

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																														
F3 [#]	動物代謝	ラット	<p><u>予備試験</u></p> <p>50mg/kg単回投与 投与24時間後に屠殺。 24時間後までの尿、糞及び呼気を採取。</p> <p><u>放射能収支・分布試験</u></p> <p>50mg/kg単回投与 900mg/kg単回投与 50mg/kg反復投与^{a)}</p> <p>投与168時間後に屠殺。 168時間後までの尿及び糞を採取。屠殺時に臓器及び組織^{b)}を採取。</p> <p><u>薬物動態試験</u></p> <p>50mg/kg単回投与 900mg/kg単回投与</p> <p>投与168時間後に屠殺。 168時間後までの血液を採取。</p>	<p><血液中動態 (薬物動態試験)></p> <p>血液における最高濃度到達時間(t_{max})、最高濃度(C_{max})、消失半減期($t_{1/2}$)及び濃度-時間曲線下面積(AUC)を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与(mg/kg体重)</th> <th colspan="2">50/単回</th> <th colspan="2">900/単回</th> </tr> <tr> <th>性</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t_{max}(時間)</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>C_{max}($\mu\text{g/g}$)</td> <td>28.2</td> <td>24.1</td> <td>81.7</td> <td>71.6</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$(時間)</td> <td>8.90</td> <td>6.90</td> <td>19.8</td> <td>12.5</td> </tr> <tr> <td>AUC($\mu\text{g/g}\times$時間)</td> <td>471</td> <td>306</td> <td>2870</td> <td>1520</td> </tr> </tbody> </table> <p><臓器・組織への分布(放射能収支・分布試験)></p> <p>168時間後の放射能濃度はほとんどの投与群において大腸(内容物を含む)または盲腸(内容物を含む)で最も高かった。その他には肝臓に比較的高い濃度が認められた。</p>	投与(mg/kg体重)	50/単回		900/単回		性	雄	雌	雄	雌	t_{max} (時間)	4	2	6	6	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	28.2	24.1	81.7	71.6	$t_{1/2}$ (時間)	8.90	6.90	19.8	12.5	AUC($\mu\text{g/g}\times$ 時間)	471	306	2870	1520		代 -21
投与(mg/kg体重)	50/単回		900/単回																																	
性	雄	雌	雄	雌																																
t_{max} (時間)	4	2	6	6																																
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	28.2	24.1	81.7	71.6																																
$t_{1/2}$ (時間)	8.90	6.90	19.8	12.5																																
AUC($\mu\text{g/g}\times$ 時間)	471	306	2870	1520																																
			<p>^{a)} 14日間連続して非標識化合物を1日1回経口投与した後、標識化合物を1回経口投与。</p> <p>^{b)} 肝臓、胃、小腸、大腸、盲腸、膵臓、脾臓、腎臓、精巣、子宮、肺、心臓、胸腺、唾液腺、脳、骨格筋、カーカス、皮膚、腹部脂肪、大腿骨、眼、副腎、甲状腺、リンパ節、卵巣、血液、血漿。</p>																																	

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																				
F3# 続き				<p><排泄(予備試験)(放射能収支・分布試験)> 試験終了時(24または168時間後)の排泄及び体内残留量(投与量に対する%)を下表に示す。いずれの投与群においても、尿及び糞中に排泄された放射能の多くが48時間後までに排泄された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与(mg/kg体重)</th> <th colspan="2">50/単回(予備試験)</th> <th colspan="2">50/単回</th> </tr> <tr> <th>雄^{o)}</th> <th>雌^{o)}</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>¹⁴CO₂</td> <td>0.2</td> <td>0.1</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>44.2</td> <td>41.7</td> <td>67.4</td> <td>52.6</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>41.0</td> <td>43.7</td> <td>25.0</td> <td>38.8</td> </tr> <tr> <td>ケージ洗浄液</td> <td>1.8</td> <td>2.9</td> <td>1.1</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>動物体内</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>^{o)}24時間後。—：採取せず。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与(mg/kg体重)</th> <th colspan="2">900/単回</th> <th colspan="2">50/反復</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>¹⁴CO₂</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>43.0</td> <td>46.1</td> <td>74.7</td> <td>65.1</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>55.6</td> <td>51.6</td> <td>20.4</td> <td>28.0</td> </tr> <tr> <td>ケージ洗浄液</td> <td>0.4</td> <td>0.8</td> <td>1.1</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>動物体内</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.4</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>—：採取せず。</p>	投与(mg/kg体重)	50/単回(予備試験)		50/単回		雄 ^{o)}	雌 ^{o)}	雄	雌	¹⁴ CO ₂	0.2	0.1	—	—	尿	44.2	41.7	67.4	52.6	糞	41.0	43.7	25.0	38.8	ケージ洗浄液	1.8	2.9	1.1	0.9	動物体内	—	—	0.2	0.2	投与(mg/kg体重)	900/単回		50/反復		雄	雌	雄	雌	¹⁴ CO ₂	—	—	—	—	尿	43.0	46.1	74.7	65.1	糞	55.6	51.6	20.4	28.0	ケージ洗浄液	0.4	0.8	1.1	0.6	動物体内	0.1	0.1	0.4	0.3		
投与(mg/kg体重)	50/単回(予備試験)		50/単回																																																																							
	雄 ^{o)}	雌 ^{o)}	雄	雌																																																																						
¹⁴ CO ₂	0.2	0.1	—	—																																																																						
尿	44.2	41.7	67.4	52.6																																																																						
糞	41.0	43.7	25.0	38.8																																																																						
ケージ洗浄液	1.8	2.9	1.1	0.9																																																																						
動物体内	—	—	0.2	0.2																																																																						
投与(mg/kg体重)	900/単回		50/反復																																																																							
	雄	雌	雄	雌																																																																						
¹⁴ CO ₂	—	—	—	—																																																																						
尿	43.0	46.1	74.7	65.1																																																																						
糞	55.6	51.6	20.4	28.0																																																																						
ケージ洗浄液	0.4	0.8	1.1	0.6																																																																						
動物体内	0.1	0.1	0.4	0.3																																																																						
F4# GLP	動物代謝 標識体	ラット	50mg/kg単回投与 投与168時間後に屠殺。 168時間後までの尿及び糞を採取。屠殺時にカーカスを採取。	<p><排泄> 168時間後の排泄及び体内残留量(投与量に対する%)を下表に示す。尿及び糞中に排泄された放射能の多くが48時間後までに排泄された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>36.74</td> <td>27.49</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>56.06</td> <td>50.36</td> </tr> <tr> <td>ケージ洗浄液/残留物</td> <td>4.999</td> <td>9.946</td> </tr> <tr> <td>動物体内</td> <td>n.d</td> <td>n.d</td> </tr> </tbody> </table>		雄	雌	尿	36.74	27.49	糞	56.06	50.36	ケージ洗浄液/残留物	4.999	9.946	動物体内	n.d	n.d		代 -33																																																					
	雄	雌																																																																								
尿	36.74	27.49																																																																								
糞	56.06	50.36																																																																								
ケージ洗浄液/残留物	4.999	9.946																																																																								
動物体内	n.d	n.d																																																																								

資料 No.	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
F5# 非 GLP	植物代謝 標識体	いちご 小麦	<p><いちご> 処理方法： 散布または土壌処理 散布；1または2kga.i. /ha相当で1回 土壌処理；4または10 kga.i./ha相当で定植 前に1回</p> <p>採取試料： 茎葉、根、花及び果実</p> <p>採取時期： 1kga.i./ha散布； 処理0,7,14,32日後 2kga.i./ha散布； 処理7,14,21,28,55日 後 4kga.i./ha土壌処理； 処理35,61,93,125日 後 10kga.i./ha土壌処理； 処理7,12,16,19,26, 34,36日後</p> <p><小麦> 処理方法： 散布または土壌処理 散布；1kga.i./ha相当 で1回 土壌処理；1または 10kga.i./ha相当で播 種前に1回</p> <p>採取試料： 茎葉、根、穂及び穀粒</p> <p>採取時期： 1kga.i./ha散布； 処理0,7,15,33,70,96 日後 1kga.i./ha土壌処理； 処理30,58,77日後 10kga.i./ha土壌処理； 処理16,44,89日後</p>	<p><総放射能残留量> いちごの果実： 1kga.i./ha散布； 0.8ppm (32日後) 2kga.i./ha散布； 1.2ppm(28日後)-4.2ppm (7日後) 10kga.i./ha土壌処理； 0.24ppm(7日後)-5.3ppm (34日後)</p> <p>小麦の穂： 1kga.i./ha散布； 1.4ppm (96日後) 1kga.i./ha土壌処理； 0.6ppm (77日後) 10kga.i./ha土壌処理； 32ppm (89日後)</p> <p>小麦の穀粒： 10kga.i./ha土壌処理； 2.5ppm (89日後)</p> <p>()内は処理後の経過日数</p>		代 -42

資料 No.	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
F6# 非 GLP	植物代謝 標識体	レタス	処理方法： 750gai./ha相当で1回 散布 採取試料： 茎葉及び根 採取時期： 処理0,16,25,38日後	<総放射能残留量> 茎葉； 6.1ppm (38日後) - 64.2ppm (0日後) 根； 0.95ppm (16日後) - 2.7ppm (25日後) ()内は処理後の経過日数		代 -58
F7# 非 GLP	植物代謝 標識体	もも	処理方法： 1回あたり1.12kga.i./ha 相当で合計3回散布 採取試料： 葉及び果実 採取時期： 葉；2回処理直後 果実；2回処理64日後、 3回処理直後、3回処 理8日後	<総放射能残留量> 葉； 87.4ppm (2回処理直後) 未成熟果実； 0.031ppm (2回処理64日後) 3.82ppm (3回処理直後) 収穫期の果実； 1.80ppm (3回処理8日後)		代 -62
F8# 非 GLP	植物代謝 標識体	落花生	処理方法： 1回あたり1.12kga.i./ha 相当で合計3回散布 採取試料： 収穫期前；茎葉 収穫期；茎葉(乾草)、 根、殻、子実、落花 生油及び採油後の 子実 採取時期： 収穫期前；1回処理直 後、1回処理31日後、 2回処理直後、2回処 理25日後、3回処理直 後 収穫期；3回処理10 日後	<総放射能残留量> 茎葉； 3.1ppm (1回処理31日後) - 39.6ppm (1回処理直後) 乾草； 43.0ppm ^{a)} 殻； 0.13ppm ^{a)} 子実； 0.047ppm ^{a)} 落花生油； 0.037ppm ^{a)} 採油後の子実； 0.085ppm ^{a)} 根； 1.68ppm ^{a)} ^{a)} 収穫期(3回処理10日後)の残留量		代 -67

