

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

## 1. 動物体内運命

### (1) ラット単回経口投与における代謝試験

(資料 M-6)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識化合物の合成:

#### 【標識位置の選択理由】

供試動物 : Sprague-Dawley (S.D.)系ラット(7週齢)、雌雄。

試験群毎の平均体重は次頁の表の通り。

方法 :

投与 : [  $^{14}\text{C}$  ]イソプロチオランに所定量の非標識イソプロチオランを加え、オリーブ油に懸濁させた。得られた懸濁液を5および500 mg/kgの投与量で供試動物に強制経口投与した。投与前約16時間の絶食を行った。尚、放射能投与量は何れの用量においても2 MBq/kgとした。

#### 【投与量設定根拠】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試験群の構成及び各群における検討項目の概要を以下に示す。

投与量 (mg/kg)	供試動物		検討 項目	試料採取時間 (時間)
	動物数	平均体重		
5	雌雄 各 4 匹	雄 240.11 g 雌 154.42 g	吸収	血液: 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
500	雌雄 各 4 匹	雄 240.89 g 雌 153.99 g	吸収	血液: 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
5	雌雄 各 4 匹	雄 238.84 g 雌 166.47 g	分布	臓器: 6
500	雌雄 各 4 匹	雄 243.89 g 雌 163.18 g	分布	臓器: 9
5	雌雄 各 4 匹	雄 238.82 g 雌 163.49 g	分布	臓器: 24
500	雌雄 各 4 匹	雄 243.20 g 雌 162.77 g	分布	臓器: 24
5	雌雄 各 4 匹	雄 239.29 g 雌 163.74 g	分布 排泄 代謝	呼気: 24、48、72、96、120、144、168 尿: 24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器・組織: 168
500	雌雄 各 4 匹	雄 242.50 g 雌 162.34 g	分布 排泄 代謝	呼気: 24、48、72、96、120、144、168 尿: 24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器・組織: 168

吸収 : 1群雌雄各4匹のラットに[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランを5および500 mg/kgの投与量で投与した。投与後1、3、6、9、12、24時間、さらにその後24時間毎に168時間まで、眼窩静脈叢より血液を採取した。得られた血液の一部を遠心分離し、血漿を得た。血液は組織溶解剤および脱色剤で処理した後に、血漿はそのままシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。

分布 : 1群雌雄各4匹のラットに[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランを5および500 mg/kgの投与量で投与した。上記の血中濃度推移試験にて得られたTmax(最高血中濃度到達時間)相当時間、減衰中の1時点および排泄試験終了時点、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

すなわち 5 mg/kg 投与群では投与後 6、24 および 168 時間に、500 mg/kg 投与群では 9、24 および 168 時間に供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。

血液、血漿、脳、眼球、下垂体、唾液腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、膀胱、胃、小腸、大腸、皮膚、毛、精巢、前立腺、卵巣、子宮、骨髄、脂肪、筋肉(大腿筋)および骨(大腿骨)。また、得られた消化管(胃と腸)を切開し、生理食塩水でリンスし、消化管内容物を得た。

得られた試料中の放射能濃度は血液と同様の方法により測定した。なお、投与後 168 時間屠殺群には、下記の排泄試験終了後の動物を用いた。

- 排泄 ; 1 群雌雄各 4 匹のラットに[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランを 5 および 500 mg/kg の投与量で投与し、尿および糞を投与後 168 時間まで採取した。得られた尿試料は血漿と同様の方法により、糞試料は を加えて均一化した後に血液と同様の方法で放射能測定に供した。また、投与後 168 時間まで呼気中二酸化炭素を 20%エタノールアミン水溶液(v/v)にてトラップ、放射能測定に供した。分布試験に供する臓器および組織を採取した後の投与後 168 時間の屠体については、アルカリ水中加熱による可溶化に付し、残存放射能を定量した。
- 代謝 ; 上記の排泄試験において、投与後 72 時間までに得られた排泄物試料を代謝物分析に用いた。

結果

吸収

:

;

[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオラン経口投与後の、血液中および血漿中放射能濃度推移およびこれらの結果より算出した薬物動力学(体内動態)パラメーターを表-1 および図-1 に示す。経口投与された[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランの吸収は速やかであり、雌雄の低用量群において、血液中および血漿中放射能は投与後 6 時間に最高放射能濃度( $C_{\text{max}}$ )に達し、その後緩やかに減衰した。血中および血漿中放射能濃度は、概ね投与後 48 時間を境に二相性の減衰となり、第二相における減衰は緩除であった。高用量群では、最高濃度到達時間( $T_{\text{max}}$ )が低用量群と比べ若干遅延、投与後 9~12 時間となった点を除き、低用量群と類似した濃度推移となった。以上、血液および血漿中放射能濃度推移および薬物動力学パラメーターには、性および投与量による顕著な差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表-1: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン単回経口投与後の血中放射能濃度推移

投与後時間 (時間)	血液および血漿中放射能濃度 (µg eq./g) <sup>a</sup>							
	雄				雌			
	5 mg/kg		500 mg/kg		5 mg/kg		500 mg/kg	
	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
1	0.686	1.082	38.9	64.0	1.141	1.808	38.6	61.5
3	1.754	2.767	70.2	108.6	1.999	3.132	66.9	108.4
6	2.120	3.240	122.2	186.0	2.149	3.389	134.4	200.4
9	2.042	3.127	132.5	209.0	2.015	3.098	152.0	227.3
12	1.894	2.950	133.1	207.9	1.929	2.906	161.3	233.4
24	1.124	1.695	69.9	111.5	1.102	1.667	111.5	178.3
48	0.915	0.890	60.2	64.2	0.875	0.926	82.8	109.5
72	0.781	0.660	47.9	42.1	0.727	0.703	65.7	79.2
96	0.593	0.577	34.4	33.9	0.522	0.569	46.3	59.4
120	0.529	0.412	29.3	23.5	0.481	0.394	36.1 <sup>b</sup>	34.6 <sup>b</sup>
144	0.482	0.327	27.2	17.7	0.415	0.314	30.4 <sup>b</sup>	21.3 <sup>b</sup>
168	0.505	0.253	27.3	13.1	0.424	0.232	30.4 <sup>b</sup>	19.5 <sup>b</sup>
T <sub>max</sub> (時間)	6	6	12	9	6	6	12	12
C <sub>max</sub> (µg eq./g)	2.120	3.240	133.1	209.0	2.149	3.389	161.3	233.4
T <sub>1/2</sub> (日) T <sub>max</sub> -48時間	1.36	0.89	1.47	0.92	1.28	0.91	1.64	1.35
48-168時間	5.27	2.68	4.17	2.23	4.47	2.49	3.24	1.89
AUC (µg eq. hr/g)	137.60	152.11	8356.0	9629.3	131.09	154.32	10940.0	14137.1

a : 4頭の平均値。

b : 3頭の平均値。

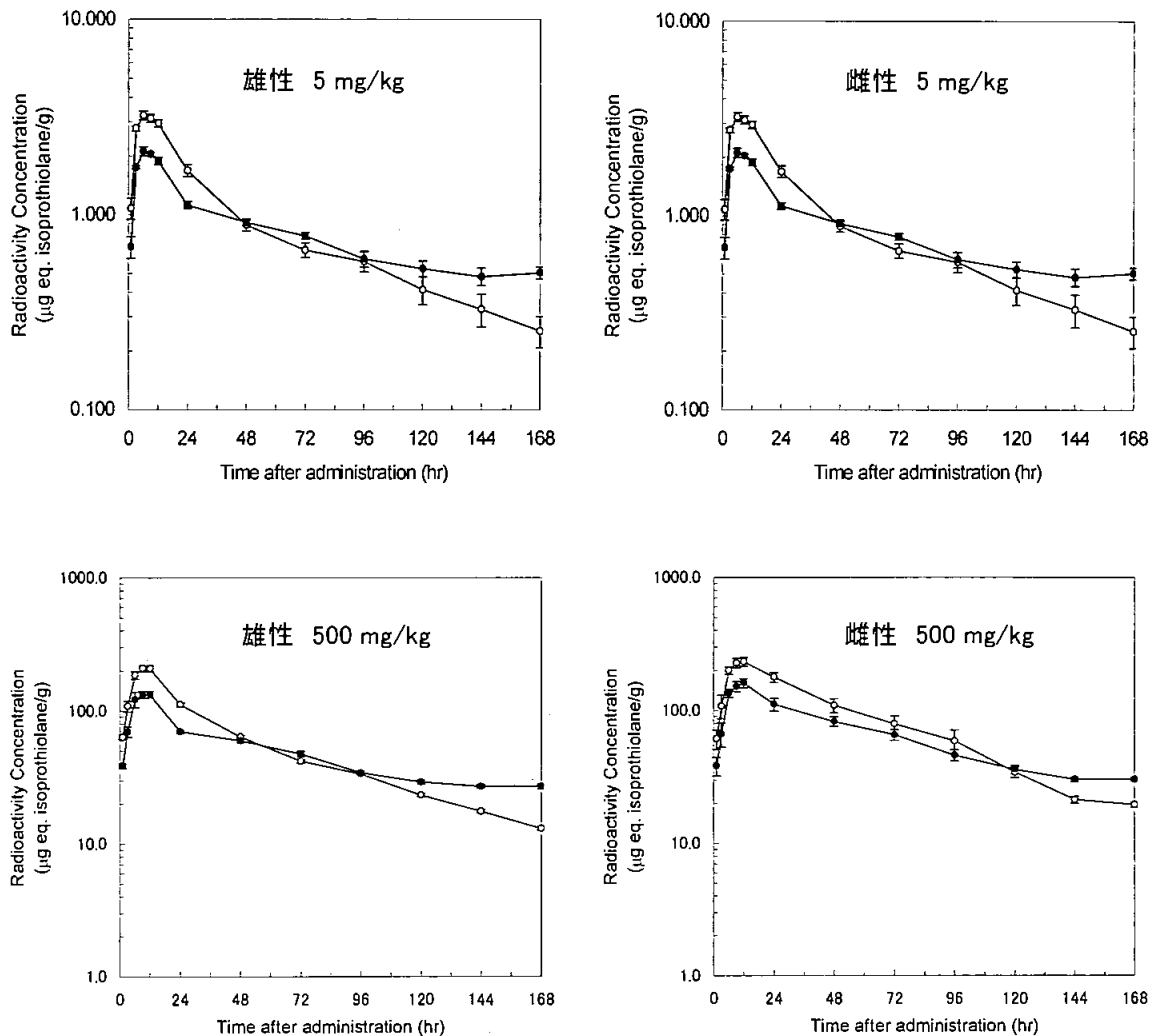


図-1: [  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオラン単回経口投与後の血中放射能濃度推移

-●-: 血漿中放射能濃度、-○-: 血中放射能濃度

分布

; [

$^{14}\text{C}$ ]イソプロチオラン経口投与後 6、24 および 168 時間(5 mg/kg 投与群)、ならびに 9、24 および 168 時間(500 mg/kg 投与群)における主要臓器・組織中放射能濃度を表-2 および表-3 に示す。表に示したとおり、動物の性および投与量に関わらず、血液および血漿の  $T_{\max}$  すなわち、投与後 6 あるいは 9 時間に臓器および組織中最高放射能濃度が検出された。この時点では、比較的高濃度の放射能が肝臓、腎臓および消化管に認められ、これら以外の臓器および組織においてもほぼ一様の放射能分布が認められた。また、 $T_{\max}$  においても、消化管内容物における放射能濃度は肝臓および消化管に比べて同等あるいは低いレベルに留まり、本化合物の高い吸収性が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

一方、投与後 24 および 168 時間においては、 $T_{max}$  では高い放射能分布を示した臓器(肝、腎および消化管)を含め、ほとんどの臓器および組織中放射能濃度は緩やかに減衰していた。しかし、投与後 168 時間においても有意な放射能がほぼ全ての臓器および組織で検出され、特に被毛および皮膚中放射能濃度については、経時的減衰は認められず、一定あるいは増加する傾向もみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表-2: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン単回経口投与後の雄性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度 (μg eq./g) <sup>a</sup>					
	雄					
	5 mg/kg			500 mg/kg		
	6 時間	24 時間	168 時間	9 時間	24 時間	168 時間
血液	1.861	1.107	0.397	134.6	65.3	21.9
血漿	2.174	1.717	0.135	237.8	102.6	14.7
脳	0.294 (0.05)	0.210 (0.04)	0.154 (0.03)	41.4 (0.08)	13.0 (0.02)	9.6 (0.02)
下垂体	0.833 (<0.01)	0.976 (<0.01)	0.296 (<0.01)	44.8 (<0.01)	43.7 (<0.01)	23.5 (<0.01)
眼球	0.337 (<0.01)	0.253 (<0.01)	0.178 (<0.01)	32.3 (<0.01)	14.4 (<0.01)	10.3 (<0.01)
甲状腺	0.759 (<0.01)	0.714 (<0.01)	0.318 (<0.01)	84.7 (<0.01)	40.6 (<0.01)	22.4 (<0.01)
唾液腺	1.925 (0.11)	0.927 (0.05)	0.337 (0.02)	102.9 (0.05)	56.5 (0.03)	20.5 (<0.01)
心臓	0.579 (0.04)	0.537 (0.04)	0.333 (0.03)	64.6 (0.05)	34.6 (0.03)	23.1 (0.02)
肺	1.310 (0.15)	0.895 (0.10)	0.403 (0.05)	153.3 (0.17)	56.0 (0.06)	25.3 (0.03)
胸腺	1.003 (0.06)	1.127 (0.06)	0.386 (0.02)	59.8 (0.03)	44.0 (0.02)	20.1 (<0.01)
肝臓	7.713 (5.96)	4.537 (4.94)	1.780 (1.73)	408.1 (3.31)	327.3 (3.57)	114.2 (1.42)
腎臓	3.141 (0.51)	1.996 (0.31)	0.663 (0.11)	219.7 (0.37)	119.6 (0.19)	44.2 (0.07)
副腎	1.343 (<0.01)	1.339 (<0.01)	0.471 (<0.01)	148.5 (<0.01)	89.0 (<0.01)	43.8 (<0.01)
脾臓	1.282 (0.07)	1.089 (0.05)	0.395 (0.02)	68.2 (0.03)	44.7 (0.02)	24.2 (0.01)
膵臓	1.855 (0.10)	0.853 (0.05)	0.364 (0.02)	148.3 (0.08)	87.5 (0.05)	30.6 (0.01)
胃	2.235 (0.34)	0.865 (0.13)	0.342 (0.05)	1742.8 (2.70)	244.5 (0.39)	22.9 (0.04)
小腸	2.833 (1.67)	1.783 (1.02)	0.304 (0.16)	390.7 (2.21)	134.1 (0.75)	18.4 (0.11)
大腸	3.391 (0.86)	1.043 (0.26)	0.275 (0.07)	176.6 (0.46)	76.6 (0.19)	16.7 (0.05)
膀胱	0.871 (<0.01)	0.564 (<0.01)	0.364 (<0.01)	83.7 (<0.01)	52.0 (<0.01)	30.2 (<0.01)
精巣	0.526 (0.13)	0.442 (0.11)	0.253 (0.071)	51.9 (0.13)	29.0 (0.07)	17.7 (0.05)
前立腺	1.126 (0.02)	0.863 (0.02)	0.290 (<0.01)	71.9 (0.02)	56.1 (<0.01)	18.1 (<0.01)
脂肪	0.250	0.298	0.336	453.2	63.7	25.4
筋肉	0.336	0.345	0.261	41.6	16.5	15.0
皮膚	1.282	1.824	1.164	121.2	78.1	56.8
毛	0.359	0.551	2.380	67.9	36.0	121.6
骨髓	2.515	2.998	0.393	134.2	127.1	64.5
骨	2.207	2.245	0.921	93.7	87.5	55.3
消化管内容物	3.754 (11.69)	0.279 (0.66)	0.013 (0.04)	650.7 (27.04)	284.2 (11.85)	0.8 (0.04)

