
 報告書作成年：1993 年

供試標識化合物：1,1'-イミノジ^o(オクタメチレン)ジ^gクアジ^oニウム=トリアルキルベンゼンスルホナート

標識位置：¹⁴C 標識
 比放射能：
 放射化学的純度：

試験土壌の性質：

項目	I	II	III	IV	V*
土壌群名	沖積鈳質 土壌	細粒 グライ土	褐色火山灰 土壌	砂丘未熟土	—
採取場所	日植防研究 所高知試験 農場内	石川県農業 試験場内	日植防研究 所(牛久) 試験場内	日植防研究 所宮崎試験 農場内	アメリカ合衆国 ハワイ州 ワイアット郡
土性	軽埴土	軽埴土	微砂質 埴壤土	砂土	砂壤土
砂 %	42.2	53.1	26.2	87.1	62
シルト %	31.9	19.6	50.9	5.7	24
粘土 %	25.9	27.3	22.9	7.2	14
有機炭素 含有率(% (測定法)	1.21 (ショールン・ ベルガー法)	1.02 (ショールン・ ベルガー法)	4.11 (ショールン・ ベルガー法)	1.56 (ショールン・ ベルガー法)	0.81 (ウォークレー・ ブラック法)
pH H ₂ O KCl	7.5 6.5	7.1 5.8	6.8 6.9	5.8 6.3	7.3 未測定
陽イオン 交換容量 (meq/100g)	11.3	20.3	21.4	7.0	7.6
リン酸 吸収係数	390	720	2000	660	未測定
粘土鈳物 の種類	クロライト、 イライト	モンモリロナイト、 カオリン鈳物	アロフェン、 バーキユライト	アロフェン、 ハロイイト	未測定

*:アメリカ産土壌の分類・分析は USDA (アメリカ農務省) 法等に準拠

試験方法：

OECD ガイドライン (106『吸着/脱着』) に準拠。但し実験操作は 25°C 下で行った。検体は _____ に溶かし、各試験溶液中の最終 _____ 濃度は _____ となるよう調製した。

_____ 本試験での吸着平衡化時間を 24 時間、脱着平衡化時間を 48 時間とした。

試験結果：

本試験での物質収支、K 及び K_{oc}' 値を以下に示す。

(1) 物質収支

試験土壌	添加量に対する各画分の放射能の割合 (%)				
	土壌	吸着 上澄液	脱着 上澄液	試験管 洗浄液	平均値±標準偏差
I	101.5	0.6	0.2	0.03	102.3 ± 3.2
II	91.6	0.2	0.2	0.07	92.0 ± 2.7
III	92.2	0.5	0.1	0.03	92.9 ± 4.0
IV	88.6	0.8	0.3	0.54	90.2 ± 3.7
V	100.7	0.7	0.3	0.11	101.9 ± 6.7

各供試土壌の値は 1 濃度当たり 3 連、合計 4 濃度の平均値を示す。

(2) 吸着係数 (K 及び K_{oc}')

試験土壌	1/n	K	r^2	oc %	K_{oc}'
I	1.03	801	0.9948	1.21	66,000
II	1.03	3107	0.9982	1.02	305,000
III	1.06	1074	0.9922	4.11	26,000
IV	1.12	996	0.9928	1.56	64,000
V	1.00	617	0.9990	0.81	76,000

まとめ：

実験に用いた日本産 4 土壌及びアメリカ産土壌に対するイミノクタジンアルベシル酸塩の吸着係数 (K_{oc}') はいずれも 26,000 以上の値を示し、土壌と強く結び付く水準 (5,000 以上) であった。日本産 4 土壌を用いて計算した土壌の有機炭素含有率と K_{oc}' との相関は低く、イミノクタジンアルベシル酸塩は土壌の有機炭素含有率とはあまり関係なくどの土壌に対しても強く吸着されることが推察される。また脱着試験では平衡状態で脱離された放射能は 0.3% 以下であった。以上のことよりイミノクタジンアルベシル酸塩は土壌中においては移動性が極めて小さいことが示唆される。