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
F8# 続き						
F9# 非 GLP	植物代謝 標識体	稲	<p>処理方法： 1回あたり1.12kgai./ha 相当で合計2回散布</p> <p>採取採取： 収穫期前；茎葉 収穫期；茎葉(藁)、 穂/茎、籾殻、玄米、 ミルフィート[®]、フロン及び ホ[®]リッシュ、並びに白米</p> <p>採取時期： 収穫期前；1回処理直 後、1回処理1、7及 び16日後、2回処理 直後、2回処理7及び 21日後 収穫期；2回処理40 日後</p>	<p><総放射能残留量></p> <p>茎葉； 0.86 ppm (2回処理21日後) - 9.11ppm (2回処理直後)</p> <p>藁； 36.14ppm^{a)}</p> <p>穂/茎； 9.92ppm^{a)}</p> <p>籾殻； 6.17ppm^{a)}</p> <p>玄米； 0.78ppm^{a)}</p> <p>ミルフィート[®]； 8.30ppm^{a)}</p> <p>フロン及びホ[®]リッシュ； 4.54ppm^{a)}</p> <p>白米； 0.26ppm^{a)}</p> <p>^{a)} 収穫期(2回処理40日後)の残留量</p>		代 -72

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
F10# GLP	好氣的湛 水土壤中 動態 標識体	シルト質 壤土	処理量：0.406mg a.i. /50mL水/25g土壤 試験温度：25℃ 試験期間：30日間	<推定半減期> 親化合物：9日		
F11# GLP	好氣的土 壤中動態 標識体	砂壤土	処理量：0.5mg a.i. /50g土壤 試験温度：25℃ 試験期間：276日間	<推定半減期> 親化合物：10.5日		代 -84

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

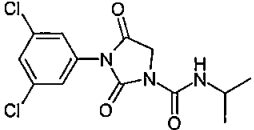
資料 No.	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
F12 [#] GLP	加水分解 動態 標識体	pH5、7、9 滅菌緩衝 液	濃度：11.0-12.3mg/L 試験温度：25℃ 試験期間： pH5；30日間 pH7；124.7時間 pH9；107分または 121分	<推定半減期> 親化合物： pH5 130.7日 pH7 6.4日 pH9 27.2分		代 -89
F13 [#] GLP	水中光分 解動態 標識体	pH5滅菌 緩衝液	濃度：5mg/L 試験温度：25℃ 光強度：267.55-499.2 W/m ² (250-780nm) 試験期間：32.9日(7 ^月 ^日 夏季太陽光換算)	<推定半減期> 親化合物：67.2日(7 ^月 ^日 夏季太陽光換算)		代 -93

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
F14# GLP	水中光分解動態 標識体	滅菌自然水 pH7.89	濃度：0.5mg/L 試験温度：25℃ 光強度：561 W/m ² (290-800nm) 試験期間：96時間	<推定半減期> 親化合物：1.82時間 14.77時間(日本の春季太陽光換算(北緯35度))		代 -97
F15# 非GLP	土壌吸着性 非標識体	4種類の土壌	濃度：0.354-4.42mg/L 試験温度：25℃ 土壌/水比：1/5 平衡化時間：24時間	<吸着係数> $K_F^{ads} = 4.38-27.7 \text{ mL/g}$ $K_F^{ads}_{oc} = 292-933 \text{ mL/g}$		代 -101
F16# GLP	生物濃縮性 標識体	ブルーギル 取り込み期間 1,3,7,10, 14,20及び 28日間 排泄期間 1,3,7,10及 び14日間	試験濃度 (mg/L) 設定0.1 (実測0.046)	BCF _{ss} 46.8 (TRRに基づく) 23 (イプロゾンTRRの約50%から求めたBCF)		代 -104

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

<代謝分解物一覧>

由来	名称	化学名	構造式
親化合物	イプロゾン	3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-イプロピル-2,4-ジオキサイミダゾリン-1-カルボキサミド	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

由来	名称(略称)	化学名	構造式

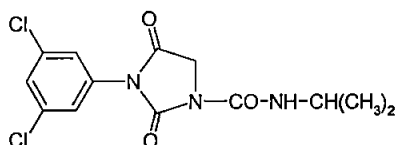
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

1. 動物代謝試験

(1) ラット体内における代謝試験

(資料No.F1)

供試化合物： 非標識イプロジオン
化学名； 3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-イソプロピル-2,4-ジオキサゾリジン-1-カルボキサミド
化学構造；



【方法】

200mg/kg体重の設定投与量で単回経口投与し、尿、糞、臓器及び組織中の代謝物について検討した。

1. 供試動物

ラット、 体重 約200g、 動物数 雌雄各10匹

2. 投与

非標識イプロジオンを10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、200mg/kg体重で強制経口投与した。

3. 試料採取

投与6、24、48、72及び96時間後に尿及び糞をそれぞれ採取した。排泄物の採取に用いた容器をアセトンで毎日洗浄し、洗浄液を採取した。96時間後に動物を屠殺し、血液、肝臓、腎臓、消化管、心臓+肺及びカーカスを採取した。

4. 分析

1) 代謝物の定量

尿及び糞はそれぞれ96時間後までに採取した試料をあわせた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2) 尿中代謝物の分離及び同定

別に、尿を β -グルクロニダーゼ及びスルファターゼを用いて酵素加水分解(pH5、37°C)した後、酢酸エチルを加えて分配し、酢酸エチル層と水層に分離した。TLCまたはカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル層中の親化合物及び代謝物を分離した。TLC、GC及びIRにより標準物質と比較して各化合物を同定した。

【結果】

1. 排泄物中代謝物

表1、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 臓器及び組織中代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2) ラット体内における代謝試験

(資料No.F2)

供試標識化合物：

化学名； 3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-イソプロピル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-カルボキサミド

化学構造；

【方法】

100mg/kg体重の設定投与量で単回経口投与し、投与96時間後までの尿、糞及び呼気への排泄、96時間後の臓器及び組織における分布、並びに尿、糞、臓器及び組織中の代謝物について検討した。

1. 供試動物

ラット、 体重 約220g、 動物数 雌雄各2匹

2. 投与

標識イプロジオンと非標識イプロジオンの混合物
を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、100mg/kg体重で強制経口投与した。

3. 試料採取

投与6、12、24、48、72及び96時間後に尿及び糞をそれぞれ採取し、96時間後までの呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ を4N水酸化カリウムに捕集した。ケージをメタノールで洗浄し、洗浄液を採取した。96時間後に動物を屠殺し、血液、肝臓、腎臓、消化器系、心臓+肺、皮膚及びカーカスを採取した。

4. 分析

1) 放射能の測定

各試料中の放射エネルギーをLSCで測定した。糞、臓器及び組織は測定前にドライアイスの存在下で均質化した。皮膚は0.5N水酸化カリウム/エタノールを用いて還流下で温浸した。呼気採取用の捕集液及び皮膚の温浸液等の液体試料はシンチレーション液に添加して放射能測定した。他の試料は燃焼して放射能測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2) 代謝物の分析

i) 尿

投与96時間後までに採取した雌雄の尿をあわせ、pH4に調整した後、ジクロロメタンを加えて分配し、ジクロロメタン層と水層に分離した。ジクロロメタン/水分配後の水層はさらにpH1に調整した後、酢酸エチルを加えて分配し、酢酸エチル層と水層に分離した。ジクロロメタン層と酢酸エチル層をあわせて2次元TLC分析し、親化合物及び代謝物を定量した。TLCにより標準物質と比較して各化合物を同定した。

別に、尿をpH 5緩衝液及びグルクロニダーゼ-スルファターゼと混合して37°Cで20時間インキュベートした後、上記と同様に有機溶媒で分配し、分析した。

ii) 糞

投与96時間後までに採取した雌雄の糞をあわせ、1N塩酸を加えて浸軟した後、アセトンで磨砕抽出した。アセトン抽出液は濃縮し、水を加えてpH4に調整した後、ヘキサンを加えて分配し、ヘキサン層と水層に分離した。ヘキサン/水分配後の水層はpH4に調整した後、ジクロロメタンを加えて分配し、ジクロロメタン層と水層に分離した。ジクロロメタン/水分配後の水層はさらにpH1に調整した後、酢酸エチルを加えて分配し、酢酸エチル層と水層に分離した。ジクロロメタン層と酢酸エチル層をあわせ、ヘキサン層、並びにジクロロメタン層/酢酸エチル層を尿と同様に分析し、親化合物及び代謝物を定量及び同定した。

iii) 臓器及び組織

代謝物の分析には肝臓、消化器系及びカーカスを用いた。各試料に1N塩酸を加えて浸軟した後、アセトンで磨砕抽出した。アセトン抽出液は濃縮し、残った水層にヘキサンを加えて分配し、ヘキサン層と水層に分離した。ヘキサン/水分配後のヘキサン層はアセトニトリルを加えて分配した後、アセトニトリル層をカラムクロマトグラフィーで精製してGC (ECD)分析し、親化合物及び代謝物RP30228を定量した。

【結果】

1. 排泄及び放射能収支 (表1)

呼気中に放射能は定量されなかった。尿中には総回収放射エネルギーの61.7-61.9%が排泄され、糞中には35.8-36.2%が排泄された。96時間後の臓器及び組織中の残留放射能はわずかであり、合計1%未満であった。

表1、投与96時間後の放射能収支 (総回収放射エネルギーに対する%)

	雄	雌
$^{14}\text{CO}_2$	<0.005	<0.005
尿	61.9	61.7
糞	36.2	35.8
ケージ洗浄液	1.2	1.5
臓器及び組織 ^{a)}	0.665	0.989
血液	0.012	0.019
肝臓	0.086	0.11
腎臓	0.0045	0.009
消化器系	0.022	0.26
心臓+肺	0.0045	0.005
皮膚	0.45	0.5
カーカス	0.086	0.086

^{a)}申請者が各臓器及び組織の数値を合計して算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 代謝

1) 排泄物中代謝物 (表2及び3)

表2、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表3、

2) 肝臓、消化器系及びカーカス中代謝物 (表4)

3) 推定代謝経路 (図1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図1、ラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3) ラット体内における代謝試験

(資料No.F3)

供試標識化合物：

化学名； 3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-イソプロピル-2,4-ジオキサイミダゾリジン-1-カルボキサミド

化学構造；

【方法】

設定投与量を50mg/kg体重(低用量)または900mg/kg体重(高用量)とし、表1のとおり低用量または高用量で単回経口投与、または低用量で反復経口投与した。

予備試験では低用量で単回経口投与し、投与24時間後までの尿、糞及び呼気への排泄について検討した。放射能収支・分布試験では低用量または高用量で単回経口投与、または反復経口投与し、投与168時間後までの尿及び糞への排泄、168時間後の臓器及び組織における分布、並びに尿及び糞中の代謝物について検討した。薬物動態試験では低用量または高用量で単回経口投与し、投与168時間後までの血液中濃度の推移について検討した。