a : 4 個体の平均値。( )内は投与量に対する割合 (%)。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表-3: [  $^{14}\text{C}$  ]イソプロチオラン単回経口投与後の雌性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>a</sup>					
	雌					
	5 mg/kg			500 mg/kg		
	6 時間	24 時間	168 時間	9 時間	24 時間	168 時間
血液	1.948	0.972	0.313	104.5	86.3	22.6
血漿	3.490	1.537	0.131	194.0	149.9	18.1
脳	0.338 (0.11)	0.208 (0.05)	0.150 (0.03)	35.6 (0.12)	19.5 (0.05)	11.1 (0.03)
下垂体	0.978 ( $<0.01$ )	1.020 ( $<0.01$ )	0.232 ( $<0.01$ )	40.5 ( $<0.01$ )	46.5 ( $<0.01$ )	19.2 ( $<0.01$ )
眼球	0.330 ( $<0.01$ )	0.220 ( $<0.01$ )	0.158 ( $<0.01$ )	24.5 ( $<0.01$ )	18.8 ( $<0.01$ )	10.8 ( $<0.01$ )
甲状腺	0.951 ( $<0.01$ )	0.650 ( $<0.01$ )	0.245 ( $<0.01$ )	68.9 ( $<0.01$ )	45.5 ( $<0.01$ )	22.3 ( $<0.01$ )
唾液腺	1.869 (0.09)	0.769 (0.04)	0.266 (0.02)	88.8 (0.04)	81.1 (0.04)	21.9 (0.01)
心臓	0.643 (0.05)	0.432 (0.03)	0.273 (0.02)	50.5 (0.04)	34.7 (0.03)	24.4 (0.02)
肺	1.443 (0.16)	0.833 (0.10)	0.305 (0.04)	84.1 (0.10)	67.8 (0.07)	26.8 (0.03)
胸腺	0.930 (0.06)	0.942 (0.05)	0.319 (0.02)	43.8 (0.02)	50.8 (0.03)	21.7 ( $<0.01$ )
肝臓	8.030 (5.67)	4.567 (4.72)	1.526 (1.35)	353.0 (2.65)	464.8 (4.61)	128.5 (1.29)
腎臓	3.354 (0.56)	1.918 (0.34)	0.593 (0.10)	173.2 (0.29)	139.5 (0.24)	41.5 (0.08)
副腎	1.403 <sup>b</sup> (0.01) <sup>b</sup>	1.105 ( $<0.01$ )	0.444 ( $<0.01$ )	124.4 ( $<0.01$ )	121.7 (0.01)	65.3 ( $<0.01$ )
脾臓	0.999 (0.05)	0.864 (0.04)	0.311 (0.01)	59.1 (0.03)	58.7 (0.03)	27.5 (0.01)
膵臓	1.508 (0.08)	0.737 (0.04)	0.363 (0.02)	151.8 (0.09)	122.1 (0.09)	33.5 (0.02)
胃	5.071 (0.78)	0.775 (0.13)	0.261 (0.04)	1516.2 (2.67)	606.6 (1.09)	22.2 (0.04)
小腸	3.168 (1.69)	1.506 (0.94)	0.274 (0.16)	465.4 (2.39)	190.6 (1.14)	22.2 (0.14)
大腸	3.174 (0.85)	0.878 (0.24)	0.240 (0.07)	142.9 (0.39)	113.8 (0.33)	17.2 (0.05)
膀胱	1.061 ( $<0.01$ )	0.570 ( $<0.01$ )	0.285 ( $<0.01$ )	107.4 (0.01)	52.3 ( $<0.01$ )	31.8 ( $<0.01$ )
卵巣	1.290 <sup>b</sup> (0.02) <sup>b</sup>	1.012 (0.02)	0.255 ( $<0.01$ )	101.7 (0.02)	66.7 ( $<0.01$ )	22.6 ( $<0.01$ )
子宮	0.814 (0.03)	0.507 (0.02)	0.241 ( $<0.01$ )	74.0 (0.03)	64.9 (0.03)	22.0 (0.01)
脂肪	0.400	0.453	0.450	449.6	85.5	29.6
筋肉	0.331	0.304	0.217	35.5	19.3	14.6
皮膚	0.728	0.792	0.635	83.5	46.7	35.4
毛	0.340	1.271	0.311	35.2	38.9	14.1
骨髓	2.122	2.345	0.337	92.1	148.6	97.0
骨	2.166	1.844	0.965	73.0	87.7	58.2
消化管内容物	5.009 (20.69)	0.166 (0.58)	0.010 (0.04)	474.1 (25.55)	197.4 (10.11)	1.0 (0.05)

a : 4 個体の平均値。( )内は投与量に対する割合 (%)。

b : 3 個体の平均値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

排泄 ; 表-4に[ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン経口投与後の尿、糞および呼気中への放射能の累積排泄率を示す。表に示したとおり、低用量群では投与後24時間まで、高用量群では投与後48時間までの排泄は速やかであったが、その後、緩除となった。供試動物の性および投与量にかかわらず、主たる排泄経路は尿および呼気中への排泄であり、それぞれ投与量の23.71~53.29%および29.22~33.36%が認められた。糞中への排泄は6.63~23.09%であり、雌雄、何れの投与量においても、投与後168時間までの総排泄率は77.62~89.41%に留まったが、屠体中に残存する放射能(7.50~11.69%)を加えると、ほぼ定量的(87.07~97.26%)に回収された。

表-4: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン単回経口投与後の放射能の排泄

投与後時間 (時間)	累積排泄率 (投与放射エネルギーに対する割合: %)											
	雄						雌					
	5 mg/kg			500 mg/kg			5mg/kg			500 mg/kg		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0-24	31.26	11.72	23.87	38.63	3.41	15.58	20.55	21.58	23.48	28.74	5.63	15.40
0-48	32.44	12.32	26.77	51.54	5.80	24.89	21.99	22.35	26.15	41.95	9.09	26.61
0-72	33.13	12.56	28.54	52.29	6.12	26.76	22.62	22.60	27.61	44.27	9.68	30.02
0-96	33.52	12.72	29.58	52.70	6.31	27.76	23.02	22.75	28.56	44.87	9.94	31.40
0-120	33.83	12.86	30.32	52.98	6.43	28.39	23.31	22.86	29.34	45.25	10.09	32.28
0-144	34.04	12.99	30.94	53.18	6.55	28.84	23.55	22.97	29.93	45.50	10.21	32.89
0-168	34.27	13.11	31.40	53.29	6.63	29.22	23.71	23.09	30.41	45.67	10.28	33.36
ケージ洗浄 <sup>a</sup>	0.21			0.08			0.41			0.11		
屠体 <sup>a</sup>	11.69			8.05			9.45			7.50		
総回収率	90.68			97.26			87.07			96.92		

a : 投与後168時間に採取。

代謝 ; 表-5に[ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン経口投与後の尿および糞中代謝物の分析結果を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

糞中代謝物として、

未変化体のイソプロチオラン(A)

が検出された。尿および糞中いずれにおいても TLC 原点に比較的多くの放射能が検出されたが、高極性溶媒を用いた薄層クロマトグラフィー/ラジオルミノグラフィー分析によりいずれも複数の微量代謝物から構成されていることが確認された。

表-5: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランの単回経口投与後の排泄物中代謝物

代謝物	記号	代謝物量 (投与放射能に対する割合:%)							
		雄				雌			
		5 mg/kg		500 mg/kg		5 mg/kg		500 mg/kg	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
イソプロチオラン	A	ND <sup>a</sup>	4.79	ND	0.09	ND	6.42	ND	0.06
非抽出画分		0.33	1.98	0.25	1.25	0.31	3.61	0.45	1.49
合計		33.13	12.56	52.30	6.12	22.62	22.60	44.27	9.68

a : 検出されず。

b : 未同定代謝物の総和。個々の代謝物は 2.38%以下。

特徴付け ; 表-6 および表-7 に[ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン経口投与後各時点における肝中代謝物の分析結果を示す。雌雄、投与量を問わず、T<sub>max</sub> 時点(投与後 6 あるいは 9 時間)においては、未変化体のイソプロチオラン(A)、  
が検出されたが、既に代謝過程が相当に進んだと考えられる高極性物や非抽出画分が大半を占めた。さらに、投与後時間の経過に伴い上記の代謝物は減衰し、投与後 168 時間ではほぼ全量が高極性物および非抽出画分により占められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表-6: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン単回経口投与後の雄性ラット肝中代謝物

代謝物	記号	代謝物(投与放射能に対する割合:%)					
		投与量(mg/kg)					
		5			500		
		6 hr	24 hr	168 hr	9 hr	24 hr	168 hr
イソプロチオラン	A	0.02	ND <sup>a</sup>	ND	0.12	ND	ND
非抽出性画分		2.97	3.44	1.19	1.28	2.36	1.02
合計		5.96	4.94	1.73	3.31	3.57	1.24

a : 検出されず。

表-7: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン単回経口投与後の雌性ラット肝中代謝物

代謝物	記号	代謝物(投与放射能に対する割合:%)					
		投与量(mg/kg)					
		5			500		
		6 hr	24 hr	168 hr	9 hr	24 hr	168 hr
イソプロチオラン	A	0.04	ND <sup>a</sup>	ND	0.16	0.01	ND
非抽出性画分		2.02	3.38	1.00	0.88	2.90	1.02
合計		5.67	4.72	1.35	2.65	4.61	1.29

a : 検出されず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表-8 および表-9 に[ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン経口投与後各時点における被毛中代謝物の分画結果を示す。雌雄、投与量を問わず、投与後時間の経過に伴い、非抽出性画分の割合および濃度が増加した。投与後 168 時間の試料から得られた非抽出性画分をさらに 2-メルカプトエタノール含有緩衝液による可溶化処理・透析に供したところ、大部分の放射能がケラチン画分(2-メルカプトエタノール含有緩衝液にて可溶化、透析により沈殿する画分)に回収された。また、この画分を SDS-PAGE に供したところ、分子量 40~65 KDa の画分に放射能が特異的に認められた。抽出挙動および分子量から、イソプロチオラン由来の放射能は特異的に被毛の主要構成成分であるケラチンに取り込まれていることが判明した。

表-10 および表-11 に[ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン経口投与後各時点における皮膚中代謝物の分画結果を示す。先に述べた被毛の場合と同様、経時的な非抽出性画分の占める割合の増加が認められた。皮膚の特に角質は、被毛と同様にケラチンに富むことから、皮膚中残存放射能もケラチンに取り込まれているものと推察される。

表-8: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン単回経口投与後の雄性ラット被毛中残存放射能の特徴付け

画分	放射能濃度 (μg eq./g)					
	投与量 (mg/kg)					
	5			500		
	6 hr	24 hr	168 hr	9 hr	24 hr	168 hr
抽出画分	0.177 (49.24) <sup>a</sup>	0.141 (25.64)	0.187 (7.86)	17.2 (25.31)	11.4 (31.56)	11.4 (9.37)
抽出画分	0.144 (40.16)	0.360 (65.34)	0.037 (1.58)	46.4 (68.34)	21.1 (58.66)	3.9 (3.21)
非抽出性画分	0.038 (10.60)	0.050 (9.02)	2.155 (90.57)	4.3 (6.35)	3.5 (9.79)	106.3 (87.42)
ケラチン画分	- <sup>b</sup>	-	1.697 (71.33)	-	-	84.0 (69.13)
その他	-	-	0.458 (19.24)	-	-	22.2 (18.29)
合計	0.359 (100)	0.551 (100)	2.380 (100)	67.9 (100)	36.0 (100)	121.6 (100)

a : 括弧内は全放射能に対する割合 (%)。

b : 適用なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表-9: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン単回経口投与後の雌性ラット被毛中残存放射能の特徴付け

画分	放射能濃度 (µg eq./g)					
	投与量 (mg/kg)					
	5			500		
	6 hr	24 hr	168 hr	9 hr	24 hr	168 hr
抽出画分	0.161 (47.34) <sup>a</sup>	0.267 (20.99)	0.054 (17.40)	21.8 (62.00)	5.9 (15.26)	2.8 (20.04)
抽出画分	0.134 (39.34)	0.843 (66.31)	0.025 (8.01)	10.9 (30.89)	28.8 (74.01)	2.9 (20.56)
非抽出性画分	0.045 (13.31)	0.161 (12.70)	0.232 (74.59)	2.5 (7.11)	4.2 (10.73)	8.4 (59.40)
ケラチン画分	- <sup>b</sup>	-	0.192 (61.71)	-	-	6.3 (45.00)
その他	-	-	0.040 (12.89)	-	-	2.0 (14.40)
合計	0.340 (100)	1.271 (100)	0.311 (100)	35.2 (100)	38.9 (100)	14.1 (100)

a : 括弧内は全放射能量に対する割合(%)。

b : 適用なし。

表-10: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン単回経口投与後の雄性ラット皮膚中残存放射能の特徴付け

