

(2) ウニコナゾールPのラットにおける代謝 (II)

(資料 I - 2)

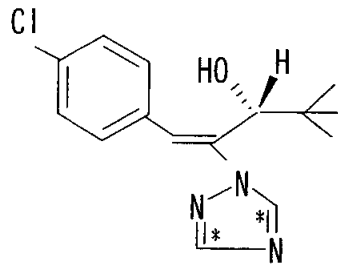
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年

標識化合物：[トリアゾール-3, 5-<sup>14</sup>C]ウニコナゾール (E) - (R) 体

化学名；(E)-(R)-1-(p-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)  
pent-1-en-3-ol

構造式；



\* ; <sup>14</sup>C 標識位置\*

比放射能；

放射化学的純度： %以上

他に非標識体（純度 %）を用いた。

試験期間：動物への投与は1987年5月26日に行い、代謝物の分析は1989年4月7日に終了した。

試験動物：SD系ラット（標識体投与時7週齢）

一般代謝試験；1群雌雄各5匹（体重：雄242~250g、雌164~176g）

組織内分布試験；1群雌雄各3匹（体重：雄226~252g、雌154~179g）

試験方法：

一般代謝試験；コーンオイルに溶解したトリアゾール基を<sup>14</sup>C標識したウニコナゾール (E) - (R) 体（以下標識体）を1mg/5ml/kgの割合で1回経口投与し、投与後1、2、3、5および7日目に糞および尿を採取し、放射能を分析し排泄量を調べた。動物は標識体投与後7日目に屠殺し、全身の臓器・組織中<sup>14</sup>C残留量を調べた。また、投与した放射物の95%以上が2または3日目までに回収されたので、代謝物の分析は、投与後0~2日(雄)または投与後0~3日(雌)の糞および尿を用いて行った。尚、呼気については、ウニコナゾール (E) - (S) 体のラットにおける代謝試験（資料 I - 1）で、呼気中<sup>14</sup>Cは投与した<sup>14</sup>C濃度の0.1%未満であり、また、投与量のほぼ100%が糞および尿中から回収された

\* 申請者註：

ことから、採取しなかった。

組織内分布試験；非標識体で希釈して比放射能を0.267GBq (7.22mCi)/mmolに調整した標識体を1 mg/5 ml/kg (溶媒；コーンオイル)の割合で雌雄各18匹のラットに1回経口投与した。処理ラットは投与後1、2、4、8、24および72時間目に雌雄各3匹ずつ屠殺し、各種組織中<sup>14</sup>C濃度を測定した。更に血液、腎臓および肝臓については代謝物濃度の測定も行った。

以上の試験における投与量はウニコナゾール(E)-(S)体のラットにおける代謝試験(資料I-1)の低用量と同量とした。

試験結果：

#### 一般代謝試験

<sup>14</sup>C濃度；結果を表1に示す。

1 mg/kgを1回経口投与後24時間以内に投与した<sup>14</sup>C量の73% (雄)あるいは57% (雌)が排泄され、7日以内の<sup>14</sup>C排泄量は雌雄共投与した<sup>14</sup>C量の99~100%であった。雄では糞および尿中にそれぞれ投与した<sup>14</sup>C量の77および23%が、一方、雌ではそれぞれ54および46%が排泄され、雄は雌より多くの<sup>14</sup>Cを糞中に排泄した。

組織中残留；結果を表2に示す。

1 mg/kgを1回経口投与後7日目の組織残留量は雌雄とも非常に低い値を示した。種々の組織中最も高い<sup>14</sup>C濃度を示したものは体毛付き皮膚で、3~5 ngウニコナゾール(E)-(R)体相当量/g組織であった。組織残留量には顕著な性差は認められなかった。

排泄物中の代謝物；結果を表3に示す。

雄ラットにおいて、1 mg/kg 1回投与群の主要代謝物は \_\_\_\_\_ であり、糞および尿中にそれぞれ投与した<sup>14</sup>C量の44.7%および13.9%が見出された。

その他、

一方、雌ラットで検出された代謝物は雄ラットのそれとほぼ同等であり、主要代謝物は \_\_\_\_\_ であった。その排泄量は糞および尿中それぞれ \_\_\_\_\_ であり、雄ラットと比べ糞中排泄量は少なく尿中排泄量は多かった。その性差は前項の<sup>14</sup>C排泄において、雌ラットの方が雄ラットよりも多量の<sup>14</sup>Cを尿中に排泄していることを説明するものであり、ウニコナゾール(E)-(S)体においても類似の結果(資料I-1)が得られているが、そのメカニズムは不明である。なお、尿中の

より多かった。

### 組織内分布試験

組織中<sup>14</sup>C濃度；結果を表4に示す。

1 mg/kgを1回経口投与したラットの組織中<sup>14</sup>C濃度は雄ラットでは投与後1～8時間目に、雌では主に4時間目に最高値に到達した。肝臓、脂肪、腎臓および副腎で比較的高い値を示し、それぞれ1.98(雄)～1.77(雌)、0.98～2.70、0.82～0.67および0.74～1.76 μgウニコナゾール(E)-(R)体相当量/g組織であった。その後<sup>14</sup>C濃度は速やかに低下し、投与72時間目の組織中<sup>14</sup>C濃度は甲状腺(0.1 μgウニコナゾール(E)-(R)体相当量/g組織)を除いていずれも0.06 μgウニコナゾール(E)-(R)体相当量/g組織未満であった。

薬物動態パラメーター；結果を表5に示す。

1 mg/kgの割合で1回投与したラットの血漿中<sup>14</sup>C濃度は投与後4～8時間で最高値に達し、5～10時間の半減期で減少した。

血液、腎臓および肝臓中の代謝物；結果を表6に示す。

が血液、腎臓および肝臓すべてに検出された。雄ラットのこれらの組織において、ウニコナゾール(E)-(R)体は投与後1～2時間で最高濃度に達したが、雌ラットにおいては、投与後4時間目に最高濃度に達した。雄ラットのこれらの組織内のウニコナゾール(E)-(R)体の濃度は投与後1～2時間目の肝臓を除いて雌ラットの濃度より幾分低い値を示した。雌雄ラット共主要代謝物は

は雄ラットでは3種の組織いずれにも検出されたが、雌ラットでは血液中に検出されたのみであった。

以上の結果から、排泄物中に同定された代謝物の量を、ウニコナゾール(E)-(S)体と比較した結果を以下のように示す。

代謝反応	投与 <sup>14</sup> C量に対する%			
	ウニコナゾール(E)-(R)体		ウニコナゾール(E)-(S)体	
	1 mg/kg		1 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌

上の表に示すように、両異性体の主要な代謝反応はであった。

、代謝変換部位に関しては顕著な差はなく、両異性体のラット代謝経路はほぼ同様であると考えられた。

ウニコナゾール(E)-(R)のラットにおける予想代謝経路は図1に示す。

表1 Tr-<sup>14</sup>C標識ウニコナゾール(E)-(R)体を経口投与(1mg/kg)したラットにおける尿および糞中への累積<sup>14</sup>C排泄量

性別	排泄物	<sup>14</sup> C 排泄量 <sup>a)</sup>				
		投与後日数(日)				
		1	2	3	5	7
雄	尿	18.5	21.8	22.4	22.5	22.6
	糞	54.8	74.7	76.9	77.3	77.4
	合計	73.3	96.5	99.3	99.9	100.1
雌	尿	25.3	39.7	44.2	45.3	45.6
	糞	31.4	47.6	52.6	53.7	53.9
	合計	56.8	87.3	96.8	99.0	99.4

a) : 投与した<sup>14</sup>C量に対する%。5匹の平均値を示す。

表2 Tr-<sup>14</sup>C標識ウニコナゾール(E)-(R)体を経口投与(1 mg/kg)したラットの組織内<sup>14</sup>C残留量(投与7日後)

組織又は内容物	<sup>14</sup> C濃度 <sup>a)</sup>	
	雄	雌
組織：		
血液	1 <sup>b)</sup>	1 <sup>c)</sup>
脳	<1	1 <sup>d)</sup>
心臓	<1	1 <sup>c)</sup>
肺	<1	1 <sup>c)</sup>
肝臓	2	3
腎臓	1 <sup>c)</sup>	1
副腎	<4	<4
脾臓	<1	1 <sup>b)</sup>
膵臓	<1	1 <sup>c)</sup>
胃	1 <sup>b)</sup>	3 <sup>d)</sup>
小腸	2 <sup>b)</sup>	<1
盲腸	2 <sup>e)</sup>	1 <sup>d)</sup>
大腸	2 <sup>b)</sup>	1 <sup>d)</sup>
精巣	<1	-
卵巣	-	<2
子宮	-	<1
筋肉	<1	<1
骨	<1	<1
脂肪	<1	2 <sup>b)</sup>
皮膚・体毛	3	5
屍体	1	1
内容物：		
胃	<1	4 <sup>e)</sup>
小腸	2	2
盲腸	1	5
大腸	1	4

a) : 5匹の平均値を示す (ngウニコナゾール(E)-(R)体相当量/g組織)

b) : 1匹の値を示す。他の4匹の値は検出限界以下であった。

c) : 2匹の値を示す。他の3匹の値は検出限界以下であった。

d) : 3匹の値を示す。他の2匹の値は検出限界以下であった。

e) : 4匹の値を示す。他の1匹の値は検出限界以下であった。

- : 対象臓器なし。

表3 Tr-<sup>14</sup>C標識ウニコナゾール(E)-(R)体を経口投与(1 mg/kg)したラットの尿および糞中の代謝物<sup>a)</sup>

代謝物	<sup>14</sup> C量 <sup>b)</sup>	
	雄	雌
	糞 尿	糞 尿

- a) : 投与後2日間(雄)又は3日間(雌)の尿および糞について分析した。  
糞はホモジナイズし、メタノール/水(4/1)で1回、更にメタノールで2回抽出し、これらの抽出液を濃縮し、TLC分析に供した。  
尿は貯留したものを直接TLC分析に供した。
- b) : 投与した<sup>14</sup>C量に対する%。5匹の平均値を示す。  
— : 抽出を行わず、対応するものなし。

