

X. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果概要	試験場所 (報告年)	頁
66	動物体内における代謝	Fischer系 ラット 雄雄	① []、[]、[] ラベル体 経口、1回 2 mg/kg 500 mg/kg ② イミベンコナゾール 2 mg/kg/日を14日間 連続経口投与後、[] ラベル体を1回経口投与	<p>2 mg/kg ; 血中濃度推移： Cmax 1.048~1.059 μg/ml、 Tmax 7.5時間、半減期 3.5時間 体内分布：甲状腺 <0.001%、赤血球 0.003~ 0.045%、肝臓 0.022~0.138% (72時間後) (%：投与放射能に対する組織中¹⁴C の割合、以下同じ) 排 泄：尿 79.7~93.9%、糞 5.61~20.1% (72時間後)</p> <p>500 mg/kg ; 血中濃度推移： Cmax 91.95~99.08 μg/ml、 Tmax 33時間、半減期 6時間 体内分布：甲状腺 <0.001%、赤血球 0.005~ 0.162%、肝臓 0.035~0.149%、 脾臓(雌) nd~0.011% (72時間後) 排 泄：尿 35.6~49.6%、糞 44.9~61.1% (72時間後)</p> <p>2 mg/kg ; 尿中代謝物： (72時間後) 糞中代謝物：イミベンコナゾール 0.17~0.46%、 (72時間後)</p> <p>500 mg/kg ; 尿中代謝物： (72時間後) 糞中代謝物：イミベンコナゾール 38.4~49.2%、 (72時間後)</p> <p>代謝・排泄率： 92~100% (尿、糞) (72時間後)</p> <p>主排泄経路は腎臓経路であった。消化管吸収率は、尿排泄率により低薬量で93%以上、高薬量で48%以上であった。 低薬量での反復投与による蓄積性はないと考えられた。代謝挙動に関する性差は小さかった。3種類のラベル体による差は小さかった。</p>	(1991年)	309

<代謝分解試験一覧表―続き>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果概要	試験場所 (報告年)	頁
67	植物体内における代謝	ぶどう樹 (果実、葉)	[], [], []ラベル体の15%含有水和剤を1000倍希釈して、150ppmの施用液を調製。 ①施用液50mlをぶどう樹に全面散布 (②、④同) ③施用液を果実と葉に滴下、表面に一様に処理した。 ⑤施用液を葉表面の中央部に1cm幅で塗布した。	葉中代謝物: イミベンコナゾール; 9.7~14%、 (28日後) 果実中代謝物: イミベンコナゾール; 4.0~38.1%、 (28日後) 果実及び葉中半減期: 10日、20~22日後80%分解 主要代謝物及び経路は、ラットと同じであった。	(1991年)	326
69		りんご樹 (果実)	[], [], ラベル体の15%含有水和剤を1000倍希釈して、150ppmの施用液を調製。 施用液50mlをりんご樹に全面散布した。	果実中代謝物: イミベンコナゾール; 27.6~29.5%、 (28日後) 半減期: 13日 主要代謝物及び経路は、ほぼラットと同じであった。	(1992年)	334
69-2 (GLP)		だいず (葉、子実、莢)	[], [], ラベル体の15%含有水和剤を1000倍希釈して、150ppmの施用液を調製。 施用液4mlをだいずに全面散布した。	葉中代謝物: イミベンコナゾール; 4.4~5.4%、 (56日後) 子実中代謝物: イミベンコナゾール; 0.5%、S10; 50%、 (56日後) 莢中代謝物: イミベンコナゾール; 6~9%、S3; 10.7%、 主要代謝物及び経路は、ほぼラットと同じであった。	(2001年)	342
68	土壌における運命	A. 立川土壌 B. ニューヨーク土壌	[], [], []ラベル体の100ppmアセトン用液を調製、0.5ppmの濃度で土壌湿和した。 ①好氣的条件 ②嫌氣的(灌水)条件 ③溶脱性 土壌吸着性 土壌TLC	土壌中濃度推移: 半減期4日、7日以内に80%分解 土壌中代謝物: イミベンコナゾール; 2.86~5.37%、 揮発性代謝物: CO ₂ (0.08~43.34% (56日間)) 主要代謝物及び経路は、ほぼラットと同じであった。	(1991年)	356
70	水中における運命	加水分解	試験温度: 25, 40°C 試験濃度: 0.5ppm 試験期間: 30日間	半減期: 25°C pH11.2 5分 pH4.0 36.6時間 pH5.0 14.5日 pH7.0 186.2日 pH9.0 62日 40°C pH4.0 13時間 pH7.0 51.7日 pH9.0 8日 主要代謝物 pH5-9 pH1.2	(1991年)	368
70-2		水中光分解	光源: キセノンランプ* 2.34 mW・hr/cm ² (290-400nm) (緩衝液; 河川水・光増感剤含有液) 光源: 自然太陽光 6.8 mW・hr/cm ² (290-400nm) (緩衝液・河川水) 試験濃度 0.5ppm 試験期間 キセノンランプ* 10日間 自然太陽光 28日間 試験温度 25±1°C	半減期: キセノン光 緩衝液 4.23日 河川水 2.37日 光増感剤含有液 0.41日 自然太陽光 緩衝液 13.9日 河川水 12.2日 主要代謝物 緩衝液・河川中 光増感剤含有液	(1991年)	370
70-3	土壌吸着性試験	1. 岡山土壌 2. 十勝土壌 3. 牛久土壌 4. 熊本土壌	試験温度 25°C 試験濃度 0.13, 0.26 0.5ppm	土壌吸着係数 1 2 3 4 K 161.4, 161.8, 115.6, 422.7 K'oc 23391, 6321, 2813, 3274	(1991年)	372

1. 動物体内における代謝

イミベンコナゾール (HF-6305) のラットにおける代謝試験

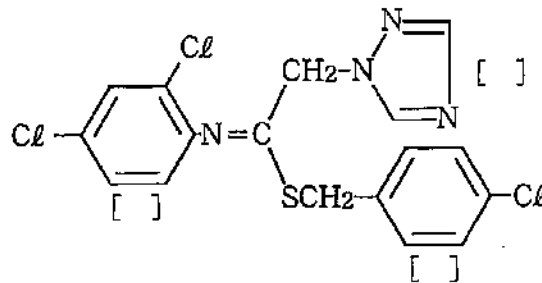
(資料 66)

試験機関:

報告書作成年: 1991年

供試標識化合物

4-Chlorobenzyl N-2,4-dichlorophenyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)thioacetimidate



[] ラベル体:

[] ラベル体:

[] ラベル体:

[¹⁴C] イミベンコナゾールの比放射能と放射化学的純度

標識化合物	比放射能 (mCi/mM)	放射化学的純度
[] ラベル体		
[] ラベル体		
[] ラベル体		

にて合成された。

供試動物: Fischer F344/DuCrjラット (SPF動物) の6週齢 (前処理投与群) 及び8週齢 (その他の試験群) のものを、1週間馴化して、試験に供した。

¹⁴C-標識被験物質投与時 (9週齢) の平均体重は、雄215g (63匹)、雌146g (55匹) であった。

試験方法：

1. 投 与；

被験物質を少量のアセトンに溶解し、ポリエチレングリコール400 (PEG-400) で希釈して、2投与水準 (2及び500mg/kg体重) で投与した。

投与方法は、9週齢ラットに、[] ラベル体を主被験物質として、[]、[]、[] の各ラベル体を1回強制経口投与した。

前処理投与試験群においては、6週齢個体を1週間馴化飼育後、2mg/kg/日の非放射性イミベンコナゾールを毎日1回、2週間、計14回経口投与した後、9週齢に [] ラベル体を経口投与した。

2. 試験項目；

- ① 投与後3日間の排泄バランスと投与後3日目の体内分布、及び排泄物中の代謝物の調査
- ② 血漿中 ¹⁴C 濃度の経時変化調査
- ③ 投与後6時間 ([] ラベル体低薬量群の血漿中 ¹⁴C 最高濃度到達時間 (Tmax 付近)) 及び24時間 ([] ラベル体高薬量群の Tmax 付近) の各時点における体内分布
- ④ 低薬量での前処理 (非放射性被験物質を14回連続強制経口投与) による代謝変動の調査
- ⑤ 主要臓器・組織 (血漿、肝、脂肪、脾) 中の代謝物の調査

試験項目	ラベル体	薬量 (mg/kg)	個体数 (匹)	屠殺時点
①	[]	2, 500	雄雌 各5	72 hr
	[]	2, 500	雄雌 各5	72 hr
	[]	2, 500	雄雌 各5	72 hr
②	[]	2	雄雌 各7	57 hr
	[]	500	雄雌 各7	72 hr
③	[]	2	雄 2	6 hr
	[]	500	雌 2	24 hr
	[]	2	雄雌 各2	6*, 24 hr
	[]	500	雄雌 各2	24 hr*
	[]	2	雄 2	6 hr
	[]	500	雌 2	24 hr
④	[]	2	雄雌 各5	72 hr
⑤	[]	2, 500	雄雌 各2~3	6, 24 hr
	[]	2, 500	雄雌 各2~3	6, 24 hr
	[]	2, 500	雄雌 各2~3	6, 24 hr

* : Tmax (血漿中 ¹⁴C 最高濃度到達時間) 付近

3. 分析方法；

1) 排泄バランス調査

低薬量及び前処理（連続投与）群の尿は、投与後8、24、48及び72時間の各時点で採取した。糞及び高薬量群の尿は、24時間間隔で採取した。尿はそのまま、糞は50%含水メタノール中で磨砕して、その一部を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定し、排泄率を算出した。

2) 血漿中¹⁴C濃度の経時変化調査

部分採血は尾静脈の穿刺により、以下の各時点で行った。

低薬量群：投与後、0.5、1、3、4.5、6、7.5、9、24、33、48及び57時間の11時点

高薬量群：投与後、1、3、6、9、24、33、48、57及び72時間の9時点
1回当たり雄で126～287mg、雌で60～284mg採血し、遠心して血漿を分離した。

これをLSCで測定して、Tmax、最高濃度(Cmax)、AUC及び半減期などを算出した。

3) 体内分布調査

6時間後、24時間後及び72時間後に解剖して、臓器・組織を採取した。その全量または一部を、直接またはホモジネートした後、可溶化剤で可溶処理または自動燃焼装置で燃焼処理し、LSCで測定した。測定された放射能から各臓器・組織中の放射能の未変化物換算濃度及び投与量に対する割合(分布率)を算出した。

4) 代謝物の定量法及び同定法

(1) 定量法

尿：固相抽出または凍結乾燥後にメタノール抽出し、抽出液をTLCで一次元展開し、オートラジオグラフ（ARG）により分画する。これを液体シンチレーションカウンター（LSC）で定量する。

糞：含水メタノールで抽出後、固相抽出液を分画し、主要画分を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）／放射能検出器（RAD）で分画し、これをLSCで定量する。

血漿、臓器等：

血漿は直接、その他臓器は溶媒抽出し、抽出液をHPLCで分画し、LSCで定量した。

(2) 同定法

TLCおよびHPLCで精製、単離し、必要に応じてジアゾメタンでメチル化して、以下の一種または複数方法を組み合わせて同定した。

TLC：異なる数種類の溶媒系を用いて、合成標品との混合試験およびクロマトグラフィーを行う。

GC-MS (EIモードおよびCIモード)：合成標品との比較。

HPLC/RAD：合成標品との保持時間の比較。

化合物	各化合物の同定方法		
	TLC溶媒系数	GC-MS使用モード	HPLC使用検出器
HF-6305	4種	EI, CI	RAD, UV
	3種	EI	RAD, UV
	3種	EI	RAD, UV
	3種	EI	RAD, UV
	3種		RAD, UV
	7種		RAD, UV
	9種	EI, CI	RAD
	3種		RAD, UV
	11種		
	6種		
	9種	EI, CI	
	6種	EI, CI	
	3種	EI	RAD, UV
	9種		
	8種	EI, CI	
10種			
8種	EI, CI		

(注)

試験結果：

1. 吸収・排泄；

1) 低薬量

[]ラベル体は雌雄ともに約 0.4hr^{-1} の速度で吸収され、血漿中濃度は投与後6～9時間で最高値となった。Tmaxは、7.5時間であった。半減期は、約3.5時間であった。吸収率は、尿排泄率から雌雄ともに93%以上と推定された。代謝及び排泄は速やかであり、標識部位に係わりなく雌雄ともに、投与後24時間で投与量の90%、3日間でほぼ全量(99～100%)が尿及び糞に主に代謝物として排泄された。72時間後の体内に残留する放射能は、1.0%以下であった。

主排泄経路は、標識部位及び雌雄に係わりなく腎臓経路であり、投与量の約90%以上が尿中に排泄された。但し、[]ラベル体の雄では約80%が尿に、約20%が糞に排泄された。

2) 高薬量

血漿中 ^{14}C 濃度は雌雄ともに低薬量群とほぼ同時点で最高値近くとなったが、最高濃度が約24時間持続した。Tmaxは、33時間であった。半減期は、約6時間であった。

初期の尿排泄には遅れを生じたが、雌雄とも標識部位に係わりなく、3日間で投与量の92%以上が排泄された。72時間後の体内に残留する放射能は1.0%以下であった。

これらの結果は、高薬量群では吸収に時間を要するものの、代謝及び排泄は速やかであることを示している。高薬量群では、標識部位及び雌雄に係わりなく、低薬量群よりも糞中への排泄の割合が高まり、糞と尿にほぼ同量が排泄された。この糞中のほぼ全量、すなわち投与量の約40~50%が未変化物であり、低薬量群に比べて吸収率が低下した。

吸収率は、尿排泄率より、48%以上と推定された。

表-1. 血漿中 ^{14}C 濃度 ([] ラベル体投与、7匹の平均値)

投与量 (ng/kg)	2		500	
性別	雄	雌	雄	雌
(経過時間)	μg イミベンコナゾール換算/ml 血漿			
0.5	0.149	0.140	-	-
1.0	0.273	0.261	11.21	9.79
3.0	0.655	0.721	28.48	22.11
4.5	0.889	0.862	-	-
6.0	1.011	0.963	49.77	38.11
7.5	1.059	1.048	-	-
9.0	0.927	0.947	60.82	48.22
24.0	0.062	0.087	71.76	64.82
33.0	0.020	0.033	91.95	99.03
48.0	0.008	0.011	22.89	32.61
57.0	0.006	0.008	8.47	11.77
72.0	-	-	1.50	1.79
Cmax	1.059	1.048	91.95	99.03
Tmax	7.5	7.5	33	33
Ka [hr ⁻¹]	0.35	0.37		
K [hr ⁻¹]	0.20	0.20	0.11	0.12
T _{1/2} [hr ⁻¹]	3.47	3.47	6.08	5.97
AUC (inf)	14.87	15.51	3150	3152

(注) Cmax: 最高濃度、Tmax: 最高濃度到達時間
 Ka: 吸収速度定数、K: 消失速度定数、T_{1/2}: 半減期
 AUC: 血中濃度時間曲線下面積 (μg イミベンコナゾール換算・時間/ml)
 -: 分析せず。

表-2. 排泄バランス

投与量 (mg/kg)	ラベル体	性別	経過時間	累積排泄率 (投与放射能に対する割合、%)				
				尿	糞	尿+糞	体内残留	合計
2	[]	雄	8	24.86	-			
			24	87.48	4.01	91.48		
			48	93.58	5.47	99.04		
			72	93.92	5.61	99.53	0.60	100.14
		雌	8	17.26	-			
			24	87.07	3.35	90.42		
			48	92.99	5.63	98.62		
			72	93.31	5.86	99.17	0.59	99.76
	[]	雄	8	40.70	-			
			24	88.70	5.62	94.32		
			48	90.69	8.19	98.88		
			72	90.91	8.42	99.32	0.59	99.92
		雌	8	41.28	-			
			24	91.71	4.27	95.98		
			48	93.18	6.87	100.05		
			72	93.31	7.05	100.37	0.42	100.78
	[]	雄	8	34.81	-			
			24	75.40	17.02	92.42		
			48	79.29	19.91	99.20		
			72	79.74	20.06	99.80	0.38	100.18
		雌	8	34.83	-			
			24	84.14	4.00	88.14		
			48	90.29	7.54	97.83		
			72	90.83	7.86	98.69	0.35	99.04
500	[]	雄	24	17.41	19.58	36.99		
			48	44.44	43.98	88.42		
			72	48.09	45.53	93.62	1.06	94.68
		雌	24	18.46	19.58	38.04		
			48	44.09	42.10	86.19		
			72	48.39	44.94	93.33	0.99	94.32
	[]	雄	24	27.18	30.69	57.87		
			48	41.08	49.79	90.87		
			72	41.51	50.78	92.29	0.37	92.67
		雌	24	26.62	11.88	38.40		
			48	46.83	44.60	91.42		
			72	47.91	48.28	96.18	0.60	96.79
	[]	雄	24	19.27	23.79	43.05		
			48	34.26	58.55	92.80		
			72	35.58	61.12	96.70	0.43	97.13
		雌	24	21.72	10.09	31.81		
48			45.06	41.39	86.45			
72			49.58	47.96	97.54	0.85	98.39	
2	連続投与 (2 mg/kg, 14日)	雄	8	17.15	-			
			24	84.93	4.55	89.48		
			48	92.60	6.23	98.83		
			72	92.96	6.36	99.32	0.75	100.06
			72	92.96	6.36	99.32	0.75	100.06
	[]	雌	8	26.37	-			
			24	86.58	2.96	89.54		
			48	91.91	5.84	97.75		
			72	92.21	6.15	98.36	0.61	98.96
			72	92.21	6.15	98.36	0.61	98.96

(注) 数値は5匹の平均

化物を除けば、代謝物プロファイルは低及び高薬量間でもほぼ同じであった。高薬量では、2または3種ラベル体に共通な代謝物の割合が増加したが、微量に過ぎなかった。検知された最も顕著な薬量間の差は、に代謝
される割合が雌雄とも高薬量で低下したことであった。

4. 臓器・組織残留物；

- 1) [] ラベル体の血漿中 ^{14}C 濃度の最高時点（付近）で血漿、肝臓、脾臓及び脂肪組織中の主残留物は、薬量に係わりなく、代謝物であった。3種ラベル体を通じてこれらの組織中の脂溶性主残留物は であった。
- 2) 未変化物は、肝臓と脂肪組織からのみ検出された。薬量が増加すると組織中の未変化物の割合も高くなった。

5. 胆汁排泄；

糞から検出された代謝物のうち は、抱合体として胆汁に分泌され、糞に排泄されたと考えられる。 ラベル低薬量投与群の糞への排泄率は、雌ではラベル部位による差はないが、雄では他ラベル体及び雌の約2.5倍に達し（3日間で雄：20%、雌：8%）、ラベル体固有の未同定代謝物が胆汁に排泄されていたと推定される。

6. 前処理による代謝変動；

低薬量の被験物質による前処理は、雌雄とも、[] ラベル体の排泄、排泄物中の代謝物プロファイル及び体内分布のいずれにも顕著な影響を与えなかった。

(まとめ)

1. ラットに経口投与された低薬量のイミベンコナゾールは、その90%以上が吸収され、速やかに（72時間後までにはほぼ全量が）代謝及び排泄された。イミベンコナゾールの代謝挙動は低薬量の反復投与で変動することなく、低薬量の反復投与による顕著な蓄積はないと考えられた。
2. イミベンコナゾールは、LD₅₀の約1/6の高薬量でも速やかに代謝及び排泄された。ただし、初期の排泄に遅れが認められた。（体内に残留する放射能は3日後で投与量の1%以下）。
3. イミベンコナゾールは、主に加水分解とこれに引き続く各種の酸化反応で分子内の3種の環に由来する、それぞれに固有の代謝物の抱合体にまで容易に代謝された。
4. イミベンコナゾールの代謝挙動に関する性差は小さかった。

表-3-1. 体内分布：2mg/kg投与時における組織中¹⁴C濃度

組織	ラベル	μgイミベンコナゾール換算/g 臓器・組織											
		[]						[]			[]		
		雄			雌			雄		雌	雄		雌
		時間	6	24	72	6	24	72	6	72	72	6	72
血液		0.914	0.078	0.004	0.896	0.059	0.007	0.196	0.011	0.020	0.866	0.002	0.002
赤血球		0.951	0.077	0.005	0.920	0.062	0.011	0.160	0.018	0.084	0.843	0.002	0.005
血漿		1.101	0.095	0.003	0.987	0.065	0.003	0.266	0.005	0.007	0.420	<0.002	<0.002
脂肪組織		2.164	0.209	<0.008	1.810	0.163	<0.007	0.981	<0.009	<0.010	0.982	<0.008	<0.008
副腎		1.502	0.125	<0.009	1.516	0.098	<0.007	0.313	0.012	0.018	0.844	<0.008	<0.007
骨		0.411	0.037	<0.002	0.347	0.025	<0.002	0.057	0.002	0.002	0.120	<0.002	<0.002
骨髓		1.249	0.104	<0.003	1.256	0.088	0.004	0.258	0.004	0.007	0.314	<0.002	<0.004
脳		1.281	0.100	<0.002	1.212	0.075	<0.001	0.113	0.008	0.008	0.248	0.008	0.002
心筋		1.138	0.088	<0.002	1.062	0.069	0.003	0.152	0.003	0.004	0.902	<0.001	0.003
腎臓		1.968	0.218	0.024	1.710	0.168	0.029	1.550	0.022	0.029	2.808	0.006	0.012
肝臓		2.027	0.168	0.010	1.912	0.132	0.014	2.242	0.091	0.074	0.808	0.024	0.025
肺		1.162	0.100	0.007	1.085	0.078	0.008	0.349	0.038	0.042	0.408	0.018	0.020
脳下垂体		1.047	0.076	<0.048	0.960	0.062	<0.043	0.121	<0.049	<0.038	0.229	<0.045	<0.038
骨格筋		0.761	0.063	<0.001	0.755	0.048	<0.001	0.062	<0.001	<0.001	0.261	<0.001	<0.001
脾臓		0.885	0.075	<0.007	0.851	0.053	<0.006	0.115	<0.005	<0.007	0.440	<0.005	<0.007
胸腺		0.740	0.060	<0.002	0.685	0.044	<0.002	0.082	0.002	0.002	0.266	<0.001	<0.002
甲状腺		0.789	0.065	<0.028	0.691	0.049	<0.042	0.894	0.137	0.085	1.191	0.138	0.124
皮膚		0.903	0.072	<0.003	-	-	-	0.122	0.003	-	0.256	<0.002	-
輸精管		0.615	0.070	<0.004	-	-	-	0.096	<0.004	-	0.171	<0.004	-
精のう		0.875	0.113	<0.003	-	-	-	0.161	<0.002	-	0.905	<0.002	-
精巣		0.839	0.070	<0.002	-	-	-	0.084	0.002	-	0.299	<0.001	-
卵巣		-	-	-	0.943	0.064	<0.009	-	-	<0.009	-	-	<0.009
子宮		-	-	-	0.651	0.047	<0.002	-	-	0.004	-	-	<0.002
残骸		-	-	0.013	-	-	0.013	-	0.008	0.005	-	0.008	0.007

