

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

B. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

(1) 代謝物 DCIT - Acid のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 代1-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検 体：

検体純度：

供試動物：Cr1：CD (SD) ラット、8 週齢、体重：175～195 g、各段階雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を 1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して単回経口投与した。

投与前に 20 時間絶食した。投与は 2000 mg/kg で 1 回、300 mg/kg で 2 回実施した。

観察・検査項目：一般状態および生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日、投与後 7 および 14 日目に行った。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	300 < LD ₅₀ ≤ 2000
死亡開始時間および終了時間	投与後 4 時間から開始および終了
症状発現時間および消失時間	投与後 10 分から発現 投与後 1 日目に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	< 300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

毒性兆候としては、失調性歩行、耳介蒼白、眼瞼下垂および自発運動減少が観察された。

体重および剖検では検体投与に起因すると考えられる変化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住友化学株式会社にある。

(2) 代謝物 Anthranilonitrile のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 代1-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検 体:

検体純度:

供試動物: Cr1:CD (SD) ラット、8 週齢、体重: 179~220 g、各段階雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体を 1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して単回経口投与した。
投与前に 20 時間絶食した。投与は 2000 mg/kg で 1 回、300 mg/kg で 2 回実施した。

観察・検査項目: 一般状態および生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日、投与後 7 および 14 日日に行った。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	300 < LD ₅₀ ≤ 2000
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 日目から開始および終了
症状発現時間および消失時間	投与後 10 分から発現 投与後 2 日目に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	< 300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

毒性兆候としては振戦、失調性歩行、腹臥、側臥、低体温、流涙、赤色涙、眼瞼下垂および自発運動減少が観察された。

体重および剖検では検体投与に起因すると考えられる変化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住友化学株式会社にある。

(3) 代謝物 DCIT-Acid の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 代2-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検 体：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は 95%エタノールに溶解し、156~5000 μg /プレートの範囲の 6 用量で本試験を実施した。試験は 3 連制とし、プレインキュベーション法により試験を 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次頁の表に示した。

2 回の試験において検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、抗菌性を示した最高用量あるいは 5000 μg /プレートの用量まで、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を溶媒対照群の 2 倍以上にかつ用量依存的に増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン及び 2-アミノアントラセンではすべての試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

用量設定試験

(表中の数値は3反復の平均値±標準偏差)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537
対照 (95%エタノール)		—	18 ± 2.5	91 ± 12.8	7 ± 1.2	27 ± 3.1	8 ± 2.6
検体	78.1	—	21 ± 1.5	80 ± 14.1	8 ± 5.0	28 ± 7.5	6 ± 3.1
	156	—	26 ± 5.0	76 ± 2.3	8 ± 2.0	31 ± 9.6	9 ± 3.8
	313	—	22 ± 6.7	83 ± 5.3	9 ± 3.5	30 ± 6.0	6 ± 4.2
	625	—	16 ± 4.0	87 ± 5.7	8 ± 0.0	40 ± 3.6	9 ± 2.5
	1250	—	20 ± 2.3	87 ± 4.2	8 ± 1.5	35 ± 2.5	10 ± 4.5
	2500	—	17 ± 7.0	88 ± 18.1	9 ± 2.1	29 ± 1.2	5 ± 1.2
	5000	—	22 ± 6.5	79 ± 7.6*	5 ± 2.6*	25 ± 12.1*	4 ± 1.0*
対照 (95%エタノール)		+	27 ± 6.0	82 ± 9.0	12 ± 4.9	45 ± 5.0	11 ± 3.5
検体	78.1	+	26 ± 2.5	69 ± 8.5	7 ± 3.0	48 ± 5.1	9 ± 4.7
	156	+	26 ± 7.6	73 ± 7.4	9 ± 5.0	34 ± 5.1	9 ± 6.1
	313	+	31 ± 4.9	71 ± 7.8	8 ± 3.8	45 ± 4.0	9 ± 3.5
	625	+	24 ± 2.1	87 ± 8.0	10 ± 2.0	44 ± 3.0	9 ± 4.9
	1250	+	30 ± 5.0	82 ± 14.4	8 ± 1.5	46 ± 3.1	15 ± 2.1
	2500	+	27 ± 1.5	82 ± 12.0	7 ± 0.6	42 ± 9.5	10 ± 4.5
	5000	+	23 ± 6.2	59 ± 11.3*	5 ± 0.6*	33 ± 4.4*	5 ± 3.1*
陽性 対照	AF-2	0.01	—	104 ± 8.5	670 ± 11.8		
		0.1	—			353 ± 40.1	
	Na-azide	0.5	—			313 ± 16.7	
	9-AA	80	—				489 ± 15.1
	2-AA	10	+	451 ± 32.3			
		1	+		651 ± 49.9		
		2	+			167 ± 11.1	104 ± 9.5
0.5		+				247 ± 12.2	

陽性対照物質

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

Na-azide : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

* : 抗菌性が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3反復の平均値±標準偏差)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (95%エタノール)		-	22 ± 0.6	92 ± 12.2	9 ± 1.7	33 ± 7.0	10 ± 2.5	
検体	156	-	20 ± 3.0	104 ± 15.1	11 ± 3.8	33 ± 1.0	15 ± 5.0	
	313	-	22 ± 4.4	94 ± 4.0	9 ± 3.8	32 ± 10.0	9 ± 10.4	
	625	-	26 ± 2.5	113 ± 9.6	13 ± 2.9	31 ± 5.1	12 ± 1.0	
	1250	-	26 ± 5.5	92 ± 9.3	13 ± 7.1	31 ± 7.2	11 ± 0.0	
	2500	-	27 ± 5.5	104 ± 8.1	10 ± 2.1	34 ± 5.3	9 ± 7.2	
	5000	-	21 ± 5.9	91 ± 4.6*	7 ± 2.5*	13 ± 4.6*	3 ± 2.1*	
対照 (95%エタノール)		+	31 ± 5.7	77 ± 15.3	9 ± 3.8	39 ± 4.7	11 ± 5.2	
検体	156	+	31 ± 4.9	82 ± 6.1	7 ± 2.3	40 ± 4.2	9 ± 4.0	
	313	+	29 ± 4.7	87 ± 3.6	9 ± 5.7	46 ± 5.3	10 ± 4.2	
	625	+	34 ± 2.6	82 ± 5.6	9 ± 2.1	45 ± 5.1	11 ± 3.8	
	1250	+	27 ± 5.1	83 ± 7.5	9 ± 3.2	46 ± 11.6	17 ± 5.3	
	2500	+	23 ± 6.1	86 ± 5.1	6 ± 2.9	44 ± 4.7	13 ± 6.0	
	5000	+	23 ± 3.0	60 ± 2.5*	7 ± 4.6*	39 ± 7.4*	10 ± 3.6*	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	140 ± 3.5	724 ± 20.1			
		0.1	-				376 ± 40.6	
	Na-azide	0.5	-			332 ± 12.1		
	9-AA	80	-					628 ± 130.5
	2-AA	10	+	432 ± 31.0				
		1	+		698 ± 12.1			
		2	+			191 ± 18.2		136 ± 3.5
0.5		+				250 ± 9.5		

