

9. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表 (1)>

抄録 番号	資料 No.	試験の 種類	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
9.1.1	M-1.1 (GLP)	動物 代謝	ラット 雌雄	<p>吸収排泄</p> <p>^{14}C()及び ^{14}C()- イソフェタミド</p> <p>5 mg/kg 単回経口投与 及び 反復経口投与 (非標識 14 回+ 標識 1 回投与)</p> <p>200 mg/kg 単回経口投与</p>	<p>単回投与における投与放射能の回収率は 89.8~108.4%であった。投与後 48 時間までに少なくとも過半が排泄され、排泄経路や割合に標識体間で大きな違いはなかった。主要な排泄経路は、低用量の雌が尿中(46.7~50.1%)であったことを除いて糞中への排泄(71.3~95.0%)であった。低用量において、96 時間後に雄で投与量の 6.6~8.7%、雌で投与量の 0.7~1.5%が体内に残存していたが、この雌雄差は消化管及びその内容物に由来しており、排泄経路の性差によると考えられた。高用量における尿中への排泄割合は、低用量と同様雌の方が多かった。全ての群において呼気中への排泄は殆ど無かった。</p> <p>反復投与での結果は、単回投与試験と比較して排泄経路や分布の変化は最小限であり、反復投与することによる排泄への影響は見られなかった。</p>	(2012)	211
				<p>薬物動態</p> <p>^{14}C()及び ^{14}C()- イソフェタミド</p> <p>5 及び 200 mg/kg 単回経口投与</p>	<p>血漿中の動態においては、低用量及び高用量でそれぞれ 2~6 時間及び約 8 時間に最高濃度に達し、半減期は全群で平均 38 時間前後(31~45 時間)であり、投与標識及び性の違いによる明確な差は認められなかった。AUC は雄の方が雌の約 2 倍の値を示し、体内曝露は雄の方が多かった。また、用量比 40 倍に対して、C_{max} や AUC は 25 倍程度であった事から、高用量においてはイソフェタミドの吸収は飽和していると考えられる。</p> <p>全血中の動態は、血漿中の動態とほぼ同様であったが、C_{max} はやや低い値であった。また、濃度は時間の経過と共に血漿中濃度に比して大きくなり、また半減期も血漿より長くなったことからイソフェタミド若しくはその代謝物は血球画分に局在しやすい可能性が推察された。</p>		

<代謝分解試験一覧表 (2)>

抄録 番号	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
9.1.1	M-1.1 (GLP)	動物 代謝	ラット 雌雄	胆汁排泄 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- イソフェタミド 5 mg/kg 単回経口投与	全ての群において、投与した放射能の大部分 (投与量の 83~88%)が、胆汁中へ排泄された。また、吸収率は 93%以上であった。吸収排泄試験の結果と比較して、雌では尿中への排泄割合が減少したが、雄では減少は少なかった。この事から、雌においては胆汁排泄された代謝物が腸管で再吸収された後、最終的に尿中へ排泄されやすいと考えられた。	(2012)	211
				組織分布 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- イソフェタミド 5 mg/kg 単回経口投与 及び 4, 7, 14 回反復 経口投与 200 mg/kg 単回経口投与	単回投与では、全ての投与群において投与後 4 ないし 8 時間で放射能は広く体内に分布した後、投与後 40 ないし 48 時間までに急激に濃度は減衰し、その後最終時点まで減衰を続けた。投与 4 時間後で高い濃度を示した組織は、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、並びに高用量の副腎及び脂肪であった。特定の組織に蓄積する様な傾向は確認されず、また投与標識及び性の違いによる明確な差も確認されなかった。 反復投与においては、4 回及び 7 回反復投与群と比較して、14 回投与群では最終投与 4 時間後における各組織中濃度はわずかに高かった。また、14 回投与後の減衰挙動や濃度の高い組織は、単回投与での場合と同様であり、反復投与することによる影響は確認されなかった。		
				代謝物同定 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- イソフェタミド 5 mg/kg 単回経口投与 及び 反復経口投与 (非標識 14 回+ 標識 1 回投与) 200 mg/kg 単回経口投与	主要代謝物として、 検出された。 またイソフェタミド[A]は、糞及び胆汁中から検出された。		

<代謝分解試験一覧表 (3)>

抄録 番号	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
9.1.2	M-1.2 (GLP)	動物 代謝	ラット 雌雄	肝臓中の 代謝物同定 14C()- イソフェタミド	資料 No.M-1.1 の組織分布試験由来の肝臓を	(2012)	245
9.1.3	M-1.3 (GLP)	動物 代謝	ラット 雌雄	腸肝循環 14C()-及び 14C()- イソフェタミド 投与群 A : 5 mg/kg 単回経口投与 投与群 B : 投与群 A より採取した胆汁を 十二指腸内投与	十二指腸内に投与後、雄で 36%、雌で 43%が胆汁中に排泄された。また糞中には雄 29%、雌 14%、尿中には雄 8%、雌 13%が排泄された。この結果より、胆汁中に一次排泄された放射能は、腸より再吸収された後再度胆汁排泄される経路が最も優位であり、また一部は尿排泄される事が確認された。胆汁排泄されたイソフェタミド及びその代謝物の少なくとも 47%は腸より再吸収される、即ち腸肝循環している事が明らかになった。	(2012)	247

<代謝分解試験一覧表 (4)>

抄録 番号	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
9.2.1	M-2.1 (GLP)	植物 代謝	レタス	代謝残留 ¹⁴ C()及び ¹⁴ C()- イソフェタミド 全体散布 750 g a.i./ha 3 回処理	総残留量はレタス外葉部では 1.7 ~2.6 mg/kg、結球部ではより少 量で 0.07~0.09 mg/kg であつた。 主要代謝物はイソフェタミド[A] であり、外葉部、結球部でそれぞ れ 61.8~72.9%TRR、56.7~ 66.4%TRR だつた。	(2012)	250
9.2.2	M-2.2 (GLP)	植物 代謝	ブドウ	代謝残留 ¹⁴ C()及び ¹⁴ C()- イソフェタミド 全体散布 750 g a.i./ha 3 回処理	総残留量は茎葉で多く(15.96~ 16.93 mg/kg)、果実で少なかつた (0.64~0.72 mg/kg)。残留成分は 茎葉と果実で同様であり、最も主 要な成分はイソフェタミド[A]で あつた(茎葉で 38.2~61.1%TRR、 果実で 46.0~60.1%TRR)。	(2012)	254
9.2.2.A	M-2.2A	植物 代謝	ブドウ	代謝残留 ¹⁴ C()及び ¹⁴ C()- イソフェタミド 全体散布 750 g a.i./ha 3 回処理	残留は茎葉 (16.7~17.1 mg/kg) で多く、果実 (1.2~1.8 mg/kg)で 少なかつた。残留成分は茎葉と果 実で同様であり、最も主要な成分 はイソフェタミド[A]であつた(茎 葉で 56.4~58.1%TRR、果実で 55.9~62.5%TRR)。	(2013)	259

<代謝分解試験一覧表 (5)>

抄録 番号	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
9.2.3	M-2.3 (GLP)	植物 代謝	インゲンマメ	代謝残留 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- イソフェタミド 全体散布 750 g a.i./ha 3 回処理	総残留量は茎葉(10.5～11.6 mg/kg)および莢(3.3～4.9 mg/kg)で多く、莢(0.22～0.41 mg/kg)および種子(0.03～0.40 mg/kg)で少なかった。主要な残留成分は親化合物であるイソフェタミド[A]であった。	(2012)	262
9.3.1	M-3.1 (GLP)	土壌 中動 態等	好氣的 土壌	土壌中動態 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- イソフェタミド 1 mg/kg 1 回処理 20±2℃	イソフェタミド[A]の土壌中での分解速度 DT ₅₀ 値は 40 日で、DT ₉₀ 値は 132 日であった。	(2010)	270
9.3.2	M-3.2 (GLP)	土壌 中動 態等	好氣的 土壌	土壌分解性 3 土壌 ¹⁴ C()- イソフェタミド 1 mg/kg 1 回処理 20±2℃	イソフェタミド[A]の土壌中での分解速度 DT ₅₀ 値は 22～55 日で、DT ₉₀ 値は 72～183 日であった。	(2010)	276

<代謝分解試験一覧表 (6)>

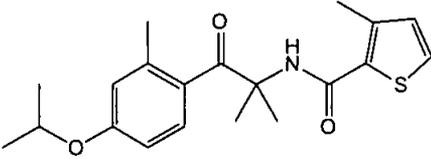
抄録 番号	資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9.3.3	M-3.3 (GLP)	土壌 表面 光分解	乾燥及び 湿潤土壌	土壌表面 光分解 ^{14}C ()-及び ^{14}C ()- イソフェタミド $7.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ $20 \pm 2^\circ\text{C}$	イソフェタミド[A]は、乾燥土壌及び湿潤土壌表面で光分解し、DT50は英国及び米国の夏の太陽光下相当でそれぞれ134日及び57日であった。また、東京の春の太陽光下相当ではそれぞれ、435日及び185日であった。	(2010)	281
9.4.1	M-4.1 (GLP)	加水 分解	pH 4 pH 7 pH 9	加水分解性 ^{14}C ()- イソフェタミド $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ $50 \pm 0.5^\circ\text{C}$	イソフェタミド[A]は 50°C において、いずれの pH においても5日間に亘って加水分解的に安定であり、 25°C における加水分解半減期は1年以上と推定された。	(2010)	290
9.4.2	M-4.2 (GLP)	光分解	pH 7 緩衝液 及び 自然水	水中光分解性 ^{14}C ()-及び ^{14}C ()- イソフェタミド $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ $25 \pm 2^\circ\text{C}$	イソフェタミド[A]は pH 7 緩衝液及び自然水中で速やかに光分解し、DT ₅₀ 値は、英国/米国の夏季の太陽光相当でそれぞれ 1.8 日及び 1.4 日であった。これは日本の春の太陽光換算でそれぞれ 5.9 日及び 4.6 日であった。暗黒区ではイソフェタミド[A]の分解は認められなかった。	(2012)	292
9.5.1	M-5.1 (GLP)	土壌 吸着性	OECD 分類の タイプ 2, 3, 4 及び 5に属する 5土壌 (火山灰土 壌含む)	土壌吸脱着 ^{14}C ()- イソフェタミド $0.02 \sim 2 \text{ ppm}$ 25°C	各土壌における吸着係数 K_{adsF} は $6.56 \sim 20.78$ 、 K_{adsFoc} は $274 \sim 597$ であり、イソフェタミド[A]が適度に土壌に吸着することが認められた。また脱着係数 K_{desF} は $9.12 \sim 25.36$ 、 K_{desFoc} は $334 \sim 829$ であった。	(2010)	300

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

<代謝分解試験に使用した標識化合物について>

本代謝分解試験では2種類の ^{14}C 標識化合物を使用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	イフイタミド	<i>N</i> [1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- σ -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1 動物代謝に関する試験

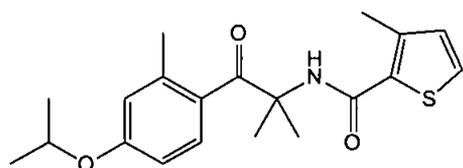
9.1.1 ラットにおける代謝試験 (資料 No. M-1.1)

(吸収排泄・薬物動態・胆汁排泄・組織分布・代謝物同定)

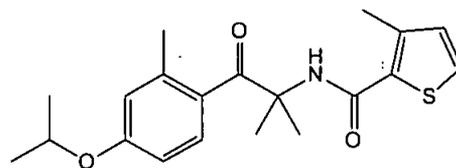
試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