2) イミノクタジンアルベシル酸塩の後作物への影響試験

(資料 No. 運命-12)
 試験機関：Battelle 記念研究所 (米国)
 【GLP 対応】
 報告書作成年：1993 年

供試標識化合物：1,1'-イミノジ(オクタメチレン)ジグアニジニウム=トリアルキルベンゼンスルホナト

標識位置：¹⁴C 標識
 比放射能：
 放射化学的純度：

試験方法：

0.929 m²の温室内試験区に 84g/10a 相当の¹⁴C-イミノクタジンアルベシル酸塩を土壌表面に散布し、120 日間熟成した。熟成後、春小麦 (*Triticum aestivum*, var. *Wheaton*) 及び大豆 (*Glycine max*, var. *Hobbit-87*)を播種し、成熟中期(小麦：播種後 60 日、大豆：播種後 75 日)、成熟期(小麦：播種後 103 日、大豆：播種後 136 日)に試料を採取し、小麦については茎葉、籾殻、種子に分け、大豆については茎葉、鞘、子実に分け、それぞれの放射能を測定して、イミノクタジンアルベシル酸塩の植物体への移行性を検討した。

結果：

試験結果を以下に記載する。

1) 小麦の試験

	放射能量 (ppm)*			
	処理直後	処理後 120 日 (播種直前)	成熟中期 (播種後 60 日)	成熟期 (播種後 103 日)
土壌中(cm)				
0 - 7.62	1.281	1.467	0.291	0.174
7.62 - 15.24	0.227	0.118	0.0020	0.0069
15.24 - 22.86	0.041	0.007	0.0058	0.0167
茎葉	—	—	0.0026 (0.009)**	0.021 (0.121)**
籾殻	—	—	—	0.0068 (0.039)**
種子	—	—	—	0.0063 (0.036)**

*：検出された放射能量から比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値

**：() 内 Bioaccumulation Factor
 = 植物組織中の濃度(ppm)/土壌中の濃度 (0 - 7.62cm, ppm)

2) 大豆の試験

	放射能量 (ppm)*			
	処理直後	処理後 120 日 (播種直前)	成熟中期 (播種後 75 日)	成熟期 (播種後 136 日)
土壤中(cm)				
0- 7.62	0.865	0.391	0.035	0.453
7.62-15.24	0.186	0.001	0.009	0.004
15.24-22.86	0.021	0.016	0.016	0.010
茎葉	—	—	0.0058 (0.166)**	0.0038 (0.008)**
鞘	—	—	—	0.0022 (0.005)**
子実	—	—	—	0.0027 (0.006)**

* : 検出された放射能量から比放射能によりイミノクタジンアルベシル酸塩濃度に換算した値

** : () 内 Bioaccumulation Factor
 = 植物組織中の濃度(ppm)/土壤中の濃度 (0 - 7.62cm, ppm)

まとめ :

大豆で検出された放射能は各組織とも 0.01ppm 以下であった。一方小麦では成熟期の茎葉に 0.021ppm 認められたが、その他の組織中は 0.01ppm 以下であった。検出量の多かった成熟期の小麦茎葉について、
 で抽出を行ったところ、抽出された放射能は茎葉で検出された放射能の 48%程度であり、0.01ppm 以下であったので詳しい分析は行わなかった。また、その他の放射能は植物組織への結合残渣画分に存在した。イミノクタジンアルベシル酸塩の相対的な蓄積性を評価する Bioaccumulation Factor は小さかった。

以上の事から、土壤中に存在するイミノクタジンアルベシル酸塩が植物に吸収され、移行する量は極めて微量であり、後作物への影響はないものと判断される。

5. 水中運命に関する試験

1) イミノクタジンアルベシル酸塩の加水分解性試験

(資料 No. 運命-13)

試験機関：Battelle 記念研究所 (米国)

【GLP 対応】

報告書作成年：1993 年

供試標識化合物：1,1'-イミノジ²(オクタメチレン)ジ²ク²ア²ニジ²ニウム=トリアルキルベンゼン²スルホナト

標識位置：¹⁴C 標識

比放射能：

放射化学的純度：

試験方法：

OECD ガイドライン (111 『pH の関数としての加水分解』) に準拠。

pH4、7および9の緩衝溶液の調製

pH 4: で調製

pH 7: で pH 7 に調製

pH 9: で pH 9 に調製

各緩衝液は、50°Cで pH を調製し、ろ過滅菌後、使用時まで 50°Cで保存した。

結果：

放射能の物質収支は、全採取時点を通し全ての試料で 94.9%から 112.6%IAR(初期処理放射能に対する割合)の範囲であった。

各 pH における 7 日目のイミノクタジンアルベシル酸塩の回収率は、94.5%(pH 4.0)、95.0%(pH 7.0)、90.0%(pH 9.0)および 96.7%(メタノール)であり、緩衝液の溶液中で安定であった。

