

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

〈代謝分解試験一覧表 3の1〉

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
代1 (GLP)	ラットにおける代謝試験 (単回投与) ①血液中濃度 ②吸収・排泄 ③胆汁排泄 ④体内分布 組織内残留	ラット (F344)	ラベル経口: 5 mg/kg, 1回 100mg/kg, 1回 ラベル経口: 5 mg/kg, 1回 100mg/kg, 1回	オキシポコナゾールフマル酸塩 (UR-50302) 投与後の血液中濃度は、低薬量で2-8時間後、高薬量で12時間後に最高に達した。その後は二相性の減衰を示し、減衰相 (第二相) の消失半減期は62.4-90.6時間であった。 排泄は薬量、雌雄および標識体にかかわらず定量的であり、168時間後で尿中に41.8-51.2%、糞中に44.7-54.3%、呼気中に0.1-1.1%排泄された。 経口投与後48時間のUR-50302の消化管吸収率は少なくとも50-80%と推測された。 臓器、組織への蓄積性は低く、残留性は認められなかった。	(1998年)	249
代2 (GLP)	ラットにおける代謝試験 (代謝物分析)	ラット (F344)	ラベル: HPLC ラベル: HPLC、TLC	排泄物中の代謝物の多くは であつた。 が、それぞれ尿、糞、胆汁中に認められた。 は糞中に認められた。 組織中の主要代謝物は、肝臓では、腎臓では であつた。 主要代謝部位は、	(1998年)	261
代3 (GLP)	ラットにおける代謝試験 (反復投与) ①血液中濃度 ②吸収・排泄 ③体内分布 組織内残留	ラット (F344)	ラベル経口: 5 mg/kg, 14回 ラベル経口: 5 mg/kg, 14回	血液中濃度は、最終投与後1-4時間に最高に達した。その後は二相性の減衰を示し、減衰相 (第二相) の消失半減期は174-200時間であった。 排泄は雌雄および標識体にかかわらず定量的であり、最終投与後168時間で尿中に36.3-48.0%、糞中に44.9-57.6%排泄され、単回とほぼ同じ排泄率であつた。 単回より減衰は緩やかであつたが、臓器、組織への顕著な残留性は認められなかった。	(1998年)	269

申請者注：網掛けした試験項目は、残留農業安全性評価委員会で評価済み。

〈代謝分解試験一覧表 3 の 2〉

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
代4 代5	ラットにおける代謝試験 (代謝物の構造解析)	ラット (F344)	MS、NMR、誘導体化反応標品とのクロマトグラフィー	排泄物中の主要代謝物は、 が同定あるいは推定された。	(1997年) (1998年)	277
代6	りんごにおける代謝試験	りんご (つがる)	ラベル体、ラベル体の水和剤を果実および葉面に塗布	各作物の果実および葉面処理のいずれにおいても、UR-50302 は速やかに代謝され、果実内部への放射能の移行はわずかであった。いずれの作物の代謝経路も同じであり、主要代謝物は	(1996年)	283
代7	みかんにおける代謝試験	みかん (興津早生)	ラベル体、ラベル体の水和剤を果実および葉面に塗布	であった。これらは、果実で以下の最大値を示した。りんご：13.3、15.0、19.0、14.8、12.0% TRR (0.011、0.009、0.008、0.006、0.005 ppmeq)、みかん：20.2、10.7、10.2、6.5、5.8%TRR (0.021、0.016、0.015、0.010、0.007 ppmeq)、きゅうり：5.3、1.8、20.1 (0.014ppmeq)、3.4、4.8%TRR。	(1997年)	295
代8	きゅうりにおける代謝試験	きゅうり (貴婦人ニュータイプ)	ラベル体、ラベル体の水和剤を果実および葉面に塗布	に代謝された後、として存在した。	(1997年)	307
代9	土壌からの吸収移行性試験	きゅうり (貴婦人ニュータイプ) 土壌 (鉍質土)	ラベル体、ラベル体のアセトン溶液を土壌中濃度 1.2ppm で混和し、きゅうりを定植	土壌から果実への放射能の移行性は極めて低かった。果実、茎葉、根中に認められた代謝物は、きゅうり代謝試験 (果実、葉面処理) と共通であった。	(1998年)	318
代10	土壌中動態に関する試験	土壌 (非滅菌、滅菌) A;火山灰土 (軽埴土) B;鉍質土 (砂埴土)	ラベル体、ラベル体のアセトン溶液を土壌中濃度 1.2ppm で混和	UR-50302 の畑土壌中における分解半減期は 64-75 日であった。施用後 364 日には、施用量の 46.2-52.6% がとして消失し、抽出残渣は 18.3-25.7% であった。主分解生成物はであり、最大で 3.4% であった。他に認められた。滅菌土壌中ではが、28 日で最大 9.6% 認められた。	(1998年)	325

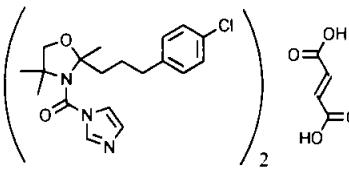
申請者注：網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

〈代謝分解試験一覧表 3の3〉

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
環境 1	土壌吸着試験	土壌 火山灰土: 1 種 鉍質土: 3 種	ラベル体の 0.04、0.2、1.0、 5.0ppm 塩化カル シウム水溶液	フロイントリッヒの吸着定数 (K_F^{ads}) は 27.7~339.6 であった。 有機炭素吸着係数 (K_F^{adsoc}) は 1250~33300 であった。	(1998 年)	336
環境 2	加水分解動態試 験	緩衝液 (pH1.2、4、7、 9)	ラベル体、ラ ベル体 10.0ppm pH1.2 : 37℃ pH4 : 20℃、40℃ pH7、9 : 50℃	推定半減期は pH1.2 で 0.78 日、pH4 で 1.8 日 (40℃) および 14.2 日 (20℃)、pH7、9 においては、室温で 1 年以上と推定された。 主要分解生成物は であ った。	(1998 年)	340
環境 3	水中光分解動態 試験	滅菌精製水 河川水	ラベル体、ラ ベル体 10.0ppm、25℃	光照射下での推定半減期は 4.7~5.2 日 (自 然太陽光換算で 52~58 日) であった。 主要分解生成物は であ った。	(1998 年)	344
環境 4 (GLP)	魚類濃縮性試験	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	非標識体 連続流水式 2、20 μ g/L、25℃	試験水中の被験物質濃度は設定濃度の 91% 以上が保持されていた。曝露開始から 15 日、 22 日および 28 日の濃縮倍率の平均値に対 して変動率が 2.7~15.4% となり、20% 以内とな ったため定常状態に達した。定常状態にお ける濃縮率は 2 μ g/L 濃度区で 18 倍、20 μ g/L 濃度区で 16 倍であった。	(2008 年)	348

申請者注：網掛けた試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

〈代謝・分解生成物一覧表 3の1〉

記号	由来	化学名	化学構造式
UR-50302	親化合物	ビス [(RS)-1-(2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル)イミダゾリウム] = フマレート	

*申請者注：

**申請者注：

〈代謝・分解生成物一覧表 3 の 2〉

記号	由来	化学名	化学構造式

*申請者注：

1. ラットにおける代謝試験

(1) 単回投与

(資料 代1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

供試標識化合物：

[¹⁴C] UR-50302の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試動物： F344 系 (Crj: Du, SPF) 雌雄ラット (8 週齢)
1 群各 4 匹 (体重: 雄 180~214 g, 雌 128~145 g)

試験方法： ラベル体を主被検標識体として 2 薬量水準、雌雄で、および ラベル体を 2 薬量水準、雄のみ (一部雌も実施) で、単回経口投与した。血液中 C 濃度の推移試験において、明確な雌雄差が認められなかったため、以後の試験では ラベル体は雄のみでの実施とした。試験の概要を表 1 にまとめた。

表 1 試験の概要

試験項目	標識体	薬量 (mg/kg)	試料採取時間 (hr)	雌雄個体数
単回経口投与後の 血液中の ¹⁴ C 濃度の推移		5	~168	雄 4、雌 4
		100	~168	雄 4、雌 4
		5	~168	雄 4、雌 4
		100	~168	雄 4、雌 4
単回経口投与後の ¹⁴ C の尿、糞、呼気中排泄		5	~168	雄 4、雌 4
		100	~168	雄 4、雌 4
		5	~168	雄 4、-
		100	~168	雄 4、-
単回経口投与後の ¹⁴ C の胆汁排泄		5	~48	雄 4、雌 4
		100	~48	雄 4、雌 4
		5	~48	雄 4、-
		100	~48	雄 4、-
単回経口投与後の ¹⁴ C の体内分布および組織内濃度 (血液中 ¹⁴ C 濃度の最高時点 Tmax を含む 3 時点)		5	8 [*] 、24、168	雄 4、雌 4 (各時点)
		100	8 [*] 、24、168	雄 4、雌 4 (各時点)
		5	8 [*] 、24、168	雄 4、- (各時点)
		100	8 [*] 、24、168	雄 4、- (各時点)

* : Tmax

[薬量]

経口投与 ; 5 mg/kg (低薬量) および 100 mg/kg (高薬量)

申請者注) 投与量の設定 :

[投与媒体]

カルボキシメチルセルロースナトリウムを 1% (w/v) 含む水溶液 (投与液は濃度均一な懸濁液)

[血液中 C 濃度の推移試験]

投与後 12 時点で尾静脈から部分採血し、これを可溶化剤で処理し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。この値から未変化体換算濃度のほか、Tmax、最高濃度 (Cmax)、半減期などを計算した。

[排泄試験]

尿、呼吸は、投与後 6、12、24、48、72、120、168 時間まで 7 時点、糞は、投与後 24、48、72、120、168 時間まで 5 時点採取。尿は直接、糞は均質化したのち可溶化剤で処理したものを、いずれもその一部を LSC で放射能計測し、各時点までの累積排泄率を算出した。

[胆汁排泄試験]

総胆管にカニュレーション手術を施したラットを供試し、投与後 48 時間まで胆汁、尿および糞を採取した。尿と糞は前述のように処理後、胆汁は蒸留水で希釈後、いずれもその一部を LSC に供し、累積排泄率を算出した。

[分布試験]

投与後 8 時間 (Tmax)、24 時間、168 時間 (投与量の 95% 以上が排泄された時点) の 3 時点で解剖し、臓器・組織を採取した。各臓器・組織の全量または一部を、直接または均質化したのち、可溶化剤または自動燃焼装置で処理し、LSC で測定した。測定された放射能から各臓器・組織中の ¹⁴C の分布率 (投与量比) と未変化体換算濃度を算出した。

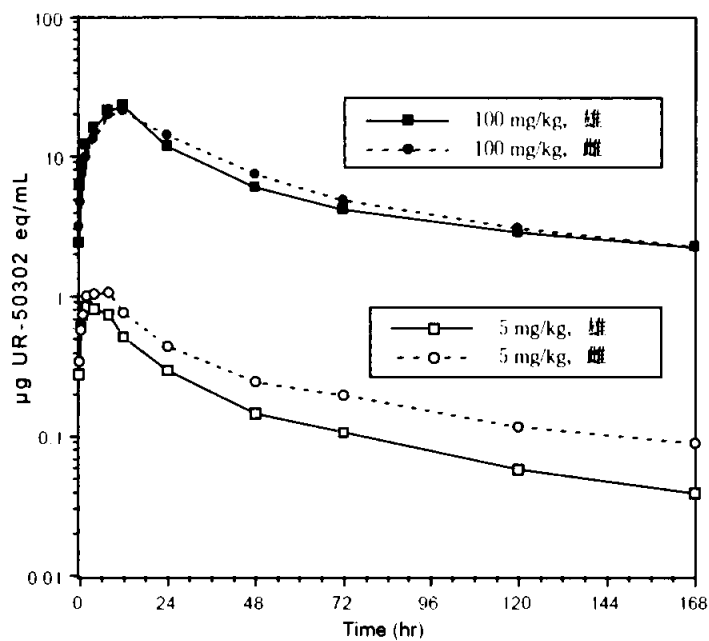
試験結果：1) 血液中濃度の推移

血液中濃度測定結果とパラメーター (AUC および T_{1/2}) を表 2 および図 1 に示した。雌雄および標識体にかかわらず ¹⁴C の吸収と血液からの消失は速く、血液中の ¹⁴C 濃度は、低薬量で投与後 2~8 時間 (Tmax)、高薬量で 12 時間 (Tmax) で最高濃度に達した後、二相性を示しながら低下した。これらの薬量での投与後 48 時間以降の減衰相 (第二相) の消失半減期は 62.4~90.6 時間であった。

表 2 単回経口投与後の血液中濃度推移 (µgeq/mL)

時間 (hr)	ラベル体				ラベル体			
	5 mg/kg		100 mg/kg		5 mg/kg		100 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.25	0.28	0.35	2.4	3.2	0.11	0.16	2.6	3.1
0.5	0.61	0.59	6.4	4.8	0.41	0.39	6.7	4.7
1	0.77	0.76	8.9	7.5	0.58	0.60	9.0	7.8
2	0.87	1.02	12.4	10.0	0.83	0.74	14.2	10.9
4	0.83	1.06	16.5	13.5	0.90	0.85	17.2	14.3
8	0.76	1.09	21.7	20.2	0.90	0.87	21.7	18.3
12	0.53	0.78	23.5	21.5	0.85	0.84	25.6	20.3
24	0.30	0.45	11.9	14.6	0.47	0.43	16.0	16.2
48	0.15	0.25	6.2	7.5	0.30	0.28	9.6	8.6
72	0.11	0.20	4.2	4.9	0.23	0.22	7.5	6.4
120	0.06	0.12	2.9	3.1	0.15	0.14	5.4	4.1
168	0.04	0.09	2.3	2.3	0.12	0.11	3.6	3.1
C _{max} (µg eq/mL)	0.87	1.09	23.5	21.5	0.90	0.87	25.6	20.3
AUC ₀₋₁₆₈ (µg hr/mL)	28.8	45.4	1061	1140	49.0	46.2	1508	1303
AUC _{0-∞} (µg hr/mL)	32.4	55.7	1351	1381	64.7	60.2	1960	1670
T _{1/2} (hr)	62.4	79.6	87.3	72.6	90.6	88.0	87.0	82.0

(a) ラベル体



(b) ラベル体

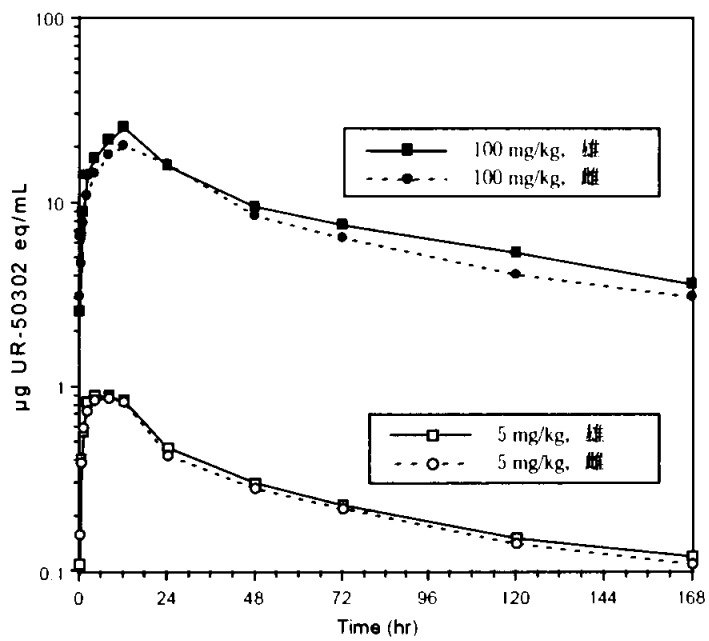


図1 経口投与後の血液中濃度の推移

2) 尿、糞、呼気中への排泄

排泄試験の結果を表 3 に示した。

薬量、雌雄および標識体にかかわりなく ^{14}C の排泄は速く、投与後 48 時間で投与量の 82.9 ~ 91.9%、168 時間でほぼ全量の 92.7 ~ 97.9% が尿、糞、呼気中に排泄された。

尿、糞中には 168 時間でそれぞれ 41.8 ~ 51.2%、44.7 ~ 54.3% が排泄された。呼気排泄はラベル体で 0.7 ~ 1.1% であったが、ラベル体では 0.2% 以下であった。

3) 胆汁排泄および吸収率

胆汁排泄試験の結果を表 4 に示した。

薬量、雌雄および標識体にかかわりなく、投与直後から胆汁中への排泄が始まり、投与後 48 時間までに投与量の 35.1 ~ 51.3% が胆汁中に排泄された。この時の尿中排泄率は、1 群を除いてこれを下回り、吸収された ^{14}C の主要排泄経路は胆汁中であった。また、糞中排泄率が少ないことから、非カニュレーションラットにおける糞中排泄の多くは胆汁排泄に由来することが示唆された。

投与後 48 時間までの胆汁、尿、ケージ洗浄液およびカーカス中の ^{14}C 量を合算して求めた UR-50302 の消化管吸収率は、低薬量で 76.0 ~ 82.6%、高薬量で 50.4 ~ 81.1% であった。消化管内残留物の多い群（ラベル体/高薬量/雌、ラベル体/高薬量/雄）では吸収率が低くなったが、これはカニュレーション施術による影響と考えられ、非施術であれば、これらの群でも吸収率は他の群と同程度であるものと推定された。

表3 単回経口投与後の¹⁴Cバランス

(累積排泄率%、対投与量比)

供試標識体	薬量	性	時間 (hr)	尿	糞	呼気	洗浄	小計	カーブ	計
ラベル体	5 mg/kg	雄	0 - 6	16.4	-	0.1	-	16.5		
			- 12	32.2	-	0.1	-	32.3		
			- 24	42.7	29.7	0.1	-	72.5		
			- 48	48.8	43.0	0.2	-	91.9		
			- 72	50.2	44.9	0.2	-	95.2		
			- 120	51.0	46.1	0.2	-	97.2		
		- 168	51.2	46.3	0.2	0.2	97.9	0.7	98.6	
		雌	0 - 6	12.1	-	0.1	-	12.2		
			- 12	24.7	-	0.1	-	24.9		
			- 24	36.2	32.2	0.1	-	68.5		
			- 48	40.8	49.4	0.2	-	90.4		
			- 72	41.8	52.7	0.2	-	94.7		
	- 120		42.4	54.0	0.2	-	96.5			
	- 168	42.5	54.3	0.2	0.1	97.0	0.7	97.7		
	100 mg/kg	雄	0 - 6	4.8	-	<0.1	-	4.8		
			- 12	13.7	-	<0.1	-	13.7		
			- 24	31.6	20.0	0.1	-	51.6		
			- 48	44.5	43.4	0.1	-	87.9		
			- 72	46.9	47.2	0.1	-	94.2		
			- 120	48.2	48.6	0.1	-	96.8		
		- 168	48.5	48.9	0.1	0.4	97.8	1.0	98.8	
		雌	0 - 6	3.5	-	<0.1	-	3.5		
			- 12	9.8	-	<0.1	-	9.8		
			- 24	27.8	8.2	0.1	-	36.1		
- 48			42.1	41.8	0.1	-	84.0			
- 72			44.9	48.5	0.1	-	93.5			
- 120	46.0		51.0	0.1	-	97.0				
- 168	46.2	51.3	0.1	0.2	97.8	1.0	98.8			
ラベル体	5 mg/kg	雄	0 - 6	16.2	-	0.2	-	16.4		
			- 12	26.3	-	0.4	-	26.7		
			- 24	37.9	30.5	0.6	-	69.0		
			- 48	42.9	41.8	0.6	-	85.4		
			- 72	44.8	43.5	0.7	-	89.0		
			- 120	46.8	44.4	0.7	-	92.0		
	- 168	47.9	44.7	0.7	0.5	93.8	3.1	96.9		
	100 mg/kg	雄	0 - 6	4.8	-	0.1	-	4.8		
			- 12	11.2	-	0.1	-	11.3		
			- 24	27.2	24.7	0.7	-	52.5		
			- 48	36.3	45.5	1.0	-	82.9		
			- 72	38.5	47.9	1.0	-	87.4		
- 120			40.7	48.9	1.1	-	90.6			
- 168	41.8	49.2	1.1	0.6	92.7	4.6	97.3			

- : 測定せず

表4 単回経口投与後の胆汁中排泄率 (累積排泄率%、対投与量比)

供試標識体	薬量	性	時間 (hr)	胆汁	尿	糞	洗浄	小計	G. I. *	カーカス	計
ラベル体	5 mg/kg	雄	0 - 3	8.0	-	-	-	8.0			
			- 6	13.6	5.1	-	-	18.7			
			- 12	21.4	8.9	-	-	30.3			
			- 24	30.2	18.6	1.3	-	50.1			
			- 48	41.7	32.3	3.9	3.6	81.5	12.1	3.9	97.5
	5 mg/kg	雌	0 - 3	12.5	-	-	-	12.5			
			- 6	17.4	7.5	-	-	24.9			
			- 12	23.7	10.5	-	-	34.2			
			- 24	38.1	15.7	2.1	-	55.9			
			- 48	51.3	23.6	4.1	4.2	83.2	12.7	3.5	99.4
ラベル体	100 mg/kg	雄	0 - 3	1.7	-	-	-	1.7			
			- 6	4.6	2.4	-	-	7.1			
			- 12	8.0	4.6	-	-	12.6			
			- 24	15.8	11.8	0.5	-	28.0			
			- 48	35.1	35.3	1.7	5.2	77.3	10.7	5.5	93.5
	100 mg/kg	雌	0 - 3	5.5	-	-	-	5.5			
			- 6	11.6	1.0	-	-	12.7			
			- 12	26.5	3.1	-	-	29.6			
			- 24	41.4	5.6	0.1	-	47.1			
			- 48	48.2	8.9	0.6	1.2	58.8	40.9	2.2	101.9
ラベル体	5 mg/kg	雄	0 - 3	2.9	-	-	-	2.9			
			- 6	4.8	1.7	-	-	6.5			
			- 12	10.3	4.2	-	-	14.5			
			- 24	27.4	9.9	0.7	-	38.0			
			- 48	43.2	18.3	2.7	1.1	65.3	23.3	13.4	102.0
	5 mg/kg	雌	0 - 3	7.2	-	-	-	7.2			
			- 6	12.8	1.5	-	-	14.3			
			- 12	20.6	2.9	-	-	23.5			
			- 24	32.7	5.4	0.1	-	38.2			
			- 48	35.7	6.5	0.3	0.6	43.1	59.6	7.6	110.4

*: 消化管内残留物

-: 測定せず

4) 体内分布および組織内濃度

投与後の ^{14}C の体内分布率を表 5-1~2 に示した。

ラベル体投与群では薬量および雌雄にかかわらず、Tmax 時点で消化管および消化管内容物を除き、肝臓に最も高い分布率 3.71~4.36% を示した。これらは経時的に減衰し、投与後 168 時間には 0.08~0.09% に低下した。その他の組織においては、168 時間では全血中に 0.07~0.18% が分布していたが、その他はいずれも 0.01% 以下であった。カーカスには 0.23~0.45% が残存していた。

ラベル体投与群では薬量にかかわらず、Tmax 時点で消化管および消化管内容物を除き、分布率の高かった臓器は肝臓の 4.23~5.45%、腎臓の 0.88~0.89% であった。これらは経時的に減衰し、投与後 168 時間には、肝臓、腎臓で 0.16~0.26% に低下した。その他の組織の分布率は低く、168 時間ではいずれも 0.1% 以下の分布率であった。カーカスには 1.20~2.07% が残存していた。