供試標識化合物：



(I) ¹⁴C()-イソフェタミド



(II) ¹⁴C()-イソフェタミド

* : 標識位置

化学名； *N*[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- σ -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置； (I) (II)

ロット No.； (I) (II)

比放射能； (I) (II)

放射化学的純度； (I) (II)

(申請者注) 標識位置の設定根拠：

供試動物： Wistar Hannover 系ラット {CrI:WI(Han)}

吸収排泄、組織分布； 体重 177~256 g

薬物動態； 体重 184~269 g

胆汁排泄； 体重 214~314 g (胆管カニュレーション手術時)

試験方法：

飼育管理； 全試験期間を通じて水及び飼料は、自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち、試験に供試した。検体投与後、ラットは、吸収排泄及び胆汁排泄試験についてはガラス製代謝ケージに、薬物動態及び組織分布の各試験については採血用のケージに入れ、温度 19~25℃、相対湿度 38~73%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室の換気回数は、1 時間当たり約 15 回であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与溶液；計画した比放射能となる ^{14}C 標識検体と非標識検体（化学純度 %）を溶媒に溶解して均一に混合し、溶媒を留去したのち、3% (w/v) ヒドロキシプロピルセルロース水溶液で均一に再懸濁することにより、投与液を調製した。なお、必要な場合には、湿潤剤として少量の Tween80 を添加した。

(申請者注) Tween80 の使用は標識検体を含む投与液を作製する際に用い、含量は 0.13~0.03% の範囲で用いた。当該使用量での吸収に対する影響は殆ど無いと考えられる。

投与方法；投与容量は 5 mL/kg、投与量は低用量投与で 5 mg/kg 及び高用量投与で 200 mg/kg とした。投与方法は胃ゾンデを用いて強制経口投与を行い、実投与量は使用した器具の投与前後における重量差と投与液の分析値から換算して決定した。

(申請者注) 用量設定根拠；

放射能の測定；

試験群； 試験群の構成を表 2 に示す。

表 2. 試験群の構成

	群記号	標識	投与回数	投与量 (mg/kg)	投与放射能量 (MBq/kg)	動物数 (匹)	採取試料及び採取時点 (時間)	屠殺時間 (時間)
① 吸収排泄	B		単回	5	5	雌雄各 4	尿：6, 12, 24, 48, 72, 96 糞、CW ³⁾ ：24, 48, 72, 96 呼気：24 全血/血漿、組織、カーカス、CD ⁴⁾ ：最終屠殺時点	96
	C							
	D			200	5			
	E							
	F		反復 ¹⁾	5	5		標識検体投与時点から、単回投与群と同様に採取	96
	G							
② 薬物動態	H		単回	5	10	雌雄各 4	全血/血漿：0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120	120
	I							
	J			200	10		全血/血漿：0.5, 1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120	
	K							
③ 胆汁排泄	L		単回	5	5	雌 ^{3 5)6)} 雄 ⁵⁾ 雌 ⁵⁾ 雄 ⁶⁾	胆汁：投与開始前、投与後 2, 4, 6, 12, 24, 48 尿、糞：24, 48 CW ³⁾ 、CD ⁴⁾ 、消化管、カーカス：最終屠殺時点	48
	M							
④ 組織分布	N		単回	5	4	雌雄各 12 (4 時点×3)	投与後 4, 40, 58, 120 時間で雌雄 3 匹を屠殺し、組織、カーカス、全血/血漿を採取	
	O							
	P			200	4		投与後 8, 48, 78, 120 時間で雌雄 3 匹を屠殺し、組織、カーカス、全血/血漿を採取	
	Q							
	R		反復 ²⁾	5	4	雌雄各 18 (6 時点×3)	4, 7 回投与群は最終投与後 4 時間で雌雄 3 匹を屠殺、14 回投与群は最終投与後 4, 40, 58, 120 時間で雌雄 3 匹を屠殺し、組織、カーカス、全血/血漿を採取	
	S							
⑤ 代謝物分析	尿・糞：群記号 B-G における 0-96 時間採取のプール検体 胆汁・尿：群記号 L, M の 0-24 時間採取の胆汁及び 0-48 時間採取の尿のプール検体							

- 1) 非標識検体を 1 日 1 回 14 日間投与後、15 日目に標識検体を 1 回投与
- 2) 標識検体を 1 日 1 回、4, 7, 14 日間投与
- 3) ケージ洗浄液
- 4) ケージ付着物
- 5) 供試数動物数、手術は各群 6 匹行い試験に耐えうる個体のみを供試
- 6) 供試数は 5 匹、うち 2 匹は胆汁回収不良の為に除外した

① 吸収排泄試験

【単回投与試験】

投与： あるいは 標識をそれぞれ低用量及び高用量で、各群雌雄 4 匹ずつに単回経口投与し、個体別に糞と尿を別々に採取できるガラス製の代謝ケージで飼育した。

採取試料、時点及び方法：

尿； ドライアイスで冷却した尿捕集容器に集め、投与後 6、12、24、48、72 及び 96 時間に容器を洗浄した少量の水と合わせて採取し、検体とした。

糞； 尿と同様、ドライアイスで冷却した糞捕集容器に集め、投与後 24、48、72 及び 96 時間に採取し、検体とした。

呼気； 全ての試験群において、トラップを用いて捕集した捕集液を投与後 24 時間に採取し、検体とした。

ケージ付着物； 各個体別に 96 時間まで採取し、合わせて検体とした。

ケージ洗浄液； 投与後 24、48、72 及び 96 時間時に採取した。採取方法は、72 時間まではケージ付着物を取り除いた後に少量の水で洗ったものを検体とし、96 時間後においては水洗後更にメタノール洗浄して検体とした。

全血/血漿； 屠殺(投与後 96 時間)時に、心臓採血によってヘパリン処理チューブへ集めた全血を検体とした。血漿は、この全血の一部を遠心処理する事により調製した。

組織； 屠殺時に上記採血が終わった後、以下の組織を採取して検体とした。すなわち、副腎、骨、脳、脂肪、消化管及びその内容物、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉(大腿筋)、卵巣(雌のみ)、脾臓、精巣(雄のみ)、甲状腺、子宮(雌のみ)を採取した。

カーカス； 屠殺時に、上記採血及び組織採取後の残余の組織を検体とした。

【反復投与試験】

投与： 各群雌雄 4 匹ずつに対して、最終投与までは非標識の投与液を 14 日間投与した後、最終投与において あるいは 標識を低用量で単回経口投与し、個体別に糞と尿を別々に採取できるガラス製代謝ケージで飼育した。

採取試料、時点及び方法：

呼気を採取しなかった以外は、単回投与試験と同様に実施した。

② 薬物動態試験

投与： あるいは 標識をそれぞれ低用量及び高用量で、各群雌雄 4 匹ずつに単回経口投与し、個体別にケージで飼育した。

採取試料及び採取時点：

全血/血漿； 低用量投与群は、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、12、24、48、72、96 及び 120 時間に採取した。高用量投与群は、投与後 0.5、1、2、4、6、7、8、12、24、48、72、96 及び 120 時間に採取した。採取方法は、投与後のラットをケージへ移し、尾静脈よりヘパリン処理したヘマトクリット用微小チューブに採取して全血を得、更にその一部を遠心分離して血漿を得、それぞれ分析用検体とした。

③ 胆汁排泄試験

胆管カニュレーション手術及び投与：

胆管カニュレーション手術は、各投与群において雌雄 6 匹ずつに対して、投与の 48 時間より前に実施し、回復期間の胆汁分泌量や行動を基に、手術の影響から回復したと考えられた個体を試験に用いた。

標識投与群は雄 5 匹と雌 3 匹（雌 5 匹に対して投与し 2 匹は胆汁が採取出来なかった）に対して、標識投与群は雄 6 匹と雌 5 匹に対して、低用量で単回経口投与した。

各個体は手術前から試験終了まで、個体別に糞と尿を別々に採取できるガラス製代謝ケージで飼育した。胆汁回収用のカニュレはコイルで保護し、回転式の器具に取り付け、自由に行動できる状態で飼育した。

採取試料及び採取時点：

胆汁； 投与前及び投与後 2、4、6、12、24 及び 48 時間に採取した。

尿、糞； 投与後 24 及び 48 時間に採取した。尿は、捕集容器を洗浄した少量の水と合わせて検体とした。

ケージ付着物； 全試験期間の糞採取時に、個体別に採取したものを合わせて検体とした。

ケージ洗浄液； ケージ付着物除去後に少量の水で洗浄し、個体及び時間別に集めて検体とした。最終洗浄時には水洗浄に加えて、更にメタノール洗浄と水洗浄操作を追加して実施した。

消化管及びその内容物；

投与後 48 時間に、屠殺したラットから採取したものを検体とした。

カーカス； 消化管及びその内容物は、採取後の残余の組織を分析用検体とした。

④ 組織分布試験

【単回投与試験】

投与； 及び 標識を低用量及び高用量で、各群雌雄 12 匹ずつに単回経口投与し、ケージ内で飼育した。投与後は、各群で定められた検体採取時間ごとに、雌雄 3 匹ずつ屠殺して分析用検体を採取した。

採取試料及び採取時点：

低用量投与群は投与後 4、40、58 及び 120 時間、高用量投与群は投与後 8、48、78 及び 120 時間に屠殺し、全血、血漿及び各組織を採取した。採取方法及び採取組織は、吸収排泄試験で実施したものと同様である。

【反復投与試験】

投与； あるいは 標識を低用量で、4、7 あるいは 14 回ずつ、各群雌雄 18 匹ずつに反復経口投与した。

採取試料及び採取時点：

試料採取のための屠殺時間は、各投与群ともに 4 回と 7 回投与では最終投与後 4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

時間とし、14回投与では最終投与後4、40、58及び120時間とした。屠殺後は、放射能分析用の検体として全血、血漿及び各組織を採取した。採取方法及び採取組織は、吸収排泄試験で実施したものと同様である。

⑤ 代謝物分析試験

試験結果：

① 吸収排泄試験

【単回投与試験】

結果を表3～6に示す。投与放射能の平均回収率は、89.8～108.4%であった。両標識投与群共に投与後48時間までに少なくとも過半の放射能（投与量の53.8～88.7%）が排泄され、排泄経路や割合に標識体間で大きな違いはなかった。主要な排泄経路は、低用量の雌を除いて糞であった（投与量の71.3～95.0%）。低用量の雌においては、尿中排泄が最も多かった（投与量の46.7～50.1%）。組織への残留に関しては、低用量において、組織及びカーカス中の存在比率は雄で投与量の6.6～8.7%、雌で投与量の0.7～1.5%であり、存在比率は雄の方が雌より4～13倍高かった。この差の多くは消化管及びその内容物に由来しており、雌雄の排泄経路の性差によると考えられた。一方、高用量における排泄傾向も低用量と同様で、尿中排泄は雌の方が多かった。なお、全群において呼気中への排泄は殆ど無く、標識位置は代謝的に安定であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. 単回投与群における各検体中の投与放射能に対する存在比率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 単回投与群における組織中濃度 (ng eq./g)

表 5. 単回投与群における組織／血漿濃度倍率 (倍)

表 6. 単回投与群における投与量に対する組織中回収率(%)

【反復投与試験】

結果を、表 7～10 に示す。単回投与試験の結果と比較して、排泄経路や分布の変化は最小限であった。このことから、薬剤による代謝酵素の誘導や阻害、もしくは排泄経路の飽和といった影響は無いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 7. 反復投与群における各検体中の投与放射能に対する存在比率 (%)

表 8. 反復投与群における組織中濃度 (ng eq./kg)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 9. 反復投与群における組織／血漿濃度倍率 (倍)

表 10. 反復投与群における投与量に対する組織中回収率 (%)