以上の結果より、本化合物の半減期は算出できなかった。よって、25°C、30 日間の運命試験は、実施しなかった。

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
 <水中運命>

分析試料中の放射能量及びイミノクタジンアルベシル酸塩量を以下に記載する。

	処理量に対する放射能 (%)			溶液中イミノクタジンアルベシル 酸塩含量(%)
	溶液中	洗液中	合計	
0日	103.6	9.0	112.6	97.8
7日	96.6	14.3	110.9	96.7 (98.9)*
pH4 緩衝液				
0日	94.2	3.0	97.2	96.7
7日	81.5	17.0	98.5	94.5 (97.7)
pH7 緩衝液				
0日	98.0	3.9	101.9	97.6
7日	97.7	2.6	100.3	95.0 (97.3)
pH9 緩衝液				
0日	72.3	22.6	94.9	93.9
7日	76.3	22.6	98.9	90.0 (95.8)

* : ()内は溶液中の初期放射能に対する割合(申請者註)

2) イミノクタジンアルベシル酸塩の水中光分解試験

(資料 No. 運命-14)

試験機関：Battelle 記念研究所 (米国)

【GLP 対応】

報告書作成年：1993 年

供試標識化合物：1,1'-イミノジ²(オクタチレン)ジ²ゲアジニウム=トリアルキルベンゼンスルホナト

標識位置：¹⁴C 標識

比放射能：

放射化学的純度：

供試水：

供試水	pH 7 緩衝液 (増感剤入り)	pH 7 緩衝液 (増感剤無)	自然水 (湖水)	脱イオン蒸留水
採取場所/調製法	を で pH 7 に調整 し、光増感剤として を添加	を で pH 7 に調整	米国、オハイオ州コ ロンバス郊外 Battelle West Jefferson 施設	
採取年月日	—	—	1992 年 6 月 24 日	
pH	7.0	7.0	7.0	6.5
滅菌の有無	有、試験の前に除菌 フィルターにより ろ過滅菌した。	有、除菌フィルタ ーによりろ過滅菌 した。	有、除菌フィルタ ーによりろ過滅菌し た。	有、除菌フィルタ ーによりろ過滅 菌した。

試験概要

供試水	pH 7 緩衝液 (増感剤入)	pH 7 緩衝液 (増感剤無)	自然水 (湖水)	脱イオン蒸留水
光源	キセノンランプ SUNTEST CPS (Heraeus 社製)			
照度 (W/m ²) 290 - 800 nm	613	599	613	599
容器	シラン処理石英ガラス容器			
溶解補助剤	最終濃度			
試験温度 (照射区)	29.3±7.1*	25.0±0.5	29.3±7.1*	24.0±0.4
(暗対照区)	24.9±0.2			24.7±0.3

*: 一台の光分解装置への冷却水が照射後、70 時間目から 168 時間目まで停止した。その結果、自然水および緩衝液増感剤入の試験溶液の温度が、35~40℃となった。水及び増感剤無緩衝液は、別装置で照射していたため、影響は無かった。

試験方法：

滅菌 pH 7 緩衝液、滅菌 pH 7 緩衝液、自然水(湖水)、脱イオン蒸留水の計 4 種の供試液に 3 mg/L となるように ¹⁴C-イミノクタジンアルベシル酸塩を石英ガラス容器に 200 mL ずつ加えた。供試液ごとに人工照射区（キセノンランプ）と遮光区を設けた。各試料を 25℃ の条件に置き、イミノクタジンアルベシル酸塩の残存量及び放射能の化合物組成を経時的に TLC で分析した。イミノクタジンアルベシル酸塩の残存量から、各供試水における半減期を求め、日本での太陽光による半減期を算出した(申請者計算)。各供試水の微生物分析を、0 時間の試料採取時および試験終了時に行った。

結果：

各試験溶液に対する放射能分布を以下に示す。照射区の自然水において、回収率が 110% を上回った。これは、化合物の容器表面への吸着が平衡に達していなかったため、0 時間の放射エネルギーが低く評価されたためと考えられた。また、脱イオン蒸留水の回収率が低かったのは、336 時間目の溶液において、容器へと吸着された放射能が、洗浄操作によっても、十分回収されなかったと考えられた。暗対照区の放射能回収率は 92.5% から 101.4% と良好であった。

これら供試水において、容器へと吸着された放射能の割合は、試料の種類、照射の有無などの関連性は不明であった。

<照射区>

処理量に対する放射能の回収率 (%)