投与後の ^{14}C 組織内濃度を表 6-1~2 に示した。

薬量、雌雄および標識体にかかわらず、組織内濃度はほとんど全てにおいて Tmax 時点に最高濃度を示した後、減衰するパターンを示した。

ラベル体投与群（低薬量）では雌雄にかかわらず、Tmax 時点では消化管以外では主に肝臓、腎臓（1.74~6.36 $\mu\text{g eq/g}$ ）で高かった。しかし、投与後 168 時間には Cmax の 2% 程度にまで低下した。その他の多くの組織は検出限界以下であった。

ラベル体投与群（低薬量）では、Tmax 時点で肝臓、腎臓（5.94~6.31 $\mu\text{g eq/g}$ ）で最も高かったが、ラベル体とは異なり腎臓の濃度の減衰がやや遅れた。おそらく、

低分子量代謝物の排泄が遅いことによるものと考えられるが、投与後 168 時間には総排泄量は 90% を超えており、残留性はないものと考えられた。

高薬量では、いずれの標識体においても投与初期に脂肪、副腎で顕著に高かったが、投与後 168 時間には約 1/100 以下に低下した。その他は低薬量とほぼ同様の推移を示した。

まとめ

経口投与された UR-50302 は、雌雄ラットにおいて速やかに消化管吸収され、肝臓で初回通過効果を受け、全身循環系に入るほか胆汁中に排泄されたが、尿、糞への排泄は速やかであった。 ^{14}C は、主に肝臓、腎臓に分布したが、速やかに尿および糞中に排泄され、臓器・組織への貯留性・蓄積性は低く、残留性は認められなかった。

表5-1 ¹⁴Cの体内分布率 (薬量: 5 mg/kg) (%, 対投与量比)

組織	ラベル体						ラベル体		
	雄			雌			雄		
	8 hr	24 hr	168 hr	8 hr	24 hr	168 hr	8 hr	24 hr	168 hr
血液	1.06	0.48	0.07	1.50	0.65	0.13	1.32	0.64	0.16
血漿	0.73	0.24	0.01	0.96	0.32	0.03	0.73	0.32	0.04
大脳	0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.01	<0.01	0.04	0.03	0.01
小脳	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01
脳下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
眼球	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
顎下腺	0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.04	0.02	<0.01
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
胸腺	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.02	<0.01
肺	0.04	0.01	<0.01	0.08	0.02	<0.01	0.08	0.03	0.01
心臓	0.04	0.01	<0.01	0.07	0.01	<0.01	0.09	0.05	0.01
肝臓	3.71	1.11	0.08	3.85	1.14	0.09	4.23	1.72	0.23
腎臓	0.25	0.06	0.01	0.25	0.06	0.01	0.88	0.58	0.16
副腎	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾臓	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	0.04	0.02	0.01
膵臓	0.03	0.01	<0.01	0.05	0.01	<0.01	0.10	0.05	0.01
リンパ節	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
褐色脂肪	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
精巣	0.05	0.01	<0.01	-	-	-	0.11	0.06	0.01
前立腺	0.01	<0.01	<0.01	-	-	-	0.01	<0.01	<0.01
卵巣	-	-	-	0.01	<0.01	<0.01	-	-	-
子宮	-	-	-	0.01	<0.01	<0.01	-	-	-
胃	0.24	0.01	<0.01	0.13	0.01	<0.01	0.20	0.05	0.01
小腸	2.58	0.42	<0.01	2.83	0.47	<0.01	1.98	0.50	0.03
大腸	0.98	0.34	<0.01	0.62	0.43	<0.01	1.08	0.27	0.02
胃内容物	4.75	0.04	<0.01	1.34	0.04	<0.01	3.36	0.26	<0.01
小腸内容物	22.5	6.09	0.04	24.5	5.76	0.02	14.7	4.14	0.04
大腸内容物	26.4	6.79	0.04	29.4	9.56	0.03	35.5	5.36	0.04
カーカス	-	-	0.27	-	-	0.23	-	-	1.20

血液および血漿の分布率は、その重量を体重のそれぞれ7および4%に相当するとして求めた。

-: 該当無し

表5-2 ¹⁴Cの体内分布率 (薬量: 100 mg/kg)

(%, 対投与量比)

組織	ラベル体						ラベル体		
	雄			雌			雄		
	8 hr	24 hr	168 hr	8 hr	24 hr	168 hr	8 hr	24 hr	168 hr
血液	1.06	0.81	0.15	1.19	1.13	0.18	1.37	1.03	0.26
血漿	0.77	0.39	0.02	0.77	0.56	0.03	0.82	0.48	0.04
大脳	0.12	0.01	<0.01	0.28	0.02	<0.01	0.19	0.04	0.01
小脳	0.03	<0.01	<0.01	0.07	0.01	<0.01	0.05	0.01	<0.01
脳下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
眼球	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01
顎下腺	0.04	0.01	<0.01	0.07	0.01	<0.01	0.08	0.03	0.01
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
胸腺	0.02	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	0.04	0.03	0.01
肺	0.10	0.02	<0.01	0.15	0.03	<0.01	0.16	0.05	0.01
心臓	0.09	0.02	<0.01	0.13	0.04	<0.01	0.16	0.07	0.01
肝臓	4.36	1.52	0.08	4.22	1.92	0.09	5.45	2.24	0.22
腎臓	0.30	0.10	0.01	0.36	0.14	0.01	0.89	0.77	0.18
副腎	0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01
脾臓	0.04	0.01	<0.01	0.06	0.01	<0.01	0.08	0.03	0.01
膵臓	0.13	0.02	<0.01	0.23	0.03	<0.01	0.21	0.07	0.01
リンパ節	0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
褐色脂肪	0.08	0.01	<0.01	0.12	0.01	<0.01	0.10	0.01	<0.01
精巣	0.16	0.02	<0.01	-	-	-	0.26	0.09	0.02
前立腺	0.01	<0.01	<0.01	-	-	-	0.03	0.01	<0.01
卵巣	-	-	-	0.03	<0.01	<0.01	-	-	-
子宮	-	-	-	0.03	0.01	<0.01	-	-	-
胃	0.55	0.02	<0.01	0.63	0.07	<0.01	0.61	0.07	0.01
小腸	2.58	0.90	0.01	3.17	0.93	0.01	2.28	0.74	0.02
大腸	0.62	0.51	<0.01	0.47	0.48	<0.01	0.65	0.74	0.02
胃内容物	18.1	0.06	<0.01	15.3	2.44	<0.01	14.6	0.21	0.01
小腸内容物	19.7	12.1	0.05	14.5	10.2	0.04	17.1	7.61	0.05
大腸内容物	9.12	16.4	0.05	7.22	24.4	0.05	11.2	23.1	0.05
カーカス	-	-	0.41	-	-	0.45	-	-	2.07

血液および血漿の分布率は、その重量を体重のそれぞれ7および4%に相当するとして求めた。

-: 該当無し

表6-1 ¹⁴Cの組織内濃度 (薬量: 5 mg/kg)

($\mu\text{g eq/mL or g}$)

組織	ラベル体						ラベル体		
	雄			雌			雄		
	8 hr	24 hr	168 hr	8 hr	24 hr	168 hr	8 hr	24 hr	168 hr
血液	0.79	0.34	0.05	1.12	0.47	0.09	0.97	0.45	0.10
血漿	0.95	0.29	0.02	1.26	0.41	0.04	0.94	0.40	0.04
大脳	0.10	0.03	N. D.	0.14	0.05	N. D.	0.31	0.20	0.07
小脳	0.10	0.03	N. D.	0.14	0.04	N. D.	0.34	0.23	0.08
脳下垂体	0.3	0.1	N. D.	0.5	0.1	N. D.	0.9	0.5	0.1
眼球	0.080	0.026	N. D.	0.111	0.036	N. D.	0.350	0.165	0.035
顎下腺	0.34	0.09	N. D.	0.56	0.11	N. D.	1.19	0.55	0.12
甲状腺	0.4	0.2	N. D.	0.5	0.2	N. D.	0.8	0.4	N. D.
胸腺	0.17	0.04	N. D.	0.25	0.05	N. D.	1.17	0.60	0.11
肺	0.54	0.16	0.02	0.93	0.23	0.03	0.99	0.38	0.07
心臓	0.64	0.13	N. D.	1.22	0.20	0.01	1.55	0.78	0.17
肝臓	5.42	1.32	0.10	6.36	1.51	0.11	5.94	1.98	0.26
腎臓	1.82	0.42	0.03	1.74	0.42	0.04	6.31	4.10	1.08
副腎	0.53	0.14	N. D.	1.13	0.21	N. D.	1.06	0.35	0.06
脾臓	0.27	0.08	0.01	0.41	0.11	0.03	0.83	0.42	0.09
膵臓	0.46	0.11	N. D.	0.59	0.13	0.02	1.53	0.77	0.17
筋	0.18	0.05	N. D.	0.25	0.06	N. D.	0.61	0.35	0.08
骨	0.06	0.02	N. D.	0.07	0.02	N. D.	0.13	0.08	0.02
骨髓	0.3	0.1	N. D.	0.5	0.2	N. D.	1.0	0.5	0.1
リンパ節	0.54	0.13	N. D.	0.51	0.12	N. D.	0.94	0.44	0.07
褐色脂肪	0.45	0.27	0.01	0.77	0.34	0.01	0.47	0.22	0.03
脂肪	0.29	0.07	0.02	0.61	0.10	0.02	0.31	0.06	0.01
皮膚	0.19	0.11	0.02	0.27	0.11	0.02	0.53	0.30	0.09
精巣	0.18	0.05	N. D.	-	-	-	0.45	0.23	0.04
前立腺	1.03	0.24	N. D.	-	-	-	1.21	0.39	0.09
卵巣	-	-	-	0.52	0.14	0.01	-	-	-
子宮	-	-	-	0.42	0.11	0.01	-	-	-
胃	2.48	0.10	N. D.	1.19	0.10	N. D.	2.17	0.56	0.11
小腸	7.38	1.03	0.01	6.75	1.13	N. D.	4.86	1.32	0.07
大腸	4.98	1.69	0.02	2.80	1.97	0.01	5.67	1.33	0.11

N. D. : 検出せず

- : 該当無し

検出限界 : 脳下垂体, 甲状腺, 骨髓; 0.1 $\mu\text{g/g}$ 副腎; 0.03 $\mu\text{g/g}$
 リンパ節; 0.02 $\mu\text{g/g}$ 眼球; 0.004 $\mu\text{g/g}$
 その他の組織; 0.01 $\mu\text{g/g}$

表6-2 ¹⁴Cの組織内濃度 (葉量: 100 mg/kg) (μg eq/mL or g)

組織	ラベル体						ラベル体		
	雄			雌			雄		
	8 hr	24 hr	168 hr	8 hr	24 hr	168 hr	8 hr	24 hr	168 hr
血液	15.9	11.7	2.0	17.8	16.6	2.5	20.8	14.9	3.4
血漿	20.2	9.9	0.4	20.2	14.5	0.7	21.7	12.2	1.0
大脳	18.4	1.5	N. D.	31.0	2.5	N. D.	28.8	6.7	1.9
小脳	18.1	1.6	N. D.	31.6	2.6	N. D.	29.4	7.2	2.2
脳下垂体	23	4	N. D.	31	5	N. D.	44	16	2
眼球	5.38	1.09	N. D.	6.88	1.40	N. D.	10.4	5.88	1.70
顎下腺	28.1	3.3	N. D.	36.3	4.9	N. D.	46.7	16.8	3.4
甲状腺	26	4	N. D.	47	6	N. D.	45	10	N. D.
胸腺	15.7	1.6	N. D.	20.2	2.2	N. D.	32.9	17.6	3.6
肺	28.0	5.3	0.5	36.0	7.5	0.6	44.3	13.3	1.7
心臓	32.4	6.9	0.3	44.5	12.1	0.4	57.3	26.0	4.5
肝臓	120	36.8	1.9	130	50.6	2.5	157	50.9	4.9
腎臓	44.3	14.6	0.7	52.4	18.6	0.8	129	110	23.9
副腎	91.2	9.5	0.8	133	12.4	0.8	124	16.9	1.9
脾臓	17.4	3.2	0.4	22.5	4.7	0.5	32.6	12.9	2.3
膵臓	37.5	5.3	0.4	55.5	6.4	0.4	64.0	25.7	3.9
筋	13.0	1.7	N. D.	16.7	2.6	N. D.	23.2	11.2	2.3
骨	1.9	0.5	N. D.	3.9	0.6	N. D.	4.3	2.2	0.6
骨髄	38	4	N. D.	98	6	N. D.	69	16	3
リンパ節	29.2	4.8	N. D.	44.2	6.3	N. D.	36.9	13.4	1.7
褐色脂肪	113	9.1	0.4	163	8.0	0.3	146	7.5	1.1
脂肪	165	6.3	0.5	225	25.2	0.4	217	4.6	0.5
皮膚	21.2	3.2	0.7	38.0	4.2	0.4	28.8	10.6	2.4
精巣	12.7	1.8	N. D.	-	-	-	20.3	7.1	1.2
前立腺	25.5	5.7	N. D.	-	-	-	50.7	14.6	2.3
卵巣	-	-	-	49.8	6.3	0.4	-	-	-
子宮	-	-	-	19.0	5.3	0.2	-	-	-
胃	130	3.5	N. D.	120	12.6	N. D.	129	15.4	2.5
小腸	152	49.1	0.3	149	47.0	0.2	123	39.1	1.4
大腸	69.3	57.6	0.5	44.6	45.5	0.4	74.5	77.1	2.0

N. D. : 検出せず

- : 該当無し

検出限界 : 脳下垂体, 甲状腺, 骨髄; 2 μg/g

リンパ節; 0.4 μg/g

眼球; 0.08 μg/g

副腎; 0.5 μg/g

卵巣; 0.3 μg/g

その他の組織; 0.2 μg/g

(2) 代謝物分析

(資料 代 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-[2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル]イミダゾリウム]フマレート (以下 UR-50302 と略す) の 2 種の ¹⁴C 標識化合物は で合成された。

[¹⁴C] UR-50302 の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試動物：F344 系 (Crj:Du, SPF) 雌雄ラット (8 週齢)

1 群各 4 匹 (体重：雄 180~214g、雌 128~145g)

試験方法：ラベル体を主被検標識体として 2 葉量水準、雌雄で、および ラベル体を 2 葉量水準、雄のみで、単回経口投与して得られた尿、糞、胆汁および Tmax における血漿、肝臓、腎臓、脂肪中の主要代謝物または主要残留物の代謝物パターンを調査した。対象とした試料は、表 1 にまとめた。ただし、腎臓は ラベル体投与群のみ、脂肪は高葉量のみの実施とした。

表 1 分析した試料

試料	標識体	薬量 (mg/kg)	雌雄	分析対象
単回経口投与後 72 時間経過するまでに 排泄された尿、糞		5	雄、雌	尿、糞
		100	雄、雌	尿、糞
		5	雄、-	尿、糞
		100	雄、-	尿、糞
単回経口投与後 48 時間経過するまでに 採取した胆汁、糞		5	雄、雌	胆汁、糞
		100	雄、雌	胆汁、糞
		5	雄、-	胆汁、糞
		100	雄、-	胆汁、糞
単回経口投与後 8 時間 (Tmax) に 採取した組織		5	雄、雌	血漿、肝臓
		100	雄、雌	血漿、肝臓、-、脂肪
		5	雄、-	血漿、肝臓、腎臓、-
		100	雄、-	血漿、肝臓、腎臓、脂肪

[分析試料の調製]

[HPLC]

[TLC]

試験結果：代謝物の排泄物（尿、糞、胆汁）中の存在割合および組織（血漿、肝臓、腎臓、脂肪）中の濃度を表 2-1~3 に示した。

尿中代謝物パターンには標識体間で差が認められ、

。ラベル体投

与群では

が主要代謝物であり、両者で尿中 C の 49.7~62.4% を占めた。ラベル体投与群では

が主要代謝物であり、これらで尿中の 52.5~55.6% を占めた。薬量、雌雄による差は顕著ではなかった。

糞中代謝物パターンは標識体間で差が小さく、両ラベル体投与群共通の主要代謝物として、

が認められた。ラベル体投与群では、

が認められた。

高薬量、雌では

の生成量

が増加した。これらで糞中の 22.3~46.4% を占めた。

胆汁中代謝物パターンも糞中代謝物パターン同様、標識体間で差が小さかったが、

が異なっていた。主代謝物は両ラベル体投与群共通

の

であ

り、高薬量では生成量が増加した。これらで胆汁中の 23.8~70.9% を占めた。

胆汁排泄試験の際に得た糞中の代謝物パターンは、そのほとんどがであったが、それ以外の代謝物も検出され、消化管内で一部代謝を受けることが示唆された。したがって、経口投与された UR-50302 の大部分はとして吸収されるものの、一部は消化管内で代謝を受け、代謝物として吸収される可能性が示された。

血漿中の主代謝物は、ラベル体、低薬量群ではであり、次いで

で

あった。ラベル体、低薬量群においては、

が認められた。高薬量群ではが多量に認められ、代謝が律速であったことがうかがえた。性差は顕著ではなかった。

肝臓中代謝物パターンは標識体間で差が小さく、主要代謝物は、であった。

これらで肝臓中の 32~70% を占めた。ただし、ラベル体投与群にはが認められ、その大部分はであった。高薬量群ではが多量に認められ、代謝が律速であったことがうかがえた。性差は顕著ではなかった。

腎臓中の代謝物については、消失がやや遅かったラベル体投与群のみ分析したが、主代謝物は薬量によらずであり、腎臓中の 63~87% を占めた。この代謝物は

であり、蛋白質中に取り込まれたものと推測された。高薬量群ではが増加し、代謝が律速であったことがうかがえた。

脂肪中の代謝物については、Tmax 時の濃度が高かった高薬量群のみ分析したが、そのほとんどがであり、脂肪中の 91~94% を占めた。これは、吸収が代謝を上回ったために、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は OAT アグリオ株式会社にある。

一時的に脂肪組織にプールされたものと考えられた。性差は顕著ではなかった。

推定代謝経路を図 1 に示した。

まとめ

経口投与された UR-50302 は、消化管吸収された後に肝臓で代謝され、主として

を生成した。他に、

を認めた。代謝されなかった未変化体も存在していた。

血漿中には肝臓の代謝物がほぼ反映されていたが、新たに

を認めた。未変化体は消失していた。

胆汁中には代謝の進んだ、

が多くを占めた。未変化体は認めなかった。

腎臓（ラベル体のみ実施）は、肝臓での主要代謝物 で占められた。

脂肪（高葉量のみ実施）中のほとんどは未変化体であった。

尿中には

が大半で

あった。

糞中には肝臓中で比較的多く認めた

が比較的多く、 も存在していた。

表 2-1 尿, 糞, 胆汁, 血漿, 肝臓, 腎臓および脂肪中の代謝物 (ラベル体, 雄)

薬量	代謝物記号	回収率 (% , 対投与量比)					濃度 (µgeq/mLorg)			
		尿 ^{#1}	糞 ^{#1}	計	胆汁 ^{#2}	糞 ^{#2}	血漿 ^{#3}	肝臓 ^{#3}	腎臓 ^{#3}	脂肪 ^{#3}
5 mg/kg			1.9	1.9		2.8		0.91		
			1.3	1.3		0.3	0.02	0.22		
			0.5	0.5	0.6					
		0.7	0.3	1.0	14.5		0.26	1.71		
			4.3	4.3	13.3					
			5.3	5.3	13.3			0.19		
			6.1	6.1	1.3		0.12	0.75		
			0.5	0.5	0.4					
		0.7	0.5	1.2						
		3.5		3.5			0.12			
		0.8		0.8						
		2.2		2.2						
		17.7		17.7						
		1.1		1.1						
		13.6		13.6						
	計 ^{#6}	8.6	13.1	21.7	23.1	0.3	0.30	0.96		
		50.2	44.9	95.1	41.7	3.9	0.95	5.42		
100 mg/kg			1.9	1.9		0.3	7.7	52		155
			1.5	1.5		0.1		7		
			0.5	0.5	0.3					
		0.9	8.9	9.8	26.4		4.6	36		4
			5.6	5.6	25.2			3		
			3.9	3.9	25.2			3		
			6.2	6.2	0.4		1.5	11		
					0.2					
		0.8	0.4	1.2						
		2.8		2.8			2.3			
		1.7		1.7						
		2.4		2.4						
		13.3		13.3						
		3.2		3.2						
		11.9		11.9						
	7.4	10.0	17.4	7.5	1.1	2.4			1	
	計 ^{#6}	46.9	47.2	94.1	35.1	1.7	20.2	120		165

*1:

*2:

*3: T_{max} 時の試料

*4:

*5: 未同定物の合計 (ただし, 各未同定物は最大で 3.7%)

*6: 前処理のロスを含む。 の混合物は重複せずに合算

空欄: 検出せず

表 2-2 尿, 糞, 胆汁, 血漿, 肝臓, 腎臓および脂肪中の代謝物 (ラベル体, 雌)

薬量	代謝物記号	回収率 (% , 対投与量比)					濃度 (µgeq/mLorg)			
		尿 ^{*1}	糞 ^{*1}	計	胆汁 ^{*2}	糞 ^{*2}	血漿 ^{*3}	肝臓 ^{*3}	腎臓 ^{*3}	脂肪 ^{*3}
5 mg/kg			2.6	2.6		3.0		0.66		
			1.2	1.2		0.2	0.09	0.60		
			0.6	0.6	0.9					
		1.2	3.4	4.6	23.4		0.37	1.40		
			9.3	9.3	20.1			0.29		
			5.6	5.6	20.1		0.10	0.30		
			5.7	5.7	1.4			0.66		
			0.1	0.1	0.4			0.11		
			0.4		0.4					
			3.1		3.1		0.18			
			0.6		0.6					
			1.2		1.2					
			14.7		14.7					
			1.1		1.1					
		9.2		9.2						
		9.7	14.4	24.1	23.5	0.3	0.41	1.53		
	計 ^{*6}	41.8	52.7	94.5	51.3	4.1	1.26	6.36		
100 mg/kg			2.8	2.8		0.5	11.6	76		207
			1.8	1.8				9		
			0.4	0.4	1.1					
		2.5	15.2	17.7	30.3		2.7	19		9
			3.9	3.9	24.9			3		
			3.1	3.1	24.9			2		
		0.4	5.5	5.9	1.2			12		
					0.3		0.8			
					0.5					
					3.3					
					1.6					
					2.1					
					12.5					
					1.6					
				9.8						
				9.0	10.4	14.4	3.4			2
	計 ^{*6}	44.9	48.5	93	48.2	0.6	20.2	130		225

*1 :

*2 :

*3 : Tmax 時の試料

*4 :

*5 : 未同定物の合計 (ただし, 各未同定物は最大で 3.7%)

*6 : 前処理のロスを含む。の混合物は重複せずに合算。空欄 : 検出せず

表 2-3 尿, 糞, 胆汁, 血漿, 肝臓, 腎臓および脂肪中の代謝物 (ラベル体, 雄)