画分	放射能濃度 (µg eq./g)					
	投与量 (mg/kg)					
	5			500		
	6 hr	24 hr	168 hr	9 hr	24 hr	168 hr
抽出画分	0.094 (7.30) <sup>a</sup>	0.086 (4.72)	0.067 (5.74)	37.3 (30.78)	8.7 (11.11)	6.5 (11.52)
抽出画分	0.452 (35.29)	0.374 (20.48)	0.109 (9.34)	38.4 (31.64)	19.4 (24.83)	9.2 (16.12)
非抽出性画分	0.736 (57.41)	1.365 (74.80)	0.988 (84.92)	45.6 (37.58)	50.0 (64.06)	41.1 (72.36)
合計	1.282 (100)	1.824 (100)	1.164 (100)	121.2 (100)	78.1 (100)	56.8 (100)

a : 括弧内は全放射能量に対する割合(%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表-11: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン単回経口投与後の雌性ラット皮膚中残存放射能の特徴付け

画分	放射能濃度 (µg eq./g)					
	投与量 (mg/kg)					
	5			500		
	6 hr	24 hr	168 hr	9 hr	24 hr	168 hr
抽出画分	0.066 (9.11) <sup>a</sup>	0.062 (7.80)	0.031 (4.84)	36.9 (44.17)	6.4 (13.78)	0.0 (0.00)
抽出画分	0.305 (41.94)	0.253 (31.92)	0.095 (14.99)	33.4 (40.03)	21.6 (46.29)	7.4 (20.94)
非抽出性画分	0.357 (48.95)	0.478 (60.29)	0.509 (80.17)	13.2 (15.80)	18.7 (39.93)	28.0 (79.06)
合計	0.728 (100)	0.792 (100)	0.635 (100)	83.5 (100)	46.7 (100)	35.4 (100)

a : 括弧内は全放射能量に対する割合 (%)。

推定代謝経路 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[参考 1] [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランの Maus および ラット における 代謝試験

— 血液中濃度推移、排泄および体内残留 —

(資料 M-1-1)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試動物 : NA 系 Maus 雌雄 体重 25~30g  
SD 系 ラット 雌雄 体重 150~200g

方法 :

投与 : [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランに所定量の非標識体イソプロチオランを加え、オリーブ油に溶解させ、Maus および ラット に強制経口投与した。

【投与量の設定根拠】

血液中濃度推移試験: Maus は 1 群雄 2 匹を用い、[ <sup>14</sup>C]イソプロチオランを 4.7 および 50 mg/kg の用量で投与した。投与後 0、15、30 分、1、2、4、7、24、48 および 96 時間に、尾静脈より血液を採取した。ラットは 1 群雌雄各 3 匹を用い、[ <sup>14</sup>C]イソプロチオランを 50 mg/kg の用量で投与した。投与後 0、30 分、1、2、4、8、10、24、48、72 および 120 時間に、尾静脈より血液を採取した。血液は水を加えて溶血させ、過酸化水素水で脱色後、シンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンター(LSC)を用いて放射能を測定した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

排泄試験 : 1群雌雄各3匹のマウスおよびラットに[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランを50 mg/kgの用量で投与し、尿および糞を採取した。呼気中放射能は2N-NaOHで捕集した。マウスは投与後72時間およびラットは96時間まで、24時間間隔で採取した。尿は水で希釈し、糞は水を加えてホモジナイズし、および呼気捕集液はそのまま放射能をLSCで測定した。また、呼気中放射能が $^{14}\text{CO}_2$ に由来するか否かの確認のため、捕集液をHClで酸性とし、放射能の消失率を求めた。

分布試験 : 排泄試験に用いたマウスは投与後8日、およびラットは投与後5日に屠殺し、下記の組織・臓器を採取した。

マウス : 血液、脳、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、膵臓、筋肉、脂肪、精巣、卵巣、胃壁/腸壁

ラット : 脳、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、膵臓、筋肉、脂肪、精巣、胃、大腸、小腸、皮膚、骨

組織・臓器はシンチレーターを加えてホモジナイズし、過酸化水素水で脱色した後に放射能をLSCで測定した。

結果 :

血液中濃度推移 : 次および次々頁に示した血液中濃度推移より求めた体内動態パラメータを下表に示した。

パラメータ	マウス		ラット	
	4.7 mg/kg	50 mg/kg	50 mg/kg	
	雄		雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	0.5	2	4	8
C <sub>max</sub> (μg eq./mL)	3.69	37.2	3.30	3.95
T <sub>1/2</sub> (hr, T <sub>max</sub> )	数時間		24~32	

マウスおよびラットにおける血液中放射濃度の推移を次頁の表に示した。

マウスでは、血液中放射能濃度は投与後急速に上昇し、4.7 mg/kg 投与では30分後、50 mg/kg 投与では2時間後に最高値(各々3.69 および 37.2 μg eq./mL)に達した。以降、放射能濃度は数時間の半減期で減少した。

ラットでは、血液中放射能濃度は雄が投与後4時間、雌が投与後8時間で最高値(各々3.30 および 3.95 μg eq./mL)に達し、以降24~32時間の半減期で減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

マウスにおける血液中放射能推移

投与後時間	血液中放射能濃度 (µg eq./mL)	
	4.7 mg/kg	50 mg/kg
	雄	
0 分	0.06	0.57
15	2.94	11.4
30	3.69	20.5
1 時間	3.47	32.7
2	2.67	37.2
4	1.71	25.1
7	— <sup>a</sup>	20.3
24	0.96	11.4
48	0.51	9.38
96	0.33	6.42

申請者が報告書に記載の dpm/mL を µg eq./mL に換算した。

a : 測定せず

ラットにおける血液中放射能の推移

投与後時間	血液中放射能濃度 (µg eq./mL)	
	50mg/kg	
	雄	雌
0 分	0.14 <sup>a</sup>	0.14
30	0.84	0.74
1 時間	1.38	1.24
2	2.01	2.51
4	3.30	3.44
6	3.07 <sup>a</sup>	3.52
8	3.04 <sup>a</sup>	3.95
10	2.52	3.18 <sup>a</sup>
24	1.88	1.82 <sup>a</sup>
48	1.21 <sup>b</sup>	1.87
72	0.80 <sup>a</sup>	— <sup>c</sup>
120	0.90	—

申請者が報告書に記載の dpm/mL を µg eq./mL に換算した

a : 2 匹の平均値

b : 1 匹の値

c : 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日本農薬株式会社にある。

排泄 ; マウスにおける尿、糞および呼気への排泄率を下表に示した。

投与後時間	排泄率 [投与量に対する割合%]					
	50 mg/kg					
	雄			雌		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0～24	62.1	6.3	12.8	55.3	11.1	12.5
0～48	65.7	7.7	19.2	56.9	11.9	13.4
0～72	66.7	10.4	20.5	57.3	12.2	14.0
総排泄率	97.6			83.5		

表中の数字は3匹の平均値

投与された放射能は雌雄とも、主に尿中に排泄された。呼気に14～20%が排泄され、72時間の総排泄率は雄97.6%、雌83.5%であった。

呼気捕集液中の放射能はHCl添加によりほとんどが消失し、呼気中放射能は $^{14}\text{CO}_2$ であることが確認された。

ラットにおける尿、糞および呼気への排泄率を下表に示した。

投与後時間	排泄率 [投与量に対する割合%]					
	雄			雌		
	50 mg/kg					
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0～24	50.6	7.8	19.6	47.3	8.5	20.2
0～48	55.4	9.0	23.3	51.6	10.0	23.2
0～72	56.4	10.1	24.5	52.9	10.5	24.5
0～96	57.3	10.5	25.1	53.6	10.8	25.3
総排泄率	92.9			89.7		

表中の数字は3匹の平均値

マウスと同様、ラットに投与された放射能は、主に尿中に排泄された。呼気中への排泄率は雌雄とも25%であり、糞中に排泄された放射能を合わせた、総排泄率は雄:92.9%、雌:89.7%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体内残留 : 50 mg/kg 投与 8 日後のマウスの組織・臓器中放射能濃度を下表に示した。

組織・臓器	組織・臓器中放射能濃度 (µg eq./g)	
	雄	雌
血液	— <sup>a</sup>	1.02
脳	1.12	1.14
肝臓	3.75	5.39
腎臓	2.43	1.26
心臓	1.52	2.58
肺	1.44	3.13
脾臓	1.34	2.62
筋肉	0.96	1.94
脂肪	1.89	2.23
精巢	0.90	
卵巣		4.18
胃壁	0.52	3.66
腸壁		1.91

申請者が報告書に記載の dpm/g を µg eq./g に換算した。

a : 測定せず

雌雄いずれも肝中放射能濃度が比較的高く、雄 3.75 µg eq./g および雌 5.93 µg eq./g であった。

50 mg/kg 投与 5 日後のマウスの組織・臓器中放射能濃度を下表に示した。

組織・臓器	臓器・組織中放射能濃度 (µg eq./g)	
	雄	雌
脳	0.22	1.10
肝臓	1.32	0.37
腎臓	0.64	0.38
心臓	0.36	0.40
肺	0.47	0.26
脾臓	0.35	0.38
膵臓	0.73	0.58
筋肉	0.48	0.51
脂肪	1.64	1.28
精巢	0.29	
胃	0.43	0.48
大腸	0.37	0.41
小腸	0.36	0.47
皮膚	0.73	2.00
骨	1.57	1.24

申請者が報告書に記載の dpm/g を µg eq./g に換算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雄では肝、脂肪および骨、雌では脳、脂肪および骨に他と比べてやや高い放射能濃度がみられた。

結果 : 以上の結果から、マウスおよびラットに経口投与された[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランは、速やかに体内に吸収・分布された。  
放射能は主に尿に、次いで呼気、糞の順に多く排泄された。呼気に排泄された放射能は  $^{14}\text{CO}_2$  であることが確認された。  
放射能が特異的に残留する組織・臓器はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[参考 2] [  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランのマウスにおける代謝試験

—全身オートラジオグラフィによる体内分布—

(資料 M-1-2)

試験実施機関: 日本農薬(株)

報告書作成年: 1977 年

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試動物 : NA 系マウス雄 体重 25~30g

方法 :

投与 : [  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランに所定量の非標識イソプロチオランを加え、少量のアセトンに溶解後、水に懸濁して 17.6 mg/kg の用量で強制経口投与した。

全身オートラジオグラフの作製: 投与後 5、30 分、1、4、12、24、48 および 72 時間に、ドライアイス/アセトン中でマウスを凍結し、滑走マイクローム内臓のクリオスタットを用いて、正中線に沿って切片を作製した。この切片を X 線フィルムに密着・感光させた。3~5 日後に、フィルムを現象・定着してオートラジオグラムを作製した。

組織・臓器の採取: 上述切片作成の残りの部分から、下記の組織・臓器を採取した。

肝臓、腎臓、脳、心臓、肺、脾臓、筋肉、胃壁および腸壁

放射能の測定 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

全身オートラジオグラフィー； 胃内の放射能は、投与後 30 分から 4 時間にかけて肝臓、腎盂および膀胱内容物である尿中に移行した。以降、これら放射能も減少し、投与後 72 時間には肝臓および腎臓に弱い放射能が認められたのみであった。

体内濃度の推移； マウスにおける組織・臓器中放射能濃度の推移を下表に示した。

投与後時間	組織・臓器中放射能濃度 (μg eq./g)								
	17.6 mg/kg								
	雄								
	肝臓	腎臓	脳	心臓	肺	脾臓	筋肉	胃壁	腸壁
0.5	8.12	6.69	1.62	2.60	1.94	2.88	1.31	91.3	— <sup>a</sup>
1	0.12	5.26	0.84	0.83	3.20	3.15	1.97	79.6	1.85
4	10.3	6.88	0.61	2.70	3.73	5.45	0.75	8.76	3.28
12	6.75	8.15	1.06	1.74	1.69	1.89	1.06	6.77	6.19
24	4.10	4.31	0.93	1.66	2.05	2.62	0.72	4.47	3.99
48	1.79	2.44	0.63	1.19	1.22	1.39	0.82	2.47	1.74
72	1.30	1.31	0.43	0.95	0.93	0.40	0.36	1.16	0.58

表中の数字は 2 匹の平均値  
 申請者が報告書に記載の dpm/g を μg eq./g に換算した  
 a：測定せず

投与後 30 分および 1 時間までは、胃壁に放射能が高濃度に存在した。肝臓、心臓、肺および脾臓では投与後 4 時間に、ならびに腎臓および腸壁では投与後 12 時間に、放射能濃度が最も高くなった。高い放射能濃度は胃壁以外には肝臓および腎臓に認められ、最高値は各々 10.3 および 8.15 μg eq./g となった。脳および筋肉中の濃度は他臓器に比べ低く、消失はゆるやかであった。投与後 72 時間には、いずれの組織・臓器とも放射能濃度は低かった。

結論

： 以上の結果より、マウスに経口投与された[ <sup>14</sup>C ]イソプロチオランは、投与後初期に消化管で高濃度に存在し、次いで 4~12 時間後には肝および腎に移行した。しかし、これら組織・臓器も含め、投与後 72 時間の放射能濃度は大きく低下し、イソプロチオランおよび代謝物の体内残留性は低く、蓄積性は無いものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[参考3] [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランのマウスにおける代謝試験

—代謝物の検索—

(資料 M-1-3)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試動物 : NA系マウス雄 体重 25~30g

方法 :

尿および糞中の代謝物;

2) 肝スライスの代謝物;



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

抽出および分画法

抱合体の加水分解および分画法

(1)  $\beta$ -グルクロニダーゼ

(2) アリルサルファターゼ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果 : 尿および糞中放射能の分画； 投与量に対する各画分の放射能の割合を下表に示した。