陽性対照物質

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

Na azide : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

* : 抗菌性が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(4) 代謝物 Anthranilonitrile の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 代2-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検 体:

検体純度:

試験方法: ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、156~5000 µg/プレートの範囲の 6 用量で本試験を実施した。試験は 3 連制とし、プレインキュベーション法により試験を 2 回行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次頁の表に示した。

2 回の試験において検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、抗菌性を示した最高用量まで、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を溶媒対照群の 2 倍以上にかつ用量依存的に増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン及び 2-アミノアントラセンではすべての試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

用量設定試験

(表中の数値は3反復の平均値±標準偏差)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		—	21 ± 1.0	99 ± 14.2	8 ± 0.6	33 ± 4.2	13 ± 0.0	
検体	78.1	—	16 ± 2.6	101 ± 9.2	10 ± 1.5	39 ± 3.2	13 ± 2.0	
	156	—	20 ± 4.0	96 ± 4.0	9 ± 2.6	38 ± 4.4	14 ± 1.2	
	313	—	19 ± 4.7	104 ± 9.3	7 ± 0.6	38 ± 4.0	13 ± 6.0	
	625	—	18 ± 2.6	85 ± 12.9	10 ± 4.0	40 ± 3.2	14 ± 5.6	
	1250	—	23 ± 1.2	101 ± 12.8	8 ± 2.1	38 ± 6.1	12 ± 3.5	
	2500	—	15 ± 2.1	83 ± 13.7	7 ± 0.6	32 ± 5.1	15 ± 1.2	
	5000	—	5 ± 4.2*	62 ± 7.8*	6 ± 1.5*	5 ± 2.1*	2 ± 1.2*	
対照 (DMSO)		+	26 ± 6.1	86 ± 15.0	10 ± 2.0	37 ± 3.1	17 ± 2.3	
検体	78.1	+	24 ± 1.2	83 ± 13.2	9 ± 5.6	34 ± 7.4	17 ± 3.0	
	156	+	24 ± 1.5	80 ± 6.1	9 ± 3.8	37 ± 6.8	14 ± 3.1	
	313	+	30 ± 4.4	83 ± 7.6	11 ± 1.0	44 ± 9.3	19 ± 1.5	
	625	+	26 ± 13.6	93 ± 9.8	9 ± 3.5	38 ± 12.1	13 ± 5.7	
	1250	+	20 ± 3.5	88 ± 4.4	11 ± 4.2	43 ± 8.5	18 ± 2.9	
	2500	+	20 ± 2.1	110 ± 6.7	6 ± 1.2	40 ± 2.0	13 ± 3.5	
	5000	+	12 ± 3.6*	70 ± 13.0*	5 ± 2.5*	20 ± 3.8*	5 ± 4.0*	
陽性 対照	AF-2	0.01	—	96 ± 5.5	701 ± 8.3			
		0.1	—				373 ± 16.3	
	Na-azide	0.5	—			265 ± 5.5		
	9-AA	80	—					431 ± 37.4
	2-AA	10	+	534 ± 35.1				
		1	+		676 ± 42.2			
		2	+			187 ± 9.3		128 ± 9.5
0.5		+				243 ± 31.0		

陽性対照物質

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

Na-azide : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

* : 抗菌性が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3反復の平均値±標準偏差)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2007A	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	19 ± 3.2	95 ± 9.3	7 ± 1.2	34 ± 4.7	10 ± 3.8	
検体	156	-	17 ± 5.2	108 ± 11.6	10 ± 3.5	36 ± 4.9	13 ± 0.6	
	313	-	17 ± 0.6	97 ± 7.9	7 ± 0.6	35 ± 7.0	11 ± 4.5	
	625	-	19 ± 3.5	92 ± 11.1	7 ± 2.9	37 ± 5.3	11 ± 2.6	
	1250	-	20 ± 6.1	94 ± 9.7	8 ± 2.1	40 ± 3.8	13 ± 5.2	
	2500	-	19 ± 2.1	78 ± 1.5	8 ± 3.1	39 ± 5.0	16 ± 6.0	
	5000	-	10 ± 1.5*	54 ± 5.5*	3 ± 1.0*	9 ± 3.0*	3 ± 0.0*	
対照 (DMSO)		+	22 ± 6.2	84 ± 8.9	10 ± 0.6	44 ± 4.2	14 ± 4.6	
検体	156	+	23 ± 1.5	83 ± 9.5	11 ± 1.5	41 ± 5.6	15 ± 0.0	
	313	+	23 ± 7.0	81 ± 12.5	7 ± 0.6	32 ± 3.2	15 ± 3.5	
	625	+	23 ± 8.0	87 ± 7.0	10 ± 3.5	41 ± 8.0	14 ± 3.2	
	1250	+	25 ± 3.5	99 ± 4.0	8 ± 0.6	42 ± 2.5	12 ± 4.4	
	2500	+	25 ± 5.5	91 ± 14.5	9 ± 2.0	39 ± 7.1	10 ± 2.5	
	5000	+	10 ± 0.6*	72 ± 5.3*	3 ± 2.6*	8 ± 1.0*	7 ± 2.5*	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	105 ± 12.2	722 ± 18.0			
		0.1	-				358 ± 10.6	
	Na-azide	0.5	-			262 ± 1.7		
	9-AA	80	-					531 ± 30.4
	2-AA	10	+	476 ± 20.1				
		1	+		729 ± 48.9			
		2	+			204 ± 3.5		122 ± 21.8
0.5		+				251 ± 3.2		