(注) 72時間後の数値は5匹の平均値、6及び24時間後の数値は2匹の平均値。 - : 分析せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表-3-2. 体内分布：2mg/kg投与時における投与放射能に対する組織中¹⁴Cの割合

組織	ラベル	投与放射能に対する組織中 ¹⁴ Cの割合、%											
		[]						[]			[]		
		雄			雌			雄		雌	雄		雌
		時間	6	24	72	6	24	72	6	72	72	6	72
血液		2.894	0.253	0.012	2.853	0.191	0.023	0.622	0.036	0.062	1.158	0.007	0.007
赤血球		1.478	0.125	0.007	1.406	0.093	0.016	0.266	0.027	0.046	0.585	0.003	0.007
血漿		1.775	0.152	0.005	1.637	0.112	0.006	0.404	0.008	0.012	0.876	<0.003	<0.003
脂肪組織		5.243	0.517	<0.021	4.433	0.404	<0.017	2.896	<0.022	<0.025	0.198	<0.020	<0.019
副腎		0.013	0.001	<0.001	0.025	0.002	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001
骨		2.183	0.199	<0.010	1.855	0.137	<0.012	0.303	0.010	0.013	0.839	<0.009	<0.011
脳		0.557	0.044	<0.001	0.705	0.043	<0.001	0.049	0.001	0.002	0.106	0.001	0.001
心筋		0.170	0.013	<0.001	0.172	0.011	<0.001	0.022	<0.001	<0.001	0.044	<0.001	<0.001
腎臓		0.747	0.080	0.009	0.668	0.063	0.011	0.581	0.008	0.011	0.848	0.008	0.005
肝臓		3.951	0.335	0.022	3.310	0.246	0.027	4.234	0.208	0.138	1.503	0.055	0.048
肺		0.223	0.018	0.001	0.243	0.017	0.002	0.066	0.007	0.010	0.074	0.008	0.005
脳下垂体		0.002	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
骨格筋		14.828	1.256	<0.030	14.783	0.942	<0.028	1.211	<0.028	<0.026	5.080	<0.028	<0.028
脾臓		0.102	0.009	<0.001	0.111	0.007	<0.001	0.014	<0.001	<0.001	0.054	<0.001	<0.001
胸腺		0.046	0.003	<0.001	0.052	0.003	<0.001	0.004	<0.001	<0.001	0.016	<0.001	<0.001
甲状腺		0.002	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	0.008	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001
皮膚		0.008	0.007	<0.001	-	-	-	0.009	<0.001	-	0.022	<0.001	-
輸精管		0.013	0.002	<0.001	-	-	-	0.002	<0.001	-	0.003	<0.001	-
精のう		0.084	0.010	<0.001	-	-	-	0.010	<0.001	-	0.068	<0.001	-
精巣		0.481	0.039	<0.001	-	-	-	0.045	0.001	-	0.166	<0.001	-
卵巣		-	-	-	0.024	0.002	<0.001	-	-	<0.001	-	-	<0.001
子宮		-	-	-	0.095	0.005	<0.001	-	-	<0.001	-	-	<0.001
胃腸(含内容物)		-	-	0.038	-	-	0.031	-	0.049	0.046	-	0.023	0.038
残骸		-	-	0.529	-	-	0.511	-	0.296	0.181	-	0.294	0.245
全身		-	-	0.603	-	-	0.593	-	0.590	0.419	-	0.384	0.346

(注) 72時間後の数値は5匹の平均値、6及び24時間後の数値は2匹の平均値。 - : 分析せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表-3-3. 体内分布：500mg/kg投与時における組織中¹⁴C濃度

組織	μgイミベンコナゾール換算/g臓器・組織										
	ラベル	[○]				[△]			[□]		
	性別	雄		雌		雄		雌	雄		雌
	時間	24	72	24	72	24	72	72	24	72	72
血液	55.49	9.240	64.28	15.19	7.920	1.858	3.847	9.355	0.695	1.271	
赤血球	64.05	15.27	76.80	28.64	6.898	2.968	6.737	9.083	0.822	1.524	
血漿	61.97	1.233	59.74	1.359	9.571	0.590	1.082	10.93	0.464	0.739	
脂肪組織	157.03	4.275	207.23	9.675	52.98	< 1.773	7.273	19.24	< 2.183	5.748	
副腎	100.49	2.198	103.62	2.955	13.62	2.590	4.363	13.58	< 2.046	3.817	
骨	20.69	0.764	22.69	1.457	1.873	< 0.404	< 0.505	4.069	0.388	0.621	
骨髄	87.06	2.695	119.25	6.214	5.663	< 0.595	1.295	9.080	0.720	< 1.109	
脳	79.10	1.185	77.94	1.508	2.831	< 0.366	0.796	7.403	0.580	1.275	
心筋	71.84	1.410	68.90	1.663	4.319	< 0.390	0.806	9.031	0.563	1.070	
腎臓	116.41	4.660	105.85	5.108	47.28	2.969	4.266	69.53	2.068	6.245	
肝臓	125.44	3.409	123.07	5.474	57.94	13.94	14.64	30.77	5.748	8.158	
肺	69.23	5.471	67.43	3.726	9.431	2.269	4.154	11.25	2.088	3.439	
脳下垂体	64.62	< 12.30	61.99	< 9.191	< 13.68	< 12.13	< 8.702	< 13.04	< 9.968	< 8.824	
骨格筋	50.91	0.707	49.73	0.833	1.754	< 0.373	< 0.345	6.866	0.786	0.487	
脾臓	59.20	5.093	57.12	18.43	3.667	< 1.431	3.212	8.935	< 1.261	< 1.772	
胸腺	46.79	0.800	46.84	0.921	2.299	< 0.331	< 0.390	7.179	< 0.395	0.566	
甲状腺	55.44	< 5.860	48.36	< 9.002	74.97	16.99	23.48	65.89	23.48	31.27	
皮膚	59.53	0.940	-	-	4.546	< 0.416	-	9.059	0.855	-	
輸精管	37.85	< 1.016	-	-	3.236	< 0.970	-	5.837	< 0.893	-	
精のう	55.30	0.787	-	-	5.335	< 0.387	-	8.529	0.566	-	
精巣	52.64	0.848	-	-	2.665	< 0.356	-	8.315	0.676	-	
卵巣	-	-	55.78	< 2.104	-	-	< 2.165	-	-	< 2.118	
子宮	-	-	39.79	1.036	-	-	1.205	-	-	0.676	
残骸	-	4.348	-	3.730	-	0.983	1.396	-	1.272	1.805	

(注) 72時間後の数値は5匹の平均値、24時間後の数値は2匹の平均値。 - : 分析せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表-3-4. 体内分布: 500mg/kg 投与時における投与放射能に対する組織中 ¹⁴C の割合

組織	投与放射能に対する組織中 ¹⁴ C の割合、%											
	ラベル	[]				[]			[]			
	性別	雄		雌		雄		雌	雄		雌	
	時間	24	72	24	72	24	72	72	24	72	72	
血液	0.756	0.118	0.831	0.194	0.102	0.023	0.047	0.119	0.009	0.016		
赤血球	0.417	0.097	0.472	0.162	0.041	0.018	0.037	0.062	0.006	0.009		
血漿	0.397	0.008	0.405	0.010	0.062	0.004	0.007	0.065	0.003	0.005		
脂肪組織	1.562	0.042	2.062	0.095	0.523	< 0.017	0.069	0.188	< 0.022	0.058		
副腎	0.003	< 0.001	0.006	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
骨	0.449	0.016	0.492	0.031	0.040	< 0.009	< 0.011	0.087	< 0.008	0.013		
脳	0.138	0.002	0.185	0.004	0.005	< 0.001	0.002	0.019	0.001	0.003		
心筋	0.043	< 0.001	0.043	0.001	0.003	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	< 0.001		
腎臓	0.171	0.007	0.161	0.008	0.072	0.005	0.005	0.108	0.008	0.013		
肝臓	1.112	0.035	0.953	0.047	0.509	0.149	0.122	0.270	0.064	0.072		
肺	0.052	0.004	0.061	0.003	0.007	0.002	0.004	0.009	0.002	0.003		
脳下垂体	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
骨格筋	4.050	0.055	3.959	0.087	0.138	< 0.028	< 0.026	0.537	0.061	0.098		
脾臓	0.027	0.002	0.029	0.011	0.002	< 0.001	0.002	0.004	< 0.001	< 0.001		
胸腺	0.011	< 0.001	0.012	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002	< 0.001	< 0.001		
甲状腺	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
皮膚	0.017	< 0.001	-	-	0.001	< 0.001	-	0.003	< 0.001	-		
輸精管	0.003	< 0.001	-	-	< 0.001	< 0.001	-	< 0.001	< 0.001	-		
精のう	0.015	< 0.001	-	-	0.002	< 0.001	-	0.003	< 0.001	-		
精巣	0.112	0.002	-	-	0.006	< 0.001	-	0.019	0.002	-		
卵巣	-	-	0.006	< 0.001	-	-	< 0.001	-	-	< 0.001		
子宮	-	-	0.012	< 0.001	-	-	< 0.001	-	-	< 0.001		
胃腸(含内容物)	-	0.302	-	0.250	-	0.063	0.227	-	0.151	0.473		
残骸	-	0.639	-	0.558	-	0.144	0.204	-	0.198	0.267		
全身	-	1.057	-	0.994	-	0.375	0.801	-	0.426	0.850		

(注) 72時間後の数値は5匹の平均値、24時間後の数値は2匹の平均値。 - : 分析せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表-3-5. 体内分布：前処理 (2 mg/kg、14日連続投与) 後の2 mg/kg投与時における組織中 ^{14}C と投与放射能に対する割合

組織	μg イミベンコナゾール換算/g 臓器・組織		投与放射能に対する組織中 ^{14}C の割合、%		
	ラベル	[]		[]	
	性別	雄	雌	雄	雌
	時間	72	72	72	72
血液		0.004	0.004	0.012	0.012
赤血球		0.006	0.005	0.009	0.008
血漿		0.003	0.003	0.005	0.004
脂肪組織		< 0.009	< 0.008	< 0.022	< 0.021
副腎		< 0.009	< 0.007	< 0.001	< 0.001
骨		< 0.002	< 0.002	< 0.010	< 0.013
骨髓		< 0.002	< 0.004	-	-
脳		< 0.002	< 0.001	< 0.001	< 0.001
心筋		0.002	0.004	< 0.001	< 0.001
腎臓		0.025	0.028	0.010	0.011
肝臓		0.014	0.017	0.031	0.032
肺		0.007	0.007	0.001	0.002
脳下垂体		< 0.047	< 0.040	< 0.001	< 0.001
骨格筋		< 0.001	< 0.002	< 0.025	< 0.034
脾臓		< 0.008	< 0.008	< 0.001	< 0.001
胸腺		< 0.001	< 0.002	< 0.001	< 0.001
甲状腺		< 0.082	< 0.041	< 0.001	< 0.001
皮膚		< 0.002	-	< 0.001	-
輸精管		< 0.004	-	< 0.001	-
精のう		< 0.002	-	< 0.001	-
精巣		< 0.001	-	< 0.001	-
卵巣		-	< 0.009	-	< 0.001
子宮		-	< 0.003	-	< 0.001
胃腸(含内容物)		-	-	0.026	0.053
残骸		0.017	0.013	0.670	0.503
全身		-	-	0.745	0.607

(注) 数値は2匹の平均値。 - : 分析せず。

表-4-1. 代謝物分析：放射能の分画

ラベル体	投与量 (mg/kg)	性別	時間	画分中の放射能 (投与放射能に対する割合、%)									
				尿				糞					
				固体抽出1		固体抽出2		固体抽出1					
				水相	メタノール相	水相	塩酸水相	残渣	水相	メタノール相	塩酸水相	残渣	
	2	雄	0~24	0.16	87.53					0.03	2.48	0.15	1.21
			0~72	0.18	93.83					0.06	3.87	0.20	1.84
		雌	0~24	0.95	85.82					0.03	2.03	0.13	1.09
			0~72	0.39	91.92					0.06	3.36	0.21	2.24
	500	雌	0~24	<0.02	17.24					0.01	20.13	0.09	0.29
			0~72	0.05	47.87					0.15	46.10	0.25	1.22
		雄	0~24	<0.05	18.87					<0.01	19.56	0.08	0.28
			0~72	0.05	48.51					0.03	44.69	0.24	1.14
	2	雄	0~24	0.28 (0.89)	84.91 (85.02)					0.42	2.87	0.12	1.85
			0~72	0.30 (0.93)	87.06 (87.15)					0.61	4.28	0.18	2.88
		雌	0~24	0.28 (1.26)	90.30 (87.08)					0.29	2.12	0.08	1.30
			0~72	0.26 (1.29)	91.84 (88.60)					0.41	3.59	0.11	2.17
	500	雌	0~24	0.21 (0.13)	25.85 (26.85)					0.05	33.10	0.12	0.57
			0~72	0.35 (0.38)	39.41 (40.82)					0.19	53.88	0.23	2.00
		雄	0~24	0.10 (0.16)	25.96 (25.03)					0.05	11.09	0.04	0.20
			0~72	0.26 (0.39)	46.33 (46.06)					0.24	46.31	0.21	1.74
	2	雄	0~24			0.13	70.22	0.70		14.12	2.13	0.01	0.87
			0~72			0.23	74.50	0.80		16.50	2.57	0.01	1.10
		雌	0~24			0.09	80.11	0.62		2.97	0.88	0.008	0.29
			0~72			0.13	86.35	0.70		5.44	1.92	0.02	0.66
	500	雌	0~24			0.53	18.53	0.31		3.87	18.87	0.04	0.30
			0~72			0.81	33.52	0.68		14.07	47.12	0.10	1.16
		雄	0~24			0.10	21.57	0.41		1.25	9.52	0.06	0.11
			0~72			0.19	49.46	0.88		7.68	40.99	0.16	0.90
前処理 (2mg/kg、回)	2	雄	0~24	0.29	84.44					0.09	3.08	0.03	1.18
			0~72	0.33	92.44					0.12	4.14	0.04	1.87
		雌	0~24	0.24	87.81					0.02	1.81	0.01	0.69
			0~72	0.24	93.63					0.06	3.53	0.04	1.82

(注) 1. 固体抽出1 [Mega Bond Elut® C18 cartridge column]
 尿：そのまま処理し、メタノールで抽出。
 糞：メタノール抽出後、処理し、塩酸水で溶出。残渣とは、メタノール抽出での残渣のこと。
 2. 固体抽出2 [Mega Bond Elut® C18 cartridge column]
 尿：メタノール抽出後、処理し、水、メタノール、ヘキサンで順で溶出。残渣とは、メタノール抽出での残渣のこと。
 3. 尿のラベル体は2連、それ以外は4連で実施。
 4. 尿のラベルは()内の数値は、酵素による抱合体の加水分解を行った試験における値。

表-4-2. 代謝物分析：2 mg/kg 投与時の尿中に排泄された代謝物

	尿中代謝物の投与放射能に対する割合、%											
	[]				[]				[]			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72
HF-6305												
合計	80.93	86.61	79.00	84.44	61.31	62.47	57.06	57.89	67.85	71.98	77.51	83.54

(注) 1. は遊離体と抱合体の合算値。 () 内に抱合体の数値を示した。
 2. () 内に抱合体の数値を示した。

表-4-3. 代謝物分析：500 mg/kg 投与時の尿中に排泄された代謝物

	投与放射能に対する割合、%											
	[]				[]				[]			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72
HF-6305												
合計	16.96	43.43	17.82	44.66	18.37	29.88	18.67	33.11	17.08	31.15	20.67	47.42

(注) 1. は遊離体と抱合体の合算値。 () 内に抱合体の数値を示した。
 2. () 内に抱合体の数値を示した。

表-4-4. 代謝物分析：2 mg/kg投与時の糞中に排泄された代謝物

	投与放射能に対する割合、%											
	[]				[]				[]			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72
HF-6305	0.28	0.93	0.19	0.24	0.40	0.46	0.17	0.22	0.33	0.36	0.12	0.17
合計	1.78	2.30	1.46	2.33	1.92	2.79	1.21	2.09	14.76	17.25	3.28	6.02

表-4-5. 代謝物分析：500 mg/kg投与時の糞中に排泄された代謝物

	投与放射能に対する割合、%											
	[]				[]				[]			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72
HF-6305	18.37	41.14	18.52	41.20	31.14	49.24	10.54	41.85	17.95	43.86	9.11	38.39
合計	19.41	43.79	19.18	43.44	31.89	50.42	10.71	42.71	21.97	58.42	10.48	46.64

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表-4-6. 代謝物分析：前処理 (2 mg/kg, 14日間連続投与) 後、[] ラベル体
2 mg/kg 投与時の排泄された代謝物

	投与放射能に対する割合、%							
	尿				糞			
	雄		雌		雄		雌	
	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72	0~24	0~72
HF-6305					0.31	0.37	0.16	0.25
合計	78.22	85.46	80.82	85.78	1.98	2.69	1.48	2.69

表-4-7. 代謝物分析：臓器・組織中の代謝物

臓器・組織	μg イミベンコナゾール 換算/g 臓器・組織										
	[] ラベル体					[] ラベル体		[] ラベル体			
	2 mg/kg				500 mg/kg		2	500	2	500	
	雄		雌		雄	雌	雄		雌		
	8	24	6	24	24	24	6	24	6	24	
血液											
脂肪組織	HF-6305	<0.004	0.01	0.04	0.01	21.42	51.70	0.05	18.45	0.06	17.72
肝臓	HF-6305			0.008	0.007	7.22	5.58	0.04		0.18	
脾臓											

(注) 1. * 及び未同定代謝物の合算値。
2. 組織¹⁴C：臓器・組織中の放射能濃度 (μg 換算/g)、同定率 (%)：同定化合物の組織¹⁴Cに占める割合。

2. 植物体内における代謝

(1) イミベンコナゾール (HF-6305) のぶどう樹における代謝試験

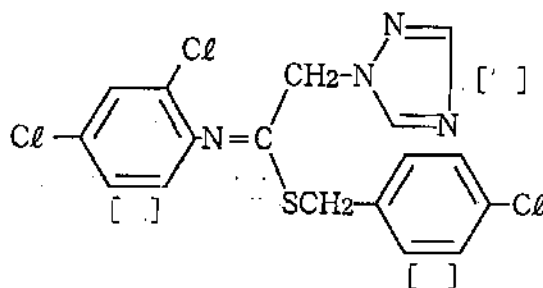
(資料 67)

試験機関:

報告書作成年: 1991年

供試標識化合物

4-Chlorobenzyl N-2,4-dichlorophenyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)
thioacetimidate



[] ラベル体:

[] ラベル体:

[] ラベル体:

[¹⁴C] イミベンコナゾールの比放射能と放射化学的純度

標識化合物	比放射能 (mCi/mM)	放射化学的純度
[] ラベル体		
[] ラベル体		
[] ラベル体		

にて合成された。

供試植物: 着色成熟期後期から成熟期にあたる樹高65cmの市販の鉢植えぶどう樹 (*Vitis* spp., 品種: キャンベル) を使用。

試験方法：

1. 馴化栽培；供試ぶどう樹はファイトロン内で1週間以上馴化栽培した。

2. 薬剤の処理；

1) 水和剤の調製

3種の標識化合物の水和剤（15%含有）を調製し、1000倍希釈して濃度約150ppmの施用液（慣行施用濃度の1～3倍）を調製した。

2) 水和剤の処理法

全面散布法：施用液50mlをぶどう樹に全面散布した。

滴下法：ぶどう樹の果実及び葉に駒込ピペットを用いて滴下して、試料表面に一様に処理した。

塗布法：施用液を葉表面の中央部に1cm幅で毛筆を用いて塗布した。

3. 処理後の栽培；馴化栽培と同条件で栽培した。

4. 試験項目；

試験項目	処理方法	供試ラベル体	供試個体数
① 浸透移行・代謝（抽出）試験	全面散布法	[○], [□] [△]	各2 1
② 収穫時果実中残留物分析試験	全面散布法	[○], [□] ①と共通の個体を使用	各4
③ 代謝物同定試験	滴下法	[○], [□], [△]	各3
④ 新葉移行性試験	全面散布法	①と共通の個体を使用	
⑤ 葉中移動性試験	塗布法	③と共通の個体を使用	

1) 浸透移行・代謝（抽出）試験

処理直後及び7、14、21、28日後の果実及び葉を表面洗浄液と洗浄液の組織に分けて分析し、残留性、浸透移行性、代謝分解物の生成量を経時的に調べた。

2) 収穫時果実中の残留物分析試験

処理28日後に収穫した果実を表面洗浄することなく、丸ごと主要残留物を調べた。

3) 代謝物同定試験

処理14、28日後の果実及び葉を分析し、主要な代謝・分解物を同定した。

4) 新葉移行性試験

表面汚染のない散布後に展開した新葉について、¹⁴Cの移行性を調べた。

5) 葉中移動性試験

処理直後及び7、14、28日後の処理葉について、¹⁴Cの移行性を調べた。

5. 分析方法；

- 1) 表面洗浄：メタノールで試料表面を洗浄した。
- 2) 表面洗浄後の試料を酢酸エチル：メタノール：pH7.0リン酸緩衝液（1：1：1）で抽出した。

濃縮後、固相抽出（MEGA BOND ELUT C18カートリッジカラム）して、水、ベンゼン及びメタノール溶出面分に分画した。

- 3) 抱合型代謝物を調べるため、TLCで分離した極性画分及び抽出残渣について酵素及び酸、アルカリ加水分解を行った。

4) 代謝分解物の定量法及び同定法

(1) 定量法

種々の溶媒系での薄層クロマトグラフィー（TLC）により分離、精製した。極性代謝物については、TLC及び高速液体クロマトアライナー（HPLC）により精製した。これを以下に示した方法で放射能を測定し、その量を算出した。