② 薬物動態試験

血漿及び全血中の放射能濃度の推移及びパラメーターを、表 11, 12 及び図 1~4 に示す。血漿中の動態に関しては、最高濃度到達時間 (T_{max})は低用量及び高用量でそれぞれ 2~6 時間及び約 8 時間、半減期 ($T_{1/2}$)は平均で 38 時間前後 (31~45 時間)であり、投与標識及び性の違いによる明確な差は認められなかった。一方、濃度・時間曲線下面積 (AUC)は雄の方が雌の約 2 倍の値を示しており、体内曝露は雄の方が多かった。また、投与量比が 40 倍なのに対して、 C_{max} や AUC は約 25 倍程度の差しかなかったことから、高用量投与群においてはイソフェタミドの吸収は飽和していると考えられる。

全血中の動態は、血漿中の動態とほぼ同様の挙動を示したが、 C_{max} はやや低い値であった。また、濃度は時間の経過と共に血漿中濃度に比して大きくなり、また半減期も血漿より長くなっており、イソフェタミド若しくはその代謝物は血球画分に局在しやすい可能性が推察された。

表 11. 血漿中放射能濃度 (ng eq./g)と各種パラメーター

投与量 (mg/kg)	5				200			
	標識		標識		標識		標識	
採血時間 (hr)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.25								
0.5								
1								
1.5								
2								
4								
6								
7								
8								
12								
24								
48								
72								
96								
120								
C_{max} (ng eq./g)								
T_{max} (時間)								
$T_{1/2}$ (時間)								
AUC ₁₂₀ (ng eq.·hr/g)								
AUC (ng eq.·hr/g)								

各群 4 匹の平均値

太字は半減期計算に用いた数値

C_{max} : 最高濃度

T_{max} : 最高濃度到達時間

$T_{1/2}$: 半減期

AUC₁₂₀ : 120 時間後までの濃度・時間曲線下面積

AUC : 濃度・時間曲線下面積

NA : 該当検体なし

注) 薬物動態パラメータの数値は実測値の平均ではなく、解析ソフトウェア WinNonlin Professional V4.0.1 を用いて固体的に算出した値の平均。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 12. 全血中放射能濃度 (ng eq./g)と各種パラメーター

投与量 (mg/kg)	5				200			
	標識		標識		標識		標識	
採血時間 (hr)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.25								
0.5								
1								
1.5								
2								
4								
6								
7								
8								
12								
24								
48								
72								
96								
120								
C_{max} (ng eq./g)								
T_{max} (時間)								
$T_{1/2}$ (時間)								
AUC_{120} (ng eq.·hr/g)								
AUC (ng eq.·hr/g)								

各群 4 匹の平均値

太字は半減期計算に用いた数値

* : 1 匹については 48 時間を採用しなかった

C_{max} : 最高濃度

T_{max} : 最高濃度到達時間

$T_{1/2}$: 半減期

AUC_{120} : 120 時間後までの濃度・時間曲線下面積

AUC : 濃度・時間曲線下面積

NA : 該当検体なし

注) 薬物動態パラメータの数値は実測値の平均ではなく、解析ソフトウェア WinNonlin Professional V4.0.1 を用いて固体別に算出した値の平均。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図3. 及び 標識を低用量投与した雌雄ラット全血中濃度推移

③ 胆汁排泄試験

結果を表 13 に示す。放射能の大部分（投与量の 83～88%）は、標識及び雌雄を問わず、胆汁へ排泄された。また、尿、胆汁への排泄率及びカーカス中の残存比率から計算した吸収率は 93%以上であった。吸収排泄試験の結果と比較すると、雌においては尿中への排泄割合が顕著に減少したのに対して、雄では減少の割合は小さかった。このことから、雌においては胆汁排泄されたイソフェタミド代謝物は腸管で再吸収された後、最終的に尿中へ排泄されやすくなると考えられた。

表 13. 胆管カニュレーションラットにおける各検体中の投与量に対する存在比率 (%)

④ 組織分布試験

【単回投与試験】

結果を、表 14～19 に示す。全ての投与群において、投与後 4 時間(低用量)もしくは 8 時間(高用量)で放射能は広く体内に分布した後、投与後 40 時間 (低用量)もしくは 48 時間(高用量)までに急激に濃度は減衰し、その後最終屠殺時点まで減衰を続けた。投与後 4 時間で高い濃度を示した組織は、肝臓、腎臓、卵巣及び子宮、並びに高用量の副腎及び脂肪であった。組織分布の推移から考えて、特定の組織への蓄積傾向は確認されなかった。また、投与標識及び性の違いによる蓄積性に関する明確な差も確認されなかった。

【反復投与試験】

結果を、表 20～25 に示す。4 回及び 7 回反復投与群と比較して、14 回投与群では最終投与 4 時間後における各組織中濃度はわずかに高かった。一方、14 回投与後の 120 時間までの放射能の分布及び減衰の挙動は、単回投与で見られたものとほぼ同じであり、高い濃度を示した組織も単回投与で見られたものと同様であった。

以上より、反復投与においてもイソフェタミドの特定組織への蓄積は確認されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 14-1. 雄ラットにおける組織中濃度 (低用量・単回投与) (ng eq./g)

表 14-2. 雌ラットにおける組織中濃度 (低用量・単回投与) (ng eq./g)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 15-1. 雄ラットにおける組織／血漿濃度倍率（低用量・単回投与）(倍)

表 15-2. 雌ラットにおける組織／血漿濃度倍率（低用量・単回投与）(倍)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 16-1. 雄ラットにおける投与量に対する組織中回収率（低用量・単回投与）（%）

表 16-2. 雌ラットにおける投与量に対する組織中回収率（低用量・単回投与）（%）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 17-1. 雄ラットにおける組織中濃度 (高用量・単回投与) (ng eq./g)

表 17-2. 雌ラットにおける組織中濃度 (高用量・単回投与) (ng eq./g)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 18-1. 雄ラットにおける組織／血漿濃度倍率（高用量・単回投与）（倍）

表 18-2. 雌ラットにおける組織／血漿濃度倍率（高用量・単回投与）（倍）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 19-1. 雄ラットにおける投与量に対する組織中回収率（高用量・単回投与）（%）

表 19-2. 雌ラットにおける投与量に対する組織中回収率（高用量・単回投与）（%）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 20-1. 標識：雄ラットにおける組織中濃度（低用量・反復投与）(ng eq./g)

表 20-2. 標識：雄ラットにおける組織中濃度（低用量・反復投与）(ng eq./g)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 21-1. 標識：雌ラットにおける組織中濃度（低用量・反復投与）(ng eq./g)

表 21-2. 標識：雌ラットにおける組織中濃度（低用量・反復投与）(ng eq./g)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 22-1. 標識：雄ラットにおける組織／血漿濃度比率（低用量・反復投与）(倍)

表 22-2. 標識：雄ラットにおける組織／血漿濃度比率（低用量・反復投与）(倍)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 23-1. 標識：雌ラットにおける組織／血漿濃度倍率（低用量・反復投与）(倍)

表 23-2. 標識：雌ラットにおける組織／血漿濃度倍率（低用量・反復投与）(倍)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 24-1. 標識：雄ラットにおける投与量に対する組織中回収率（低用量・反復投与）（%）

表 24-2. 標識：雄ラットにおける投与量に対する組織中回収率（低用量・反復投与）（%）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 25-1. 標識：雌ラットにおける投与量に対する組織中回収率（低用量・反復投与）（%）

表 25-2. 標識：雌ラットにおける投与量に対する組織中回収率（低用量・反復投与）（%）

⑤ 代謝物分析

尿中代謝物：

結果を表 26 及び 27 に示す。ラットの主な尿中代謝物は、

イソフェタミド[A]

は検出されなかった。

糞中代謝物：

結果を表 26 に示す。

また、

イソフェタミド[A]も検出された。

胆汁中代謝物：

結果を表 27 に示す。

また、イソフェタ

ミド[A]も微量ながら検出された。

イソフェタミドの代謝は、

イソフェタミドのラットにおける想

定代謝経路を図 5 に示す。

(申請者注)*：資料 No. M-1.2 における組織分布試験の肝臓分析結果より検出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 26-1. 標識：吸収排泄試験における尿及び糞中の代謝物 (投与量に対する%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 26-2. 標識：吸収排泄試験における尿及び糞中の代謝物 (投与量に対する%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 27. 胆汁排泄試験における尿及び胆汁中の代謝物

(投与量に対する%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 5. イソフェタミドのラットにおける想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.2 ラット肝臓中代謝物同定 (資料 No. M-1.2)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

供試試料： 資料 No. M-1.1 の④組織分布試験で得られた雌雄ラット肝臓を使用した。
表 1 に具体的な肝臓採取条件を示す。

表 1. 供試試料の詳細

試験名	投与標識	性	投与方法	投与量 (mg/kg)	肝臓採取時間
組織分布	標識*	雌雄	単回	5	投与 4 時間後
				200	投与 8 時間後
			反復	5	最終投与 4 時間後

*: ¹⁴C()-イソフェタミド

試験方法：

結 果：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 各抽出操作における肝臓中総放射能比回収率 (%)

表 3. 肝臓中の同定代謝物と総投与放射能比回収率 (%)

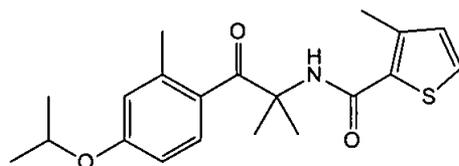
表 4. 肝臓中の同定代謝物とその放射能濃度 (ppb)

9.1.3 ラットにおける腸肝循環試験 (資料 No. M-1.3)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：



* : 標識位置

^{14}C ()-イソフェタミド

化学名； *N*[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- σ -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置；

ロット No.；

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定根拠；

供試動物； Wistar Hannover 系ラット (HsdHan:WIST)、体重 195~341 g (手術時)

試験方法；

飼育管理； 全試験期間を通じて水及び飼料は、自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。ラットは、手術前はポリプロピレン製の飼育ケージにて性別ごとに 5 匹ずつ飼育し、手術後はガラス製代謝ケージに入れ個別に飼育した。室内は温度 20~24℃、相対湿度 45~65%及び 12 時間の明暗サイクルに保った。動物試験室の換気回数は、1 時間当たり約 15 回であった。

投与群設定； 投与群は、胆汁採取のために投与液を経口投与する投与群 A 及び、投与群 A から採取した胆汁を胆管カニューレを通じて投与する投与群 B を設定した。投与群 A は雌雄各 7 匹とし、投与群 B は雄 5 匹と雌 4 匹で構成した。

胆管カニューレーション手術；

胆管カニューレーション手術は、投与前 48 時間より以前に実施した。投与群 A に使用するラットは肝臓側へ、投与群 B に使用するラットは肝臓側及び十二指腸側の両方へカニューレを挿管し、カニューレはラットが自由に動ける可動式のステンレスコイルで保護した。投与群 B に対しては、手術後 24 時間までは生理的食塩水を、その後の馴化期間には人工胆汁を 0.5~1.0 mL/時で十二指腸側へ通液した。両群ともに手術後は、個別にケージで飼育した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

与群 A に投与する投与液は、以下の様に調製した。すなわち、計画した投与液濃度となる ^{14}C 標識検体と非標識検体（化学純度 %）を溶媒に溶解し、溶媒を留去したのち、3% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液（w/v）で均一に再懸濁することにより、投与液を調製した。なお、湿潤剤として少量の Tween80 を添加した。

経口投与及び胆汁採取； 投与群 A のラットに対して、用量 5 mg/kg（投与容量 5 mL/kg、投与放射エネルギーは 5 MBq/kg）で胃ゾンデを用いて強制経口投与を行った。投与後 72 時間まで雌雄別に胆汁を採取した。雌雄別に集めた胆汁は、放射エネルギーを測定後、投与群 B へ投与するまで保存した。