陽性対照物質

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

Na-azide: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

*: 抗菌性が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

C. 製剤を用いた試験成績

(1) イソチアニル3%粒剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 製1-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: 3.0%粒剤

供試動物: SD系 (Cr1:CD) ラット、雌、1群各3匹、試験開始時8週齢、
体重 188~193g

観察期間: 14日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体は用時調製とし、必要量を秤量後、乳鉢内で蒸留水に懸濁させ所定濃度に調製した。

投与前日一夜(約16時間)絶食させたラットに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。投与用量は2000mg/kgのみとし、初回及び2回目投与群に同用量を投与した。投与容量は体重100g当たり1mLとした。

観察・検査項目: 検体投与後6時間は頻繁に、その後毎日1回以上注意深く14日間観察した。

体重は投与直前、投与後1、3、7日及び14日目に測定した。

観察終了時の生存動物はエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♀ 2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♀ >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♀ 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♀ 2000

中毒症状及び死亡は全く認められず、体重も観察期間を通じて順調に推移した。また、剖検においても異常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住友化学株式会社にある。

(2) イソチアニル3%粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 製1-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: 3.0%粒剤

供試動物: SD系 (Cr1:CD) ラット、雌雄、1群雌雄各5匹、試験開始時8週齢、
体重雄263~265g、雌212~225g

観察期間: 14日間

投与方法: 投与前日に動物の背部中央を約5×6cmの広さで剪毛した。

検体を乳鉢で摩砕後、個体毎の所定量を秤量し、0.2mLの蒸留水で湿らせてリント布(約4×5cm)にのせ、皮膚に貼付した。

投与用量は、雌雄とも2000mg/kgの1用量とし、貼付部位を粘着性伸縮テープで覆い、24時間固定した。処理後24時間にリント布とテープを除去し、投与部位を温水及びガーゼで清拭した。

観察・検査項目: 検体投与日は頻繁にその後毎日1回以上注意深く14日間観察した。また塗布部位の皮膚の状態も観察した。

体重は検体投与直前、投与後3、7日及び14日目に測定した。

観察終了時の生存動物はエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀: 2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 2000

雌雄共に中毒症状、塗布部位の皮膚への刺激症状及び死亡は全く認められず、体重も観察期間を通じて順調に推移した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) イソチアニル 3% 粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 2 - 1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

被験物質：3.0% 粒剤

供試動物：ウサギ 日本白色種 (J1a:JW) 雌、1 群 3 匹、試験開始時 18 週齢、

投与前日体重 3.39~3.63kg

観察期間：検体除去後 72 時間観察

投与方法：投与前日に動物の背部を刈毛し、投与日に刈毛した皮膚を正中線に沿って左右に分け、検体及び対照部位とした。2.5×2.5cm のリント布に検体を 0.5g のせ、0.5mL の注射用水で均一に湿らせて貼布した。また、対照部位には同様にして注射用水 0.5mL のみを貼付した。貼付部位を自着性弾力包帯で覆い、ポリエチレンフィルムのテープで固定し、4 時間貼付した。4 時間後、リント布、テープを取り除き、貼付部位を注射用水で清拭した。

観察項目：投与日は貼付直後、1、4 及び 5 時間後に、翌日以降は 1 日 1 回一般状態を観察した。

また、体重測定は投与日及び観察終了時に行った。

皮膚については検体除去後 1、24、48 及び 72 時間に紅斑/痂皮の形成及び浮腫について Draize の評価法に従って採点した。また、他の皮膚反応についても観察し、記録した。

刺激性の評価：皮膚の観察結果から、皮膚一次刺激性指数 (Primary irritation index: P. I. I.) を求めて以下の基準で刺激性を評価した。

P. I. I. はまず、個体別に各観察時間の評点を合計し、観察回数 (4 回) で除して個体別の皮膚一次刺激性指数 (Individual P. I. I.) を求めた後、さらに、供試した 3 匹の値を平均して求めた。

評価基準	P. I. I.
無刺激物	0
軽度刺激物	0~2未満
中等度刺激物	2以上5未満
強度刺激物	5以上

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

結果：観察した刺激性変化を次表に示す。

動物番号	項目	最高評点※	暴露後時間（時間）			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

観察期間を通じて検体に起因する中毒症状は認められず、体重は順調な増加傾向を示した。
いずれの皮膚観察時においても3例全例に皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、イソチアニル3%粒剤はウサギの皮膚に対し刺激性を示さず、「無刺激物」と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(4) イソチアニル 3% 粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製 2-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

被験物質：3.0% 粒剤

供試動物：ウサギ 日本白色種 (J1a:JW) 雌、1 群 3 匹、試験開始時 15 週齢、
投与前日体重 2.43~2.72kg

観察期間：3 日間観察

投与方法：非洗眼群では、動物の左下眼瞼結膜嚢内に摩砕した検体 0.1g をそのまま投与し、約 1 秒間両眼瞼を軽く合わせ保持した。右眼は無処置対照眼とした。

洗眼群では、非洗眼群と同様に検体 0.1g を左下眼瞼結膜嚢内に投与し、投与 30 秒後に 100mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。右眼は同様に洗眼操作のみを行い、洗眼対照眼とした。