1. 供試動物

CDラット、 体重 180-200g、 動物数 表1参照

表1、試験の構成

試験	投与	投与量 (mg/kg体重)	群番号	性/ 匹数	試験 期間 ^{a)}	採取試料/採取時点
予備 試験	低用量 単回投与	50	1M 1F	雄/1 雌/1	24 時間	尿、糞及び呼気；6、24時間 ケージ洗浄液；24時間後
放射能 収支・ 分布試 験	低用量 単回投与	50	2M 2F	雄/5 ^{b)} 雌/5 ^{b)}	168 時間	尿及び糞；4、8、12、24、48、 72、96、120、144、168時間後 ケージ洗浄液；168時間後 臓器及び組織；168時間後
	高用量 単回投与	900	3M 3F	雄/5 ^{b)} 雌/5 ^{b)}		
	反復投与	50 ^{c)}	4M	雄/5 ^{b)}		
			4F	雌/5 ^{b)}		

a) 標識化合物を投与後から屠殺時までの経過時間。

b) 別に追加試験群(各投与につき雌雄各5匹)も用いた。

c) 14日間連続して非標識化合物を1日1回経口投与した後、標識化合物を1回経口投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表1(続き)

試験	投与	投与量 (mg/kg体重)	群番号	性/ 匹数	試験 期間 ^{a)}	採取試料/採取時点
薬物動態試験	低用量 単回投与	50	5M	雄/5	168 時間	血液 ; 0.25、0.5、1、2、3、4、6、 8、12、24、48、96、120及び 168時間後
			5F	雌/5		
	高用量 単回投与	900	6M	雄/5		
			6F	雌/5		

^{a)} 標識化合物を投与後から屠殺時までの経過時間。

2. 投与

単回投与では、各動物に投与液2mL で設定投与量を投与できるように、標識イプロジオンと非標識イプロジオンをカルボキシメチルセルロース水溶液(0.5%w/v)に懸濁して投与液を調製し、強制経口投与した。反復経口投与では、非標識イプロジオンを50mg/kg体重で14日間連続して強制経口投与した後、上述のとおり調製した標識イプロジオンを含む投与液を50mg/kg体重で15日目に1回強制経口投与した。

3. 試料採取

1) 予備試験

投与6及び24時間後に尿、糞及び呼気をそれぞれ採取した。呼気中の¹⁴CO₂の採取には2個の2M水酸化ナトリウムを含むトラップを用い、これらのトラップを代謝ケージに連続して接続し、呼気を通した。24時間後にケージを少量のアセトニトリルで洗浄し、洗浄液を採取した。

2) 放射能収支・分布試験

標識イプロジオンを投与後、168時間後までの複数時点(表1参照)に尿及び糞を採取した。168時間後にケージを少量のアセトニトリルで洗浄し、洗浄液を採取した。168時間後に動物を屠殺し、次の臓器及び組織を採取した^{a)}。

肝臓、胃(+内容物)、小腸(+内容物)、大腸(+内容物)、盲腸(+内容物)、膵臓、脾臓、腎臓、精巣、子宮、肺、心臓、胸腺、唾液腺、脳、骨格筋、カーカス、皮膚、腹部脂肪、大腿骨、眼、副腎、甲状腺、リンパ節、卵巣、血液、血漿

^{a)} 但し、追加試験群については皮膚及びカーカスを採取した。

3) 薬物動態試験

投与168時間後までの複数時点(表1参照)に尾静脈から採血した。

4. 分析

1) 放射能の測定

各試料中の放射エネルギーをLSCで測定した。糞、臓器及び組織(血液及び皮膚等を除く)は測定前に蒸留水を添加して均質化した。呼気採取用の捕集液、尿及び血漿等の液体試料はシンチレーション液に添加して放射能測定した。臓器及び組織ホモジネート、血液及び皮膚等は可溶化剤に溶解して放射能測定した。糞ホモジネート及び糞の抽出残渣等は燃焼して放射能測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2) 代謝物の分析

3) 血液中動態解析

血液中の放射能濃度(有効成分当量濃度)に基づいて、1コンパートメントモデルにより、消失半減期及び濃度-時間曲線下面積を算出した。

【結果】

1. 排泄及び放射能収支

1) 予備試験 (表2)

呼気中の放射能は投与量の 0.1-0.2%とわずかであった。投与 24 時間後までに尿中には 41.7-44.2%が排泄され、糞中には 41.0-43.7%が排泄された。全体の放射能収支は 87.2-88.4%であった。

表2、予備試験の結果 (投与量に対する%)

投与(mg/kg体重)		50/単回	
性/群番号		雄/1M	雌/1F
¹⁴ CO ₂	0-6時間	0.1	0.1
	6-24時間	0.1	<0.05
	合計	0.2	0.1
尿	0-6時間	16.7	17.6
	6-24時間	27.5	24.1
	合計	44.2	41.7
糞	0-6時間	—	—
	6-24時間	41.0	43.7
	合計	41.0	43.7
ケージ洗浄液		1.8	2.9
合計		87.2	88.4

—：試料無し。

2) 放射能収支・分布試験 (表3及び4)

低用量単回投与群では尿中に投与量の52.6-67.4%及び糞中に25.0-38.8%が排泄され、反復投与群では尿中に65.1-74.7%及び糞中に20.4-28.0%が排泄され、両投与群では尿中への排泄量のほうが糞中よりも高かった。一方、高用量単回投与群では尿中に43.0-46.1%及び糞中に51.6-55.6%が排泄され、尿中への排泄量のほうが糞中よりもやや低かった。いずれの投与群においても尿及び糞中に排泄された放射能の多くは48時間後までに排泄され、48時間後の尿及び糞中への排泄量はあわせて投与量の79%以上であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

168時間後の臓器及び組織中の残留放射能はわずかであり、投与量の0.4%以下であった。全体の放射能収支は92.5-99.3%であった。

表3、投与168時間後の放射能収支 (投与量に対する%)^{a)}

投与(mg/kg体重)	50/単回		900/単回		50/反復	
	雄/2M	雌/2F	雄/3M	雌/3F	雄/4M	雌/4F
尿	67.4	52.6	43.0	46.1	74.7	65.1
糞	25.0	38.8	55.6	51.6	20.4	28.0
ケージ洗浄液	1.1	0.9	0.4	0.8	1.1	0.6
臓器及び組織 ^{b)}	0.2	0.2	0.1	0.1	0.4	0.3
合計	93.8	92.5	99.3	98.5	96.6	94.0

^{a)} 追加試験群を含む10動物から選択した5動物の平均値 (各動物の放射能収支を照合し、最も狭い範囲の放射能収支となる5動物を選択した)。

^{b)} 血液及び血漿を除く。

表4、排泄放射能の推移 (投与量に対する%)^{a)}

投与(mg/kg体重)	性/群番号	50/単回		900/単回		50/反復	
		雄/2M	雌/2F	雄/3M	雌/3F	雄/4M	雌/4F
尿							
投与後時間	0-4 時間	16.8	11.6	2.9	2.7	6.8	13.5
	4-8 時間	13.9	11.6	2.5	4.4	9.3	14.8
	8-12 時間	8.0	9.2	2.3	5.4	15.1	10.0
	12-24 時間	15.7	11.7	15.5	14.4	19.1	13.9
	24-48 時間	8.8	5.1	15.9	13.3	16.2	8.9
	48-72 時間	2.2	1.5	2.5	4.3	4.8	2.4
	72-96 時間	0.9	0.8	0.7	0.9	2.1	0.8
	96-120 時間	0.5	0.5	0.3	0.3	0.6	0.4
	120-144 時間	0.3	0.3	0.2	0.2	0.4	0.2
	144-168 時間	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.1
	合計	67.4	52.6	43.0	46.1	74.7	65.1
糞							
投与後時間	0-4 時間	0.0	0.3	0.1	0.1	-	0.0
	4-8 時間	2.5	-	0.0	-	-	0.3
	8-12 時間	2.4	8.3	4.3	4.8	0.6	1.0
	12-24 時間	6.7	20.6	33.1	19.9	5.7	10.5
	24-48 時間	7.1	7.2	15.3	14.8	7.1	11.8
	48-72 時間	4.6	1.0	1.9	8.9	4.0	3.1
	72-96 時間	0.7	0.7	0.6	2.7	1.7	0.6
	96-120 時間	0.4	0.4	0.2	0.3	0.8	0.4
	120-144 時間	0.3	0.1	0.1	0.2	0.5	0.3
	144-168 時間	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
	合計	25.0	38.8	55.6	51.6	20.4	28.0

- : 試料無し。

^{a)} 追加試験群を含む10動物から選択した5動物の平均値 (各動物の総放射能収支を照合し、最も狭い範囲の放射能収支となる5動物を選択した)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 血液中動態 (薬物動態試験、表5及び6)

血液中の放射能濃度は投与後速やかに増加し、吸収は投与後直ちに開始された。血液中濃度は低用量単回投与群では雄で4時間後に最高28.2 $\mu\text{g/g}$ 、雌で2時間後に最高24.1 $\mu\text{g/g}$ であった。高用量単回投与群では雌雄とも6時間後に最高濃度に達し、雄で最高81.7 $\mu\text{g/g}$ 、雌で最高71.6 $\mu\text{g/g}$ であった。高用量単回投与群の最高濃度は低用量群の約3倍に相当した。

血液中の放射能は最高濃度に達した後、時間とともに低下した。血液における消失半減期は低用量単回投与群では雄で8.90時間及び雌で6.90時間、高用量単回投与群では雄で19.8時間及び雌で12.5時間であった。濃度-時間曲線下面積は低用量単回投与群では雄で471 $\mu\text{g/g}\times\text{時間}$ 及び雌で306 $\mu\text{g/g}\times\text{時間}$ 、高用量単回投与群では雄で2870 $\mu\text{g/g}\times\text{時間}$ 及び雌で1520 $\mu\text{g/g}\times\text{時間}$ であった。高用量単回投与群の濃度-時間曲線下面積は雄で低用量群の約6倍、雌で約5倍に相当した。

表5、血液中放射能濃度の推移 ($\mu\text{g/g}$ 、有効成分当量濃度)

投与(mg/kg体重)		50/単回		900/単回	
性/群番号		雄/5M	雌/5F	雄/6M	雌/6F
投与後時間	0.25 時間	6.64	9.40	11.3	25.1
	0.5 時間	16.5	16.5	18.4	30.4
	1 時間	21.3	23.9	33.1	48.0
	2 時間	26.6	24.1	47.7	54.5
	3 時間	27.9	22.6	57.4	61.7
	4 時間	28.2	21.8	70.7	67.6
	6 時間	25.6	20.5	81.7	71.6
	8 時間	22.9	15.2	72.0	62.0
	12 時間	15.7	8.07	63.8	43.3
	24 時間	5.32	2.07	68.5	25.2
	48 時間	0.743	0.893	5.86	1.74
	96 時間	0.0990	0.206	3.20	0.480
	120 時間	0.124	0.150	n.d.	n.d.
	168 時間	0.161	0.0351	n.d.	n.d.