胆汁投与； 投与群 A から採取した胆汁を、投与群 B のラットの十二指腸側に挿管されたカニューレを通じて、雄に対しては 0.5 mL/時、雌に対しては 0.4 mL/時で、48 時間通液、投与した。

試料採取； 投与群 B に胆汁投与後、以下の時点および方法で排泄物等試料を採取した。

胆汁： 投与後 2、4、6、12、24 及び 48 時間に肝臓側に挿管したカニューレを通じて採取した。

尿・糞： 投与後 24 及び 48 時間に採取した。

ケージ洗浄液： 投与後 24 及び 48 時間にケージを少量の水で洗浄した。48 時間後については水洗後更にメタノールで洗浄した。

ケージ付着物： 投与後 24 及び 48 時間に採取した。試料は動物ごとに 24、48 時間採取の試料を合わせプールした。

ラットは投与 48 時間後に屠殺し、肝臓、消化管およびその内容物（以下 GIT と略記）、カーカスに分けて採取し、以後の分析に用いた。

放射能の測定；

結 果：

胆汁採取；

投与群 A における、投与放射能に対する胆汁中放射能の平均回収率は、雄 45%、雌 27% であった。この胆汁中放射能の親換算濃度は、雄で 19.37 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 7.698 $\mu\text{g/g}$ であった。

胆汁投与；

投与群 B への実投与量は、雄で平均 1.573 mg eq./kg、雌で平均 0.606 mg eq./kg であった。また投与群 B における投与放射能回収率を表 2 に示す。投与放射能に対する総回収率は雄 92%、雌 93%であった。このうち、胆汁中へ雄 36%、雌 43%、糞中へ雄 29%、雌 14%、尿中へ雄 8%、雌 13%が排泄された。この結果より、胆汁中に一次排泄された放射能は、腸管から再吸収された後、再度胆汁排泄される経路が最も優位であり、一部は尿排泄される事が確認された。

このことから、胆汁排泄されたイソフェタミド及びその代謝物は腸肝循環しており、その割合は少なくとも 47%以上である事が明らかになった。

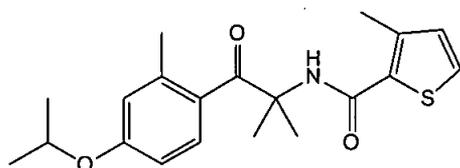
9.2 植物代謝に関する試験

9.2.1 レタスにおける代謝 (資料 No. M-2.1)

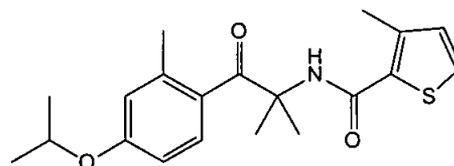
試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

供試標識化合物:



(I) ¹⁴C()-イソフェタミド



(II) ¹⁴C()-イソフェタミド

*: 標識位置

化学名; *N*[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy-*o*-tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置; (I) (II)

ロット No.; (I) (II)

比放射能; (I) (II)

放射化学的純度; (I) (II)

(申請者注) 標識位置の設定根拠;

供試植物: レタス (品種: Saladin)

レタスは種から苗となるまで温室内にて、それ以降は屋外の囲われた区画内にて栽培した。コンテナ1つ (面積約 0.2 m²)あたりにレタス苗を2株ずつ移植した。標識ごとにコンテナを2つずつ、およびコントロールとして1つのコンテナを用意した (合計5コンテナ、レタス10株)。

試験方法:

施用液調製; 各試験群に対して施用ごとに調製した。一定量の ¹⁴C-イソフェタミドを非標識イソフェタミドと混合 (合計 36 mg)し、放射能希釈した。白試料 72 μL を加え、水で希釈し 48 mL の施用液 (イソフェタミド濃度 750 μg/mL)とした。コンテナ1つ (レタス2株)あたりに施用液を20もしくは21 mL ずつスプレー処理した。

(申請者注) 施用量の設定根拠;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

施用； 収穫前 46 日、32 日、18 日に植物全体に散布処理した（施用間隔 14 日）。

試料採取； 最終施用 7 日後に中間収穫を、最終施用 18 日後に最終収穫を行った。最終収穫のレタスは分析用に表面の葉（外葉部）と内部の葉（結球部）に分けた。中間収穫試料は重量測定後、冷凍保存した（申請者注：代謝物同定用として設定したが、必要としなかった）。

分析方法；

結 果：(mg/kg は全て親化合物換算濃度として示す)

吸収・分布； 3 回施用後、レタス中に残留した放射能は外葉部で 1.7~2.6 mg/kg、結球部ではより少量で 0.07~0.09 mg/kg であった。そのうち大部分の放射能 (>90%)は表面洗浄液および抽出液 (ACN および ACN/水)中に回収され、抽出されずに残留した放射能は 6%TRR 以下であった。

代謝； 標識、 標識施用の両方とも、検出された主要成分はイソフェタミド[A]であり、外葉部で 61.8~72.9%TRR (1.04~1.87 mg/kg)、結球部で 56.7~66.4%TRR (0.04~0.05 mg/kg)であった。その他の代謝物として

推定代謝経路を図 2 に示す。

(申請者注：表において値は丸めて表示した (%TRR は小数点第 1 位、mg/kg は主に小数点以下第 2 位までの表示とした)。そのため、個別の値から算出される合計値と記載の合計値は必ずしも一致しない場合がある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. 成熟レタス中の放射能分布

表 2. 代謝物分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. 抽出スキーム

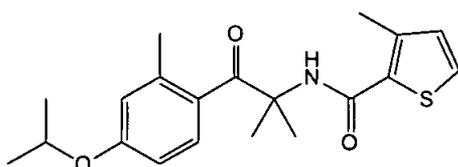
図 2. レタスにおける推定代謝経路

9.2.2 ブドウにおける代謝 (資料 No. M-2.2)

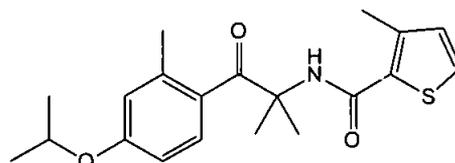
試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

供試標識化合物:



(I) ^{14}C ()-イソフェタミド



(II) ^{14}C ()-イソフェタミド

*: 標識位置

化学名; *N*[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy-*o*-tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置; (I) (II)

ロット No.; (I) (II)

比放射能; (I) (II)

放射化学的純度; (I) (II)

(申請者注) 標識位置の設定根拠;

供試植物: ブドウ (品種: Müller Thurgau)

屋外のブドウ畑に 1985 年に挿し木したものを使用した。ブドウの木は同列内で 5 m ずつ離して植えられており、列間の距離は 2.5 m であった (1 本あたりの植え付け面積は約 4 m×2 m と見なした)。 標識および 標識それぞれに 1 本、コントロール群に 3 本の合計 5 本のブドウの木を使用した。

試験方法:

施用液調製; 各試験群に対して施用ごとに調製した。一定量の ^{14}C -イソフェタミドを非標識イソフェタミドと混合 (656.25 mg)し、放射能希釈した。 白試料 1.31 mL を加え、懸濁液とした。 懸濁液に水を加えて 350 mL とし (イソフェタミド濃度約 1.875 mg/mL)、そのうち 320 mL (イソフェタミドを 600 mg 含む)をスプレー処理した。

(申請者注) 施用量の設定根拠:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

施用時期；茎葉全体に3回スプレー処理した。

1回目；BBCH 67-69 (開花後期)

2回目；BBCH 71-75 (小粒の果実が実り始めた時期) 1回目処理13日後

最終；BBCH 77-79 (完熟初期) 2回目処理14日後

試料採取時期；果実および茎葉をそれぞれ収穫した。

未成熟収穫*；BBCH 79 (最終施用14日後)

成熟収穫；BBCH 85-89 (最終施用43日後)

余剰分*；BBCH 91-92 (最終施用53日後、代謝物同定用として茎葉のみ収穫)

*申請者注) 未成熟収穫および余剰分は代謝物同定用として収穫したが分析には用いなかった。

分析方法；

結 果： (mg/kgは全て親化合物換算濃度として示す)

吸収・分布；各部位への残留は茎葉 (15.96~16.93 mg/kg)で多く、果実 (0.64~0.72 mg/kg)で少なかった。試料中の放射能はその大部分 (>83 %TRR)が表面洗浄液およびACN、ACN/水抽出液中に回収された。

代謝； 茎葉、果実中の残留成分は同様であった。最も主要な成分はイソフェタミド[A]であり、果実で46.0~60.1%TRR (0.33~0.39 mg/kg)、茎葉で38.2~61.1%TRR (6.48~9.75 mg/kg)であった。その他同定された代謝物として、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

推定代謝経路を図 2 に示す。

(申請者注：表において値は丸めて表示した (%TRR は小数点第 1 位、mg/kg は主に小数点以下第 2 位までの表示とした)。そのため、個別の値から算出される合計値と記載の合計値は必ずしも一致しない場合がある。

表 1. 総残留放射能および抽出割合

表 2. 標識処理、茎葉試料その他抽出液 (>10% TRR)の内訳

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. 代謝物分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. 抽出スキーム

図 2 ぶどうにおける推定代謝経路

9.2.2.A ブドウ代謝試験—未成熟試料の分析 (資料 No. M-2.2A)

試験機関

報告書作成年 2013 年

供試試料： ブドウにおける代謝 (資料 No. M-2.2) で得られた未成熟収穫試料*を使用した。

*： 申請者注) 未成熟収穫は生育段階 BBCH79、最終施用 14 日後の時点で実施

試験方法：

分析方法；

結 果： 残留値 (mg/kg) は全て親化合物換算濃度として示す。

申請者注) 値は丸めて表示したため、個別の値から算出される合計値と記載の合計値は必ずしも一致しない場合がある。

吸収・分布；各部位への残留は茎葉 (16.7~17.1 mg/kg) で多く、果実 (1.2~1.8 mg/kg) で少なかった。試料中の放射能はその大部分が表面洗浄液 (46.9~53.7%TRR) および ACN 抽出液 (26.1~42.9%TRR) 中に回収された。

代謝； 茎葉および果実中の残留成分は同様であった。最も主要な成分はイソフェタミド[A] であり、果実で 55.9~62.5%TRR (0.666~1.125 mg/kg)、茎葉で 56.4~58.1%TRR (9.616~9.689 mg/kg) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. ブドウ未成熟収穫試料における総残留放射能および抽出割合

表 2. ブドウ未成熟収穫試料における代謝物分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

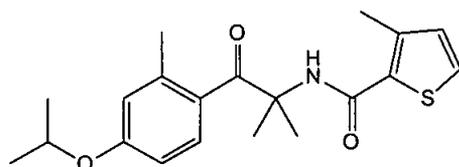
図 1. 抽出スキーム

9.2.3 インゲンマメにおける代謝 (資料 No. M-2.3)

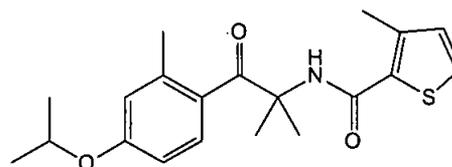
試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

供試標識化合物：



(I) ¹⁴C()-イソフェタミド



(II) ¹⁴C()-イソフェタミド

*: 標識位置

化学名； *N*[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- σ -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置； (I) (II)

ロット No.； (I) (II)

比放射能； (I) (II)

放射化学的純度； (I) (II)

(申請者注) 標識位置の設定根拠；

供試植物： インゲンマメ (品種：Algarve)