観察項目：投与直後及び投与 1 時間後から 6 時間後までは 1 時間毎に、投与翌日以降は 1 日 1 回一般状態を観察した。また、体重測定は投与日及び観察終了時に行った。眼については投与後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜及び分泌物などの刺激性変化を観察し、Draize の基準に従って評点した。また、適用後 24 時間には 2%フルオロセインナトリウム水溶液を 1 滴点眼し、速やかに注射用水で洗眼した後、角膜の損傷により生じる染色斑の有無を観察した。また、他の眼の変化についても観察し、記録した。

試験結果：非洗眼群及び洗眼群のいずれにおいても、一般状態に異常は認められず、体重に異常も認めなかった。眼への刺激性観察結果を表に示した。

非洗眼群では、投与 1 時間後に軽度に結膜の発赤、浮腫、分泌物が全例に認められたが、24 時間後には消失した。眼のその他の変化として全例で閉眼が投与直後にのみ認められた。

洗眼群では、投与 1 時間後に軽度に結膜の発赤、浮腫及び分泌物が各 3、2 及び 1 例認められたが、24 時間後には消失した。

なお、非洗眼及び洗眼群共に角膜、虹彩に変化は認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

眼への刺激性観察結果：

項 目				最高 評点*	適用後時間 (時間)				
					1	24	48	72	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0*	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0*	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0*	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
合計*				330	20	0	0	0	
平均				110	6.7	0	0	0	
洗 眼 群	3匹 平均	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0		
		浮腫	4	0.7	0	0	0		
		分泌物	3	0.3	0	0	0		
	平均				110	4	0	0	0

※ 判定基準の最高評点 * Draize法による評価点 (最高110点/匹)

* 2%フルオロセインナトリウム水溶液点眼による観察を実施

以上の結果から、インチアニル3%粒剤はウサギの眼に対し「極く軽度の刺激性あり」と判断された。

また、わずかではあるが洗眼による刺激反応の軽減が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(5) イソチアニル3%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 製3-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007年

被験物質: 3.0%粒剤

供試動物: モルモット ハートレー系 (J1a:Hartley) 雌、5~6週齢、体重 299~380g
1群 20匹 (感作群) 及び 10匹 (非感作群)

観察期間: 30日間

試験方法: Buehler 法

投与量設定根拠:

感作: 感作開始前日に左側胴部の皮膚を電気バリカンで毛刈りし、直径2.5cmのリント布製パッチに感作試料0.2mLを塗布して皮膚に貼付し、ポリエチレンテープで固定した。貼付6時間後にパッチを除去し、注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。以上の操作を、7日間隔で3回行った。

惹起: 初回感作の27日後に右側胴部皮膚を毛刈りし、翌日 (最終感作2週間後) に感作と同様の方法で惹起試料液0.2mLを貼付し、6時間適用した。

観察項目: 試験中は毎日1回動物の一般状態を観察した。体重は感作開始日 (0日)、最終感作日 (14日後)、惹起日 (28日後) 及び観察終了日 (30日後) に測定した。皮膚については、惹起貼付除去後24及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下 (Magnusson & Kligmanの基準) に従い評点した。また、その他の皮膚反応についても観察し、記録した。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	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住友化学株式会社にある。

評価：皮膚反応の評点結果から、観察時期ごとの群の平均評点を算出するとともに、評点1以上を陽性とする陽性率を求め、感作群と非感作群を比較し評価した。

試験結果：結果を下表に示した。

群			動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
				除去後 24 時間					除去後 48 時間							
				評点					評点							
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	24h	48h	
検体	感作群	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非感作群	注射 用水	50% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性 対照	感作群	1%*	0.25%*	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100
			エタノール		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	非感作群	エタノール	0.25%*	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
			エタノール		5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

陽性対照試験はDNCB(1-Chloro-2,4-dinitrobenzene)を用いて2007年2月15日～4月16日に実施

* DNCBはエタノールで調製

試験期間中いずれの動物にも一般状態の異常を認めず、検体による体重への影響も認められなかった。

全ての動物において、惹起後に皮膚反応は認められず、いずれの群においても平均評点、陽性率のいずれも0であった。

なお、試験施設で定期的実施した陽性対照試験では陽性対照物質(DNCB)に明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認されている。

以上の結果から、イソチアニル3%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝・分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
I-1 (GLP)	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄、薬物動態]	ラット	経口投与	<p>イソチアゾール標識体：1回投与 低用量 4 mg/kg 高用量 200 mg/kg</p> <p>フェニル標識体： 1回投与 低用量 4 mg/kg 高用量 200 mg/kg</p>	<p>・投与した ¹⁴C-イソチアニルは、両標識体とも速やかに糞尿中に排泄された。投与7日目において低用量群では糞中に57.2~66.5%、尿中に25.7~31.6%排泄された。高用量群では主として糞中に排泄された(糞80.6~88.2%、尿8.9~12.2%)。</p> <p>・投与7日目における組織残留量はイソチアゾール標識体で投与量の0.4%未満、フェニル標識体で0.2%未満であり、性差は認められなかった。大部分の組織は初回測定時点(低用量群：0.25時間、高用量群：0.5時間)において最高放射能濃度を示し、それ以降、消失半減期10~100時間で減少した。</p> <p>・血漿の薬物動態学的パラメータ イソチアゾール標識体 <低用量> ♂ Tmax:0.6時間 Cmax: 0.28 ppm T_{1/2}: 13.9時間 ♀ Tmax:0.3時間 Cmax: 0.36 ppm T_{1/2}: 14.5時間 <高用量> ♂ Tmax:3.3時間 Cmax: 2.57 ppm T_{1/2}: 17.9時間 ♀ Tmax:0.9時間 Cmax: 4.17 ppm T_{1/2}: 18.6時間</p> <p>フェニル標識体 <低用量> ♂ Tmax:0.4時間 Cmax: 0.20 ppm T_{1/2}: 15.8時間 ♀ Tmax: 1.7時間 Cmax: 0.26 ppm T_{1/2}: 17.8時間 <高用量> ♂ Tmax:3.3時間 Cmax: 3.50 ppm T_{1/2}: 18.2時間 ♀ Tmax:10.6時間 Cmax: 3.72 ppm T_{1/2}: 20.5時間</p> <p>・肝臓、腎臓および血漿の代謝物として、4'-OH-S-2310 およびそのグルクロン酸抱合体、3',4'-OH-S-2310、4',5'-OH-S-2310、DCIT-Acid (イソチアゾール標識体のみ) および2-amino-5-hydroxybenzotrile の硫酸抱合体 (フェニル標識体のみ) が認められた。尿中代謝物として、DCIT-Acid (2.80~7.95%)、4'-OH-S-2310 (1.57~5.12%) およびそのグルクロン酸抱合体 (0.49~5.91%)、4',5'-OH-S-2310 (0.32~3.68%) および2-amino-5-hydroxybenzotrile の硫酸抱合体 (1.46~5.11%) が認められた。糞中では未変化のイソチアニルが主要成分であり(低用量群:20.52~31.32%、高用量群:70.09~80.21%)、代謝物として、主に4'-OH-S-2310、3',4'-OH-S-2310 および4',5'-OH-S-2310 が認められた(低用量群:3.17~8.63%、高用量群:0.43</p>	(2006)	223