画分	投与量に対する割合(%)			
	雄		雌	
	50 mg/kg			
	尿	糞	尿	糞
	2.6	1.5	1.3	0.9
	15.7	1.8	18.8	2.4
	6.6	0.4	9.5	1.0
	5.9	0.7	2.9	0.8
水(抽出残渣)	35.9	6.0	24.9	7.1
計	66.7	10.4	57.8	12.2
合計	77.1		70.0	

尿では 画分に投与放射能の 15.7～18.8%が抽出され、水(抽出残渣)に 25～36%が残存した。糞の放射能も、主に 画分に存在した。

尿中代謝物の分析； 画分の放射能を分析した結果を下表に示した。

代謝物	記号	24 時間までに尿中に排泄された代謝物[投与量に対する割合(%)]
イソプロチオラン	A	0.41
合計		54.23

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

肝スライスによる代謝物の分析；

画分中の代謝物の分析結果を下表に示した

代謝物	記号	肝スライスによる代謝物 [添加量に対する割合%]
イソプロチオラン	A	14.8
合計		83.0

結論

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[参考 4] 混餌投与によるイソプロチオランのラット体内蓄積性試験

(資料 M-1-4)

- 検体の純度 :  
供試動物 : SD 系ラット 体重 100~150 g(10 日間投与)および 80~90 g(1 年間投与群)、  
1 群雄 3 匹  
方法 :  
投与 : 10 日間投与群は、検体 50、200 および 800 ppm を含有する飼料を、ラット雄に  
混餌投与。  
1 年間投与群は、検体 100 および 1000 ppm を含有する飼料をラット雄に混餌  
投与。途中屠殺群を設けた。  
試料の採取 : 10 日間投与群は、血液、肝臓、腎臓、脳、脊髄および脂肪(腎臓周囲)を、1 年  
間投与群はこれら試料に筋肉を追加した。10 日間投与群は投与後 10 日、1 年  
間投与群は投与後 10、20、30、50、90、120、150、180 および 360 日に組織・臓  
器を採取した。10 日間投与群は 3 匹の組織・臓器を合わせ、1 年間投与群は個  
体毎に分析した。  
試料の分析 : 血液はそのまま、組織・臓器は水を加えホモジナイズし、抽出  
後、カラムクロマトグラフィーで精製して、GLC(ECD)を用いて定量した。  
結果 :  
検体摂取量 : 10 日間投与群についてのみ測定した。50、200 および 800 ppm 群の検体摂取  
量は、各々 4.5、19.7 および 71.2 mg/kg/day であった。  
組織・臓器中濃度 : 10 日間投与におけるイソプロチオランの体内分布を下表に示す。

組織・臓器	組織・臓器中イソプロチオラン濃度(μg/g)		
	50 ppm	200 ppm	800 ppm
血液	ND	0.017	0.015
肝臓	ND	0.012	0.108
腎臓	ND	0.087	0.052
脳	ND	0.080	0.163
脊髄	ND	0.157	0.202
脂肪	ND	0.048	0.042

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日本農薬株式会社にある。

50 ppm 群ではいずれの組織・臓器においてもイソプロチオランは検出されなかった。200 ppm 群では脊髄に、800 ppm 群では肝臓、脳および脊髄に他の組織・臓器に比べて高い濃度が検出された。

1 年間投与におけるイソプロチオランの体内分布を下表に示す。

投与量 (ppm)	組織・臓器	組織・臓器中イソプロチオラン濃度(μg/g)						
		10 日	20 日	30 日	90 日	120 日	180 日	360 日後
100	血液	0.183 <sup>a</sup>	ND <sup>c</sup>	0.021 <sup>a</sup>	0.029	0.114	ND	ND
	肝臓	0.011 <sup>b</sup>	0.022 <sup>b</sup>	0.026	0.008	0.011	ND	0.100 <sup>b</sup>
	腎臓	ND	ND	0.027	0.024 <sup>a</sup>	0.010 <sup>a</sup>	0.006	0.005 <sup>b</sup>
	脳	0.168 <sup>a</sup>	0.139 <sup>b</sup>	0.095 <sup>b</sup>	0.021 <sup>a</sup>	0.117	ND	0.029 <sup>a</sup>
	脊髄	0.635 <sup>b</sup>	0.044 <sup>b</sup>	0.117	0.071 <sup>a</sup>	0.157	ND	ND
	脂肪	ND	0.040 <sup>b</sup>	ND	0.034 <sup>b</sup>	0.064	ND	ND
	筋肉	ND	ND	ND	ND	0.025 <sup>b</sup>	ND	0.023
1000	血液	ND	0.035	0.071	0.026	0.025	ND	0.056
	肝臓	0.120	0.120	0.026	0.012 <sup>a</sup>	0.023	0.015	0.062 <sup>a</sup>
	腎臓	ND	0.040 <sup>b</sup>	0.100	0.025	0.010	0.006	0.030 <sup>a</sup>
	脳	0.412 <sup>a</sup>	0.036 <sup>b</sup>	ND	ND	0.050	ND	0.031
	脊髄	ND	0.058 <sup>b</sup>	0.112	0.042 <sup>a</sup>	0.046	ND	0.043
	脂肪	0.034 <sup>a</sup>	0.180 <sup>b</sup>	0.037 <sup>b</sup>	0.057 <sup>a</sup>	0.155	0.140	0.020 <sup>b</sup>
	筋肉	ND	0.050 <sup>b</sup>	0.015 <sup>a</sup>	0.020 <sup>b</sup>	0.013	0.070 <sup>b</sup>	0.013 <sup>b</sup>

a : 2 匹の平均値を申請者が算出(他の 1 匹は検出されなかったか、死亡あるいは異常値であったため)

b : 1 匹の値を申請者が算出(他の 2 匹はいずれも検出されなかったか、死亡したため)

c : 検出限界以下

100 および 1000 ppm 群とも、組織・臓器中のイソプロチオラン濃度は投与日数にかかわらず、ほぼ同程度であり、濃度レベルも低かった。

結論 : 以上の結果より、ラット雄にイソプロチオランを長期間投与した場合、体内蓄積性は無いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

イソプロチオランの動物における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2. 植物体内運命

### (1) 水稻における代謝試験

(資料 M-2-2)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試植物 : 水稻 (*Oryza sativa* L.、品種名 ひとめぼれ)

栽培 : 稲幼苗(2005年5月19日播種)を2005年6月9日に河内長野土壤(埴壤土)を充填した1/5000 a相当(200 cm<sup>2</sup>)のワグネルポットに移植した。移植後、出穂期まで温室内で生育させ(2005年8月15日出穂)、被験物質の処理前に放射性同位元素使用施設の温室内に移動、5日間馴化の後試験に供した。

方法 :

処理 : 蒸留水 75 mL に乳剤白試料 75  $\mu$ L および展着剤 7.5  $\mu$ L を添加し、得られた溶液に、0.6 mg の[ <sup>14</sup>C ]イソプロチオランおよび 0.6 mg の非標識イソプロチオランを含むメタノール溶液 150  $\mu$ L を添加し、濃度 80 mg/L、比活性 3.19 MBq/mg の処理薬液を調製した。得られた薬液をハンドスプレーにより植物体全体に散布処理した。処理量は 1 ポット(200 cm<sup>2</sup>)あたり 15 mL とした。処理は 2005 年 9 月 13 日(概ね出穂 1 ヶ月後)に実施した。

【処理量の決定理由】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試料の採取 ; 処理 7(登熟期)および 28 日(成熟期)に植物体を、籾、茎葉部および根部に分割して採取した。籾については、6 日間の乾燥の後、玄米と籾殻に分離した。

放射能の抽出 ;



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

図-1: 抽出・分析操作の概略

放射能の分析 ;

代謝物の分析 ;

結果 ;

残留総放射能 ; 表-1 に試料部位毎の残留総放射能(TRR)の推移およびその抽出挙動の経時的推移を示す。

表-1 に示したとおり、処理後日数にかかわらず玄米および根部の残留総放射



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

TLC分析において原点に留まる高極性物が、玄米および茎葉部抽出液中に認められたが、大部分が酵素処理によりTRRの10%未満の複数の分解物に分離しうることも判明した。

結論 : 以上の結果から、登熟期の水稻に処理された[ <sup>14</sup>C]イソプロチオランの多くは茎葉部に分布し、玄米への移行は微量であることが明らかとなった。また、茎葉部、可食部の何れにおいても、未変化のイソプロチオランが主たる残留物であり、顕著な代謝分解物の残留も認められないことが明らかとなった。

表-2: 水稻における代謝物分析結果

代謝物/画分	放射能濃度(μg eq./g) <sup>a</sup>							
	処理後日数(日)							
	7				28			
	玄米	籾殻	茎葉部	根部	玄米	籾殻	茎葉部	根部
イソプロチオラン(A)	0.03 (16.4)	4.06 (75.5)	0.97 (50.9)	0.01 (42.4)	0.06 (32.3)	2.50 (61.6)	0.36 (26.3)	<0.01 (34.3)

a : 括弧内は残留総放射能(TRR)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日本農薬株式会社にある。

(2) ひめりんごにおける代謝試験(土壌処理)

(資料 M-2-3)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試植物 : ひめりんご (*Malus baccata* L. var *mandshurica*)

栽培 : 樹高約 30 cm、幹径 1~2 cm のポット植え個体を購入し、温室内で生育させ、被験物質の処理前に放射性同位元素使用施設の温室内に移動した。

方法 :

処理 : 比活性を 2.12 MBq/mg とした[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランの 2.27 mg/mL メタノール溶液の 1 mL を供試植物の株元に添加、覆土した。

【処理量の決定理由】

試料の採取 : 処理 7、28 および 61 日後に果実および葉を採取した。

放射能の抽出 :

放射能の分析 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物の分析 ;

結果 :

残留総放射能 ; 表-1 に試料部位毎の残留総放射能(TRR)の推移およびその抽出挙動の経時的推移を示す。

表-1 に示したとおり、処理後日数にかかわらず果実における残留総放射能は低く、処理後 61 日に 0.01  $\mu\text{g eq./g}$  が認められたに過ぎなかった。一方、葉においては処理 7 日後から極低濃度ではあるものの放射能が検出され、処理 61 日後では 0.36  $\mu\text{g eq./g}$  に至った。この 72.2%が画分に回収され、さらに 20.8%が抽出により可溶化された。

代謝 ;

果実については、何れの採取時期における試料も残留総放射能が極低濃度であったため、さらなる分析には供しなかった。また、葉についても処理 7 日後試料については同様の理由からさらなる分析には供しなかった。

表-2 に示したとおり、処理 61 日後の葉中にはイソプロチオラン(A)、

が検出され、さらにのグルコース抱合体も検出された。

結論 :

以上の結果から、根部に埋設処理されたイソプロチオランは極低濃度ではあるものの植物体中に取り込まれ、イソプロチオラン(A)、

へと代謝されて、上方に移行することが判明した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表-1: ひめりんごにおける放射能の濃度推移および抽出挙動

画分	放射能濃度(μg eq./g) <sup>a</sup>					
	果実			葉		
	処理後日数			処理後日数		
	7日	28日	61日	7日	28日	61日
抽出画分	ND <sup>b</sup>	ND	<0.01 (95.0)	<0.01 (57.7)	0.02 (39.0)	0.18 (48.4)
抽出画分	ND	ND	ND	<0.01 (42.3)	0.01 (26.1)	0.09 (23.8)
抽出画分	- <sup>c</sup>	-	-	-	-	0.08 (20.8)
抽出画分	-	-	-	-	-	0.01 (3.0)
残渣	ND	ND	<0.01 (5.0)	ND	0.02 (35.0)	0.01 (4.0)
総残留放射能(TRR)	ND	ND	<0.01 (100.0)	<0.01 (100.0)	0.06 (100.0)	0.36 (100.0)

a : カッコ内は総残留放射能(TRR)に対する割合(%)。

b : 検出されず。

c : 適用なし。

表-2: ひめりんごにおける代謝物分析結果

代謝物	放射能濃度(μg eq./g) <sup>a</sup>					
	果実			葉		
	処理後日数			処理後日数		
	7	28	61	7	28	61
抽出性画分 <sup>b</sup>	- <sup>c</sup>	-	<0.01 (95.0)	<0.01 (100.0)	0.04 (65.0)	0.26 (72.2)
イソプロチオラン(A)	-	-	-	-	ND <sup>d</sup>	<0.01 (0.7)

a : カッコ内は総残留放射能(TRR)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日本農薬株式会社にある。

(3) ひめりんごにおける代謝試験(塗布処理)

(資料 M-2-4)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試植物 : ひめりんご (*Malus baccata* L. var *mandshurica*)

栽培 : 樹高約 40 cm、幹径 3~4 cm、果実 10~20 個のポット植え個体を購入し、温室内で生育させ、被験物質の処理前に放射性同位元素使用施設の温室内に移動、7 日間馴化させた。温室内の平均温度は 22.7°C (概ね 15~35°C)、平均湿度は 34.1%であった。水銀灯で補光、灌水を適宜実施した。

方法 :

処理 : [  $^{14}\text{C}$  ]イソプロチオランを果実については、一個あたり、20 kBq/3.14  $\mu\text{g}/10 \mu\text{L}$ 、葉については、一枚あたり、10 kBq/1.57  $\mu\text{g}/10 \mu\text{L}$  のメタノール溶液を供試植物に塗布処理した。  
果実処理には 2 個体を使用して合計 10 個の果実に塗布し、葉処理用には 1 個体を使用して 20 枚の葉に塗布処理した。

【処理量の決定理由】

試料の採取 : 薬剤の処理 7 および 14 日後に、薬剤処理した果実(5 個)及び葉(10 枚)を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

代謝物の分析 ;

結果 ;