(2) 同定法

TLC：種々の溶媒系によるTLCのRf値を標品と比較。

HPLC/RAD（放射能検出器）：標品と保持時間を比較

GC-MS：ガスクロマトグラフ・質量分析計

加水分解した極性代謝物は、HPLC/RAD及びTLCにより同定した。

代謝物	TLC 溶媒係数	HPLC /RAD	GC-MS	代謝物	TLC 溶媒係数	HPLC /RAD	GC-MS
HF-6305	5				3		
	5				3	使用	
	5				3	使用	
	3	使用			5		使用
	5				5		使用

5) 放射能の測定

①液体試料：液体シンチレーションカウンター（LSC）

②固体試料：燃焼処理し、LSCで定量

③移動性試験：オートラジオグラフィー（ARG）

試験結果：

1. 浸透移行・代謝（抽出）試験

- 1) 果実及び葉表面の放射能は容易に内部に浸透移行した。浸透移行性には組織間で若干差が認められ、葉では28日後でも20～40%が表面に残ったのに対し、果実では7日で約85%、28日で90%以上が内部に浸透移行した。
- 2) 果実及び葉において、イミベンコナゾールは一相性の一次減衰曲線を描いて分解した。分解速度は果実と葉で大きな差はなく、半減期は10日以内であり、20～22日でその80%が分解された。

- 3) イミベンコナゾールの初発分解反応は加水分解及び光分解であった。初発加水分解により 及び が生成した。 はさらに と に分解された。一方、 は と に分解されるか、または を経て と に分解されると推定された。 の加水分解速度は、果実では速やかであり、葉では遅いと推定された。
- 4) 初発光分解では 及び が生成した。 、 は未変化物と同様、組織内部に容易に浸透移行した。

2. 収穫時果実中残留物分析試験

- 1) 収穫時果実中の残留¹⁴C濃度は、 [] 及び [] ラベル体で0.4~0.5ppm、 [] ラベル体で1.1~1.5ppmであり、ラベル体間で有意な差が認められた。主要な残留物として、イミベンコナゾール、 、 、及び が同定された。このほか、 、 及び をアグリコンとする複数の糖抱合体が主要残留物として検出された。

3. 代謝物同定試験

- 1) 果実及び葉から検出、同定された主要な代謝分解残留物種には実質的な差はなかった。果実及び葉での脂溶性物質として3種ラベル体に共通の 、 (いずれも植物体表面光分解物) 及び [] と [] ラベル体に共通の が同定された。主要な極性代謝物として果実では、 [] ラベル体では が、 [] ラベル体では とそれをアグリコンとする抱合体が同定された。また葉では、 [] ラベル体では、 及び とそれをアグリコンとする抱合体が、 [] ラベル体では が、 [] ラベル体では とそれをアグリコンとする抱合体が同定された。このほかに微量脂溶性物質として果実では、 []、 [] ラベル体に共通の が、 [] ラベル体では とそれをアグリコンとする抱合体が、 [] ラベル体では とそれをアグリコンとする抱合体が同定された。葉では []、 [] ラベル体に共通の が、 [] ラベル体では とそれをアグリコンとする抱合体が同定された。 [] ラベル体では酸加水分解により を確認したが、この画分には親化合物や などが混在しており そのものは確認できなかった。
- 2) イミベンコナゾールの代謝分解により生成する [] ラベル体固有の 、 は、多種類の糖抱合体に速やかに代謝された。葉では大部分が をアグリコンとする抱合体であり、果実では をアグリコンとする抱合体の方が多かった。また、 環部位の相当部分が、ポリサッカライド抱合体を含む結合体残留物となった。
- 3) イミベンコナゾールの代謝分解により生成する [] ラベル体固有の は、速やかに結合型残留物となった。 の一部は主に に代謝され、速やかに多種類の糖抱合体となった。 環部位は、 環に比べて結合型残留物の生成率が高く、 [] ラベル体と共通の代謝物である として残留する比率も高かったため、抱合体の生成量は少なかった。
- 4) イミベンコナゾールの代謝分解により生成する [] ラベル体固有の は、一部は更に代謝されるが、多くの部分がそのままの状態でおどろ中に存在した。 の果実中残留濃度は、単独の化合物としては最も高かった。 環部位が結合体残留物となる量は、他の2ラベル体に比べて少なかった。

4. 新葉移行性試験及び葉中移動性試験

- 1) ARGの結果、いずれのラベル体についても葉における¹⁴Cの移動は少なかった。その中で、ラベル体間で差が認められ、[]ラベル体は葉柄中に多く検出され、また新葉へ移行量も多かった。従って、[]ラベル体由来の¹⁴Cは他ラベル体に比べシンプラス移行性が高く、ぶどう樹内の他部位へ移行しやすいと考えられた。

(まとめ)

1. ぶどう樹に散布されたイミベンコナゾールは、一部が植物体表面で光分解された（主に ）が、その多くは光分解物とともに速やかに植物体内部に浸透移行して加水分解された。
2. イミベンコナゾールは、果実及び葉において1相性の一次減衰曲線を示して分解し、半減期は10日以内であった。またその80%が20~22日で分解した。
3. 環部位は速やかに 、 をへて、多種類の糖抱合体及び結合体残留物にまで代謝された。 環部位（ ）は一部は に分解後多種類の糖抱合体に、大部分は結合体残留物にまで速やかに代謝された。 環部位は大部分が にまで速やかに代謝された。
4. 収穫期ぶどう果実（表面洗浄なし）中で、単独で組織中全放射能の10%以上を占めた残留物種は、抽出残渣画分未変化体及び 、 と やアグリコンとする抱合体であった。
また、同果実中で、単独で0.01ppm（未変化体換算濃度）以上の濃度で検出された残留物種は 、未変化体、 、 、 及び と をアグリコンとする抱合体及び をアグリコンとする抱合体であった。

表-1 ぶどう果実での消長と代謝分解物量

		¹⁴ C濃度、 μg イミペンコナゾール換算/g(組織全放射能に対する割合、%)					
		経過日数(日)					
		0	7	14	21	28	
ラベル体	組織全放射能	0.697	0.689	0.664	0.687	0.528	
	画分	組織表面	0.676 (97.0)	0.100 (14.6)	0.081 (12.2)	0.059 (8.6)	0.043 (8.1)
		抽出画分	0.020 (2.9)	0.503 (73.0)	0.436 (65.7)	0.457 (66.5)	0.369 (70.0)
		残渣	<0.001 (0.1)	0.086 (12.5)	0.147 (22.2)	0.171 (24.9)	0.116 (22.0)
	代謝分解物	HF-6305	0.659 (94.6)	0.356 (52.9)	0.255 (39.2)	0.159 (23.0)	0.076 (13.6)
ラベル体	組織全放射能	1.276	1.151	1.539	1.340	1.680	
	画分	組織表面	1.203 (96.2)	0.160 (13.9)	0.136 (8.9)	0.073 (5.4)	0.066 (3.9)
		抽出画分	0.047 (3.7)	0.938 (81.6)	1.302 (84.3)	1.182 (88.2)	1.510 (89.9)
		残渣	0.001 (0.1)	0.052 (4.5)	0.105 (6.8)	0.086 (6.4)	0.103 (6.1)
	代謝分解物	HF-6305	1.199 (94.6)	0.453 (41.1)	0.377 (24.8)	0.155 (11.5)	0.124 (7.4)
ラベル体	組織全放射能	1.124				0.556	
	画分	組織表面	1.092 (97.2)				0.066 (11.8)
		抽出画分	0.031 (2.8)				0.315 (56.6)
		残渣	<0.001 (0.1)				0.178 (31.6)
	代謝分解物	HF-6305	0.963 (85.3)				0.180 (34.1)

数値は2連の分析の平均値

* 未同定代謝物との合算値

空欄は測定せず

() 内の数値は、組織全放射能に対する割合 (%) 表中の数値より算出した。

表-2 ぶどう葉での消長と代謝分解物量

		¹⁴ C濃度、 $\mu\text{gイメノコサール}$ 換算/g(組織全放射能に対する割合、%)					
		経過日数(日)					
		0	7	14	21	28	
ラベル体	組織全放射能	24.514	20.850	23.408	16.860	21.056	
	画分	組織表面	19.480 (79.5)	10.090 (48.4)	6.370 (27.2)	4.980 (29.5)	4.160 (19.8)
		抽出画分	4.990 (20.4)	8.760 (42.0)	12.010 (51.3)	8.520 (50.5)	12.300 (58.4)
		残渣	0.050 (0.2)	2.000 (9.6)	5.030 (21.5)	3.360 (19.9)	4.590 (21.8)
	代謝分解物	HF-6305	16.380 (68.7)	9.210 (44.4)	6.420 (27.4)	2.960 (18.6)	2.050 (9.7)
ラベル体	組織全放射能	25.036	23.771	23.229	18.725	16.963	
	画分	組織表面	22.030 (88.0)	12.510 (52.6)	8.280 (35.6)	7.530 (40.2)	6.340 (37.4)
		抽出画分	2.970 (11.9)	10.080 (42.4)	12.650 (54.5)	9.020 (48.2)	8.570 (50.6)
		残渣	0.030 (0.1)	1.180 (5.0)	2.300 (9.9)	2.170 (11.6)	2.060 (12.1)
	代謝分解物	HF-6305	21.110 (84.4)	12.320 (52.0)	7.740 (31.3)	3.460 (18.6)	2.530 (14.9)

数値は2連の分析の平均値

* 未同定代謝物との合算値

** 抱合体との合算値

*** の抱合体を除く

空欄は測定せず

() 内の数値は、組織全放射能に対する割合 (%)

表中の数値より算出した。

表-3. 表面未洗浄の収穫期 (28日後) ぶどう果実における放射能の分布

		¹⁴ C濃度、μgイミベンコナゾール換算/g (組織全放射能に対する割合、%)					
		[]ラベル体		[]ラベル体		[]ラベル体	
		試験	A	B	A	B	B
組織全放射能		0.422	0.444	1.121	1.545	0.473	
抽出操作	抽出画分	0.315 (74.6)	0.327 (73.9)	1.061 (94.6)	1.448 (93.8)	0.335 (70.9)	
	固相抽出	水	0.007 (1.7)		0.916 (81.7)	1.031 (66.8)	
		ベンゼン	0.074 (17.5)	0.113 (25.5)	0.066 (5.9)	0.141 (9.2)	0.221 (44.6)
		メタノール	0.222 (52.6)	0.191 (43.2)	0.069 (6.1)	0.142 (9.2)	0.094 (19.8)
	残渣	0.107 (25.4)	0.116 (26.3)	0.060 (5.4)	0.096 (6.2)	0.138 (29.1)	
代謝分解物	HF-6305	0.036 (9.6)	0.067 (15.5)	0.040 (3.8)	0.109 (7.6)	0.169 (37.9)	

注) 試験A: 12例の平均値、試験B: 4例の平均値。a) の値は別な代謝同定試験より得、その抱合体を含む。b) の値は別な代謝同定試験より得、その抱合体を含む。c), d) と は未同定代謝物との合算値。
() 内の数値は、組織全放射能に対する割合 (%) 表中の数値より算出した

表-4. 収穫期 (28日後) ぶどう葉における放射能の分布

		¹⁴ C濃度、μgイミベンコナゾール換算/g (組織全放射能に対する割合、%)					
		[]ラベル体		[]ラベル体		[]ラベル体	
		試験	試験-1 ^{b)}	試験-2 ^{b)}	試験-3 ^{b)}	試験-4 ^{b)}	試験-5 ^{b)}
組織全放射能 ^{a)}		20.15	21.96	14.29	19.63	22.46	
組織表面 ^{b)}		3.37 (16.7)	5.01 (22.8)	5.87 (41.1)	6.62 (33.7)	6.28 (28.0)	
抽出操作	抽出画分	12.41 (61.6)	12.12 (55.2)	6.73 (47.1)	10.60 (54.0)	12.71 (56.6)	
	固相抽出	水	0.22 (1.1)	0.24 (1.1)	2.73 (19.1)	3.98 (20.3)	0.89 (4.0)
		ベンゼン	1.79 (8.9)	2.09 (9.5)	1.64 (11.5)	2.14 (10.9)	2.29 (10.2) ^{k)}
		メタノール	9.99 (49.6)	9.51 (43.3)	1.86 (13.0)	3.89 (19.8)	8.56 (38.0) ^{j)}
	残渣	4.37 (21.7)	4.83 (22.0)	1.69 (11.8)	2.41 (12.3)	3.47 (15.5)	
代謝分解物	HF-6305	1.87 (9.3)	2.22 (10.1)	2.94 (20.6)	1.81 (9.2)	3.63 (16.2)	

(注) a) 組織全放射能=表面洗浄液中の¹⁴C濃度+洗浄後組織中の¹⁴C濃度
b) 組織表面=表面洗浄液中の¹⁴C濃度 c) 抽出操作=洗浄後組織中の¹⁴C濃度
d) の値は別な代謝同定試験より得、その抱合体を含む。e), g) と は未同定代謝物との合算値 f) は抱合体との合算値 h) とi) ベンゼン画分及びメタノール画分のみ代謝物同定に供試した j) 試験-1から試験-5は各1回分析のみ k) は親化合物、及び の混在物の酸加水分解 () 内の数値は、組織全放射能に対する割合 (%) 表中の数値より算出した

表-5. ぶどう果実と葉でのアグリコンとしての の同定

([] ラベル体、処理後28日)

		画分中の割合% (組織全放射能に対する割合、%)	
		果実*	葉*

* 固相抽出メタノール溶出画分の1N-塩酸加水分解後の固相抽出メタノール溶出画分

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

図1 推定代謝経路

(2) イミベンコナゾール (HF-6305) のりんご樹における代謝試験

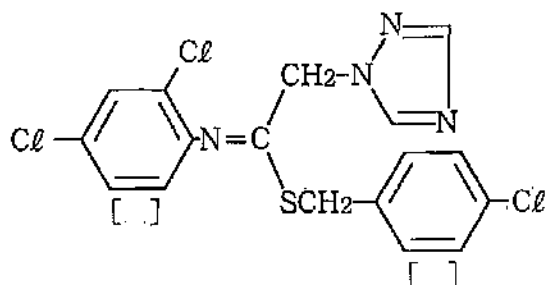
(資料 69)

試験機関:

報告書作成年: 1992年

供試標識化合物

4-Chlorobenzyl N-2,4-dichlorophenyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)
thioacetimidate



[] ラベル体:

[] ラベル体:

[¹⁴C] イミベンコナゾールの比放射能と放射化学的純度

標識化合物	比放射能 (mCi/mM)	放射化学的純度
[] ラベル体		
[] ラベル体		

にて合成された。

供試植物：果実を着生した市販の鉢植えりんご樹 (Malus pumia Mill. var. domestica Schneid, 品種：スターキング、鉢を含めたりんご樹の高さ120~150cm) を使用。

試験方法：

1. 馴化栽培；供試りんご樹はファイトロン内で1週間以上馴化栽培した。
2. 薬剤の処理；
 - 1) 水和剤の調製
2種類の標識化合物の水和剤（15%含有）を調製し、1000倍希釈して濃度約150ppmの施用液（慣行施用濃度）を調製した。
 - 2) 水和剤の処理法
全面散布法；施用液50mlをりんご樹に全面散布した。
3. 処理後の栽培；
 - 1) ファイトロン内で栽培した。
 - 2) 光源：自然太陽光
 - 3) 日中気温：23℃
 - 4) 夜間気温：17℃
 - 5) 相対湿度：55%
4. 試験項目；

試験項目	処理法	供試ラベル体	供試個体数
① 浸透移行・代謝物同定試験 (実験群-I)	全面散布法	[], []	2, 3
② 収穫時果実残留物同定試験 (実験群-II)	全面散布法	[], []	2及び9、 2及び9

- 1) 浸透移行・代謝物同定試験
処理直後、14及び28日後の表面洗浄液及び果芯（種子を含む）と果肉（果皮を含む）を分析し、残留性、浸透移行性、代謝物の生成量を経時的に調べた。[]ラベル体は14日後は実施しなかった。
 - 2) 収穫時果実の残留物同定試験
処理直後、14及び28日後に収穫した果実を表面洗浄なしに分析し、主要残留物を調べた。
5. 分析方法；
- 1) 表面洗浄
アセトンで試料表面を洗浄した。表面洗浄液を減圧濃縮し、残留物を適量の酢酸エチルに溶解し、TLC、HPLCで分析した。

- 2) 表面洗浄後の試料を果芯（種子を含む）と果肉（果皮を含む）に分け果肉試料を酢酸エチル：メタノール：pH7.0リン酸緩衝液（1：1：1）で抽出した。濃縮後、固相抽出（MEGA BOND ELUT C₁₈ カートリッジカラム）して、水、ベンゼン及びメタノール溶出面分に分画した。表面洗浄なしの果実も同様に行った。
- 3) 抱合型代謝物を調べるため、極性画分及び残渣について酵素及びアルカリ加水分解を行った。
- 4) 代謝分解物の定量法及び同定法

(1) 定量法

種々の溶媒系での薄層クロマトグラフィー（TLC）により分離、精製した。極性代謝物については、TLC及び高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により、精製した。

これを以下に示した方法で放射能を測定し、その量を算出した。

(2) 同定法

TLC：種々の溶媒系によるTLCのR_f値を標品と比較。

HPLC/RAD（放射能検出器）：標品と保持時間を比較。

GC-MS：ガスクロマトグラフ・質量分析計

加水分解した極性代謝物は、HPLC/RADにより同定した。

代謝物	TLC溶媒系数	HPLC/RAD	GC-MS
HF-6305	5		
	5		
	5		
	3	使用	使用
	5	使用	
	5		
	5		

5) 放射能の測定

① 液体試料：液体シンチレーションカウンター（LSC）

② 固体試料：燃焼処理し、LSCで定量

試験結果：

1. 散布直後における [¹⁴C] イミベンコナゾールの果実への初期付着濃度は、約0.2~0.3 ppm eq.であり、28日後には、ラベル体またはラベル体由来する放射能濃度は、それぞれ0.16~0.18 ppm eq.と0.12~0.15 ppm eq.に減少した。このことから、各ラベル体を処理した果実からは有意の量の放射能が揮発により消失することが示唆された。
2. イミベンコナゾールはりんご果実（の表面及び内部）において半減期13日の速度で速やかに分解した。
3. りんご果実表面に処理されたイミベンコナゾールは果実組織内部に容易に浸透移行した。

28日後には、果実中の放射能の約85%が組織内部に浸透移行し、表面に残留していた放射能は約15%にすぎなかった。果実内部に浸透移行した放射能の大部分は果肉（果皮を含む）に存在していた。

4. りんご果実から0.01 ppm eq.以上の濃度または果実中¹⁴Cの10%以上のレベルで検出された主要残留物は、未変化の[¹⁴C]イミベンコナゾール、（¹⁴C-環ラベル体固有）、（¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシド）、（¹⁴C-環ラベル体固有）及び結合体残留物であった。また、¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシド及び（いずれも両ラベル体に共通の植物体表面光分解物）がそれぞれ0.007~0.008 ppm eq.及び0.002 ppm eq.のレベルで検出された。さらに、抱合体と推定される¹⁴C-環ラベル体と¹⁴C-環ラベル体にそれぞれ固有な数種類の極性代謝物が微量残留物として検出された。りんご果肉抽出液中の代謝物と全果実体抽出液中の代謝物に実質的な差は認められなかった。
5. りんご果実（の表面及び内部）におけるイミベンコナゾールの初発分解反応は加水分解及び光分解であった。主分解経路は、¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドと¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドを生成するイミベンコナゾールのC-S結合の加水分解経路であり、中間体である¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドはさらに加水分解して¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドを生成した。
6. 果実表面でのイミベンコナゾールの光分解により¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドと¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドが生成した。これら光分解物も、イミベンコナゾールと同様、りんご組織内部に容易に浸透移行した。
7. ¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドの加水分解で生じた¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドは極めて急速かつ広範にグルコース抱合化による代謝を受け、¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドを生成した。施用28日後のりんご果実における¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドの残留レベルは、約0.034 ppm eq.（果実中¹⁴Cの約19%）であった。一方、¹⁴C-環ラベル体処理果実の結合型残留物（抽出残渣中¹⁴C）のアルカリ加水分解により、¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドが可溶化する唯一の放射性成分として検出された。このことから、¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドの一部は、植物組織と強固に結合することが分かった。
8. イミベンコナゾールの加水分解で生じた¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドは極めて急速かつ広範に¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシド化及び¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシド化を受け、¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドを生成した。施用28日後のりんご果実における¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドの残留レベルは、約0.026 ppm eq.（果実中¹⁴Cの約18%）であった。¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドの一部は、¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシド及び（または）¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドの糖抱合体と推定される極性代謝物に代謝された。また、¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシドの一部は、植物組織と強固に結合し、結合体残留物となった。

（まとめ）

1. イミベンコナゾールはりんご果実（の表面及び内部）において半減期13日の速度で速やかに分解した。
2. 収穫期りんご果実中の主要残留物は、未変化体、¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシド、¹⁴C-環ラベル体固有のN-グルコシド及び結合体残留物であった。

実験群 I
りんご果実での消長

	[・]			[]	
	0	14	28日	0	28日
表面洗浄液 (A)	96.9	50.5	15.0	95	15.8
果 肉 (B+C)	2.5	47.3	77.6	3.4	80.2
抽 出 (B)	2.4	42.5	68.7	3.3	62.0
非抽出残留物 (C)	ND	4.7	8.9	0.03	18.1
果 芯 (D)	0.7	2.2	7.4	1.4	4.0
計 (A+B+C+D)	100	100	100	100	100

数字は果実中の放射能の割合 %

りんご果実での消長

	[]			[・]	
	0	14	28日	0	28日
全 果 実 (計)	0.2046	0.1612	0.1585	0.2931	0.1223
表面洗浄液 (A)	0.1882	0.0814	0.0237	0.2778	0.0192
果 実 (含果芯) (B+C+D)	0.0064	0.0798	0.1347	0.0153	0.1031

数字は放射能の濃度 ($\mu\text{g eq./全果実重量 g}$) ppm eq.