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
					<p>～3.43%)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要代謝反応は、フェニル基の水酸化、アミド結合の開裂および抱合反応 (グルクロン酸抱合および硫酸抱合) であった。 		
I-2 (GLP)	代謝・分解 (動物) [胆汁排泄]	ラット	経口投与	<p>イソチアゾール標識体: 1回投与 4 mg/kg</p> <p>フェニル標識体: 1回投与 4 mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・投与後2日間で、イソチアゾール標識体では、投与¹⁴C量の46.2～56.1%が胆汁中に、14.7～24.6%が尿中に、12.8～13.1%が糞中に排泄された。フェニル標識体では、59.4～63.8%が胆汁中に、18.8～19.1%が尿中に、4.6～5.2%が糞中に排泄された。体内には1.7～3.0%が残った。胆汁中の主要代謝物は、4'-OH-S-2310のグルクロン酸抱合体 (投与¹⁴C量の15.3～29.5%)、4'-OH-S-2310 (5.5～10.4%)、Tri OH-S-2310 (7.1～12.7%)、4',5'-OH-S-2310のグルクロン酸抱合体 (4.0～7.0%) および3',4'-OH-S-2310のグルクロン酸抱合体 (0.5～3.0%) であった。 ・投与¹⁴Cの体内吸収率は72.5～85.9%であり、性差はなかった。 	(2006)	251
II-1 (GLP)	代謝・分解 (植物)	イネ	育苗箱処理 田面水処理	<p>イソチアゾール標識体 フェニル標識体</p> <p>300 g a. i. /ha で計3回処理</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・玄米中には0.057～0.160 ppm、稲わら中には1.299～4.127 ppmの¹⁴Cが残留した。 ・イソチアニルの残留量は、玄米で1.8～5.3% TRR (0.003 ppm)、稲わらで9.4～11.0%TRR (0.123～0.454 ppm) であった。主要代謝物として、Anthranilonitrile (玄米16.2%TRR、稲わら13.7%TRR) およびDCIT-Acid (玄米6.1%TRR、稲わら18.2%TRR) が検出された。 ・主要代謝分解経路は、アミド結合の開裂によるDCIT-AcidおよびAnthranilonitrileの生成であり、これら代謝物は広範囲にわたる代謝を受けて低分子化合物またはCO₂となってグルコース分子に取り込まれ、さらにセルロースや澱粉などの植物構成成分に取り込まれると推定された。 	(2006)	257
III-1 (GLP)	代謝・分解 (土壌)	水田土壌	土壌混和	<p>イソチアゾール標識体 フェニル標識体</p> <p>乾土あたり0.3 ppm (慣行施用量300 g a. i. /haで施用、深さ10 cmの土壌層に均一に分布すると仮定した場合の濃度)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・消失半減期: イソチアニル: 0.3～3.3日 (水層)、61.9～73.7日 (湛水土壌)、DCIT-Acid: 65.4日 (湛水土壌)、3-CIT-Acid: 55.9日 (湛水土壌) ・主要代謝分解物: DCIT Acid (最大で処理¹⁴C量の33.4%、20日後)、3-CIT-Acid (13.5%、97日後)、¹⁴CO₂ (イソチアゾール標識体で39.8%、フェニル標識体で47.8%、181日後) ・主要代謝分解経路は、アミド結合の開裂によりDCIT-AcidおよびAnthranilonitrileを生成した後、DCIT-Acidは更に脱塩素化され、3-CIT-Acidおよび4-CIT-Acidを生成すると推定された。これらの代謝分解物は更に代謝分解を受け、CO₂へ無機化および土壌残渣へ強固に結合すると考えられた。 	(2006)	266
IV-1 (GLP)	水中運命 (加水分解)	緩衝液 (pH 4.7、9)	水に添加	<p>イソチアゾール標識体 フェニル標識体 添加濃度0.2 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・pH 4では、50℃で安定であった。 ・pH 7および9では、半減期7.3～9.4日 (40℃)、54～71日 (25℃) の速度で分解した。 ・主要代謝分解物は、DCIT-Acid および Anthra 	(2005)	274

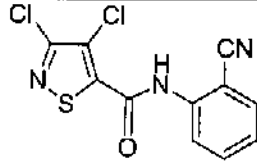
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
				/mL	nilonitrileであり、pH 9 では40℃で14日後にそれぞれ処理量の76.7%および70.0%検出された。		
IV-2 (GLP)	水中運命 (水中光分解)	自然水 蒸留水	水に添加	イソチアゾール標識体 フェニル標識体 添加濃度 0.2 μg/mL	<ul style="list-style-type: none"> イソチアニルの光分解速度は、標識位置および供試水間で差がなく、試験系 (人工光)での分解半減期は1.8~2.3日であった (東京、春の太陽光換算値は7.4~9.4日)。 主要分解物は、Anthranilonitrile (処理量の14.5%、蒸留水、2日後)であり、微量ながら Anthranilic acid も検出された。他に多数の微量分解物も生成したが、いずれも10%未満であり、徐々に¹⁴C₂に無機化された。照射9日後の¹⁴C₂発生量は、イソチアゾール標識体で36.5~51.3%、フェニル標識体で6.7~11.5%に達した。 	(2006)	280
V-1 (GLP)	土壌吸着性	砂土 壤土 壤土 シト質粘土	試験系 (土壌-水) に添加	フェニル標識体 添加濃度 0.01~0.2 μg/mL	<ul style="list-style-type: none"> 予備試験結果より、土壌-水比は1:5、平衡化時間は18時間が選択された。 有機炭素含量で補正した土壌吸着係数 $K_{Foc(adst)}$ は497~1596、脱着係数 $K_{Foc(des)}$ は685~8790であった。 	(2005)	289