太字は最高濃度を示す。 n.d. : 検出されず。

表6、血液中薬物動態パラメータ

投与(mg/kg体重)	50/単回		900/単回	
性/群番号	雄/5M	雌/5F	雄/6M	雌/6F
最高濃度到達時間(時間)	4	2	6	6
最高濃度($\mu\text{g/g}$)	28.2	24.1	81.7	71.6
消失半減期(時間)	8.90	6.90	19.8	12.5
濃度-時間曲線下面積($\mu\text{g/g}\times\text{時間}$)	471	306	2870	1520

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

3. 臓器及び組織における分布 (放射能収支・分布試験、表7及び8)

投与放射能は体内に広く分布した。投与168時間後の臓器及び組織における放射能濃度はほとんどの投与群において大腸(内容物を含む)または盲腸(内容物を含む)で最も高かった。低用量単回投与群では大腸及び盲腸で0.429-0.694 $\mu\text{g/g}$ であり、雌雄の肝臓及び雌の腹部脂肪で0.3 $\mu\text{g/g}$ 以上であった。高用量単回投与群では大腸及び盲腸で5.33-9.90 $\mu\text{g/g}$ であり、雌雄の肝臓、並びに雌の小腸及びリンパ節で3 $\mu\text{g/g}$ 以上であった。反復投与群では雄の盲腸で0.418 $\mu\text{g/g}$ 、雌の大腸及び盲腸で1.00-1.04 $\mu\text{g/g}$ であり、雌雄の肝臓、雌の小腸及び皮膚、並びに雄の腎臓で0.3 $\mu\text{g/g}$ 以上であった。

投与放射能は反復投与群の雌の皮膚に投与量の0.3%分布し、低用量単回投与群及び反復投与群の皮膚及びカーカスに0.1%分布した。その他の臓器及び組織では投与量の0.05%未満であった。

表7、投与168時間後の臓器及び組織における放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$ 、有効成分当量濃度)

投与(mg/kg体重) 性/群番号	50/単回		900/単回		50/反復	
	雄/2M	雌/2F	雄/3M	雌/3F	雄/4M	雌/4F
肝臓	0.375	0.502	3.99	5.00	0.400	0.411
胃(+内容物)	0.00960	0.154	0.402	1.30	0.0433	0.0803
小腸(+内容物)	0.177	0.280	2.16	5.34	0.226	0.366
大腸(+内容物)	0.452	0.666	5.33	6.68	0.250	1.04
盲腸(+内容物)	0.429	0.694	6.72	9.90	0.418	1.00
膵臓	0.0568	0.145	1.57	1.54	0.184	0.161
脾臓	n.d.	0.0278	0.764	1.68	n.d.	0.0177
腎臓	0.207	0.209	2.44	2.11	0.301	0.199
精巣	n.d.	n.a.	0.656	n.a.	n.d.	n.a.
子宮	n.a.	0.136	n.a.	1.20	n.a.	0.128
肺	0.0538	0.0764	1.57	0.694	0.0351	0.0752
心臓	0.00850	0.0513	0.823	0.638	n.d.	0.0491
胸腺	n.d.	0.0397	0.526	1.46	n.d.	n.d.
唾液腺	0.166	0.117	1.78	2.38	0.0953	0.152
脳	0.0122	0.0101	0.157	0.319	n.d.	n.d.
骨格筋	0.0251	0.0118	0.146	0.138	n.d.	0.0159
皮膚	0.163	0.226	2.44	2.54	0.296	0.877
腹部脂肪	0.135	0.308	2.63	1.92	0.208	0.262
大腿骨	0.0169	0.0152	0.105	0.0496	0.00430	n.d.
眼	0.0304	0.0347	0.236	0.513	0.0418	0.0355
副腎	0.0459	0.106	0.610	2.66	0.110	0.113
甲状腺	n.d.	n.d.	n.d.	1.75	n.d.	n.d.
リンパ節	0.130	0.239	1.95	5.58	0.128	0.222
卵巣	n.a.	0.147	n.a.	1.86	n.a.	0.139
血液	0.103	0.109	1.62	0.754	0.135	0.0715
血漿	0.0507	0.0605	1.91	1.47	0.121	0.0641
カーカス	0.0484	0.0474	0.568	0.536	0.0145	0.0553

n.a. : 該当せず。 n.d. : 検出されず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表8、投与168時間後の臓器及び組織における放射能分布（投与量に対する%）

投与(mg/kg体重) 性/群番号	50/単回		900/単回		50/反復	
	雄/2M	雌/2F	雄/3M	雌/3F	雄/4M	雌/4F
肝臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
胃(+内容物)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小腸(+内容物)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
大腸(+内容物)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
盲腸(+内容物)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
膵臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
脾臓	n.d.	<0.05	<0.05	<0.05	n.d.	<0.05
腎臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
精巣	n.d.	n.a.	<0.05	n.a.	n.d.	n.a.
子宮	n.a.	<0.05	n.a.	<0.05	n.a.	<0.05
肺	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
心臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	n.d.	<0.05
胸腺	n.d.	<0.05	<0.05	<0.05	n.d.	n.d.
唾液腺	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
脳	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	n.d.	n.d.
骨格筋 ^{a)}	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	n.d.	<0.05
皮膚	0.1	0.1	<0.05	<0.05	0.1	0.3
腹部脂肪 ^{a)}	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
大腿骨 ^{a)}	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	n.d.
眼	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
副腎	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
甲状腺	n.d.	n.d.	n.d.	<0.05	n.d.	n.d.
リンパ節	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
卵巣	n.a.	<0.05	n.a.	<0.05	n.a.	<0.05
カーカス	0.1	0.1	<0.05	<0.05	<0.05	0.1

n.a. : 該当せず。 n.d. : 検出されず。

^{a)} 分析した試料における結果であり、体内の全組織における結果ではない。

4. 代謝（放射能収支・分布試験）

1) 尿中代謝物（各尿試料中の放射エネルギーに対する%、表9）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2) 糞中代謝物 (各糞抽出物中の放射エネルギーに対する%、表9)

3) 尿中代謝物 (投与量に対する%、表10及び11)

4) 糞中代謝物 (投与量に対する%、表10及び11)

5) 推定代謝経路

以上の結果から、ラット体内におけるイプロジオンの代謝経路は図1のとおり推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表9、尿及び糞抽出物中の代謝物 (各分析試料中の放射エネルギーに対する%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表10、尿及び糞抽出物中の代謝物 (投与量に対する%)^{a)}

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表11、各未同定成分の割合 (投与量に対する%)^{a)}

		雄		雌	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図1、ラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(4) ラット体内における代謝試験

(資料No.F4)

供試標識化合物： イプロジオン
化学名； 3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-イソプロピル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-カルボキサミド
化学構造；

【方法】

50mg/kg体重の設定投与量で単回経口投与し、投与168時間後までの尿及び糞への排泄、並びに尿及び糞中の代謝物について検討した。

1. 供試動物

CrI:CD(SD)BRラット、約6-10週齢、投与時の体重 雄208-237g 雌151-170g、動物数 雌雄各10匹

2. 投与

各動物に投与液5mL/kg体重 で設定投与量を投与できるように、標識イプロジオンと非標識イプロジオンをカルボキシメチルセルロース水溶液(0.5% w/v)に懸濁して投与液を調製し、単回強制経口投与した。

3. 試料採取

を投与168時間後まで24時間間隔で尿及び糞採取した。排泄物の各採取時にケージ残留物を除去し、ケージを水で洗浄し、ケージ残留物及び洗浄液を採取した。168時間後のケージ洗浄は水を用いた後、さらにメタノールを用いて行った。168時間後に動物を屠殺し、カーカスを採取した。

4. 分析

1) 放射能の測定

各試料中の放射エネルギーをLSCで測定した。糞及びケージ残留物は測定前に脱イオン水を添加して均質化した。カーカスは水酸化カリウム/メタノール溶液(40% w/v)を用いて還流下で温浸した。尿、ケージ洗浄液及びカーカス温浸液等の液体試料はシンチレーション液に添加して放射能測定した。糞及びケージ残留物のホモジネート等は燃焼して放射能測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2) 代謝物の分析

【結果】

1. 排泄及び放射能収支 (表1及び2)

投与168時間後までに尿中には投与量の27.49-36.74%が排泄され、糞中には50.36-56.06%が排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能の多くが48時間後までに排泄された。168時間後に動物体内に放射能は検出されなかった。全体の放射能収支は87.79-97.80%であった。

表1、投与168時間後の放射能収支 (投与量に対する%)

	雄	雌
尿	36.74	27.49
糞	56.06	50.36
ケージ洗浄液	4.750	8.373
ケージ洗浄液(最終)	0.188	1.386
ケージ残留物	0.061	0.187
カーカス	n.d.	n.d.
合計	97.80	87.79

n.d. : 検出されず。

表2、排泄放射能の推移 (投与量に対する%)

	尿		糞	
	雄	雌	雄	雌
0-24 時間	33.45	23.65	44.42	44.73
24-48 時間	2.749	3.043	10.07	4.832
48-72 時間	0.335	0.429	0.930	0.341
72-96 時間	0.117	0.159	0.571	0.299
96-120 時間	0.055	0.115	0.045	0.053
120-144 時間	0.021	0.040	0.019	0.043
144-168 時間	0.017	0.053	0.009	0.059
合計	36.74	27.49	56.06	50.36

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 代謝

1) 尿中代謝物 (表3及び6)

2) 酵素処理後の尿中代謝物 (表4-5及び7)

3) 糞中代謝物 (表8及び11)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図1、ラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 植物代謝試験

(1) いちご及び小麦における代謝試験

(資料No.F5)

供試標識化合物： イプロジオン
 化学名； 3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-イソプロピル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-カルボキサミド
 化学構造；

【方法】

1. 供試植物

いちご(品種 Revada)及び小麦(品種 Kolibri)。

温室内で、栽培容器(29 x 29 x 8 cm)で栽培した。いちごは容器あたり9株を栽培した。小麦は、散布処理では容器あたり25株を栽培し、土壌処理では容器あたり30種子を播種した。