薬量	代謝物記号	回収率 (% , 対投与量比)					濃度 (µgeq/mLorg)				
		尿*1	糞*1	計	胆*2	糞*2	血漿*3	肝臓*3	腎臓*3	脂肪*3	
5 mg/kg			0.8	0.8		1.3		0.18			
			0.5	0.5		0.2	0.03	0.17			
			0.4	0.4	0.8		0.03	0.87			
					11.5			0.22			
			2.5	2.5	10.3			0.24			
			3.1	3.1	10.3						
			4.9	4.9	1.5		0.10	0.46			
			1.8	1.8			0.07	0.35	0.10		
			0.3	0.3	0.5						
				0.7	0.2						
					0.5						
			0.7	1.0	1.7						
			8.1	1.9	10.0	2.4	0.19	1.64	5.46		
			8.5	2.9	11.4	6.7	0.7		0.09		
		8.3		8.3							
		15.5	16.3	31.8	17.5	2.7	0.46	1.31	0.37		
	計*6	44.8	43.5	88.3	43.2		0.94	5.94	6.31		
100 mg/kg			1.4	1.4		0.3	6.7	52	26	198	
			0.9	0.9				7			
			0.4	0.4	0.5			1			
			8.1	8.1	21.7		4.7	44	14	10	
			4.5	4.5	20.3			3			
			4.0	4.0	20.3			2			
			5.0	5.0	0.6		1.1	9			
			2.5	2.5	0.2		0.6	2	1		
			0.4	0.4							
				0.3	0.3						
					0.2						
			0.4	0.8	1.2	0.1					
			9.1	1.3	10.4	0.8	6.4	20	81		
			4.4	1.7	6.1	3.8		1			
		6.7		6.7							
		13.8	12.9	26.7	7.2	0.8	4	1			
	計*6	38.5	47.9	86.4	35.7	0.3	21.7	157	129		

*1 :

*2 :

*3 : Tmax 時の試料

*4 :

*5 : 未同定物の合計 (ただし, 各未同定物は最大で 3.8%)

*6 : 前処理のロスを含む。 の混合物は重複せずに合算

空欄 : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は OAT アグリオ株式会社にある。

(3) 反復投与

(資料 代 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-(2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル)イミダゾリウム] フマレート (以下 UR-50302 と略す) の 2 種の ¹⁴C 標識化合物は で合成された。

[¹⁴C] UR-50302 の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試動物：F344 系 (Crj:Du, SPF) 雌雄ラット (8 週齢)

1 群各 4 匹 (体重：雄 205~228g、雌 132~144g)

試験方法：ラベル体を主被検標識体として雌雄で、および ラベル体を雄のみで、14 日間反復経口投与した。試験の概要を表 1 にまとめた。

表 1 試験の概要

試験項目	標識体	薬量 (mg/kg)	試料採取時間 (hr)	雌雄個体数
反復経口投与時および最終投与後の血液中の ¹⁴ C 濃度の推移		5	~168	雄 4、雌 4
		5	~168	雄 4、-
反復経口投与時および最終投与後の ¹⁴ C の尿、糞中排泄		5	~168	雄 4、雌 4
		5	~168	雄 4、-
14 回反復経口投与後の ¹⁴ C の体内分布および組織内濃度		5	8*, 24, 168	雄 4、雌 4 (各時点)
		5	8*, 24, 168	雄 4、- (各時点)

*：単回投与における Tmax を採用

[薬量]

経口投与 ; 5 mg/kg (低薬量)

申請者注)

[投与媒体]

カルボキシメチルセルロースナトリウムを 1% (w/v) 含む水溶液 (投与液は濃度均一な懸濁液)

[血液中 ^{14}C 濃度の推移試験]

毎投与後 24 時間および最終投与後 168 時間までの 12 時点で尾静脈から部分採血し、これを可溶化剤で処理し、放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。測定値から未変化体換算濃度のほか、 T_{max} 、最高濃度 (C_{max})、半減期などを計算した。

[排泄試験]

尿、糞とも、毎投与後 24 時間および最終投与後 24、48、72、120、168 時間までの 5 時点採取。尿は直接、糞は均質化したのち可溶化剤で処理し、その一部を LSC で放射能計測し、各時点までの累積排泄率を算出した。呼気については単回投与での排泄率が低かったので省略した。

[分布試験]

最終投与後 8 時間 (単回での T_{max} を採用)、24 時間、168 時間の 3 時点で解剖し、臓器・組織を採取した。各臓器・組織の全量または一部を、直接または均質化したのち、可溶化剤または自動燃焼装置で処理し、LSC で測定した。測定された放射能から各臓器・組織中の ^{14}C の分布率 (投与量比) と未変化体換算濃度を算出した。

試験結果 : 1) 血液中濃度の推移

血液中濃度測定結果とパラメーター (AUC および $T_{1/2}$) を表 2 および図 1 に示した。

ラベル体投与群では、UR-50302 の各投与後 24 時間の血液中濃度は投与回数が増すにつれて上昇したが、雌雄ともに 7 回投与でほぼプラトーに達した。この時の血液中濃度は第 1 回目投与後 24 時間の 2.3~3.9 倍であり、顕著な蓄積傾向は認められなかった。

最終投与後 C_{max} に達したのは 1~4 時間後であり、この濃度は単回投与時の C_{max} の 2.4~2.5 倍であった。その後は二相性の減衰を示し、最終投与後 72 時間までは速やかに、その後はやや緩やかに減衰し、168 時間には C_{max} の 17~22% まで低下した。72 時間以降の減衰相 (第二相) の消失半減期は 174~200 時間であり、単回投与時の消失半減期の 2.2~3.2 倍であった。

ラベル体投与群では、各投与後 24 時間の血液中濃度は徐々に高くなり、明確なプラトーは示さなかったが、5 回投与以降の濃度上昇は緩やかであった。最終投与後 24 時間の血液中濃度は第 1 回目投与後 24 時間の 4.8 倍であった。

最終投与後 C_{max} に達したのは 4 時間後であり、この濃度は単回投与時の C_{max} の 4.4 倍であった。その後は二相性の推移を示し、最終投与後 48 時間までは速やかに、その後はやや緩やかに減衰して、168 時間には C_{max} の 38% まで低下した。48 時間以降の減衰相の消失半減期は 182 時間であり、単回投与時の消失半減期の 2.0 倍であった。

表 2 反復経口投与後の血液中濃度推移 (μg eq/mL)

投与回数	投与後時間 (hr)	ラベル体		ラベル体
		雄	雌	雄
1	24	0.38	0.45	0.61
2	24	0.56	0.74	0.66
3	24	0.63	0.92	0.95
4	24	0.62	0.95	1.28
5	24	0.75	1.07	1.65
6	24	0.81	1.19	1.63
7	24	0.93	1.49	1.77
8	24	0.86	1.29	1.74
9	24	0.98	1.46	2.02
10	24	1.06	1.60	2.15
11	24	0.95	1.39	2.33
12	24	1.09	1.58	2.35
13	24	1.11	1.74	2.44
14	0.25	1.48	2.07	3.15
	0.5	2.10	2.42	3.51
	1	2.20	2.46	3.72
	2	1.98	2.52	3.91
	4	1.99	2.59	3.96
	8	1.79	2.38	3.93
	12	1.54	2.16	3.79
	24	1.10	1.43	2.93
	48	0.85	1.31	2.37
	72	0.53	0.82	2.17
	120	0.45	0.64	1.82
168	0.38	0.56	1.50	
Cmax (μg hr/mL)		2.20	2.59	3.96
AUC ₀₋₁₆₈ (μg hr/mL)		384	533	869
AUC _{0-∞} (μg hr/mL)		475	671	1265
T _{1/2} (hr)		200	174	182

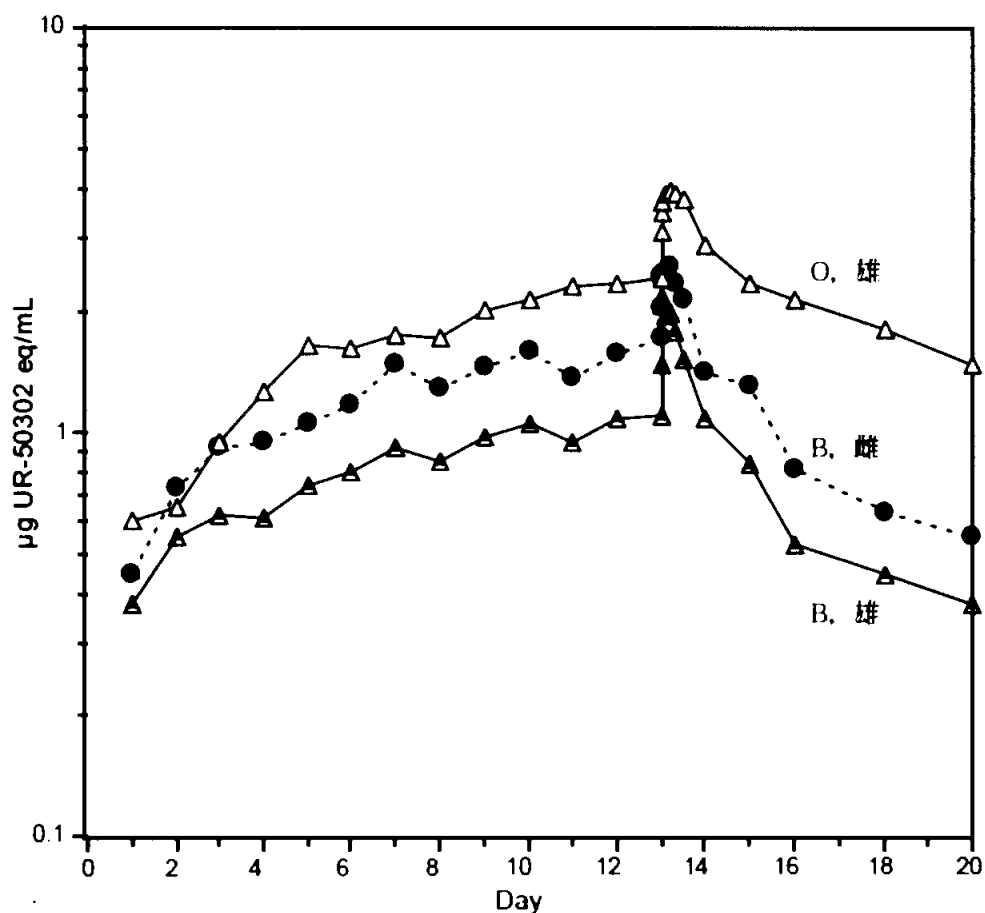


図1 反復経口投与時の血液中濃度の推移

2) 排泄

排泄試験の結果を表3に示した。

雌雄および標識体にかかわらず、尿、糞とも投与期間中の累積排泄率はほぼ直線的に上昇し、反復投与により排泄が顕著に遅延もしくは亢進する傾向はうかがえなかった。

総投与量に対する最終投与後168時間までの累積排泄率は92.9~96.3%に達し、反復投与においてもほぼ全量が尿、糞中に排泄された。また、最終投与後168時間での尿（ケージ洗浄を含む）、糞中の排泄率もそれぞれ36.3~48.0%、44.9~57.6%と、単回投与時とほぼ同様であり、反復投与による排泄挙動の変化は認められなかった。

表 3 反復経口投与後の ¹⁴C バランス

(累積排泄率%, 対累積投与量)

供試標識体	性	投与回数	投与後時間 (hr)	尿	糞	洗浄	小計	カーブ	計
ラベル体	雄	1	0-24	2.6	1.7		4.3		
		2	0-24	5.9	5.0		10.9		
		3	0-24	8.8	7.4		16.3		
		4	0-24	11.7	10.4		22.1		
		5	0-24	14.6	13.6		28.1		
		6	0-24	17.6	16.6		34.2		
		7	0-24	20.6	19.7		40.3		
		8	0-24	23.6	22.9		46.5		
		9	0-24	26.4	26.4		52.8		
		10	0-24	28.9	29.7		58.6		
		11	0-24	31.3	33.1		64.4		
		12	0-24	33.9	36.7		70.6		
		13	0-24	36.9	40.2		77.1		
		14	0-24 -48 -72 -120 -168	39.2 40.6 41.5 42.6 43.1	43.6 44.4 44.6 44.8 44.9	4.9	82.8 85.0 86.1 87.4 92.9	0.1	93.0
	雌	1	0-24	1.9	1.9		3.8		
		2	0-24	4.4	6.1		10.4		
		3	0-24	6.7	10.0		16.7		
		4	0-24	8.8	13.6		22.4		
		5	0-24	11.2	17.2		28.4		
		6	0-24	13.5	21.0		34.5		
		7	0-24	15.9	25.0		40.9		
		8	0-24	18.4	29.6		48.0		
		9	0-24	20.6	33.9		54.5		
		10	0-24	22.8	38.2		61.0		
		11	0-24	24.7	42.8		67.5		
		12	0-24	26.9	47.6		74.5		
13	0-24	28.7	51.2		80.0				
14	0-24 -48 -72 -120 -168	31.2 32.3 33.0 33.6 33.8	55.2 56.8 57.3 57.5 57.6	2.5	86.4 89.1 90.3 91.2 94.0	0.1	94.1		
ラベル体	雄	1	0-24	2.4	1.9		4.3		
		2	0-24	5.3	5.5		10.8		
		3	0-24	8.1	8.6		16.7		
		4	0-24	10.8	11.5		22.2		
		5	0-24	13.3	14.6		28.0		
		6	0-24	16.0	18.1		34.1		
		7	0-24	18.6	21.9		40.5		
		8	0-24	20.6	25.6		46.1		
		9	0-24	22.7	29.2		52.0		
		10	0-24	25.1	32.6		57.8		
		11	0-24	27.4	36.4		63.8		
		12	0-24	30.3	40.0		70.2		
		13	0-24	31.9	43.5		75.3		
		14	0-24 -48 -72 -120 -168	34.1 35.7 37.0 38.1 38.9	47.2 47.9 48.2 48.3 48.4	9.0	81.3 83.7 85.2 86.4 96.3	1.2	97.5

3) 体内分布

最終投与後の¹⁴Cの体内分布率を表4に示した。

ラベル体投与群では、雌雄にかかわらず、T_{max}時点で消化管を除き、肝臓(5.14~6.64%)、全血(2.37~3.53%)に高い分布率を示した。これらは経時的に減衰し、投与後168時間には、それぞれ0.36~0.40%、0.63~0.83%となり、その他の組織は0.2%以下にまで低下した。

ラベル体投与群では、T_{max}時点で消化管を除き、肝臓(9.94%)、全血(5.49%)、腎臓(5.31%)で高い分布率を示した。これらは経時的に減衰し、投与後168時間には、それぞれ2.05%、2.24%、1.48%となり、その他の組織は0.3%以下にまで低下した。カーカスには16.7%の分布が認められたが、これは代謝物の1つである

に因るものと推測された。

最終投与後の¹⁴Cの体内分布率を表5に示した。

単回投与と同様に、雌雄および標識体にかかわらず、組織内濃度は全てにおいて最終投与後8時間に最高濃度を示した後、減衰するパターンを示した。

ラベル体投与群では、最終投与後の組織内濃度は、肝臓、腎臓が血漿中濃度を上回り、最終投与後8時間では血漿中濃度のそれぞれ4.7~4.8倍および1.3~1.8倍に相当したが、その他の組織は血漿中濃度と同等以下であった。組織内濃度の減衰は単回投与と比べると緩やかであったが、168時間後にはその濃度は、高くても単回投与の6~8倍程度にまで低下しており、顕著な残留性はうかがわれなかった。

ラベル体投与群では、最終投与後の組織内濃度は腎臓で最も高く、単回投与と同様の結果であった。次いで肝臓で高く、最終投与後8時間では血漿中濃度のそれぞれ15.7倍(腎臓)および5.7倍(肝臓)に相当した。また、脾臓、胸腺、心臓、顎下腺が、それぞれ血漿中濃度の3.2倍、2.8倍、2.4倍、2.4倍を示した。その他の組織は血漿中濃度の2倍以下であった。組織内濃度の減衰はラベル体投与群と比べると緩やかであり、各組織とも168時間後の濃度は8時間後の濃度と比較して1/4程度の低下にとどまった。

まとめ

14日間反復経口投与されたUR-50302は、雌雄ラットにおいて速やかに吸収され、全身循環系に入った。¹⁴Cは、主に肝臓、腎臓に分布したが、速やかに尿および糞中に排泄された。反復投与による排泄挙動の変化は認められず、臓器・組織への顕著な貯留性・蓄積性は認められなかった。

表 4 ¹⁴C の体内分布率 (薬量 : 5 mg/kg)

(%、対最終投与量比)

組織	ラベル体						ラベル体		
	雄			雌			雄		
	8 hr	24 hr	168 hr	8 hr	24 hr	168 hr	8hr	24hr	168hr
血液	2.37	1.56	0.63	3.53	2.50	0.83	5.49	4.35	2.24
血漿	1.28	0.56	0.06	1.81	0.87	0.11	2.07	1.35	0.35
大脳	0.02	0.01	<0.01	0.04	0.02	<0.01	0.29	0.25	0.10
小脳	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.07	0.06	0.02
脳下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	N.D.	<0.01	<0.01	<0.01
眼球	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.01
顎下腺	0.02	0.01	<0.01	0.03	0.01	<0.01	0.19	0.12	0.05
甲状腺	<0.01	<0.01	N.D.	<0.01	<0.01	N.D.	<0.01	<0.01	<0.01
胸腺	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.13	0.09	0.04
肺	0.07	0.03	0.01	0.14	0.06	0.01	0.22	0.15	0.05
心臓	0.05	0.02	<0.01	0.11	0.03	0.01	0.34	0.26	0.10
肝臓	5.14	3.04	0.40	6.64	2.76	0.36	9.94	6.69	2.05
腎臓	0.37	0.16	0.03	0.41	0.15	0.03	5.31	3.95	1.48
副腎	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01
脾臓	0.02	0.01	0.01	0.04	0.02	0.01	0.18	0.12	0.05
膵臓	0.04	0.02	0.01	0.07	0.03	0.01	0.44	0.32	0.11
リンパ節	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01
褐色脂肪	0.01	0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	0.02	0.02	0.01
精巣	0.08	0.03	0.01	-	-	-	0.43	0.33	0.11
前立腺	0.01	0.01	<0.01	-	-	-	0.07	0.04	0.02
卵巣	-	-	-	0.01	<0.01	<0.01	-	-	-
子宮	-	-	-	0.03	0.01	<0.01	-	-	-
胃	0.08	0.02	<0.01	0.17	0.04	0.01	0.46	0.32	0.12
小腸	2.94	1.01	0.02	3.97	1.14	0.02	2.97	1.49	0.25
大腸	1.24	0.48	0.01	1.28	0.28	0.01	2.09	0.81	0.23
胃内容物	0.65	0.15	N.D.	2.26	0.63	N.D.	0.35	0.84	0.04
小腸内容物	28.9	9.70	0.15	32.6	12.7	0.07	19.5	6.45	0.23
大腸内容物	43.6	10.1	0.16	49.0	11.0	0.13	54.5	7.11	0.25
カーカス	-	-	1.54	-	-	1.30	-	-	16.7

血液および血漿の分布率は、その重量を体重のそれぞれ 7 および 4% に相当するとして求めた。

- : 該当無し

表 5 ¹⁴C の組織内濃度 (薬量 : 5mg/kg) (μg eq/mLorg)

組織	ラベル体						ラベル体		
	雄			雌			雄		
	8hr	24hr	168hr	8hr	24hr	168hr	8hr	24hr	168hr
血液	1.71	1.10	0.42	2.60	1.79	0.58	4.01	3.12	1.51
血漿	1.61	0.69	0.07	2.33	1.09	0.13	2.65	1.69	0.41
大脳	0.17	0.08	0.02	0.23	0.09	0.02	2.62	2.26	0.87
小脳	0.18	0.08	0.02	0.24	0.09	0.02	2.96	2.55	0.98
脳下垂体	0.7	0.3	N. D.	0.8	0.3	N. D.	4.1	3.9	1.0
眼球	0.148	0.068	0.013	0.184	0.082	0.012	2.06	1.72	0.684
顎下腺	0.56	0.22	0.03	0.82	0.27	0.04	6.27	4.34	1.58
甲状腺	0.6	0.3	N. D.	1.1	0.4	N. D.	2.7	2.1	0.7
胸腺	0.29	0.12	0.02	0.39	0.15	0.02	7.51	5.43	1.79
肺	1.05	0.51	0.13	1.70	0.71	0.17	3.44	2.17	0.77
心臓	0.95	0.34	0.07	1.72	0.47	0.08	6.36	4.97	1.78
肝臓	7.60	4.00	0.53	11.2	4.18	0.54	15.2	8.83	2.56
腎臓	2.84	1.22	0.23	3.05	1.10	0.22	41.5	30.1	10.7
副腎	0.88	0.40	0.08	1.69	0.54	0.11	3.19	1.87	0.62
脾臓	0.50	0.30	0.11	0.85	0.41	0.15	4.11	2.86	1.07
膵臓	0.73	0.31	0.08	0.99	0.36	0.13	8.38	7.33	2.08
筋	0.28	0.12	0.03	0.40	0.15	0.03	3.13	2.54	0.92
骨	0.07	0.05	0.02	0.10	0.06	0.02	0.60	0.44	0.21
骨髄	0.7	0.4	N. D.	1.0	0.5	N. D.	4.9	3.6	1.3
リンパ節	0.78	0.29	0.04	0.99	0.28	0.05	3.75	2.92	0.88
褐色脂肪	0.88	0.55	0.07	1.23	0.60	0.08	1.53	1.01	0.46
脂肪	0.77	0.38	0.16	1.03	0.39	0.13	0.46	0.28	0.12
皮膚	0.70	0.47	0.16	0.85	0.51	0.11	3.12	2.45	1.23
精巣	0.31	0.13	0.02	-	-	-	1.87	1.36	0.44
前立腺	0.69	0.38	0.04	-	-	-	5.29	3.04	1.14
卵巣	-	-	-	1.01	0.43	0.07	-	-	-
子宮	-	-	-	0.74	0.33	0.04	-	-	-
胃	0.97	0.29	0.04	1.70	0.41	0.04	5.40	3.91	1.37
小腸	9.98	3.05	0.06	10.2	3.03	0.05	9.57	5.03	0.89
大腸	7.14	2.74	0.07	6.83	1.44	0.06	12.83	5.14	1.29

N. D. : 検出せず

- : 該当無し

検出限界 : 脳下垂体、甲状腺、骨髄 ; 0.2 μg/g、副腎 ; 0.06 μg/g
 リンパ節 ; 0.04 μg/g 眼球 ; 0.007 μg/g
 その他の組織 ; 0.02 μg/g

(4) 代謝物の構造解析

(資料 代4、代5)

試験機関：

報告書作成年：1998年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-(2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル)イミダゾリウム] フマレート (以下 UR-50302 と略す) の 2 種の ¹⁴C 標識化合物は で合成された。

[¹⁴C] UR-50302 の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試動物：F344 系 (Crj:Du, SPF) 雌雄ラット (8 週齢)

試験方法：ラベル体および ラベル体を雌雄ラットにそれぞれ 2 薬量で単回経口投与して得られた尿、糞、胆汁中の主要代謝物の構造解明 (資料代 4) および投与量の数%以上生成した代謝物の構造解明 (資料代 5) を実施した。

ラベル体および ラベル体を雌雄ラットにそれぞれ 2 薬量で単回経口投与して得られた投与後 72 時間までの尿、糞および 48 時間までの胆汁 (資料代 1) の他、200 mg/kg で単回経口投与して採取した投与後 48 時間までの尿、糞、胆汁を同定用の試料として使用した。

試験結果：同定代謝物を表 1-1~3 に水酸基またはその抱合体の位置が確定しない代謝物を表 2 に、および推定代謝物を表 3 にまとめた。

表 1-1 代謝物の構造解析結果（同定代謝物）

注) 由来に波線を付したものは主要代謝物
報告書中記号の下の () は、資料 No.