ND : 検出されなかった。

表4 Tr-<sup>14</sup>C 標識ウニコナゾール(E)-(R)体を経口投与(1 mg/kg)したラットの組織中<sup>14</sup>C濃度推移

組織	<sup>14</sup> C 濃度 <sup>a)</sup> (ngウニコナゾール(E)-(R)体相当量/g組織)											
	雄						雌					
	投与後時間 (時間)		投与後時間 (時間)		投与後時間 (時間)		投与後時間 (時間)		投与後時間 (時間)		投与後時間 (時間)	
	1	2	4	8	24	72	1	2	4	8	24	72
血液	240	240	250	510	50	39 <sup>b)</sup>	180	230	300	260	90	72
血漿	380	380	410	790	80	90 <sup>c)</sup>	270	350	460	380	120	10 <sup>c)</sup>
脳	230	210	130	60	20	10 <sup>c)</sup>	300	370	490	330	70	<10
心臓	280	370	210	220	30	20 <sup>c)</sup>	320	450	580	340	80	<10
肺臓	450	520	310	250	40	20 <sup>c)</sup>	460	670	670	520	260	10 <sup>b)</sup>
肝臓	1980	1850	1620	920	120	40	1300	1360	1770	1230	430	10
腎臓	590	510	420	820	80	20	410	480	670	540	180	10 <sup>b)</sup>
副腎	740	610	460	240	40	<20	960	1080	1760	1080	200	<20
脾臓	210	190	120	100	30	10 <sup>b)</sup>	220	300	370	230	60	<10
膵臓	340	350	230	150	30	10 <sup>b)</sup>	440	610	760	490	100	<10
甲状腺 <sup>d)</sup>	280	480	180	170	<20	100	780	380	500	260	90	<30
精巣	140	110	100	100	20	10 <sup>c)</sup>	-	-	-	-	-	-
卵巣	-	-	-	-	-	-	380	480	640	470	100	<10
子宮	-	-	-	-	-	-	200	310	360	270	60	<10
筋肉	140	120	90	80	20	10 <sup>c)</sup>	150	190	270	190	50	<10
骨	90	110	70	90	20	10 <sup>c)</sup>	140	130	170	130	40	<10
脂肪	760	960	980	290	10	10 <sup>c)</sup>	1140	1840	2700	2220	400	<10
皮膚	260	260	220	220	30	20 <sup>c)</sup>	330	410	520	350	110	<10
体毛	100	70	30	50	50	40	30	40	170	80	50	60

a) : 3匹の平均値を示す。

b) : 2匹の平均値を示す。他の1匹の値は検出限界以下であった。

c) : 1匹の値を示す。他の2匹の値は検出限界以下であった。

d) : 3匹分をまとめて測定した値を示す。

- : 対象臓器なし。

表5 薬物動態パラメーター\*

性	$C_{max}$ (ppm)	$T_{max}$ (hrs)	$T_{1/2}$ (hrs)	$AUC_{0-24}$ (ppm·hr)
雄	790	8	5	10720
雌	460	4	10	6935

$C_{max}$  : 最高血漿中 $^{14}C$ 濃度

$T_{max}$  : 最高血漿中 $^{14}C$ 濃度到達時間

$T_{1/2}$  : 消失半減期

$AUC_{0-24}$  : 投与後0-24時間の血漿中 $^{14}C$ 濃度時間曲線下面積

\* 申請者註：血漿中 $^{14}C$ 濃度推移から算出した。



表6 Tr-<sup>14</sup>C 標識ウニコナゾール(E)-(R)体を経口投与(1 mg/kg)したラットの血液、腎臓および肝臓中の代謝物濃度

組織	雄		雌						
	<sup>14</sup> C 濃度 <sup>a)</sup> (ngウニコナゾール(E)-(R)体相当量/g組織)		濃度						
	投与後時間 (時間)	投与後時間 (時間)	投与後時間 (時間)	投与後時間 (時間)					
血液	1	2	4	8	24	72	8	24	72
		4	8	24	72				
腎臓									
肝臓									

a) : 各組織をメタノールで抽出し、抽出液を濃縮後、TLC分析に供した。  
 ND : 検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 ウニコナゾール(E)-(R)体のラットにおける予想代謝経路

(3) ウニコナゾールPのラットにおける代謝 (III)

(資料 I - 3)

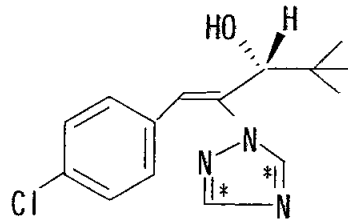
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年

標識化合物：[トリアゾール-3、5-<sup>14</sup>C]ウニコナゾール(Z)-(S)体

化学名：(Z)-(S)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)  
pent-1-en-3-ol

構造式：



\* ; <sup>14</sup>C 標識位置\*

比放射能：

放射化学的純度：

試験期間：動物への投与は1988年9月8日に行い、代謝物の分析は1989年5月7日に終了した。

試験動物：SD系ラット（標識体投与時7週齢、体重：雄228~254g、雌160~183g）、雌雄各5匹

試験方法：コーンオイルに溶解したトリアゾール<sup>14</sup>C標識ウニコナゾール(Z)-(S)体(以下標識体)の1 mg/5 ml/kgの割合で1回経口投与し、投与後1、2、3、5および7日目に糞および尿を採取し、<sup>14</sup>C排泄量を調べた。動物は標識体投与後7日目に屠殺し、全身の臓器・組織中の<sup>14</sup>C残留量を調べた。また、投与した<sup>14</sup>Cの95%以上が2または3日目までに回収されたので、代謝物の分析は、投与後0~3日目(雄)または投与後0~2日目(雌)の糞および尿を用いて行った。尚、呼気については、ウニコナゾール(E)-(S)体のラットにおける代謝試験(資料 I - 1)で、呼気中の<sup>14</sup>Cは投与した<sup>14</sup>Cの0.1%未満であり、また、投与量のほぼ100%が糞および尿中から回収されたことから採取しなかった。本試験における投与量はウニコナゾール(E)-(S)体の代謝試験(資料 I - 1)の低用量と同量とした。

試験結果：

<sup>14</sup>C排泄；結果を表1に示す。

1 mg/kgを1回経口投与した後、雌ラットでは24時間以内に投与した<sup>14</sup>C量の78%が排泄

\* 申請者註：

されたが、雄ラットでは51%であった。雄ラットにおける<sup>14</sup>C排泄は雌に比べて遅かったが、投与後3日間に投与した<sup>14</sup>C量の94%が排泄された。7日間の<sup>14</sup>C排泄率は雌雄ともほぼ100%であり、雄ラットでは糞および尿中にそれぞれ投与した<sup>14</sup>C量の79%および21%、一方雌ラットではそれぞれ35%および66%が排泄された。雌ラットの尿中<sup>14</sup>C排泄率は雄ラットの約3倍であった。

組織中濃度；結果を表2に示す。

1 mg/kgを1回経口投与したラットの投与後7日目の組織残留<sup>14</sup>C量は雌雄とも非常に低かった。種々の組織のうちで雄ラットの腸組織と肝臓では、雌ラットよりも高濃度の残留量を示したが、いずれも10ngウニコナゾール(Z)-(S)体相当量/g組織未満であった。

排泄物中の代謝物；結果を表3に示す。

雄ラットにおいて、1 mg/kg 1回投与群の主要代謝物は  であり糞および尿中にそれぞれ投与した<sup>14</sup>C量の  が見出された。

一方、雌ラットで検出された代謝物は雄ラットのそれとほぼ類似したものであり、

このような代謝物の排泄経路の差は雌ラットにおいて雄ラットより多量の<sup>14</sup>Cを尿中に排泄した一要因と考えられた。

本試験において糞・尿中への排泄パターンに性差が認められたので、同系統の雌雄ラットを1群2～3匹用い、胆汁排泄実験を行った。本実験では胆汁導出ラットに標識体1 mg/kgを1回経口投与し、48時間胆汁、尿および糞を採取し、放射能を分析するとともに24時間以内の排泄物中の代謝物を調べた。