2. 処理量及び処理方法

いちごには有効成分量 1 または 2kg a.i./ha 相当で 1 回散布するか、4 または 10kg a.i./ha 相当で定植前に 1 回土壌処理した。小麦には 1kg a.i./ha 相当で 1 回散布するか、1 または 10kg a.i./ha 相当で播種前に 1 回土壌処理した。散布液量は散布処理では 1000L/ha 相当、土壌処理では 1200L/ha 相当とした。

標識イプロジオンのトルエン溶液 0.1mL(湿潤剤の Tween80 を約 1%含有)と非標識イプロジオン 50%水和剤を蒸留水と混合して散布液を調製した。各栽培容器あたりの散布液中の有効成分量及び放射エネルギー、並びに散布液の調製に用いた蒸留水の量を表 1 に示す。

表 1、処理方法及び散布液調製の概要

供試植物	処理方法	処理量	散布液/栽培容器		
			有効成分量	放射エネルギー	蒸留水
いちご	散布	1 kg a.i./ha、 1000L/ha	8.4 mg		8mL
		2 kg a.i./ha、 1000L/ha	16.8mg		8mL
	定植前に 土壌処理	4 kg a.i./ha、 1200L/ha	33.7mg		10mL
		10 kg a.i./ha、 1200L/ha	84mg		10mL
小麦	散布	1 kg a.i./ha、 1000L/ha	8.4 mg		8mL
	播種前に 土壌処理	1 kg a.i./ha、 1200L/ha	8.4mg		10mL
		10 kg a.i./ha、 1200L/ha	84mg		10mL

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

1) いちごへの処理

散布処理では定植15日後に1回散布した。土壌処理では散布液を土壌に処理し、無処理土壌を厚さ1cmで覆土した後、いちごを定植した。

2) 小麦への処理

散布処理では草丈15-20cmの時期に1回散布した。土壌処理では散布液を土壌に処理した後、種子を土壌に置き、無処理土壌を厚さ1cmで覆土した。

3. 試料採取

いちごの茎葉、根、花及び果実、並びに小麦の茎葉、根、穂及び穀粒を表2のとおり採取した。2kg a.i./ha散布後のいちごの葉については処理部位(散布した葉)と非処理部位(散布後に成長した葉)を区別し、別々に採取した。

表 2、採取時期及び採取部位

供試植物	処理方法	採取時期 (処理後経過日数)	採取部位
いちご	1 kg a.i./ha 散布	0、7 及び 14 日後	茎葉及び根
		32 日後	茎葉、根及び果実
	2 kg a.i./ha 散布	7、14、21 及び 28 日後	葉 ^{a)} 、根、花及び果実
		55 日後	葉 ^{a)} 及び根
	4 kg a.i./ha 土壌処理	35、61、93 及び 125 日後	茎葉及び根
	10 kg a.i./ha 土壌処理	7、12、19、26 及び 34 日後	果実
		16 日後	茎葉、根及び果実
		36 日後	茎葉及び根
小麦	1 kg a.i./ha 散布	0、7、15、33 及び 70 日後	茎葉及び根
		96 日後	茎葉、根及び穂
	1 kg a.i./ha 土壌処理	30 及び 58 日後	茎葉及び根
		77 日後	茎葉、根及び穂
	10 kg a.i./ha 土壌処理	16 及び 44 日後	茎葉及び根
		89 日後	茎葉、根、穂及び穀粒

^{a)} 処理部位(散布した葉)と非処理部位(散布後に成長した葉)を別々に採取した。

4. 分析

根、並びに 2kg a.i./ha 散布後のいちごの試料の一部(葉(処理部位)、花及び果実)は抽出前にそれぞれ水(Tween 80 を含有)で洗浄した。

根の洗浄液は分析しなかった。2kg a.i./ha 散布後のいちご(葉(処理部位)、花及び果実)の洗浄液については、ジクロロメタンを加えてジクロロメタン/水で分配した後、ジクロロメタン層と分離後の水層にさらに酢酸エチルを加えて分配し、酢酸エチル層と水層に分離した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

洗浄後の各試料(根、並びに 2kg a.i./ha 散布後のいちごの葉(処理部位)、花及び果実)及びその他の各試料はそれぞれ酸性アセトン(濃塩酸 0.16% v/v 含有)で磨砕抽出し、抽出液と抽出残渣にろ別した。抽出液は濃縮し、残った水層をジクロロメタンで分配してジクロロメタン層と水層に分離した。

2kg a.i./ha 散布後のいちご、並びに 10kg a.i./ha 土壌処理後のいちご及び小麦については、ジクロロメタン/水分配後の水層にさらに酢酸エチルを加えて分配し、酢酸エチル層と水層に分離した。また、酸性アセトン抽出後の抽出残渣をさらに酸性メタノール(濃塩酸 0.16% v/v 含有)で抽出した。

抽出及び分画後の各画分中の放射エネルギーを LSC で測定した。有機溶媒層を TLC 分析し、親化合物及び代謝物を定量した。TLC 及び MS により標準物質と比較して各化合物を同定した。

【結果】

1. 植物体における放射能分布及び総放射能残留量 (表3及び4)

いちごまたは小麦に散布処理した結果、植物体に認められた放射能の大部分(植物体での総回収放射エネルギーの94.5%以上)は茎葉に分布した。いちご定植前または小麦播種前に土壌処理した場合には、処理放射能の一部が根から吸収され、その多くは茎葉及び根に分布した。

いちごの果実における総放射能残留量は1kg a.i./ha散布32日後では0.8ppm、2kg a.i./ha散布7-28日後では1.2ppm(28日後) - 4.2ppm(7日後)、10kg a.i./ha土壌処理7-34日後では0.24ppm(7日後) - 5.3ppm(34日後)であった。

小麦の穂における総放射能残留量は1kg a.i./ha散布96日後では1.4ppm、1kg a.i./ha土壌処理77日後では0.6ppm、10kg a.i./ha土壌処理89日後では32ppmであった。10kg a.i./ha土壌処理89日後の穀粒では2.5ppmであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

散布処理後の植物体における放射能分布(%)及び総放射能残留量(ppm)：

表 3-1、1kg a.i./ha 散布後のいちご

	0 日		7 日		14 日		32 日	
	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm
植物体	33	/	39	/	44	/	35	/
茎葉	97.9	100	98.4	68	98.5	59	97.4	62
根	2.1	1.4	1.6	1.1	1.5	0.90	2.3	1.7
果実	-	-	-	-	-	-	0.3	0.8

-：採取せず。^{a)} 植物体の数値は処理放射エネルギーに対する%。各部位の数値は植物体での総回収放射エネルギーに対する%。

表 3-2、2kg a.i./ha 散布後のいちご

	7 日		14 日		21 日		28 日		55 日	
	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm
植物体	28	/	30	/	32	/	27	/	25	/
葉 (処理部位)	97.3	27.7	95.4	22.9	96.7	25.8	96.0	38.9	95.5	20.2
葉 (非処理部位)	0.3	2.0	1.7	4.3	0.1	1.0	2.4	2.0	4.1	1.8
根	0.3	0.35	0.3	0.14	0.2	0.17	0.4	0.54	0.4	0.28
花	0.7	49.2	0.4	11.6	0.04	7.4	0.04	1.1	-	-
果実	1.3	4.2	2.3	3.1	2.9	1.7	1.2	1.2	-	-

-：採取せず。^{a)} 植物体の数値は処理放射エネルギーに対する%。各部位の数値は植物体での総回収放射エネルギーに対する%。

表 3-3、1kg a.i./ha 散布後の小麦

	0 日		7 日		15 日		33 日		70 日		96 日	
	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm
植物体	22.5	/	22.8	/	23.8	/	20.6	/	15.0	/	9.9	/
茎葉	98.2	145	99.8	79.7	99.4	52.5	99	35.7	97.7	20.0	94.5	24.8
根	1.8	6.1	0.2	1.1	0.6	1.7	1	3.2	2.3	3.0	5.4	13.5
穂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.16	1.4

-：採取せず。^{a)} 植物体の数値は処理放射エネルギーに対する%。各部位の数値は植物体での総回収放射エネルギーに対する%。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

土壌処理後の植物体における放射能分布(%)及び総放射能残留量 (ppm) :

表 4-1、4kg a.i./ha 土壌処理後のいちご

	35 日		61 日		93 日		125 日	
	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm
植物体	0.58	/	1.04	/	1.13	/	0.78	/
茎葉	63.8	2.4	74.5	3.9	36	4.2	41	2.8
根	36.2	7.3	25.6	10.3	64	16.2	59	7.8

^{a)} 植物体の数値は処理放射能に対する%。各部位の数値は植物体での総回収放射能に対する%。

表 4-2、10kg a.i./ha 土壌処理後のいちご

	7 日		12 日		16 日		19 日		26 日		34 日		36 日	
	%	ppm	%	ppm	% ^{a)}	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm	% ^{a)}	ppm
植物体	/	/	/	/	2.3	/	/	/	/	/	/	/	3.0	/
茎葉	-	-	-	-	14.2	11	-	-	-	-	-	-	29.0	26
根	-	-	-	-	84.2	45	-	-	-	-	-	-	71.0	41
果実	/	0.24	/	0.49	1.6	1.3	/	0.65	/	1.13	/	5.3	-	-

- : 採取せず。^{a)} 植物体の数値は処理放射能に対する%。各部位の数値は植物体での総回収放射能に対する%。

表 4-3、1kg a.i./ha 土壌処理後の小麦

	30 日		58 日		77 日	
	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm
植物体	0.66	/	1.1	/	1.3	/
茎葉	60.5	1.4	68.2	1.7	61.8	0.7
根	39.5	14.7	31.8	13.9	30.9	4.7
穂	-	-	-	-	7.3	0.6

- : 採取せず。^{a)} 植物体の数値は処理放射能に対する%。各部位の数値は植物体での総回収放射能に対する%。

表 4-4、10kg a.i./ha 土壌処理後の小麦

	16 日		44 日		89 日	
	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm	% ^{a)}	ppm
植物体	0.36	/	3.8	/	4.6	/
茎葉	80	20	90	20	82	37
根	20	20	10	31	12	238
穂	-	-	-	-	4.5	32
穀粒	-	-	-	-	1.3	2.5

- : 採取せず。^{a)} 植物体の数値は処理放射能に対する%。各部位の数値は植物体での総回収放射能に対する%。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 抽出後の放射能分布 (表5A-11A)

散布処理後のいちごでは大部分の放射能(植物体での総回収放射エネルギーの 88%以上)がアセトン抽出後のジクロロメタン層に分布した。散布処理後の小麦では 33 日後までは植物体での総回収放射エネルギーの 90%以上がジクロロメタン層に分布した。その後、ジクロロメタン層中の放射能の割合は低下し、70 日後及び 96 日後にはそれぞれ 68.3%及び 67.4%であった。