表 1-2 代謝物の構造解析結果（同定代謝物）

注) 由来に波線を付したものは主要代謝物
報告書中記号の下の () は、資料 No.

表 1-3 代謝物の構造解析結果 (同定代謝物)

注) 由来に波線を付したものは主要代謝物
報告書中記号の下の () は、資料 No.

表 2 代謝物の構造解析結果（水酸基と抱合体の位置が確定しない代謝物）

注) 由来に波線を付したものは主要代謝物
報告書中記号の下の () は、資料 No.

表 3 代謝物の構造解析結果（推定代謝物）

注) 由来に波線を付したものは主要代謝物
報告書中記号の下の () は、資料 No.

2. 植物における代謝試験

(1) りんごにおける代謝試験

(資料 代 6)

試験機関：

報告書作成年：1996 年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-[2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル]イミダゾリウム]フマラート (以下 UR-50302 と略す)

[¹⁴C] UR-50302の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試植物：りんご（品種：つがる）鉢植（3年生）は、グロスキャビネット内で適期に栽培した。温度は、昼間（5:30～19:30）24℃、夜間（19:30～5:30）17℃、湿度は65±5%に維持し、補光は行わなかった。

方法：ラベル体またはラベル体の100 ppm水和剤液（慣行施用法）を幼果期のりんごの果実表面および葉の両面に筆で塗布した。サンプリングは、収穫期までに、処理後0（処理後5時間；幼果期）、2、4、8、11週間（収穫期）の5回行った。

〔分画〕

果実部あるいは葉部の放射能は、図1に示すように表面上の放射能と内部に吸収された放射能とに分けて分析した。また、果実については、「有機層」と「水層」とに分けた。これらの画分および「残渣」の放射能の一部を、直接または燃焼後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

図1 分析フローチャート

果実の「残渣」については、図 2 に示すように、さらに苛酷な条件で成分分画を実施した。得られた各画分については放射能の一部を直接または燃焼後、LSC で測定するとともに、乾燥重量を測定した。

図 2 残渣の分析法

[オートラジオグラムの作製]

塗布後 8 週目の果実を -20°C で凍結し、10%カルボキシメチルセルロースで包埋した。これをオートクライオトームを用いて、果軸に対して横および縦断面の薄切片にし、乾燥後、 ^3H フィルムと 3 週間密着させ、オートラジオグラムを作製した。葉部については、葉面処理後 4 週目の葉および周辺枝葉部の乾燥標本作製し、X線フィルムと 1 週間密着させ、オートラジオグラムを作製した。

[代謝物分析]

結果：1) 残留濃度

[果実処理]

採取果実の重量と回収放射能およびこれらから算出した果実濃度の推移を表1に示した。いずれのラベル体処理区とも回収放射能に大きな変化は認められなかった。果実濃度は、幼果期には0.257~0.274 ppm eq (=μg eq/g)であったが、果実の生育肥大が進むにつれて収穫期には0.031~0.040 ppm eqに低下した。

表1 採取果実の重量、回収放射能および濃度

標識化合物		塗布後栽培期間 (週)				
		0 (幼果期)	2	4	8	11 (収穫期)
ラベル体	果実重量 ^{*1} (g/個)	30.6	51.4	76.2	117.4	207.4
	回収放射能 ^{*1} (kBq/個)	30.2	29.6	22.9	26.0	23.2
	果実濃度 ^{*2} (ppm eq)	0.274	0.158	0.083	0.061	0.031
ラベル体	果実重量 ^{*1} (g/個)	33.0	62.8	82.5	165.1	249.7
	回収放射能 ^{*1} (kBq/個)	41.6	43.1	49.6	46.8	49.7
	果実濃度 ^{*2} (ppm eq)	0.257	0.140	0.122	0.058	0.040

*1: 数値は10個の平均値

*2: 数値は回収放射能を親化合物 (UR-50302) 換算した値

[葉面処理]

採取葉の重量と回収放射能から算出した葉濃度の推移を表2に示した。

ラベル体処理区の回収放射能に大きな変化は認められなかったが、葉の成長に伴って葉濃度は徐々に減少した。一方、ラベル体処理区の回収放射能は処理後4週以降やや減少傾向を示し、葉濃度も徐々に減少した。

表2 採取葉の重量、回収放射能および濃度

標識化合物		塗布後栽培期間 (週)				
		0 (幼果期)	2	4	8	11 (収穫期)
ラベル体	葉重量 ^{*1} (g/枚)	0.794	0.896	0.937	0.86	1.338
	回収放射能 ^{*1} (kBq/枚)	62.8	60.4	59.1	46.2	62.4
	葉濃度 ^{*2} (ppm eq)	21.8	18.6	17.4	14.8	12.9
ラベル体	葉重量 ^{*1} (g/枚)	1.010	0.915	0.886	0.921	1.162
	回収放射能 ^{*1} (kBq/枚)	78.8	78.5	72.9	66.4	69.2
	葉濃度 ^{*2} (ppm eq)	15.9	17.4	16.7	14.6	12.1

*1: 数値は10枚の平均値

*2: 数値は回収放射能を親化合物 (UR-50302) 換算した値

2) 移行性

ラベル体処理区の果実切片のオートラジオグラムを図3に示した。

果実部に存在する¹⁴C標識化合物のほとんどは果実表面および果皮に存在しており、果実内部への移行はわずかであった。ラベル体処理区においても同様の結果であった。

ラベル体処理区の葉および枝部の乾燥標本のオートラジオグラムを図4に示した。

放射能分布は処理葉に集中し、処理葉以外の葉および枝への放射能の移行は認められなかった。ラベル体処理区においても同様の結果であった。

以上の結果から、果実および葉において、処理した UR-50302 およびその代謝物の移行性は低いものと考えられた。

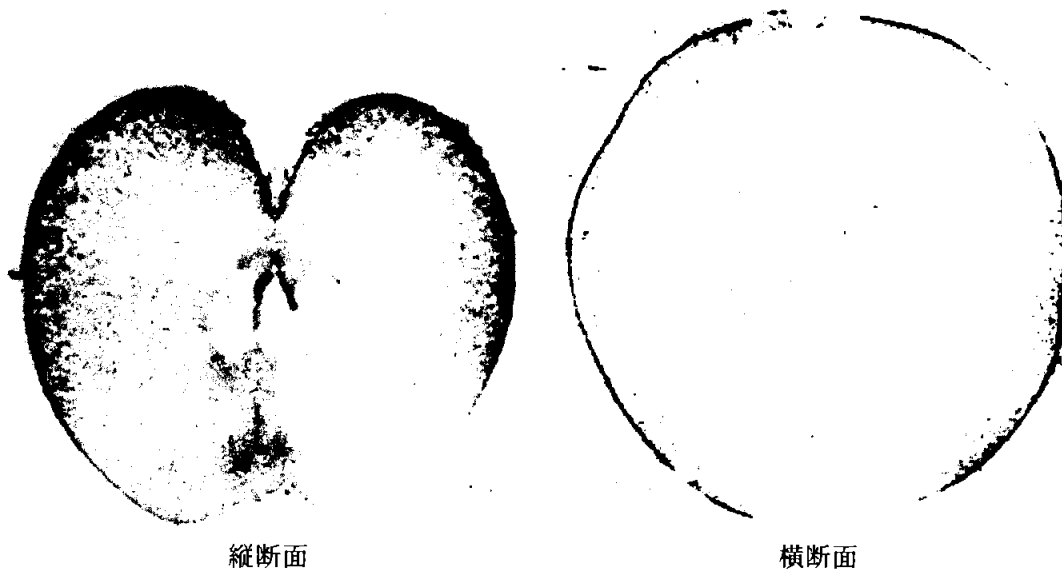


図3 果実切片（ラベル体、8週目）のオートラジオグラム

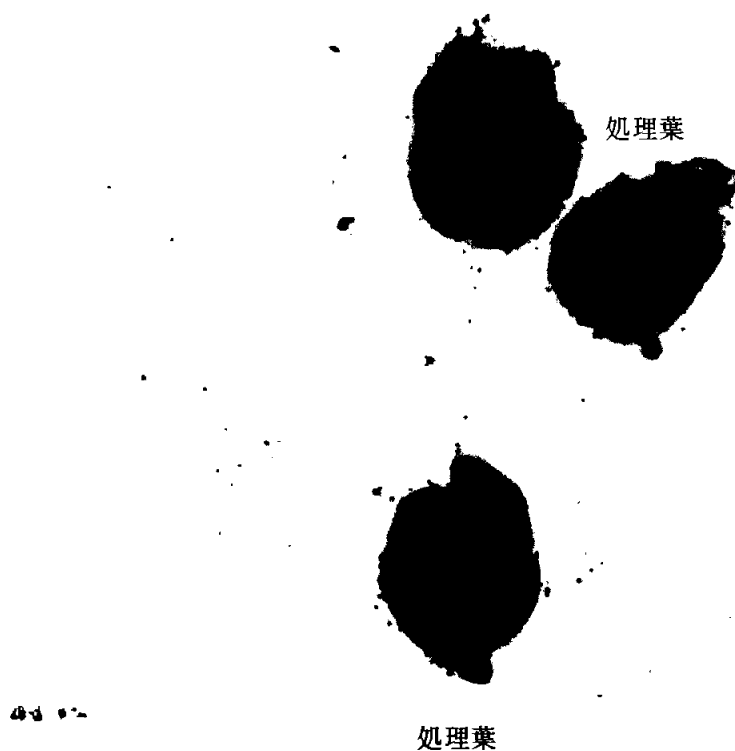


図4 葉および枝部（ラベル体、4週目）のオートラジオグラム

3) 代謝物の抽出分画

[果実処理]

洗液、抽出液および残渣中への放射能の推移を表 3 に示した。

いずれのラベル体処理区においても、果実表面上の放射能(洗液)の割合が経時的に減少し、それに伴い果実に吸収された放射能(抽出液+残渣)の割合が増加した。すなわち収穫期には洗液中の放射能の割合は総回収放射能(TRR)の 10.7~13.4%までに減少したのに対して、抽出液中の放射能の割合は 78.4~81.9%TRR に達した。各生育時期の回収放射能はほぼ一定であったので、表面から徐々に果皮への吸収が進行したものと考えられた。

吸収された画分の、アセトン抽出液中の水層と有機層の放射能の比率は経時的に水層の割合が増し、収穫期には有機層の放射能の 2.8~3.0 倍となった。このことは、極性代謝物が増え、代謝が進んだことを示していた。

また、エタノール抽出液および残渣中の放射能の割合は、処理後 8 週目にそれぞれ 5.8~9.0%TRR および 7.3~10.0%TRR となり、ほぼ一定の割合となった。

表 3 果実の洗液、抽出液および残渣画分中の放射能の割合 (%TRR)

塗布後栽培期間 (週)		0	2	4	8	11	
		(幼果期-----肥大・成熟期-----収穫期)					
ラ ベ ル 体	洗液	80.7	42.2	19.3	13.1	13.4	
	抽 出 液	アセトン抽出液/有機層	14.1	28.9	34.5	24.3	18.4
		／水層	3.9	18.4	33.5	49.5	54.8
		エタノール抽出液	1.0	6.1	6.6	5.8	5.2
	計	19.0	53.4	74.6	79.6	78.4	
残渣	0.2	4.4	6.1	7.3	8.2		
ラ ベ ル 体	洗液	90.6	46.2	24.4	10.7	10.7	
	抽 出 液	アセトン抽出液/有機層	6.1	17.7	31.4	24.5	19.0
		／水層	2.8	28.5	33.7	45.8	54.0
		エタノール抽出液	0.5	4.9	5.8	9.0	8.9
	計	9.4	51.1	70.9	79.3	81.9	
残渣	0.1	2.8	4.6	10.0	7.4		

残渣については、さらに分画し、その結果を表 4 に示した。

ラベル体間で各画分への分布割合は異なっており、ラベル体処理区では、リグニン画分>セルロース画分≒ヘミセルロース画分>蛋白質画分の順であり、ラベル体処理区ではヘミセルロース画分>蛋白質画分>セルロース画分>リグニン画分の順であった。一方、分画重量から求めた各画分の分布は、ラベル体処理区ではヘミセルロース画分>蛋白質画分>セルロース画分>リグニン画分の順であり、ラベル体処理区の放射能分布はこれとやや類似していた。

したがって、ラベル体の代謝物の一部は C1 プールなどを介して生体内に取り込まれた可能性もある。

表 4 果実の残渣の分析 (塗布後 8 週目) (残渣中の放射能に対する割合 ; %)

分画成分	ラベル体	ラベル体
蛋白質画分	18.1 (18.0)	24.9 (18.0)
ヘミセルロース画分	24.6 (63.9)	37.4 (64.5)
リグニン画分	32.8 (6.4)	15.4 (6.0)
セルロース画分	24.5 (11.7)	22.3 (11.5)

() 内の値は、全重量に対する各画分の重量の割合 (%)

[葉面処理]

洗液、抽出液および残渣中への放射能の推移を表 5 に示した。

いずれのラベル体処理区とも、果実と同様、栽培期間の経過とともに洗液中の放射能の割合が減少し、抽出液中の放射能の割合が増加した。すなわち収穫期において洗液中の放射能の割合は 26.8~32.3%TRR にまで減少し、抽出液中の放射能の割合は 59.5~63.6%TRR に増加した。このことは、放射能が葉面から徐々に葉内に取り込まれたことを示していた。

また、エタノール抽出液および残渣中の放射能の割合は徐々に増加し、収穫期にはそれぞれ 10.6~14.6%TRR および 8.2~9.6%TRR に達した。

表 5 葉の洗液、抽出液および残渣画分中の放射能の割合 (%TRR)

塗布後栽培期間 (週)		0	2	4	8	11	
		(幼果期———肥大・成熟期———収穫期)					
ラ ベ ル 体	洗液	67.0	51.5	31.8	32.3	26.8	
	抽 出 液	アセトン抽出液	32.2	41.0	55.8	55.0	53.0
		エタノール抽出液	0.6	4.4	6.8	7.1	10.6
		計	32.8	45.4	62.6	62.1	63.6
	残渣	0.1	3.1	5.6	5.6	9.6	
ラ ベ ル 体	洗液	60.3	40.6	36.1	25.5	32.3	
	抽 出 液	アセトン抽出液	38.5	48.8	51.4	56.1	44.9
		エタノール抽出液	1.0	6.7	7.3	10.0	14.6
		計	39.5	55.5	58.7	66.1	59.5
	残渣	0.2	3.9	5.2	8.4	8.2	

4) 代謝物分析

[果実処理]

の生成割合とその推移を表 6、7 に示した。数値は、洗液および抽出液画分中の合算値で示した。

は、処理後 2 週に 49.3~60.1%TRR であったが、収穫期には 7.7~14.0%TRR にまで減少し、果実においては速やかに代謝されるものと考えられた。代謝半減期は 2~3 週間と推定された。

主要代謝物は、

による生成物であり、

表 6 果実部における (ラベル体処理区) (%TRR)

代謝物			塗布後栽培期間 (週)				
区分	記号	略称	0 (幼果期)	2	4 肥大・成熟期	8	11 収穫期)
			94.4 (0.257)	49.3 (0.078)	20.1 (0.017)	10.8 (0.007)	7.7 (0.002)
			0.8 (0.002)	12.3 (0.020)	13.3 (0.011)	7.5 (0.005)	6.6 (0.002)
			0.7 (0.002)	6.7 (0.011)	6.8 (0.006)	4.0 (0.002)	4.6 (0.001)
			0.3 <0.1	1.3 1.5	0.9 1.2	0.7 0.5	0.6 0.4
			0.6	2.5	3.3	2.3	2.3
			1.3 (0.003)	5.6 (0.009)	14.5 (0.012)	15.0 (0.009)	13.7 (0.004)
			-	0.6	0.8	0.9	0.8
			<0.1	1.1	1.6	1.8	1.5
			-	0.6	0.4	0.8	0.6
			-	1.6	2.3	2.9	2.5
			-	1.0	2.5	4.3	4.3
			-	1.2	1.8	3.4	3.2
			-	0.7	2.2	1.8	2.0
			-	0.4	1.4	1.4	1.8
			-	0.8	3.0	3.5	4.7
			-	0.4	3.3	8.6	11.0
			(-)	(<0.001)	(0.003)	(0.005)	(0.003)
			-	1.1	2.6	4.4	4.8
			<0.1	0.9	3.0	4.5	5.5
			-	0.6	1.0	3.1	3.5
			-	0.8	1.7	3.8	4.5
			1.7	4.6	6.2	6.7	5.2
残渣			0.2	4.4	6.1	7.3	8.2

注)

() 内の数値は親化合物換算した果実中の濃度 ($\mu\text{g eq/g} = \text{ppm eq}$)

-: 検出せず

表 7 果実部における (ラベル体処理区) (%TRR)

代謝物			塗布後栽培期間 (週)				
区分	記号	略称	0 (幼果期)	2	4 肥大・成熟期	8	11 収穫期)
			88.1 (0.226)	60.1 (0.084)	38.2 (0.047)	20.9 (0.012)	14.0 (0.006)
			1.1 (0.003)	6.0 (0.008)	7.8 (0.009)	6.3 (0.004)	5.8 (0.002)
			0.6 (0.002)	3.5 (0.005)	5.4 (0.007)	4.4 (0.003)	3.4 (0.001)
			0.3	1.6	1.8	1.6	1.3
			0.9	<0.1	0.5	<0.1	<0.1
			0.7	1.7	2.3	2.7	2.5
			0.8 (0.002)	10.9 (0.015)	15.5 (0.019)	13.4 (0.008)	19.0 (0.008)
			<0.1 (<0.001)	3.4 (0.005)	5.3 (0.006)	11.3 (0.007)	14.8 (0.006)
			3.4 (0.009)	3.5 (0.005)	5.1 (0.006)	9.8 (0.006)	12.0 (0.005)
			<0.1	0.6	2.8	4.0	3.4
			<0.1	0.7	1.6	1.8	1.7
			4.0	5.1	9.1	13.8	14.7
残渣			0.1	2.8	4.6	10.0	7.4

注)

() 内の数値は親化合物換算した果実中の濃度 ($\mu\text{g eq/g} = \text{ppm eq}$)

ラベル体処理区において、
は徐々に増加し、処理後 4 週に 13.3%TRR と最大となり、
その後は減少に転じ、収穫期の濃度は 0.002 ppm eq であった。
は、処理後 8 週に最大 15.0%TRR 生成したが、その後は減少傾向を示し、収穫期には 0.004 ppm eq になった。そ
の他数個の ラベル体固有の代謝物は経時的に増加し、中でも
が収穫期に最大 11.0% TRR (0.003 ppm eq) 生成した。この代謝物は
であった。
は処理後 4 週に 6.8%TRR の最大値を示した。
その他の ラベル体固有の代謝物で 10%TRR を越えるものはなかった。

ラベル体の代謝物では、
が概ね経時的に増加し、収穫期にはそれぞれ 19.0、14.8、12.0%TRR に達し、その濃度はそれぞれ 0.008、0.006、0.005 ppm eq であつた。

主代謝経路を次のように推定した。

[葉面処理]

の生成割合とその推移を表 8、9 に示した。数値は、洗液および抽出液画分中の合算値で示した。

は処理後 2 週で 45.9~49.0%TRR、収穫期には 10.0~13.7%TRR にまで減少し、葉部においても速やかに代謝されるものと考えられた。代謝半減期は 2 週間弱と推定された。

葉部における主要代謝物は、であった。処理後 4 週にこの 2 化合物で最大、36.3~40.5%TRR を占めた。は処理後 4 週に最大 25.5~28.1%TRR となり、その後は減少傾向であったが、の消長ははっきりしなかった。

その他の代謝物として、ラベル体処理区では、ラベル体処理区ではが認められたが、いずれも 10%TRR を越えることはなかった。果実には無いであった。このように、生成率は異なるものの代謝物は果実と共通であった。

酵素処理または酸・塩基処理により抱合体の存在を調べたところ、

表 9 葉部における (ラベル体処理区) (%TRR)

代謝物			塗布後栽培期間 (週)				
			0 (幼果期)	2	4 肥大・成熟期	8	11 収穫期)
			94.4	49.0	23.3	16.0	10.0
			0.9	19.0	28.1	23.9	20.0
			0.7	10.4	12.4	13.5	9.8
			0.1	0.8	0.9	0.5	0.4
			0.7	2.5	3.5	2.9	2.9
			0.3	1.1	1.5	3.3	3.4
			0.5	1.4	2.1	3.5	4.9
			0.1	1.9	2.9	3.4	3.6
			<0.1	0.2	0.5	0.7	1.1
			<0.1	1.6	1.2	1.8	2.0
			<0.1	0.8	1.5	2.4	2.7
			<0.1	2.5	3.8	6.6	7.7
			<0.1	0.4	1.3	2.4	2.9
			—	<0.1	0.2	0.4	0.7
			—	0.2	0.5	1.0	1.5
			—	0.2	0.3	0.4	0.5
			—	0.7	1.3	2.1	3.2
			—	0.2	0.3	0.6	0.7
			<0.1	0.8	1.7	3.4	5.0
			2.2	3.2	7.1	5.3	7.3
残渣			0.1	3.1	5.6	5.6	9.6

注)

—: 検出せず

表 9 葉部における (ラベル体処理区) (%TRR)

代謝物			塗布後栽培期間 (週)				
区分	記号	略称	0 (幼果期)	2	4 肥大・成熟期	8	11 収穫期
			89.1	45.9	27.6	10.3	13.7
			1.7	19.5	25.5	18.6	19.3
			1.4	9.1	10.8	10.3	12.2
			0.2	1.2	1.3	1.1	0.9
			0.5	0.6	0.7	0.6	0.1
			0.6	2.3	3.2	4.1	4.0
			0.7	3.4	4.6	5.3	3.9
			0.3	0.7	1.9	4.9	1.9
			2.9	3.5	3.3	6.6	5.7
			<0.1	0.4	1.1	2.9	3.8
			0.3	0.9	1.2	6.8	2.0
			0.2	2.0	3.6	1.7	3.8
			0.2	1.5	2.8	5.7	4.2
			<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.3
			0.1	0.2	0.6	1.7	2.3
			<0.1	0.2	0.7	2.0	2.5
			1.6	4.3	5.9	8.9	11.3
残渣			0.2	4.3	5.2	8.4	8.1

注)

まとめ

果実に存在する放射能は、塗布時 (幼果期) に 0.257~0.274 ppm eq (UR-50302 への当量換算値) であったが、生育が進むにつれて減少し、収穫期には 0.031~0.040 ppm eq になった。収穫期の果実部のオートラジオグラムは、放射能のほとんどが表面または果皮に存在し、内部に移行しないことを示していた。また、葉部のオートラジオグラムからも処理葉から未処理葉および枝への移行はほとんど認められなかった。