その結果、経口投与した<sup>14</sup>C量のほとんど(雄で85%、雌で79%)が胆汁中に排泄され、尿中への<sup>14</sup>C排泄は投与量の11～18%であった。胆汁中の主要代謝物は雌雄ラットとも

以上の結果から、

以上のように、ウニコナゾール (Z) - (S) 体を 1 mg/kg の割合で雌雄ラットに 1 回経口投与したときの糞および尿中への放射能の排泄は速やか、かつ完全であり、<sup>14</sup>C 組織残留量は非常に低かった。糞および尿中への排泄パターンに若干の性差が認められたが、排泄物中の同定された代謝物の量を、4 種の代謝反応に分類すると次のようになり、いずれの代謝反応にも有意な差は認められなかった。

代謝反応	投与した <sup>14</sup> C量に対する%	
	雄	雌

これらのことから、ウニコナゾール (Z) - (S) 体のラットにおける主要代謝反応は、

ウニコナゾール (E) - (S) 体を投与したラットにおけるそれと類似するものであった。  
ウニコナゾール (Z) - (S) 体のラットにおける予想代謝経路を図 1 に示す。

表1 Tr-<sup>14</sup>C標識ウニコナゾール(Z)-(S)体を経口投与(1mg/kg)したラットにおける尿および糞中への累積<sup>14</sup>C排泄量

性別	排泄物	<sup>14</sup> C 排泄量 <sup>a)</sup>				
		投与後日数(日)				
		1	2	3	5	7
雄	尿	11.4	17.6	20.2	21.1	21.3
	糞	39.9	64.9	74.0	78.1	78.8
	合計	51.3	82.5	94.2	99.2	100.1
雌	尿	52.9	64.2	65.3	65.5	65.6
	糞	25.1	33.4	34.6	34.9	34.9
	合計	78.0	97.6	99.9	100.3	100.6

a) : 投与した<sup>14</sup>C量に対する%。5匹の平均値を示す。

表2 Tr-<sup>14</sup>C 標識ウニコナゾール (Z) - (R) 体を経口投与 (1 mg/kg) したラットの組織内 <sup>14</sup>C 残留量 (投与7日後)

組織又は内容物	<sup>14</sup> C 濃度 a)	
	雄	雌
組織：		
血液	< 1	< 1
脳	< 1	< 1
心臓	< 1	< 1
肺	< 1	< 1
肝臓	2 e)	< 1
腎臓	1 c)	< 1
副腎	< 3	< 2
脾臓	< 1	< 1
膵臓	< 1	< 1
胃	1 b)	< 1
小腸	3	< 1
盲腸	8	1 b)
大腸	6 d)	< 1
精巣	< 1	—
卵巣	—	< 1
子宮	—	< 1
筋肉	< 1	< 1
骨	< 1	< 1
脂肪	< 1	< 2
皮膚・体毛	1 c)	1 c)
屍体	< 1	< 1
内容物：		
胃	< 1	< 1
小腸	2 1	1 b)
盲腸	1 3	1 b)
大腸	1 3	1 b)

a) : 5匹の平均値を示す (ngウニコナゾール (Z) - (S) 体相当量/g組織)

b) : 1匹の値を示す。他の4匹の値は検出限界以下であった。

c) : 2匹の値を示す。他の3匹の値は検出限界以下であった。

d) : 3匹の値を示す。他の2匹の値は検出限界以下であった。

e) : 4匹の値を示す。他の1匹の値は検出限界以下であった。

— : 対象臓器なし。

表3 Tr-<sup>14</sup>C標識ウニコナゾール(Z)-(R)体を経口投与(1 mg/kg)したラットの尿および糞中の代謝物<sup>a)</sup>

代謝物	<sup>14</sup> C量 <sup>b)</sup>	
	雄	雌
	糞 尿	糞 尿

- a) : 投与後3日間(雄)又は2日間(雌)の尿および糞について分析した。  
 糞は蒸留水(1/1)を加えてホモジナイズした後、メタノールで1回、更にメタノールで2回抽出した。これらの抽出液を濃縮し、TLC分析に供した。  
 尿は貯留したものを直接TLC分析に供した。
- b) : 投与した<sup>14</sup>C量に対する%。5匹の平均値を示す。  
 - : 抽出を行わず、対応するものなし。  
 glu. : 硫酸酸抱合体  
 ND : 検出されなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 ウニコナゾール (Z)-(S) 体のラットにおける予想代謝経路

(4) ウニコナゾールPのラットにおける代謝 (IV)

(資料 I - 4)

試験機関：住友化学工業株式会社

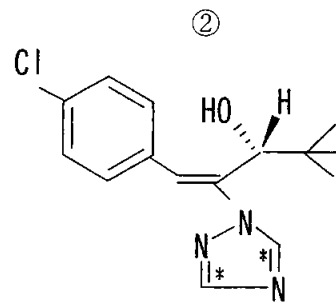
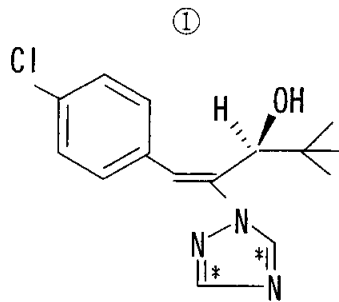
報告書作成年：1989年

標識化合物：① [トリアゾール-3, 5-<sup>14</sup>C] ウニコナゾール (E) - (S) 体

② [トリアゾール-3, 5-<sup>14</sup>C] ウニコナゾール (E) - (R) 体

化学名；① (E) - (S) - 1 - (4-chlorophenyl) - 4, 4-dimethyl-2 - (1, 2, 4-triazol-1-yl) pent-1-en-3-ol

② (E) - (R) - 1 - (p-chlorophenyl) - 4, 4-dimethyl-2 - (1, 2, 4-triazol-1-yl) pent-1-en-3-ol



\* ; <sup>14</sup>C 標識位置\*

比放射能；

放射化学的純度；

試験期間：動物への投与は1987年9月1日に行い、代謝物の分析は1988年12月2日に終了した。

試験動物：SD系ラット（標識体投与時7週齢、体重：雄241~287g、雌165~208g）、  
1群雌雄各2~3匹

試験方法：コーンオイルに溶解したトリアゾール<sup>14</sup>C標識ウニコナゾール (E) - (S) 体 (以下Tr-<sup>14</sup>C標識 (E) - (S) 体) または (E) - (R) 体 (以下Tr-<sup>14</sup>C標識 (E) - (R) 体) を 1 mg / 5 ml / kg の割合で胆汁導出ラットに1回経口投与し、投与後6、24および48時間に胆汁、尿および糞（投与後6時間を除く）を採取し、<sup>14</sup>C排泄量および代謝物を調べた。

\* 申請者註：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

尚、投与量は $\text{Tr-}^{14}\text{C}$ 標識(E)-(S)体あるいは(E)-(R)体の代謝試験(資料I-1、I-2)における低用量と同じ1 mg/kgとした。

結 果：

$\text{Tr-}^{14}\text{C}$ 標識(E)-(R)体；

胆汁導出雌雄ラットに1 mg/kgの割合で1回経口投与すると、48時間内に投与した $^{14}\text{C}$ 量の80% (雄)あるいは69% (雌)が胆汁中に排泄され、尿中には11% (雄)あるいは15% (雌)が検出された。また、糞中には8~9%排泄され、48時間後の腸内容物中の $^{14}\text{C}$ 残留量は0.3%以下であった(表1)。胆汁中の主要代謝物は

(表2)。

十二指腸内に胆汁を注入したラットは経口投与ラットとほぼ同じ割合で、主に胆汁中に $^{14}\text{C}$ を排泄(投与した $^{14}\text{C}$ 量の76~61%)した(表1)。投与後24時間に採取した胆汁中の

(表3)。

$\text{Tr-}^{14}\text{C}$ 標識(E)-(S)体；

胆汁導出雌雄ラットに1 mg/kgの割合で1回経口投与すると、48時間内に投与した $^{14}\text{C}$ 量の66% (雄)あるいは61% (雌)が胆汁中に排泄され、尿中には23~26%、糞中には7~9%排泄された。48時間後の腸内容物にも同0.1%の $^{14}\text{C}$ 量を検出した(表1)。胆汁中の主要代謝物は

(表2)。

十二指腸内に胆汁を注入したラットにおいて、注入した胆汁中の代謝物の大部分がかなり速い速度で腸肝循環した。胆汁中に排泄された $^{14}\text{C}$ 量(注入した $^{14}\text{C}$ 量の61~55%)は $\text{Tr-}^{14}\text{C}$ 標識(E)-(R)体における場合(76~61%)よりも雌雄共わずかに少なかった(表1)。胆汁中に排泄された

(表3)。

以上のように、胆汁導出ラットにTr-<sup>14</sup>C標識(E)-(R)体あるいは(E)-(S)体を1 mg/kgの割合で経口投与すると、いずれの標識体においても投与後48時間以内に胆汁、尿および糞中に投与した<sup>14</sup>C量の94%以上が、また、胆汁については24時間以内に60%が回収された。胆汁中の<sup>14</sup>C排泄量は両異性体共雄の方が雌より、また、(E)-(R)体の方が(E)-(S)体より多かった。