インゲンマメは種から苗となるまでは温室内で、それ以降は屋外の囲われた区画内で栽培した。苗は面積約 0.4 m(L)×0.3 m(W)×0.305 m(D) (内径 0.365 m×0.27m) のコンテナ 1 つあたりに 3 株ずつ移植した。標識ごとにコンテナを 3 つずつ、およびコントロールとして 1 つのコンテナを用意した (処理用合計 6 コンテナ、標識ごとに苗 9 株)。

試験方法：

施用液調製；各試験群に対して施用ごとに調製した。一定量の ¹⁴C-イソフェタミドを非標識イソフェタミドと混合 (合計 100.8 mg) し、放射能希釈した。白試料 202 μ L を加え、水で希釈し 72 mL の施用液 (イソフェタミド濃度約 1.4 mg/mL) とした。各標識化合物の処理ごとに 60 mL (イソフェタミドを 84 mg 含む) ずつスプレー処理した。

施用量の設定根拠；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

施用； 茎葉全体に 3 回スプレー処理した。
1 回目；開花初期 (BBCH60~61)
2 回目；1 回目施用 8 日後
最終；2 回目施用 8 日後 (最終収穫 68 日前)

試料採取；収穫は 3 回行った。
1 回目；最終施用直後 (植物地上部全体)
2 回目；最終施用 14 日後 (茎葉、莢、種子)
最終；最終施用 68 日後 (コントロール群は 56 日後) (莢、莢、種子)

分析方法；

結 果： (mg/kg は全て親化合物換算濃度で示す)

吸収・分布；各部位への残留は茎葉 (10.5~11.6 mg/kg) および莢 (3.3~4.9 mg/kg) で多く、莢 (0.21~0.41 mg/kg) および種子 (0.03~0.40 mg/kg) で少なかった。最終収穫の種子以外の試料中の残留は、その大部分 (>90%) が表面洗浄液および ACN、ACN/水抽出液中に回収された。最終収穫の種子中の残留は非常に少量であり、抽出されにくいものであった。

代 謝； 主要な残留成分はイソフェタミド [A] であり、代謝物としては

特徴付け；

インゲンマメにおける IKF-5411 の推定代謝経路を図 2 に示す。

(申請者注：表において値は丸めて表示した (%TRR は小数点第 1 位、mg/kg は主に小数点以下第 2 位までの表示とした)。そのため、個別の値から算出される合計値と記載の合計値は必ずしも一致しない場合がある。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. 総残留放射能 (mg/kg)

表 2. 放射能分布 (1 回目収穫 : 植物全体)

表 3. 放射能分布 (2 回目収穫 : 茎葉、莢、種子)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 放射能分布（最終収穫：藁、莢、種子）

表 5. 代謝物分布（1回目収穫：植物全体）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6. 代謝物分布 (2 回目収穫 : 茎葉、莢、種子)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 7. 代謝物分布（最終収穫：莖、莢、種子）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. 抽出スキーム

図 2. インゲンマメにおける推定代謝経路

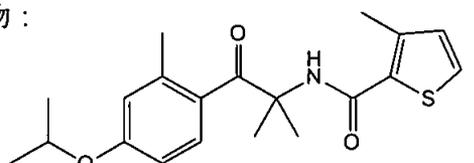
9.3 土壤中動態に関する試験

9.3.1 イソフェタミドの好気条件下の土壤における動態 (資料 No. M-3.1)

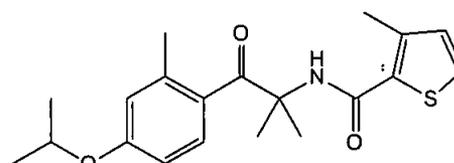
試験機関

報告書作成年 2010年 [GLP 対応]

供試標識化合物：



(I) ¹⁴C()-イソフェタミド



(II) ¹⁴C()-イソフェタミド

*: 標識位置

化学名； *N*[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy-*o*-tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置； (I) (II)

ロット No.； (I) (II)

比放射能； (I) (II)

放射化学的純度； (I) (II)

(申請者注) 標識位置の設定根拠；

供試土壤： RC-PF 土壤

[米国 North Dakota 州、壤質砂土、pH 7.8、有機炭素含量 1.1%、粒度分布 (USDA 法) (砂 86%、シルト 7%、粘土 7%)]

試験方法：

薬剤処理量； 1 mg/kg

処理量の設定根拠；

処理液の調製； 標識体ごとに ¹⁴C-イソフェタミドの保存溶液を必要量取り、濃縮乾固後、メタノール及び水で再溶解し、水：メタノール溶液 (80：20 v/v)の処理液を調製した。

処理方法； 上記処理液 860 μL (50~51 μg)を土壤 50 g (乾土相当)に処理し、土壤の水分張力を pF 2 (最大容水量の 31%に相当)に維持して 20±2℃・暗所で 120 日間インキュベートした。微生物の影響も調べるため、滅菌土壤にも処理し (860 μL：50 μg)、同じ条件下でインキュベートした。

採取時期； 処理直後及び処理 3、7、14、30、59、92 及び 120 日後に土壤試料を採取した (滅菌土壤区は処理直後及び処理 30、59 及び 120 日後)。

分析方法；

結 果：

分布； 抽出放射能は時間とともに減少し、処理 120 日後には 36.1～41.4%AR (処理放射能) にまで減少した。これに対応して抽出残渣 (結合性残渣) 及び二酸化炭素が、時間の経過に従い徐々に増加し、120 日後にそれぞれ 28.4～32.7%AR 及び 22.6～31.4%AR まで増加した。回収率は試験期間を通じて 95.4～100.2%AR と良好であった (表 1～2)。

滅菌条件下では抽出放射能の変化は試験期間を通じて見られず、抽出残渣 (結合性残渣) の増加は極めてわずかで (30 日後に 0.5%AR)、揮発性物質は検出されなかった。回収率は 97.1～100.4%AR であった (表 3)。

抽出残渣； >15%AR の抽出残渣を、更にアルカリ抽出または還流抽出したところ、それぞれ <4 %AR 及び <5 %AR が抽出された (表 4)。

また腐植分画の結果、抽出残渣の大部分はヒューミン画分であった (表 5)。

代謝（親化合物の分解）；

好気条件下における 20℃でのイソフェタミド[A]の土壌中での分解速度 DT_{50} 値は 40 日で、 DT_{90} 値は 132 日であった（表 9）。

滅菌条件では、30 日の試験期間を通して、イソフェタミド[A]の有意な分解は生じなかった（表 8）。このことより、微生物の作用が、土壌中での分解における主要なメカニズムであると考えられた。

代謝（分解物）；

分解経路；イソフェタミド[A]の分解は、

表 1. 放射能の分布： $^{14}\text{C}(\text{Ph})$ -イソフェタミド区

処理量に対する割合（%）

表 2. 放射能の分布： $^{14}\text{C}(\quad)$ -イソフェタミド区

処理量に対する割合（%）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. 放射能の分布： ^{14}C ()-イソフェタミド区 (滅菌条件)

処理量に対する割合 (%)

表 4. アルカリ抽出及び還流抽出の結果

処理量に対する割合 (%)

表 5. 抽出残渣の腐植分画

処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6. 代謝物の推移： ^{14}C ()-イソフェタミド区

処理量に対する割合 (%)

表 7. 代謝物の推移： ^{14}C ()-イソフェタミド区

処理量に対する割合 (%)

表 8. 代謝物の推移： ^{14}C ()-イソフェタミド区 (滅菌条件)

処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 9. 分解速度

	DT ₅₀ 処理後日数	DT ₉₀ 処理後日数
RC-PF 土壌 (20℃)	40	132

一次速度式 (SFO) に基づき計算した。

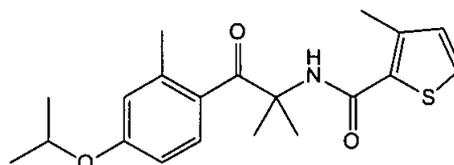
図 1. イソフェタミドの好気条件下の土壌における想定分解経路

9.3.2 イソフェタミドの好気条件下の土壌における動態 (資料 No. M-3.2)

試験機関

報告書作成年 2010年 [GLP 対応]

供試標識化合物:



¹⁴C()-イソフェタミド

*: 標識位置

化学名; *N*[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy-*o*-tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置;

ロット No.;

比放射能;

放射化学的純度;

(申請者注) 標識位置の設定根拠;

供試土壌: Speyer 5M 土壌 (ドイツ)
SK15556090 土壌 (イギリス)
TL78517228 土壌 (イギリス)

	Speyer 5M	SK15556090	TL78517228
粒度分布 (USDA):			
砂 (%)	57	26	91
シルト (%)	30	54	5
粘土 (%)	13	20	4
土性	砂壤土	微砂質壤土	砂土
pH	8.4	7.5	8.3
有機炭素 (%)	1.1	2.2	0.8

試験方法:

薬剤処理量; 1 mg/kg

処理量の設定根拠;

処理液の調製; ¹⁴C-イソフェタミドの保存溶液を必要量取り、濃縮乾固後、メタノール及び水で再溶解し、水:メタノール溶液 (80:20 v/v)の処理液を調製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

処理方法；上記処理液 860 μ L (50 μ g)を土壌 50 g (乾土相当)に処理し、土壌の水分張力を pF 2 に維持して 20 \pm 2 $^{\circ}$ C・暗所で 120 日間インキュベートした。pF 2 における容水量は、Speyer 5M 土壌、SK15556090 土壌、及び TL78517228 土壌においてそれぞれ 21.4 %、40.4 %及び 7.1 %であり、最大容水量の 54.6%、50.0%及び 19.7%に相当した。

採取時期；処理直後及び処理 3、7、14、30、59、92 及び 120 日後に土壌試料を採取した。

分析方法；

結 果：

分布； 抽出放射能は時間とともに減少し、処理 120 日後には 18.4~34.7 %AR (処理放射能)にまで減少した。これに対応して抽出残渣 (結合性残渣)及び二酸化炭素が、時間の経過に従い徐々に増加し、120 日後にそれぞれ 38.9~53.6 %AR 及び 16.5~23.6 %AR まで増加した。回収率は試験期間を通じて 92.7~100.9 %AR と良好であった (表 1~3)。

抽出残渣； >15%AR の抽出残渣を、更にアルカリ抽出したところ、<3 %AR が抽出された (表 4)。

代謝 (親化合物の分解)；

好気条件下における 20 $^{\circ}$ Cでのイソフェタミド[A]の土壌中での分解速度 DT₅₀ 値は 22~55 日で、DT₉₀ 値は 72~183 日であった (表 8)。

代謝 (分解物)；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. 放射能の分布：Speyer 5M 土壌

処理量に対する割合 (%)

表 2. 放射能の分布：SK15556090 土壌

処理量に対する割合 (%)

表 3. 放射能の分布：TL78517228 土壌

処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. アルカリ抽出の結果

処理量に対する割合 (%)

表 5. 代謝物の推移 : Speyer 5M 土壌

処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6. 代謝物の推移 : SK15556090 土壌

処理量に対する割合 (%)

表 7. 代謝物の推移 : TL78517228 土壌

処理量に対する割合 (%)

表 8. 分解速度

土壌	DT ₅₀ (処理後日数)	DT ₉₀ (処理後日数)
Speyer 5M	22	72
SK15556090	39	131
TL78517228	55	183

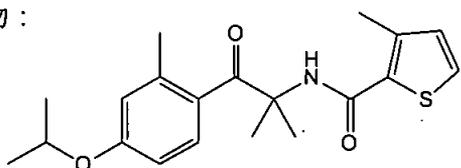
一次速度式 (SFO) に基づき計算した。

9.3.3 土壌表面における光分解動態 (資料 No. M-3.3)