果実部および葉部において、親化合物は半減期 2~3 週間で代謝された。

果実部における主要代謝物は、
であった。は収穫期には 19.0%TRR (0.008 ppm eq) に達した。は、それぞれ最大値で、13.3%TRR (0.011 ppm eq)、15.0%TRR (0.009 ppm eq)、14.8%TRR (0.006 ppm eq)、12.0%TRR (0.005 ppm eq) であった。ラベル体由来の、最も多いもの () で 11.0%TRR (0.003 ppm eq) であったが、ラベル体代謝物中にはは認められなかった。

葉部における主要代謝物は、であった。主代謝物はであり、処理後 4 週に 25.5~28.1%TRR に達した。

は果実に比べると少なく、生成量は最も多いもので約 7%TRR であった。これらの代謝物は果実と共通であった。

UR-50302 のりんごにおける推定代謝経路を図 5 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は OAT アグリオ株式会社にある。

(2) みかんにおける代謝試験

(資料 代 7)

試験機関：

報告書作成年：1997 年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-[2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル]イミダゾリウム] フマレート (以下 UR-50302 と略す)

[¹⁴C] UR-50302の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試植物：みかん（品種：興津早生）

鉢植みかん(3年生)は、グロスキャビネット内で適期に栽培した。温度は、昼間(5:30~19:30) 26℃、夜間(19:30~5:30) 17℃、湿度は 65±5%に維持し、補光は行わなかった。

方 法： ラベル体または ラベル体の 100 ppm 水和剤液（慣行施用法）を肥大期のみかんの果実表面および葉の両面に筆で塗布した。サンプリングは、成熟期までに、処理後 0（処理後 3 時間；肥大期）、3、6 週間（成熟期）の 3 回行った。

[分画]

果実部あるいは葉部の放射能は、図 1 に示すように表面上の放射能

と内部に吸収された放射能

とに分け

て分析した。また、果実については、

「有機層」と「水層」とに分けた。これらの画分および

「残渣」の放射能の一部を、直接または燃焼後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

図 1 分析フローチャート

果実の「残渣」については、図 2 に示すようにさらに苛酷な条件で成分分画を実施した。得られた各画分については放射能の一部を直接または燃焼後、LSC で測定するとともに、乾燥重量を測定した。

図 2 残渣の分析法

[オートラジオグラムの作製]

塗布後 3 週の果実を -20°C で凍結し、10%カルボキシメチルセルロースで包埋した。これをオートクライオトームを用いて、果軸に対して横および縦断面の薄切片にし、乾燥後、 ^3H フィルムと 3 週間密着させ、オートラジオグラムを作製した。

葉部については、葉面処理後 6 週目の葉および周辺枝葉部の乾燥標本を作製し、X 線フィルムと 1 週間密着させ、オートラジオグラムを作製した。

[代謝物分析]

結果：1) 残留濃度

[果実処理]

採取果実の重量、回収放射能およびこれらから算出した果実濃度の推移を表1に示した。
 いずれのラベル体処理区とも回収放射能に大きな変化は認められなかった。果実濃度は、塗布直後(肥大型)には0.238~0.291 ppm eq (= $\mu\text{g eq/g}$)であったが、果実の生育肥大が進むにつれて成熟期には0.102~0.113 ppm eqに低下した。

表1 採取果実の重量、回収放射能および濃度

標識化合物	塗布後栽培期間 (週)	0		6		
		(肥大型)		(成熟期)		
				果皮	果肉	計
ラベル体	果実重量 ^{*1} (g/個)	40.7	63.7	13.9	79	92.9
	回収放射能 ^{*1} (kBq/個)	42.8	35.1	33.9	0.4	34.3
	果実濃度 ^{*2} (ppm eq)	0.291	0.153	0.674	0.002	0.102
ラベル体	果実重量 ^{*1} (g/個)	46.8	69.1	11.1	89.9	101.0
	回収放射能 ^{*1} (kBq/個)	56.0	50.9	45.5	11.6	57.1
	果実濃度 ^{*2} (ppm eq)	0.238	0.147	0.817	0.026	0.113

*1：数値は20個の平均値

*2：数値は回収放射能を親化合物 (UR-50302) 換算した値

[葉面処理]

採取葉の重量と回収放射能から算出した葉濃度の推移を表2に示した。
 いずれのラベル体処理区においても、生育が進むにつれて回収放射能は減少の傾向を示した。
 一方、葉濃度は葉重量がほとんど増加しなかったため、わずかな低下にとどまった。

表2 採取葉の重量、回収放射能および濃度

標識化合物	ラベル体			ラベル体		
	0	3	6	0	3	6
塗布後栽培期間 (週)	(肥大型-----成熟期)			(肥大型-----成熟期)		
葉重量 ^{*1} (g/枚)	0.843	0.783	0.878	1.052	1.067	0.947
回収放射能 ^{*1} (kBq/枚)	35.5	26.7	27.4	41.3	38.5	32.7
葉濃度 ^{*2} (ppm eq)	11.64	9.44	8.61	7.82	7.19	6.88

*1：数値は20枚の平均値

*2：数値は回収放射能を親化合物換算した値

2) 移行性

果実切片のオートラジオグラムを図3に示した。

ラベル体処理区では果実部に存在する¹⁴C化合物のほとんどは果実表面および果皮に存在しており、果肉中にはほとんど存在は認められなかった。一方、ラベル体処理区ではラベル体よりも、わずかに果肉中への移行性があるようにみられた。

ラベル体処理区の葉および枝部の乾燥標本のオートラジオグラムを図4に示した。

放射能分布は処理葉に集中し、処理葉以外の葉および枝への放射能の移行はほとんど認められなかった。ラベル体処理区においても同様の結果であった。

以上のことから、果実および葉において、処理したUR-50302およびその代謝物の移行性は低いものと考えられた。



ラベル体

ラベル体

図3 果実切片 (3週目、縦断面) のオートラジオグラム

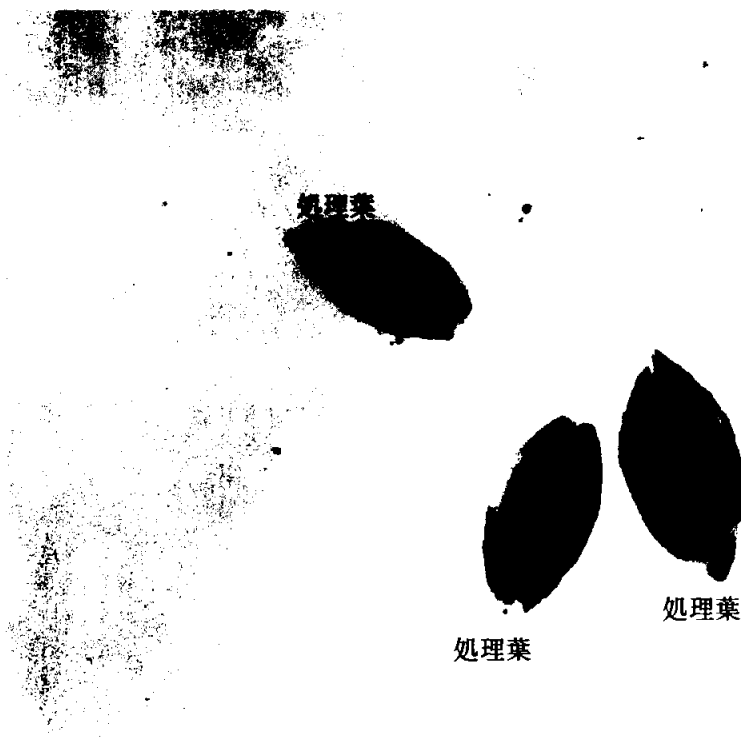


図4 葉および枝部 (ラベル体、6週目) のオートラジオグラム

3) 代謝物の抽出分画

[果実処理]

洗液、抽出液および残渣中への放射能の推移を表3に示した。

いずれのラベル体処理区においても、果実表面上の放射能（洗液）の割合が経時的に減少し、成熟期の洗液中の放射能の割合は総回収放射能（TRR）の7.1~7.9%であった。各生育時期の回収放射能はおおよそ一定であったので、このことは果実表面からの吸収が徐々に進行したことを示していた。

成熟期の果皮および果肉中の放射能（抽出液+残渣）の分布割合はラベル体間で差が認められた。ラベル体処理区では果肉にはわずかに1.2%TRRであり、ほとんどの放射能が果皮に存在していたが、ラベル体処理区では20.2%TRRと、果肉にもかなり存在していた。このことは、代謝物の中には、果肉に移行するものがあることを示していた。

抽出液画分においては、いずれのラベル体においても、処理3週目にアセトン抽出液中の有機層と水層がそれぞれ31.3~42.6および36.6~47.9%TRRと大部分を占め、エタノール抽出液は5.7~6.7%TRRであった。その後の成熟果実においても、その割合はほとんど変わらなかった。

また、残渣中の放射能の割合は徐々に増え、成熟期には3.7~4.1%TRRに達した。

表3 果実の洗液、抽出液および残渣画分中の放射能の割合 (%TRR)

塗布後栽培期間 (週)		0		3		6		
		(肥大型)		-----		成熟期)		
				果皮	果肉	計		
ラ ベ ル 体	洗液	83.5	12.7	7.9	-	7.9		
	抽 出 液	アセトン抽出液/有機層		10.6	42.6	47.5	0.1	47.6
		/水層		5.3	36.6	33.2	1.1	34.3
		エタノール抽出液		0.4	5.7	6.5	<0.1	6.5
	計		16.3	84.9	87.2	1.2	88.4	
残渣		0.2	2.4	3.7	<0.1	3.7		
ラ ベ ル 体	洗液	84.2	11.2	7.1	-	7.1		
	抽 出 液	アセトン抽出液/有機層		9.3	31.3	35.7	0.1	35.8
		/水層		6.0	47.9	25.4	19.6	45.0
		エタノール抽出液		0.4	6.7	7.6	0.4	8.0
	計		15.7	85.9	68.7	20.1	88.8	
残渣		0.1	2.9	4.0	0.1	4.1		

-: 該当なし

残渣については、さらに分画し、その結果を表4に示した。

いずれのラベル体間においても、各成分の放射能分布と重量比が比較的近似していたので、各代謝物の一部がC₁プールなどを介して生体内に取り込まれた可能性もある。

表 4 果皮の残渣の分析 (塗布後 6 週目) (残渣中の放射能に対する割合 ; %)

分画成分	ラベル体	ラベル体
蛋白質画分	24.8 (34.7)	38.6 (33.6)
ヘミセルロース画分	36.7 (31.9)	35.8 (34.2)
リグニン画分	25.6 (12.7)	14.5 (12.4)
セルロース画分	12.9 (20.8)	11.1 (19.8)

() 内の値は、全重量に対する各画分の重量の割合 (%)

[葉面処理]

洗液、抽出液、残渣中への放射能の推移を表 5 に示した。

いずれのラベル体処理区とも果実と同様栽培期間の経過とともに洗液中の放射能の割合が減少し、抽出液中の放射能の割合が増加した。すなわち成熟期において洗液中の放射能の割合は 21.6~26.9%TRR まで減少し、抽出液中の放射能の割合は 67.3~74.9%TRR に達した。このことは、放射能が葉面から徐々に葉内に取り込まれたことを示した。

また、エタノール抽出液および残渣中の放射能の割合が徐々に増加し、成熟期にはそれぞれ 5.4~7.0%TRR および 3.5~5.8%TRR に達した。

表 5 葉の洗液、抽出液および残渣画分中の放射能の割合 (%TRR)

標識化合物		ラベル体			ラベル体		
塗布後栽培期間 (週)		0	3	6	0	3	6
		(肥大型-----成熟期)			(肥大型-----成熟期)		
洗液		78.6	32.1	21.6	85.1	37.6	26.9
抽出液	アセトン抽出液	20.9	62.3	69.5	14.5	52.6	60.3
	エタノール抽出液	0.3	3.3	5.4	0.2	5.9	7.0
	計	21.2	65.6	74.9	14.7	58.5	67.3
残渣		0.2	2.3	3.5	0.2	3.9	5.8

4) 代謝物分析

[果実処理]

の生成割合とその推移を表 6、7 に示した。数値は、洗液および抽出液画分中の合算値 (果肉は抽出液のみ) で示した。

は、処理後 3 週に 27.5~33.3%TRR、成熟期に 21.9~22.6%TRR であった。処理後速やかに代謝され、半減期は 2 週間弱と推定された。成熟期においては、果皮に 21.9~22.5%TRR の が存在していたが、果肉にはほとんど存在せず、果皮から果肉への移行性は低いものと考えられた。

主要代謝物は、

による生成物であり、ラベル体処理区では、ラベル体処理区ではであった。

主代謝物である は徐々に増加し、成熟期果皮で最大 16.6~20.2%TRR (0.137~0.170 ppm eq) 生成した。次いで、 は成熟期果皮で最大 6.0~9.7%TRR (0.061~0.066 ppm eq) 生成した。しかし、いずれも果肉にはほとんど検出されなかった。

が、処理後 3 週に最大 10.7%TRR 生成したが、その後は減少した。成熟期果皮中の濃度は 0.048 ppm eq であったが、果肉には検出されなかった。そ

の他の代謝物は徐々に増加したが、
を除き5%TRRを越えるものはなかった。また、これらの大部分は果皮にのみ存在し、果肉にはほとんど存在しなかった。

表6 果実部における (ラベル体処理区) (%TRR)

代謝物			0週 (肥大期)	3週	6週 (成熟期)		
区分	記号	略称	果皮		果肉	計	
			82.7 (0.241)	27.5 (0.042)	21.9 (0.149)	<0.1 (<0.001)	21.9 (0.022)
			5.5 (0.016)	17.1 (0.026)	20.2 (0.137)	— (—)	20.2 (0.021)
			1.0 (0.003)	7.0 (0.011)	9.7 (0.066)	— (—)	9.7 (0.010)
			0.5	0.3	0.7	—	0.7
			1.2	3.1	2.6	—	2.6
			4.1	4.5	2.2	—	2.2
			0.2 (<0.001)	10.7 (0.016)	7.0 (0.048)	— (—)	7.0 (0.007)
			—	2.3	2.9	—	2.9
			<0.1	1.9	1.6	—	1.6
			<0.1	1.7	1.4	—	1.4
			—	1.7	2.1	0.1	2.2
			—	—	2.4	—	2.4
			0.1	4.3	3.0	0.2	3.2
			—	—	4.1	—	4.1
			—	3.6	5.1	0.3	5.4
			—	0.7	0.8	—	0.8
			—	0.6	0.6	—	0.6
			4.5	10.6	6.8	0.5	7.3
残渣			0.2	2.4	3.7	<0.1	3.7

注)

() 内の数値は親化合物換算した果実中の濃度 ($\mu\text{g eq/g} = \text{ppm eq}$)

—: 検出せず

表 7 果実部における (ラベル体処理区) (%TRR)

代謝物			0 週		3 週		6 週	
			(肥大型)		成熟期)		果皮	果肉
区分	記号	略称						
			85.8 (0.204)	33.3 (0.049)	22.5 (0.230)	0.1 (<0.001)	22.6 (0.026)	
			4.5 (0.011)	13.3 (0.011)	16.6 (0.170)	0.2 (<0.001)	16.8 (0.019)	
			0.6 (0.002)	4.0 (0.006)	6.0 (0.061)	— (—)	6.0 (0.007)	
			0.2	2.9	1.0	—	1.0	
			1.8	0.7	0.1	—	0.1	
			0.7	1.9	2.1	—	2.1	
			1.0 (0.002)	10.2 (0.015)	3.3 (0.034)	2.5 (0.003)	5.8 (0.007)	
			0.9 (0.002)	6.5 (0.010)	1.8 (0.018)	2.6 (0.003)	4.4 (0.005)	
			<0.1 (<0.001)	3.7 (0.005)	4.1 (0.042)	1.7 (0.002)	5.8 (0.007)	
			—	3.4	1.1	5.1	6.2	
			(—)	(0.005)	(0.011)	(0.007)	(0.007)	
			—	0.4	2.3	—	2.3	
			—	—	0.7	—	0.7	
			—	0.8	0.7	—	0.7	
			—	0.7	1.0	—	1.0	
			—	1.1	1.0	1.1	2.1	
			—	1.5	1.3	—	1.3	
			—	1.1	0.8	—	0.8	
			—	1.8	2.8	1.5	4.3	
			6.6	8.8	6.6	5.3	11.9	
残渣			0.2	2.9	4.0	0.1	4.1	

注)

() 内の数値は親化合物換算した果実中の濃度 ($\mu\text{g eq/g} = \text{ppm eq}$)

—: 検出せず

次に が処理後 3 週にそれぞれ最大 10.2、6.5%TRR に達したが、その後は減少し、成熟期の濃度はそれぞれ 0.007、0.005 ppm eq であった。

は徐々に増加し、成熟期にそれぞれ 5.8%TRR (0.007 ppm eq)、6.2%TRR (0.007 ppm eq) 存在した。これらの代謝物は果肉にも認められたが、いずれも 0.01 ppm eq を越えるものはなかった。その他の には 5%TRR を越えるものはなく、

主代謝経路を次のように推定した。

[葉面処理]

の生成割合とその推移を表 8 に示した。数値は、洗液および抽出液画分中の合算値で示した。

は 3 週目で 15.5~20.0%TRR にまで減少し、成熟期には 8.0~11.8%TRR となった。葉部においては果実部よりも速やかに代謝されるものと考えられ、処理後 3 週間における半減期は約 1 週間と推定された。

葉部における主要代謝物は、
であった。この 2 化合物で 3 週目に 27.9~29.1%TRR、成熟期に 28.3~29.7%TRR を占めた。
は 3 週目に最大 21.2~21.9%TRR 生成し、その後は減少傾向であった。また、
は徐々に増加し成熟期には 11.1~11.3%TRR を生成した。

その他の代謝物として、ラベル体処理区では
、ラベル体処理区では
が認められたが、いずれも 10%TRR を越えることはなかった。このように、生成率は異なるものの代謝物は果実と共通であった。

まとめ

果実に存在する放射能は、塗布直後(肥大期)に 0.238~0.291 ppm eq (UR-50302 への当量換算値)であったが、生育が進むにつれて減少し、成熟期には 0.102~0.113 ppm eq にまで低下した。成熟期の果肉には 0.002~0.026 ppm eq であり、多くは果皮 (0.674~0.817 ppm eq) に分布していた。これは果実部のオートラジオグラムによっても確認された。ただし、ラベル体処理では果肉への移行が認められた。また、葉部のオートラジオグラムは処理葉から未処理葉および枝への移行がないことを示していた。

果実部および葉部において、親化合物は半減期 1~2 週間で代謝された。

果実部における主要代謝物は
であった。主代謝物は
で成熟期に 16.8~20.2%TRR (0.019~0.021 ppm eq) に達した。
は、それぞれ最大 9.7%TRR (0.010 ppm eq)、10.7%TRR (0.016 ppm eq)、10.2%TRR (0.015 ppm eq) であった。その他
が、それぞれ最大 5.8%TRR (0.007 ppm eq)、6.2%TRR (0.007 ppm eq) 存在した。ラベル体由来の
、最も多いもので 5.4%TRR

であったが、ラベル体代謝物中には

葉部における主要代謝物は、
であった。主代謝物は
であり、処理後 3 週目に 21.2~21.9%TRR に達し、次いで
に代謝され、処理後 6 週目に 11.1~11.3%TRR に達した。これらはさらに
、生成量は最も多いものでも 10%TRR 以下であった。このように果実部と葉部中の代謝物は共通であった。

UR-50302 のみかんにおける推定代謝経路を図 5 に示した。

表 8 葉部における

(%TRR)

標識化合物			ラベル体			ラベル体		
代謝物			0	3	6	0	3	6
区分	記号	略称	(肥大期-----成熟期)			(肥大期-----成熟期)		
			82.4	15.5	8.0	85.6	20.0	11.8
			5.8	21.2	17.2	6.5	21.9	18.4
			1.6	6.7	11.1	1.3	7.2	11.3
			0.7	0.4	1.0	0.8	0.7	1.1
			1.8	4.5	3.1	0.9	2.0	-
			1.4	5.4	3.6	1.5	4.5	4.4
			<0.1	1.0	1.2			
			-	0.5	0.3			
			0.2	3.1	2.7			
			-	3.3	2.4			
			-	4.9	7.3			
			-	3.9	7.2			
			<0.1	1.9	3.3			
			<0.1	4.1	9.1			
			-	9.4	5.8			
			-	2.0	1.3			
			-	1.6	1.1			
			-	-	0.5			
			5.9	8.3	10.3			
						0.4	3.9	5.3
						0.3	2.2	1.7
						<0.1	3.4	4.9
						-	1.1	1.3
						-	2.4	3.7
						-	3.4	1.8
						-	1.9	3.9
						-	3.1	4.1
						-	8.0	6.1
						-	1.7	4.9
						-	2.9	3.4
						2.5	5.8	6.1
		残渣	0.2	2.3	3.5	0.2	3.9	5.8

注)

-: 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は OAT アグリオ株式会社にある。

(3) きゅうりにおける代謝試験

(資料 代 8)

試験機関：

報告書作成年：1997 年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-[2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル]イミダゾリウム]フマラート (以下 UR-50302 と略す)

[¹⁴C] UR-50302の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試植物：きゅうり（品種：貴婦人ニュータイプ）

カボチャ（品種：新土佐1号）に接木（押し接ぎ法）したきゅうりを、グロスカビネット内で適期に栽培した。温度は、昼間（5:30～19:30）20℃、夜間（19:30～5:30）15℃、湿度は65±5%に維持し、補光は行わなかった。

方 法： ラベル体または ラベル体の100 ppm水和剤液（慣行施用法）をきゅうりの果実（幼果～成熟果）表面および葉の両面に筆で塗布した。サンプリングは、処理後0（処理後5時間）、1、2週間の3回行い、果実は成熟果を採取した。

[分画]

果実部あるいは葉部の放射能は、図1に示すように表面上の放射能

と内部に吸収された放射能

とに分け

て分析した。また、果実については、

「有機層」と「水層」とに分けた。これらの画分および

「残渣」の放射能の一部を、直接または燃焼後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

図1 分析フローチャート

果実の「残渣」については、図 2 に示すようにさらに苛酷な条件で成分分画を実施した。得られた各画分については放射能を直接または燃焼後、LSC で測定するとともに、乾燥重量を測定した。

図 2 残渣の分析法

[オートラジオグラムの作製]

塗布後 1 週目の果実を -20°C で凍結し、10%カルボキシメチルセルロースで包埋した。これをオートクライオトームを用いて、果軸に対して横断面の薄切片にし、乾燥後、 ^3H フィルムと 3 週間密着させ、オートラジオグラムを作製した。

[代謝]

結果：1) 残留濃度

[果実処理]

採取果実の重量、回収放射能およびこれらから算出した果実濃度の推移を表1に示した。いずれのラベル体処理区においても、後のサンプリングほど回収放射能は低下した。これは、果実全面塗布であったため、果実の大きさに塗布量が大きく左右されたことに因る。果実濃度は、処理直後には最大値 0.144~0.146 ppm eq (= µg eq/g) であったが、処理後2週には 0.022~0.032 ppm eq に低下した。

表1 採取果実の重量、回収放射能および濃度

標識化合物	ラベル体			ラベル体		
	0	1	2	0	1	2
塗布後栽培期間 (週)						
果実重量*1 (g/個)	256	289	278	277	276	177
回収放射能*1 (kBq/個)	135.7	53.6	22.0	197.1	96.8	28.0
果実濃度*2 (ppm eq)	0.146	0.051	0.022	0.144	0.071	0.032