果肉抽出画分

画 分	[]		[・]
	14	28日	28日
抽 出 ^a	42.54	68.70	62.04
抽 出 ^b	39.63	63.61	65.13
水 層	<0.63	<0.62	<0.70
ベンゼン層	18.76	27.29	33.69
メタノール層	19.78	36.98	31.51
回 収 (水層+ベンゼン層+メタノール層)	38.54	64.27	65.19

数字は果実中の放射能の割合 %

- a) 溶媒濃縮前の値
b) 溶媒濃縮後の値

表面洗浄液

	[]			[・]	
	0	14	28日	0	28日
HF-6305	0.1957 (95.65)	0.0515 (31.96)	0.0119 (7.48)	0.2659 (90.71)	0.0087 (7.14)
計	0.1982 (96.85)	0.0815 (50.54)	0.0237 (14.97)	0.2792 (95.25)	0.0194 (15.84)

数字は放射能の濃度 ($\mu\text{g eq./全果実重量 g}$) ppm eq.

() は果実中の放射能の割合 %

果肉ベンゼン抽出画分

	[.]		[]
	14	28日	28日
			0.0029 (2.10)
HF-6305	0.0259 (13.97)	0.0350 (19.52)	0.0338 (24.28)
計	0.0388 (18.20)	0.0495 (27.63)	0.0486 (34.90)

数字は放射能の濃度 ($\mu\text{g eq./全果実重量 g}$) ppm eq.
() は果実中の放射能の割合 %

果肉抽出メタノール画分

	[.]		[]
	14	28日	28日
HF-6305	<0.0009 (0.49)	0.0014 (0.91)	0.0022 (1.61)
計	0.0341 (18.41)	0.0604 (33.73)	0.0408 (29.30)

数字は放射能の濃度 ($\mu\text{g eq./全果実重量 g}$) ppm eq.
() は果実中の放射能の割合 %

[^{14}C] イミベンコナゾール処理後のりんご果実中の
主要残留物の概要 (実験群 I)

成 分	処 理 後 日 数	
	14	28日
	^{14}C -濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)	
HF-6305	0.0774	0.0109~0.0483

実験群Ⅱ

りんご果実での消長

	[]			[]	
	0	14	28日	0	28日
抽出 (A)	99.52	93.88	87.17	99.56	81.57
非抽出残留物 (B)	0.48	6.12	12.83	0.44	18.43
計 (A+B)	100	100	100	100	100
全果実*	0.2654	0.2036	0.1816	0.2418	0.1472

数字は果実中の放射能の割合 %

* 数字は放射能の濃度 ($\mu\text{g eq./全果実重量 g}$) ppm eq.

カラム抽出画分

	[]			[]	
	0	14	28日	0	28日
抽出 ^a	99.52	93.88	87.17	99.56	81.57
抽出 ^b	92.36	88.08	80.29	91.83	73.19
水層	<0.35	<0.45	0.32	<0.53	<0.84
ベンゼン層	86.24	50.56	38.46	86.73	37.61
メタノール層	2.75	34.86	46.10	2.83	38.62
回収 (水層+ベンゼン層+メタノール層)	88.99	85.43	84.88	89.61	76.23

数字は果実中の放射能の割合 %

a) 溶媒濃縮前の値

b) 溶媒濃縮後の値

果実中ベンゼン抽出画分

	[]			[]	
	0	14	28日	0	28日
HF-6305	0.2239 (84.37)	0.0841 (41.30)	0.0489 (26.79)	0.2042 (84.47)	0.0389 (26.24)
計	0.2282 (85.98)	0.1044 (51.29)	0.0677 (37.08)	0.212 (87.68)	0.0543 (36.76)

数字は放射能の濃度 ($\mu\text{g eq./全果実重量 g}$) ppm eq.

() は果実中の放射能の割合 %

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

果実中メタノール抽出画分

	[]		[']
	14	28日	28日
HF-6305	0.0086 (1.78)	0.0014 (0.80)	0.0047 (3.21)
計	0.0693 (34.04)	0.077 (42.41)	0.0527 (36.09)

数字は放射能の濃度 ($\mu\text{g eq./全果実重量g}$) ppm eq.
() は果実中の放射能の割合 %

[^{14}C] イミベンコナゾール処理後のりんご果実中の主要残留物の概要
(実験群II)

成 分	処 理 後 日 数	
	14	28日
	^{14}C -濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)	
HF-6305	0.0877	0.0436~0.0504
極性代謝物		
['] ラベル体未同定代謝物 (合計)	0.0128	0.0183
[] ラベル体未同定代謝物 (合計)		0.0193

(3) イミベンコナゾール(HF-6305)のダイズにおける代謝試験

(資料 69・2)

試験機関:

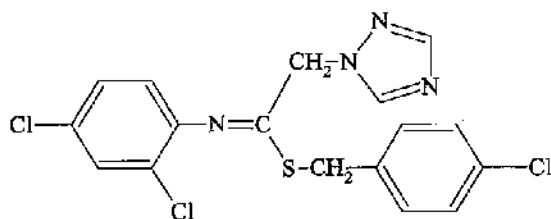
[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

1. 供試標識化合物: 標識位置の異なる下記の 2 種の化合物を用いた。

環標識体: [^{14}C]イミベンコナゾール

構造式:



* : 標識位置 (環炭素ユニフォーム標識)

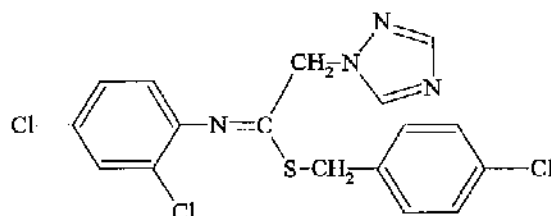
化学名: 4-クロロベンジル N-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エタンチオイミデート

比放射能: GBq/m モル (MBq/mg)

放射化学的純度: %以上 (HPLC/LSC による)

環標識体: [^{14}C]イミベンコナゾール

構造式:



* : 標識位置 (環炭素ユニフォーム標識)

化学名: 4-クロロベンジル N-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エタンチオイミデート

比放射能: GBq/m モル (MBq/mg)

放射化学的純度: 以上 (HPLC/LSC による)

標識位置の選定理由:

2. 試験方法

1) 供試植物: ダイズ (品種: 夏到来)

土壌は農薬及び放射性物質の散布歴の無い畑地から採取した火山灰土壌を使用した。

ダイズを播種から成熟期まで慣行栽培期の気象条件に近似させた温度、湿度及び自然太陽光下の RI 温室内で 1/5000 a のワグネルポットを用いて栽培した。施肥は、土壌充填時の混和処理及び生育中の追肥として実施し、給水は植物体にかからないように注意した。栽培期間中に農薬は処理しなかった。

2) 試料の調製 :

(1) 処理液の調製

両標識体をそれぞれ少量のアセトンに溶解して製剤白試料 (15%水和剤用) に添加し、水で 1000 倍に希釈して約 150 mg/L の濃度の処理液を調製した。処理液の均一性、実際の濃度及び放射化学的純度は、LSC 及び HPLC により確認した。

(2) 施用量、処理時期及び処理方法

本剤の予定最大慣行施用量の 30 g a.i./10 a (15%水和剤の 1000 倍希釈液の 200 L/10 a 処理) に合わせ、施用量を 0.6 mg a.i./ポットとした。従って、前記の処理液をポット当たり 4 mL 散布した。処理面分のポット数は 2~5 個とした。ダイズへの処理時期は開花後約 2 週間とし、処理回数是一回とした。処理は植物体全体への噴霧器を用いる手動散布によった。各ポットへの実際の処理量を、噴霧器残液量に基づいて確認した。なお、非処理対照面分のダイズは無散布とした。

(3) 試料の採取及び分析部位への分別

ダイズ試料の採取は、処理直後、未成熟ダイズ (エダマメ) 収穫期 (処理後 21 日) 及び成熟ダイズ収穫期 (処理後 56 日) の 3 時点とした。植物体は地表から数 cm の位置の茎を切断した地上部とし、処理直後試料は茎葉部と未成熟莢に、未成熟及び成熟ダイズ収穫期試料は茎葉部、莢及び子実に分別した。同一採取時期及び試験面分の 2 ポットから得た植物の各部位を合わせて 1 点の代表試料とした。

3) 放射能分画と測定

分析法 (図 1 に操作の概略を示す)

(1) 表面洗浄、前処理及び総残留放射能 (TRR : total radioactive residues) の測定

環標識体処理の処理直後及び未成熟ダイズ収穫期の各部位 (子実を除く) の試料一部について、アセトンによる表面洗浄を行った。放射能を LSC 測定した後の残部は放射性成分の定量用に保存した。

(2) 抽出及び総残留放射能 (TRR) の測定

均一にした各試料の一部から、図 1 よりアセトン/リン酸緩衝液で磨砕抽出した放射能を LSC で測定し、抽出残渣は風乾後燃焼して LSC 測定により総残留放射能 (TRR) 値を算出した。

(3) 抽出性残留放射能の分画

各試料の抽出液は、その濃縮液の逆相 C18 ミニカラムを用いる固相抽出により

分画し、各種溶媒（水、ヘキサン/酢酸エチル及びメタノール）による溶出画分の放射能を測定した。

(4)放射能成分の定量

表面洗浄液及び抽出画分（ミニカラムからの有機溶媒抽出液画分）中の放射性成分は、HPLC 分離/放射能検出/採取画分の LSC 測定及び極性代謝物用の追加的な TLC 分離/オートラジオグラフィーにより定量した。

(5)代謝物の同定/特徴付け

上記で分画された抽出性残留放射能については、HPLC/TLC による参照標準品とのクロマトグラフィーにより同定/特徴付けを行った。極性画分中の抱合した代謝物については、そのメタノール溶液画分の酸加水分解又は酵素処理を行った。子実中の非抽出性残留については、図 2 の方法による酵素処理によりデンプン及びタンパク質画分への分布を調べた。茎葉及び莢中についても、各種溶媒抽出により各植物画分への分布を調べた。抽出残渣中の放射能は燃焼して $^{14}\text{CO}_2$ として測定した。

3.結果：

1)植物体全体（地上部）の総残留放射能（TRR）レベル

両標識体処理後の TRR 分布を表 1 に示した（部位別の詳細は次項以降）。

表 1 ダイズ植物体試料中の放射能残留
(ppm, mg 親化合物相当/kg)

部位	処理直後(0日)		21日後		56日後	
	環	環	環	環	環	環
茎葉	10.2~11.9	9.6	8.6~11.1	14.0	10.7	7.7
莢	0.5~0.9	0.7	0.6~1.8	2.8	1.7	4.1
子実	—	—	0.10~0.21	0.19	0.25	0.25

— 測定せず

2) 茎葉部における代謝

①総残留放射能（TRR）

洗浄前の茎葉部では、表 2 より両標識体画分共に処理直後（0日）のレベルからの経時的な減少傾向は顕著ではなかった。なお、処理直後の TRR の濃度は、両標識体画分で類似しており、約 10 ppm であった。又、洗浄後の茎葉部では、表 3 より処理直後と 21 日後の間の差はあまり顕著ではなかった。又、表 2 と 3 の比較及び表 3 の両時点における表面洗浄液中及び植物体中の回収放射能の推移から、ダイズに処理し表面に存在していた被験物質が、時間の経過と共に組織中に浸透した。

表 2 溶媒による表面洗浄前の茎葉部中の放射能残留の経時的変化

(ppm: mg 親化合物相当/kg)

標識位置	画分	処理直後		21日後		56日後	
		ppm	TRR%	ppm	TRR%	ppm	TRR%
環	抽出	10.11	99.40	10.28	92.60	9.43	87.75
	非抽出性残留	0.06	0.60	0.83	7.40	1.31	12.25
	総残留放射能	10.17	100	11.11	100	10.73	100
環	抽出	9.58	99.37	12.54	89.85	6.34	82.81
	非抽出性残留	0.06	0.63	1.41	10.15	1.31	17.19
	総残留放射能	9.64	100	13.95	100	7.65	100

表 3 表面洗浄後の 環標識体処理茎葉部の放射能残留の経時的変化

(ppm: mg 親化合物相当/kg)

画分		処理直後		21日後	
		ppm	TRR%	ppm	TRR%
表面洗浄		11.21	94.19	2.57	30.09
植物体	抽出	0.67	5.65	5.22	61.00
	非抽出性残留	0.02	0.16	0.76	8.91
	合計	0.69	5.81	5.98	69.91
総残留放射能		11.91	100	8.55	100

②残留放射能の抽出

表 2 の抽出液の値は、アセトン/リン酸緩衝液によるものであり、両標識体画分共に茎葉部の残留放射能の多くが抽出された。すなわち、処理後 56 日 (56 日後) において両標識体画分共に 80% 以上であり、従って抽出後の固形残渣中の放射能 (非抽出性残留) は共に 20% 以下と僅かであった。

③抽出性残留放射能の分画結果

放射能の特性を調べるために実施した抽出画分の逆相 C18 ミニカラムによる分画結果を表 4 に示した。処理直後には放射能の大部分がヘキサン/酢酸エチル溶出画分に回収されたが、経時的にその比率が減少して 56 日後には両標識体画分共に約 20~30% になった。これに伴い、メタノール溶出画分に回収される放射能が増加し、56 日後には両標識体画分共に約 50% となった。従って、水溶性溶出画分には僅かしか (平均約 5%) 回収されなかった。以上の結果は、両標識体が共により極性の大きい代謝物に変換されたことを示唆していた。

表 4 逆相 C18 ミニカラムによる茎葉抽出液の分画結果

(TRR% : 洗浄前茎葉部の TRR に対する%、ppm: mg 親化合物相当/kg)

標識位置	画分	処理直後		21 日後		56 日後	
		ppm	TRR%	ppm	TRR %	ppm	TRR %
環	分画前の抽出	10.11	99.40	10.28	92.60	9.43	87.75
	水溶性溶出	0.01	0.11	0.21	1.87	0.74	6.67
	ヘキサン/酢酸エチル溶出	10.60	104.30	5.21	46.91	2.41	22.45
	メタノール溶出	0.11	1.10	4.77	42.99	6.47	51.32
	総回収分	10.73	105.51	10.19	91.77	8.62	80.45
環	分画前の抽出	9.58	99.37	12.54	89.85	6.34	82.81
	水溶性溶出	0.01	0.14	0.20	1.41	0.31	4.18
	ヘキサン/酢酸エチル溶出	10.46	108.45	7.64	64.81	2.28	29.58
	メタノール溶出	0.11	1.11	4.94	35.33	3.74	48.99
	総回収分	10.58	109.70	12.78	91.55	6.34	82.75

④放射性成分の定量

前記のヘキサン/酢酸エチル及びメタノール溶出画分を採取時期別に合わせて、HPLC 及び TLC により分離、定量を行った。HPLC では分離できない極性代謝物が生成していたため、各種 TLC による定量結果を含めて考察した。21 日後及び 56 日後の結果を表 5 に示した (TRR に対する比率が大きい主要なもののみ)。

両標識体画分共に、親化合物の減少に伴い遊離型の 及び (光分解物として確認済) の生成及び極性代謝物の増加がみられた。又、各標識体に固有の 及び が少量検出された。この他にも TLC によって分離された少量成分がそれぞれ数種みられたが、最大でも TRR の約 2% であった。

表 5 茎葉部抽出液中の放射性成分 (TLC による分離定量)

(ppm: mg 親化合物相当/kg)

放射性成分	環				放射性成分	環			
	21 日後		56 日後			21 日後		56 日後	
	ppm	TRR%	ppm	TRR%	ppm	TRR%	ppm	TRR %	
親化合物	4.14	37.29	0.57	5.37	親化合物	4.86	31.22	0.84	4.43
を一部含む区									
抱合体が大部分を占める区					を一部含み、の抱合体が大部分を占める区				
合計	9.63	86.61	7.69	72.04	合計	11.71	80.04	5.68	73.45

3) 莢及び子実における代謝

①総残留放射能 (TRR)

莢: 洗浄前では、表 6 より両標識体画分共に TRR 濃度 (表中の総残留放射能区)

は処理直後よりも後の方が高く、表 7 より洗浄後においてもその増減はそれほど顕著ではなかったが、この理由は必ずしも明確ではない。又、表 7 より、洗浄液中の経時的な放射能減少に伴い、植物組織中へ速やかに浸透した。

子実：表 6 より、両標識体画分共に TRR 濃度の経時的な変化は小さかった。しかし、56 日後における 環標識体画分の非抽出性残留画分及び 環標識体画分の抽出画分への分布濃度はともに約 0.2 ppm であった。

表 6 表面洗浄前の莢及び子実部の放射能残留の経時的変化

(TRR%：洗浄前の各部の TRR に対する%、ppm:mg 親化合物相当/kg)

標識位置	画分	莢部						子実部			
		処理直後		21 日後		56 日後		21 日後		56 日後	
		ppm	TRR %	ppm	TRR %	ppm	TRR %	ppm	TRR %	ppm	TRR %
環	抽出	0.52	98.48	1.45	81.51	1.10	62.96	0.04	20.16	0.06	22.91
	非抽出性残留	0.01	1.52	0.33	18.49	0.64	37.04	0.17	79.84	0.20	77.09
	総残留放射能	0.53	100	1.78	100	1.74	100	0.21	100	0.25	100
環	抽出	0.67	98.87	1.77	75.70	2.42	59.24	0.17	89.31	0.22	88.78
	非抽出性残留	0.01	1.13	0.57	24.30	1.68	40.76	0.02	10.69	0.03	11.22
	総残留放射能	0.68	100	2.34	100	4.09	100	0.19	100	0.25	100

表 7 表面洗浄後の 環標識体処理莢及び子実部の放射能残留の経時的変化

(TRR%：洗浄前の各部の TRR に対する%、ppm:mg 親化合物相当/kg)

画分	莢部				子実部		
	処理直後		21 日後		21 日後		
	ppm	TRR%	ppm	TRR%	ppm	TRR%	
表面洗浄	0.69	75.63	0.09	14.34	—	—	
植物体	抽出	0.22	23.80	0.45	72.25	0.03	27.46
	非抽出性残留	0.01	0.56	0.08	13.41	0.07	72.54
	合計	0.22	24.37	0.54	85.66	0.10	100
総残留放射能	0.91	100	0.63	100	0.10	100	

— 測定せず

②残留放射能の抽出性

莢：表 6 の抽出画分の値は、アセトン/リン酸緩衝液によるものであり、両標識体画分共に経時的に抽出率は減少しているが比較的効率良く抽出された。

子実：表 6 より、両標識体画分共に抽出された TRR の経時的な変化は小さかったが、標識位置による差が明瞭に認められ、 環標識体では非抽出性残留画分の放射能が他の画分より多かった。 環標識体では抽出画分の放射能が多く、非抽出性残留画分は少なかった。

③抽出性残留放射能の分画結果

放射能の特性を調べるために実施した抽出液の逆相 C18 ミニカラムによる分画結果を表 8 (莢部) 及び 9 (子実部) に示した。

莢：表 8 より、両標識体画分共に処理直後には放射能のほぼ全量がヘキサン/酢酸エチル溶出画分に回収されたが、経時的にその比率が減少して 56 日後には両標識体画分共に約 30~40%になった。これに伴い、メタノール溶出画分に回収される放射能が増加し、56 日後には両標識体画分で約 16~22%となった。以上の結果は、両標識体が莢部においても茎葉部と同様極性の大きい代謝物に徐々に変換されることを示唆していた。

表 8 逆相 C18 ミニカラムによる莢部抽出液の分画結果
(TRR%：洗浄前の TRR に対する%、ppm:mg 親化合物相当/kg)

標識位置	画分	処理直後		21 日後		56 日後	
		ppm	TRR%	ppm	TRR%	ppm	TRR%
環	分画前の抽出	0.52	98.48	1.45	81.51	1.10	62.96
	水溶性溶出	ND	<0.40	0.08	1.95	0.23	12.25
	ヘキサン/酢酸エチル溶出	0.54	101.98	0.92	51.92	0.50	28.31
	メタノール溶出	0.01	2.30	0.50	27.86	0.37	22.44
	総回収分	0.56	104.28	1.46	81.78	1.09	63.01
環	分画前の抽出	0.67	98.87	1.77	75.70	2.42	59.24
	水溶性溶出	ND	<0.23	0.01	0.64	0.04	1.13
	ヘキサン/酢酸エチル溶出	0.64	93.95	1.23	52.62	1.78	43.36
	メタノール溶出	0.01	1.60	0.60	25.80	0.63	15.94
	総回収分	0.65	95.55	1.85	79.07	2.46	60.43

ND <0.01

子実：表 9 より、標識体画分では、水溶性溶出画分に溶出する比率が比較的高く（56 日後で TRR の 11.0%）、メタノール溶出画分がこれに次いだ。ヘキサン/酢酸エチル溶出画分に回収される放射能は少なく、残留成分の主体が極性化合物であることを示していた。一方、標識体区では、何れの画分にも有意に分布していたが、中でもメタノール溶出画分に回収される比率が高かった（56 日後で TRR の 39.3%）。

表 9 逆相 C18 ミニカラムによる子実抽出液の分画結果
(TRR%：洗浄前の TRR に対する%、ppm:mg 親化合物相当/kg)

標識位置	画分	21 日後		56 日後	
		ppm	TRR%	ppm	TRR%
環	分画前の抽出	0.04	20.16	0.06	22.91
	水溶性溶出	0.01	6.88	0.03	10.98
	ヘキサン/酢酸エチル溶出	0.01	5.39	0.01	3.38
	メタノール溶出	0.02	8.32	0.02	6.83
	総回収分	0.04	20.59	0.05	21.19
環	分画前の抽出	0.17	89.31	0.22	88.78
	水溶性溶出	0.02	11.05	0.04	17.05
	ヘキサン/酢酸エチル溶出	0.08	40.28	0.05	20.21
	メタノール溶出	0.06	33.69	0.10	39.26
	総回収分	0.17	85.01	0.19	76.52