	試験液	捕集液	洗浄液	洗浄液	計
自然水	106.5	0.01	3.3	1.3	111.1
pH 7 緩衝液 増感剤入	101.3	0.07	3.2	1.6	106.2
pH 7 緩衝液 増感剤無	101.7	0.03	2.7	1.4	105.8
脱イオン蒸留水	71.9	0.07	9.0	3.4	84.4

<暗対照区>

処理量に対する放射能の回収率 (%)

	試験液	捕集液	洗浄液	洗浄液	計
自然水	85.7	ND	12.4	2.3	100.4
pH 7 緩衝液 増感剤入	90.5	ND	8.2	2.6	101.4
pH 7 緩衝液 増感剤無	89.8	ND	2.1	0.6	92.5
脱イオン蒸留水	95.0	ND	3.3	0.6	98.9

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

<水中運命>

各供試水における残留物を溶液に残存する放射能についてのみ TLC で分析した。各洗浄液中に残留する放射エネルギーが少なかった為、分析が出来なかった。各 TLC 分析において、各チャンネルを PD-1(溶媒先端)から PD-10 (溶媒基線)の 10 分画に分けた。親化合物のイミノクタジンアルベシル酸塩は常に PD-7 に割り当てた。各分画の放射エネルギーを各チャンネルに対する百分率で表示した。各供試水における放射能分布の経時変化を以下に示す。

<自然水における残留物の経時変化>

(各チャンネルに対する百分率)

	経過時間	残留物	
		PD-7*2	
照射区	0	94.2	
	4	88.2	
	12	80.0	
	24	70.8	
	36	63.3	
	48	48.5	
	70	32.9	
	168	6.8	
暗対照区	0	95.8	
	4	93.5	
	12	95.1	
	24	93.0	
	36	93.4	
	48	87.3	
	70	93.8	
	168	91.5	

<pH 7 緩衝液(増感剤入)における残留物の経時変化>

(各チャンネルに対する百分率)

供試水	経過時間	残留物	
		PD-7*2	
照射区	0	97.8	
	4	96.1	
	12	94.9	
	24	89.8	
	36	89.3	
	48	81.5	
	70	69.0	
	168	3.8	
暗対照区	0	95.6	
	4	97.2	
	12	95.7	
	24	95.3	
	36	97.1	
	48	94.2	
	70	95.7	
	168	96.9	

*1: 溶媒先端分画

*2: イミノクタジンアルベシル酸塩分画

*3: 基線部分分画

*4: 測定限界以下

<pH 7 緩衝液(増感剤無)における残留物の経時変化>

(各チャンネルに対する百分率)

	経過時間	残留物	
		PD-7 ^{*2}	
光照射区	0	95.3	
	12	92.4	
	24	85.1	
	48	68.4	
	70	54.8	
	168	13.1	
暗対照区	0	96.7	
	12	97.8	
	24	97.4	
	48	96.6	
	70	95.9	
	168	96.1	

<脱イオン蒸留水における残留物の経時変化>

(各チャンネルに対する百分率)

	経過時間	残留物	
		PD-7 ^{*2}	
光照射区	0	93.7	
	12	92.2	
	24	86.9	
	48	78.9	
	70	78.4	
	168	53.7	
	216	43.8	
	336	46.5	
暗対照区	0	92.6	
	12	96.1	
	24	94.3	
	48	94.4	
	70	91.1	
	168	95.5	
	216	90.2	
	336	95.5	

*1：溶媒先端分画

*2：イミノクタジナルベシル酸塩分画

*3：基線部分分画

*4：測定限界以下

揮発性成分の放射能は全ての試料において 0.1%以下と僅かであった。自然水において、5種類の主要分解物が認められ、168 時間目にそれぞれ、緩衝液(増感剤入り)では 70 時間目にであった。緩衝液(増感剤無)では主要分解物が認められ、168 時間目にの最大値に達した。脱イオン蒸留水では主要分解物が認められ、168 時間目にの最大値に達した。いずれの暗対照区試料においても被験物質の分解が認められなかった。そのため、半減期の算出は行っていない。また、分解物の同定は、別試験で実施した。

各供試水中のイミノクタジンアルベシル酸塩の半減期を以下に示す。

	光照射区			暗対照区
	人工光 DT _{50Lab} (日)	照度 W/m ²	太陽光換算 DT _{50SUN} (日)	DT _{50Lab} (日)
自然水	1.83 [#]	613	11.35	分解せず
pH 7 緩衝液 (増感剤入)	6.19 [#]	613	38.40	分解せず
pH 7 緩衝液 (増感剤無)	2.38	599	14.39	分解せず
脱イオン蒸留水	8.24	599	49.90	分解せず