*1 : 数値は5個の平均値

*2 : 数値は回収放射能を親化合物 (UR-50302) 換算した値

[葉面処理]

採取葉の重量、回収放射能およびこれらから算出した葉濃度の推移を表2に示した。いずれのラベル体処理区においても、栽培期間が進むにつれて、回収放射能、葉濃度とも減少した。

表2 採取葉の重量、回収放射能および濃度

標識化合物	ラベル体			ラベル体		
	0	1	2	0	1	2
塗布後栽培期間 (週)						
葉重量*1 (g/枚)	8.85	10.51	8.27	9.90	9.94	9.79
回収放射能*1 (kBq/枚)	212.2	207.4	152.7	373.9	299.6	245.7
葉濃度*2 (ppm eq)	6.63	5.45	5.10	7.66	6.12	5.09

*1 : 数値は10枚の平均値

*2 : 数値は回収放射能を親化合物換算した値

2) 移行性

果実切片のオートラジオグラムを図3に示した。

いずれのラベル体処理区においても果実部に存在する¹⁴C化合物のほとんどは果実表面および果皮に存在しており、果実内部にはほとんど存在は認められなかった。



ラベル体

ラベル体

図3 果実切片（1週目、横断面）のオートラジオグラム

3) 分布

[果実処理]

洗液、抽出液および残渣中の放射能の推移を表3に示した。

いずれのラベル体処理区とも、0時点での果実表面上での放射能（洗液）は総回収放射能（TRR）の48.0～50.2%であり、処理後2週には3.2～7.7%TRRにまで減少した。これに対して、果実に吸収された放射能（抽出液＋残渣）は処理後1週において89.6～89.8%TRRに増えた。このように表面上の放射能は経時的に減少し、表面から果皮への吸収が速やかに進行したものと考えられた。

吸収された画分の、アセトン抽出液中の、水層と有機層の放射能の比率は経時的に水層の割合が増え、処理後1週にはプラトーに達し、有機層の放射能の4.7～5.6倍となった。このことから、代謝が進み、極性代謝物が増加したものと推測された。

また、エタノール抽出液および残渣中の放射能の割合は徐々に増え、処理後2週にはそれぞれ5.7～7.2%TRRおよび9.1～10.8%TRRに達した。

表3 果実の洗液、抽出液および残渣画分中の放射能の割合 (%TRR)

標識化合物		ラベル体			ラベル体		
		0	1	2	0	1	2
塗布後栽培期間（週）		0	1	2	0	1	2
洗液		48.0	10.4	3.2	50.2	10.2	7.7
抽出液	アセトン抽出液／有機層	33.0	14.2	13.7	32.7	12.1	11.4
	／水層	17.5	66.2	68.3	16.0	67.5	62.9
	エタノール抽出液	0.6	2.7	5.7	0.5	3.1	7.2
	計	51.1	83.1	87.7	49.2	82.7	81.5
残渣		0.6	6.5	9.1	0.6	7.1	10.8

残渣については、さらに分画し、その結果を表4に示した。

いずれのラベル体間においても、各成分の放射能分布と重量比とが比較的近似していたので、各代謝物の一部が、プールなどを介して生体内に取り込まれた可能性もある。

表4 果実の抽出残渣の分析（塗布後2週目）（残渣中の放射能に対する割合；%）

分画成分	ラベル体	ラベル体
蛋白質画分	28.6 (30.0)	30.6 (27.7)
ヘミセルロース画分	44.9 (35.4)	34.7 (33.3)
リグニン画分	18.8 (11.0)	20.0 (14.7)
セルロース画分	7.7 (23.6)	14.7 (24.3)

() 内の値は、全重量に対する各画分の重量の割合 (%)

[葉面処理]

洗液、抽出液および残渣中の放射能の推移を表5に示した。

いずれのラベル体処理区とも、果実と同様、栽培期間の経過とともに洗液中の放射能の割合が減少し、抽出液および残渣中の放射能の割合が増加した。このことは、放射能が葉面から徐々に葉内に取り込まれたことを示した。

また、残渣中の放射能の割合は最大でも6.5%TRRであった。

表5 葉の洗液、抽出液および残渣画分中の放射能の割合（%TRR）

標識化合物		ラベル体			ラベル体		
塗布後栽培期間（週）		0	1	2	0	1	2
洗液		87.3	66.4	55.1	83.3	64.3	56.0
抽出液	アセトン抽出液	11.8	28.1	33.6	15.9	30.1	33.7
	エタノール抽出液	0.3	2.0	4.8	0.4	2.5	4.4
	計	12.1	30.1	38.4	16.3	32.6	38.1
残渣		0.6	3.5	6.5	0.4	3.1	5.9

4) 代謝物分析

[果実処理]

の生成割合とその推移を表 6 に示した。数値は、洗液および抽出液画分中の合算値で示した。

は、処理後 1 週に 18.3~20.7%TRR、処理後 2 週に 13.2~13.4%TRR にまで減少し、果実においては速やかに代謝され、半減期は 1 週間以内と推定された。

主代謝物は であり、処理後 1 週に最大 20.1%TRR (0.014 ppm eq) となった後、減少に転じ、2 週目には 18.7%TRR (0.006 ppm eq) となった。また、処理直後のみ が 6.6~9.3%TRR (0.010~0.014 ppm eq) 存在したが、その後は急速に減少した。

次に、 が、
処理後 2 週目で 9.1 および 9.8%TRR (いずれも 0.002 ppm eq) に達した。

そ

の他の代謝物は、

いずれも最大で 5%TRR 程度であった。

主代謝経路を次のように推定した。

[葉面処理]

の生成割合とその推移を表 7 に示した。数値は、洗液および抽出液画分中の合算値で示した。

は処理後 1 週目で 27.2~29.4%TRR、2 週目には 13.8~16.0%TRR まで減少し、葉部においても速やかに代謝され、半減期は 1 週間以内と推定された。

葉部における主要代謝物は、 であった。この 2 化合物で、処理後 1、2 週目にそれぞれ 37.9~41.1%TRR、40.7~42.9%TRR を占めた。 は処理後 1 週目に最大となり 24.0~25.3%TRR 生成し、その後は減少した。また、 は処理後 2 週目に最大 30.2~32.3%TRR 生成した。

その他の代謝物は、 が処理後 2 週目に最大 5.2%TRR となった程度で、その他は 5%TRR を越えることはなかった。

表 6 果実部における

(%TRR)

代謝物			ラベル体			ラベル体		
区分	記号	略称	0	1	2	0	1	2
			77.1 (0.113)	20.7 (0.011)	13.4 (0.003)	79.5 (0.115)	18.3 (0.013)	13.2 (0.004)
			1.8 0.9 9.3 (0.014)	4.3 2.7 3.7 (0.002)	4.4 3.5 1.8 (<0.001)	1.5 0.6 6.6 (0.010)	4.6 2.4 4.4 (0.003)	5.3 3.6 3.7 (0.001)
			1.5 0.6	1.8 2.0	1.6 1.7	1.4 1.0	4.5 1.4	1.1 1.4
			0.7 - 0.5 1.1 - 0.5 (<0.001) - 0.2 0.3 (<0.001) 0.2 - - - - 4.7	1.5 2.9 2.4 5.7 4.5 8.9 (0.005) 2.6 1.6 7.6 (0.004) 3.4 2.7 1.6 1.2 0.9 10.8	1.8 1.9 1.4 5.2 4.2 9.1 (0.002) 2.5 2.2 9.8 (0.002) 4.0 4.9 3.3 0.2 <0.1 14.0			
						1.9 (0.003)	20.1 (0.014)	18.7 (0.006)
						0.4	3.4	3.3
						0.4	4.8	4.6
						<0.1	2.7	3.5
						0.2	1.9	2.6
						0.2	2.3	3.3
						0.5	2.0	1.8
						0.3	3.5	1.3
						0.2	2.6	2.0
						0.1	2.5	2.4
						0.3	2.8	3.4
						<0.1	2.8	5.1
						4.3	5.6	8.9
		残渣	0.6	6.5	9.1	0.6	7.1	10.8

注)

() 内の数値は親化合物換算した果実中の濃度 (μg eq/g = ppm eq)

-: 検出せず

表7 葉部における

(%TRR)

代謝物			ラベル体			ラベル体		
区分	記号	略称	0	1	2	0	1	2
			84.4	29.4	16.0	85.5	27.2	13.8
			3.4	24.0	10.5	1.7	25.3	10.6
			1.3	13.9	30.2	0.7	15.8	32.3
			0.2	0.5	0.5	<0.1	0.6	0.7
			1.1	3.8	3.7	1.2	4.4	3.6
			5.0	4.9	4.9	0.4	3.8	7.0
			0.4	1.0	1.2			
			0.1	0.8	1.2			
			0.1	1.2	2.0			
			0.2	1.6	2.5			
			0.3	1.7	1.9			
			0.2	1.1	1.3			
			0.1	0.7	1.4			
			<0.1	2.3	4.7			
			<0.1	0.4	0.7			
			<0.1	0.6	0.6			
			2.6	8.6	10.2			
						0.6	3.9	5.2
						<0.1	0.6	0.8
						0.8	2.4	3.1
						<0.1	0.2	0.5
						<0.1	0.7	1.1
						0.2	1.1	1.1
						0.4	2.7	3.1
						0.3	0.5	0.9
						<0.1	0.3	0.4
						<0.1	0.6	0.9
						0.3	1.8	3.2
						7.5	5.0	5.8
残渣			0.6	3.5	6.5	0.4	3.1	5.9

注)

-: 検出せず

まとめ

果実に存在する放射能は、処理後 1 週目で 0.051~0.071 ppm eq (UR-50302 への当量換算値)、2 週目には 0.022~0.032 ppm eq であった。果実部のオートラジオグラムは、放射能のほとんどが表面または果皮に存在し、内部に移行しないことを示していた。

果実部および葉部において、親化合物は半減期 1 週間以内で代謝された。

果実部における主要代謝物は、処理直後は、その後は
であった。そのうち主代謝物は で処理後 1 週目に 20.1%TRR (0.014 ppm eq) に達した。

は処理直後に 6.6~9.3%TRR (0.010~0.014 ppm eq) 生成したが、その後は速やかに減少した。、最も多いもので 9.8%TRR (0.002

ppm eq) であったが、

葉部における主要代謝物は、 であった。そのうち主代謝物は であり、
処理後 2 週目に 30.2~32.3%TRR に達した。

UR-50302 のきゅうりにおける推定代謝経路を図 4 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は OAT アグリオ株式会社にある。

(4) 土壌からの吸収移行性試験

(資料 代9)

試験機関：

報告書作成年：1998年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-[2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル]イミダゾリウム] フマレート (以下 UR-50302 と略す)

[¹⁴C] UR-50302の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試植物：きゅうり（品種：貴婦人ニュータイプ）

きゅうりは a/5000 ワグネルポットで、1 本/ポットに仕立て、グロスキャビネット内で適期に栽培した。温度は、昼間（6:30~19:30）20℃、夜間（19:30~6:30）15℃、湿度は 65±5% に維持し、補光は行わなかった。

供試土壌：土壌における運命試験に供した土壌 A（大島柑橘試験場内で採取）を用いた。

その物理化学性は下記のとおりである。

土性		砂壤土 (SL)
	砂 (%)	70.0
	シルト (%)	15.5
	粘度 (%)	14.5
有機炭素含有量	(%)	2.09
pH	H ₂ O	4.6
	KCl	3.6
陽イオン交換容量	(me/100g)	9.6
リン酸吸収係数 (P ₂ O ₅ mg/100g)		320

方 法： ラベル体または ラベル体を 1.2 ppm（土壌重量当り）混和した土壌に 3.5 葉期のきゅうりを定植した。

申請者注)

サンプリングは、定植後 5、8 週の 2 回行い、果実部、茎葉部、根部に分けて分析した。また、土壌についても分解生成物の確認のために分析した。

[分画]

分析方法の概略を図 1 に示した。

果実部、茎葉部については、

「有機層」、「水層」および「残渣」に

分けた。

これらの画分について、放射能の一部を直接または燃焼後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

図1 根、茎葉、果実の分析法

図2 土壌の分析法

[代謝物分析]

結果：1) 吸収および移行性

定植後5および8週のきゅうり各部（果実、茎葉、根）の重量、回収放射能およびこれらから算出した濃度を表1に示した。

生育に伴う根域の拡大によってきゅうり各部の回収放射能が増加した。しかし、果実、茎葉および根の回収放射能は、定植後8週では土壌処理量に対してそれぞれ0.079~0.15、0.49~0.67、1.88~2.06%と少なかった。一方、茎葉濃度および根濃度は生育量の増加にもかかわらず低下傾向は示さなかった。中でも、根濃度が高いのは、土壌粒を完全には除けなかった影響もあると考えられた。しかし果実濃度は、定植後5週の0.0076~0.0150 ppm eqから定植後8週では0.0033~0.0054 ppm eqへと半減した。ラベル体処理区の果実濃度、茎葉濃度は、ラベル体処理区の倍であった。このことは、ラベル体固有の代謝物がラベル体固有の代謝物よりも移行しやすいことを示していた。

表1 採取果実、茎葉、根の重量、回収放射能および濃度

標識化合物		ラベル体		ラベル体	
定植後栽培期間 (週)		5	8	5	8
果実	果実重量 (g)	4.6 [6~8]	288.3 [6~7]	1.19 [3~4]	326.68 [5~6]
	回収放射能 (kBq)	0.12 (0.003)	3.3 (0.079)	0.092 (0.002)	8.8 (0.15)
	果実濃度* (ppm eq)	0.0076	0.0033	0.015	0.0054
茎葉	茎葉重量 (g)	94.2 [15]	193.39 [20~24]	52.6 [13]	139.06 [17~19]
	回収放射能 (kBq)	7.6 (0.18)	20.8 (0.49)	10.6 (0.18)	39.7 (0.67)
	茎葉濃度* (ppm eq)	0.0224	0.0296	0.0398	0.0571
根	根重量 (g)	55.69	68.79	21.23	76.75
	回収放射能 (kBq)	52.8 (1.24)	80.2 (1.88)	29.8 (0.50)	122.6 (2.06)
	根濃度* (ppm eq)	0.264	0.325	0.284	0.318

[] 内の数値は採取時の1ポット当りの果実数（幼果から成熟果まで）または本葉数

() 内の数値は回収放射能の土壌処理量に対する割合

* : 数値は回収放射能を親化合物 (UR-50302) 換算で計算した値

2) 代謝物分析

定植後 8 週のきゅうり各部位の (親化合物に当量換算) を表 3~5 に示した。数値は果実、茎葉においてはアセトン抽出液中の値、根においてはアセトン抽出液とエタノール抽出液中の値を合算したものである。

果実部における主要代謝物は、

であり、ラベル体処理区が果実濃度が高いことと一致していた。濃度は最大でも の 0.0004 ppm eq であった。

茎葉部における主要代謝物は、

であったが、最大でも の 0.0094 ppm eq であった。果実部に比べると共通代謝物の濃度が増えていた。

根部における主要代謝物は、

であり、それぞれ 0.121 ~0.122、0.031~0.032、0.004~0.019、0.021、0.012、0.033 ppm eq であった。

はきゅうり代謝試験 (資料 代 8) においては主要代謝物ではなかったことから、土壌における分解生成物が吸収されたもの、あるいは除去できなかった土壌粒由来のものが主と考えられた。また、本試験において検出された代謝物は未同定のものも含め、コクロマトグラフィーにより、きゅうりにおける代謝試験で得られた代謝物と一致した。

表 3 果実部における MB0-1 と代謝物 (定植後 8 週) (ppm eq)

代謝物			標識化合物	
区分	記号	略称	ラベル体	ラベル体
			0.0001	0.0002
			<0.0001	<0.0001
			<0.0001	<0.0001
			<0.0001	<0.0001
			<0.0001	<0.0001
			<0.0001	0.0004
			<0.0001	
			<0.0001	
			<0.0001	
			0.0006	
				0.0003
				<0.0001
				0.0004
				0.0003
				0.0019
			0.0012	0.0004
		残渣	0.0013	0.0015

注)

* : アセトン抽出液画分から夾雑物とともに除去された画分

表 4 茎葉部における (定植後 8 週) (ppm eq)

代謝物			標識化合物	
区分	記号	略称	ラベル体	ラベル体
			0.0010	0.0072
			<0.0001 0.0003 0.0007 0.0005 0.0003	<0.0001 0.0002 0.0007 0.0008 0.0002
			<0.0001 0.0036 0.0027 0.0050	
				0.0094 0.0007 0.0063 0.0006 0.0099
残渣			0.0155	0.0211

注)

表 5 根部における (定植後 8 週) (ppm eq)

代謝物			標識化合物	
区分	記号	略称	ラベル体	ラベル体
			0.121	0.122
			0.003 0.019 0.006 0.032 0.006	0.003 0.004 0.005 0.031 0.002
			0.021 0.004 0.003 0.038	
				0.012 0.003 0.033 0.003 0.033
残渣			0.072	0.067

注)

3) 土壌分解生成物の分析

土壌の有機層画分中の親および分解生成物の生成割合とその推移を表 6 に示した。

主分解生成物は であり、処理後 5 週に 7.4~9.6% TRR、処理後 8 週に 11.3~12.3% TRR を認めた。その他の分解生成物は 3% TRR 以下とわずかであった。 の生成量が土壌における運命試験（資料 代 10）に比べると多いが、その他の分解生成物は一致しており、温度、植生下、光等の試験条件が異なることが原因と推測された。

表 6 有機層中の MBO-1 と分解生成物 (% TRR)

代謝物			ラベル体		ラベル体	
区分	記号	略称	5 週	8 週	5 週	8 週
			73.2	70.3	77.2	64.5
			1.0	1.5	0.7	2.1
			1.7	2.3	1.8	2.8
			9.6	11.3	7.4	12.3
			<0.1	2.0		
					<0.1	1.4
					1.8	0.4
計			85.5	87.4	88.9	83.5

まとめ

UR-50302 を処理した土壌に定植したきゅうりの果実からの回収放射能は、定植後 8 週で土壌処理量に対して 0.079~0.15% とわずかであった。また、その濃度は、0.0032~0.0054 ppm eq であり、土壌に処理された UR-50302 および生成分解物のきゅうり果実への吸収、移行性は極めて低いものと考えられた。

果実部、茎葉部、根部中の主要代謝物として、

が認められたが、いずれもきゅうり代謝試験における代謝物と

共通であった。

3. 土壌中動態に関する試験

(資料 代 10)

試験機関：

報告書作成年：1998 年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-[2-[3-(4-クロロフェニル) プロピル]-2, 4, 4-トリメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル] イミダゾリウム] フマラート (以下 UR-50302 と略す)

[¹⁴C] UR-50302の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試土壌： 土壌 A；青森県りんご試験場畑圃場より採取した土壌（非滅菌、滅菌）
 土壌 B；山口県大島柑橘試験場畑圃場より採取した土壌（非滅菌、滅菌）

土壌名	土壌 A（火山灰土）	土壌 B（鉍質土）
土壌群名	黒ボク土	黄色土
採取場所	青森県りんご試験場内	山口県大島柑橘試験場内
土性	軽埴土（LiC）	砂壤土（SL）
砂（%）	52.0	70.0
シルト（%）	13.6	15.5
粘度（%）	34.4	14.5
有機炭素含有量（%）	4.30	2.09
pH		
H ₂ O	4.5	4.6
KCl	4.0	3.6
陽イオン交換容量（me/100g）	22.0	9.6
リン酸吸収係数（P ₂ O ₅ mg/100g）	1,260	320

方 法： 上記 2 種の土壌に最大容水量の 60% になるように水を添加し、28℃の暗所で、10 日間プレインキュベーションした。標識検体を 300 μg/mL 含有するアセトン溶液を調製し、プレインキュベーションした土壌に、乾燥重量を基準として 1.2 ppm になるように [¹⁴C]UR-50302 を添加した。

申請者注)

28℃、暗所に通気系で静置し、揮発性生成物は、通気ガスを
 で捕集することによって測定した。処理直後、1、3、7、14、28、
 56、84、112、168、252 および 364 日後に土壌試料を採取し、図 1 に示す
 により分液を行った。

抽出物の放射能の定量は液体シンチレーション法で
 行った。

上記試験は、非滅菌土壌と同様に、オートクレーブにより滅菌処理した土壌についても行った。

図1 土壤中 ^{14}C 分画のフロースキーム

結果： 非滅菌土壌における標識検体添加後の ^{14}C バランスを表1に示した。

溶媒抽出可能な放射性化合物は徐々に減少し、インキュベーション後 364 日の抽出画分中の放射能は対処理量比で土壌 A (火山灰土) で 16.4~17.5%、土壌 B (鈹質土) で 16.1~17.9% であった。これに対して抽出残渣画分は、土壌 A では徐々に増加し、56 日前後でプラトーに達した後、364 日には 18.3~25.1% まで減少したが、土壌 B では 252 日まで徐々に増加し最大 23.1~28.9% に達した後、364 日には 20.1~25.7% まで減少した。

揮発性生成物は炭酸ガスであった。364 日間で土壌 A で 46.2~52.6%、土壌 B で 46.7~52.3% が炭酸ガスにまで無機化した。炭酸ガスの生成速度は、土壌および標識体間で大きな差はなかった。

溶媒抽出画分中の分解生成物の分析結果を表 2-1 および表 2-2 に示した。

インキュベーション後 56 日の溶媒抽出画分中には、親化合物遊離体 (MBO-1) が対処理量比で、土壌 A で 44.4~48.5%、土壌 B で 50.4~56.1%、364 日には、土壌 A で 13.2~13.6%、土壌 B で 13.5~14.5% 存在していた。これらのことから、UR-50302 の分解半減期は 64~75 日、80% 消失期間は 272~292 日と推定された。

主要分解生成物で 5% を越えるものはなかった。主分解生成物は
であり、最高値 3.4% であった。次いで、

が、

土壌 A において初期に 3% 程度生成した。また、

が、最高値で 3.2% 生成したが、

よりも速やかに減衰傾向に転じた。その他の分解生成物は全て 1% 程度あるいはそれ以下でわずかであった。同定率は炭酸ガスを含めて 65.0~96.8% であり、未同定物は抽出残渣で大半が占められた。

滅菌土壌における、標識検体添加後の ^{14}C バランスを表 3 に示した。

表1 非滅菌土壌における ¹⁴C バランス (%, 対処理量比)