胆汁および尿中への<sup>14</sup>C排泄率の合計から、(E)-(R)体および(E)-(S)体の吸収率は、それぞれ、投与量の91.0% (雄) ~84.6% (雌) および88.2% (雄) ~86.9% (雌) と計算された<sup>\*</sup>。(E)-(R)体および(E)-(S)体の吸収率は84.6%以上と算出された。

---

<sup>\*</sup> 申請者註：表1の胆汁および尿中への<sup>14</sup>C排泄率の合計から算出した。

表1 Tr-<sup>14</sup>C 標識ウニコナゾール (E)-(R) 体あるいは (E)-(S) 体を経口投与 (1 mg/kg) またはそれぞれから採取した胆汁を十二指腸内へ投与 (0.4ml/動物) した胆管挿管ラットにおける胆汁、尿および糞中の<sup>14</sup>C 累積排泄量

性別	処置	区分	<sup>14</sup> C 排泄量 <sup>a)</sup> (投与した <sup>14</sup> C 量に対する%)					
			ウニコナゾール (E)-(R) 体			ウニコナゾール (E)-(S) 体		
			採取時間 (時間)			採取時間 (時間)		
			0-6	0-24	0-48	0-6	0-24	0-48
雄	経口投与	胆汁	43.3	79.7	80.3	35.6	64.8	65.5
		尿	—	9.6	10.7	—	20.5	22.7
		糞	—	7.4	7.9	—	3.1	6.8
		腸内容物 <sup>c)</sup>	—	—	0.0	—	—	0.1
		合計	/	96.6	99.0	/	88.5	95.0
	十二指腸内投与 <sup>b)</sup>	胆汁	23.8	74.4	76.3	43.1	60.4	61.0
		尿	—	8.3	8.9	—	18.6	20.3
		糞	—	4.7	7.4	—	4.4	6.8
		腸内容物 <sup>c)</sup>	—	—	0.2	—	—	0.1
		合計	/	87.4	92.8	/	83.4	88.2
雌	経口投与	胆汁	16.5	64.1	69.4	24.7	59.5	60.6
		尿	—	12.9	15.2	—	25.0	26.3
		糞	—	6.3	9.1	—	7.7	8.5
		腸内容物 <sup>c)</sup>	—	—	0.3	—	—	0.1
		合計	/	83.4	93.9	/	92.2	95.4
	十二指腸内投与 <sup>b)</sup>	胆汁	49.9	60.5	60.8	35.8	53.1	54.7
		尿	—	24.0	25.4	—	24.6	26.7
		糞	—	2.0	5.1	—	2.2	3.5
		腸内容物 <sup>c)</sup>	—	—	0.2	—	—	0.7
		合計	/	86.4	91.5	/	79.9	85.5

a) : 3匹の平均値を示す。

b) : ウニコナゾール (E)-(R) 体は2匹の平均値を示す。

c) : 投与後48時間の値を示す。

— : 測定しなかった。

表2 Tr-<sup>14</sup>C標識ウニコナゾール(E)-(R)体あるいは(E)-(S)体を経口投与(1 mg/kg)した胆管挿管ラットの胆汁、尿および糞中の代謝物<sup>a)</sup>

性別	処置	検出量 <sup>b)</sup> (投与した <sup>14</sup> C量に対する%)					
		ウニコナゾール(E)-(R)体			ウニコナゾール(E)-(S)体		
		胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
雄							
雌							

a) : 投与後24時間

b) : 3匹の平均値を示す。

— : 対象物質なし。

ND : 検出されなかった。

表3 Tr-<sup>14</sup>C標識ウニコナゾール(E)-(R)体あるいは(E)-(S)体を経口投与(1 mg/kg)したラットから採取した胆汁を十二指腸内へ投与(0.4ml/動物)した胆管挿管ラットの胆汁および尿中の代謝物<sup>a)</sup>

性別	代謝物	ウニコナゾール(E)-(R)体		ウニコナゾール(E)-(S)体			
		投与した胆汁の組成	検出量 <sup>b)</sup>		投与した胆汁の組成	検出量 <sup>c)</sup>	
			胆汁	尿		胆汁	尿
雄							
雌							

a) : 投与後24時間

b) : 投与した<sup>14</sup>C量に対する%、2匹の平均値を示す。

c) : 投与した<sup>14</sup>C量に対する%、3匹の平均値を示す。

— : 対象物質なし。

ND : 検出されなかった。

(5) ウニコナゾールPのラットにおける代謝 (V)

— 低用量・高用量：組織中<sup>14</sup>C濃度測定 —

(資料 I - 5)

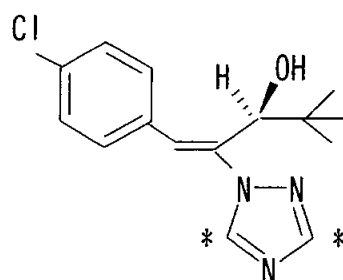
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1994年

標識化合物

化学名：(E)-(S)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-ol

構造式：



\* ; <sup>14</sup>C 標識位置\*

放射化学的純度： %

試験動物：SD系ラット、7週齢（体重：雄239～266g、雌172～215g）、1群雌雄各3匹

試験方法：トリアゾール基を<sup>14</sup>Cで標識したウニコナゾールP ((E)-(S)体)を雌雄ラットに1mg/kg（低用量群）または200mg/kg（高用量群）の割合で1回経口投与し、低用量群では投与後2、4、8および48時間目に、高用量群では投与後8、24、48および72時間目に屠殺し、15～16種類の組織および血液サンプル（血液および血漿を別々に測定）について<sup>14</sup>C濃度測定を行った。

[投与量設定根拠]既に実施済のラット代謝試験（資料 I - 1）で用いられた投与量と同じ投与量（1 mg/kgおよび200mg/kg）とした。

試験結果：

[症状]高用量群において投与後8および24時間目に自発運動の減少が認められたが、その後回復した。低用量群で症状は認められなかった。

[組織中<sup>14</sup>C濃度]

トリアゾール基を<sup>14</sup>C標識したウニコナゾールPを投与すると、低用量群では、組織中<sup>14</sup>C濃度は体毛を除いて投与後2～4時間目に最高値を示した後、48時間目まで半減期

\* 申請者註：



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

4.9～11.8時間で速やかに減少した。副腎、脂肪、肝臓および肺における<sup>14</sup>C濃度の最高値はそれぞれ、雄で4.175、0.702、2.473、1.494 μgウニコナゾール(E)-(S)体相当量/g組織湿重量(ppm)、雌で5.443、1.272、2.191および0.611ppmであった。投与後2時間目での肝臓における<sup>14</sup>C分布比率は雄で4.45%、雌で2.92%であった。その他の組織における<sup>14</sup>C分布比率は0.29%以下であった。

高用量群では副腎、脂肪、肝臓および甲状腺における<sup>14</sup>C濃度の最高値はそれぞれ、雄で235.4、660.5、279.0および197.9、雌で107.0、945.7、364.5および2292.4ppmであった。

副腎、血液、脂肪、肝臓および甲状腺における半減期はそれぞれ雄で12.4、12.0、7.3、12.7および9.3時間、雌で5.5、6.7、4.6、5.4および6.6時間であった。その他の組織における<sup>14</sup>C濃度の最高値は202ppm以下であり、半減期は4～10時間であった。組織中<sup>14</sup>C分布比率は3.07%以下であった。副腎および甲状腺で<sup>14</sup>Cの分布に性差が認められ、副腎では雄の方が高値を示し早く最高濃度に達した。甲状腺では雌のほうが高値を示した。他の組織には顕著な性差は認められなかった。

低用量群、高用量群ともに体毛における<sup>14</sup>C濃度は設定時間内で上昇傾向を示し、低用量群では雄で0.262、雌で0.139ppm、高用量群では雄で26.3、雌で30.6ppmに達したが、以前実施した(E)-(S)体の代謝試験(資料I-1)を参照すると7日目には減少することが示された。

表1 ウニコナゾールP標識体を1 mg/kg経口投与したラットの主要臓器における経時的組織中<sup>14</sup>C分布濃度

組 織	$\mu\text{g}$ ウニコナゾール(E)-(S)体相当量/g組織湿重量							
	2時間		4時間		8時間		48時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副 腎	3.799	5.443	4.175	4.813 <sup>a)</sup>	3.285	2.925	0.134	0.280
血 液	0.083	0.121	0.110	0.104	0.116	0.097	0.011	0.004
血 漿	0.102	0.146	0.132	0.120	0.144	0.121	0.010	0.004
骨	0.064	0.116	0.068	0.069	0.058	0.061	0.006	0.002
脳	0.165	0.437	0.169	0.248	0.098	0.191	0.008	0.003
脂 肪	0.358	1.192	0.702	1.272	0.473	0.954	0.004	0.003
体 毛	0.031	0.111	0.024	0.370	0.052	0.068	0.262	0.139
心 臓	0.205	0.468	0.186	0.268	0.118	0.219	0.009	0.003
腎 臓	0.361	0.628	0.461	0.514	0.343	0.476	0.016	0.012
肝 臓	2.473	2.191	1.882	1.721	1.471	1.279	0.038	0.026
肺	1.494	0.611	0.300	0.349	0.217	0.348	0.011	0.006
筋 肉	0.090	0.213	0.113	0.125	0.082	0.112	0.008	0.002
膵 臓	0.578	0.672	0.235	0.372	0.138	0.284	0.008	0.006
皮 膚	0.146	0.245	0.132	0.179	0.087	0.223	0.011	0.005
脾 臓	0.196	0.293	0.130	0.179	0.094	0.143	0.009	0.004
甲状腺	0.817	0.689	0.336	0.318	0.114	0.229	0.009 <sup>a)</sup>	<0.005
精 巢	0.195	-	0.201	-	0.135	-	0.011	-
卵 巢	-	0.508	-	0.357	-	0.268	-	0.005
子 宮	-	0.178	-	0.161	-	0.128	-	0.004