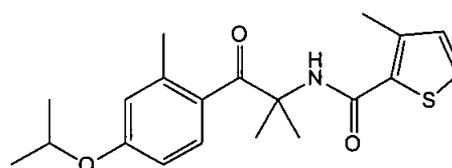
試験機関

報告書作成年 2010年 [GLP 対応]

供試標識化合物：



(I) ¹⁴C()-イソフェタミド



(II) ¹⁴C()-イソフェタミド

*: 標識位置

化学名； *N*[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- σ tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置； (I) (II)

ロット No.； (I) (II)

比放射能； (I) (II)

放射化学的純度； (I) (II)

(申請者注) 標識位置の設定根拠；

供試土壌： SK15556090 土壌

[英国ダービーシャー州、シルト質壤土、pH (CaCl₂) 6.4、有機物含量 3.8%、粒度分布 (USDA 法) (砂 26%、シルト 54%、粘土 20%)]

光源： サンテスター装置 (Atlas Technology, Oxford, UK)を光源として用いた。この装置は、キセノンバーナーの光から 290 nm 以下の波長の光を除去し、自然太陽光のものと類似した紫外光及び可視光のスペクトル分布であった。本実験における平均光強度 (300~400 nm)は 24.1~26.0 W/m²の範囲 (平均 25.25 W/m²)であり、これは英国及び米国の夏の 1 日に相当した。

(申請者注： 平均値は原報告書補遺 6 を基に申請者が計算した。)

試験方法：

薬剤処理量； 7.5 μ g/cm²

処理量設定根拠；

試験温度； 20 \pm 2 $^{\circ}$ C

土壌薄層の調製； 土壌は、乾燥土壌及び湿潤土壌の 2 条件で試験を実施した。乾燥土壌薄層は、2 mm の篩をかけた土壌 3 g (乾土相当量)に逆浸透膜浄水 (以下 RO 水)を加え懸濁した。試験容器に移した後、均一な厚さとなるように広げ、一晚室温で乾燥した。薄層の厚さは 2 mm とした。

湿潤土壌薄層は、乾燥土壌と同様の操作を行った後、水分張力が pF 2.0 と

- なるように RO 水を加え再び湿潤させた。薄層の厚さは 3 mm とした。
- 処理液の調製； 標識体ごとに ^{14}C -イソフェタミドのメタノール保存溶液を必要量取り、メタノールで希釈し調製した。
- 被験物質処理； 1 試料あたり上記処理液を 88~92 μL 滴下処理した。1 試料あたりのイソフェタミド添加量は約 94 μg であった。
- 試験容器； 乾燥土壌試験区は、土壌をトレイに入れ、各試料トレイを石英ガラス製のフタを持つ共用チャンバーに入れた。揮発性物質を捕集するため、チャンバーにはトラップ（エタンジオール、2%パラフィン含有キシレン及び 2M 水酸化ナトリウム）を装着した。湿潤土壌試験区は、石英ガラス製のフタを持つ容器に土壌を入れ、各容器にトラップを装着した。
- 光照射； 共用チャンバー及び試験容器をサンテスター装置に入れ、水冷により温度を一定 ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) に保ちながら、30 日間連続光照射した。また、暗所対照区を設け、暗所一定温度 ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) で 30 日間インキュベートした。
- 試料採取； 処理直後及び処理 1, 3, 7, 14, 21 及び 30 日後に試料を採取し分析に供した。
- 分析方法；

結 果：

- 物質収支； 放射能の回収率は、試験期間を通じて 91.8~102.5%AR (処理放射能) と良好であった (表 1~8)。
- 揮発性物質； 光照射区において、処理 30 日後の揮発性物質の生成量は、1.5~7.5%AR であった。一方暗所対照区では、試験期間を通じて極微量 ($\leq 0.8\%$) の放射能のみが検出された。揮発性物質は、二酸化炭素であることが確認された。
- 抽出残渣； 全ての試料で、抽出残渣中の放射能は 9.3%AR 以下であった (表 1~8)。
- 親化合物の分解； 乾燥土壌表面において、イソフェタミド[A]は光照射 30 日後に 78.8~81.9%AR まで減少した。暗所では、試験期間を通じて分解は見られなかった (表 9~12)。
- 湿潤土壌表面において、イソフェタミド[A]は光照射 30 日後に 62.7~71.5%AR まで減少した。暗所では、30 日間のインキュベーションにおいて 70.1~75.0%まで減少した (表 13~16)。
- 分解生成物；
- 光分解速度； 分解に一次速度式を適用し分解速度を算出した。英国及び米国の夏の太陽光下相当でのイソフェタミドの土壌表面光分解半減期は、乾燥土壌で 134 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石原産業株式会社にある。

湿潤土壌で 57 日であった。東京（北緯 35°）の春の太陽光下相当での推定半減期は、乾燥土壌で 435 日、湿潤土壌で 185 日であった（表 17）。また、暗所での分解を差し引き、光の影響のみを考慮した湿潤土壌表面での光分解半減期は、英国及び米国の夏の太陽光下相当で 267 日、東京の春の太陽光下相当で 867 日であった（表 18）。

分解経路：

表 1 放射能の分布： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、乾燥土壌、光照射区
処理量に対する割合 (%)

表 2 放射能の分布： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、乾燥土壌、光照射区
処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3 放射能の分布： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、乾燥土壌、暗所対照区
処理量に対する割合 (%)

表 4 放射能の分布： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、乾燥土壌、暗所対照区
処理量に対する割合 (%)

表 5 放射能の分布： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、湿潤土壌、光照射区
処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6 放射能の分布： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、湿潤土壌、光照射区
処理量に対する割合 (%)

表 7 放射能の分布： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、湿潤土壌、暗所対照区
処理量に対する割合 (%)

表 8 放射能の分布： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、湿潤土壌、暗所対照区
処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 9 代謝物の推移： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、乾燥土壌、光照射区
処理量に対する割合 (%)

表 10 代謝物の推移： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、乾燥土壌、光照射区
処理量に対する割合 (%)

表 11 代謝物の推移： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、乾燥土壌、暗所対照区
処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 12 代謝物の推移： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、乾燥土壌、暗所対照区
処理量に対する割合 (%)

表 13 代謝物の推移： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、湿潤土壌、光照射区
処理量に対する割合 (%)

表 14 代謝物の推移： ^{14}C ()-イソフェタミド処理、湿潤土壌、光照射区
処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 15 代謝物の推移：¹⁴C()-イソフェタミド処理、湿潤土壌、暗所対照区
処理量に対する割合 (%)

表 16 代謝物の推移：¹⁴C()-イソフェタミド処理、湿潤土壌、暗所対照区
処理量に対する割合 (%)

表 17 イソフェタミドの分解速度
(原報告書 34 頁の表を基に申請者が作成した)

試験系	速度定数 (日 ⁻¹)	DT ₅₀ (日)	
		英国及び米国の 夏の太陽光下相当	東京の春の 太陽光下相当**
乾燥土壌、光照射	0.0052	134	435
乾燥土壌、暗所*	—	—	—
湿潤土壌、光照射	0.0122	57	185
湿潤土壌、暗所	0.0096	72	—***

数値は両標識の結果を合わせて計算したもの。

*：分解しなかったため算出不可。

**：(申請者注) 平均光強度 25.25 W/m² を基に申請者が計算した。

***：暗所対照区については計算しなかった。

表 18 光の影響のみを考慮した湿潤土壌表面におけるイソフェタミドの分解速度
(原報告書 34 頁の表を基に申請者が作成した)

試験系	速度定数 (日 ⁻¹)			DT ₅₀ (日)	
	光照射	暗所	光照射-暗所	英国及び米国の 夏の太陽光下相当	東京の春の 太陽光下相当*
湿潤土壌	0.0122	0.0096	0.0026	267	867

数値は両標識の結果を合わせて計算したもの。

* : (申請者注) 平均光強度 25.25 W/m² を基に申請者が計算した。

図 1 イソフェタミドの土壌表面光分解の想定分解経路

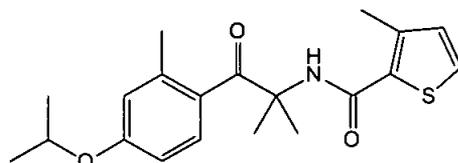
9.4 水中動態に関する試験

9.4.1 加水分解動態試験 (資料 No. M-4.1)

試験機関

報告書作成年 2010年 [GLP 対応]

供試標識化合物：



¹⁴C()-イソフェタミド

*: 標識位置

化学名； *N*-[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy-*o*-tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置；

ロット No.；

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定根拠；

供試水溶液：以下の緩衝液を HPLC グレードの水を用いて調製した。緩衝液は、使用前にオートクレーブ滅菌した。

pH 4.0； 0.05 M フタル酸水素カリウム水溶液に 0.05 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 4.0 に調整した。

pH 7.0； 0.05 M リン酸二水素カリウム水溶液に 0.05 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7.0 に調整した。

pH 9.0； 0.025 M テトラホウ酸ナトリウム水溶液に 0.05 M 水酸化ナトリウム水溶液あるいは必要に応じて 0.05 M 塩酸を加えて pH 9.0 に調整した。

試験方法：

試験濃度； 3 mg/L

試験濃度設定根拠；

(申請者注)

試験温度； 50±0.5℃ (暗所)

溶解補助剤；溶解補助剤としてアセトニトリルを使用した。試験溶液中の溶剤濃度 (vol%)は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

1%以下とした。

採取時期；各 pH において、被験物質の添加直後ならびにインキュベーション 5 日後に採取した。

分析方法；

結 果： イソフェタミド[A]は、インキュベーション 5 日後にいずれの pH においても処理放射能の 95%存在した（表 1）。試験を通して、放射能の回収率は 94～98%であった。

従って、イソフェタミド[A]は 50℃において pH 4～9 の範囲で 5 日間に亘って加水分解的に安定であり、25℃における加水分解半減期は 1 年以上と推定される。

表 1. pH 4, 7 及び 9、50℃におけるイソフェタミドの加水分解
(原報告書 Table 1 及び Table 2 を基に申請者作成)

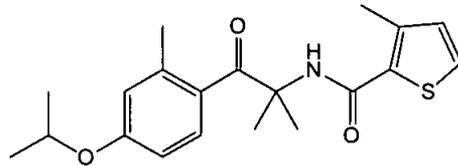
9.4.2 水中光分解動態試験 (資料 No. M-4.2)

試験機関

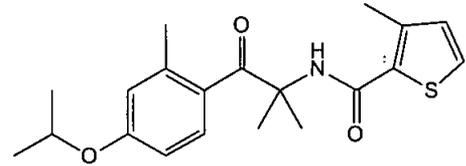
試験場所

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

供試標識化合物：



(I) ¹⁴C()-イソフェタミド



(II) ¹⁴C()-イソフェタミド

*: 標識位置

化学名； *N*[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy-*o*-tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置； (I) (II)

ロット No.； (I) (II)

比放射能； (I) (II)

放射化学的純度； (I) (II)

(申請者注) 標識位置の設定根拠；

供試水溶液：

緩衝液； 0.02 Mリン酸緩衝液 (pH 7.0±0.2)はHPLCグレードの水を用いて調製した。水酸化ナトリウム水溶液 (0.02 M)を用いてリン酸二水素カリウム (0.02 M)をpH 7に調整した。使用前にオートクレーブ滅菌した。

自然水； 英国Yorkshire のChevin森林公園から2008年10月23日に採取した。採取時のpHは7.1であった。212 μmのフィルターでろ過した。使用前にガンマ線照射により滅菌した。