④放射性成分の定量

前記のヘキサン/酢酸エチル及びメタノール溶出面分を採取時期別に合わせて、HPLC 及び TLC により分離・定量を行った。HPLC では分離できない極性代謝物が生成していたため、各種 TLC による定量結果を含めて考察した。21 日後及び 56 日後の結果を以下の表 10（莢部）及び 11（子実部）に示した（TRR に対する比率が大きい主要なもののみ）。

莢部では表 10 より、両標識体画分共に親化合物の顕著な減少に伴い遊離型の及び の生成及び極性代謝物の増加がみられた。又、各標識体に固有の及び が少量検出された。これらの結果は、前記の茎葉部に極めて良く類似していた。

表 10 莢部抽出画分の放射性成分（TLC による分離定量）

(ppm:mg 親化合物相当/kg)

放射性成分	環				放射性成分	環			
	21 日後		56 日後			21 日後		56 日後	
	ppm	TRR%	ppm	TRR%		ppm	TRR%	ppm	TRR%
親化合物	0.60	83.53	0.10	6.00	親化合物	0.75	31.80	0.37	8.77
を一部含む画分									
抱合体が大部分を占めると推定される画分					を一部含む、の抱合体が大部分を占めると推定される画分				
合計	1.38	77.60	0.83	49.04	合計	1.78	74.25	2.16	53.27

子実部においては表 11 より、両標識体画分共に親化合物、遊離代謝物の及び は殆ど検出されず、主体は茎葉部及び莢部と同様に極性代謝物であった。

環標識体画分では、TRR の 10% を超える単一の放射性成分は認められなかった。環標識体画分では固有の が有意に検出された (0.005ppm)。なお、両標識体画分の水溶性溶出面分に TRR の 10% を超える放射能が認められていたが、その成分の解析は困難であった。しかし、何れの試料も複数の成分で構成されており、少なくとも 10% を超える単一成分はないと推定された。

表 11 子実部抽出画分の放射性成分 (TLC による分離定量)

(ppm:mg 親化合物相当/kg)

放射性成分	環				放射性成分	環			
	21日後		56日後			21日後		56日後	
	ppm	TRR%	ppm	TRR%		ppm	TRR%	ppm	TRR%
親化合物	ND	0.66	0	<0.40	親化合物	ND	1.29	ND	0.50
を一部含む画分									
抱合体が大部分を占めると推定される画分					を一部含み、抱合体が大部分を占める画分				
合計	0.02	9.79	0.02	9.26	合計	0.13	71.50	0.13	53.59

ND <0.01

4) 抽出性代謝物の同定/特徴付け

両標識体画分の茎葉及び莢部抽出画分の逆相 C18 ミニカラムからの有機溶媒溶出画分及び 環標識体区の表面洗浄液中の放射性成分並びに極性代謝物のクロマトグラフィー及び加水分解処理等を行って、同定/特徴付けをした結果を以下に示す。

① 親化合物 (イミベンコナゾール)

② :

③ :

④ :

⑤ :

⑥ :

⑦ 極性代謝物 (抱合体) のアグリコン、 、 :

:

:

5) 非抽出性残留物の同定/特徴付け

① 茎葉及び莢中の非抽出性残留物の同定/特徴付け

非抽出性残留物の 1%Na₂-EDTA、ジメチルスルホキシド、24%KOH 及び 72%硫酸による順次抽出により分画した結果、表 12 より両部位及び両標識体画分間で差はみられるが、セルロース、ペクチン、リグニン及びヘミセルロース画分に広く分布しており、植物体構成成分に取り込まれた。

② 子実中の非抽出性残留物の同定/特徴付け

可食部である子実中の非抽出性残留 (環標識体画分では 0.20 ppm、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

環標識体画分では 0.08 ppm) 物の性格を把握する目的で、プロテアーゼによる可溶化等の検討の結果、表 13 より 環標識体画分ではタンパク質及びデンプンを主体とする正常成分に、 環標識体画分ではリグニン及びセルロース等の正常成分に放射能が取り込まれたものと推定された。

表 12 56 日後の葉及び莢の非抽出性残留物の放射性成分

(ppm:mg 親化合物相当/kg)

画分	環				環			
	葉		莢		葉		莢	
	ppm	TRR%	ppm	TRR%	ppm	TRR%	ppm	TRR%
分面前	1.81	12.25	0.64	37.04	1.31	17.19	1.68	40.76
ヘクシン画分	0.31	2.96	0.26	15.26	0.19	2.44	0.35	8.20
リグニン画分	0.46	4.32	0.15	8.38	0.46	6.07	0.48	11.89
ヘミセルロース画分	0.40	3.68	0.13	7.29	0.39	5.15	0.24	5.95
セルロース画分	0.01	0.12	<0.44	<3.12	0.14	1.84	0.14	3.45
残滓	0.08	0.70	0.08	4.31	0.08	1.09	0.27	6.97
合計	1.26	11.78	0.62	35.24	1.27	16.59	1.47	36.46

表 13 56 日後の子実中の非抽出性残留物の放射性成分

(ppm:mg 親化合物相当/kg)

画分	環		環	
	子実		子実	
	ppm	TRR%	ppm	TRR%
分面前	0.20	77.09	0.03	11.22
緩衝液画分	0.06	24.76	ND	2.96
アミラーゼ可溶(デンプン)画分	0.04	15.88	ND	1.42
プロテアーゼ可溶(タンパク質)画分	0.09	34.11	ND	2.61
残滓(リグニン、セルロース等)	0.01	5.21	0.01	5.03
合計	0.20	79.96	0.03	12.02

ND <0.01

6) 代謝経路の推定

以上の結果から、以下の代謝変換が明らかとなった。これらの結果に基づく推定代謝経路を図 3 示す。

主要代謝経路は C-S 結合の切断であり、これにより

() 及び ()

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

が生成する。 は更に加水分解を受けて () になり、
糖と抱合する。一方、4-クロロベジルメルカプタンは酸化されて

() を経て () になり、糖と抱合する。
この他にそれぞれの環部位から植物の正常成分に取り込まれた結合型残留物が
生成される。

その他の代謝経路として植物体表面上での光分解がある。

()

及び

() が生成する。

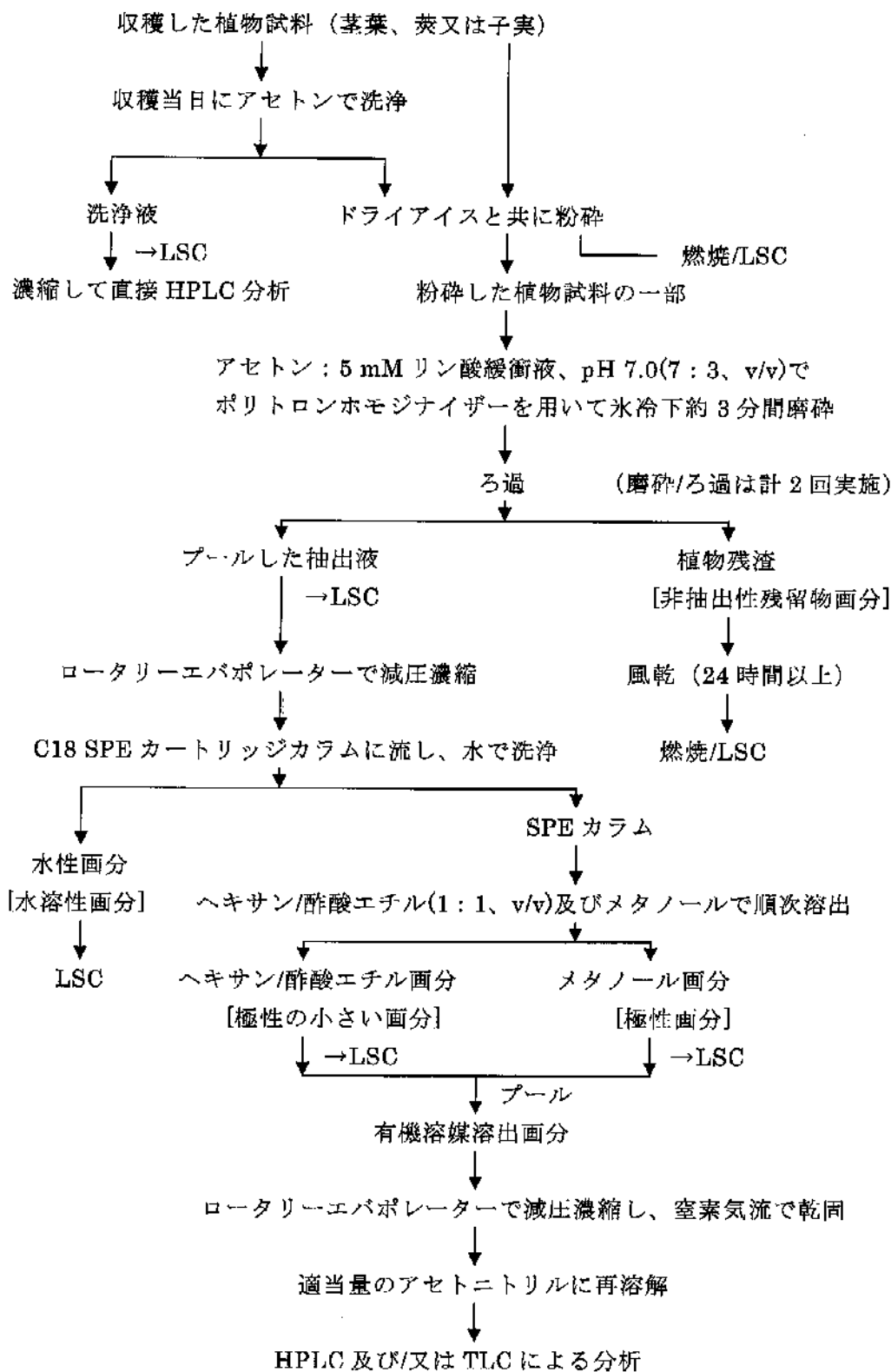


図 1 残留放射能の抽出の一般的操作手順

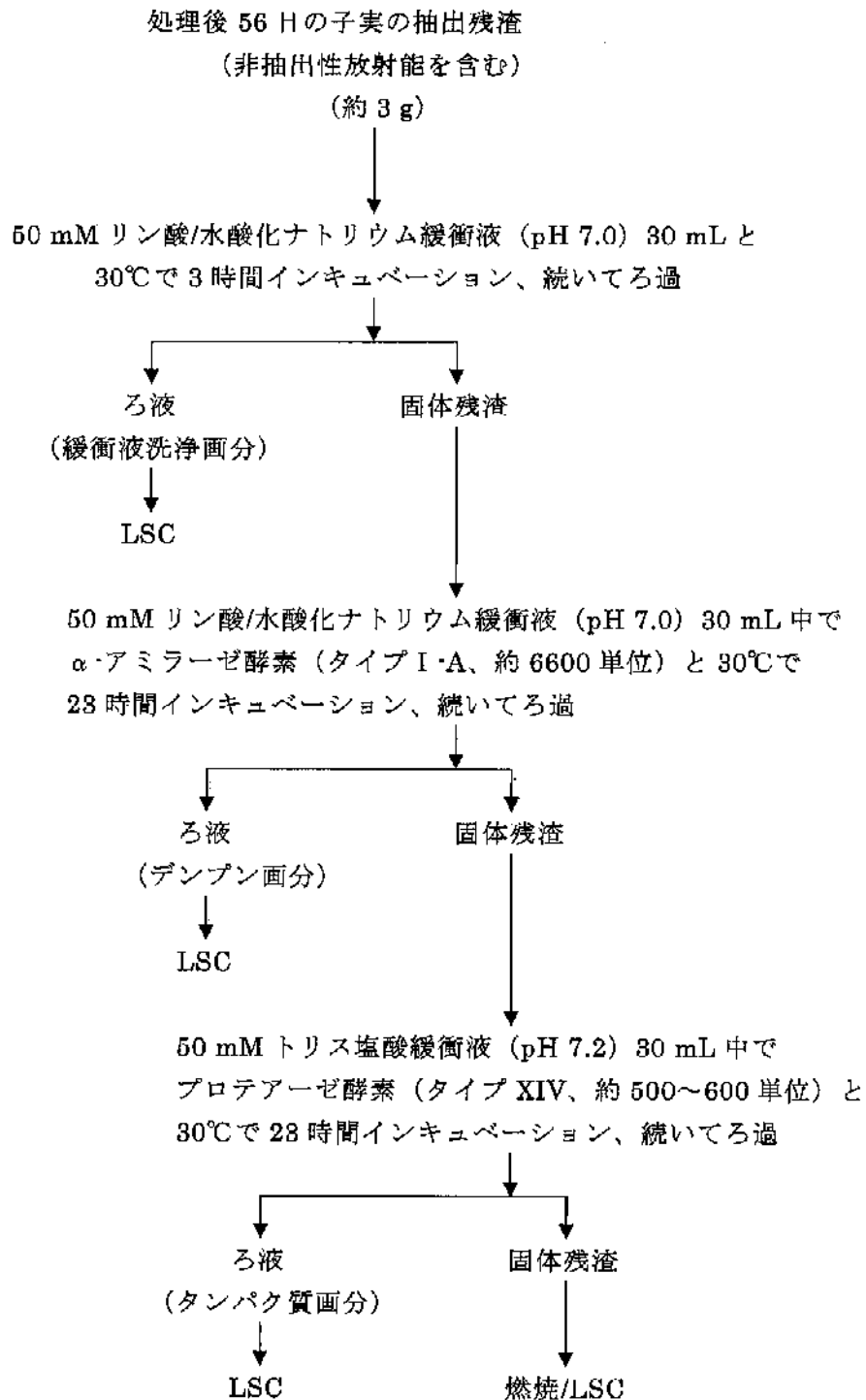


図 2 酵素処理によるダイズ子実の抽出残渣中の残留放射能の特性検討

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

図 3 推定代謝経路

3. 土壌における運命

イミベンコナゾール (HF-6305) の土壌中における代謝運命

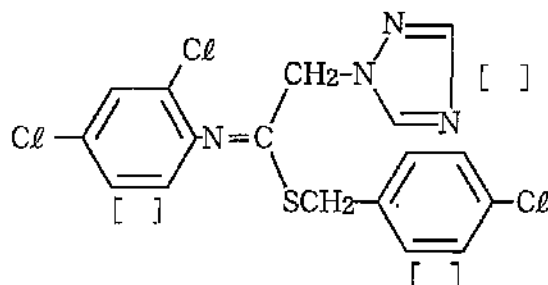
(資料 68)

試験機関:

報告書作成年: 1991年

供試標識化合物

4-Chlorobenzyl N-2,4-dichlorophenyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)
thioacetimidate



[] ラベル体:

[] ラベル体:

[] ラベル体:

[¹⁴C] イミベンコナゾールの比放射能と放射化学的純度

標識化合物	比放射能 (mCi/mM)	放射化学的純度
[] ラベル体		
[] ラベル体		
[] ラベル体		

にて合成された。

供 試 土 壤：

立 川 土 壤：東京都農業試験場畑地圃場（東京都立川市）

ニューヨーク土壌：ニューヨーク州ブドウ園圃場

(Stuben County、State of New York)

土 壤	pH (H ₂ O)	pH (KCl)	有機炭素含量 (%)	CEC (meq/100g)	最大容水量 (%)	湿度0.33bar の75%	土 性
立 川	5.8	4.9	4.51	27.4	105.7	34.5	壇壤土
ニューヨーク	5.2	3.9	1.84	13.07	43.1	18.0	壤 土

試 験 方 法：

1. プレインキュベーション；

乾土20g相当の生土を200mL容の広口瓶にとり、土壤水分条件が立川土壌で最大容水量の50%、ニューヨーク土壌で0.33bar相当湿度の75%になるように水を添加した。

非滅菌土壌は広口瓶の口をアルミ箔で覆い、25℃、暗所で7日間プレインキュベートした。

滅菌土壌はシリコン栓で広口瓶に蓋をして同条件で5日間プレインキュベートし、その後、24時間毎に計3回、オートクレーブで滅菌した。

2. 土壌施用濃度；

添加濃度は0.5ppm (50g/10a) とした。

これは慣行施用量を散布した際に、表面から10cmに均一に分布すると仮定した場合の土壌濃度 (0.263~0.375ppm (26.3~37.5g/10a)) の1.3~1.9倍に相当する。

3. 薬剤処理；

[・]、[○]、[△]の各ラベル体をアセトンに溶解して100ppmの土壌施用液を調製し、その100μLをマイクロシリンジで土壌表面に処理した。

ガラス棒でよく混和し、前記条件でインキュベートした。

4. 試験項目；

1) 好氣的土壌代謝試験

処理直後と1、3、7、14、21、28、42及び56日後に、土壌及び連続通気捕集した気体を5. に述べた方法で分析し、全¹⁴Cの消失速度、イミペンコナゾールの代謝分解速度、代謝・分解物の消長、及び¹⁴Cバランスを調べた。

2) 湛水条件土壌代謝試験

処理3日後に湛水条件にし、湛水直後と14、28、42及び56日後（処理59日後）に、土壌及び連続通気捕集した気体を分析し、好気条件下での代謝運命と比較した。

3) 溶脱性試験

① 土壌吸着平衡試験

乾土8g相当の生土に、その5倍量の0.01M-CaCl₂と「:」ラベル体の200ppm、及び20ppmアセトニトリル溶液100μlを加えた(水溶液濃度が0.5ppm及び0.05ppmに相当)。25℃で所定時間振とう(120ストローク/分)後、遠心分離して、上清を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定して吸着分配係数K_d及びK_{oc}値を算出した。

② 土壌TLC

Hellingらの方法に準拠した。土壌薄層板を調製し、¹⁴C-DDT、¹⁴C-ダイカンパ、及び¹⁴C-2,4-Dを指標物質として、水を用いて上昇法で10cm展開した。放射性化合物の位置はオートラジオグラフィー(ARG)で確認し、その移動性を調べた。

5. 分析方法 ;

1) 好気条件土壌

土壌を100ml、次いで50mlのメタノールで2回抽出した。濃縮後、薄層クロマトグラフィー(TLC)により分解生成物の分離・定量を行った。

2) 湛水条件土壌

田面水と土壌を分離した後、土壌をメタノールで抽出。抽出液は1)と同様に操作した。田面水は固相抽出(BOND ELUT C₁₈カートリッジカラム)により分離した各画分についてTLCによる分離・定量及びLSCによる測定を行った。

3) 土壌結合型残留物は、土壌残渣を腐植抽出法により抽出及び分画し、TLCによる分離・定量及びLSCによる測定を行った。

4) 放射性気体の測定

生成した¹⁴CO₂は1N-NaOHまたはモノエタノールアミン/メチルセロソルブ混液(1:1)で捕集した。脂溶性放射性気体は¹⁴CO₂捕集剤の前部に置いたポリウレタンフォーム(PUF)で捕集し、酢酸エチルで溶出させた。捕集液をLSCで測定し、定量した。

5) 代謝物の定量法及び同定法

(1) 定量法

TLCで一次元展開し、オートラジオグラフ(ARG)により分画する。これを液体シンチレーションカウンター(LSC)で定量する。

(2) 同定法

精製、単離した代謝物を以下の方法で同定した。

TLC : 種々の溶媒系におけるTLCのR_f値を標品と比較。

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー/放射能検出器(RAD)により、標品と保持時間を比較。

代謝物	TLC 溶媒系数	HPLC/RAD
HF-6305	6	使用
	6	
	6	使用 使用
	3	
	4	
	6	
	6	
	4	
	3	
	4	

6) LSCによる定量

液体試料はそのままLSCで、固体試料は燃焼処理後、LSCで測定し、定量した。

試験結果：

1. 好氣的（畑地条件）土壤代謝；

- 1) イミベンコナゾールの分解は、非滅菌及び滅菌条件において、2相性の一次減衰曲線を示した。分解速度は、両条件間で差はなく、第1相の半減期が4日以内ときわめて速く、7日以内にその80%以上が分解された。
- 2) 非滅菌土壤から検出・同定された主要代謝分解物は、
、
、
（揮発性分解物）、
、及び
であり、微量代謝分解物として、
、
、
及び
が同定された。滅菌土壤から検出・同定された主要代謝分解物は、
、
、
及び
であった。
- 3) 土壤中でのイミベンコナゾールの主初発分解反応は、
及び
の加水分解であり、各々
と、
及び
と
が生成した。
は非生物的な加水分解や、微生物によって速やかに分解された。一方、
は非生物的及び微生物による分解に対して比較的安定であった。土壤中でのイミベンコナゾール、
及び
の加水分解で、最終的に
、
及び
が生成したと考えられた。
- 4)
環部位のその後の分解では、非滅菌及び滅菌条件において大きな差があり、滅菌土壤では、
の auto-oxidation により
が生成した。非滅菌土壤では、主要代謝分解物として
、
及び
が、微量成分として
と
が検出された。
と
は、
が土壤微生物により
化され、更に酸化されて生成したと考えられた。
環部位固有の代謝物は最終的にはCO₂にまで分解された。一方、腐植物質に取り込まれた¹⁴Cは、メタノールで抽出不可能な結合型残留物になった。
- 5)
環由来の代謝物の
では、非滅菌及び滅菌条件で差がなく、一部は遊離体のまま残留したが、大部分は腐植と結合して結合型残留物となった。

- 6) 環由来の代謝物の は、土壤微生物により脱炭酸され、 に代謝された。 環開裂により CO₂ にまで分解される量は少なかった。 及び は、可逆的なイオン結合で土壤粒子に結合し、微生物による代謝を受け難い残留物になった。

2. 嫌氣的（湛水条件）土壤代謝：

[] 及び [] ラベル体を施用した好気条件土壤を施用3日後に湛水条件とし、分解速度及び経路への湛水化の影響を調べた。

- 1) 湛水化はイミベンコナゾールの分解速度及び初発分解反応経路に影響しなかった。
- 2) 環部位の微生物分解には顕著な影響を与え、 の発生が著しく抑制された。更に、 、 、 、 の残留量の増加が認められ、また から への酸化が遅延した。
- 3) [] ラベル体では湛水化の影響は少なかった。

3. 溶脱性：

イミベンコナゾールはクラス1の難移動性を示し、土壤吸着試験でも顕著な土壤吸着性 (Kd=200~400) を示した。 と はクラス3の中移動性、 はその中間であるクラス2の移動性を示した。