4kg a.i./ha 土壌処理後のいちご及び 1kg a.i./ha 土壌処理後の小麦では、散布処理後と比較するとジクロロメタン層中の放射能の割合が低く、水層中の放射能及び未抽出放射能の割合が高かった。これらの低処理量での土壌処理後と比較すると、10kg a.i./ha 土壌処理後のいちご及び小麦では残留放射能の多くが抽出され、未抽出放射能の割合は低かった。

3. 代謝物

1) 散布処理後のいちご (表5B及び6B)

2) 土壌処理後のいちご (表7B及び8B)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

3) 散布処理後の小麦 (表9B)

4) 土壌処理後の小麦 (表10B及び11B)

4. 推定代謝経路 (図1)

以上の結果からイプロジオンの代謝経路は図1のとおり推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

1kg a.i./ha 散布後のいちご：

表 5A、抽出後の放射能分布 (植物体での総回収放射エネルギーに対する%)

	0 日		7 日		14 日		32 日		
	茎葉	根	茎葉	根	茎葉	根	茎葉	根	果実
抽出前	97.9	2.1	98.4	1.6	98.5	1.5	97.4	2.3	0.3
シクロメタン層	92.1	1.9	94.5	1.5	93.0	1.4	86.4	1.4	0.3
水層	0.1	0.1	0.7	0.1	4.6	0.1	2.6	0.1	0.1
抽出残渣	5.7	0.1	3.2	0.1	0.9	0.1	8.4	0.9	0.1

表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2kg a.i./ha 散布後のいちご：

表 6A、抽出後の放射能分布 (植物体での総回収放射エネルギーに対する%)

		葉(処理部位)		葉(非処理部位)	根	花		果実	
		洗浄液	洗浄後の試料			洗浄液	洗浄後の試料	洗浄液	洗浄後の試料
7 日 後	ジクロロメタン層	48.62	43.97	0.15	0.13	0.45	0.02	0.72	0.50
	酢酸エチル層	2.15	0.63	0.02	0.06	0	0	0	0.05
	水層	0.30	0.05	0	0	0	0	0.01	0
	酸性メタノール層	-	1.43	0.13	0.09	-	0.08	-	0.06
	抽出残渣	-	0.16	0.01	0.01	-	0.01	-	0.01
	合計 ^{a)}	51.07	46.24	0.31	0.29	0.45	0.11	0.73	0.62
14 日 後	ジクロロメタン層	37.76	51.39	1.52	0.14	0.08	0.09	0.50	0.79
	酢酸エチル層	2.67	2.12	0.07	0.03	0.25	0.04	0.25	0.06
	水層	0.22	0.02	0	0	0	0	0.01	0.01
	酸性メタノール層	-	1.34	0.10	0.08	-	0.11	-	0.08
	抽出残渣	-	0.19	0.02	0	-	0	-	0.06
	合計 ^{a)}	40.65	55.06	1.71	0.25	0.33	0.24	0.76	1.00
21 日 後	ジクロロメタン層	39.25	50.74	0.06	0.10	0	0.02	0.95	1.75
	酢酸エチル層	2.85	2.45	0.02	0.02	0	0	0	0.11
	水層	0.39	0.09	0	0	0	0	0.01	0
	酸性メタノール層	-	1.00	0.05	0.03	-	0.02	-	0.09
	抽出残渣	-	0.44	0.01	0.06	-		-	0.05
	合計 ^{a)}	42.49	54.72	0.14	0.21	0	0.04	0.96	2.00
28 日 後	ジクロロメタン層	35.74	52.41	1.88	0.21	0.09	0.02	0.38	0.61
	酢酸エチル層	1.5	2.73	0.32	0.04	0	0.01	0.05	0.05
	水層	0.21	0.57	0.01	0	0	0	0.01	0
	酸性メタノール層	-	2.22	0.05	0.08	-	0	-	0.05
	抽出残渣	-	0.55	0.09	0.08	-	0	-	0.05
	合計 ^{a)}	37.45	58.48	2.35	0.41	0.09	0.03	0.44	0.76
55 日 後	ジクロロメタン層	30.85	56.05	3.31	0.20				
	酢酸エチル層	2.42	3.15	0.42	0.03				
	水層	0.42	0.26	0.09	0.06				
	酸性メタノール層	-	1.85	0.20	0.07				
	抽出残渣	-	0.52	0.07	0.04				
	合計 ^{a)}	33.69	61.83	4.09	0.40				

- : 該当せず。^{a)} 申請者が算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2kg a.i./ha 散布後のいちご（続き）：

表 6B、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

4kg a.i./ha 土壤処理後のいちご：

表 7A、抽出後の放射能分布 (植物体での総回収放射エネルギーに対する%)

	35 日		61 日		93 日		125 日	
	茎葉	根	茎葉	根	茎葉	根	茎葉	根
抽出前	63.8	36.2	74.5	25.6	36	64	41	59
シクロメタン層	25.0	13.2	37.8	8.2	10.2	23.0	9.0	25.6
水層	14.4	8.8	3.4	6.9	7.0	4.6	12.0	6.7
抽出残渣	24.4	14.2	33.3	10.5	18.8	36.4	20.0	26.7

表 7B、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

10kg a.i./ha 土壌処理後のいちご：

表 8A-1、抽出後の放射能分布 (植物体での総回収放射エネルギーに対する%)

	16 日			36 日	
	茎葉	根	果実	茎葉	根
抽出前	14.2	84.2	1.6	29.0	71.0
ジクロロメタン層	11.6	69.1	0.7	23.5	60.0
酢酸エチル層	1.3	10.4	0.4	3.0	1.2
水層	0.4	0.2	0.2	0.1	0.2
酸性メタノール層	0.4	1.4	0.3	1.6	0.9
抽出残渣	0.5	3.1	0.1	0.8	8.7

表 8A-2、抽出後の放射能分布 (果実での総回収放射エネルギーに対する%)

	果実				
	7 日	12 日	19 日	26 日	34 日
ジクロロメタン層	40	85	85	75	41
酢酸エチル層	9	7	8	10	12
水層	26	0	0	9	25
酸性メタノール層	14	2	21	0	0
抽出残渣	11	8	5	6	22

表

	7 日	12 日	19 日	26 日	34 日

表 8B-2、

	7 日	12 日	19 日	26 日	34 日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

1kg a.i./ha 土壌処理後の小麦：

表 10A、抽出後の放射能分布 (植物体での総回収放射能量に対する%)

	30 日		58 日		77 日		
	茎葉	根	茎葉	根	茎葉	根	穂
抽出前	60.5	39.5	68.2	31.8	61.8	30.9	7.3
ジクロロメタン層	34.1	7.2	15.0	4.4	16.5	2.1	0.8
水層	10.4	1.2	6.9	1.0	4.3	0.5	1.6
抽出残渣	16.0	31.1	46.3	26.4	41.0	28.3	4.9

表 10B、

10kg a.i./ha 土壌処理後の小麦 :

表 11A、抽出後の放射能分布 (植物体での総回収放射エネルギーに対する%)

	16 日		44 日		89 日			
	茎葉	根	茎葉	根	茎葉	根	穂	穀粒
抽出前	80	20	90	10	82	12	4.5	1.3
ジクロロメタン層	72.5	13.9*	78.6	3.6	50.7	1.8*	1.1*	0.42*
酢酸エチル層	3.2	*	4.6	0.14	3.8	*	*	*
水層	1.2	*	0.84	0.10	0.18	*	*	*
酸性メタノール層	1.7	2.8	2.5	0.53	9.0	9.6	2.5	0.35
抽出残渣	1.3	3.4	3.8	5.4	18	1.1	0.90	0.51

* アセトン抽出のみで、ジクロロメタン/水及び酢酸エチル/水分配は行わなかった。

表 11B、

图1、推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2) レタスにおける代謝試験

(資料No.F6)

供試標識化合物： イプロジオン
化学名； 3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-イソプロピル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-カルボキサミド
化学構造；

【方法】

1. 供試植物

レタス(品種 Trocadero à graine noire)。
温室内で、5L容の栽培容器で1株ずつ栽培した。

2. 処理量及び処理方法

有効成分量 750g a.i./ha 及び散布液量 1000L/ha 相当で 1 回散布した。

標識イプロジオンと非標識イプロジオンを混合して比放射能を
湿潤剤の Tween80 を 0.03%含む蒸留水と混合して散布液
を調製した。播種 46 日後(15 葉期)に 1 株あたり散布液 3mL を散布し
た。

3. 試料採取

処理 0、16、25 及び 38 日後に植物体を採取し、地上部(茎葉)と根に分離した。

4. 分析

各試料は凍結乾燥後にアセトンで 3-4 回磨砕抽出し、抽出液と抽出残渣にろ別した。アセトン抽出後の残渣は 10%含水酸性メタノール(pH3)でさらに抽出し、抽出液と抽出残渣にろ別した。酸性メタノール/水抽出液は濃縮し、残った水層に酢酸エチルを加えて分配(3 回)し、酢酸エチル層と水層に分離した。

抽出及び分画後の各画分中の放射エネルギーを LSC で測定した。各画分に認められた放射エネルギーから総放射能残留量を測定した。アセトン抽出物及び酸性メタノール/水抽出後の酢酸エチル層を一次元 TLC 分析し、親化合物及び代謝物を定量した。一次元 TLC または二次元 TLC より標準物質と比較して各化合物を同定した。TLC 分析に用いた展開溶媒 A、B 及び C における標準物質の Rf 値を表 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表1、TLCにおける標準物質のRf値

【結果】

1. 植物体における放射能分布及び総放射能残留量 (表2)

植物体に認められた放射能の大部分は茎葉に分布したが、茎葉への分布割合は処理直後の99.9%から38日後の97.4%まで時間とともに低下した。一方、根への分布割合は増加し、処理の際に土壤に落ちた散布液中の放射能が根から吸収された可能性が推定された。

総放射能残留量は、茎葉では6.1ppm-64.2ppmであり、根では0.95-2.7ppmであった。

表 2、放射能分布 (植物体での総回収放射エネルギーに対する%)及び総放射能残留量 (ppm)

	0日		16日		25日		38日	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
茎葉	99.9	64.2	99.3	7.5	97.6	6.3	97.4	6.1
根	0.07	2.25	0.70	0.95	2.36	2.7	2.64	2.6

2. 抽出後の放射能分布 (表3及び4)

茎葉の残留放射能の大部分はアセトン抽出物及び酢酸エチル層に分布し、水層及び抽出残渣に認められた放射能は植物体での総回収放射エネルギーの5%未満であった。根においても残留放射能の多くが有機溶媒層に分布した。