代謝分解試験に使用した¹⁴C-イソチアニルの標識位置選定理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	イソチアニル	3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)-isothiazole-5-carboxamide	
	DCIT-Acid		
	3-CIT-Acid		
	4-CIT-Acid		
	Anthranilonitrile		
	Anthranilic acid		
	2-amino-5-hydroxybenzonitrile		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
	4'-OH-S-2310		
	3', 4'-OH-S-2310		
	4', 5'-OH-S-2310		
	Tri-OH-S-2310		
	Glucose		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

(1) イソチアニルのラットにおける血中濃度推移、組織分布、吸収排泄性および代謝

(資料 I-1)

試験機関：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

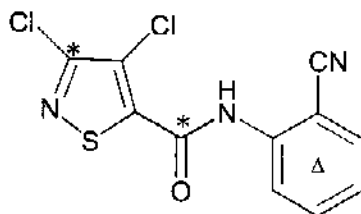
供試標識化合物：

[イソチアゾール-3-¹⁴C, カルボキサミド-¹⁴C]イソチアニル

(以下 [イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル) および

[フェニル(U)-¹⁴C]イソチアニル (以下 [フェニル-¹⁴C]イソチアニル)

構造式：



化学名： 3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

	[イソチアゾール- ¹⁴ C]	[フェニル- ¹⁴ C]
	イソチアニル	イソチアニル
標識位置	イソチアゾールの3位 およびカルボキサミド(*)	フェニル環 (Δ)
比放射能		
放射化学的純度		

供試動物： Cr1:WI*(Han)ラット (Wistar Hannover) 9-10週齢

体重範囲 246~388g (雄ラット)、167~240g (雌ラット)

薬物動態予備実験では投与量/性/標識体の組み合わせあたり1匹のラットを、排泄予備実験では投与量/性/標識体の組み合わせあたり2匹のラットを使用した。薬物動態、分布および排泄実験では、投与量/性/標識体の組み合わせあたり4匹のラットを、組織分布経時変化実験では各標識体について投与量/性/屠殺時間の組み合わせあたり3匹のラットを使用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

試験方法：

投与： 被験物質を2% (v/v) Cremophor EL 水溶液に懸濁し、投与液を調製した。低用量は4 mg/kg、高用量は200 mg/kgの割合で、強制単回経口投与した。

投与量設定根拠：

試料の採取および分析：本実験で採取した試料は、標識体投与後のラット呼気中放射能（揮発性物質および ^{14}C ）の捕集溶液、尿、糞、ケージ洗浄液、血液、組織および残屍体であった。なお、組織は、各投与群における血漿中 ^{14}C 濃度の測定結果をもとに、 T_{\max} 、 $T_{1/2\text{Cmax}}$ および $T_{1/10\text{Cmax}}$ に相当する時点、および投与後7日目に採取した。以下に採取した組織を示す。

副腎、全血、血球、血漿、骨、骨髄、脳、脂肪、眼球、心臓、小腸、腎臓、肝臓、肺、顎下腺、筋肉、卵巣、膵臓、脳下垂体、前立腺、坐骨神経、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、子宮、残屍体

代謝物の同定および定量：尿および糞から主要代謝物を単離し、以下の2つ以上の手法を用いて代謝物を同定した。スペクトル分析（一次元および二次元-NMR および LC/MS/MS）、化学修飾、HPLC、二次元 TLC および/または LC/MS による標品との比較。代謝物の定量は、尿、糞および組織抽出液を HPLC 分析に供して行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

結果：

血漿中濃度：4 mg/kg 投与では投与後 0.3～1.7 時間、200 mg/kg 投与では 0.9～10.6 時間で最高血漿中濃度 (C_{max} 、ppm イソチアニル相当として計算) に達した。

血漿薬物動態パラメーターを下表に示す。消失半減期 ($T_{1/2}$) は、4 mg/kg 投与群 (13.9～17.8 時間) より、200 mg/kg 投与群 (17.9～20.5 時間) の方がやや長かった。また、両用量でわずかな性差が認められ、雌ラットの血漿 C_{max} 、半減期および AUC 値は、雄ラットより高値であった。血漿 C_{max} および AUC 値を比較した相対的な全身暴露は、2つの用量で用量依存的であった (非線形的)。

血漿薬物動態パラメーター

標識体	性別	投与量 (mg/kg)	T_{max} (時間)	C_{max} (μ g 相当/g)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g 相当・時間/g)	$T_{1/2}$ (時間)
[イソチアゾール- 14 C]イソチアニル	雄	4				
	雌	4				
	雄	200				
	雌	200				
[フェニル- 14 C]イソチアニル	雄	4				
	雌	4				
	雄	200				
	雌	200				

T_{max} ：最高血漿中放射能濃度到達時間、 C_{max} ： T_{max} 時の血漿中放射能濃度

AUC：血漿中濃度-時間曲線下の面積、 $T_{1/2}$ ：半減期

組織中放射能濃度：

いずれの投与群においても、消化管(胃、小腸)において高い放射能濃度が認められた。この大部分は未吸収あるいは排泄物に由来し、消化管の放射能ではないと考えられるため、以降は消化管以外の組織について議論する。