(まとめ)

土壤に添加されたイミベンコナゾールは土壤粒子との非生物的作用による加水分解反応で速やかに分解した。また、土壤吸着性が高いため、溶脱され難いと考えられた。

環部位は土壤微生物により CO₂ に無機化されるほか、分解されて腐植物質に取り込まれた。 環由来の は大部分が腐植との共有結合により腐植物質に取り込まれた。

環由来の 、 もしくはその類縁体は大部分が可逆的な土壤粒子との結合物となった。

表-1. 各試験条件における半減期

			半減期(日)				
			全放射能		HF-6305		
			ラベル体	土 壌	第1相	第2相	第1相
好氣的 (畑地条件)	非滅菌	[]	ニューヨーク	4.66 (0~14)	652 (21~56)	2.70 (0~7)	24.08 (21~56)
			立 川	4.90 (0~14)	146 (21~56)	2.59 (0~7)	31.21 (21~56)
		[]	ニューヨーク	261			
			立 川	302			
		[]	ニューヨーク	349			
			立 川	242			
	滅 菌	[]	ニューヨーク	287		2.77 (0~7)	20.51 (21~56)
			立 川	219		3.85 (0~7)	21.32 (21~56)
		[]	ニューヨーク	178			
			立 川	357			
		[]	ニューヨーク	4314			
			立 川	1870			
嫌氣的 (湛水条件)	非滅菌	[]	ニューヨーク	154		3.79 (0~14)	27.97 (28~56)
		[]	ニューヨーク	404			
	滅 菌	[]	ニューヨーク	242		3.87 (0~14)	24.57 (28~56)
		[]	ニューヨーク	207			

(注) 1. 嫌氣的(湛水条件)試験は、好氣的(畑地条件)に3日間置いた後、湛水化した。
半減期等の日数は湛水化後の数値である。
2. ()内の数字は、半減期の算出に用いた試料の経過日数。

表-2. 好氣的（畑地条件）非滅菌土壌における消長及び代謝分解物

2-1. ニューヨーク土壌、非滅菌

[] ラベル体

		施用放射能に対する割合、%								
		経過日数	0	1	3	7	14	21	28	42
画 分	抽出画分	96.18	84.47	66.69	47.03	27.98	23.68	19.28	18.00	15.71
	残 渣	3.77	12.04	24.76	32.14	37.61	37.53	40.07	39.99	43.02
	合 計	99.95	96.51	91.46	79.17	65.53	61.06	59.33	57.99	58.73
代 謝 分 解 物	HF-6305	93.47	69.00	45.45	26.65	15.31	10.22	7.68	5.13	3.68
	揮発成分 (累積) 合計				15.19	23.40	30.18	34.43	41.15	43.34

(注) は未同定代謝物との合算値。

[] ラベル体

		施用放射能に対する割合、%								
		経過日数	0	1	3	7	14	21	28	42
画 分	抽出画分	97.91		82.04	63.51		37.45			25.06
	残 渣	3.78		16.78	29.85		53.91			60.75
	合 計	101.69		98.82	93.36		91.36			85.82
分 解 物	HF-6305	96.48		54.48	30.72		9.39			3.71
	揮発成分 (累積) 合計					2.74		4.18	5.18	6.17

[] ラベル体

		施用放射能に対する割合、%								
		経過日数	0	1	3	7	14	21	28	42
画 分	抽出画分	100.78		67.31	49.45		33.60			23.40
	残 渣	1.27		25.78	43.51		55.86			63.91
	合 計	102.06		93.09	93.05		89.46			87.31
分 解 物	HF-6305	97.34		52.33	30.96		10.11			3.62
	揮発成分 (累積) 合計					<0.08		<0.08	<0.08	<0.08

(注) 1. 各ラベル体ともに、数値は2連の試験の平均値。

2. は未同定代謝物との合算値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

2-2. 立川土壌、非滅菌

[] ラベル体

		施用放射能に対する割合、%									
		経過日数	0	1	3	7	14	21	28	42	56
画分	抽出画分		101.42	80.61	53.01	35.81	24.03	18.43	14.30	14.60	11.39
	残渣		2.46	24.89	27.82	41.29	42.73	40.46	43.18	38.74	39.40
	合計		103.88	104.99	80.82	77.10	66.76	59.89	57.48	53.34	50.79
代謝分解物	HF-6305		101.40	71.89	41.97	24.71	13.34	9.34	6.73	5.25	4.09
	揮発成分(累積) 合計					12.59	21.66	27.28	31.32	37.22	42.11

(注) は未同定代謝物との合算値。

[] ラベル体

		施用放射能に対する割合、%									
		経過日数	0	1	3	7	14	21	28	42	56
画分	抽出画分		97.67		75.11	58.39		42.69			29.26
	残渣		3.66		22.76	35.24		48.53			57.89
	合計		101.32		97.87	93.63		91.22			87.15
分解物	HF-6305		97.97		47.34	25.83		10.33			4.24
	揮発成分(累積) 合計						1.67		3.33	4.87	6.90

[] ラベル体

		施用放射能に対する割合、%									
		経過日数	0	1	3	7	14	21	28	42	56
画分	抽出画分		98.21		67.48	49.65		26.73			18.18
	残渣		2.19		29.26	43.32		64.82			65.38
	合計		100.40		96.74	92.97		91.55			83.56
分解物	HF-6305		94.74		46.97	26.59		10.65			5.12
	揮発成分(累積) 合計						0.45		2.00	4.30	7.02

(注) 1. 各ラベル体ともに、数値は2連の試験の平均値。
2. は未同定代謝物との合算値。

表-3. 好気的非滅菌土壌、56日後の腐植成分における分布

土 壤		施用放射能に対する割合、%					
		[] ラベル体		[] ラベル体		[] ラベル体	
		ニューヨーク	立 川	ニューヨーク	立 川	ニューヨーク	立 川
メタノール抽出		14.09	10.50	24.80	28.79	20.77	18.16
抽出残渣		34.44	32.30	78.45	66.56	12.08*	14.73*
画 分	塩酸洗浄	4.86	5.89	12.34	10.37	63.95	53.48
	ヒューミン	11.46	12.69	33.05	38.21	-	-
	精製腐植酸	9.26	8.83	19.19	12.26	-	-
	腐植酸洗浄	0.81	1.36	2.64	1.99	-	-
	フルボ酸	7.72	4.30	11.38	3.00	-	-
"C 総回収率		48.53	42.80	103.25	95.36	96.79	86.38

(注) * 塩酸洗浄後の数値
各ラベル体ともに、数値は2連の試験の平均値。

表-4. 好気的(畑地条件)滅菌土壌における消長及び代謝物分解
4-1. ニューヨーク土壌、滅菌

		経過日数	ニューヨーク滅菌土壌：施用放射能に対する割合、%							
			0	8	7	14	21	28	42	56
ラ ベ ル 体	画 分	抽出画分	104.04	82.04	72.00	61.26		51.82		34.68
		残 渣	1.32	18.92	27.75	33.22		39.42		55.24
		合 計	105.36	100.95	99.74	94.48		91.25		89.91
ラ ベ ル 体	分 解 物	HF-6305	103.89	53.51	29.55	16.46		7.37		2.86
		揮発成分 (累積) 合計				1.94		4.17	5.86	7.25
ラ ベ ル 体	画 分	抽出画分	101.71	85.78	76.34		52.80			37.81
		残 渣	0.77	12.71	25.06		37.23			44.45
		合 計	102.47	98.50	101.41		90.03			82.26
ラ ベ ル 体	分 解 物	HF-6305	98.13	54.88	33.98		11.11			3.95
		抽出画分	97.24	88.39	82.85		57.48			41.67
ラ ベ ル 体	画 分	残 渣	2.39	11.92	20.64		38.48			58.71
		合 計	99.63	100.31	103.49		95.96			100.38
		HF-6305	98.47	52.29	36.17		11.89			3.54

(注) 各ラベル体ともに、数値は2連の試験の平均値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

4-2. 立川土壌、滅菌

		立川滅菌土壌：施用放射能に対する割合、%								
		経過日数	0	3	7	14	21	28	42	56
ラベル体	画分	抽出画分	102.24	75.40	61.08	46.72		36.89		28.30
		残渣	2.62	25.02	37.78	50.01		56.23		57.80
		合計	104.86	100.42	98.86	96.73		93.12		86.10
	分解物	HF-6305	103.03	68.07	45.85	26.66		13.15		5.29
揮発成分 (累積)	合計					0.84		2.86	5.24	7.32
	画分	抽出画分	99.10	88.88	71.71		50.59			37.55
ラベル体	画分	残渣	1.81	17.67	27.67		46.99			57.91
		合計	100.90	106.55	99.38		97.58			92.46
		分解物	HF-6305	96.87	69.26	45.95		16.99		
	画分	抽出画分	94.53	80.99	70.02		44.67			26.45
残渣		3.78	17.75	32.54		55.93			70.94	
合計		98.32	98.74	102.56		100.60			97.39	
分解物	HF-6305	94.68	64.12	47.99		18.48			5.37	

(注) 各ラベル体ともに、数値は2連の試験の平均値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表-5. 嫌氣的（湛水条件）非滅菌土壤における消長及び代謝分解物

		ニューヨーク非滅菌土壤：施用放射能に対する割合、%			
		湛水化後の経過日数 [施用後の経過日数]			
		0 [3]	14 [17]	28 [31]	56 [59]
ラベル体	田面水	8.91	25.96	21.94	16.09
	代謝物				
	土壤抽出	62.07	31.55	27.84	19.68
	代謝物 HF-6305	62.09	15.76	9.31	4.65
	抽出残渣				
	合計	89.34	85.02	81.39	70.53
	揮発成分 合計	6.75	8.61	10.06	12.46
ラベル体	田面水	4.48	10.93	9.38	6.30
	代謝物				
	土壤抽出	76.50	50.06	42.71	29.12
	代謝物 HF-6305	62.47	15.52	9.14	5.10
	抽出残渣				
	合計	97.48	92.14	93.80	87.50

(注) 各ラベル体ともに、数値は2連の試験の平均値。

表-6. 嫌氣的（湛水条件）滅菌土壤における消長及び代謝分解物

		ニューヨーク滅菌土壤：施用放射能に対する割合、%			
		湛水化後の経過日数 [施用後の経過日数]			
		0 [3]	14 [17]	28 [31]	56 [59]
ラベル体	田面水	1.71	5.90	5.55	3.93
	土壤抽出	79.45	47.47	34.62	24.26
	代謝物 HF-6305	57.22	14.37	7.44	3.38
	抽出残渣				
	合計	99.04	95.63	90.86	84.55
ラベル体	田面水	4.90	17.87	19.87	12.75
	代謝物				
	土壤抽出	82.35	44.60	38.34	30.79
	代謝物 HF-6305	58.24	14.45	6.57	3.39
	抽出残渣				
合計	102.57	98.25	92.16	85.28	

(注) 各ラベル体ともに、数値は2連の試験の平均値。

表-7. 土壌吸着試験

水溶液濃度 (ppm)	ニューヨーク土壌		立川土壌	
	Kd	Koc	Kd	Koc
0.05	307.6	16720	418.8	9286
0.5	229.2	12460	302.2	6702

(注)

Kd : 吸着分配係数

Koc : 土壌有機炭素含有量あたりの吸着分配係数

数値は2連の試験の平均値、土壌吸着平衡化時間:1時間

表-8. 土壌TLCによる移動性試験

化合物	ニューヨーク土壌		立川土壌	
	Rf値	移動度	Rf値	移動度
HF-8305	0.00	1	0.00	1
(対照物質)DDT	0.00	1	0.00	1
2,4-D	0.50	3	0.43	3
Dicamba	0.96	5	0.92	5

(注)

移動度: Helling et al. によるRf値から移動性を評価する分類。

数値は3連の試験の平均値

4. 加水分解運命試験

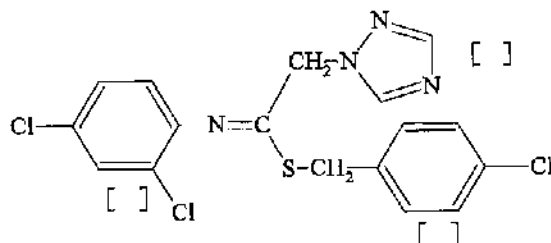
(資料 70)

試験機関：

報告書作成年：1991年

供試標識化合物：

4-Chlorobenzyl N-2,4-dichlorophenyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)thioacetimidate



[] ラベル体：

[] ラベル体：

[] ラベル体：

[¹⁴C] イミベンコナゾールの比放射能と放射化学的純度

標識化合物	比放射能 (mCi/mM)	放射化学的純度
[] ラベル体		
[] ラベル体		
[] ラベル体		

にて合成された。

供試水溶液：

使用した pH および使用した緩衝液の組成は以下のとおりである。

組成	pH				
	1.2	4.0	5.0	7.0	9.0
	(mL/2L)				
5.0M NaCl	---	16.0	16.0	16.0	16.0
1.0M HCl	---	---	---	---	4.6
2.0M HCl	32.25	---	---	---	---
2.0M KCl	25.0	---	---	---	---
2.0M CH ₃ COONa	---	10.0	10.0	---	---
3.5M CH ₃ COOH	---	16.85	1.85	---	---
0.25M Na ₂ HPO ₄	---	---	---	22.7	---
2.0M NaH ₂ PO ₄	---	---	---	1.6	---
0.025M Na ₂ B ₄ O ₇	---	---	---	---	500

試験方法 : ^{14}C 標識化合物をpH及び温度の異なる次の条件の緩衝液中で加水分解した。検体の濃度は0.5ppmとした。
 pH 1.2 (25°C)、pH 4.0 (25°C、40°C)、pH 5.0 (25°C)、
 pH 7.0 (25°C、40°C)、pH 9.0 (25°C、40°C)
 加水分解における推定半減期の算出には [] 及び [] ラベル体を用いた。
 加水分解物の同定には3種のラベル体を使用した。TLCクロマトグラフィー、GC-MSまたはHPLCを用いて同定し、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。

試験結果 : イミベンコナゾールの緩衝液中の半減期は表1のとおりである。
 また、各試験条件下における各成分の経時的変化及び物質収支（総回収率）について、表2～6に示す。

表1 加水分解における推定半減期

pH	温度25°C	温度40°C
1.2	5.054分 (5.653 ^a 、4.455 ^b)	—
4.0	36.63時間 ^a	13.08時間 ^a
5.0	14.49日 (14.24 ^a 、14.74 ^b)	—
7.0	186.2日 (199.7 ^a 、172.8 ^b)	51.71日 ^a
9.0	62.08日 (62.00 ^a 、62.17 ^b)	8.090日 ^a

a: [] ラベル体、b: [] ラベル体
 ※半減期の算出には [] ラベル体を使用しなかった

イミベンコナゾールの弱酸性～弱アルカリ性条件下 (pH4.0～9.0) における加水分解の主要代謝物は、
 、
 及び
 であった。

⋮
 ⋮
 ⋮

一方、強酸性条件下 (pH1.2) ではイミベンコナゾールの加水分解による主要代謝物は、
 及び
 であった。

⋮
 ⋮

これらの結果に基づく推定代謝経路を図1に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表2 25°C/pH1.2における消長及び代謝分解物

		施用放射能に対する割合 %					
		経過時間 (分)					
		0	1	3	7	15	30
ラベル体	HF-6305	96.88	82.77	69.93	34.21	15.30	6.45
	総回収率	97.82	99.25	99.42	100.01	100.66	100.34
ラベル体	HF-6305	97.72	82.80	61.70	32.17	9.48	6.02
	総回収率	98.71	98.47	100.70	100.16	101.60	99.95
		放射能残留濃度 ppm (施用量 ; 0.5ppm)					
ラベル体	HF-6305	0.484	0.414	0.300	0.171	0.077	0.032
	合計	0.489	0.496	0.497	0.500	0.503	0.502
ラベル体	HF-6305	0.489	0.414	0.309	0.161	0.047	0.030
	合計	0.494	0.492	0.504	0.501	0.508	0.500

申請者注：放射残留濃度は、施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した

ND：検出限界以下

表3-1 25°C/pH4.0における消長及び代謝分解物

		施用放射能に対する割合 %					
		経過日数 (日)					
		0	6	12	24	48	72
ラベル体	水溶出液画分	0.57	1.19	1.66	2.03	2.37	2.76
	有機溶媒画分	99.42	95.48	94.41	87.42	78.11	62.86
	HF-6305	98.79	83.83	76.46	57.06	38.20	24.79
	HF-6305	-	-	-	-	1.15	1.94
	総回収率	99.99	97.87	98.23	95.24	90.84	80.13
		放射能残留濃度 ppm (施用量 ; 0.5ppm)					
ラベル体	水溶出液画分	0.003	0.006	0.008	0.010	0.012	0.014
	有機溶媒画分	0.497	0.477	0.472	0.437	0.391	0.314
	HF-6305	0.494	0.419	0.382	0.285	0.191	0.124
	捕集液	-	0.006	0.011	0.029	0.052	0.073
	HF-6305	-	-	-	-	0.006	0.010
合計		0.500	0.489	0.491	0.476	0.454	0.401

申請者注：放射残留濃度は、施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した

a) 溶媒濃縮時によるロスを含む - : 測定せず

表3-2 40°C/pH4.0における消長及び代謝分解物

		施用放射能に対する割合 %					
		経過日数 (日)					
		0	3	6	12	24	48
ラベル体	水溶出液画分	0.47	2.35	2.82	2.59	3.51	2.87
	有機溶媒画分	106.28	96.25	90.04	81.28	60.91	28.14
	HF-6306	103.15	82.45	69.76	51.11	26.98	7.83
	総回収率	106.75	100.12	97.05	92.84	83.46	63.61
		放射能残留濃度 ppm (施用量 ; 0.5ppm)					
ラベル体	水溶出液画分	0.002	0.012	0.014	0.013	0.018	0.014
	有機溶媒画分	0.531	0.481	0.450	0.406	0.305	0.141
	HF-6305	0.516	0.412	0.349	0.256	0.135	0.039
	合計	0.534	0.501	0.485	0.464	0.417	0.318

申請者注：放射残留濃度は、施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した

a) 溶媒濃縮時によるロスを含む - : 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表4 25°C/pH5.0における消長及び代謝分解物

		施用放射能に対する割合 %					
		経過日数 (日)					
		0	1	2	4	7	14
ラベル体	水溶出液画分	0.63	0.91	1.15	1.71	1.75	2.05
	有機溶媒画分	102.86	99.00	96.67	90.59	83.44	68.33
	HF-6305	99.96	91.89	86.81	79.61	66.12	50.04
	捕集液	-	1.24	2.99	4.30	9.03	13.14
	HF-6305	-	-	-	-	1.00	0.90
	総回収率	103.49	101.15	100.81	96.60	94.22	83.52
ラベル体	水溶出液画分	1.19	7.19	12.64	20.73	29.66	45.61
	有機溶媒画分	100.65	90.47	86.99	78.97	70.76	52.51
	HF-6305	98.16	85.77	83.86	74.70	66.76	48.59
	総回収率	101.84	98.43	100.33	101.00	101.32	99.57
		放射能残留濃度 ppm (施用量 ; 0.5ppm)					
ラベル体	水溶出液画分	0.003	0.005	0.006	0.009	0.009	0.010
	有機溶媒画分	0.514	0.495	0.483	0.453	0.417	0.342
	HF-6305	0.500	0.459	0.434	0.398	0.331	0.250
	HF-6305	-	-	-	-	0.005	0.005
	合計	0.517	0.506	0.504	0.483	0.471	0.418
ラベル体	水溶出液画分	0.006	0.036	0.063	0.104	0.148	0.228
	有機溶媒画分	0.503	0.452	0.435	0.395	0.354	0.263
	HF-6305	0.491	0.429	0.419	0.374	0.334	0.243
	合計	0.509	0.492	0.502	0.505	0.507	0.498

申請者注：放射残留濃度は、施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した
a) 溶媒濃縮時によるロスを含む - : 測定せず

表5-1 25°C/pH7.0における消長及び代謝分解物

		施用放射能に対する割合 %					
		経過日数 (日)					
		0	3	7	14	28	42
ラベル体	水溶出液画分	0.36	0.51	0.57	0.85	0.91	1.41
	有機溶媒画分	104.98	102.57	100.86	101.51	95.76	94.18
	HF-6305	101.98	100.62	98.47	94.95	91.04	88.25
	総回収率	105.34	103.82	102.11	103.51	98.84	98.19
ラベル体	水溶出液画分	0.94	2.16	3.78	5.15	9.02	11.12
	有機溶媒画分	104.52	100.62	97.47	97.06	88.49	87.35
	HF-6305	101.66	96.68	95.19	94.68	85.75	86.47
	総回収率	105.46	104.00	102.52	103.15	98.97	100.05
		放射能残留濃度 ppm (施用量 ; 0.5ppm)					
ラベル体	水溶出液画分	0.002	0.003	0.003	0.004	0.005	0.007
	有機溶媒画分	0.525	0.513	0.504	0.508	0.479	0.471
	HF-6305	0.510	0.503	0.492	0.475	0.455	0.441
	合計	0.527	0.519	0.511	0.518	0.494	0.491
ラベル体	水溶出液画分	0.005	0.011	0.019	0.026	0.045	0.056
	有機溶媒画分	0.523	0.503	0.487	0.485	0.442	0.437
	HF-6305	0.508	0.483	0.476	0.473	0.429	0.427
	合計	0.527	0.520	0.513	0.516	0.495	0.500

申請者注：放射残留濃度は、施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した
 a) 溶媒濃縮時によるロスを含む - : 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表5-2 40°C/pH7.0における消長及び代謝分解物

		施用放射能に対する割合 %					
		経過日数 (日)					
		0	3	7	14	28	42
ラベル体	水溶出液画分	0.77	1.16	1.05	2.10	4.13	3.13
	有機溶媒画分	96.93	95.77	95.01	84.68	62.62	66.15
	HF-6305	95.49	92.37	91.29	79.47	53.17	61.20
	総回収率	97.70	100.91	99.34	95.53	92.81	93.51
		放射能残留濃度 ppm (施用量 ; 0.5ppm)					
ラベル体	水溶出液画分	0.004	0.006	0.005	0.011	0.021	0.016
	有機溶媒画分	0.485	0.479	0.475	0.423	0.313	0.331
	HF-6305	0.477	0.462	0.456	0.397	0.266	0.306
	合計	0.489	0.505	0.497	0.478	0.464	0.468