データは3匹の平均を示すが、検出限界以下の値は計算から除外した。

a) 1匹の値

表2 ウニコナゾールP標識体を1mg/kg経口投与したラットの主要臓器における経時的  
器官・組織中濃度/血漿中濃度比\*

投与量	器官・組織中濃度/血漿中濃度比							
	1 mg/kg							
性	雄				雌			
時間、hr	4	8	24	48	4	8	24	48
副腎	37.25	31.63	22.81	13.40	37.28	40.11	24.17	70.00
血液	0.81	0.83	0.81	1.10	0.83	0.87	0.80	1.00
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
骨	0.63	0.52	0.40	0.60	0.79	0.58	0.50	0.50
脳	1.62	1.28	0.68	0.80	2.99	2.07	1.58	0.75
脂肪	3.51	5.32	3.28	0.40	8.16	10.60	7.88	0.75
体毛	0.30	0.18	0.36	26.20	0.76	3.08	0.56	34.75
心臓	2.01	1.41	0.82	0.90	3.21	2.23	1.81	0.75
腎臓	3.54	3.49	2.38	1.60	4.30	4.28	3.93	3.00
肝臓	24.25	14.26	10.22	3.80	15.01	14.34	10.57	6.50
肺	14.65	2.27	1.51	1.10	4.18	2.91	2.88	1.50
筋肉	0.88	0.86	0.57	0.80	1.46	1.04	0.93	0.50
膵臓	5.67	1.78	0.96	0.80	4.60	3.10	2.35	1.50
皮膚	1.43	1.00	0.60	1.10	1.68	1.49	1.84	1.25
脾臓	1.92	0.98	0.65	0.90	2.01	1.49	1.18	1.00
甲状腺	8.01	2.55	0.79	0.90	4.72	2.65	1.89	1.25
精巣	1.91	1.52	0.94	1.10	---	---	---	---
卵巣	---	---	---	---	3.48	2.98	2.21	1.25
子宮	---	---	---	---	1.22	1.34	1.06	1.00

\* 申請者註：表1から計算した。

表3 ウニコナゾールP標識体を200mg/kg経口投与したラットの主要臓器における  
経時的組織中<sup>14</sup>C分布濃度

組 織	$\mu\text{g}$ ウニコナゾール(E)-(S)体相当量/g組織湿重量							
	8時間		24時間		48時間		72時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副 腎	229.2	26.7	235.4	40.0	104.3	107.0	16.1	5.2
血 液	20.2	16.0	36.2	41.8	21.5	21.9	5.4	1.8
血 漿	23.1	17.5	41.2	48.6	24.6	24.6	6.4	2.1
骨	22.2	17.4	33.3	41.4	16.3	20.5	2.9	0.9
脳	67.0	64.6	107.6	135.2	49.6	64.2	4.5	1.2
脂 肪	388.1	385.9	660.5	945.7	254.0	378.3	26.3	10.5
体 毛	7.3	6.0	12.0	13.8	19.6	29.8	26.3	30.6
心 臓	69.4	63.7	106.5	154.9	51.6	68.2	5.1	1.4
腎 臓	76.8	71.7	134.1	169.7	79.9	96.8	15.1	5.8
肝 臓	148.6	159.4	279.0	364.5	213.3	250.5	57.5	11.6
肺	67.5	68.6	97.6	132.5	48.9	70.4	5.5	1.5
筋 肉	39.4	38.3	64.2	81.9	33.2	35.9	3.7	1.2
膵 臓	98.9	115.3	142.4	202.0	57.5	81.8	5.1	1.3
皮 膚	60.4	55.4	66.1	115.9	34.9	53.6	6.7	3.1
脾 臓	41.7	43.1	62.1	87.6	32.0	41.2	4.1	1.3
甲状腺	197.9	1242.2	170.7	2292.4	41.2	184.5	4.7	<0.9
精 巢	44.4	-	67.3	-	35.9	-	4.6	-
卵 巢	-	82.6	-	194.8	-	89.7	-	2.1
子 宮	-	49.0	-	84.6	-	36.7	-	1.6

データは3匹の平均を示すが、検出限界以下の値は計算から除外した。

表4 ウニコナゾールP 標識体を200mg/kg経口投与したラットの主要臓器における経時的  
器官・組織中濃度/血漿中濃度比\*

投与量	器官・組織中濃度/血漿中濃度比							
	200 mg/kg							
性	雄				雌			
時間、hr	4	8	24	48	4	8	24	48
副 腎	9.92	5.71	4.24	2.52	1.53	0.82	4.35	2.48
血 液	0.87	0.88	0.87	0.84	0.91	0.86	0.89	0.86
血 漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
骨	0.96	0.81	0.66	0.45	0.99	0.85	0.83	0.43
脳	2.90	2.61	2.02	0.70	3.69	2.78	2.61	0.57
脂 肪	16.80	16.03	10.33	4.11	22.05	19.46	15.38	5.00
体 毛	0.32	0.29	0.80	4.11	0.34	0.28	1.21	14.57
心 臓	3.00	2.58	2.10	0.80	3.64	3.19	2.77	0.67
腎 臓	3.32	3.25	3.25	2.36	4.10	3.49	3.93	2.76
肝 臓	6.43	6.77	8.67	8.98	9.11	7.50	10.18	5.52
肺	2.92	2.37	1.99	0.86	3.92	2.73	2.86	0.71
筋 肉	1.71	1.56	1.35	0.58	2.19	1.69	1.46	0.57
膵 臓	4.28	3.46	2.34	0.80	6.59	4.16	3.33	0.62
皮 膚	2.61	1.60	1.42	1.05	3.17	2.38	2.18	1.48
脾 臓	1.81	1.51	1.30	0.64	2.46	1.80	1.67	0.62
甲状腺	8.57	4.14	1.67	0.73	70.98	47.17	7.50	0.43
精 巢	1.92	1.63	1.46	0.72	---	---	---	---
卵 巢	---	---	---	---	4.72	4.01	3.65	1.00
子 宮	---	---	---	---	2.80	1.74	1.49	0.76

\* 申請者註：表3から計算した。

表5 ウニコナゾールP 標識体を 1 mg/kg経口投与したラットの主要臓器における  
経時的組織中<sup>14</sup>C分布比率

組 織	投与した <sup>14</sup> C量に対する割合 (%)							
	2 時間		4 時間		8 時間		48時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副 腎	0.02	0.03	0.03	0.04 <sup>a)</sup>	0.01	0.03	0.00	0.00
脳	0.05	0.13	0.05	0.08	0.03	0.06	0.00	0.00
心 臓	0.03	0.05	0.03	0.03	0.02	0.02	0.00	0.00
腎 臓	0.12	0.15	0.16	0.12	0.12	0.13	0.01	0.00
肝 臓	4.45	2.92	3.46	2.14	2.64	1.52	0.08	0.04
肺	0.29	0.10	0.05	0.05	0.04	0.05	0.00	0.00
膵 臓	0.08	0.10	0.04	0.04	0.02	0.03	0.00	0.00
脾 臓	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00 <sup>a)</sup>	<0.00
精 巢	0.07	-	0.08	-	0.05	-	0.00	-
卵 巢	-	0.01	-	0.00	-	0.00	-	0.00
子 宮	-	0.01	-	0.01	-	0.01	-	0.00

データは3匹の平均を示すが、検出限界以下の値は計算から除外した。

a) 1匹の値

表6 ウニコナゾールP 標識体を200mg/kg経口投与したラットの  
主要臓器における経時的組織中<sup>14</sup>C分布比率

組 織	投与した <sup>14</sup> C量に対する割合 (%)							
	8時間		24時間		48時間		72時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副 腎	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
脳	0.12	0.11	0.18	0.24	0.09	0.11	0.01	0.00
心 臓	0.06	0.04	0.08	0.10	0.04	0.04	0.00	0.00
腎 臓	0.16	0.11	0.24	0.25	0.14	0.12	0.03	0.01
肝 臓	1.57	1.19	2.75	3.07	2.36	0.31	0.87	0.15
肺	0.06	0.06	0.08	0.12	0.04	0.05	0.01	0.00
膵 臓	0.08	0.07	0.09	0.13	0.04	0.05	0.00	0.00
脾 臓	0.03	0.02	0.03	0.04	0.01	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
精 巢	0.09	-	0.15	-	0.07	-	0.01	-
卵 巢	-	0.01	-	0.01	-	0.01	-	0.00
子 宮	-	0.01	-	0.03	-	0.01	-	0.00