[イソチアゾール- 14 C]イソチアニル：全投与群において、大部分の組織は初回測定時点(低用量：0.25 時間、高用量：0.5 時間)において最も高い放射能濃度(イソチアニル換算 μ g eq./g)を示し、それ以降、経時的に減少した。一部の組織では、2時点目もしくは3時点目で最高濃度を示したが、いずれも最終測定時点(168 時間)において最も低い値を示した。168 時間日における組織中の総残留量は投与量の 0.3%未満であり、残屍体中の総残留量は投与量の 0.4%未満であった。また、組織残留量に性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住友化学株式会社にある。

[フェニル-¹⁴C]イソチアニル：全投与群において、大部分の組織は初回測定時点（低用量：0.25時間、高用量：0.5時間）において最も高い放射能濃度（イソチアニル換算 μg eq./g）を示し、それ以降、経時的に減少した。一部の組織では、2時点目で最高濃度を示したが、いずれも最終測定時点（168時間）において最も低い値を示した。雌ラット（高用量）の血球および脾臓においてのみ最終時点が3時点目より高い値を示したが、初回測定時点と比べて低値であった。168時間目における組織中の総残留量は投与量の0.2%未満であり、残屍体中の総残留量は投与量の0.2%未満であった。また、組織残留量に性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住友化学株式会社にある。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、低用量

	器官・組織中濃度 ([イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル換算 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$)							
	4 mg/kg							
	雄				雌			
時間, hr	0.25	12	48	168	0.25	12	48	168
副腎								
全血								
血球								
血漿								
骨								
骨髓								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸*								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巢								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃*								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND : 検出限界未満、NA : 該当せず

* 組織および内容物の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、高用量

	器官・組織中濃度 ([イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル換算 $\mu\text{g eq. /g}$)							
	200 mg/kg							
	雄				雌			
時間, hr	0.5	24	72	168	0.5	24	72	168
副腎								
全血								
血球								
血漿								
骨								
骨髄								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸*								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃*								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND：検出限界未満、NA：該当せず

* 組織および内容物の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[フェニル-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、低用量

	器官・組織中濃度 ([フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル換算 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$)							
	4 mg/kg							
	雄				雌			
時間, hr	0.25	12	48	168	0.25	12	48	168
副腎								
全血								
血球								
血漿								
骨								
骨髄								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸*								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃*								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND : 検出限界未満、NA : 該当せず

* 組織および内容物の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[フェニル-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、高用量

	器官・組織中濃度 ([フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル換算 $\mu\text{g eq. /g}$)							
	200 mg/kg							
	雄				雌			
時間, hr	0.5	24	72	168	0.5	24	72	168
副腎								
全血								
血球								
血漿								
骨								
骨髓								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸*								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃*								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND : 検出限界未満、NA : 該当せず

* 組織および内容物の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、低用量

	器官・組織中濃度 (投与量に対する割合 (%))							
	4 mg/kg							
	雄				雌			
時間, hr	0.25	12	48	168	0.25	12	48	168
副腎								
全血								
血球								
血漿								
骨								
骨髄								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸*								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃*								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND : 検出限界未満、NA : 該当せず

* 内容物を含む

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、高用量

		器官・組織中濃度 (投与量に対する割合 (%))							
		200 mg/kg							
		雄				雌			
時間, hr		0.5	24	72	168	0.5	24	72	168
副腎									
全血									
血球									
血漿									
骨									
骨髓									
脳									
脂肪									
眼球									
心臓									
小腸*									
腎臓									
肝臓									
肺									
顎下腺									
筋肉									
卵巣									
脾臓									
脳下垂体									
前立腺									
座骨神経									
皮膚									
脊髄									
脾臓									
胃*									
精巣									
胸腺									
甲状腺									
子宮									
残屍体									

ND : 検出限界未満、NA : 該当せず

* 内容物を含む

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[フェニル-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、低用量

時間, hr	器官・組織中濃度 (投与量に対する割合 (%))							
	4 mg/kg							
	雄				雌			
	0.25	12	48	168	0.25	12	48	168
副腎								
全血								
血球								
血漿								
骨								
骨髄								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸*								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃*								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND : 検出限界未満、NA : 該当せず

* 内容物を含む

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[フェニル-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、高用量

	器官・組織中濃度 (投与量に対する割合 (%))							
	200 mg/kg							
	雄				雌			
時間, hr	0.5	24	72	168	0.5	24	72	168
副腎								
全血								
血球								
血漿								
骨								
骨髄								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸*								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃*								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND : 検出限界未満、NA : 該当せず

* 内容物を含む

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

器官・組織中濃度/血漿中濃度比*：

組織中放射能濃度の項で記した理由により、胃および小腸については正確な評価が困難と思われることから以下の議論に含めない。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルの 4 mg/kg 投与群において、雌雄いずれにおいても腎臓、肝臓および肺の組織中放射能濃度は、初回測定時点（投与後 0.25 時間）において血漿中よりも高い値を示し、濃度比が 1 を上回った。その他の組織においては、いずれも濃度比は 1 以下であった。200 mg/kg 投与群、および[フェニル-¹⁴C]イソチアニルの両投与量群においてもほぼ同様な傾向が認められた。

上記組織のうち、腎臓および肝臓については、いずれの投与群においても濃度比が経時的に増加する傾向が認められた。また、肺については濃度比に顕著な変化は認められなかった。

*申請者註：報告書のデータを使用して申請者が計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、低用量

投与量 性	器官・組織中濃度/血漿中濃度比							
	4 mg/kg							
	雄				雌			
時間, hr	0.25	12	48	168	0.25	12	48	168
血漿								
全血								
血球								
副腎								
骨								
骨髓								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND：検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

NA：血漿中濃度が0.000 ng/ml換算 µg eq./gであったため数値が計算できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、高用量

投与量 性	器官・組織中濃度/血漿中濃度比							
	200 mg/kg							
	雄				雌			
時間, hr	0.5	24	72	168	0.5	24	72	168
血漿								
全血								
血球								
副腎								
骨								
骨髓								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND：検出限界未満で計算できない組織については、ND と表示した。

NA：血漿中濃度が 0.000 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ 換算 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ であったため数値が計算できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[フェニル-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、低用量