申請者注：放射残留濃度は、施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した
a) 溶媒濃縮時によるロスを含む - : 測定せず

表6-1 25°C/pH9.0における消長及び代謝分解物

		施用放射能に対する割合 %					
		経過日数 (日)					
		0	3	7	14	28	42
ラベル体	水溶出液画分	0.49	1.89	3.15	7.63	14.29	12.94
	有機溶媒画分	105.10	99.96	99.68	94.28	82.51	78.45
	HF-6305	102.13	98.60	94.66	88.42	73.14	64.54
	捕集液	-	0.95	0.78	1.27	2.81	6.52
	HF-6305	-	-	-	-	-	1.06
	総回収率	105.59	102.80	103.61	103.08	99.61	97.91
ラベル体	水溶出液画分	1.10	4.16	7.13	14.56	22.72	30.13
	有機溶媒画分	106.03	99.87	97.35	85.55	77.00	69.70
	HF-6305	102.63	97.45	93.59	81.30	72.05	64.32
	総回収率	107.13	104.61	105.18	101.97	101.15	101.08
		放射能残留濃度 ppm (施用量 ; 0.5ppm)					
ラベル体	水溶出液画分	0.002	0.009	0.016	0.038	0.071	0.065
	有機溶媒画分	0.526	0.500	0.498	0.471	0.413	0.392
	HF-6305	0.511	0.493	0.473	0.442	0.366	0.323
	HF-6305	-	-	-	-	-	0.005
	合計	0.528	0.514	0.518	0.515	0.498	0.490
ラベル体	水溶出液画分	0.006	0.021	0.036	0.073	0.114	0.151
	有機溶媒画分	0.530	0.498	0.487	0.428	0.385	0.349
	HF-6305	0.513	0.487	0.468	0.407	0.360	0.322
	合計	0.536	0.523	0.526	0.510	0.506	0.505

申請者注：放射残留濃度は、施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した

a) 溶媒濃縮時によるロスを含む

- : 測定せず ND : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表6-2 40°C/pH9.0における消長及び代謝分解物

		施用放射能に対する割合 %					
		経過日数 (日)					
		0	1	2	4	7	14
ラベル体	水溶出液画分	0.73	6.01	11.57	22.71	32.35	49.45
	有機溶媒画分	99.30	93.35	89.09	73.98	61.38	35.69
	HF-6305	95.06	89.40	82.17	66.80	53.55	28.92
	総回収率	100.03	99.95	101.85	100.16	100.28	96.73
		放射能残留濃度 ppm (施用量 ; 0.5ppm)					
ラベル体	水溶出液画分	0.004	0.030	0.058	0.114	0.162	0.247
	有機溶媒画分	0.497	0.467	0.445	0.370	0.307	0.178
	HF-6305	0.475	0.447	0.411	0.334	0.268	0.145
	合計	0.500	0.500	0.509	0.501	0.501	0.484

申請者注：放射残留濃度は、施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した
a) 溶媒濃縮時によるロスを含む
-：測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

図 1 推定代謝経路

5. 水中光分解運命試験

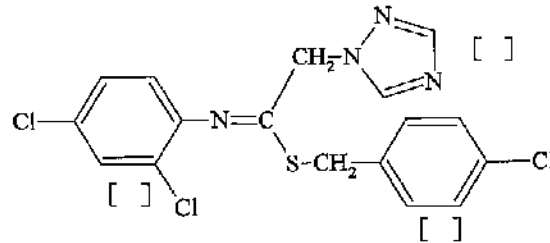
(資料70-2)

試験機関：

報告書作成年： 1991年

供試標識化合物：

4-Chlorobenzyl N-2,4-dichlorophenyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)thioacetimidate



[] ラベル体：

[] ラベル体：

[] ラベル体：

[¹⁴C] イミバンコナゾールの比放射能と放射化学的純度

標識化合物	比放射能 (mCi/mM)	放射化学的純度
[] ラベル体		
[] ラベル体		
[] ラベル体		

にて合成された。

供試水：

緩衝液； 5.0M NaCl 16.0 mL/2L、0.25M Na₂HPO₄ 22.7 mL/2L、2.0M NaH₂PO₄ 1.6 mL/2Lで調製し、pH7.0に調整した。その緩衝液はろ過滅菌した。

河川水； 1990年4月27日に山梨県果樹試験場（山梨県山梨市万力1530）東北約700m地点の笛吹川で採取した。試験前にろ過滅菌した。pH7.1はであった。

光増感剤含有緩衝液；

先に調製した緩衝液に光増感剤である2%アセトンを添加し、光増感剤含有緩衝液を調製した。

光源：

キセノン光；6.5kWのキセノンショートアークランプを光源とするキセノン光照射装置を用いた。キセノン光は290nm以下の紫外線及び800nm以上の赤外線をそれぞれカットする2枚のフィルターを通した。

自然太陽光；[]及び[]ラベル体には1990年10月30日午前10時～11月27日午前10時の太陽光を、[]ラベル体には1991年1月22日午前10時～2月19日午前10時の太陽光を暴露させた。

光強度：

キセノン光の放射強度；2.34 mW/cm² (290～400nm)

自然太陽光の放射強度；6.8 mW/cm² (290～400nm)

試験方法：

試験容器；石英製試験管（内径2cmの30mL、透明共栓付）を使用した。

試験溶液の調製；

¹⁴C標識化合物の所定量を採取し濃縮乾固したのち、酢酸エチルに溶解し約100ppmの試験溶液を調製した。

試験濃度；上述の試験溶液を使用し、試験濃度を0.5ppm（水溶解度の約1/2）になるように添加し、試験に供した。

照射及びインキュベーション；

試験溶液の温度を25℃に保ち、キセノン光を緩衝液及び河川水では10日間、光増感剤含有緩衝液では24時間連続照射した。また、自然太陽光を緩衝液及び河川水では28日間照射した。

試料採取；以下のとおり試料を採取した。

採取試料		標識体	試験区	採取時点	
キセノン光照射	緩衝液		照射群	0, 3, 6, 10日	
			暗所対照群	3, 6, 10日	
			照射群	0, 1, 2, 4, 6, 8, 10日	
			暗所対照群	3, 6, 10日	
	河川水		照射群	0, 2, 4, 6日	
			暗所対照群	2, 4, 10日	
			照射群	0, 0.5, 1, 2, 4, 6日	
			暗所対照群	2, 4, 10日	
光増感剤含有緩衝液			照射群	0, 3, 6, 12, 24時間	
太陽光照射	緩衝液		照射群	0, 3, 7, 14, 28日	
			暗所対照群	0, 14, 28日	
			照射群	0, 3, 7, 14, 28日	
			暗所対照群	0, 14, 28日	
	河川水			照射群	0, 3, 7, 14, 28日
			暗所対照群	14, 28日	

放射能測定；液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した

分析方法；光分解物をTLCクロマトグラフィー、GC-MSまたはHPLCを用いて同定した。

半減期の算定；

水中での光分解を一次反応と見なし、次式を得て、分解速度定数を求めた。

$$\ln(C_t/C_0) = -kt \quad \text{ここで } k: \text{分解速度定数、 } t: \text{時間}$$

C_t : t時間後におけるイミベンコナゾールの濃度

C_0 : 初濃度

イミベンコナゾールの半減期は次式より算出した。

$$T_{1/2} = 0.693/k$$

試験結果：

- ①半減期；イミベンコナゾールの水中での光分解による半減期は表1のとおりである。緩衝液中及び河川水中で容易に光分解された。

表1 水中光分解における推定半減期

検体/光源	光照射下での半減期 (日)	暗所下での半減期 (日)
緩衝液/キセノン光	4.23 (3.86 ^a , 4.62 ^b , 4.19 ^c)	112 (94.0 ^a , 130 ^c)
太陽光換算値*	12.7	—
河川水/キセノン光	2.37 (1.97 ^a , 2.57 ^b , 2.56 ^c)	168 (191 ^a , 145 ^c)
太陽光換算値*	7.13	—
光増感剤含有 緩衝液/キセノン光	0.41 ^a	—
太陽光換算値*	1.23	—
緩衝液/太陽光	13.9 (18.6 ^a , 14.8 ^b , 13.4 ^c)	85.1 (73.0 ^a , 50.7 ^b , 132 ^c)
河川水/太陽光	12.2 ^a	187 ^a

a: [] ラベル体, b: [] ラベル体, c: [] ラベル体

*: 申請者注

キセノン光における半減期を、次式を用いて東京(北緯35°)春(4~6月)における自然太陽光照射量に換算し、半減期を求めた。

$$DT_{\text{tosun}} = I_{\text{DTso}} / I_s$$

ここで、

$$I_{\text{DTso}} : \text{光強度} \times \text{半減期} \times 24 \times 3600 \times 10^{-6} \text{ (MJ/m}^2\text{)}$$

$$\text{光強度} : 2.34 \text{ mW/cm}^2 = 23.4 \text{ W/m}^2$$

$$\text{半減期} : \text{緩衝液} \quad 4.23 \text{ 日 ([B], [A], [T] ラベル体の平均値)}$$

$$\text{河川水} \quad 2.37 \text{ 日 ([B], [A], [T] ラベル体の平均値)}$$

$$\text{緩衝液 (含光増感剤)} \quad 0.41 \text{ 日}$$

$$I_s : 300\text{-}400\text{nmの波長にける太陽光放射照度の場合、} \\ 0.672 \text{ (MJ/m}^2\text{/d)}$$

②量子収率；

p-ニトロアセトフェノンを用いて測定したイミベンコナゾールの量子収率は、 $2.1 \sim 2.3 \times 10^{-4}$ であった。

③分解生成物；

各試験条件下における各成分の経時的変化及び物質収支(総回収率)について、表2~6に示す。また、推定代謝経路については、図1に示す。

緩衝液中及び河川水中のdirect-photolysisによるイミベンコナゾールの主要光分解物は、
、
、
及び
である。

主光分解経路は、
生成経路であり、
及び
生成経路がこれに次ぐと推定された。

：

：

光増感作用で生成した種々の活性酸素種によるindirect-photolysisでイミベンコナゾールの
環部位が
に分解され、
はさらに
及び最終生成物である
 $^{14}\text{CO}_2$ にまで速やかに酸化分解されると推定された。

：

：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表2-1 緩衝液/キセノン光における消長及び代謝分解物（施用放射能に対する割合）

(2回分析の平均値)

	照射区									暗所対照区		
	施用放射能に対する割合 %									施用放射能に対する割合 %		
	経過日数 (日)									経過日数 (日)		
	0	1	2	3	4	6	8	10	3	6	10	
ラベル体	水溶出液画分	ND	1.39	3.50		6.59	9.59	10.53	12.90	0.20 ^b	0.21 ^b	ND
	溶解性画分	-	-	-		-	-	6.76	8.20	-	-	-
	不溶性画分	-	-	-		-	-	3.77	4.70	-	-	-
	有機溶媒画分	100.96	92.47	77.37		60.23	52.50	45.78	44.11	99.95	99.32	100.34
	HF-6305	92.08	71.76	60.37		38.04	28.51	19.85	15.41	88.91	92.73	93.19
総回収率	100.54 ^c	98.99	98.74		96.60	97.77	96.40	100.47	101.17	101.41	102.91	
ラベル体	水溶出液画分	ND			4.19		8.90		14.02	ND	ND	ND
	溶解性画分	-			-		4.85		9.30	-	-	-
	不溶性画分	-			-		4.05		4.72	-	-	-
	有機溶媒画分	101.60			97.09		89.38		80.51	103.53	104.49	102.52
	HF-6305	98.80			63.04		35.92		22.60	98.64	96.76	88.48
総回収率	101.52 ^d			101.28		98.28		94.53	103.53	104.49	102.52	
ラベル体	水溶出液画分	ND			11.39		21.42		38.52	ND	0.23 ^b	0.36 ^b
	溶解性画分	-			9.49		15.14		22.76	-	-	-
	不溶性画分	-			1.90		6.28		10.76	-	-	-
	有機溶媒画分	101.58			89.98		77.98		63.55	102.04	104.01	101.99
	HF-6305	98.96			61.67		36.59		19.11	97.23	96.02	91.84
総回収率	101.42 ^e			101.37		99.40		97.07	102.04	104.24	102.35	

a ラベル体については、溶媒濃縮時のロスが大きかったため、揮発性物質として表記し、最終採取日の試料を同定した

ラベル体については、溶媒濃縮時のロスが比較的小さく同定しなかったため、有機溶媒画分のその他に含めた

b 2回分析のうち一方がNDであったため、その値を0として平均値を算出した

c, d, e 有機溶媒画分における溶媒濃縮後の放射能量の割合は、溶媒濃縮前より増加したが、操作上による誤差と判断したため、溶媒濃縮前の放射能量の割合 (c:100.54, d:101.52%, e:101.42%) を用いて総回収率を算出した

ND 検出限界以下

- 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表2-2 緩衝液/キセノン光における消長及び代謝分解物（放射能残留濃度）

	照射区									暗所対照区		
	放射能残留濃度 ppm(施用量0.5ppm)									放射能残留濃度 ppm (施用量0.5ppm)		
	経過日数(日)									経過日数(日)		
	0	1	2	3	4	6	8	10	3	6	10	
ラベル体	水溶出液画分	ND	0.007	0.018		0.033	0.048	0.053	0.065	0.001	0.001	ND
	溶解性画分	-	-	-		-	-	0.034	0.041	-	-	-
	不溶性画分	-	-	-		-	-	0.019	0.024	-	-	-
	有機溶媒画分	0.505	0.462	0.387		0.301	0.283	0.229	0.221	0.500	0.497	0.502
	HF-6305	0.460	0.359	0.302		0.190	0.143	0.099	0.077	0.445	0.464	0.466
		-	-	-		-	-	-	0.062	-	-	-
		-	-	-		-	-	-	0.156	-	-	-
総回収率	0.503	0.495	0.494		0.483	0.489	0.482	0.502	0.506	0.507	0.515	
ラベル体	水溶出液画分	ND			0.021			0.046		0.070	ND	ND
	溶解性画分	-			-			0.024		0.047	-	-
	不溶性画分	-			-			0.020		0.024	-	-
	有機溶媒画分	0.508			0.485			0.447		0.409	0.518	0.522
	HF-6305	0.493			0.315			0.180		0.113	0.493	0.484
		-			-			-		-	-	-
	総回収率	0.508			0.506			0.491		0.473	0.518	0.522
ラベル体	水溶出液画分	ND			0.057			0.107		0.168	ND	0.001
	溶解性画分	-			0.047			0.076		0.114	-	-
	不溶性画分	-			-			-		0.054	-	-
	有機溶媒画分	0.508			0.450			0.380		0.318	0.510	0.520
	HF-6305	0.495			0.308			0.183		0.096	0.486	0.480
		-			-			-		-	-	-
	総回収率	0.507			0.507			0.497		0.486	0.510	0.521

申請者注：放射能残留濃度は表2-1の施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した
 ND 検出限界以下 - 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表3-1 河川水/キセノン光における消長及び代謝分解物（施用放射能に対する割合）

(2回分析の平均値)

		照射区						暗所対照区		
		施用放射能に対する割合 %						施用放射能に対する割合 %		
		経過日数 (日)						経過日数 (日)		
		0	0.5	1	2	4	6	3	6	10
ラベル体	水溶出液画分	ND	2.20	7.33	15.26	33.28	39.48	0.56	0.65	3.05
	溶解性画分	-	-	-	-	15.76	23.91	-	-	-
	不溶性画分	-	-	-	-	17.52	16.57	-	-	-
	有機溶媒画分	102.06	96.01	81.20	59.70	36.81	24.18	99.52	99.16	95.92
	HF-6305	97.11	70.48	83.88	46.39	20.28	11.51	86.92	92.10	79.37
	総回収率	101.31 ^c	103.72	99.72	95.35	92.85	91.93	100.80	101.47	103.20
ラベル体	水溶出液画分	ND			13.60	15.93	33.37	ND	ND	ND
	溶解性画分	-			6.25	8.48	18.00	-	-	-
	不溶性画分	-			7.35	7.45	20.37	-	-	-
	有機溶媒画分	102.14			84.26	85.09	68.85	103.44	109.37	103.89
	HF-6305	98.56			51.94	41.25	17.65	92.49	80.96	83.97
	総回収率	102.14			97.86	101.02	92.22	103.44	109.37	103.89
ラベル体	水溶出液画分	ND			16.65	27.35	43.82	ND	ND	0.19 ^b
	溶解性画分	-			11.33	14.13	25.38	-	-	-
	不溶性画分	-			5.32	13.22	18.44	-	-	-
	有機溶媒画分	100.89			83.85	75.17	55.68	104.09	105.39	100.64
	HF-6305	98.75			60.08	34.84	19.47	94.28	88.82	86.41
	総回収率	100.59 ^d			100.61	102.52	99.50	103.98 ^e	105.99	100.83

a ラベル体については、溶媒濃縮時のロスが大きかったため、揮発性物質として表記し、最終採取日の試料を同定したラベル体については、溶媒濃縮時のロスが比較的小さく同定しなかったため、有機溶媒画分のその他に含めた

b 2回分析のうち一方がNDであったため、その値を0として平均値を算出した

c, d, e 有機溶媒画分における溶媒濃縮後の放射能量の割合は、溶媒濃縮前より増加したが、操作上による誤差と判断したため、溶媒濃縮前の放射能量の割合 (c:101.31%, d:100.59%, e:103.98%) を用いて総回収率を算出した

ND 検出限界以下

- 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表3-2 河川水/キセノン光における消長及び代謝分解物（放射能残留濃度）

	照射区						暗所対照区				
	放射能残留濃度 ppm(施用量0.5ppm)						放射能残留濃度 ppm (施用量0.5ppm)				
	経過日数(日)						経過日数(日)				
	0	0.5	1	2	4	6	3	6	10		
ラベル体	水溶出液画分	0.000	0.011	0.037	0.076	0.166	0.197	0.008	0.003	0.015	
	溶解性画分	-	-	-	-	0.079	0.120	-	-	-	
	不溶性画分	-	-	-	-	0.088	0.078	-	-	-	
	有機溶媒画分	0.510	0.480	0.406	0.30	0.179	0.121	0.498	0.496	0.480	
	HF-8305	0.486	0.352	0.318	0.232	0.101	0.058	0.435	0.461	0.397	
		-	-	-	-	-	0.041	-	-	-	
		-	-	-	-	-	0.101	-	-	-	
	総回収率	0.507	0.519	0.499	0.477	0.464	0.460	0.504	0.507	0.518	
	ラベル体	水溶出液画分	ND			0.068	0.080	0.167	ND	ND	ND
		溶解性画分	-			0.031	0.042	0.066	-	-	-
不溶性画分		-			0.037	0.037	0.102	-	-	-	
有機溶媒画分		0.511			0.421	0.425	0.294	0.517	0.547	0.519	
HF-6305		0.493			0.260	0.206	0.088	0.462	0.405	0.420	
総回収率		0.511			0.489	0.505	0.461	0.517	0.547	0.519	
ラベル体	水溶出液画分	ND			0.083	0.137	0.219	ND	ND	0.001	
	溶解性画分	-			0.057	0.071	0.127	-	-	-	
	不溶性画分	-			0.027	0.066	0.092	-	-	-	
	有機溶媒画分	0.604			0.419	0.376	0.278	0.520	0.527	0.503	
	HF-6305	0.494			0.300	0.174	0.097	0.471	0.444	0.432	
	総回収率	0.503			0.503	0.513	0.498	0.520	0.527	0.504	

申請者注：放射能残留濃度は表3-1の施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した
 ND 検出限界以下 - 測定せず

表4 緩衝液(含光増感剤)/キセノン光における消長及び代謝分解物

		施用放射能に対する割合 % (2回分析の平均値)					
		経過時間 (時間)					
		0	3	6	12	24	72
ラベル体	水溶出液画分	ND	1.29	1.78	3.63	9.67	18.12
	有機溶媒画分	100.96	81.54	72.60	67.21	54.24	51.96
	HF-6305	95.53	65.46	49.52	38.06	16.28	-
	総回収率	100.54 °	101.96	101.17	105.38	100.19	97.29
		放射能残留濃度 ppm (施用量 ; 0.5ppm)					
ラベル体	水溶出液画分	ND	0.01	0.01	0.02	0.05	0.091
	有機溶媒画分	0.505	0.408	0.363	0.336	0.271	0.260
	HF-6305	0.478	0.327	0.248	0.190	0.081	-
	総回収率	0.503	0.510	0.506	0.527	0.501	0.486

申請者注：放射能残留濃度は、施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した

a 溶媒濃縮時のロスが大きかったため、揮発性物質として表記し、24時間目の試料を同定した

b 2回分析のうち一方がNDであったため、その値を0として平均値を算出した

c 有機溶媒画分における溶媒濃縮後の放射能量の割合は、溶媒濃縮前より増加したが、操作上による誤差と判断したため、溶媒濃縮前の放射能量の割合 (c:100.54%) を用いて総回収率を算出した

ND 検出限界以下

- 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表5-1 緩衝液/太陽光における消長及び代謝分解物（施用放射能に対する割合）
 (2回分析の平均値)