: 光照射区の 168 時間のデータは半減期の計算に用いず (照射中 25°C 以上に温度が上昇した為)

まとめ :

人工光照射における半減期は最大でも約 8 日程度であり、イミノクタジンアルベシル酸塩は水中で容易に光分解を受けると判断される。特に自然水である湖水における半減期は人工光 1.83 日、太陽光換算値 11.35 日であり、環境中での分解は速く、水環境への影響は小さいことが示唆される。暗対照区では分解は認められなかった。主な分解物は、滅菌 pH 7 緩衝液、滅菌 pH 7 緩衝液+アセトン、脱イオン蒸留水でそれぞれ 1 種、自然水で 5 種認められた。分解物の同定に関しては別の試験で実施した。

太陽光下におけるイミノクタジンアルベシル酸塩の半減期 (DT_{50SUN}) の計算例を以下に示す。

太陽光下 (北緯 35 度 (東京)、春 (4 月~6 月)) で推定される半減期 (DT_{50SUN}) を(1)式に従って求めた。北緯 35 度 (東京)、春 (4 月~6 月) における全天日射量の 1 日積算平均値が 14.6 MJ/m²/day (平成 10 年版理科年表、1974 年~1990 年の累年平均値)、太陽光の全波長の放射照度に対する 290~800 nm の放射照度の割合が 58.512% (日本工業規格 二次基準結晶系太陽電池セル規定の基準太陽光の分光放射照度分布 (JIS C 8911-1998))、及び本試験における光強度が 613 W/m²であることから、太陽光下における自然水中のイミノクタジンアルベシル酸塩の半減期を(2)式を用いて計算し、11.35 日となった。

$$DT_{50SUN} = \frac{I_{290-800} \times DT_{50Lab} \times 24(\text{hrs}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{I_0 \times \text{太陽光の全波長の放射照度に対する} 290 \sim 800 \text{ nm の放射照度の割合}} \quad (1) \text{式}$$

DT_{50SUN} : 太陽光下での推定水中半減期
 I₂₉₀₋₈₀₀ : キセノンランプの光強度、613 または 599 W/m²
 DT_{50Lab} : 試験水中におけるイミノクタジンアルベシル酸塩の半減期
 I₀ : 全天日射量の 1 日積算平均値、14.6 MJ/m²/day

計算例

$$DT_{50SUN} = (613 \times 1.83 \times 24 \times 3600 \times 10^{-6}) / (14.6 \times 58.512 / 100) = 11.35 \text{ (day)} \quad (2) \text{式}$$

3) イミノクタジンアルベシル酸塩の水中光分解生成物の同定

(資料 No. 運命-15)

試験機関：Battelle 記念研究所 (米国)

【GLP 対応】

報告書作成年：1995 年

供試標識化合物：1,1'-イミノジ(オクタチレン)ジグアニジニウム=トリアルキルベンゼンスルホナト

標識位置：¹⁴C 標識

比放射能：

放射化学的純度：

供試水：自然水(湖水)

採取地：米国、オハイオ州コロンバス郊外、Battelle West Jefferson 施設

採取日：1994 年 4 月 12 日

pH：7.87 (滅菌ろ過後)

試験方法：

自然水(湖水)をろ過により滅菌し、約 150 mL の滅菌、シラン処理した石英容器 3 つにそれぞれ入れた。¹⁴C-イミノクタジンアルベシル酸のメタノール溶液をそれぞれ添加し、各容器の中の最終濃度は、9.32、8.96 および 10.04 ppm であった。

容器を、揮散性放射能捕集液に接続し、人工光(キセノン灯)下に設置して、7 日間連続照射を行った。照射した試料の HPLC 分析の結果、少なくとも 5 つの生成物の存在が明らかにされた。その結果、22 分のピークを放射能 10% 超える主な光分解生成物とした。

照射試料を減圧下で濃縮し HPLC を用い 0.5 分間隔で分画分取した。主な光分解生成物(22 分ピーク)として画分 43 から 47 を集めて減圧下で濃縮し、22 分ピークとした。LC/MS/MS で被験物質および、22 分ピークの濃縮液を分析して、フラグメントパターンを比較した。未知代謝物は更に LC/MS/MS で分析し構造の推定を行った。