データは3匹の平均を示すが、検出限界以下の値は計算から除外した。

表7 消失半減期 (日)

組織	1 mg/kg		200mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
副腎	9.1 <sup>a)</sup>	10.9 <sup>a)</sup>	12.4 <sup>f)</sup>	5.5 <sup>g)</sup>
全血	11.8 <sup>b)</sup>	9.2 <sup>a)</sup>	12.0 <sup>g)</sup>	6.7 <sup>g)</sup>
脂肪	5.9 <sup>c)</sup>	4.9 <sup>c)</sup>	7.3 <sup>g)</sup>	4.6 <sup>g)</sup>
腎臓	9.1 <sup>c)</sup>	8.0 <sup>a)</sup>	10.0 <sup>g)</sup>	5.9 <sup>g)</sup>
肝臓	7.7 <sup>a)</sup>	7.2 <sup>a)</sup>	12.7 <sup>g)</sup>	5.4 <sup>g)</sup>
肺	9.3 <sup>c)</sup>	7.0 <sup>a)</sup>	7.6 <sup>g)</sup>	4.3 <sup>g)</sup>
脾臓	8.4 <sup>a)</sup>	7.1 <sup>a)</sup>	6.9 <sup>g)</sup>	4.0 <sup>g)</sup>
甲状腺	2.2 <sup>d)</sup> , 8.9 <sup>b)</sup>	8.4 <sup>e)</sup>	9.3 <sup>f)</sup>	6.6 <sup>h)</sup>

- a) 2-48hrの組織中<sup>14</sup>C濃度から算出
- b) 8-48hrの組織中<sup>14</sup>C濃度から算出
- c) 4-48hrの組織中<sup>14</sup>C濃度から算出
- d) 2-8hrの組織中<sup>14</sup>C濃度から算出
- e) 4-8hrの組織中<sup>14</sup>C濃度から算出
- f) 24-72hrの組織中<sup>14</sup>C濃度から算出
- g) 48-72hrの組織中<sup>14</sup>C濃度から算出
- h) 24-48hrの組織中<sup>14</sup>C濃度から算出



## 2. 植物体内運命に関する試験

### (1) ウニコナゾールPのイネにおける代謝

(資料Ⅱ-1)

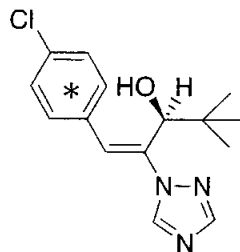
試験機関:住友化学工業株式会社

報告書作成年:1986年

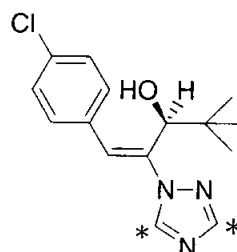
#### 標識化合物

化学名: (E)-(S)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-エン-3-オール

化学構造:



フェニル標識体



\* ; <sup>14</sup>C標識位置

トリアゾール標識体

その他 (E)-(R) 体のフェニルおよびトリアゾール標識体、(Z)-(S)、(Z)-(R) 体のフェニル標識体についても調べた。

放射化学的純度: いずれの標識体も

比放射能:

供試植物: イネ (品種: コシヒカリ), 温室栽培

試験方法: ①ワグネルポット (1/5000a) で生育させた出穂2週間前のイネのポット田面水に蒸留水に溶解した<sup>14</sup>C標識体 (0.8ppm) を、40 μg/ポット (200mg/a) の割合で処理し 25±2℃の温室内で9週間、成熟するまで栽培した。

採取したイネをポットから取り出し、地上部、穂 (白米、籾殻、米糠、胚) および根部に分画した。穂を除く地上部および根部はメタノール中で粉碎抽出し、<sup>14</sup>C量を液体シンチレーションカウンティング (LSC) により求めた。穂は白米、籾殻、米糠および胚に分画した後に燃焼分析、また土壌はメタノール中で振盪抽出を行った後、さらに表層水は直接、各々に含まれる<sup>14</sup>C量をLSCで測定した。

②出穂1週間前まで生育したイネを<sup>14</sup>C標識体40 μgを含有する水500ml中に

移植し、3週間栽培した。水耕液から取り出したイネは根部を水で洗浄した後、根部

申請者注: イネへの処理薬量について

田面水処理200mg/aは1回の設定処理薬量1.2g/10a (=120mg/a) の1.7倍に相当する。

→使用基準 (イネ0.04%粒剤、湛水散布1.2g/10a (=0.12 μg/cm<sup>2</sup>)) から算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

および地上部に分画し、それぞれをメタノール中で粉碎抽出して<sup>14</sup>C量をLSCで分析した。また、抽出液中の代謝物はTLCで分析した。極性代謝物はセルラーゼで加水分解し、遊離したアグリコンをTLCで分析した。

試験結果：田面水に処理された<sup>14</sup>C標識体はイネに取り込まれ、イネ体に均一に分布した（図1）。

収穫時のイネに取り込まれた<sup>14</sup>C濃度（平均）は地上部、根および穂でそれぞれ約30、10および10ppbであった（表1）。また白米、籾殻および米糠中には、異性体および標識位置の違いにかかわらず、それぞれ約10、30および15ppbの濃度で<sup>14</sup>Cが分布していたが、胚においては標識位置により<sup>14</sup>C濃度分布に差が認められた。（表2）。一方、田面水および土壌中<sup>14</sup>C濃度はそれぞれ1~6ppbおよび4~14ppbと土壌中における<sup>14</sup>C濃度が田面水中における値よりも高かったことから、田面（表層）水中に処理した<sup>14</sup>Cは速やかに土壌に吸着するものと思われる（表3、4）。<sup>14</sup>C標識体を処理した水中で3週間栽培したイネには異性体および標識位置にかかわらず水中<sup>14</sup>Cの40%が吸収された。また、イネ体中の<sup>14</sup>Cを検索した結果、

（表5）。図2に

予想代謝経路を示した。

表1 イネ中の<sup>14</sup>C分布

化合物	分析部位	<sup>14</sup> C濃度 (ppb) <sup>a)</sup>			
		処 理 後 の 経 過 週 数			
		1	2	4	9
[フェニル- <sup>14</sup> C] ウニコナゾールP ( <i>E</i> )-( <i>S</i> )体)	地上部	5	7	6	30
	根部	9	2	6	10
	穂	—	—	3	6
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] ウニコナゾールP ( <i>E</i> )-( <i>S</i> )体)	地上部	5	8	6	32
	根部	6	9	8	8
	穂	—	—	10	14
[フェニル- <sup>14</sup> C] ( <i>E</i> )-( <i>R</i> )体)	地上部	4	6	5	25
	根部	6	9	11	9
	穂	—	—	2	6
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] ( <i>E</i> )-( <i>R</i> )体)	地上部	4	7	8	32
	根部	6	11	8	7
	穂	—	—	10	14
[フェニル- <sup>14</sup> C] ( <i>Z</i> )-( <i>S</i> )体)	地上部	6	9	17	43
	根部	6	6	9	9
	穂	—	—	6	8
[フェニル- <sup>14</sup> C] ( <i>Z</i> )-( <i>R</i> )体)	地上部	6	7	9	37
	根部	3	10	7	8
	穂	—	—	7	13

<sup>a)</sup> ウニコナゾールP相当。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2 収穫粉中の<sup>14</sup>C分布

化合物	<sup>14</sup> C濃度 (ppb) <sup>a)</sup>			
	籾殻	胚	米糠	白米
[フェニル- <sup>14</sup> C] ウニコナゾールP	21	9	5	2
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] ウニコナゾールP	34	154	17	15
[フェニル- <sup>14</sup> C] (E)-(R)体	17	10	7	2
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] (E)-(R)体	31	170	20	12
[フェニル- <sup>14</sup> C] (Z)-(S)体	33	11	14	4
[フェニル- <sup>14</sup> C] (Z)-(R)体	44	19	14	4

<sup>a)</sup> ウニコナゾールP相当。

表3 田面水中の<sup>14</sup>C濃度分析

化合物	<sup>14</sup> C濃度 (ppb) <sup>a)</sup>		
	処理後の経過週数		
	1	2	4
[フェニル- <sup>14</sup> C] ウニコナゾールP	<1	2	<1
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] ウニコナゾールP	<1	<1	<1
[フェニル- <sup>14</sup> C] (E)-(R)体	1	1	<1
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] (E)-(R)体	<1	<1	<1
[フェニル- <sup>14</sup> C] (Z)-(S)体	1	<1	<1
[フェニル- <sup>14</sup> C] (Z)-(R)体	6	<1	<1

<sup>a)</sup> ウニコナゾールP相当。

表4 土壌中の<sup>14</sup>C濃度分析

化合物	<sup>14</sup> C濃度 (ppb) <sup>a)</sup>			
	処理後の経過週数			
	1	2	4	9
[フェニル- <sup>14</sup> C] ウニコナゾールP	6	6	6	10
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] ウニコナゾールP	7	7	8	6
[フェニル- <sup>14</sup> C] (E)-(R)体	6	8	5	5
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] (E)-(R)体	12	4	8	5
[フェニル- <sup>14</sup> C] (Z)-(S)体	14	6	5	4
[フェニル- <sup>14</sup> C] (Z)-(R)体	12	4	7	5