		照射区					暗所対照区		
		施用放射能に対する割合 %					施用放射能に対する割合 %		
		経過日数 (日)					経過日数 (日)		
		0	3	7	14	28	0	14	28
ラベル体	水溶出液画分	ND	0.57	1.86	4.17	8.21	-	ND	0.20 ^b
	有機溶媒画分	100.89	90.99	79.14	64.08	44.69	-	99.15	93.80
	HF-6306	96.18	76.49	63.26	44.79	22.22	-	88.18	73.72
	総回収率	101.47	100.93	99.88	99.65	96.47	-	99.87	99.87
ラベル体	水溶出液画分	ND	0.49	1.64	3.82	11.48	ND	ND	ND
	溶解性画分	-	-	-	-	6.57	-	-	-
	不溶性画分	-	-	-	-	4.91	-	-	-
	有機溶媒画分	102.65	104.44	96.95	96.74	84.66	100.65	101.85	100.09
	HF-6305	100.11	89.52	74.35	57.91	26.87	94.70	81.46	64.60
総回収率	102.06 ^c	104.93	98.46 ^d	100.56	96.14	100.65	101.85	100.09	
ラベル体	水溶出液画分	0.46	5.21	11.11	18.64	28.61	-	0.89	1.73
	溶解性画分	-	-	7.65	11.58	23.12	-	-	-
	不溶性画分	-	-	3.46	7.26	5.49	-	-	-
	有機溶媒画分	101.83	97.67	90.48	83.10	70.82	-	102.80	100.00
	HF-6305	94.59	82.23	64.39	47.60	22.10	-	91.35	81.63
総回収率	102.29	102.88	101.59	101.94	99.43	-	103.69	101.73	

a ラベル体については、溶媒濃縮時のロスが大きかったため、揮発性物質として表記した採取29日目の試料で放射能分布を測定し、その値を用いて最終採取日（28日）の揮発物質の割合を算出した
 ラベル体については、溶媒濃縮時のロスが比較的小さく同定しなかったため、有機溶媒画分のその他に含めた

b 2回分析のうち一方がNDであったため、その値を0として平均値を算出した

c, d 有機溶媒画分における溶媒濃縮後の放射能量の割合は、溶媒濃縮前より増加したが、操作上による誤差と判断したため、溶媒濃縮前の放射能量の割合（c；102.06%、d；98.92%）を用いて総回収率を算出した

ND 検出限界以下 - 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表5-2 緩衝液/太陽光における消長及び代謝分解物（放射能残留濃度）

		照射区					暗所対照区		
		放射能残留濃度 ppm					放射能残留濃度 ppm		
		経過日数（日）					経過日数（日）		
		0	3	7	14	28	0	14	28
ラベル体	水溶出液画分	ND	0.003	0.009	0.021	0.041	-	ND	ND
	有機溶媒画分	0.504	0.455	0.396	0.320	0.223	-	0.496	0.469
	HF-6305	0.481	0.382	0.316	0.224	0.111	-	0.441	0.369
	総回収率	0.507	0.505	0.498	0.498	0.482	-	0.499	0.498
ラベル体	水溶出液画分	ND	0.002	0.008	0.019	0.057	ND	ND	ND
	溶解性画分	-	-	-	-	0.033	-	-	-
	不溶性画分	-	-	-	-	0.025	-	-	-
	有機溶媒画分	0.513	0.522	0.485	0.484	0.423	0.503	0.509	0.500
	HF-6305	0.501	0.448	0.372	0.290	0.134	0.474	0.407	0.323
総回収率	0.510	0.525	0.492	0.503	0.481	0.503	0.509	0.500	
ラベル体	水溶出液画分	0.002	0.026	0.056	0.094	0.143	-	0.004	0.009
	溶解性画分	-	-	0.038	0.058	0.116	-	-	-
	不溶性画分	-	-	0.017	0.036	0.027	-	-	-
	有機溶媒画分	0.509	0.488	0.452	0.416	0.354	-	0.514	0.600
	HF-6305	0.473	0.411	0.322	0.238	0.111	-	0.457	0.408
総回収率	0.511	0.514	0.508	0.510	0.497	-	0.518	0.509	

申請者注：放射残留濃度は、表5-1の施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した
 ND 検出限界以下 - 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表6 河川水/太陽光における消長及び代謝分解物

(2回分析の平均値)

		照射区					暗所対照区	
		施用放射能に対する割合 %					施用放射能に対する割合%	
		経過日数 (日)					経過日数 (日)	
		0	3	7	14	28	14	28
ラベル体	水溶出液画分	ND	3.33	7.54	15.05	22.62	0.53	0.62
	溶解性画分	-	-	-	7.04	8.55	-	-
	不溶性画分	-	-	-	8.01	14.07	-	-
	有機溶媒画分	100.65	86.74	72.68	50.46	33.84	96.27	96.23
	HF-8305	94.28	57.32	58.57	35.02	17.11	87.71	84.99
	総回収率	102.47	101.33	99.09	94.61	93.92	101.07	100.21
		放射能残留濃度 ppm (施用量 ; 0.5ppm)						
ラベル体	水溶出液画分	ND	0.017	0.038	0.075	0.113	0.003	0.003
	溶解性画分	-	-	-	0.035	0.043	-	-
	不溶性画分	-	-	-	0.040	0.070	-	-
	有機溶媒画分	0.503	0.434	0.368	0.252	0.169	0.481	0.481
	HF-8305	0.471	0.287	0.293	0.175	0.086	0.439	0.425
	総回収率	0.512	0.507	0.496	0.473	0.470	0.505	0.501

申請者注：放射残留濃度は、施用放射能に対する割合をもとに申請者が算出した

a 溶媒濃縮時のロスが大きかったため、揮発性物質として表記した

採取29日目の試料で放射能分布を測定し、その値を用いて最終採取日(28日)の揮発物質の割合を算出した

ND 検出限界以下

- 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

図1 推定代謝経路

6. 土壌吸着性試験

(資料70-8)

試験機関：

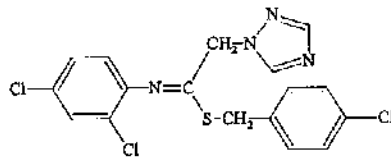
報告書作成年：1991年

供試化合物：

1) 化学名；4-クロロベンジル=N-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)チオアセトイミダート

一般名；イミベンコナゾール

構造式；



2) 化学名；

コード名； ()

構造式；

供試土壌：

項目	I	II	III	IV
採取場所	岡山農試	北海道十勝農試	牛久團場 (火山灰土壌)	熊本試験地
土性	SCL	CL	SiCL	SiCL
砂%	60.5	57.1	26.2	30.6
シルト%	17.5	21.5	50.9	49.7
粘土%	22.0	21.4	22.9	19.7
有機炭素含有率	0.69	2.56	4.11	12.91
pH H ₂ O	6.7	6.2	6.8	7.4
KCl	5.5	5.8	6.9	6.7
陽イオン交換容量	8.7	11.7	21.4	49.9
リン酸吸収係数	850	1330	2000	1850
粘土鉱物の種類	ハロイサイト	アロフェン パーミキュライト	アロフェン パーミキュライト	アロフェン パーミキュライト

試験方法 : OECDのガイドラインによる方法に準拠した。

1) 供試土壌の調整

各土壌の水分含量及び最大容水量を求め、土壌水分が最大容水量の60%になるように蒸留水を添加した。

2) 試験水溶液の調製

①イミベンコナゾール

イミベンコナゾール標準品を0.01M塩化カルシウム水溶液に溶解し、0.5ppmの試験水溶液を調製した。これを0.01M塩化カルシウム水溶液で希釈し、0.13ppm及び0.25ppmの試験水溶液を調製した。

②

標準品を0.01M塩化カルシウム水溶液に溶解し、5.0ppmの試験水溶液を調製した。これを0.01M塩化カルシウム水溶液で希釈し、0.04ppm、0.2ppm及び1.0ppmの試験水溶液を調製した。

3) 吸着操作

100mL容の共栓付き三角フラスコに供試土壌6g（乾度換算）と試験水溶液30mLを加えた。恒温水槽付き8の字振とう機を用いて、25±2℃で振とうした。一定時間後、遠沈管に移し、4500rpmで20分間遠心分離を行い、上澄みを得た。

4) 分析方法

上澄み液の一定量を正確に採取し、ジクロロエタンで抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。乾燥空気を吹き込んで乾固し、アセトンで定容後、ガスクロマトグラフで測定した。

5) 平衡化時間

①イミベンコナゾール

イミベンコナゾール0.25ppm水溶液（0.01M塩化カルシウム水溶液）を用いて、上述の吸着操作に従って操作し、0.5、1、2、4、6時間後における上澄み液の濃度を測定した。

②

の1.0ppm水溶液（0.01M塩化カルシウム水溶液）を用いて、上述の吸着操作に従って操作し、0.5、2、6時間後における上澄み液の濃度を測定した。

6) 物質収支

①イミベンコナゾール

イミベンコナゾールの0.25ppm水溶液を用いて、上述の吸着操作に従って操作し、平衡化後、遠心分離し、上澄みを採取し測定した。

②

の1.0ppm水溶液を用いて、上述の吸着操作に従って操作し、平衡化後、遠心分離し、上澄みを採取し測定した。

試験結果：

1) 吸着試験結果

① イミベンコナゾール

土 壤	1/n*	吸着係数 K	r*	有機炭素含有率 oc%	有機炭素吸着係数 K'oc
I	0.798	161.4	0.998	0.69	23891
II	0.834	161.8	0.992	2.56	6321
III	0.718	115.6	0.999	4.11	2813
IV	0.826	422.7	0.959	12.91	3274

* Freundlichの吸着等温式による定数項と相関係数

②

土 壤	1/n*	吸着係数 K	r*	有機炭素含有率 oc%	有機炭素吸着係数 K'oc
I					
II					
III					
IV					

* Freundlichの吸着等温式による定数項と相関係数

2) 平衡化時間

① イミベンコナゾール

各供試土壌とも振とう時間が1時間でほぼ平衡に達した。しかし土壌存在下で振とうで分解が認められたことから、振とう時間を十分平衡に達する2時間とした。

土 壤	水溶液濃度のイニシャル比 (%)					
	0時間	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間
I	100	1.88	1.43	1.43	1.43	1.00
II	100	1.96	1.43	1.07	0.85	0.62
III	100	1.61	1.52	0.85	0.58	0.49
IV	100	1.00	0.72	0.72	0.72	0.72
水溶液のみ	100	—	109	109	110	105

②

各供試土壌とも振とう時間が2時間で平衡に達した。また、土壌中での振とうにより分解が認められたことから、振とう時間を2時間とした。

土 壤	水溶液濃度のイニシャル比 (%)			
	0時間	0.5時間	2時間	6時間
I				
II				
III				
IV				
水溶液のみ				

3) 物質収支

イミベンコナゾール及び の各土壌における回収率は以下のとおりであった。

土 壤	回 収 率	
	イミベンコナゾール	
I	95.8	
II	96.1	
III	97.8	
IV	99.8	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

7.

(資料 70-4)

試験機関：

報告書作成年：1991年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

代謝分解試験のまとめ

イミベンコナゾールの哺乳動物（ラット）、植物（ぶどう、りんご、だいず）、土壌における代謝・分解、残留、水中での分解（加水分解性、水中光分解性）及び土壌吸着性の要約は下記のとおりであり、代謝分解経路及び結果の概要は次頁以降に示した。イミベンコナゾールは動物、植物、土壌及び水中で速やかに分解された。

動物体内運命（ラット）：

ラットに経口投与された低薬量（2mg/kg）のイミベンコナゾールは、その90%以上が吸収され、速やかに代謝・排泄された（72時間後までにほぼ全量）。イミベンコナゾールの代謝挙動は低薬量の反復投与で変動することなく、反復投与による蓄積はないと考えられた。

イミベンコナゾールは、急性経口毒性（LD₅₀）の約1/6の高薬量（500mg/kg）でも速やかに代謝・排泄された。主排泄経路は腎臓経路であった。イミベンコナゾールは尿からは検出されず、糞からは低薬量で0.5%以下、高薬量で40~60%検出された。臓器・組織への蓄積性は認められず、体内の残留放射能は72時間後では投与量の1%以下であった。

イミベンコナゾールは、主に加水分解とこれに引き続く各種の酸化反応で3種類の環由来の代謝物の抱合体にまで容易に代謝・分解された。すなわち、環由来の [のグリシン抱合体] が投与量の41~74%、環由来の のグルクロン酸及び/または硫酸抱合体が23~36%、そして環由来の が27~72%であった。

イミベンコナゾールの代謝挙動に関しては、性差は小さかった。

植物体内運命：

1) ぶどう樹

ぶどう樹に散布されたイミベンコナゾールは、一部が植物体表面で光分解されたが、その多くは光分解物とともに速やかに植物体内部に浸透移行して加水分解された。

イミベンコナゾールは、果実及び葉において一相性の一次減衰曲線を描いて分解した。半減期は10日以内であり、その80%が20~22日で分解した。

環部位は や に分解後、糖抱合体及び結合体残留物に速やかに代謝された。環部位（ ）は一部は に分解された後糖抱合体に、そして大部分が結合体残留物に速やかに代謝された。環部位は大部分が にまで速やかに分解された。

2) りんご樹

りんご樹に散布されたイミベンコナゾールは、一部が植物体表面で光分解されたが、その多くは光分解物とともに速やかに植物体内部に浸透移行して加水分解された。

イミベンコナゾールは、果実において一相性の一次減衰曲線を描いて分解した。半減期

は13日であった。

環部位の は速やかに に代謝され、一部は極性代謝物と結合体残留物となった。環部位の は速やかにその糖抱合体 に代謝され、一部は植物組織と強固に結合した。

3) だいず

だいずに散布されたイミベンコナゾールは、一部が植物体表面で光分解されたが、その多くは光分解物とともに速やかに植物体内部に浸透移行して加水分解された。

環部位は に分解後、糖抱合体及び結合体残留物に速やかに代謝された。

環部位（ ）は大部分が結合体残留物に速やかに代謝された。

土壤中運命：

土壤に添加されたイミベンコナゾールは、土壤粒子との非生物的作用による加水分解反応で速やかに分解した。イミベンコナゾールの分解は、2相性の一次減衰曲線を示し、滅菌及び非滅菌条件ともに半減期は4日以内であり、7日以内に80%以上が分解した。また、イミベンコナゾールは土壤吸着性が高いため、溶脱され難いと考えられた。

環部位は土壤微生物により二酸化炭素に無機化されるほか、分解されて腐植物質に取り込まれた。環由来の は大部分が腐植物質に取り込まれた。

環由来の 、 もしくはその類縁体は大部分が可逆的な土壤粒子との結合物として存在した。

水中運命：

1) 加水分解運命

強酸性条件下(pH1.2、25°C)におけるイミベンコナゾールの加水分解性は、比較的速やかに分解され、半減期は5.054分であった。酸性条件下での主要代謝物は 及び が同定された。

弱酸性～弱アルカリ性条件下(pH4.0～9.0)におけるイミベンコナゾールの半減期は、pH4.0：36.63時間、pH5.0：14.49日、pH7.0：186.2日、pH9.0：62.08日であり、中性～弱アルカリ性で比較的安定であった。弱酸性～弱アルカリ性条件下での主要代謝物は 、 及び が同定された。

2) 水中光分解運命

イミベンコナゾールを添加した緩衝液及び河川水に、それぞれキセノン光及び太陽光を照射した。キセノン光照射において、イミベンコナゾールは緩衝液及び河川水中で容易に光分解された。緩衝液で4.23日、河川水で2.37日であった。太陽光換算値でそれぞれ12.7日及び7.13日であった。太陽光照射において、緩衝液で13.9日、河川水で12.2日であった。主要代謝物は 、 、 、 及び が同定された。

また、光増感剤(2%-アセトン)を含有した緩衝液にキセノン光を照射させ、水中光分解性も確認した。比較的速やかに光分解され、半減期は0.41日であった。太陽光換算値で1.23日であった。代謝分解物は が同定され、さらに 及びCO₂に分解されると推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

土壌吸着性：

日本の4土壌を用いた土壌吸着試験の結果は以下のとおりであり、有機炭素吸着係数 (K'_{oc}) は2813～23391であった。

土 壌	$1/n^D$	吸着係数 K	r^D	有機炭素含有率 oc%	有機炭素吸着係数 K'_{oc}
I	0.798	161.4	0.998	0.69	23391
II	0.834	161.8	0.992	2.56	6321
III	0.718	115.6	0.999	4.11	2813
IV	0.826	422.7	0.959	12.91	3274

1) Freundlichの吸着等温式による定数項と相関係数

以上に述べた様に、イミベンコナゾールの代謝経路は、動物、植物、土壌及び水中においてほとんど共通であった。イミベンコナゾール及び主要代謝物は、動物、植物、土壌及び水中のいずれにおいても速やかに代謝・分解されて、長期間、体内及び環境中に残留することはないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

イミベンコナゾールの動植物等における代謝分解経路図

代謝分解の概要

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

		代謝分解物の量										
ラベル	経過日数	(H ¹⁴ C)ラベル(概比化合物)	代謝分解物		代謝分解物		代謝分解物		代謝分解物		代謝分解物	
			代謝分解物	代謝分解物	代謝分解物	代謝分解物	代謝分解物	代謝分解物	代謝分解物	代謝分解物	代謝分解物	代謝分解物
大豆	150 ppm 播種 4 ml 全量散布	0-72時間	0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
大豆	150 ppm 播種 4 ml 全量散布	0-72時間	0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
大豆	150 ppm 播種 4 ml 全量散布	0-72時間	0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
大豆	150 ppm 播種 4 ml 全量散布	0-72時間	0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
			0-72時間	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。
代謝分解の概要一続き

代謝分解物の量

環境	状況	環境	試験方法	試料名	経過年数	分析日	分析時間	代謝分解物の量		代謝分解率
								代謝分解物1	代謝分解物2	
土壌	非開水	立川	O.R.T.M	ニトリート塩素	0日	0日	0分	0.00	0.00	0.00
					7日	7日	0分	0.00	0.00	0.00
					14日	14日	0分	0.00	0.00	0.00
					21日	21日	0分	0.00	0.00	0.00
					28日	28日	0分	0.00	0.00	0.00
					35日	35日	0分	0.00	0.00	0.00
					42日	42日	0分	0.00	0.00	0.00
					49日	49日	0分	0.00	0.00	0.00
					56日	56日	0分	0.00	0.00	0.00
					63日	63日	0分	0.00	0.00	0.00
	立川	O.R.T.M	ニトリート塩素	0日	0日	0分	0.00	0.00	0.00	
				7日	7日	0分	0.00	0.00	0.00	
				14日	14日	0分	0.00	0.00	0.00	
				21日	21日	0分	0.00	0.00	0.00	
				28日	28日	0分	0.00	0.00	0.00	
				35日	35日	0分	0.00	0.00	0.00	
				42日	42日	0分	0.00	0.00	0.00	
				49日	49日	0分	0.00	0.00	0.00	
				56日	56日	0分	0.00	0.00	0.00	
				63日	63日	0分	0.00	0.00	0.00	
	立川	O.R.T.M	ニトリート塩素	0日	0日	0分	0.00	0.00	0.00	
				7日	7日	0分	0.00	0.00	0.00	
				14日	14日	0分	0.00	0.00	0.00	
				21日	21日	0分	0.00	0.00	0.00	
				28日	28日	0分	0.00	0.00	0.00	
				35日	35日	0分	0.00	0.00	0.00	
				42日	42日	0分	0.00	0.00	0.00	
				49日	49日	0分	0.00	0.00	0.00	
				56日	56日	0分	0.00	0.00	0.00	
				63日	63日	0分	0.00	0.00	0.00	
水中	開水	P.H.T	P.H.T	35℃	0日	0日	0分	0.00	0.00	0.00
					7日	7日	0分	0.00	0.00	0.00
					14日	14日	0分	0.00	0.00	0.00
					21日	21日	0分	0.00	0.00	0.00
					28日	28日	0分	0.00	0.00	0.00
					35日	35日	0分	0.00	0.00	0.00
					42日	42日	0分	0.00	0.00	0.00
					49日	49日	0分	0.00	0.00	0.00
					56日	56日	0分	0.00	0.00	0.00
					63日	63日	0分	0.00	0.00	0.00
	開水	P.H.T	P.H.T	25℃	0日	0日	0分	0.00	0.00	0.00
					7日	7日	0分	0.00	0.00	0.00
					14日	14日	0分	0.00	0.00	0.00
					21日	21日	0分	0.00	0.00	0.00
					28日	28日	0分	0.00	0.00	0.00
					35日	35日	0分	0.00	0.00	0.00
					42日	42日	0分	0.00	0.00	0.00
					49日	49日	0分	0.00	0.00	0.00
					56日	56日	0分	0.00	0.00	0.00
					63日	63日	0分	0.00	0.00	0.00
	開水	P.H.T	P.H.T	20℃	0日	0日	0分	0.00	0.00	0.00
					7日	7日	0分	0.00	0.00	0.00
					14日	14日	0分	0.00	0.00	0.00
					21日	21日	0分	0.00	0.00	0.00
					28日	28日	0分	0.00	0.00	0.00
					35日	35日	0分	0.00	0.00	0.00
					42日	42日	0分	0.00	0.00	0.00
					49日	49日	0分	0.00	0.00	0.00
					56日	56日	0分	0.00	0.00	0.00
					63日	63日	0分	0.00	0.00	0.00
開水	P.H.T	P.H.T	15℃	0日	0日	0分	0.00	0.00	0.00	
				7日	7日	0分	0.00	0.00	0.00	
				14日	14日	0分	0.00	0.00	0.00	
				21日	21日	0分	0.00	0.00	0.00	
				28日	28日	0分	0.00	0.00	0.00	
				35日	35日	0分	0.00	0.00	0.00	
				42日	42日	0分	0.00	0.00	0.00	
				49日	49日	0分	0.00	0.00	0.00	
				56日	56日	0分	0.00	0.00	0.00	
				63日	63日	0分	0.00	0.00	0.00	
開水	P.H.T	P.H.T	10℃	0日	0日	0分	0.00	0.00	0.00	
				7日	7日	0分	0.00	0.00	0.00	
				14日	14日	0分	0.00	0.00	0.00	
				21日	21日	0分	0.00	0.00	0.00	
				28日	28日	0分	0.00	0.00	0.00	
				35日	35日	0分	0.00	0.00	0.00	
				42日	42日	0分	0.00	0.00	0.00	
				49日	49日	0分	0.00	0.00	0.00	
				56日	56日	0分	0.00	0.00	0.00	
				63日	63日	0分	0.00	0.00	0.00	
開水	P.H.T	P.H.T	5℃	0日	0日	0分	0.00	0.00	0.00	
				7日	7日	0分	0.00	0.00	0.00	
				14日	14日	0分	0.00	0.00	0.00	
				21日	21日	0分	0.00	0.00	0.00	
				28日	28日	0分	0.00	0.00	0.00	
				35日	35日	0分	0.00	0.00	0.00	
				42日	42日	0分	0.00	0.00	0.00	
				49日	49日	0分	0.00	0.00	0.00	
				56日	56日	0分	0.00	0.00	0.00	
				63日	63日	0分	0.00	0.00	0.00	