試料明細		土壌 A (火山灰土)					土壌 B (鈹質土)				
		抽出画分		抽出 残渣 画分	CO ₂	合計	抽出画分		抽出 残渣 画分	CO ₂	合計
		有機層	水層				有機層	水層			
0日	ラベル体	94.5	0.6	3.6	-	98.6	97.5	0.2	1.0	-	98.6
	ラベル体	97.0	0.7	2.8	-	100.5	100.2	0.3	0.8	-	101.2
1日	ラベル体	84.4	2.2	10.5	0.4	97.5	93.1	0.1	4.9	0.6	98.6
	ラベル体	88.7	1.5	9.2	<0.1	99.4	96.4	0.3	3.3	<0.1	100.0
3日	ラベル体	85.2	0.5	12.5	1.2	99.3	90.4	0.2	7.3	1.2	99.1
	ラベル体	86.8	1.2	11.2	0.1	99.3	92.7	1.0	6.0	0.1	99.7
7日	ラベル体	81.5	0.4	14.3	2.6	98.7	85.6	0.2	10.3	2.4	98.4
	ラベル体	83.3	3.4	12.3	0.4	99.3	86.2	1.7	10.6	0.6	99.0
14日	ラベル体	67.7	0.2	24.2	4.9	97.0	79.2	0.4	13.7	4.2	97.4
	ラベル体	70.7	3.2	22.2	2.1	98.1	84.2	2.3	11.0	2.2	99.6
28日	ラベル体	59.3	0.5	27.1	9.0	95.8	69.6	0.5	20.2	7.9	98.1
	ラベル体	60.2	3.3	26.8	6.6	96.8	73.6	2.4	16.3	6.2	98.4
56日	ラベル体	49.6	0.5	30.8	15.2	96.1	56.3	0.7	24.0	13.9	94.7
	ラベル体	53.8	3.0	24.3	15.1	96.1	61.8	2.3	18.3	14.0	96.3
84日	ラベル体	42.1	0.7	30.4	20.7	93.8	49.2	0.9	25.2	18.6	93.8
	ラベル体	44.2	2.5	25.9	21.4	94.0	50.4	2.0	21.5	20.1	94.0
112日	ラベル体	37.5	0.6	29.9	25.2	93.2	41.9	0.9	26.9	22.9	92.6
	ラベル体	40.2	2.3	22.2	26.8	91.4	45.5	2.1	22.2	25.5	95.2
168日	ラベル体	28.8	0.7	29.6	31.4	90.4	31.1	0.8	28.9	30.5	91.3
	ラベル体	29.6	2.1	23.9	34.9	90.4	33.5	1.8	22.3	33.9	91.4
252日	ラベル体	21.9	0.6	27.5	39.5	89.5	22.7	0.8	28.9	38.4	90.8
	ラベル体	22.7	2.1	20.2	43.7	88.6	23.5	1.4	23.1	44.0	91.9
364日	ラベル体	16.0	0.4	25.1	46.2	87.7	15.5	0.6	25.7	46.7	88.4
	ラベル体	16.3	1.2	18.3	52.6	88.3	16.9	1.0	20.1	52.3	90.2

- : 測定せず
揮発性有機物は検出せず

表 2-1 抽出画分中の ¹⁴C 化合物 (土壌 A : 火山灰土) (%, 対処理量比)

代謝物記号 略称									その他**
試料明細									
0 日	ラベル体	84.4	0.6	3.0	1.1	2.7	ND	ND	2.7
	ラベル体	89.6	0.7	1.0	0.5	ND	3.0		2.2
1 日	ラベル体	78.7	<0.5	0.8	<0.5	2.1	ND	ND	2.8
	ラベル体	83.1	0.6	0.6	ND	ND	3.0		1.4
3 日	ラベル体	78.5	0.8	0.9	0.5	1.5	ND	ND	3.0
	ラベル体	79.4	1.1	1.0	<0.5	ND	1.6		3.7
7 日	ラベル体	76.1	1.2	1.5	0.5	1.1	ND	ND	1.1
	ラベル体	79.4	1.5	0.8	<0.5	ND	0.8	3.2	0.8
14 日	ラベル体	63.7	1.3	1.2	<0.5	0.6	ND	ND	0.9
	ラベル体	64.3	1.8	1.1	<0.5	ND	0.8	2.7	2.7
28 日	ラベル体	54.1	2.0	0.6	<0.5	0.7	ND	ND	1.9
	ラベル体	56.1	1.9	<0.5	ND	ND	0.6	2.7	1.6
56 日	ラベル体	44.4	2.0	0.7	<0.5	0.8	ND	ND	1.7
	ラベル体	48.5	2.2	0.7	ND	ND	1.1	2.5	1.3
84 日	ラベル体	37.0	1.6	1.0	<0.5	0.7	ND	ND	1.8
	ラベル体	38.7	2.0	1.1	<0.5	ND	1.0	2.3	1.4
112 日	ラベル体	34.1	1.8	<0.5	ND	0.9	ND	ND	0.7
	ラベル体	36.2	2.2	<0.5	ND	ND	0.8		1.0
168 日	ラベル体	24.9	1.6	0.8	<0.5	0.9	ND	ND	0.6
	ラベル体	25.1	1.6	1.0	<0.5	ND	1.0		0.9
252 日	ラベル体	19.3	1.5	<0.5	ND	0.5	ND	ND	0.6
	ラベル体	19.6	1.5	ND	ND	ND	0.8		0.8
364 日	ラベル体	13.2	1.1	ND	ND	0.7	ND	ND	1.0
	ラベル体	13.6	1.2	ND	ND	ND	0.5		1.0

* : TLC の Rf 値からの推定代謝物

斜線で示した時点については測定せず

ND : 検出せず

**申請者注 : 原文 Table 10 中の Others と の含量

表 2-2 抽出画分中の ¹⁴C 化合物 (土壌 B: 鈹質土) (%, 対処理量比)

代謝物記号 略称 試料明細									その他**
0 日	ラベル体	91.8	0.5	0.7	ND	1.7	ND	ND	2.8
	ラベル体	95.6	1.0	0.6	ND	ND	0.8	/	2.2
1 日	ラベル体	86.9	1.0	0.5	ND	1.1	ND	ND	3.6
	ラベル体	92.5	1.1	0.5	<0.5	ND	0.7	/	1.6
3 日	ラベル体	86.3	1.3	0.6	<0.5	0.9	ND	ND	1.3
	ラベル体	85.8	1.6	0.5	0.5	ND	0.6	/	3.7
7 日	ラベル体	80.2	1.8	<0.5	<0.5	0.7	ND	ND	2.9
	ラベル体	81.4	1.8	<0.5	ND	ND	0.7	/	2.3
14 日	ラベル体	74.4	2.2	<0.5	<0.5	0.8	ND	ND	1.8
	ラベル体	78.4	2.3	0.8	<0.5	ND	0.8	/	1.9
28 日	ラベル体	64.9	2.6	ND	ND	1.3	ND	ND	0.8
	ラベル体	68.0	2.9	<0.5	0.5	ND	0.9	/	1.3
56 日	ラベル体	50.4	3.1	<0.5	ND	1.5	ND	ND	1.3
	ラベル体	56.1	3.3	<0.5	<0.5	ND	1.1	/	1.3
84 日	ラベル体	43.6	2.8	<0.5	ND	0.9	ND	ND	1.9
	ラベル体	44.4	3.4	<0.5	<0.5	ND	1.1	/	1.5
112 日	ラベル体	36.4	3.0	0.5	ND	1.1	ND	ND	0.9
	ラベル体	40.0	2.9	<0.5	<0.5	ND	1.2	/	1.4
168 日	ラベル体	27.4	2.2	<0.5	ND	0.8	ND	ND	0.7
	ラベル体	29.7	2.6	<0.5	ND	ND	1.0	/	<0.5
252 日	ラベル体	19.6	1.4	ND	ND	0.8	ND	ND	0.9
	ラベル体	20.7	1.8	ND	ND	ND	0.6	/	ND
364 日	ラベル体	13.5	0.9	ND	ND	<0.5	ND	ND	1.1
	ラベル体	14.5	1.0	ND	ND	ND	0.6	/	0.8

* : TLC の Rf 値からの推定代謝物
 斜線で示した時点については測定せず
 ND : 検出せず

**申請者注 : 原文 Table 11 中の Others と の含量

表3 滅菌土壌における ¹⁴C バランス (%, 対処理量比)

試料 明細	土壌 A (火山灰土)					土壌 B (鉍質土)				
	抽出画分		抽出 残渣 画分	揮発性 有機物	合計	抽出画分		抽出 残渣 画分	揮発性 有機物	合計
	有機層	水層				有機層	水層			
0日	99.0	0.3	3.5	-	102.7	100.7	0.5	0.5	-	101.6
1日	91.8	0.4	8.1	<0.1	100.2	97.2	0.3	2.6	<0.1	100.0
3日	89.0	0.2	11.5	<0.1	100.6	95.3	0.2	4.8	<0.1	100.2
7日	82.2	0.1	17.1	<0.1	99.4	87.4	0.1	10.9	0.1	98.4
14日	83.4	0.3	15.4	<0.1	99.0	89.1	0.2	9.1	0.2	98.6
28日	76.8	0.2	21.3	0.1	98.3	84.6	0.2	13.8	0.6	99.1

- : 測定せず
炭酸ガスは検出せず

表4 抽出画分中の ¹⁴C 化合物 (滅菌土壌) (%, 対処理量比)

試料 明細	代謝物記号 略称							その他
土壌 A (火山灰土)	0日	92.9	0.7	1.1	<0.5	1.7	2.0	
	1日	83.4	0.6	1.2	<0.5	2.5	3.6	
	3日	82.2	0.5	1.2	<0.5	2.9	2.2	
	7日	75.0	0.5	1.0	<0.5	3.1	2.6	
	14日	74.4	0.5	1.0	<0.5	5.4	2.1	
	28日	66.1	<0.5	0.9	ND	7.3	2.5	
土壌 B (鉍質土)	0日	94.2	0.7	0.9	<0.5	1.8	2.5	
	1日	89.1	0.7	1.0	<0.5	2.8	3.1	
	3日	87.4	0.6	1.1	<0.5	3.7	2.0	
	7日	79.7	0.5	1.0	<0.5	3.8	1.9	
	14日	78.4	0.7	1.0	<0.5	6.4	2.1	
	28日	70.8	0.6	1.1	ND	9.6	2.0	

ND : 検出せず

表5 抽出残渣画分の分画（非滅菌土壌）（％、対処理量比）

土壌		土壌 A（火山灰土）				土壌 B（鈹質土）			
試料明細		抽出残渣画分	フルボ酸画分	腐植酸画分	フミン画分	抽出残渣画分	フルボ酸画分	腐植酸画分	フミン画分
7日	ラベル体	14.3	0.4 (2.6)	1.1 (7.9)	12.8 (89.6)	10.3	0.6 (5.5)	0.7 (6.6)	9.0 (88.0)
	ラベル体	12.3	1.2 (9.5)	0.8 (6.5)	10.3 (84.1)	10.6	1.8 (16.5)	0.6 (5.8)	8.3 (77.7)
168日	ラベル体	29.6	0.6 (1.8)	1.6 (5.4)	27.5 (92.8)	28.9	1.1 (3.7)	1.6 (5.7)	26.2 (90.7)
	ラベル体	23.9	2.1 (8.8)	1.6 (6.5)	20.3 (84.8)	22.3	2.2 (9.9)	1.3 (5.8)	18.8 (84.4)
364日	ラベル体	25.1	0.5 (1.9)	1.3 (5.1)	23.4 (93.1)	25.7	1.2 (4.5)	1.8 (6.7)	22.8 (88.8)
	ラベル体	18.3	2.1 (11.4)	1.1 (5.8)	15.1 (82.8)	20.1	2.5 (12.6)	1.2 (6.2)	16.4 (81.3)

() 内の数値は抽出残渣画分に対する比率

表6 フルボ酸画分中の¹⁴C化合物（非滅菌土壌）（％、対処理量比）

土壌		土壌 A（火山灰土）				土壌 B（鈹質土）			
試料明細					その他				その他
7日	ラベル体	ND	ND	ND	ND	<0.5	<0.5	ND	0.5
	ラベル体	ND	ND	<0.5	<0.5	ND	ND	0.8	ND
168日	ラベル体	ND	ND	ND	ND	ND	0.7	ND	ND
	ラベル体	ND	ND	0.9	ND	ND	ND	0.9	ND
364日	ラベル体	ND	ND	ND	ND	<0.5	0.7	ND	<0.5
	ラベル体	ND	ND	1.2	ND	ND	ND	1.2	ND

ND： 検出せず

表7 抽出残渣画分の分画 (滅菌土壌) (%, 対処理量比)

試料明細	画分	土壌 A (火山灰土)			土壌 B (鉍質土)				
		抽出残渣画分	フルボ酸画分	腐植酸画分	フミン画分	抽出残渣画分	フルボ酸画分	腐植酸画分	フミン画分
3日		11.5	0.4 (3.5)	0.8 (6.9)	10.3 (89.7)	-	- (-)	- (-)	- (-)
7日		17.1	0.5 (2.7)	1.2 (7.1)	15.4 (90.3)	10.9	0.6 (5.7)	0.6 (5.4)	9.7 (88.9)
28日		21.3	0.5 (2.2)	1.4 (6.5)	19.5 (91.4)	13.8	0.5 (3.1)	0.8 (5.7)	12.6 (91.3)

- : 測定せず

() 内の数値は抽出残渣画分を 100 とした比率

表8 フルボ酸画分中の ¹⁴C 化合物 (滅菌土壌) (%, 対処理量比)

試料明細	代謝物記号 略称	土壌 A (火山灰土)			土壌 B (鉍質土)		
				その他			その他
3日		ND	<0.5	<0.5	-	-	-
7日		<0.5	<0.5	0.5	<0.5	<0.5	0.6
28日		<0.5	<0.5	<0.5	ND	0.5	ND

- : 測定せず

ND : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は OAT アグリオ株式会社にある。

3. 土壌吸着性試験

(資料 環境 1)

試験機関：

報告書作成年：1998 年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-[2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル]イミダゾリウム] フマレート (以下 UR-50302 と略す) の ^{14}C 標識体を下記ルートで合成した

供試土壌：使用直前に土壌量の約 2 倍の水で再平衡化（24 時間以上、室温、60 rpm で往復振盪）し、試験溶液を添加する前に遠心して上澄みを除去した。
その物理化学性は下記のとおりである。

土壌名	石川（鈹質土）	高知（鈹質土）	十勝（鈹質土）	青森（火山灰土）
土壌群名	グライ土	灰色低地土	黒ボク土	黒ボク土
採取場所	石川県農業試験場内	日植防 高知試験農場内	北海道立十勝 農業試験場内	青森県りんご 試験場内
土性	軽埴土 (LiC)	軽埴土 (LiC)	埴壤土 (CL)	軽埴土 (LiC)
砂 %	53.1	47.6	57.1	52.0
シルト %	19.6	27.2	21.5	13.6
粘土 %	27.3	25.2	21.4	34.4
有機炭素含有量%	1.02	1.33	2.21	4.30
pH				
H ₂ O	7.1	6.5	5.7	4.5
KCl	5.8	6.4	5.8	4.0
陽イオン交換容量 me/100g	20.3	10.2	11.7	22.0
リン酸吸収係数 P ₂ O ₅ mg/100g	720	370	1330	1260

試験方法：本試験は「OECD 試験方針 -106- 吸着/脱着」に基づき、畑土壌に対する UR-50302 の吸着について試験した。ただし、試験温度は 25℃とした。

1) 試験溶液の濃度

0.01M 塩化カルシウム溶液を用い、UR-50302 として、5.0、1.0、0.2 および 0.04 ppm とした。

2) 吸着平衡試験

再平衡化した各供試土壌（乾土 2 g 相当）を 1.0 ppm の試験溶液（10 mL）を用いて振盪し、経時的に水相の UR-50302 濃度（親化合物遊離体 MBO-1 を測定）を薄層クロマトグラフィ—ラジオルミノグラフィ（TLC-RLG）法にて測定した。

3) 吸着等温試験

再平衡化した各供試土壌（乾土 2 g 相当）を 4 濃度（5.0、1.0、0.2、0.04 ppm）の試験溶液（10 mL）を用いて吸着平衡試験により得られた平衡化時間分だけ振盪し、各試験溶液の水相の UR-50302 濃度を TLC-RLG 法にて測定し、土壌吸着量を算出した。

各供試土壌におけるこれらのデータをフロイントリッヒの吸着等温式に当てはめ、吸着指数 $1/n$ 、吸着平衡定数 K_F^{ads} 、水相濃度と土壌中濃度の相関係数 r 、有機炭素吸着係数 $K_F^{ads}oc$ を求めた。

また、吸着平衡定数 K_F^{ads} と有機炭素含有率 $oc\%$ の一次関数を当てはめ、その勾配（土壌吸着平衡定数 Koc ）を求めた。

4) 物質収支（回収率）

吸着等温試験の、1.0 ppm の試験溶液について吸着平衡後の水相および土壌相中の試験物質量を測定し、両者の含量と初期添加量との関係から得られる回収率を物質収支とした。

試験結果：吸着平衡試験の結果を表1に示した。

石川土壌においては4～8時間の、高知土壌においては48～72時間のRI濃度の変化率が10%以下となったので平衡化時間をそれぞれ4時間、48時間と決定できたが、十勝土壌および青森土壌では決定できなかったので、24時間で実施した。

表1 平衡化時間の決定

土壌	時間	水相中の RI濃度 (Bq/mL)	抽出率 (%)	抽出液中の UR-50302 (%)	水相中の UR-50302 濃度 (mg/L)	前時点に対する変化率	
						RI (%)	UR-50302 (%)
石川	2	164.7	90.2	58.0	0.0239	—	—
	4	156.7	90.0	53.1	0.0207	4.9	13.4
	8	150.1	93.8	55.2	0.0215	4.2	-3.9
	24	149.2	78.1	38.4	0.0124	0.6	42.3
高知	2	481.7	97.8	86.0	0.1122	—	—
	4	407.8	97.7	88.8	0.0980	15.3	12.7
	8	360.6	96.7	85.3	0.0824	11.6	15.9
	24	296.8	85.3	81.2	0.0569	17.7	30.9
	8	391.4	96.7	84.5	0.0886	—	—
	24	326.3	95.3	80.3	0.0692	16.6	21.9
	48	265.5	93.6	81.7	0.0562	18.6	18.8
	72	249.2	91.7	81.8	0.0518	6.1	7.8
十勝	2	668.8	99.3	90.1	0.1658	—	—
	4	571.0	99.4	90.3	0.1420	14.6	14.4
	8	489.9	99.1	87.3	0.1174	14.2	17.3
	24	397.4	92.7	89.5	0.0913	18.9	22.2
	8	606.4	99.2	88.4	0.1473	—	—
	24	469.7	99.2	89.8	0.1159	22.5	21.3
	48	385.3	99.0	86.2	0.0911	18.0	21.4
	72	299.5	98.7	82.3	0.0674	22.3	26.0
青森	2	222.1	98.7	88.9	0.0540	—	—
	4	172.2	98.5	86.1	0.0405	22.5	25.0
	8	138.9	94.5	83.8	0.0305	19.3	24.7
	24	97.1	82.9	84.9	0.0189	30.1	38.0
	8	141.9	97.9	81.1	0.0312	—	—
	24	104.6	97.6	85.1	0.0241	26.3	22.8
	48	77.4	96.5	86.4	0.0179	26.0	25.7
	72	60.0	96.9	84.7	0.0136	22.5	24.0

—：該当なし

吸着等温試験の結果を表 2 にまとめた。

有機炭素吸着係数 $K_F^{ads}oc$ はいずれの土壌においても 1000 以上を示し、UR-50302 の土壌中移動性は低いものと考えられた。

フロイントリッヒの吸着平衡定数 K_F^{ads} と有機炭素含有量との間には正の一次相関は認められず、UR-50302 の土壌への吸着にはそれ以外の要因の影響も大きいことが示唆された。

表 2 吸着等温試験

供試土壌	土性	1/n	K_F^{ads}	r	oc%	$K_F^{ads}oc$
石川	LiC	0.924	339.6	1.000	1.02	33300
高知	LiC	0.851	58.9	0.999	1.33	4430
十勝	CL	0.855	27.7	0.999	2.21	1250
青森	LiC	0.866	140.3	1.000	4.30	3260
		Koc = - 2520		a = 198		r = 0.266

この試験における物質収支（回収率）は表 3 に示した通り、94.5～102.9%と良好であり、試験条件に問題はなかった。

表 3 吸着等温試験での物質収支 (%, 回収率)

供試土壌	水相および 土壌相抽出物	土壌相非抽出物	総回収率
石川	99.0	—	99.0
高知	90.2	12.7	102.9
十勝	94.5	—	94.5
青森	81.0	20.7	101.7

—: 溶媒抽出までで回収率が 90% 超となったので実施せず

まとめ

UR-50302 の各土壌におけるフロイントリッヒの吸着定数 K_F^{ads} は 27.7～339.6、有機炭素吸着定数 $K_F^{ads}oc$ は 1250～33300 であり、土壌中での移動性は低いものと考えられた。

フロイントリッヒの吸着定数 K_F^{ads} と有機炭素含有量との間には正の一次相関は認められず、UR-50302 の土壌への吸着にはそれ以外の要因の影響も大きいことが示唆された。

5. 加水分解動態試験

(資料 環境 2)

試験機関：

報告書作成年：1998 年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-[2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル]イミダゾリウム]フマレート (以下 UR-50302 と略す)

[¹⁴C] UR-50302の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試水溶液： 1. pH 1.2 ; 0.2 N 塩酸と 0.2 N 塩化カリウムで調製
 2. pH 4.0 ; 0.1 M クエン酸一カリウムと 0.1 N 水酸化ナトリウムで調製
 3. pH 7.0 ; 0.1 M リン酸一カリウムと 0.1 N 水酸化ナトリウムで調製
 4. pH 9.0 ; 0.1 M 塩化カリウム中の 0.1 M ホウ酸と 0.1 N 水酸化ナトリウムで調製
 いずれも OECD テストガイドラインに従って調製後、0.22 μm のフィルターでろ過滅菌した。

試験方法：予備試験として、上記の pH 4.0、7.0 および 9.0 の緩衝液を用いて、ラベル体の 10 ppm 溶液を調製し、5 mL メスボトルに入れ、これを 50℃ で 5 日間、暗所に静置した後、UR-50302 の残存率を求めた（親化合物遊離体 MBO-1 を測定）。
 予備試験で被検物質の残存率が 90% 以下となった条件について、ラベル体とラベル体を用い、以下の分解速度試験を行った（5 mL メスボトル、暗条件）。すなわち、pH 4.0 において 20℃ で 25 日間、40℃ で 60 時間、および pH 1.2 において 37℃ で 34 時間行った。
 定量は、液体シンチレーション法および薄層クロマトグラフィー-ラジオルミノグラフィー法を用い、開始時点の UR-50302 の含量を基準にして分解率を求めた。

試験結果：予備試験の結果を表 1 に示した。

表 1 予備試験結果

試験温度	pH	残存率 (%)
50℃	4.0	0.4
50℃	7.0	94.8
50℃	9.0	92.6

pH 4.0 において 50℃、5 日間放置した時に UR-50302 の分解率が 90% 以上となったので、加水分解速度および分解物の解析は pH 4.0 および 1.2 において行った。

結果を表 2~5 にまとめた。

半減期は、pH 4.0 においては 20℃ で 341 時間（14.2 日）、40℃ で 43.4 時間（1.8 日）、pH 1.2 においては 37℃ で 18.6 時間（0.78 日）であった。

主分解生成物は であり、その他の分解生成物は最大時で 1.7% であった。

まとめ

UR-50302 の加水分解半減期は、pH 7.0、9.0 においては、室温で 1 年以上と推定されたが、pH 4.0 においては 20℃ で 341 時間（14.2 日）、40℃ で 43.4 時間（1.8 日）、pH 1.2 においては 37℃ で 18.6 時間（0.78 日）であった。

主分解生成物は であり、その他の分解生成物は最大時で 1.7% であった。

表2 pH 4.0、20℃における の残存率と分解物の生成率 (%:対処理量比)