光源； サンテスター装置 (Hanau CPS, Heraeus Equipment Ltd., Brentwood, UK またはAtlas CPS+, Atlas Material Testing Technology Ltd., Bicester, UK)を光源として用いた。この装置はキセノンバーナーの光から290 nmより短波長を除去し、自然太陽光のものと類似した紫外光及び可視光のスペクトル分布を作り出す。人工光のスペクトル特性及び強度は試料の水層表面の高さで測定した。本実験における平均放射照度 (300~400 nm)は 25.3 W/m²または 2.2 MJ/m²/日で、これは米国または英国の夏季の 1日に相当し、東京の春の太陽光 (0.672 MJ/m²/日)の 3.3倍に相当した。

試験方法：

処理方法； ^{14}C -イソフェタミド処理液（アセトニトリル溶液）の 200～215 μL を、供試水 25 mL に無菌的に加え、3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験溶液を調製した（試験溶液中の有機溶媒濃度は 1%未満）。この濃度は 25℃の水溶解度 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （申請者注：試験実施時点で利用可能であった予備試験値）の約 1/2 に相当する。

光照射； 試験溶液はガラス容器に入れ、光照射区は石英ガラス製のふたを装着した。試料にはトラップ（ポリウレタン栓、エタンジオール、2%パラフィン含有キシレン及び 2 M 水酸化ナトリウム）を装着して、揮発性放射能を捕集した。試料は $25 \pm 2^\circ\text{C}$ に保ち、30 日間人工光に照射、または暗所でインキュベートした。

採取時期； 試料は試験開始直後、および光照射区については 16 及び 32 時間後、2、4、7、10、20 及び 30 日後、また、暗黒区については 30 日後に採取した。

分析方法；

結 果：

放射能の分布； 標識位置、供試水の種類、光照射区、暗黒区に関わらず放射能回収率は良好で、処理放射能（AR）の 92.0～100.6%であった（表 1～4 参照）。

光照射区においては時間の経過とともに水相中の放射能が減少し、処理 30 日後までに pH 7 緩衝液において 79.9～94.9%AR、自然水において 73.3～75.8%AR となった。これに伴い、揮発性物質が生成し、処理 30 日後までに pH 7 緩衝液において 4.2～15.6%AR、自然水において 18.4～19.8%AR まで増加した。揮発性物質の大部分は二酸化炭素であった。一方、暗黒区においては水相中の放射能は減少せず、揮発性物質の増加もほとんどなかった（1%AR 程度）。

分解； イソフェタミドは pH 7 緩衝液及び自然水中において速やかに光分解し、処理 10 日後以降検出されなかった（表 5～8 参照）。一次式を用いて計算した DT_{50} 値は、pH 7 緩衝液及び自然水中において、英国及び米国の夏季の太陽光下相当にてそれぞれ 1.8 日及び 1.4 日であった。これらは東京の春の太陽光下相当でそれぞれ 5.9 日及び 4.6 日であった（表 9 参照）。暗黒区においてはイソフェタミドの分解は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

分解物；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. 放射能の分布：pH 7 緩衝液。 ^{14}C ()-イソフェタミド
(原報告書 Table 1 を基に申請者が作成)
処理量に対する割合 (%)

表 2. 放射能の分布：pH 7 緩衝液。 ^{14}C ()-イソフェタミド
(原報告書 Table 2 を基に申請者が作成)
処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. 放射能の分布：自然水。 ^{14}C ()-イソフェタミド

(原報告書 Table 3 を基に申請者が作成)

処理量に対する割合 (%)

表 4. 放射能の分布：自然水。 ^{14}C ()-イソフェタミド

(原報告書 Table 4 を基に申請者が作成)

処理量に対する割合 (%)

表 5. 分解物の推移：pH 7 緩衝液。¹⁴C()-イソフェタミド

(原報告書 Table 5 及び 9 を基に申請者が作成)

処理量に対する割合 (%)

表 6. 分解物の推移：pH 7 緩衝液。¹⁴C()-イソフェタミド

(原報告書 Table 6 及び 9 を基に申請者が作成)

処理量に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 7. 分解物の推移：自然水。¹⁴C()-イソフェタミド

(原報告書 Table 7 及び 10 を基に申請者が作成)

処理量に対する割合 (%)

表 8. 分解物の推移：自然水。¹⁴C()-イソフェタミド

(原報告書 Table 8 及び 10 を基に申請者が作成)

処理量に対する割合 (%)

表 9. pH 7 緩衝液及び自然水におけるイソフェタミドの光分解速度

試験系	標識位置	キセノン光照射装置による 光分解速度*		東京 (北緯 35 度)における 春の太陽光に換算	
		DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)
pH 7 緩衝液	¹⁴ C()	2.00	6.64	6.60	21.91
	¹⁴ C()	1.61	5.34	5.31	17.62
	平均	1.80	5.98	5.94	19.73
自然水	¹⁴ C()	1.38	4.57	4.55	15.08
	¹⁴ C()	1.43	4.75	4.72	15.68
	平均	1.40	4.66	4.62	15.38

* : 英国及び米国の夏季の太陽光下相当

図 1. イソフェタミドの水中における想定光分解経路

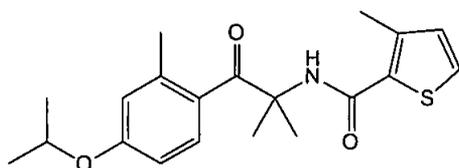
9.5 土壌吸着性に関する試験

9.5.1 土壌吸脱着性試験 (資料 No. M-5.1)

試験機関

報告書作成年 2010年 [GLP 対応]

供試標識化合物：



^{14}C ()-イソフェタミド *: 標識位置

化学名； *N*-[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- σ -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

標識位置；

ロット No.；

比放射能；

放射化学的純度；

(申請者注) 標識位置の設定根拠；

供試非標識化合物：

ロット No.；

純度；

供試土壌： RC-PF (米国ノース・ダコタ州、壤質砂土、OECD106 土壌タイプ 5)
EL-7 (米国ノース・ダコタ州、壤土、OECD106 土壌タイプ 3)
SK179618 (英国 Derbyshire、壤土/微砂質壤土、OECD106 土壌タイプ 4)
SK961089 (英国 Rutland、埴壤土、OECD106 土壌タイプ 2)
埼玉 (埼玉県深谷市岡部、火山灰土、砂壤土、OECD106 土壌タイプ 4)
(表 1 参照)

試験方法： OECD ガイドラインに従い、予備試験及び本試験を行った。予備試験において、5 土壌全てを用い、土壌/溶液比、吸着平衡時間及び脱着平衡時間を測定した。本試験においては、5 土壌について土壌吸着を調べるためフロイントリッヒ吸着等温式を求めた。また、土壌脱着を調べるためフロイントリッヒ脱着等温式を求めた。

供試土壌の調製；土壌は風乾後、2 mm の篩にかけた。 ^{14}C ()-イソフェタミドを添加する前に、土壌に 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を添加し、終夜振とう (約 25°C・暗所) するこ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

とにより予備平衡化した。

処理溶液の調製； ^{14}C ()-イソフェタミド保存溶液 (31.99 mg/mL)をアセトニトリルで順次希釈して 2030~17.7 $\mu\text{g/mL}$ の処理溶液を調製した。

予備試験：

本試験：

土壌に対するイソフェタミドの吸着；

各土壌につき、土壌/溶液比 1:5 (w/v、土壌 5 g : 溶液 25 mL)となるように調製し、予備平衡化した。初期水相濃度が 0.02、0.075、0.25、0.75 及び 2 $\mu\text{g/mL}$ となるように各濃度の処理溶液 24~28 μL を添加した (溶媒濃度 0.1%)。試料を遮光下 25 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$ で 24 時間振とうし、遠心分離後、水相を分取して分析に供した。得られた結果より、物質収支及び吸着パラメーターを求めた。

土壌からのイソフェタミドの脱着；

上述の吸着操作後、除去した水相と等量の、 ^{14}C ()-イソフェタミドを含まない 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を試料に添加し、再び密閉して遮光下 25 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$ で 24 時間振とうした。遠心分離後、水相を分取して分析に供した。得られた結果より、物質収支及び脱着パラメーターを求めた。

分析方法；

結 果：

土壌/溶液比の測定；

土壌/溶液比 1:5 (w/v)において、水相中の放射能が 19.0~33.0%となった (表 2)。等温線を求める試験を行うのに適した吸着/非吸着の割合と考えられたことから、土壌/溶液比 1:5 (w/v)をこれ以降の試験に採用した。

容器への吸着の有無の確認；

土壌を含まない試料において、振とう前の回収率は 100.5 及び 100.0%、振とう後の回収率は 103.6 及び 102.1%だった。このことから放射能の容器への著しい吸着はないことが分かった。

吸着平衡時間の測定；

全ての土壌において、吸着平衡に到達するために 24 時間の振とうが必要であった (表 3)。よって吸着平衡化時間を 24 時間と設定し、以後の全ての試験に採用した。

脱着平衡時間の測定；

全ての土壌において、脱着平衡状態に到達するために 24 時間の振とうが必要であった (表 4)。よって脱着平衡化時間を 24 時間と設定し、本実験において採用した。

物質収支及び安定性；

物質収支は処理放射能の 92.7~98.6%であった (表 5)。また、水相及び土壌抽出液を HPLC で分析した結果、試験系においてイソフェタミドは 48 時間安定であり、95%以上存在した (表 6)。

土壌に対するイソフェタミドの吸着；

フロインドリッヒ吸着係数 (K^{ads}_F)は、6.56~20.78 であり、有機炭素含有率に対して補正した吸着係数は 274~597 であった。また指数 $1/n$ は 0.8638~0.9903 であった (表 7)。

土壌からのイソフェタミドの脱着；

フロインドリッヒ脱着係数 (K^{des}_F)は 9.12~25.36 であり、有機炭素含有率に対して補正した脱着係数は 334~829 であった (表 8)。

表 1. 供試土壌

	RC-PF	EL-7	SK179618	SK961089	埼玉
粒径分布 (USDA)					
砂 (2000-50 μm) %	86	33	32	40	62
シルト (50-2 μm) %	7	43	50	32	22
粘土 (< 2 μm) %	7	24	18	28	16
土性分類 (USDA)	壤質砂土	壤土	壤土/微砂 質壤土	埴壤土	砂壤土
pH (水)	7.8	6.9	5.3	7.8	5.9
pH (0.01 M CaCl ₂)	6.9	6.5	5.0	7.4	5.5
有機炭素含有率 (%)	1.1	2.9	3.9	5.0	3.3
陽イオン交換容量 (mEq/100 g soil)	13.4	37.2	23.3	40.9	47.0
OECD 106 による 土壌分類	5	3	4	2	4
その他	-	-	-	-	火山灰土

表 2. 水相中の放射能量 (土壌/溶液比の測定)

表 3. 水相中の放射能量 (吸着平衡時間の測定)

表 4. 水相に脱着した放射能量 (脱着平衡時間の測定)

表 5. 物質収支 (本試験 : 最高濃度区)

表 6. イソフェタミドの安定性 (吸着平衡化時間実験の 48 時間の試料)

表 7. 吸着パラメーター

	RC-PF	EL-7	SK179618	SK961089	埼玉
$1/n$ ¹⁾	0.8638	0.9210	0.9903	0.9243	0.9326
K_{adsF} ²⁾	6.56	17.18	20.78	13.68	14.86
r^2 ¹⁾	0.9986	0.9991	0.9948	0.9990	0.9991
有機炭素含有率 (%)	1.1	2.9	3.9	5.0	3.3
K_{adsFoc} ³⁾	597	592	533	274	450

- 1) : フロイントリッヒ吸着等温式の傾きと相関係数
 2) : フロイントリッヒ吸着係数
 3) : %有機炭素で補正したフロイントリッヒ吸着係数

表 8. 脱着パラメーター

	RC-PF	EL-7	SK179618	SK961089	埼玉
$1/n$ ¹⁾	0.8688	0.9081	0.9635	0.9079	0.9223
K_{desF} ²⁾	9.12	22.70	25.36	16.69	19.85
r^2 ¹⁾	0.9992	0.9987	0.9913	0.9989	0.9987
有機炭素含有率 (%)	1.1	2.9	3.9	5.0	3.3
K_{desFoc} ³⁾	829	783	650	334	601