放射能の分布 ; 各部位における放射能の濃度分布を表-1 に示す。

表-1 果実および葉における放射能濃度分布および総残留放射能に対する割合

画分	放射能濃度(μg eq./g) <sup>a</sup>			
	果実		葉	
	処理 7 日後	処理 14 日後	処理 7 日後	処理 14 日後
洗浄液	0.16 (19.6)	0.08 (10.8)	3.03 (50.3)	2.22 (42.8)
抽出液	0.58 (72.0)	0.56 (74.1)	2.85 (47.3)	2.79 (53.8)
抽出液	0.03 (3.8)	0.05 (7.1)	0.07 (1.2)	0.08 (1.5)
残渣	0.04 (4.7)	0.06 (7.9)	0.07 (1.2)	0.10 (1.9)
総残留放射能(TRR)	0.81	0.76	6.02	5.18

a : カッコ内は総残留放射能(TRR)に対する割合(%)。

処理 7 日後において、葉は を用いた表面洗浄で TRR の約 50%が抽出されるが、果実では TRR の約 20%に留まることから、果実は葉よりも植物体内部(表面洗浄では抽出されない画分)に取り込まれ易いことが示唆された。また、果実および葉とも処理後日数が経過につれて、 洗浄画分および 抽出画分の放射能濃度が減少し、その一方、より極性の画分である 抽出画分および抽出残渣画分の放射能濃度が増加する傾向が認められた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物分析 ; 各部位における代謝物分析結果を表-2 に示す。

表-2 果実および葉における抽出性画分の代謝物分布

代謝物	記号	放射能濃度(μg eq./g) <sup>a</sup>			
		果実		葉	
		処理 7 日後	処理 14 日後	処理 7 日後	処理 14 日後
抽出性画分 <sup>b</sup>		0.77 (95.3)	0.70 (92.1)	5.95 (98.8)	5.08 (98.1)
イソプロチオラン	A	0.40 (49.3)	0.20 (26.6)	3.24 (53.9)	2.09 (40.3)

a : カッコ内は総残留放射能(TRR)に対する割合(%)。

b : 洗浄液および抽出液の合計値(分析対象画分)。

c : 検出されず。

[ <sup>14</sup>C]イソプロチオランを果実及び葉に塗布したところ、未変化体のイソプロチオラン(A)は処理7日後でTRRの49.3%(果実)及び53.9%(葉)、処理14日後でTRRの26.6%(果実)及び40.3%(葉)と速やかに減衰することが分かった。また、イソプロチオラン(A)の減衰は葉よりも果実のほうが速やかであった。イソプロチオラン(A)の減衰に伴い、

の生成が認められた。これ

らの代謝物以外に複数の未同定物質が検出されたが、何れもTRRの%以下と少量であった。

TRRの10%以上が認められた原点物質に関して、β-グルコシダーゼ処理したところ、が検出さ

れたことから、原点物質にはのグルコース抱合体が含まれることが分かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結論

: 以上より、ひめりんごの果実及び葉に塗布処理した[<sup>14</sup>C]イソプロチオランは、葉よりも果実の方が吸収性は良く、処理 14 日後において、果実では 89%、葉では 57%が植物体内部に取り込まれた。植物体中でのイソプロチオランの減衰は速やかであり、主代謝物として、

が検出され、さらに、のグルコース抱合体の存在も確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) バレイシヨにおける代謝試験

(資料 M-2-5)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試植物 : バレイシヨ (*Solanum tuberosum* L., 品種: 男爵)

栽培 : 半径 10 cm、高さ 20 cm のポットで栽培したバレイシヨを用いた。生育ステージは蕾をつける前の未熟な植物体(高さ: 約 70 cm)を用いた。被験物質の散布およびその後の栽培は放射線施設内の温室にて行った。試験期間中の平均温度は 15.8-18.6°C、平均湿度は 48.5-48.6%RH であった。

方法 :

処理 : 非標識のイソプロチオランにより希釈した[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランのメタノール溶液(2.26 mg/mL)を、1 個体当たり 10 mL を株元に土壌処理し、処理部位を土壌で覆った。

【処理量の選択理由】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試料の採取 ; 薬剤の処理 10 および 31 日後に塊茎、葉および茎を採取した。葉および茎に関しては化合物の移行性を検討するために上位および下位に分けて採取した。  
31 日後の試料採取時点において、塊茎は成熟し収穫適期にあった。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

代謝物の分析 ;

結果 ;

放射能の分布 ; [  $^{14}\text{C}$  ] イソプロチオランのパレイシヨにおける総残留放射能の推移を表-1 に示す。葉および茎に関しては上位および下位を平均した値を示す。ただし、1 連のみの画分が生じた場合は、平均値の算出が不可能なため、残渣画分に含め、残渣画分として取り扱った。また、上位および下位に分画した際の残渣中の放射能濃度および総残留放射能濃度に対する割合は  $0.05 \mu\text{g eq./g}$  以下または 10% 以下であった。

葉および茎における放射能濃度は処理後、経時的に増大していたことから、化合物の吸収移行が示唆された。一方、塊茎における放射能濃度は処理 10 日後から 31 日後にかけて減少した。これは塊茎が成長(重量で約 4 倍)したためと考えられた。

全ての部位において、大部分の放射能は  $\beta$  による抽出で、抽出可能であったが、一部、塊茎および茎においては  $\alpha$  抽出画分および  $\alpha$ -アミラーゼ処理画分に比較的多くの放射能が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表-1: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランのバレイシヨにおける放射能の分布

画分	放射能濃度(μg eq./g) <sup>a</sup>					
	処理 10 日後			処理 31 日後		
	塊茎	葉 <sup>b</sup>	茎 <sup>b</sup>	塊茎	葉 <sup>b</sup>	茎 <sup>b</sup>
抽出画分	0.13 (48.2)	0.19 (58.2)	0.14 (59.2)	0.09 (59.1)	1.94 (70.5)	0.50 (69.8)
抽出画分	0.04 (15.9)	0.08 (25.0)	0.03 (13.8)	0.03 (21.1)	0.52 (19.2)	0.08 (10.8)
抽出画分	0.01 (4.9)	- <sup>d</sup>	-	/	-	0.02 (2.2)
抽出画分	0.03 (10.8)	-	-	/	-	0.06 (8.8)
α-アミラーゼ処理画分	0.02 (9.0)	/	/	/	/	/
β-グルコシダーゼ処理画分	<0.01 (2.3)	/	/	/	/	/
酸加水分解処理画分	0.01 (3.9)	/	/	/	/	/
残渣 <sup>c</sup>	0.01 (4.9)	0.06 (16.8)	0.06 (27.0)	0.03 (19.8)	0.27 (10.3)	0.06 (8.3)
総残留放射能	0.28	0.33	0.23	0.15	2.72	0.72

a : カッコ内は総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)。

b : 平均値 (上部および下部)。

c : 平均値の算出において、1 連のみの画分を有する部位については、残渣として取り扱った。

d : 1 連のみの画分が存在するため、平均値として算出せず。

代謝物の分析 ; [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランのバレイシヨにおける代謝物の分析結果を表-2 に示す。

葉および茎におけるイソプロチオランの放射能濃度は、処理 31 日後で 1.18 および 0.30 μg eq./g であり、経時的に増加する傾向が認められた。また、その割合は処理 31 日後の葉で TRR の 41.7%、茎で 41.2%であった。一方、塊茎におけるイソプロチオランの放射能濃度は処理 10 日後および 31 日後とも 0.02 μg eq./g であり、増加傾向は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表-2: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランのパレイシヨにおける代謝物の分析結果

代謝物	記号	放射能濃度(μg eq./g) <sup>a</sup>					
		処理 10 日後			処理 31 日後		
		塊茎	葉 <sup>b</sup>	茎 <sup>b</sup>	塊茎	葉 <sup>b</sup>	茎 <sup>b</sup>
イソプロチオラン	A	0.02 (7.0)	0.08 (25.4)	0.07 (29.9)	0.02 (11.2)	1.18 (41.7)	0.30 (41.2)
残渣 <sup>f</sup>		0.01 (4.9)	0.06 (16.8)	0.06 (27.0)	0.03 (19.8)	0.27 (10.3)	0.06 (8.3)
総残留放射能(TRR)		0.28	0.33	0.23	0.15	2.72	0.72

- a : 代謝物分析結果は抽出画分の合計として表示。  
 括弧内の数値は総残留放射能に対する割合(%)  
 b : 上部および下部の平均値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

結論

： バレイシヨに土壤埋設処理したイソプロチオランは、経時的に植物体に取り込まれた。処理 31 日後では、茎葉部への上方移行や塊茎部の肥大生長のために、可食部である塊茎部の放射能濃度は茎葉部よりも低くなった。

植物体中の代謝分解物としては、未変化体のイソプロチオラン(A)が最も多く、

も検出された。また、TLC 分析で原点にとどまる高極性代謝物も著量存在し、  
のグルコース抱合体の存在も確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[参考 1] [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランの水稻における代謝試験

— 吸収および代謝 —

(資料 M-2-1)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試植物 : 水稻 (*Oryza sativa* L.、品種:フジミノリ)

方法 :

処理および栽培 : ポット栽培の水稻を用いた試験

水稻(出穂前 7 日)を移植したポット(土壌表面積:1/4000 a、250 cm<sup>2</sup>)の水面に、非標識イソプロチオランで希釈し、アセトンに溶解した[ <sup>14</sup>C]イソプロチオランを 500 g/10a 相当(9.25 kBq/ポット)処理した。水稻は収穫期まで栽培した。

水耕栽培の水稻を用いた試験

栄養成長期(10~11 葉期)および生殖成長期(出穂後 7 日)の水稻を、[ <sup>14</sup>C]イソプロチオラン 2 mg/L(15.8 kBq/L)を溶解した水耕液で、7 日間栽培した。その後、水稻をイソプロチオランを含まない水耕液に移し、さらに 7 日間水耕栽培した。別途、[ <sup>14</sup>C]イソプロチオランを 20 mg/L 溶解した水耕液で、5 葉期の水稻を 7 日間栽培した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

処理量の設定根拠:

試料の採取 : ポット栽培の水稻

[  $^{14}\text{C}$  ]イソプロチオランを処理後 0、2、7、14、21、28、35、42、49 および 56 日に水稻を採取し、葉身、葉鞘、穂および根に分けた。処理後 56 日に採取した収穫期の水稻の籾を、玄米と粳殻に分け、玄米は精米して白米および糠に分けた。

水耕栽培の水稻

水稻(栄養生長期および生殖成長期)は処理後 7 日、次いでイソプロチオランを含まない水耕液に移した後 2 および 7 日に採取して、放射能の消失パターンを比較した。また、5 葉期の水稻は処理後 7 日に採取した。採取したこれらの水稻は部位別に分けなかった。

放射能の抽出、分画および測定:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物の分析 ;

抱合体の分析 ;

結果:

ポット栽培の水稻を用いた試験

水稻の各部位における放射能推移; 処理後から収穫期までの放射能推移を下図に示した。

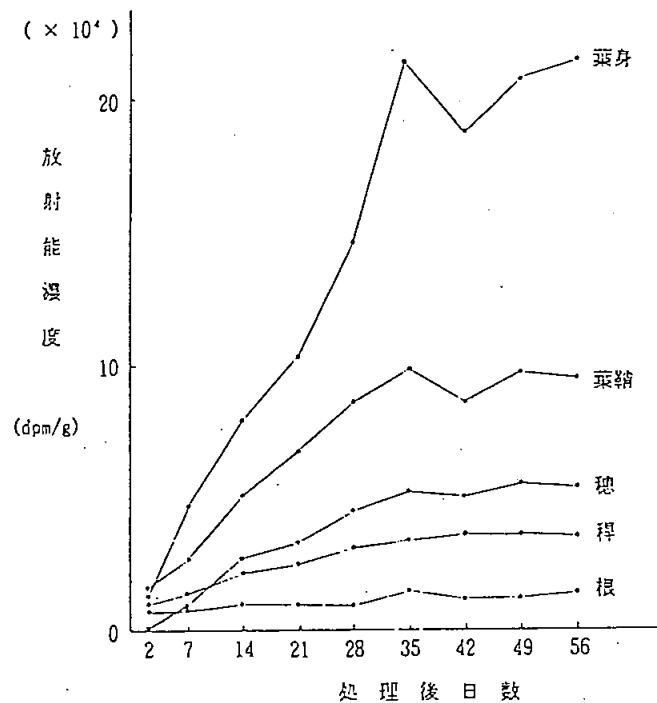


図-1. 水稻の各部位における放射能推移

水稻体中の放射能は、いずれの部位においても処理直後から処理後 35 日まで経時的に増加し、以降ほぼ一定の推移を示した。部位別での放射能濃度は、葉身が最も高く、次いで葉鞘、穂、稈、根の順であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

水稻中放射能の分画； 水稻に取り込まれた放射能は、ベンゼン可溶性区、水溶性区および非抽出残渣区に分画された。結果を下图に示す。

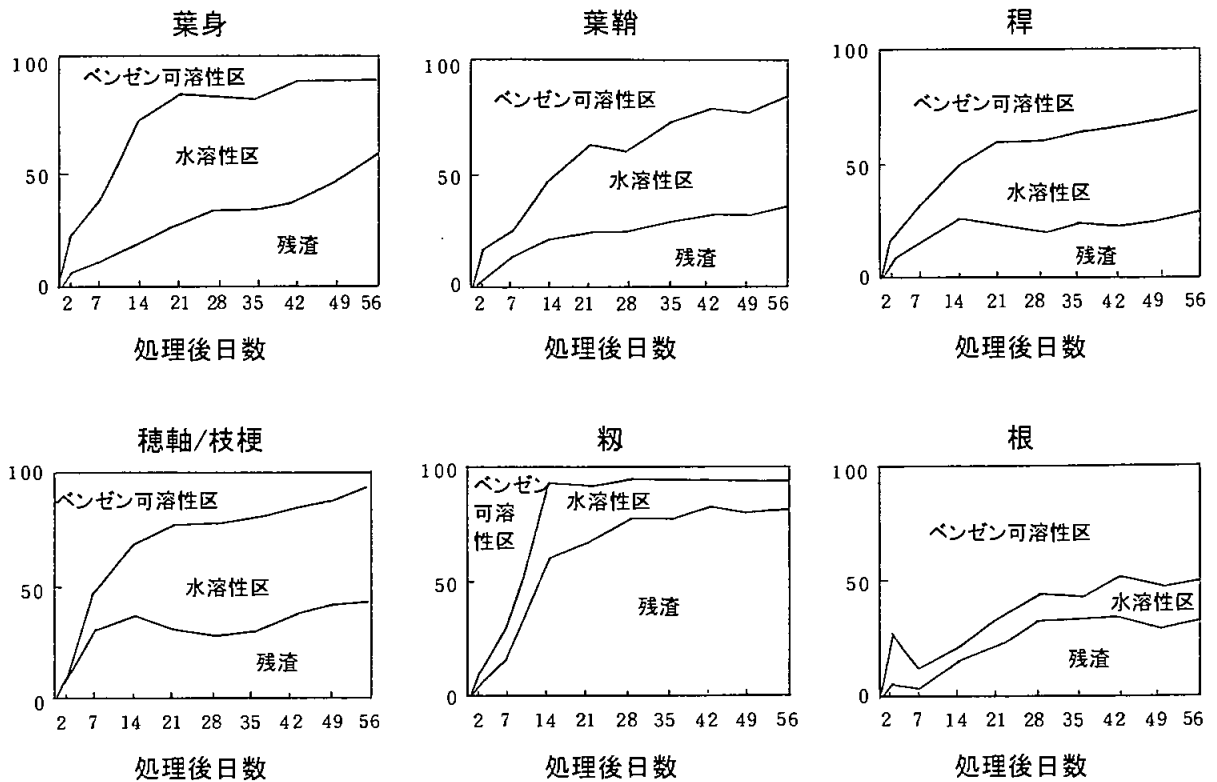


図-2. 水稻各部位の画分中放射能推移

いずれの水稻部位とも、[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオラン処理後7~14日までは、ベンゼン可溶性区が最も高い放射能割合を示した。その後、根部を除く部位のベンゼン可溶性区の放射能は急激に減少し、水溶性区および非抽出残渣区の放射能の割合が増加した。収穫期(処理後56日)の水稻の各地上部では、放射能は水溶性区および非抽出残渣区に多く存在したが、根部ではベンゼン可溶性区の放射能の割合が約50%を占めた。