表 3、茎葉の抽出後の放射能分布 (植物体での総回収放射エネルギーに対する%及び ppm)

	0日		16日		25日		38日	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
アセトン抽出物	98.9	63.4	94.4	7.2	90.2	5.8	80.8	5.1
酸性メタノール水抽出物								
酢酸エチル層	0.99	0.63	3.9	0.30	5.6	0.36	12.1	0.76
水層	0	0	0.19	0.01	0.07	<0.01	0.01	<0.01
抽出残渣	0.06	0.04	0.77	0.06	1.85	0.12	4.5	0.28

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4、根の抽出後の放射能分布(植物体での総回収放射エネルギーに対する%及び ppm)

	0日		16日		25日		38日	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
アセトン抽出物	0.06	1.8	0.53	0.72	1.81	2.0	2.04	2.0
酸性メタノール/水抽出物								
酢酸エチル層	0.01	0.45	0.07	0.09	0.29	0.32	0.32	0.32
水層	0	0	0	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
抽出残渣	0	0	0.10	0.14	0.26	0.29	0.27	0.27

3. 茎葉中の代謝物 (表5)

表 5、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

4. 推定代謝経路

以上の結果からイプロジオンの代謝経路は図 1 のとおり推定される。

図1、推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3) ももにおける代謝試験

(資料No.F7)

供試標識化合物： イプロジオン
化学名； 3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-イソプロピル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-カルボキサミド
化学構造；

【方法】

1. 供試植物

もも (品種 Garnet Beauty)。
圃場で、2本の樹木(樹齢 6年)を用いた。

2. 処理量及び処理方法

1回あたり有効成分量 1 lb a.i./acre (約 1.12kg a.i./ha)及び散布液量 400 gal/acre (約 3740 L/ha)相当で、合計 3回散布した。

標識イプロジオン 0.998g と非標識イプロジオン 50%水和剤を混合して 9.53g の処理製剤を調製した。処理製剤の有効成分含有量は約 55.3%、

であった。1回の処理につき、処理製剤 2.06-4.1g を水 3.8-7.6L と混合して散布した。開花直前に 1 回目の処理を行い、その 21 日後(花卉落下期)に 2 回目の処理を行い、さらにその 64 日後(果実成熟期)に 3 回目の処理を行った(表 1)。

表 1、処理及び試料採取

経過日数	処理及び試料採取	採取部位
0 日 (開花直前)	1 回目処理 ^{a)}	—
21 日 (花卉落下期)	2 回目処理 ^{b)}	—
	試料採取 (2 回目処理後、 t_2+0)	葉
85 日 (果実成熟期)	試料採取 (2 回目処理 64 日後、 t_2+64)	果実
	3 回目処理 ^{c)}	—
93 日 (収穫期)	試料採取 (3 回目処理後、 t_3+0)	果実
	試料採取 (3 回目処理 8 日後、 t_3+8)	果実

^{a)} 製剤 2.06g を水 3.8L と混合して散布。^{b)} 製剤 2.56g を水 4.7L と混合して散布。

^{c)} 製剤 4.1g を水 7.6L と混合して散布。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

3. 試料採取

2 回目処理直後に葉を採取した。3 回目処理の直前(2 回目処理 64 日後)及び直後に未成熟果実を採取し、3 回目処理 8 日後の収穫期に果実を採取した(表 1)。

4. 分析

i) 収穫期の果実の抽出及び分画 (図 1 参照)

収穫期の果実はアセトンで 3 回磨砕抽出し、抽出液と抽出残渣にろ別した。アセトン抽出後の残渣はメタノールで 1 回ソックスレー抽出し、抽出液と抽出残渣にろ別した後、さらにもう一度、抽出残渣をメタノールでソックスレー抽出した。

アセトン抽出液はあわせて濃縮した後、残った水層に酢酸エチルを加えて分配(4 回)し、酢酸エチル層と水層に分離した。酢酸エチル層はあわせて濃縮し、アセトニトリル/ヘキサンで分配した後、アセトニトリル層を濃縮してフロリジルカラムで精製した(酢酸エチル、次いでアセトンで溶出)。

1 回目のソックスレー抽出液は濃縮した後、残った水層を酢酸エチルで分配(4 回)し、酢酸エチル層と水層に分離した。

ii) 未成熟果実の抽出及び分画

2 回処理 64 日後の未成熟果実(t_2+64)はアセトンで 1 回磨砕抽出し、抽出液と抽出残渣にろ別した。抽出後の残渣は水で浸軟した後、アセトンでさらに 2 回抽出し、抽出液と抽出残渣にろ別した。2 回目と 3 回目のアセトン抽出液はあわせた。次いで、収穫期の果実(図 1)と同様に、1 回目及び 2+3 回目のアセトン抽出液はそれぞれ濃縮し、酢酸エチル、次いでアセトニトリル/ヘキサンで分配した後、アセトニトリル層をフロリジルカラムで精製した。

iii) 放射能測定及び代謝物の分析

抽出及び分画後の各画分中の放射エネルギーを LSC で測定した。総放射能残留量は各試料の一部を燃焼して LSC で測定するか、または各画分に認められた放射エネルギーから測定した。抽出及び分画後の一部の画分(結果の 2 参照)を TLC 分析して親化合物及び代謝物を定量し、標準物質と比較して各化合物を同定した。

【結果】

1. 総放射能残留量 (表2)

果実における総放射能残留量は2回処理64日後の未成熟果実では0.031ppmとわずかであった。3回処理後では処理直後は3.82ppm、処理8日後(収穫期)は1.80ppmであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2、総放射能残留量 (ppm)

試料	ppm
葉 (t ₂ +0)	87.4
未成熟果実 (t ₂ +64)	0.031
(t ₃ +0)	3.82
収穫期の果実 (t ₃ +8)	1.80

2. 抽出後の放射能分布及び代謝物

1) 収穫期の果実 (図 1 及び表 3)

アセトン抽出により総回収放射エネルギーの 96.43%が抽出され、メタノールを用いたソックスレー抽出により 3.09%及び 0.11%が抽出され、未抽出放射能は 0.38%であった。抽出及び分画後の最終画分のうち、アセトニトリル/ヘキサン分配後のヘキサン層、カラム精製後の酢酸エチル溶出液及びアセトン溶出液、並びにソックスレー抽出後の酢酸エチル層に総回収放射エネルギーの 0.5%以上の放射能が認められ、これらの画分について代謝物の分析を行った。

抽出残渣及び上記以外の画分(水層及びメタノール抽出液Ⅱ)について代謝物の分析は行わなかった。これらの画分には合計約 1.3%(0.024ppm)の放射能が分布した。

図 1、収穫期の果実の抽出後の放射能分布 (総回収放射エネルギーに対する%及び ppm) ^{a)}

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 3、収穫期の果実中の代謝物

2) 未成熟果実(t_2+64)

1 回目のアセトン抽出により総回収放射エネルギーの 76%(0.024ppm)が抽出され、2 及び 3 回目のアセトン抽出により合計 21%(0.006ppm)が抽出され、未抽出放射能は 6%(0.002ppm)であった。抽出及び分画後の最終画分のうち以下の 2 画分に合計 80%(0.025ppm)の放射能が認められた。

1 回目アセトン抽出物のカラム精製後の酢酸エチル溶出液 (64%、0.02ppm)

2+3 回目アセトン抽出物のカラム精製後の酢酸エチル溶出液 (16%、0.005ppm)

これらの画分を TLC 分析すると、明らかに検出された化合物は親化合物のみであり、親化合物は総回収放射エネルギーの 61.5%(約 0.02ppm)であった。その他の画分には 0.0025ppm 以上の放射能は含まれず、合計しても 0.007ppm 以下であった。

3. 推定代謝経路

以上の結果から、イプロジオンの代謝経路は図2のとおり推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図2、推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(4) 落花生における代謝試験

(資料No.F8)

供試標識化合物： イプロジオン
化学名； 3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-イソプロピル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-カルボキサミド
化学構造；

【方法】

1. 供試植物

落花生(2品種；1品種は不明、1品種はSpanish variety)。

Gulf South Research Institute (アメリカ、ルイジアナ州)の屋外施設で、栽培容器(内寸法：幅2フィート×長さ6フィート×深さ27インチ)で栽培した。容器はフェンスで囲い、フェンスに雨よけ(木製の枠を用いたプラスチック製の透明な屋根)を設けて降雨の影響が無いようにした。寒冷期にはプラスチック製のシート及びパネルでフェンスを覆った。

2. 処理量及び処理方法

1回あたり有効成分量 1 lb a.i./acre (約 1.12 kg a.i./ha)相当で、合計 3 回散布した。

標識イプロジオンと非標識イプロジオン 50%水和剤を混合して調製した処理製剤を用いた。処理製剤の有効成分含有量は約 58%で

あった。各栽培容器への1回の処理につき、処理製剤約 211mg を水 15mL と混合して散布し、さらに散布容器を水 15mL で洗浄し、洗液を散布した。播種 63-66 日後に 1 回目の処理を行い、その 31 日後に 2 回目の処理を行い、その 25 日後に 3 回目の処理を行った(表 1)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 1、処理及び試料採取

経過日数	処理及び試料採取	採取部位
0 日 (播種 63-66 日後)	1 回目処理	—
	試料採取 (1 回目処理後、 t_1+0)	茎葉
31 日	試料採取 (1 回目処理 31 日後、 t_1+31)	茎葉
	2 回目処理	—
	試料採取 (2 回目処理後、 t_2+0)	茎葉
56 日	試料採取 (2 回目処理 25 日後、 t_2+25)	茎葉
	3 回目処理	—
	試料採取 (3 回目処理後、 t_3+0)	茎葉
66 日 (収穫期)	試料採取 (3 回目処理 10 日後、 t_3+10)	茎葉(乾草)、根及び莢(殻、子実、落花生油、採油後の子実)

3. 試料採取

1 回目処理直後、その 31 日後、2 回目処理直後、その 25 日後及び 3 回目処理直後に茎葉を採取した。3 回目処理 10 日後の収穫期に植物体を採取し、茎葉、根及び莢に分離した。

収穫期に採取した茎葉は乾燥して乾草とした。莢は殻と子実に分離した。子実の一部は粉碎してクロロホルム及びヘキサンでソックスレー抽出し、落花生油と採油後の子実(抽出後の子実)を得た(表 1)。

4. 分析

収穫期前に採取した茎葉、並びに収穫期に採取した乾草、殻及び子実はそれぞれホモジナイズした後、図 1 のとおり抽出及び分画した。乾草は抽出前に水に 1 時間浸漬した。落花生油及び採油後の子実は試料の量が少なく、また放射エネルギーも低かったため、抽出及び代謝物の分析には用いなかった。