結果：

7 日間照射した試料の HPLC 分析の結果、少なくとも 5 つの生成物の存在が明らかにされた。注入した放射エネルギーの約 28% がデッドボリュームに検出された。22 分付近のピークには、注入放射エネルギーの が検出された。 に注入放射エネルギーの、それぞれ が検出された。被験物質の ¹⁴C-イミノクタジンアルベシル酸塩は、約 34 分に溶出され、注入放射エネルギーの約 20% が検出された。22 分のピークを放射能 10% 超える主な光分解生成物とし、HPLC による分取を行い、本ピークを単離した。

光分解生成物(22 分ピーク)の濃縮液を LC/MS で分析した結果、 を得た。さらに をプレカーサーイオンとして MS/MS を行い のフラグメントイオンを得た。これらの結果から に一致する構造上の情報が得られた。

6. 生物濃縮性に関する試験

魚類濃縮性試験

本試験は、イミノクタジンアルベシル酸塩の水-オクタノール分配係数 (LogPow) が、3.5 以下(LogPow = 1.14)であるため、当該試験成績の提出を行わない。

代謝分解のまとめ

イミノクタジンアルベシル酸塩の哺乳動物、植物、土壌、水、光における挙動について要約する。動植物および環境中での推定代謝経路および代謝物の生成率概要を添付する。

1. 動物

ラットを用いた代謝試験（資料 No. 運命-1~2）を実施した。再試験として実施した ^{14}C -標識イミノクタジンアルベシル酸塩（[^{14}C] イミノクタジンアルベシル酸塩：ラベルと略す）を用いた試験（運命-2）では、低投与量（7.5 mg/kg）および高投与量（75 mg/kg）の経口投与により、血液中濃度、尿糞への排泄、組織分布、胆汁排泄について検討し、更に排泄物および臓器の代謝物を分析した。血中濃度試験においては低投与量による静脈内投与試験も実施した。また、低投与量での反復経口投与を実施し血中濃度および組織分布について調べた。

（吸収）単回経口投与後の血漿の最高濃度到達時間（ T_{\max} ）は、低投与量で1~6時間、高用量で3~6時間とほぼ同じだった。雌雄間での消失半減期にも顕著な相違は認められなかった。血漿中の放射能濃度は低く、吸収が少ないことが示された。静脈内低投与量は組織への放射能の早い分布を示し、血漿および全血濃度は1時間以内に90%まで減衰した。また、静脈内低投与における血漿のAUCtは雌雄でそれぞれ18および19 $\mu\text{g equiv. h/mL}$ だった。

（分布）組織分布は、低投与量、高投与量および低投与量（反復）の経口投与により調査した。放射能の最高濃度は胃消化管で検出された。胃消化管以外では全ての投与群で放射能の最高濃度は腎臓および甲状腺に認められた。低い血漿濃度を反映して、組織/血漿の高比率は全ての採取時期で認められた。組織濃度には本質的な性差は認められなかった。用量相関性が低投与量と高投与量の間で示された。

（代謝）投与量の70%以上を示す単一の主成分が糞中に認められた。これはHPLC分析により親化合物と一致した。主要な極性画分が低投与量の尿中に検出された。この極性画分はTLC分析で2個の主要な成分に分離し、そのうちの1個は ^{14}C -イミノクタジンアルベシル酸塩の標準品と一致した。腎臓では、3個の主要な成分が検出され、そのうち1つは親化合物と一致した。

（排泄）低投与量の単回経口投与では、約5%が尿中に排泄された。呼気中には検出できる放射能はなく（投与量の0.4%未満）、168時間後の屍体には投与量の約1%が保持され、組織内は投与量の2%以下だった。投与された放射能の大部分は糞中に排泄（87-88%）され、これは主に0-48時間に認められた。

単回高用量投与後、尿への排泄は約6%だった。168時間後の屍体には1%が保持され、組織内は約1%だった。投与された放射能の大部分は糞中に排泄（86-87%）され、これは主に0-48時間に認められた。また、胆汁排泄試験における0-48時間の胆汁排泄の少なさは（低投与量：0.3-0.4%、高投与量：0.1-0.2%）、大部分が未吸収であることを示していた。物質収支はいずれの投与群においても良好だった。