イソプロチオランの割合； 稈、穂軸/枝梗、止葉および粃中に取り込まれた放射能に占めるイソプロチオラン(A)の割合を処理後2日から、止葉は処理後14日から経時的に調べた。結果を次頁の図に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

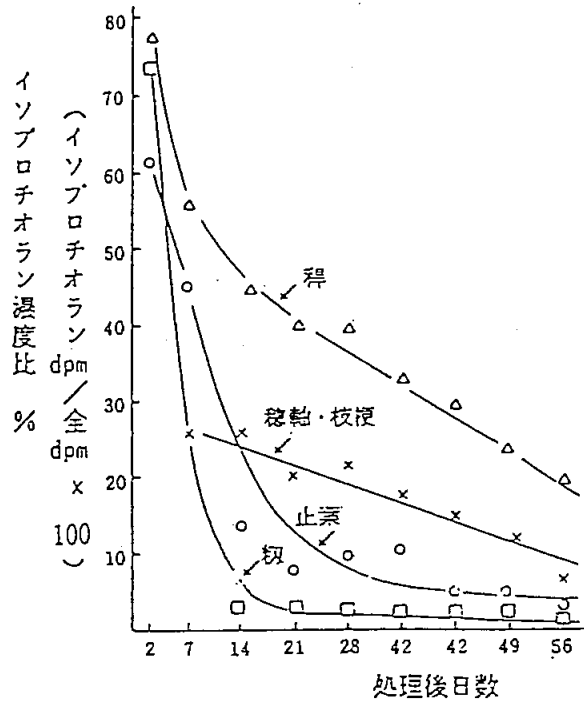


図-3. 水稻の各部位の放射能に占めるイソプロチオランの割合

処理後2日の稈および籾にはイソプロチオラン(A)が約75%、および止葉にはイソプロチオラン(A)が約60%を占めた。その後、籾および止葉ではイソプロチオラン(A)の割合は急激に減少し、21日後にはいずれも10%以下となった。減少が遅い稈でも処理後56日には、イソプロチオラン(A)の割合は20%に減少していた。

籾中放射能の分画；収穫時の籾を白米、糠および籾殻に分け、溶媒分画を行った結果を下図に示した。

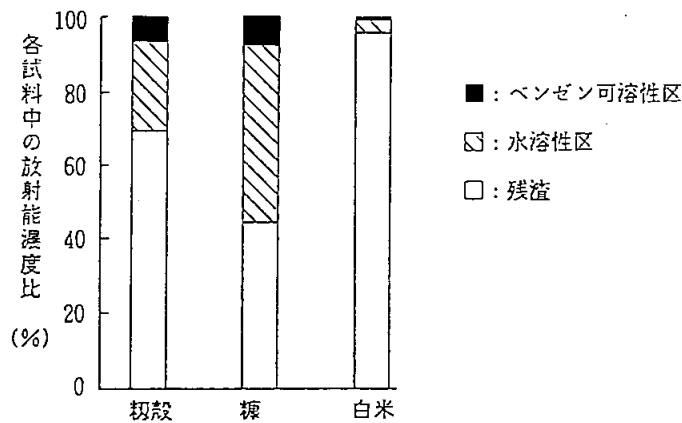


図-4. 白米、糠および籾殻中の放射能の溶媒分画

白米では残留放射能の95%が非抽出性残渣区に存在し、水溶性区と合わせた放射能は残留放射能の99%を占めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ベンゼン可溶性区の代謝物； 処理後 14 日のベンゼン可溶性区の放射能は、

TLCにより、各々

イソプロチオラン(A)、

と同定

された。

#### 水耕栽培の水稻を用いた試験

生育ステージ別水稻による代謝； 栄養生長期および生殖生長期の水稻の間には、[

<sup>14</sup>C]イソプロチオランを含まない水耕液に移した後の放射能の消失パターンに違いはみられなかった。また、水耕液で 7 日間栽培した水稻のベンゼン可溶性区中に

が確認され、生育ステージが異なる水稻の代謝物に質的な違いは認められなかった。

ベンゼン可溶性区の代謝物； 処理 7 日後の栄養生長期の水稻のベンゼン可溶性区に占める代謝物の割合を下表に示した。

代謝物	記号	ベンゼン可溶性区に占める放射能の割合(%)
イソプロチオラン	A	50~60

未変化体(A)以外に、代謝物として

が認められた。

水溶性区の代謝物； [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランを 20 mg/L 溶解した水耕液で栽培した水稻から得た水溶性区の放射能は陽イオン交換樹脂には全く吸着されなかった。従って、陰イオン交換樹脂に吸着させ、溶出液を変えて放射能を分画した。

溶出液	水溶性区に占める放射能の割合(%)
計	87.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

水溶性区の水溶出画分は、TLC で原点に留まる放射能であるが、HCl あるいは  $\beta$ -グルコシダーゼ処理により、ともにアグリコンとして 〃 が分離・同定され、水溶性区の 〃 %を占めた。

結果 : 以上の結果より、ポット栽培の水稻に[ 〃  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランを水面処理すると、放射能は葉身に最も高く、次いで葉鞘、穂、稈、根の順に分布した。水稻の放射能に対する未変化体イソプロチオラン(A)の割合は処理後2日には60~75%を占めたが、その後急速に減少した。

収穫された白米では残留放射能の95%が非抽出性残渣に存在した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

イソプロチオランの植物における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 3. 土壌中運命

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

(資料 M-4-4)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試土壌 : 供試した土壌の特性を以下に示す。

項目		茨城土壌
土壌群名		黒ボク土
採取場所		鯉淵学園内圃場(茨城県水戸市)
採取日時		2005年7月25日
土性		軽埴土
組成	粗砂(%)	6.0
	細砂(%)	26.6
	シルト(%)	37.7
	粘土(%)	29.7
有機物炭素含有率(mg/kg)		66.5
腐植含量(mg/kg)		115
pH	(H <sub>2</sub> O) [24°C]	6.6
	(KCl) [24°C]	5.8
	(CaCl <sub>2</sub> ) [24°C]	6.2
陽イオン交換容量 (meq/100 g)		34.9
リン酸吸収係数 (g/kg)		22.9
最大容水量 (g/kg)		1520
粘土鉱物の種類		アロフェン
バイオマス炭素 (mg/kg)		試験開始時:27
		試験終了時:33



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方法 :  
処理 ; 2 mm メッシュの篩を通した土壌 50 g(乾重量相当)および蒸留水 80 mL を試験容器に入れ、土壌深度約 5 cm、水深約 2 cm の水田状態とした。14 日間のプレインキュベーションを行った後、6 mg/kg となるよう[ <sup>14</sup>C]イソプロチオランのアセトニトリル溶液を水相に添加した。揮散物の捕集のためにポリウレタンフォーム(揮発性有機物捕集用)およびソーダ石灰(二酸化炭素捕集用)よりなるトラップを土壌容器に装着し、恒温恒湿器中、暗条件下 25°C でインキュベートした。

【処理量設定根拠】

試料の採取 ; 処理直後(0 日)、処理後 14、28、56、112 及び 180 日に土壌を採取し、分析に供した。120°C、2 時間オートクレーブで滅菌した土壌区(滅菌区)も設け、処理後 180 日のみ分析した。揮発性放射能のトラップは土壌試料採取時及び 56 日間毎に分析した。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

非抽出性画分の性格付け;

結果 :

放射能の抽出挙動; [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランを水田状態の土壌に処理した後の、放射能の抽出挙動の経時的推移を表-1 に示す。表に示したとおり、インキュベーション時間に関わらず放射能は定量的に回収された。処理直後には放射能の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

殆どが田面水から回収されたが、時間の経過に伴い急激に田面水中放射能は減少し、代わって土壤中に放射能が認められた。土壤中の放射能は主に  
により抽出されたが、その抽出率は時間の経過とともに漸減し、代わって非抽出性画分の増加が認められた。

抽出画分は処理後 14 日以降ほぼ一定となった。

表-1: 土壤中放射能の抽出挙動

画分	放射能量(処理量に対する割合、%)						
	経過日数						
	0	14	28	56	112	180	180 (滅菌)
田面水	91.7	10.0	3.2	3.3	2.5	1.4	2.4
抽出物-1 <sup>a</sup>	7.4	62.7	59.3	57.9	54.1	51.1	66.2
抽出物-2 <sup>b</sup>	0.6	12.5	12.8	12.0	11.0	12.1	12.8
非抽出画分 <sup>c</sup>	0.1	14.0	26.7	24.4	28.7	31.8	17.4
揮発性有機物 <sup>d</sup>	NA <sup>f</sup>	- <sup>e</sup>	-	-	<0.1	<0.1	NA
CO <sub>2</sub> <sup>e</sup>	NA	0.1	0.1	0.2	0.4	0.6	NA
合計(回収率)	99.8	99.3	102.0	97.9	96.7	97.0	98.8

- a : による抽出画分。  
 b : による抽出画分。  
 c : 抽出後の残渣。  
 d : ポリウレタンフォームトラップ液中放射能。  
 e : ソーダ石灰トラップ中放射能。  
 f : 適用なし。  
 g : 検出されず。

土壤中代謝 : [ <sup>14</sup>C ]イソプロチオランを水田状態土壤に処理した後の、田面水を含む土壤中代謝物の経時推移を表-2 に示す。未変化のイソプロチオラン(A)は緩やかに減少し、処理 180 日後には 63.1%となった。外挿により算出した DT<sub>50</sub> は 326 日、DT<sub>90</sub> は 1082 日となった。

イソプロチオラン(A)の減少に伴い、非抽出性画分の増加が認められたが、処理後時間に関わらず放射能はフルボ酸画分に最も著量分布し、ついでフミン、フミン酸に順に減少する傾向が認められた。さらに、二酸化炭素の生成も認められていることから、イソプロチオランは土壤中において無機化されうることも明らかとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

滅菌土壌では、処理後 180 日においても処理量の 79.6%がイソプロチオラン(A)として残存しており、上記の分解の多くは土壌中微生物の関与による代謝に起因することが明らかとなった。しかし、滅菌土壌においてもの生成および抽出残渣画分の増加が認められており、イソプロチオランは化学的分解をも受けうることも示唆された。

表-2: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランの好氣的湛水土壌中代謝

代謝・分解物		代謝・分解物量(処理量に対する割合、%)						
		経過日数						
		0	14	28	56	112	180	180 滅菌区
イソプロチオラン	A	98.3	83.6	75.9	71.0	64.0	63.1	79.6
抽出残渣		0.1	14.0	26.7	24.4	28.7	31.8	17.4
	フルボ酸	b	-	9.8	10.4	13.9	13.6	-
	フミン酸	-	-	5.4	5.4	5.1	6.9	-
	フミン	-	-	7.7	8.0	9.2	9.2	-
揮発性有機物		-	ND	ND	ND	<0.1	<0.1	-
CO <sub>2</sub>		-	0.1	0.1	0.2	0.4	0.6	-
回収率		99.8	99.3	102.0	97.9	96.7	97.0	98.8

a : 検出されず。  
b : 適用なし。

結果 : 以上の結果から、好氣的湛水条件下、暗所の土壌においてイソプロチオランの分解(減衰)は比較的緩やかではあるものの、土壌微生物及び化学的分解により種々の代謝物に分解、腐植画分へと取り込まれ、最終的には無機化されることが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 好氣的土壤中運命試験

(資料 M-4-5)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試土壌 : 供試した土壌の特性を以下に示す。

項目		茨城土壌
土壌群名		黒ボク土
採取場所		鯉淵学園内圃場(茨城県水戸市)
採取日時		2005年7月25日
土性		軽埴土
組成	粗砂(%)	6.0
	細砂(%)	26.6
	シルト(%)	37.7
	粘土(%)	29.7
有機物炭素含有率(mg/kg)		66.5
腐植含量(mg/kg)		115
pH	(H <sub>2</sub> O) [24°C]	6.6
	(KCl) [24°C]	5.8
	(CaCl <sub>2</sub> ) [24°C]	6.2
陽イオン交換容量 (meq/100 g)		34.9
リン酸吸収係数 (g/kg)		22.9
最大容水量 (g/kg)		1520
粘土鉱物の種類		アロフェン
バイオマス炭素 (mg/kg)		試験開始時: 374
		試験終了時: 473