<sup>a)</sup> ウニコナゾールP相当。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 5  $^{14}\text{C}$ 標識体を水中に処理後 3 週間水耕栽培したイネ中の $^{14}\text{C}$ 分布

代謝物	イネに吸収された $^{14}\text{C}$ に対する割合 (%)					
	フェニル標識体				トリアゾール標識体	
	(E)-(S)	(E)-(R)	(Z)-(S)	(Z)-(R)	(E)-(S)	(E)-(R)

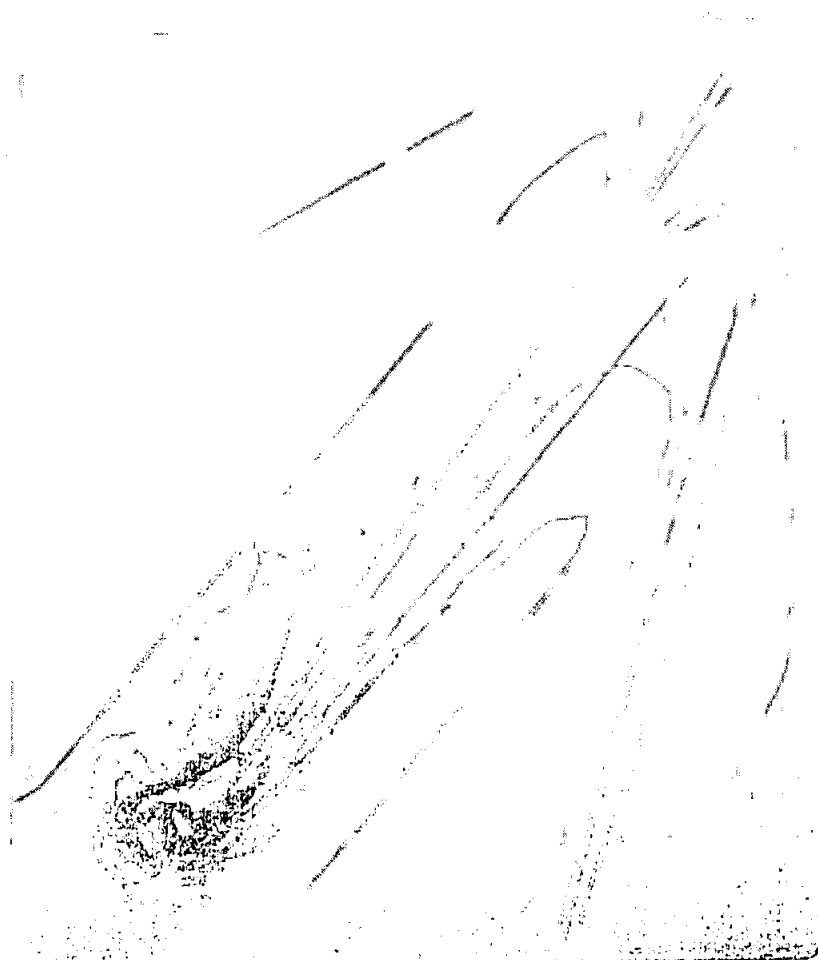


図1 ウニコナゾールPを処理したイネの全身オートラジオグラム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図2 ウニコナゾールのイネにおける予想代謝経路

(2) ウニコナゾールPの高用量添加時のイネにおける代謝

(資料Ⅱ-2)

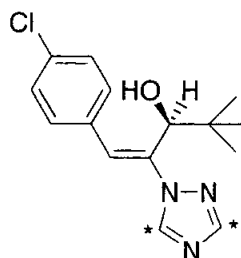
試験機関:住友化学工業株式会社

報告書作成年:1986年

標識化合物

化学名: (E)-(S)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-エン-3-オール

化学構造:



\* ; <sup>14</sup>C標識位置

トリアゾール標識体

その他 (E)-(R)、(Z)-(S)、(Z)-(R) 異性体の各々

放射化学的純度:

異性体比:

比放射能:

供試植物:イネ(品種:コシヒカリ)、温室栽培

試験方法:ワグネルポット(1/5000a)で生育させた出穂1週間前のイネに上記の異性体比率で調製したトリアゾール<sup>14</sup>C標識体をポット田面水に160μg/ポット(800mg/a)の割合になるように添加し、25±2℃の温室中で9週間成熟期まで栽培した。

イネを地上部で刈り取り地上部と穂に分画した後、地上部はメタノール中で3回粉碎抽出した。穂は玄米と籾殻に分画し、さらに玄米は粉碎後、80%メタノール水溶液で振盪抽出した。抽出液は2次元TLCコクロマトグラフィーに供し、代謝物分析を行った。極性代謝物はセルラーゼまたは5%塩酸で加水分解し、遊離した成分を2次元TLCコクロマトグラフィーで分析した。

試験結果:分析結果を表に示した。

イネにおける<sup>14</sup>C濃度は資料Ⅱ-1に示した結果(200mg/a相当)に比べ高かった。確認された化合物は資料Ⅱ-1に示した結果とほぼ同様、

申請者注:イネへの処理薬量について

田面水処理800mg/aは1回の設定処理薬量1.2g/10a(=120mg/a)の6.7倍に相当する。

→使用基準(イネ0.04%粒剤、湛水散布1.2g/10a(=0.12μg/cm<sup>2</sup>))から算出。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

予想代謝経路を図に示した。

表 高濃度処理水中栽培したイネ中の分析

化合物	<sup>14</sup> C濃度 (ppb) <sup>a)</sup>	
	地上部	玄米

<sup>a)</sup> ユニコナゾールP相当。

ND: 検出限界以下 (2ppb以下)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図 ユニコナゾールPを高濃度で田面水に処理した時の予想代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

### (3) ウニコナゾールPのトマトにおける代謝

(資料Ⅱ-3)

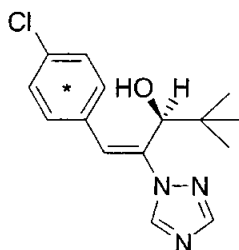
試験期間：Chevron Chemical Company

報告作成年：1989年

#### 標識化合物

化学名：(E)-(S)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ペンタ-1-エン-3-オール

化学構造：



\*：標識位置

フェニル標識体

比放射能：、放射化学純度：

供試作物：トマト（品種：patio）、温室栽培

試験方法：直径1 cmの実が生長したトマト4本にフェニル標識体のメタノール溶液を14日おきに2回（植物当り<sup>14</sup>C標識ウニコナゾールP 1.35mgを含む溶液7ml、慣行施用量140g/ha）噴霧し、1ガロンのポットに入れ温室内（65° F～85° F、18.3℃～29.4℃）で栽培した。最終処理49日後にサンプリングした植物は、葉、茎および可食部（トマト果実）に分画して以下の分析を行った。

分画した植物試料（葉、茎、果実）をドライアイス下で粉碎し、<sup>14</sup>C濃度測定のために一定量を3連で燃焼した。トマト果実は表面をメタノールで3回洗浄後、果汁と果肉に分けた。すべての粉碎部分と果肉は

各々の溶媒抽出物は代謝物標品を用いた2次元TLC  
コクロマトグラフィーおよびHPLCコクロマトグラフィーに供し、代謝物の定量、同定を行った。試料中の放射能は直接または燃焼後、液体シンチレーションカウンティング（LSC）で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

試験結果：葉、茎および可食部（トマト果実）中の<sup>14</sup>C濃度および<sup>14</sup>C分布を表1に、各試料中のウニコナゾールPおよびその代謝物の量を表2に示す。葉に全回収<sup>14</sup>C量の

葉および茎にはウニコナゾールP

可食部（トマト果実）にはウニコナゾールP（可食部中<sup>14</sup>Cの37.9%、0.020ppm）の他に代謝物として

同定された代謝物より、トマトにおけるウニコナゾールPの予想代謝経路（図1）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住友化学株式会社にある。

表 1 植物中の<sup>14</sup>C濃度および分布

	%TRR <sup>a)</sup> (ppm <sup>b)</sup> )	% <sup>c)</sup>	トマト可食部中 <sup>14</sup> Cに 対する割合% (ppm <sup>b)</sup> )
葉	87.5 (4.42)	15.8	
茎	11.1 (0.27)	2.0	
可食部 (トマト果実)	1.4 (0.053)	0.25	
メタノール洗浄液			39.2 (NA)
果肉			39.8 (0.15)
果汁			21.0 (0.013)

NA, 未分析。

<sup>a)</sup> 回収<sup>14</sup>Cに対する割合。

<sup>b)</sup> ウニコナゾールP換算値。

<sup>c)</sup> 処理<sup>14</sup>C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住友化学株式会社にある。

表2 植物中のウニコナゾールP およびその代謝物の量

化合物	<sup>14</sup> Cの割合 (%)	
	(ppm、 <sup>14</sup> CウニコナゾールP換算値)	
	葉および茎	可食部 (トマト果実)