抽出及び分画操作(図 1)：

各試料をアセトンで 3 回磨砕抽出し、抽出液と抽出残渣にろ別した後、アセトン抽出液をあわせた(アセトン抽出液(F-1))。アセトン抽出後の残渣はさらに 35%含水アセトニトリルで 4-7 時間還流抽出し、還流抽出液(F-2)と抽出残渣にろ別した。アセトン抽出液(F-1)及び還流抽出液(F-2)はそれぞれ別々に濃縮し、残った水層を酢酸エチルで分配(3 回)して酢酸エチル層と水層に分離した。酢酸エチル層は濃縮した後、アセトニトリル/ヘキサンで分配してアセトニトリル層(F-1-A または F-2-A)及びヘキサン層に分離した。

各試料の一部を燃焼して LSC により総放射能残留量を測定した。抽出及び分画後の各画分中の放射エネルギーを LSC で測定した。アセトニトリル層を一次元 TLC 分析し、親化合物及び代謝物を定量した。一次元 TLC または二次元 TLC により標準物質と比較して各化合物を同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図1、抽出及び分画操作

【結果】

1. 総放射能残留量 (表2)

収穫期前に採取した茎葉の総放射能残留量は3.1ppm (1回処理31日後) - 39.6ppm (1回処理直後)であった。収穫期に採取した試料では乾草での残留量が43.0ppmと最も高く、子実では0.047ppmであった。

表2、総放射能残留量 (ppm)

試料		ppm
茎葉	(t ₁ +0)	39.6
	(t ₁ +31)	3.1
	(t ₂ +0)	13.6
	(t ₂ +25)	3.9
	(t ₃ +0)	12.3
乾草	(t ₃ +10)	43.0
殻	(t ₃ +10)	0.13
子実	(t ₃ +10)	0.047
落花生油	(t ₃ +10)	0.037
採油後の子実	(t ₃ +10)	0.085
根	(t ₃ +10)	1.68

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 抽出後の放射能分布及び代謝物 (表3及び4)

表3、抽出後の放射能分布 (総回収放射エネルギーに対する%)

	茎葉					乾草	殻	子実
	t ₁ +0	t ₁ +31	t ₂ +0	t ₂ +25	t ₃ +0	t ₃ +10	t ₃ +10	t ₃ +10
アセトニトリル層 (F-1-A)	97.8	86.3	90.2	79.2	87.4	83.1	61.1	27.5
ヘキサン層	0.05	0.51	0.18	0.60	0.32	0.31	0.8	9.23
水層	0.09	0.64	2.64	0.45	0.42	4.10	2.4	16.22
アセトニトリル層 (F-2-A)	1.92	10.7	5.93	17.33	10.58	6.70	24.0	34.67
抽出残渣	0.09	1.85	1.02	2.41	1.24	5.80	11.7	12.35

表4、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

3. 推定代謝経路

以上の結果からイプロジオンの代謝経路は図2のとおり推定される。

図2、推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(5) 稲における代謝試験

(資料No.F9)

供試標識化合物： イプロジオン
化学名； 3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-イソプロピル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-カルボキサミド
化学構造；

【方法】

1. 供試植物

稲(品種 Saturn variety)。

Gulf South Research Institute (アメリカ、ルイジアナ州)の屋外施設で、栽培容器(内寸法：幅2フィート×長さ6フィート×深さ27インチ)で栽培した。容器は金網で覆ったフェンスで囲い、フェンスに雨よけ(木製の枠を用いたプラスチック製の屋根)を設けて降雨の影響が無いようにした。は種17日後に灌水した。

2. 処理量及び処理方法

1回あたり有効成分量 1 lb a.i./acre (約 1.12kg a.i./ha)相当で、合計 2回散布した。

標識イプロジオン 0.066g と非標識イプロジオン 50%水和剤 1.134g を混合して調製した処理製剤を用いた。処理製剤の有効成分含有量は約 49%で

あった。各栽培容器への1回の処理につき、処理製剤約 250mg を水 200mL と混合して散布し、さらに散布容器を水 100mL で2回洗浄し、洗液を散布した。穂ばらみ期に1回目の処理を行い、その16日後(出穂期)に2回目の処理を行った(表1)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 1、処理及び試料採取

経過日数	処理及び試料採取	採取部位
0 日 (穂ばらみ期)	1 回目処理	—
	試料採取 (1 回目処理後、 t_1+0)	茎葉
1 日	試料採取 (1 回目処理 1 日後、 t_1+1)	茎葉
7 日	試料採取 (1 回目処理 7 日後、 t_1+7)	茎葉
16 日 (出穂期)	試料採取 (1 回目処理 16 日後、 t_1+16)	茎葉
	2 回目処理	—
23 日	試料採取 (2 回目処理後、 t_2+0)	茎葉
	試料採取 (2 回目処理 7 日後、 t_2+7)	茎葉
37 日	試料採取 (2 回目処理 21 日後、 t_2+21)	茎葉
56 日 (収穫期)	試料採取 (2 回目処理 40 日後、 t_2+40)	茎葉(藁)及び稲穂(穂/茎、籾殻、玄米、 ミルフィード、ブラン及びポリッシュ、白米)

3. 試料採取

1 回目処理直後、その 1、7 及び 16 日後、2 回目処理直後、その 7 及び 21 日後に茎葉を採取した。2 回目処理 40 日後の収穫期に茎葉及び稲穂を採取した。

収穫期に採取した茎葉は乾燥して藁とした。稲穂は籾と穂/茎に分離した。籾は 2 分して、一方は籾殻と玄米の 2 画分に分離した。他方はミルフィード(少量の穀粒を含む籾殻)、ブラン及びポリッシュ(少量の穀粒を含むぬか)、並びに白米の 3 画分に分離した(表 1)。

4. 分析

収穫期前に採取した茎葉及び収穫期に採取した各試料はホモジナイズした後、操作 1 のとおり抽出及び分画した。収穫期の各試料は操作 1 の抽出前に水に 1 時間浸漬した。藁、穂/茎、玄米及び白米については、操作 1 で得た水層をさらに操作 2 のとおり酸加水分解及び抽出した。

i) 操作 1 (図 1)

各試料をアセトンで 3 回磨砕抽出し、抽出液と抽出残渣にろ別した後、アセトン抽出液をあわせた(アセトン抽出液(F-1))。アセトン抽出後の残渣をさらに 35%含水アセトニトリルで 4-7 時間還流抽出し、還流抽出液(F-2)と抽出残渣にろ別した。アセトン抽出液(F-1)及び還流抽出液(F-2)はそれぞれ別々に濃縮し、残った水層を酢酸エチルで分配(3 回)して酢酸エチル層と水層に分離した。酢酸エチル層は濃縮した後、アセトニトリル/ヘキサンで分配してアセトニトリル層(F-1-A または F-2-A)及びヘキサン層に分離した。

ii) 操作 2 (図 2)

操作 1 において還流抽出物(F-2)を酢酸エチル/水分配後に分離した水層に、5N 塩酸を加えて pH2 とし、2 時間還流した後、酢酸エチルで分配(3 回)して酢酸エチル層と水層に分離した。酢酸エチル層は濃縮した後、アセトニトリル/ヘキサンで分配してアセトニトリル層(F-3-A)及びヘキサン層に分離した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

各試料の一部を燃焼して LSC により総放射能残留量を測定した。抽出及び分画後の各画分中の放射エネルギーを LSC で測定した。アセトニトリル層を一次元 TLC 分析し、親化合物及び代謝物を定量した。一次元 TLC または二次元 TLC により標準物質と比較して各化合物を同定した。

図1、操作1

図2、操作2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

【結果】

1. 総放射能残留量 (表2)

収穫期前に採取した茎葉の総放射能残留量は0.86ppm(2回処理21日後) - 9.11ppm(2回処理直後)であった。収穫期に採取した試料では藁での残留量が36.14ppmと最も高く、玄米では0.78ppm、白米では0.26ppmであった。

表2、総放射能残留量 (ppm)

試料		ppm
茎葉	(t ₁ +0)	4.20
	(t ₁ +1)	3.11
	(t ₁ +7)	3.01
	(t ₁ +16)	1.08
	(t ₂ +0)	9.11
	(t ₂ +7)	4.94
	(t ₂ +21)	0.86
藁	(t ₂ +40)	36.14
穂/茎	(t ₂ +40)	9.92
籾殻	(t ₂ +40)	6.17
玄米	(t ₂ +40)	0.78
シルフィード	(t ₂ +40)	8.30
ブラシ及びホリッシュ	(t ₂ +40)	4.54
白米	(t ₂ +40)	0.26

2. 抽出後の放射能分布及び代謝物

1) 茎葉 (表3及び4)

表3、抽出後の放射能分布 (総回収放射エネルギーに対する%)^{a)}

	茎葉						
	t ₁ +0	t ₁ +1	t ₁ +7	t ₁ +16	t ₂ +0	t ₂ +7	t ₂ +21
アセトニトリル層 (F-1-A)	82.71	83.91	80.01	58.57	78.79	64.08	50.16
アセトニトリル層 (F-2-A)	12.86	11.67	12.32	22.12	16.82	25.89	23.25
抽出残渣	4.43	4.41	7.67	19.30	4.38	10.03	26.59

^{a)} アセトニトリル層(F-1-A及びF-2-A)及び抽出残渣の放射能の合計を100%とした数値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表4、アセトニトリル層の分析結果 (総回収放射エネルギーに対する%)^{a)}

2) 収穫期の各試料 (表 5-7)

収穫期に採取した各試料ではアセトニトリル層(F-1-A、F-2-A 及び F-3-A)に総回収放射エネルギーの 73.96-93.96%が分布し、未抽出放射能は 6.04-26.04%であった。

表5、抽出後の放射能分布 (総回収放射エネルギーに対する%)^{a)}

	藁	穂/茎	籾殻	玄米	ミルワイト ^{b)}	ブレン及び ポリッシュ	白米
アセトニトリル層 (F-1-A)	81.29	57.63	53.59	45.88	46.97	61.01	56.20
アセトニトリル層 (F-2-A)	6.41	26.32	33.05	18.83	34.90	25.09	11.00
アセトニトリル層 (F-3-A)	3.51	10.01	—	14.31	—	—	6.76
抽出残渣	8.79	6.04	13.37	20.98	18.13	13.91	26.04

— : 該当せず。

^{a)} アセトニトリル層(F-1-A、F-2-A 及び F-3-A)及び抽出残渣の放射能の合計を 100%とした数値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表6、アセトニトリル層の分析結果 (総回収放射エネルギーに対する%)^{a)}

表7、

			}		}	

3. 推定代謝経路

以上の結果からイプロジオンの代謝経路は図3のとおり推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図3、推定代謝経路