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

方法 :  
処理 ; 2 mm メッシュの篩を通した土壌 25 g(乾重量相当)を試験容器に入れ、14 日間のプレインキュベーションを行った後、5 mg/kg となるよう[<sup>14</sup>C] イソプロチオランのアセトニトリル溶液を添加した。揮散物の捕集のためにポリウレタンフォーム(揮発性有機物捕集用)およびソーダ石灰(二酸化炭素捕集用)よりなるトラップを土壌容器に装着し、恒温恒湿器中、暗条件下 25±2°C でインキュベートした。土壌中の水分含量が最大容水量の 60%となるように適宜、蒸留水を添加した。

【処理量設定根拠】

試料の採取 ; 処理直後(0 日)、処理後 14、28、56、83、112 及び 180 日に土壌を採取し、分析に供した。120°C、2 時間オートクレーブで滅菌した土壌区(滅菌区)も設け、処理後 180 日のみ分析した。揮発性放射能のトラップは土壌試料採取時及び 56 日間毎に分析した。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

非抽出性画分の性格付け;

結果

放射能の抽出挙動； [  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランを土壤に処理した後の、放射能の抽出挙動の経時的推移を表-1に示す。表に示したとおり、インキュベーション時間に関わらず放射能は定量的に回収された。土壤中の放射能は主に  $^{14}\text{C}$ イソプロチオランにより抽出されたが、その抽出率は時間の経過とともに漸減した。抽出画分は処理後56日までは漸増したが、以後低下した。非抽出性画分への放射能分布および二酸化炭素の生成は経時的に増加し、処理180日後ではそれぞれ38.0および10.9%に至った。一方、ポリウレタンフォームに捕集される揮発性有機物は何れの時間でも検出されなかった。

表-1: 土壤中放射能の抽出挙動

画分	放射能量(処理量に対する割合、%)							
	経過日数							
	0	14	28	56	83	112	180	180 (滅菌)
抽出物-1 <sup>a</sup>	95.8	69.6	57.1	50.5	44.4	45.0	40.7	77.2
抽出物-2 <sup>b</sup>	4.0	11.5	17.8	18.6	7.5	7.3	7.7	14.1
非抽出画分 <sup>c</sup>	0.6	18.4	19.1	21.2	37.4	38.3	38.0	10.4
揮発性有機物 <sup>d</sup>	- <sup>f</sup>	ND <sup>e</sup>	ND	ND	ND	ND	ND	-
CO <sub>2</sub> <sup>e</sup>	-	0.2	4.2	6.3	8.2	8.5	10.9	-
合計(回収率)	100.4	99.7	98.2	96.6	97.5	99.0	97.4	101.6

- a:  $^{14}\text{C}$ イソプロチオランによる抽出画分。
- b:  $^{14}\text{C}$ イソプロチオランによる抽出画分。
- c: 抽出後の残渣。
- d: ポリウレタンフォームトラップ液中放射能。
- e: ソーダ石灰トラップ中放射能。
- f: 適用なし。
- g: 検出されず。

土壤中代謝 ; [  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランを土壤に処理した後の、土壤中代謝物の経時推移を表-2に示す。表に示したとおり、未変化のイソプロチオラン(A)は経時的に漸減し処理180日後には44.9%となり、そのDT<sub>50</sub>は82日、DT<sub>90</sub>は548日と推定された。

イソプロチオラン(A)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

の減少に伴い、非抽出性画分の増加が認められたが、処理後時間に関わらず放射能はフルボ酸画分に最も著量分布し、ついでフミン、フミン酸に順に減少する傾向が認められた。さらに、二酸化炭素の生成も認められていることから、イソプロチオランは土壤中において無機化されうることも明らかとなった。

滅菌土壌では、処理後180日においても処理量の88.5%がイソプロチオラン(A)として残存しており、上記の分解の多くは土壌中微生物の関与による代謝に起因することが明らかとなった。しかし、滅菌土壌においても

の生成および抽出残渣画分の増加が認められており、イソプロチオランは化学的分解をも受けうることも示唆された。

表-2: [ <sup>14</sup>C]イソプロチオランの土壌中代謝

代謝・分解物		代謝・分解物量(処理量に対する割合、%)							
		経過日数							
		0	14	28	56	83	112	180	滅菌区
イソプロチオラン	A	98.5	79.8	70.9	65.4	48.7	49.2	44.9	88.5
抽出残渣		0.6	18.4	19.1	21.2	37.4	38.3	38.0	10.4
	フルボ酸	a	-	-	8.1	15.5	14.9	16.1	-
	フミン酸	-	-	-	5.7	9.3	8.5	8.5	-
	フミン	-	-	-	7.5	12.0	12.6	12.6	-
揮発性有機物		-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
CO <sub>2</sub>		-	0.2	4.2	6.3	8.2	8.5	10.9	-
回収率		100.4	99.7	98.2	96.6	97.5	99.0	97.4	101.6

a : 検出されず。

b : 適用なし。

結論 : 以上の結果から、好氣的条件下暗所の土壌においてイソプロチオランの分解(減衰)は比較的緩やかではあるものの、土壌中で微生物により種々の代謝物に分解、腐植画分へと取り込まれ、最終的には無機化されることが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 嫌氣的土壤中運命試験

試験省略

試験省略理由 :



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[参考-1] [  $^{14}\text{C}$  ]イソプロチオランの土壌における代謝試験 (資料 M-4-1)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試土壌 : 日本農薬(株)生物研究所(大阪府河内長野市)土壌を用いた。土壌の性質は下表の通りである。

成因	土性	粘土含量 (%)	有機物含量 (%)	pH	陽イオン置換容量 (meq/100g)
洪積	埴壤土	17.5	2.7	5.9	10.2

方法 :

処理 : 直径 30 cm のガラスポットに土壌 4 kg を入れ、[  $^{14}\text{C}$  ]イソプロチオランの 5 mg/L 水溶液 2 L を土壌に加え、混和処理した。イソプロチオランの処理量は 400 g/10a に相当する(12%粒剤、4 kg/10a 散布)。

試料の採取 : 処理したポットは温室内に静置した。処理後 1 年 6 カ月に、土壌 100 g を採取し分析に供した。

放射能の抽出・測定;

代謝物の分析 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果 :

抽出および分画 : 土壤中残存放射能の抽出・分画の結果を下表に示した。

画分	土壤中残存放射能 に対する割合(%)
	94.4
	3.4
抽出残渣	2.2
合計	100

土壤中残存放射能は、ほとんどが で抽出され、抽出残渣には 2.2%が残存したのみであった。

代謝物の分析 : 抽出液中の放射能を TLC で分析した結果を  
下表に示した。

代謝物	記号	土壤中残存放射能中の割合(%)		
		画分	画分	計
イソプロチオラン	A	71.0	2.2	73.2

未変化体のイソプロチオラン(A)が土壤中放射能の 73.2%(土壤中濃度 1.4 ppm)を占めた。

結論 : イソプロチオランは土壤中で され、更に TLC の  
原点に留まる代謝物へと代謝されるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[参考-2] 圃場における土壌の代謝分解および連用試験

(資料 M-4-2)

被験物質 : フジワン粒剤(イソプロチオラン 12.0%含有)

試験圃場 : 日本農薬(株)生物研究所試験圃場(大阪府河内長野市)

方法 :

処理および試料の採取:

水田圃場における試験

フジワン粒剤を7月上旬に3 kg/10a および8月上旬に4 kg/10a の割合でそれぞれ1回水面施用し、290日後に土壌(表層10 cm)を採取した。

畑地圃場における試験

イソプロチオラン原体を10月上旬に10 kg/10a 処理し、1年9ヵ月後に土壌(表層10 cm)を採取した。

水田圃場における連用試験

フジワン粒剤を毎年7月上旬に3 kg/10a および8月上旬に4 kg/10a の割合でそれぞれ1回、6年間にわたり水面施用し、毎年7月上旬(1回目施用直前)、8月上旬(2回目施用直後)および11月上旬(収穫期)に土壌(表層10 cm)を採取した。

抽出および分析 :

結果 :

水田圃場 : 処理後290日には、未変化体イソプロチオラン(A)が2.4 ppm、および  
検出された。

畑地圃場 : 処理後1年9ヵ月後には、未変化体イソプロチオラン(A)が6.9~12.5 ppm、代  
謝物として  
出された。 検

水田圃場における連用: 結果を次頁に示した。

イソプロチオランの土壌中濃度は、毎年収穫時2 ppm程度であった。6年間の連用による蓄積性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

年度	土壌中イソプロチオラン残留量 (ppm)		
	7月上旬 (施用前)	8月上旬 (施用後)	11月上旬 (収穫期)
1年目	0.00	—	—
2年目	—	—	—
3年目	—	—	2.34
4年目	0.52	8.10	2.03
5年目	0.38	4.92	1.93
6年目	0.44	5.40	2.70

—:分析せず

結論

イソプロチオランを6年間連用した水田圃場での蓄積性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

[参考-3] 土壌微生物による代謝分解試験

(資料 M-4-3)

供試標識化合物 :

化学名 :

比放射能 :

方法 : 土壌からイソプロチオラン分解能を有する糸状菌を単離し、  
[<sup>14</sup>C]イソプロチオランを溶解した培養液に加えて 10 日間振とう培養して、  
イソプロチオランの代謝物を調べた。

結果 : イソプロチオランは速やかに代謝分解され、10 日後にはほとんどが水溶性代  
謝物に変化した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

イソプロチオランの土壌における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

#### 4. 水中運命に関する試験

##### (1) 加水分解運命試験

試験省略

試験省略理由 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 水中光分解運命試験

(資料 M-5)

供試標識化合物 :

化学名 ;

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

【標識位置の選択理由】

供試水 : 供試水として、蒸留水及び日本農薬株式会社総合研究所(大阪府河内長野市小山田町 345)より採取し、メンブランフィルターによる滅菌処理後、冷蔵保存された地下水を用いた。供試水の水質を表-1 に示す。

表-1: 供試水の水質測定結果

測定項目	測定結果 <sup>a</sup>	
	蒸留水	自然水
pH	5.97	7.80 (24.9°C)
溶存酸素量	8.56 mg/L (25.1°C)	8.62 mg/L (24.9°C)
電気伝導度	1.41 µS/cm (25.3°C)	0.22 mS/cm (25.1°C)
蒸発残留物量	< 5 mg/L	140 mg/L
吸光度 <sup>b</sup>	0.001 (210 - 400 nm)	< 0.02

a : カッコ内は測定時水温

b : 200-800 nm におけるスペクトル測定結果

光源 : キセノンアークランプ(波長 290 nm 以下の紫外線吸収フィルター使用)。

光強度 : 6 日間における積算光照射量は 322.02 MJ/m<sup>2</sup>(波長範囲:300 - 800 nm)であり、太陽光(8.54 MJ/m<sup>2</sup>/d)に換算し 37.7 日。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- 方法 :
- 供試水の滅菌 ; 細孔径 0.22  $\mu\text{m}$  のセルロースアセテートメンブレンフィルターにて濾過滅菌し使用した。
- 試験溶液 ; メタノールに溶解した[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランの 10  $\mu\text{L}$  を供試水 3 mL に添加して、最終イソプロチオラン濃度を 24.25 mg/L (メタノール終濃度 0.3% v/v) となる試験溶液を調製した。
- 温度 ; 試験容器は試験期間を通じて  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  に維持した。
- 光照射 ; 試験溶液をガラス製容器に入れ、石英ガラス板で上部を密封したものを  $25^\circ\text{C}$  の恒温槽中に静置し、石英ガラス面を垂直に光照射した。
- 照射時間 ; 照射時間は、0、1、2、3、4、5 及び 6 日とし、遮光区については試験容器全体をアルミ箔で覆い照射試料と同条件で 6 日保持した。
- 分析 ;
- 
- 半減期の算出 ; 被験物質の明らかな減衰は認められなかったため、半減期の算出は実施しなかった。
- 結果 :
- 水中光分解 ; 蒸留水中および自然水中における[  $^{14}\text{C}$ ]イソプロチオランの光分解を表-2 および表-3 に示す。蒸留水中および自然水中においてイソプロチオランは、人工太陽光の照射下で明らかな減衰を示さなかった。6 日後(東京、春の太陽光換算で 37.7 日)の添加放射能はそれぞれ 103.5% および 95.1% が残存した。従って水中光分解半減期の算出は不可能であった。また、何れも顕著な分解物は認められなかったが、TLC 展開後の原点に留まる放射能が僅かに検出され、照射 6 日後では 0.9% (蒸留水) および 1.0% (自然水) であった。遮光試料中における原点放射能の生成量はそれぞれ 0.2% および未検出であったことから、原点放射能の生成には光が関与したと考えられるが、極めて緩やかな生成であると考えられる。
- 光分解半減期 ; 被験物質の明らかな減衰が認められなかったため、半減期の算出は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表-2: 蒸留水中における水中光分解

分解物	分解物量(処理放射エネルギーに対する割合:%)							
	照射期間(日)							
	0	1	2	3	4	5	6	6 遮光区
イソプロチオラン(A)	99.1	96.6	89.9	97.7	103.0	103.4	103.5	106.8
合計	99.1	96.8	90.3	98.1	103.8	104.2	104.4	107.8

a : 検出されず。

表-3: 自然水中における水中光分解

分解物	分解物量(処理放射エネルギーに対する割合:%)							
	照射期間(日)							
	0	1	2	3	4	5	6	6 遮光区
イソプロチオラン(A)	101.4	105.9	99.7	96.7	96.9	98.2	95.1	100.2
合計	101.4	106.2	100.1	97.5	97.7	99.2	96.1	100.2

a : 検出されず。

結論 : 以上の結果から、蒸留水および自然水中におけるイソプロチオランの水中光分解は極めて緩やかであり、環境中での減衰における光の寄与はごく僅かと考えられる。従って水中光分解半減期の算出は不可能であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[参考-1] 光による分解試験

(資料 M-4-3)