2. 植物

りんごにおけるイミノクタジンアルベシル酸塩の代謝試験を4試験実施した。

収穫期前の1回散布（224 g/10 a）または4回散布（合計268.6 g/10 a）で実施した試験は、以下のように総括される。

（吸収、移行、分布）一回散布において収穫期に採取した残留放射能を測定すると、大部分が噴霧した表面に残存していた（親換算で葉には137 mg/kg、果皮には4.1 mg/kg、果肉には0.035 mg/kg）。りんごの木の噴霧していない部位から採取した試料の場合、残留量は無視できる量（ ≤ 0.01 mg/kg）であったことから ^{14}C -イミノクタジンアルベシル酸塩あるいはその代謝物はりんごの木の内部を浸透移行しないと考えられる。果実表面には ^{14}C -イミノクタジンアルベシル酸塩のままほとんどが残留するが、一部は質的変化を受けた。果実内部への浸透移行はほとんどなく、極めてわずかに移行した ^{14}C の主体はイミノクタジンアルベシル酸塩であった。

一方4回散布の場合では収穫期における残留放射能は親換算で葉には120 mg/kg、果皮には1.69 mg/kg、果肉には0.40 mg/kgであった。

（代謝物同定）果皮中の代謝物を同定するために、この同じ代謝物を有する葉の抽出液を用い

た。LC-MSの結果から、イミノクタジンアルベシル酸塩が受ける唯一の質的变化は
代謝経路の存在が推定され、イミノクタジンアルベシル酸塩が受ける唯一の質的变化は
と考えられる。

今回新たに実施した、収穫前に2回散布(計8400 g a.i./ha)し、最終散布の1、7、15日後に果
実を、1及び15日後に葉をそれぞれ収穫して分析した試験は、以下のように総括される。
果実中 TRR の81~85%、葉中 TRR の71~72%は表面洗浄液に回収され、残りの大部分も抽出
された。果実と葉の表面洗浄液と抽出液のいずれにおいても主たる残留物は未変化体であった。
同試験では、HPLC及びLC/TOF-MSによって、果実及び葉の表面洗浄液及び抽出液中の主代謝
物として、
定された。同代謝物は、
のと示唆された。イミノクタジンアルベシル酸塩は、リンゴで主代謝物
でも全時点で、果実と葉のいずれにお
いても<10%TRRであった。

以上のように、リンゴで実施されたすべての代謝試験で、果実及び葉における主要な残留物は
未変化体であり、TRRの10%を超える代謝物は認められなかった。

トマトにおけるイミノクタジンアルベシル酸塩の代謝試験において、収穫期前の3回散布(30
g/10 a)が実施され、以下のように総括される。

各投与後の果実中の放射能の平均濃度は0.83 mg/kg(1回目)、1.06 mg/kg(2回目)、1.71 mg/kg
(3回目)の値であった。収穫時に果実中の総残留放射能は1.56 mg/kgであった。葉中の総残
留放射能は平均13.7 mg/kg(1回目)、48.0 mg/kg(2回目)、37.4 mg/kg(3回目)の値であった。
収穫時に葉中の総残留放射能は80.5 mg/kgであった。収穫時に、イミノクタジンアルベシル酸
塩は果実中(60~62%、0.51~1.03 mg/kg)および葉中(78%~90%、12~65 mg/kg)の主要な放射
性成分であった。主要な果実代謝産物の
を占め、収穫時には果実放射能の
であることを示唆している。

コムギにおけるイミノクタジンアルベシル酸塩の代謝試験において、収穫期前の3回散布(100
g/10 a)が実施され、以下のように総括される。各処理後の麦わら中の放射能の平均濃度は、30
mg/kg(1回目)、70 mg/kg(2回目)、95 mg/kg(3回目)の値であった。

各処理後のもみ殻では総残留放射能は15 mg/kg(1回目)、19 mg/kg(2回目)、33 mg/kg(3回
目)であった。3回処理後の中間サンプリング時には放射能の平均濃度は麦わらで74 mg/kg、
もみ殻で63 mg/kg、種子で0.69 mg/kgで、収穫時には放射能の平均濃度は麦わらで50 mg/kg、
もみ殻で18 mg/kg、種子で0.89 mg/kgであった。

収穫時の主要放射性成分は、麦わらともみ殻ではイミノクタジンアルベシル酸塩であった(麦
わら:28 mg/kg、56%TRR、もみ殻:12 mg/kg、67%TRR)。種子ではイミノクタジンアルベシル
酸塩(0.20 mg/kg、種子放射能の22%)および
の2種の

主要な放射性成分が検出された。収穫時の麦わら残渣を
成分は主にイミノクタジンアルベシル酸塩に対応した。
と示唆されている。

3. 土壌

イミノクタジンアルベシル酸塩の土壌における動態は以下の様に総括される。イミノクタジン
アルベシル酸塩は土壌に施用されると土壌条件を問わず、すみやかに土壌に吸着され、未変化
体のまま残留するが、一部は
の吸着が進み不動態化する。また、一部は徐々に代謝、
分解されCO₂になって消失すると推定される。また、大豆、小麦を用いた、後作物への影響試
験で影響がみられず、土壌残留に対する安全性は確保出来ると判断される。