この表に示す数値は葉および茎中に回収された<sup>14</sup>Cおよび可食部中に回収された<sup>14</sup>Cをそれぞれ100として計算したものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 トマトにおけるウニコナゾールPの予想代謝経路



(4) ウニコナゾールP のりんごにおける植物代謝試験

(資料 II-4)

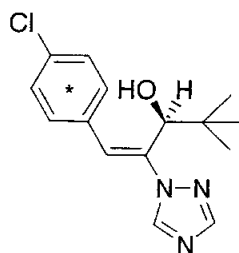
試験機関： Chevron Chemical Company

報告作成年：1989年

標識化合物：

化学名：(E)-(S)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-エン-3-オール

構造式：



\* ; <sup>14</sup>C 標識位置

フェニル標識体

比放射能：

放射化学的純度：

供試植物： りんご (品種：改良種 Red Rome、高さ6フィート)、屋外栽培

方法：

試験溶液の調製： フェニル標識体を精製した後、これを非標識体標品で希釈し、比放射能を調整した。

処理方法： <sup>14</sup>C ウニコナゾールPは以下記載の方法でリンゴの木に樹幹注入により一回処理した。つまり、

採取時期： 収穫前使用禁止期間 (PHI) が86日とし、成熟期に収穫した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

分析方法：りんご各部位の抽出及び分析方法のスキームを以下に示す。

主要な  $^{14}\text{C}$  残留物の同定並びに定量は標品とのコクロマトグラフィーによる TLC 分析で行った。また、代謝物の同定は分取用 TLC で目的の代謝物を単離精製し、標品とのコクロマトグラフィーによる HPLC 分析においても確認した。

結果：

移行：枝に総  $^{14}\text{C}$  の大部分が分布し、りんご果実中の  $^{14}\text{C}$  濃度が最も低かったことから、植物の幹に注入した  $^{14}\text{C}$ -ウニコナゾールPの果実への移行は極く僅かであることが示唆された。

$^{14}\text{C}$  分布：

表1 植物中の  $^{14}\text{C}$  濃度と  $^{14}\text{C}$  分布

	%TRR <sup>1)</sup>	PPM <sup>2)</sup>
葉	14.5	9.88
枝	85.2	14.6
りんご	0.3	0.023

<sup>1)</sup>総回収放射能 (Total Radioactive Residues) に対する割合 (%)。

<sup>2)</sup> $^{14}\text{C}$  ウニコナゾールP換算濃度。

表2 植物各部位の溶媒抽出後の  $^{14}\text{C}$  分布 (%TRR<sup>1)</sup>)

画分	葉	枝	りんご果肉	りんご果汁
アセトン	75.5	63.8	54.4	-
メタノール	11.4	18.7	4.6	-
メタノール-水	3.7	9.2	3.3	-
抽出残渣	9.4	8.3	37.7	-
果汁 (酢酸エチル層)	-	-	-	48.1
果汁 (水層)	-	-	-	51.9

<sup>1)</sup>総回収放射能 (Total Radioactive Residue) に対する割合 (%)。

代謝： 植物中での主要な  $^{14}\text{C}$  残留物はウニコナゾールPであった。  
微量な残留物として、

植物中のウニコナゾールPの予想代謝物経路を以下に示す。

表 3 植物中の代謝物分布

	葉及び枝		果実	
	% TRR <sup>1)</sup>	ppm <sup>2)</sup>	% TRR <sup>1)</sup>	ppm <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 総回収放射能 (Total Radioactive Residue) に対する割合 (%)。

<sup>2)</sup> ウニコナゾールP 換算値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

りんごにおけるウニコナゾールPの予想代謝経路図

(5) ウニコナゾールPの小麦における代謝

(資料Ⅱ-5)

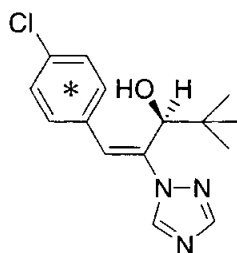
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1986年

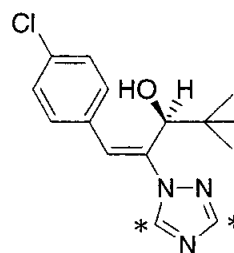
供試化合物

化学名：(E)-(S)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-エン-3-オール

化学構造：



フェニル標識体



トリアゾール標識体

\*：標識位置

その他(E)-(R), (Z)-(S), (Z)-(R)異性体の各々フェニルおよびトリアゾール標識体についても調べた。

比放射能、放射化学的純度および異性体純度を表1に示す。

供試作物：小麦（品種：農林61号）、温室栽培

試験方法：5期（Feekes尺度、播種後約4ヶ月）の小麦の葉表面（3枚）に各<sup>14</sup>C標識体のメタノール溶液を一葉あたり4μgずつ塗布し、温室（20±2℃）で60日間栽培した。処理後3, 7, 14, 21, 28, 60日後に採取した植物は茎葉基部より切断し、処理葉、非処理茎葉および穂に分け分析を行った。採取した処理葉は表面をメタノールで洗浄した後、非処理茎葉はそのまま細かく切り、メタノールで3回抽出し、抽出液中の放射能は液体シンチレーションカウンティング（LSC）で測定した。穂および未抽出残渣は乾燥後、燃焼してLSCで<sup>14</sup>C濃度を測定した。各抽出液は減圧濃縮し、代謝物標品を用いた2次元TLC（クロマトグラフィー）に供し、代謝物の定量および同定を行った。極性代謝物についてはセルラーゼにより加水分解後、遊離したアグリコンをTLCで分析した。植物抽出物中のE/Z幾何異性体はTLCで分離し、R/S光学異性体はHPLCにより分析した。

試験結果：小麦中における<sup>14</sup>C分布、ウニコナゾールPとその異性体およびその代謝物の割合を表2～6に示す。処理60日後に植物より回収された<sup>14</sup>C量は処理<sup>14</sup>C量の約46～67%であり、葉表面からの揮散や植物体内からの蒸散が考えられた。回収された<sup>14</sup>Cのほとんどは処理葉に分布しており、非処理茎葉および穂へ移行した<sup>14</sup>Cは各々処理<sup>14</sup>C量の1%以下であった。

申請者注：小麦への処理薬量について

葉面処理量 4μg/葉(10cm<sup>2</sup>)は、1回の薬剤投下量の3.33倍が付着した量に相当する。

→使用基準（イネ0.04%粒剤、湛水散布1.2g/10a(=0.12μg/cm<sup>2</sup>))から算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

植物中の供試<sup>14</sup>C標識体は経時的に減少し、その消失半減期は

ウニコナゾール P を処理した処理 60 日後の処理葉には

同定された代謝物よりウニコナゾール P およびその異性体の小麦における予想代謝経路を図 1 に示す。

表 1 供試化合物の比放射能、放射化学的純度および異性体純度

	比放射能 (MBq/mg)	放射化学的純度 (%)	異性体純度 (%)
[フェニル- <sup>14</sup> C] ウニコナゾール P			
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] ウニコナゾール P			
[フェニル- <sup>14</sup> C] (E) - (R) 体			
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] (E) - (R) 体			
[フェニル- <sup>14</sup> C] (Z) - (S) 体			
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] (Z) - (S) 体			
[フェニル- <sup>14</sup> C] (Z) - (R) 体			
[トリアゾール- <sup>14</sup> C] (Z) - (R) 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住友化学株式会社にある。

表 2  $^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P を葉面処理した際の 60 日後の小麦中における  
ウニコナゾール P および代謝物の割合

	処理 $^{14}\text{C}$ に対する割合 (%)	
	フェニル標識体	トリアゾール標識体

表 3  $^{14}\text{C}$ -(*D*)-(10)体を葉面処理した際の 60 日後の小麦中における (*D*)-(10)体および代謝物の割合

	処理 $^{14}\text{C}$ に対する割合 (%)	
	フェニル標識体	トリアゾール標識体

表 4  $^{14}\text{C}$ -(*Z*)-(*S*)体を葉面処理した際の 60 日後の小麦中における(*Z*)-(*S*)体および代謝物の割合

	処理 $^{14}\text{C}$ に対する割合 (%)	
	フェニル標識体	トリアゾール標識体

表 5  $^{14}\text{C}$ -(*S*)-(*R*)体を葉面処理した際の 60 日後の小麦中における(*S*)-(*R*)体および代謝物の割合

	処理 $^{14}\text{C}$ に対する割合 (%)	
	フェニル標識体	トリアゾール標識体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 6  $^{14}\text{C}$  ウニコナゾール P および各異性体を葉面処理した際の 60 日後の小麦中（処理葉）  
におけるウニコナゾール P および各異性体および代謝物の割合

処理 $^{14}\text{C}$ に対する割合 (%)							
フェニル標識体				トリアゾール標識体			
(E)-(S)	(E)-(R)	(Z)-(S)	(Z)-(R)	(E)-(S)	(E)-(R)	(Z)-(S)	(Z)-(R)

ND, 未検出

図1 小麦におけるウニコナゾールPおよびその異性体の予想代謝経路