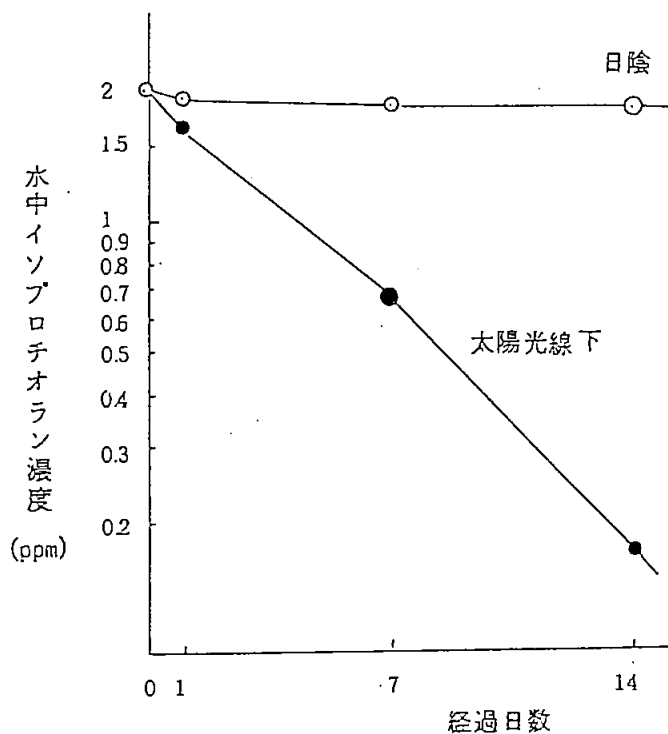
被験物質 : イソプロチオラン純品

方法 :

試験条件 ; イソプロチオランの 2 ppm 水溶液を調製し、100 mL をビーカーに入れ屋外の直射日光の当たる場所に静置した。また、屋外の日陰に同様なビーカーを静置し、対照区とした。

サンプリング及び分析 ; 0、1、7 および 14 日後にその一部を採水し、ECD 検出器付ガスクロマトグラフィーによりイソプロチオラン濃度を分析した。

結果 : 分析結果を下図に示す。



結論 : 日陰では水中イソプロチオラン濃度がほとんど減少しないのに対し、太陽光線下では速やかに減少した。イソプロチオラン減衰の半減期は 4 日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 5. 土壌吸脱着性試験

### (1) 土壌吸脱着性試験

(資料 M-7)

被験物質 : イソプロチオラン純品

供試土壌 : 供試した4種土壌の土性を表-1に示す。

表-1: 供試土壌の土性

項目		北海道土壌	新潟土壌	茨城土壌 <sup>a</sup>	鹿児島土壌
土壌群名		暗色表層褐色低地	沖積固結強グライ土	洪積埴壤土	シラス混入灰褐色
採取場所		上川農試内 植調試験地	日植調新潟 第一試験地	日植調牛久園場	日植調鹿児島 試験地
土性		軽埴土	軽埴土	軽埴土	砂壤土
組成	砂(%)	44.0	24.4	39.8	71.7
	シルト(%)	30.4	44.5	24.0	13.6
	粘土(%)	25.6	31.1	36.2	14.7
有機物炭素含有率(%)		4.67	1.23	2.83	1.75
pH	(H <sub>2</sub> O)	5.8	6.6	6.4	6.2
	(CaCl <sub>2</sub> )	5.4	5.4	5.7	5.5
陽イオン交換容量 (meq./100 g)		22.0	21.5	22.9	8.9
リン酸吸収係数		1140	790	920	430
粘土鉱物の種類		カオリン鉱物 クロライト モンモリロナイト	カオリン鉱物 モンモリロナイト	ハロサイト	ハロサイト

a : 火山灰土

### 方法

試験溶液 : 0.232、1.16、2.98 および 5.96 mg/L のイソプロチオランの 0.01M CaCl<sub>2</sub> 溶液

吸着操作 : 遠沈管に乾土 5 g 相当の土壌を秤り取り、純水 5 mL を添加し一夜放置した。

上記の試験溶液 20 mL を遠沈管に加え、25°C で 16 時間振とうした。

吸着平衡化時間 : 予備実験の結果から、何れの土壌においても平衡化時間を 16 時間とした。

回収・分析 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

吸脱着定数の計算； 算出されたイソプロチオランの分布割合からフロインドリッヒの吸着等温式を用い吸脱着定数を算出した。

- 結果 :
- 物質収支 ; 何れの土壌においても物質収支は 100.2～115.6%の範囲にあり、吸脱着平衡及び分析過程においてイソプロチオランは安定であったことが示唆された。
- 吸着平衡 ; フロインドリッヒの吸着等温式から求めた土壌吸着定数( $K_F^{ads}$ )、その有機炭素含有率補正值、フロインドリッヒの吸着等温式の定数項及びその相関係数を表-2 に示す。 $K_F^{ads}$ と土壌の有機物炭素含有率の一次相関の傾きとして算出した  $K_{oc}$  は 262(相関係数: 0.369、切片: 19.7)となった。

表-2: フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

供試土壌	1/n	$K_F^{ads}$	$r^2$	OC(%)	$K_{Foc}^{ads}$
北海道土壌	0.965	10.9	0.998	4.67	233
新潟土壌	1.13	28.3	0.999	1.23	2300
茨城土壌	0.928	8.64	0.999	2.83	305
鹿児島土壌	0.910	3.44	0.996	1.75	196

1/n,  $K_F^{ads}$ ,  $r^2$ : フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

OC(%): 土壌の有機物炭素含有率

$K_{Foc}^{ads}$ :  $K_F^{ads}$  値を有機物炭素含有率で除し求めた土壌吸着定数

- 結論 : 以上の結果から、イソプロチオランは土壌においてわずかな移行性がある (Slightly Mobile)と分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[参考-1] 土壌からの溶脱試験

(資料 M-4-3)

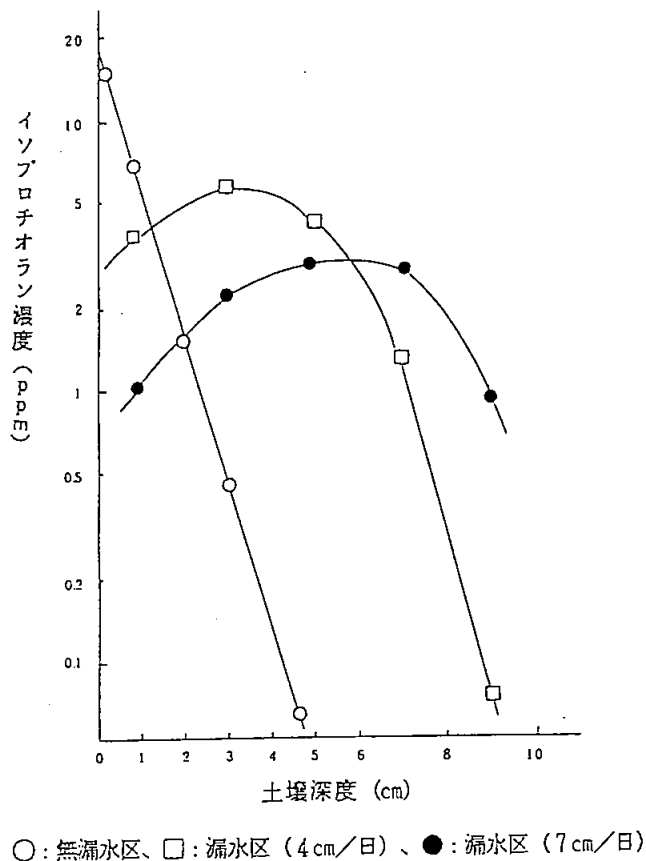
被験物質 : フジワン粒剤 (イソプロチオラン 12.0%含有)

供試土壌 : 日本農薬(株)生物研究所(大阪府河内長野市)土壌を用いた。土壌の性質は下表の通りである。

成因	土性	粘土含量 (%)	有機物含量 (%)	pH	陽イオン置換容量 (meq/100g)
洪積	埴壤土	17.5	2.7	5.9	10.2

方法 : 1/2000 a のポットに土壌を充填した後に水を加えて水田状態とし、フジワン粒剤 4 kg/10a 相当を水面処理後 15 日間漏水させ、漏水によるイソプロチオランの土壌移行性を調べた。

結果 : 15 日後の土壌中のイソプロチオランの深度別分布を下図に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

無漏水区では、土壌の深さに伴ってイソプロチオラン濃度は減少し、5 cm 以下の土壌中にはイソプロチオランは検出されず、大部分が表層にとどまっていた。漏水によりイソプロチオランは、ある程度下方向へ移行し、4 cm/日では土壌中濃度のピークは 3 cm、7 cm/日では 6～8 cm ところにみられた。

結論 : イソプロチオランは、漏水により下方向への土壌中移行性が認められた。しかし、その程度は大きなものではなかった。

<代謝分解のまとめ>

イソプロチオランの動物、植物、土壌および光等による代謝・分解の概要、推定代謝経路および代謝分解物の分布を以下に示す。

(1) 動物における代謝

[ <sup>14</sup>C]イソプロチオランを用いて、5および500 mg/kgの用量で雌雄ラットに経口投与し、血中濃度推移、体内分布、排泄、および代謝について検討した。後述するが、当該化合物の主排泄経路は呼気および尿であり、糞中への排泄は高用量群においても顕著ではなかったことから、胆汁排泄試験については実施しなかった。

雌雄ラットにおける血液中最高濃度到達時間( $T_{max}$ )は低用量(5 mg/kg)において、何れも6時間、血液中最高濃度は2.120および2.149  $\mu\text{g eq./g}$ と極めて類似しており、第一相 $T_{1/2}$ は雄では1.36時間、雌では1.28時間と極めて速やかな減衰が認められた。一方、投与後48時間以降の第二相における $T_{1/2}$ は、雄で5.27、雌では4.47時間と排泄は若干緩徐となった。一方高用量(500 mg/kg)では雌雄何れにおいても、 $T_{max}$ が投与後12時間に遅延した点を除き、ほぼ線形性を保った血中放射能濃度推移が認められた。何れの投与量においても、投与後の初期( $T_{max}$ 時点)では、消化管、肝、腎、骨および骨髄に放射能の高い分布が認められた。何れの投与量においても、糞中への累積排泄率は23.09%以下と低く、当該化合物の消化管からの吸収性は良好であることが示唆された。投与後24時間以内に投与量の15.40~23.87%が二酸化炭素として呼気中へと排泄され、極めて速やかに無機化されることも明らかとなった。一方、投与後168時間までの累積排泄率は雌雄、何れの投与量においても投与量の80%前後にとどまり、屠体中残存は7.50~11.69%に達した。この時点では、ほぼすべての臓器および組織中に有意な放射能が検出されたが、特に被毛、肝および皮膚において高濃度の放射能が検出された。これらに残存する放射能の特徴付けを試みたところ、被毛では、メルカプトエタノール含有緩衝液で可溶化される分子量40 kDa程度のタンパク、即ちケラチン画分に特異的に放射能が認められた。また、皮膚および肝では酸および有機溶媒非可溶性の高分子(タンパク画分)に放射能が認められた。これらの結果から、初期の排泄が完了した後に体内に残存する放射能の殆どは、環解裂の後になんらかの生体成分に資化されたものと推察される。

ラットに経口投与されたイソプロチオランは消化管から効率よく吸収され、種々の代謝を受け速やかに排泄されること、また アミノ酸等に資化され、さらにケラチン等の高分子に取り込まれることが示唆された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## (2) 植物における代謝

[ <sup>14</sup>C]イソプロチオランを用いて、実際の散布を模した処理による水稻(温室内、80 ppm、750 L/10 a 相当散布処理)、ひめりんご(温室内、360 g ai/樹相当根部埋設処理)、およびバレイショ(温室内 720 g ai/10a、相当土壌混和处理)におけるイソプロチオランの運命を精査した。何れの作物においても、収穫時の可食部(玄米、果実あるいは塊茎)における残留総放射能は低く、一部についてはさらなる分析が不可能であった。しかし、茎葉部他ではさらなる分析に供しうる放射能が検出され、その分析結果から当該化合物の植物体内運命が明らかとなった。何れの作物においても、未変化のイソプロチオラン(A)、 が検  
出されたことから、当該化合物の植物代謝経路には顕著な種間差はないものと考えられる。処理によりイソプロチオランに直接接触した水稻茎葉部あるいは籾殻等では、収穫期においても比較的高濃度のイソプロチオランが最も著量残存することも判明した。従って、作物残留分析における分析対象化合物はイソプロチオランのみとすることが適当と考えられる。

## (3) 土壌における代謝

好氣的湛水状態(水田状態)および好氣的状態(畑状態)の埴壤土に、[ <sup>14</sup>C]イソプロチオランをそれぞれ 6 あるいは 5 mg/kg の割合で添加し、遮光下で濃度消長および代謝分解を精査した。何れの条件下においてもイソプロチオランは比較的緩やかに減衰し、その半減期は水田状態では 324 日と、畑状態では 82 日と算出された。

土壌中運命に関する試験における主残留物は未変化のイソプロチオラン(A)であったことから、これを分析対象化合物とする土壌残留試験を実施した。その結果、極端な高用量(1800 g ai/10a)を施用した一例を除き、水田状態、畑状態の何れにもにおいても、容器内あるいは圃場に関わりなく比較的速やかな減衰が認められた。

## (4) 水中運命

水中光分解運命試験において滅菌した蒸留水あるいは自然水に 24.25 mg/L となるよう[

<sup>14</sup>C]イソプロチオランを添加、キセノンランプを用い光照射した場合、照射後 6 日(東京春期における自然太陽光換算 37.7 日相当)に至っても顕著な分解は認められず、処理量の 95.1%以上が未変化のイソプロチオランとして回収された。従って、当該化合物の環境中での減衰における光の寄与は極く僅かと考えられた。また、加水分解性試験においても顕著な分解は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上述べたように、イソプロチオラン は動物、植物および土壤中で代謝・分解を受け、

を生成した。植物においては実験手技的な限界

のため、確認されていないものの、動物および土壤では顕著な二酸化炭素の生成も認められ、本化合物は何れの生物によっても代謝により容易に無機化するものと考えられた。また、主な代謝経路は動物、植物および土壤に共通しているものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

イソプロチオランの動物、植物および土壌における推定代謝経路



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。



<代謝分解の概要> その1:動物代謝関連



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。



<代謝分解の概要> その2: 植物代謝関連



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その4: 土壌中運命関連

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

〈代謝分解の概要〉 その5: 水中運命関連

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[附] イソプロチオランの開発年表