土壌吸・脱着試験の結果より、土壌に強く吸着されたイミノクタジンアルベシル酸塩は降雨等
による溶脱を受け難く、また、光分解試験より、湖水中での光分解速度は速く、何等かの原因
で河川等に流入しても速やかに消失すると考えられる。これらの事から、イミノクタジンアル
ベシル酸塩が水系に対して汚染源として作用する可能性は極めて低いと予測される。

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

<代謝分解のまとめ>

4. 水

イミノクタジンアルベシル酸塩は、水中において、加水分解に対しては安定であるものの光分解により、速やかに代謝・分解される。よって何等かの原因で河川等に流入しても速やかに消失すると考えられる。これらの事から、イミノクタジンアルベシル酸塩が水系に対して汚染源として作用する可能性は極めて低いと予測される。

イミノクタジンアルベシル酸塩の動植物体、土壌および水中における推定代謝経路を次ページに示す。

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
<代謝分解のまとめ>

イミノクタジンアルベシル酸塩の動植物体、土壌および水中における推定代謝経路図

代謝分解の概要

動植物における代謝分解生成物の分布(投与量に対する割合(%))もしくは%TRR)

代謝分解物			A (親化合物)				未同定	CO ₂	残渣	投与/処理 量に対する 割合(%)	
動物 ¹⁾	ラット雄	糞 1日後	73.8								
		尿 1日後	0.07								
		呼気 7日後	0.0								
	臓器 腎臓	1日後	0.22								
		7日後	0.09								
植物 ²⁾	りんご	果実	21日後	42.8							
		葉	21日後	30.2							
	りんご	果実	1日後	89.5							
			7日後	78.7							
			15日後	86.2							
	葉	1日後	76.2								
		15日後	78.9								
	トマト	果実	収穫期	59.9							
		葉	収穫期	80.6							
	コムギ	種子	収穫期	22.4							
もみ殻		収穫期	66.6								
麦わら		収穫期	55.6								

1): 投与量/処理量に対する割合

2): 全残留放射能に対する割合

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
 <代謝分解のまとめ>

土壌における代謝分解生成物の分布(処理量に対する割合(%))

代謝分解物		A (親化合物)				CO ₂	残渣	処理量に 対する割合 (%)
土 壤 ¹⁾	好 気 的 条 件	オ ハ イ オ 州 畑 土 壌 (非 滅 菌)	直後	71.4				
			1日後	70.1				
			3日後	66.2				
			7日後	65.3				
			14日後	65.3				
			1ヶ月	64.5				
			2ヶ月	67.9				
			3ヶ月	66.5				
			4ヶ月	64.7				
			6ヶ月	69.2				
			8ヶ月	67.6				
			9ヶ月	65.6				
	12ヶ月	72.7						
	嫌 気 的 条 件	オ ハ イ オ 州 畑 土 壌 (滅 菌)	直後	69.3				
			1日後	71.1				
			3日後	68.1				
			7日後	68.1				
			14日後	68.6				
			1ヶ月	67.4				
			2ヶ月	65.4				
			3ヶ月	63.4				
			4ヶ月	64.0				
			6ヶ月	66.6				
			8ヶ月	64.5				
9ヶ月			67.7					
12ヶ月	63.2							
	テ キ サ ス 州 水 田 土 壌	直後	75.9					
		1日	71.2					
		3日	70.5					
		7日	69.4					
		14日	77.2					
		1ヵ月	77.7					
		2ヵ月	76.4					
		3ヵ月	82.2					
		4ヵ月	78.1					
6ヵ月	76.6							

1): 投与量/処理量に対する割合

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
 <代謝分解のまとめ>

水中における代謝分解生成物の分布(初期放射能/残留放射能に対する割合(%))

代謝分解物			A (親化合物)				CO ₂	残渣	処理量/残留放射能に対する割合 (%)
水中	加水分解 ³⁾	pH 4 7日後	97.7						
		pH 7 7日後	97.3						
		pH 9 7日後	95.8						
	光 ⁴⁾	pH 7 7日後	13.1						
		湖水 7日後	6.8						

3): 溶液中の初期放射能に対する割合

4): 溶液中の残留放射能に対する割合

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

[附]

イミノクタジンアルベシル酸塩の開発年表