- 1) : フロイントリッヒ脱着等温式の傾きと相関係数
 2) : フロイントリッヒ脱着係数
 3) : %有機炭素で補正したフロイントリッヒ脱着係数

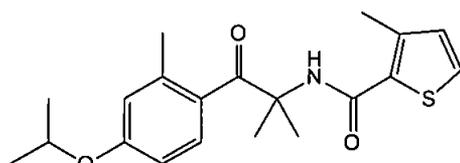
代謝分解のまとめ

イソフェタミドの動物、植物、土壌及び水中における代謝、分解、残留の要約は下記の通りであり、以下に代謝分解経路及び結果の概要を示した。

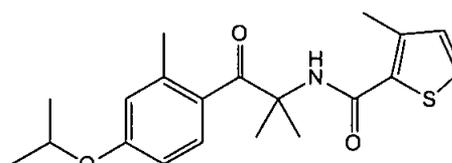
代謝試験には

¹⁴C

で標識した2種類の¹⁴C-イソフェタミドを用いた。



(I) ¹⁴C()-イソフェタミド



(II) ¹⁴C()-イソフェタミド

* : 標識位置

動物代謝 (吸収排泄・薬物動態・胆汁排泄・組織分布・腸肝循環・代謝物同定)

Wistar Hannover 系雌雄ラットを用いて以下の6代謝試験を実施した。

1) 吸収排泄試験 (資料 No. M-1.1)

5 及び 200 mg/kg の2用量群における投与後96時間までの尿及び糞、24時間までの呼気中への排泄、及び15~16組織中の放射能濃度を測定した。5 mg/kg の14回反復経口投与における最終投与後96時間までの尿及び糞中排泄率、及び15~16組織中の放射能濃度を測定した。

2) 薬物動態試験 (資料 No. M-1.1)

5 及び 200 mg/kg の2用量群における投与後120時間までの血漿及び全血中放射能濃度の経時的推移を調べた。

3) 胆汁排泄試験 (資料 No. M-1.1)

5 mg/kg 用量群における投与後48時間までの胆汁、尿、糞中排泄率を測定した。また、カーカスの放射能を測定し、吸収率を算出した。

4) 組織分布試験 (資料 No. M-1.1)

5 及び 200 mg/kg の2用量群における投与後120時間までの4時点において、16~17組織中の放射能濃度を測定した。5 mg/kg の4~14回反復経口投与における最終投与後4~120時間までの合計6時点において、16~17組織中の放射能濃度を測定した。

5) 腸肝循環試験 (資料 No. M-1.3)

5 mg/kg 用量群より採取した胆汁を十二指腸内に投与した群の48時間までの胆汁、尿、糞中排泄率、再吸収率を測定した。

6) 代謝物同定試験 (資料 No. M-1.1, M-1.2)

吸収排泄試験で得られた尿と糞、胆汁排泄試験で得られた尿と胆汁、及び組織分布試験で得られた肝臓に含まれる代謝物を調べた。

以上 6 試験の結果に基づき、イソフェタミドのラットにおける吸収・排泄・分布・代謝について下記にまとめる。

吸収； 薬物動態試験の結果から、血漿中の放射能濃度は低用量では 2～6 時間、高用量では約 8 時間で最高値に達した。その後、血漿中濃度は経時的に減衰し、その半減期は約 38 時間 (31～45 時間)であった。C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い大きくなったものの、投与量の増加割合との比較では小さかった。AUC は雄では雌の約 2 倍の値を示した。全血液中における動態は血漿中とほぼ同様であったが、C_{max} は小さくなる一方で最終屠殺時点での放射能濃度は血漿中よりも高くなっており、半減期が長くなる傾向を示した。

胆汁排泄試験において示された総吸収率は、用量に関係なく 93%以上という高い値を示した (以上、資料 No. M-1.1)。吸収された放射能の多くは胆汁排泄されるが、腸管循環により胆汁排泄物の放射能の 47%以上が再吸収された (資料 No. M-1.3)。

排泄； 単回投与の吸収排泄試験の結果より、雄においては標識に関係なく投与放射能の大部分 (71%以上)が糞中に排泄された。一方、雌においては雄に比べて尿中への排泄割合が 4 倍程度に増加し、低用量では尿排泄の割合が 46～50%と最も主要な排泄経路となった。しかし、全ての投与群においてほぼ全量が尿と糞中へ排泄され、組織中への残留はごく僅かであった。この結果は、低用量の反復投与においても再現され、薬剤による代謝酵素の誘導や阻害、もしくは排泄経路の飽和と言った、排泄に対する影響は殆ど無いと考えられた。

次に胆汁排泄試験で胆汁への排泄率を調べた結果、標識に関係なく投与放射能の大部分 (83～88%)が胆汁排泄され、吸収排泄試験の結果と比較すると雌の尿への排泄が顕著に減少していた。この胆汁排泄物に関しては、腸肝循環試験において有意に再吸収される事が示されており、雌においてはこの循環過程での尿排泄能力が雄より優位である事が排泄経路の性差につながっていると推測される (資料 No. M-1.1、M-1.3)。

分布； 低用量及び高用量の単回経口投与群において、組織分布の雌雄及び投与標識による違いは見られなかった。全ての投与群の組織において、投与後 4 時間で最大の放射能濃度を示した後、40 時間 (低用量)もしくは 48 時間 (高用量)までに急速に濃度は減衰し、その後は最終屠殺時点まで更に減衰を続ける傾向を示した。

低用量の反復経口投与群においては、投与回数を増やすごとに僅かに各組織中の濃度上昇が見られたが、14 回投与後の 120 時間までの減衰挙動は単回投与の場合と同様であった。全ての試験において、特定の組織への蓄積は確認されなかった (資料 No. M-1.1)。

代謝； 【尿中代謝物】

低用量及び高用量の単回投与群、低用量の反復投与群及び低用量の胆汁排泄試験群の尿中で同定された代謝物は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

【糞中代謝物】

低用量及び高用量の単回投与群及び低用量の反復投与群の糞中で同定された代謝物は、微量のイソフェタミド[A]の他に、

【胆汁中代謝物】

低用量の胆汁排泄試験群の胆汁中で同定された代謝物は、微量のイソフェタミド[A]の他に、

【肝臓中代謝物】

低用量及び高用量の単回投与群及び低用量の反復投与群の肝臓中で同定された代謝物は、

植物代謝

¹⁴C-イソフェタミドを用いてレタス、ブドウおよびインゲンマメにおける代謝試験を実施した。1回あたりの施用量は750 g ai/haとし、3回の莖葉散布施用を実施した。

レタス； 3回の施用は14日間隔で実施し、最終施用18日後に最終収穫した試料（外葉部、結球部）を分析に供した。
総残留量はレタス外葉部では1.7～2.6 mg/kg、結球部ではより少量で0.07～0.09 mg/kgであった。
主要代謝物はイソフェタミド[A]であり、外葉部、結球部でそれぞれ61.8～72.9%TRR、56.7～66.4%TRRだった。代謝物として

ブドウ； 3回の施用は13日および14日間隔で実施し、最終施用43日後に最終収穫した試料（莖葉、果実）を分析に供した。
総残留量は莖葉で多く（15.96～16.93 mg/kg）、果実で少なかった（0.64～0.72 mg/kg）。
残留成分は莖葉と果実と同様であり、最も主要な成分はイソフェタミド[A]であった（莖葉で38.2～61.1%TRR、果実で46.0～60.1%TRR）。その他同定された代謝物として

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

最終施用 14 日後に収穫した試料 (茎葉、果実) を分析に供した結果、残留は茎葉 (16.7 ~ 17.1 mg/kg) で多く、果実 (1.2 ~ 1.8 mg/kg) で少なかった。残留成分は茎葉と果実で同様であり、最も主要な成分はイソフェタミド [A] であった (茎葉で 56.4 ~ 58.1% TRR、果実で 55.9 ~ 62.5% TRR)。その他同定された代謝物として、

インゲンマメ ; 3 回目の施用は 8 日間隔で実施した。最終施用直後に 1 回目収穫 (植物全体) を、14 日後に 2 回目収穫 (茎葉、莢、種子) を、68 日後に最終収穫 (莢、莢、種子) を実施した。

総残留量は植物全体 (22.3 ~ 25.5 mg/kg)、茎葉 (10.5 ~ 11.6 mg/kg) および莢 (3.3 ~ 4.9 mg/kg) で多く、莢 (0.21 ~ 0.41 mg/kg) および種子 (0.03 ~ 0.40 mg/kg) で少なかった。主要な残留成分は親化合物であるイソフェタミド [A] であった。代謝物として

土壤中動態、水中動態及び土壌吸着

¹⁴C-イソフェタミドを用いて好氣的土壤中動態、土壌表面光分解動態、加水分解動態、水中光分解動態及び土壌吸着の各試験を実施した。

好氣的土壤中動態 ;

好気条件下における 20℃ でのイソフェタミド [A] の土壌中での分解速度 DT₅₀ 値は 22 ~ 55 日で、DT₉₀ 値は 72 ~ 183 日であった。滅菌条件では、30 日の試験期間を通して、イソフェタミド [A] の有意な分解は生じなかった。このことより、微生物の作用が、土壌中での分解における主要なメカニズムであると考えられた。

主要な分解物は

土壌表面光分解動態 ;

イソフェタミド [A] は、乾燥土壌及び湿潤土壌表面で光分解し、DT₅₀ 値は英国及び米国の夏の太陽光下相当でそれぞれ 134 日及び 57 日であった。また、東京の春の太陽光下相当ではそれぞれ、435 日及び 185 日であった。暗所での分解を差し引き、光の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

影響のみを考慮した湿潤土壌表面での DT_{50} 値は、英国及び米国の夏の太陽光下相当で 267 日、東京の春の太陽光下相当で 867 日であった。

5%AR を超える主な分解物は

加水分解； 試験濃度 3 mg/L、温度 50℃の条件下で、イソフェタミド[A]の pH 4、7 及び 9 の滅菌緩衝液中における加水分解性を調べた。イソフェタミド[A]は 50℃において、いずれの pH においても 5 日間に亘って加水分解的に安定であり、25℃における加水分解半減期は 1 年以上と推定された（資料 No. M-4.1）。

水中光分解； イソフェタミド[A]は pH 7 緩衝液及び自然水中で速やかに光分解し、 DT_{50} 値は、英国及び米国の夏季の太陽光相当でそれぞれ 1.8 日及び 1.4 日であった。これは東京の春の太陽光に換算するとそれぞれ 5.9 日及び 4.6 日であった。暗黒区ではイソフェタミド[A]の分解は認められなかった。

主要な光分解物は

土壌吸着； 各土壌における吸着係数 (K_{ads})は 6.56~20.78、有機炭素含有率に対して補正した吸着係数は 274~597 であり、イソフェタミドが適度に土壌に吸着することが認められた。また脱着係数 (K_{des})は 9.12~25.36、有機炭素含有率に対して補正した脱着係数は 334~829 であった（資料 No. M-3.3）。

代謝物及び変化生成物の分布例

代謝物及び変化生成物の分布例（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝物及び変化生成物の分布例（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝物及び変化生成物の分布例（続き）

代謝物及び変化生成物の分布例（続き）

代謝物及び変化生成物の分布例 (続き)

代謝物及び変化生成物の分布例（続き）

代謝物及び変化生成物の分布例 (続き)

イソフェタミドの動植物等における想定代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

[附] 開発年表

イソフェタミドの開発年表