試料明細 代謝物 記号 略称		ラベル体							
		0日	5日	7日	10日	14日	18日	21日	25日
		96.8 (100.0)	73.7 (76.2)	66.5 (68.7)	59.0 (60.9)	50.0 (51.7)	39.5 (40.8)	34.2 (35.3)	29.4 (30.3)
		0.7	0.6	0.6	0.6	0.4	0.4	1.0	1.0
		1.3	22.6	30.6	38.2	47.1	58.2	61.9	66.0
			0.4	0.6	0.8	0.6	0.7	1.2	1.3
		0.7	0.9	0.7	0.7	0.6	0.4	0.6	0.6
		0.1	0.2	0.2	0.1		0.4	0.1	0.2
			0.6	0.5	0.6	0.4		0.4	0.3
		0.1	0.9	0.3		0.8	0.1	0.6	1.0
計		99.7	99.9	100.0	100.0	99.9	99.7	100.0	99.8

()内の数値は0日の を100とした時の相対値

空欄：検出せず

TLC条件：展開条件Iを用いた

表3 pH 4.0、40℃における の残存率と分解物の生成率 (%:対処理量比)

試料明細 代謝物 記号 略称		ラベル体								ラベル体	
		0 hr	12 hr	24 hr	30 hr	36 hr	42 hr	48 hr	60 hr	0 hr	60 hr
		94.9 (100.0)	74.1 (78.2)	64.3 (67.9)	56.7 (59.7)	52.3 (55.2)	49.8 (52.4)	43.1 (45.5)	38.0 (40.1)	95.9 (100)	31.5 (68.2)
		1.1	2.2	1.5	1.3	1.1	1.6	1.1	1.3	0.7	-
		0.5	17.9	29.4	37.9	43.0	44.4	52.9	57.4		-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	67.0
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1
		0.3	1.7	1.4	1.2	0.9	1.4	1.0	1.2	0.6	-
		0.2									-
		0.9	1.1	0.8	0.7	0.8	0.8	0.7	0.6	1.5	-
		0.4	1.3	1.2	1.0	0.9	0.7	0.5	0.4	0.8	-
		0.5	1.2	0.8	0.7	1.0	0.4	0.3	0.5	0.5	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.7
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1
		1.1	0.6	0.7	0.8	0.1	0.9	0.9	0.6		0.3
計		99.9	100.1	100.1	100.3	100.1	100.0	100.5	100.0	100.0	100.0

()内の数値は0 hrの を100とした時の相対値

-：該当なし

空欄：検出せず

TLC条件：ラベル体60hrは展開条件II、それ以外は展開条件Iを用いた

表4 pH 1.2, 37 °Cにおける の残存率と分解生成物 (% : 対処理量比)

代謝物 記号 略称		ラベル体					
		0 hr	5 hr	10 hr	24 hr	29 hr	34 hr
		95.7 (100.0)	78.4 (81.9)	65.5 (68.5)	41.1 (43.0)	33.6 (35.1)	25.5 (26.7)
		0.8	0.2	0.3			
		1.1	18.3	31.5	55.9	63.7	71.9
		0.3	0.4	0.7	0.9	0.9	1.0
		0.5	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0
		0.4	0.6	0.3	0.4	0.3	0.1
		0.5	0.8	0.5	0.4	0.3	0.3
							0.2
計		99.3	99.8	99.9	99.8	99.9	100.0

() 内の数値は 0 hr の を 100 とした時の相対値
空欄 : 検出せず

表5 推定半減期

pH	温度 (°C)	K_{obs} (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$
4.0	20	0.002034	341 hr (14.2 day)
	40	0.01596	43.4 hr (1.8 day)
1.2	37	0.03731	18.6 hr (0.78 day)

図1 UR-50302 の推定加水分解経路(申請者作成)

6. 水中光分解動態試験

(資料 環境 3)

試験機関：

報告書作成年：1998 年

供試標識化合物：

ビス [(RS)-1-[2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル]イミダゾリウム]フマラート (以下 UR-50302 と略す)

[¹⁴C] UR-50302の放射化学的純度と比放射能

[¹⁴ C] UR-50302 の種類	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)
ラベル体		
ラベル体		

供試水：1. 滅菌精製水；超純水製造装置（Milli-Q SP）で精製した後、ろ過滅菌処理した水。
2. 自然水；下記の場所にて採取した河川水（pH 7.83）をろ過（No. 7 ろ紙）したもの。
採取場所 茨城県波崎町西宝山（利根川下流）
採取日 1997年11月24日

光源：キセノンランプ；Atlas 製 卓上型促進耐光試験機（フィルターにより 290 nm 以下を遮光）

光量：765 W/m²（波長範囲 300～800 nm）

試験方法：滅菌精製水および自然水を用いて UR-50302（ラベル体）を 10 mg/L の濃度になるように調製し、これらの溶液をネジ蓋付石英ガラス製セルに入れ試験試料とした。試験試料は 25℃で人工光照射の下、分解率が 60%以上になるまで経時的に計 4 回採取し残存量を測定した。揮発性化合物はセルの入口部分に付けたポリウレタンフォームで捕集した。また、それぞれの試験水について遮光した暗所対照区を設けた。オキサゾリジン環由来の分解生成物を調査するために、光照射下、最終時点のみの試験区を設けた。
定量は、液体シンチレーション法および薄層クロマトグラフィー-ラジオルミノグラフィー法により行い、同定は、同時に実施した標品とのクロマトグラフィーで行った。
半減期は X 軸に光照射時間、Y 軸に UR-50302 の残存量をプロットし、得られた回帰式より算出した。

試験結果：結果を表 1～3 にまとめた。

滅菌精製水中と自然水中における UR-50302 の半減期は 4.7～5.2 日（自然太陽光換算で 52～58 日）であり、顕著な差は認められなかった。

主要光分解生成物は

であった。それぞれ最大 25.9、9.1、15.4% 生成した。その他、 α が ラベル体試験区で最大 11.4% 生成したが、その大部分（ラベル体試験区との差）は β と推定された。また、最大 13.7% 生成した γ であり、 δ 分解を受けたものと推定された。

また、滅菌精製水中で 5.4% 認められた ϵ は、後述する暗所対照区での結果から、蒸気圧の高い ζ の可能性が高いものと推測された。

暗所対照区では、滅菌精製水中で η がやや多く認められた。これは θ が起きたものと推定された。したがって、先に触れたように揮発性有機物は生成した ι の一部がトラップされたものと考えられた。

滅菌精製水中では前述のように、 κ の生成量が多くなり、したがって λ の生成量が少なくなったものと推定された。さらには、生成した μ

となることにより、放射能の回収が困難となり、滅菌精製水、光照射区では回収率が徐々に低下したものと推定された。

表1 滅菌精製水における (％：対処理量比)

試料明細 代謝物 記号 略称		ラベル体						ラベル体		
		光照射区				暗所対照区		光照射区		
		0日	3日	7日	10日	14日	0日	14日	0日	14日
		94.8 (100.0)	72.2 (76.2)	47.5 (50.1)	30.8 (32.4)	21.3 (22.5)	95.4 (100.0)	89.8 (94.1)	95.5 (100.0)	26.1 (27.3)
		1.3	6.4	11.2	12.2	12.3	1.7	1.1	0.9	10.3
		0.7	2.9	6.0	2.8	3.4	0.6	0.9	0.3	5.7 ^{*2}
		1.0	1.6	2.1	2.0	1.9		4.3	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	15.4
					3.2	3.8				
		0.6	1.6	2.4	2.4	3.1	0.6	0.7	1.6	5.0
		0.1	2.7	5.4	5.7	7.1		0.2		4.5
		0.5	1.6				0.6	0.7	0.7	4.9
			2.1	3.1	5.1	6.6				8.4
		-	-	-	-	-	-	-		13.7
		1.3 ^{*3}	3.9 ^{*3}	8.7 ^{*3}	9.6 ^{*3}	11.6 ^{*3}	1.4 ^{*3}	1.1 ^{*3}	1.1 ^{*3}	6.4
		-	0.9	2.5	3.9	5.4	-	3.5	-	0.1
放射能回収率		100.0	96.2	88.4	77.3	76.0	100.0	101.9	100.0	98.6

() 内の数値は0日の を100とした時の相対値

- : 該当なし

*1 : TLC の Rf 値から含まれると推定

*3 : P-1b を含む

空欄 : 0.1%未満

*2 : P-7 を含む

表2 自然水における (％：対処理量比)

試料明細 代謝物 記号 略称		ラベル体						ラベル体		
		光照射区				暗所対照区		光照射区		
		0日	1日	2日	4日	7日	0日	7日	0日	7日
		95.3 (100.0)	71.2 (74.6)	61.3 (64.4)	50.7 (53.1)	39.9 (41.8)	95.4 (100.0)	93.6 (98.2)	95.7 ^{*2} (100.0)	42.4 (44.3)
		1.2	15.4	14.1	25.9	22.1	1.5	2.2	0.8	14.5
		1.0	0.4	2.7		9.1	0.6		0.4	5.6
			0.7	0.9	0.7	0.5	0.7	1.0	-	-
		-	-	-	-	-	-	-		5.1
			0.4	1.9	1.3	2.3				3.7
		0.6	1.4	4.4	1.9	1.7	0.6	0.8	1.7	2.0
		0.2	2.2	4.9	4.6	6.6	0.1	0.2		6.1
		0.7					0.6	0.8	0.8	2.1
			1.0	1.6	2.1	3.0				11.4
		-	-	-	-	-	-	-		8.6
		1.3 ^{*3}	4.2 ^{*3}	5.8 ^{*3}	7.2 ^{*3}	11.3 ^{*3}	1.0 ^{*3}	1.3 ^{*3}	0.7 ^{*3}	3.5
		-	0.1	0.3	0.6	1.0	-	0.1	-	0.0
放射能回収率		100.0	97.2	97.7	96.3	96.8	100.0	99.7	100.0	101.2

() 内の数値は0日の を100とした時の相対値

- : 該当なし

*1 : TLC の Rf 値から含まれると推定

*3 : P-1b を含む

空欄 : 0.1%未満

*2 : DMO を含む

表3 UR-50302 の推定半減期

供試水	推定半減期	
	光照射区	暗所対照区
滅菌精製水	5.2 日 (58 日)	265 日
自然水	4.7~5.0 日 (52~56 日)	420 日

申請者注) () 内の数値は人工光を自然太陽光換算したもの

まとめ

UR-50302 の水中光分解半減期は、4.7~5.2 日 (自然太陽光換算で 52~58 日) であった。
主要光分解生成物は であつた。

図1 UR-50302 の推定水中光分解経路

7. 魚類濃縮性試験

(資料 No. 環境 4)

試験機関：

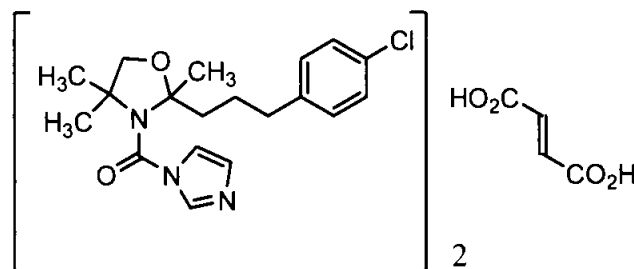
[GLP 対応]

報告書作成年 2008 年

被験物質：

一般名； オキサポコナゾール フマル酸塩

構造式；



化学名； ビス [(RS)-1-(2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル)イミダゾリウム] = フマラート

純度；

供試魚； コイ (*Cyprinus carpio*)

放飼魚数； 処理区各 29 尾、対照区 12 尾

試験開始時の体長； 6.2~8.7 cm

順化； 薬浴した後、水温 25±2℃の流水状態で、25 日間順化した。

試験用水； 試験実施機関（福岡県久留米市）敷地内において揚水した地下水。

試験方法；

方式； 連続流水式

試験期間； 28 日間（暴露期間のみ）

試験濃度；

設定濃度	被験物質濃度	分散剤濃度
		ジメチルスルホキシド
第 1 濃度区	20 μg/L	50 μg/L
第 2 濃度区	2 μg/L	50 μg/L
対照区	—	50 μg/L

試験濃度の選定理由；

試験原液； 第 1 濃度区及び第 2 濃度区に対して、それぞれ被験物質 400 mg/L 及び 40 mg/L のジメチルスルホキシド溶液を調製した。

試験容器； 70 L 容ガラス製水槽

試験温度； 24.6～24.9℃（第1濃度区及び第2濃度区）
 24.5～24.8℃（対照区）
 試験 pH； 7.7（第1濃度区及び第2濃度区）
 7.6～7.8（対照区）
 溶存酸素； 8.0～8.1 mg/L
 照明条件； 白色蛍光灯による人工照明（14時間明／10時間暗）
 給餌； コイ稚魚育成用配合飼料（日本配合飼料株式会社）、供試魚体重の約2%、2回／日
 （休日は1回／日とした）
 魚の観察； 2回／日（休日は1回／日とした）
 試料の採取； 各試験区および対照区の水槽から、下記に従って試料を採取して分析に供試した。

試料	採取量または点数	採取時期（暴露期間）
試験水	各濃度区 5 mL	開始前、0、4、8、15、22、28日
供試魚	対照区 4尾、2群（2尾1群）	開始前、終了後
	各試験区 4尾、2群（2尾1群）	0、4、8、15、22、28日

分析方法； 試験水及び供試魚中の被験物質分析は高速液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS）により行った。

定量条件；

高速液体クロマトグラフ Agilent 1100 (Agilent 製)
 質量分析計 API 4000 (Applied Biosystems/MDS Sciex 製)

液体クロマトグラフ条件；

カラム L-column ODS (15 cm×2.1 mm I.D.、化学物質評価研究機構製)
 カラム温度 40℃
 移動相 A (20%) : 5 mmol/L 酢酸アンモニウム水溶液
 B (80%) : 5 mmol/L 酢酸アンモニウムのメタノール溶液
 流量 0.2 mL/min.
 注入量 20 μL

質量分析計条件

イオン化法 エレクトロスプレーイオン化法 (ESI)
 検出イオン 正イオン
 検出法 選択イオンモニタリング (SIM)
 測定イオン (M/Z) 362.2
 ターボガス温度 300℃
 リフスプレート電圧 21.0 V

脂質含量； 供試魚体微細化試料を用いて、クロロホルム／メタノール抽出操作から測定した。

試験結果；

1) 試験水中の被験物質濃度

試験水中の被験物質濃度は表1に示されるように、設定値の91%以上が保持された。また、被験物質濃度の変動は測定値の平均に対して±20%以内に保たれた。なお、暴露開始前の試験水中の被験物質濃度は第1濃度区で20.7 μg/L、第2濃度区で2.03 μg/Lであった。

表 1 試験水中の被験物質濃度 (単位 $\mu\text{g/L}$)

濃度区	0 日後	4 日後	8 日後	15 日後	22 日後	28 日後	平均 (標準偏差)
1	18.1	20.5	20.1	19.6	19.6	19.5	19.6 (0.84)
2	1.81	1.97	2.04	1.97	1.97	2.01	1.96 (0.078)

2) 濃縮倍率

濃縮倍率を表 2 に示した。暴露期間中の濃縮倍率は第 1 濃度区において 11~20 倍、第 2 濃度区において 17~21 倍であった。

表 2 濃縮倍率 () 内は平均値

濃度区	4 日後	8 日後	15 日後	22 日後	28 日後
1	19	16	20	16	17
	20	14	16	11	16
	(20)	(15)	(18)	(14)	(16)
2	21	21	20	17	18
	20	21	19	18	17
	(20)	(21)	(20)	(17)	(18)

3) 定常状態における濃縮倍率

定常状態に達したかどうかを確認するために、濃縮倍率の変動を表 3 に示した。

表 3 濃縮倍率の変動 (得られた結果を 5 ケタまで表示した値)

濃度区		15 日後	22 日後	28 日後	3 回の平均
1	平均濃縮倍率	18.071	13.577	16.494	16.048
	3回の平均からの乖離率 (%)	12.610	15.392	2.7814	
2	平均濃縮倍率	19.879	17.319	17.845	18.348
	3回の平均からの乖離率 (%)	8.3463	5.6075	2.7388	

上記の結果から、15、22 及び 28 日後における濃縮倍率 (平均) はその 3 回の分析における濃縮倍率の平均値に対して変動が 20% 以内であったため、定常状態に達していると判断した。それらの結果を用いて、定常状態における濃縮倍率を算出した。

① 定常状態における試験水中の被験物質濃度

定常状態における試験水中の平均被験物質濃度は表 4 に示されるように、第 1 濃度区において設定値の 98%、第 2 濃度区において 100% であった。

表 4 定常状態における試験水中の被験物質濃度 (単位 $\mu\text{g/L}$)

濃度区	15 日後	22 日後	28 日後	平均
1	19.6	19.6	19.5	19.6
2	1.97	1.97	2.01	1.99

② 定常状態における濃縮倍率

定常状態における濃縮倍率は以下のとおりであった。

第 1 濃度区	16 倍
第 2 濃度区	18 倍

4) 供試魚の脂質含量

供試魚中の脂質含量は表 5 のとおりであった。なお、実験開始前及び実験完了後については平均値 (n=3) で示した。

表 5 脂質含量 (単位 %)

濃度区	実験 開始前	4 日後	8 日後	15 日後	22 日後	28 日後	実験 完了後
1		4.74	3.03	4.61	5.53	4.70	
		4.65	3.71	3.87	3.76	3.48	
2		4.60	3.21	3.45	3.99	4.26	
		3.63	3.01	4.10	3.91	3.96	
対照区	2.95						3.20

5) 供試魚の外観観察等

異常は認められなかった。

(代謝分解のまとめ)

UR-50302 の哺乳動物 (ラット)、植物 (りんご、みかん、きゅうり) と土壌における代謝・分解と残留、後作物 (きゅうり) による吸収、および土壌中での移動と水中での分解についての要約は下記の通りであり、代謝経路 (図 1) および結果の概要 (表 1-1、2) を付記した。

動物代謝

ラットに単回経口投与された UR-50302 の ^{14}C 血液中濃度は、低薬量で投与後 2~8 時間、高薬量で投与後 12 時間に最高に達した。その後は二相性の減衰を示し、減衰相 (第二相) の消失半減期は 62~91 時間であった。

排泄は標識体、薬量および雌雄にかかわらず定量的であり、投与後 168 時間で尿中に 41.8~51.2%、糞中に 44.7~54.3%、呼気中に 0.1~1.1% 排泄された。

UR-50302 の 48 時間までの消化管吸収率は胆汁排泄試験の両試験から、標識体、薬量および雌雄にかかわらず、少なくとも 50~80% と推定された。

臓器、組織への蓄積性は低く、顕著な残留性は認められなかった。

は糞中に認められた他、高薬量の組織中においても認められた。

排泄物中の代謝物の多くは であり、 が尿中に、 が胆汁中に、多く認められた。

主要代謝物は、

であった。

ラットに反復経口投与された UR-50302 の ^{14}C 血液中濃度は、最終投与後 1~4 時間に最高に達した。その後は二相性の減衰を示し、減衰相の消失半減期は 174~200 時間であった。

排泄は標識体、雌雄にかかわらず定量的であり、最終投与後 168 時間で尿中に 36.3~48.0%、糞中に 44.9~57.6% 排泄され、排泄率も単回投与と同様であった。

投与後の体内 ^{14}C の減衰は単回投与に比べ緩やかであったが、臓器、組織への顕著な残留性は認められなかった。

植物代謝

りんご、みかんおよびきゅうり、それぞれの果実および葉表裏に UR-50302 の水和剤を塗布し、代謝を調べた。いずれの作物においても、果実および葉面処理で UR-50302 は速やかに代謝され、半減期は 1~3 週間であった。

りんごおよびみかん果実に存在する放射能は、幼果期に 0.24~0.29 ppm eq (UR-50302 への当量換算値) であったものが、収穫期には 0.002~0.04 ppm eq にまで減少した。

果実のオートラジオグラムは、放射能のほとんどが表面または果皮に存在しており、内部には移行しないことを示した。例外としてみかんでは代謝物の一部が果肉に移行した。また、処理葉から未処理葉および枝への移行は認めなかった。

果実部における主要代謝物は、

であった。これらは最大で、り

んごで 13.3% TRR (0.011 ppm eq)、15.0% TRR (0.009 ppm eq)、19.0% TRR (0.008 ppm eq)、14.8% TRR (0.006 ppm eq)、12.0% TRR (0.005 ppm eq)、みかんで 20.2% TRR (0.021 ppm eq)、10.7% TRR (0.016 ppm eq)、10.2% TRR (0.015 ppm eq)、6.5% TRR、5.8% TRR、きゅうりで 5.3% TRR、1.8% TRR、20.1% TRR (0.014 ppm eq)、3.4% TRR、4.8% TRR を認めた。

葉における主要代謝物は、

であった。これらはさらに

へと代謝された。

果実と葉部の代謝物は、生成量に少しの違いはあるものの共通であった。また、作物間においても

同様であった。

後作物吸収

UR-50302 を処理した土壌からきゅうりへの放射能の吸収移行率は、定植後 8 週で果実、茎葉、根部中にそれぞれ処理量の 0.079~0.15、0.49~0.67、1.88~2.06%とわずかであった。このときの果実中濃度は 0.0032~0.0054 ppm eq であり、極めて低かった。また代謝物は、果実、葉面処理試験で認められたものと共通であった。

土壌分解

UR-50302 の畑土壌における分解半減期は 64~75 日であり、施用後 364 日には施用量の 46.2~52.6%が された。この時の抽出残渣は 18.3~25.7%であった。主分解生成物は であり、途中最高値で施用量の 3.4%生成集積した。その他の分解物は、 が初期に 3%程度生成したのを除くと、 が最高で 3.2%集積した程度であった。

抽出残渣のほとんどはフミン画分にあり、土壌腐植と強固に結合していた。

滅菌土壌において生成する により生じるもので、UR-50302 の分解は土壌微生物の作用に因るところが大きいと考えられた。

環境中における挙動

UR-50302 の土壌吸着定数 K_F^{ads} は 27.7~339.6、また有機炭素吸着係数 $K_F^{ads_{oc}}$ は 1250~33300 であった。また、土壌吸着性と土壌有機物含量の相関性は高くなく、UR-50302 の土壌への吸着にはそれ以外の要因の影響が大きいことが示唆された。

これらのことから、UR-50302 の土壌移動性は土壌有機物含量のみには依存しないものの、 $K_F^{ads_{oc}}$ が 1250 以上であったことからかなり強いものと考えられ、地下水を汚染する可能性は低いものと考えられた。

UR-50302 の水中での光分解半減期は滅菌精製水、自然水問わず約 1 週間であった。主要分解生成物は、 であった。

UR-50302 は pH 7~9 領域においてはほとんど加水分解されなかったが、pH 4 以下の酸性領域では速やかに分解された。主要分解生成物は、 であった。

以上総括すると、UR-50302 は、動物においては速やかに代謝、排泄された。植物においては速やかに代謝され、収穫期の果実（可食部）においては 0.002~0.04 ppm eq (^{14}C 総量の親化合物への当量換算値) が存在するのみであった。土壌においては、移動することなく、土壌微生物により最終的には にまで分解された。また水中では光分解および加水分解により速やかに分解され、環境中（土壌および水系）に残留する可能性は低いものと考えられた。

UR-50302 の代謝経路は、動物、植物、土壌で共通であった。代謝速度および代謝経路の選択比率はやや異なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は OAT アグリオ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は OAT アグリオ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は OAT アグリオ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は OAT アグリオ株式会社にある。