投与量 性	器官・組織中濃度/血漿中濃度比							
	4 mg/kg							
	雄				雌			
時間, hr	0.25	12	48	168	0.25	12	48	168
血漿								
全血								
血球								
副腎								
骨								
骨髓								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND：検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

NA：血漿中濃度が0.000 イソチアニル換算 $\mu\text{g eq./g}$ であったため数値が計算できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[フェニル-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、高用量

投与量 性	器官・組織中濃度/血漿中濃度比							
	200 mg/kg							
	雄				雌			
時間, hr	0.5	24	72	168	0.5	24	72	168
血漿								
全血								
血球								
副腎								
骨								
骨髄								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
脾臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND：検出限界未満で計算できない組織については、NDと表示した。

NA：血漿中濃度が0.000イソチアニル換算 $\mu\text{g eq./g}$ であったため数値が計算できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

消失半減期*：

いずれの標識体についても、4時点（低用量：0.25～168時間、高用量：0.5～168時間）の器官・組織中¹⁴C濃度を用いて消失半減期を算出した。測定時点内で濃度の増減が認められた器官・組織については、濃度が減少傾向を示した時点を用いて半減期を算出した。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルおよび[フェニル-¹⁴C]イソチアニルの各用量で、雌雄ともに血球（4 mg/kg：90.0～182.4時間、200 mg/kg：77.0～277.2時間）を除くほとんどの組織の放射能は、消失半減期10～100時間で減少した。消失半減期はほとんどの組織で顕著な性差は認められず、また、標識体間でも差はほとんど認められなかった。

*申請者註：報告書のデータを使用して申請者が計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

消失半減期 (時間)

標識体	[イソチアゾール- ^{14}C]イソチアニル				[フェニル- ^{14}C]イソチアニル			
	4 mg/kg		200 mg/kg		4 mg/kg		200 mg/kg	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎								
血液								
血球								
血漿								
骨								
骨髄								
脳								
脂肪								
眼球								
心臓								
小腸								
腎臓								
肝臓								
肺								
顎下腺								
筋肉								
卵巣								
膵臓								
脳下垂体								
前立腺								
座骨神経								
皮膚								
脊髄								
脾臓								
胃								
精巣								
胸腺								
甲状腺								
子宮								
残屍体								

ND: 検出限界未満で計算できない組織については、ND と表示した。

(-): 濃度が上昇しているために半減期が計算できない組織については、(-) と表示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

組織中代謝物分析：

肝臓、腎臓および血漿の抽出物中の代謝物として、Glucuronide of 4'-OH-S-2310、3', 4'-OH-S-2310、4', 5'-OH-S-2310、4'-OH-S-2310、DCIT-acid([イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルのみ)、および Sulfate of 2-amino-5-hydroxybenzotrile ([フェニル-¹⁴C]イソチアニルのみ) が認められた。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、低用量

		器官・組織中濃度 ([イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル換算濃度 μg eq./g)								
投与量		4 mg/kg								
性		雄								
組織	投与後時間/代謝物	イソチアニル	GlucA of 4'-OH-S-2310*	DCIT acid	3', 4'-OH-S-2310 and 4', 5'-OH-S-2310	4'-OH-S-2310	抱合体	未同定	非抽出性 ¹⁴ C	合計
肝臓	0.25									
腎臓	0.25									
血漿	0.25									
	12									

		器官・組織中濃度 ([イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル換算濃度 μg eq./g)								
投与量		4 mg/kg								
性		雌								
組織	投与後時間/代謝物	イソチアニル	GlucA of 4'-OH-S-2310*	DCIT acid	3', 4'-OH-S-2310 and 4', 5'-OH-S-2310	4'-OH-S-2310	抱合体	未同定	非抽出性 ¹⁴ C	合計
肝臓	0.25									
腎臓	0.25									
血漿	0.25									
	12									

*: Glucuronide of 4'-OH-S-2310

抱合体：複数成分の抱合体代謝物を含め(各代謝物はいずれも<5%(対投与量))

N. D. : 検出限界未満で計算できない組織については N. D. とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、高用量

投与量		器官・組織中濃度 ([イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$)								
性		200 mg/kg								
		雄								
組織	投与後時間/代謝物	イソチアニル	GlucA of 4'-OH-S-2310*	DCIT acid	3',4'-OH-S-2310 and 4',5'-OH-S-2310	4'-OH-S-2310	抱合体	未同定	非抽出性 ¹⁴ C	合計
肝臓	0.5									
腎臓	0.5									
血漿	0.5									

投与量		器官・組織中濃度 ([イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$)								
性		200 mg/kg								
		雌								
組織	投与後時間/代謝物	イソチアニル	GlucA of 4'-OH-S-2310*	DCIT acid	3',4'-OH-S-2310 and 4',5'-OH-S-2310	4'-OH-S-2310	抱合体	未同定	非抽出性 ¹⁴ C	合計
肝臓	0.5									
腎臓	0.5									
血漿	0.5									
	24									

*: Glucuronide of 4'-OH-S-2310

抱合体：複数成分の抱合体代謝物を含め(各代謝物はいずれも<5%(対投与量))

N. D. : 検出限界未満で計算できない組織についてはN. D. とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[フェニル-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、低用量

投与量		器官・組織中濃度 ([フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$)								
性		雄								
組織	投与後時間 /代謝物	イソチ アニル	Sul of 2- Amino- 5-OH- benzo- nitrile*	GlucA of 4'- OH-S- 2310**	3', 4'- OH-S- 2310 and 4', 5'- OH-S- 2310	4'-OH- S-2310	抱合体	未同定	非抽出 性 ¹⁴ C	合計
肝臓	0.25									
腎臓	0.25									
血漿	0.25									
	12									

投与量		器官・組織中濃度 ([フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$)								
性		雌								
組織	投与後時間 /代謝物	イソチ アニル	Sul of 2- Amino- 5-OH- benzo- nitrile*	GlucA of 4'- OH-S- 2310**	3', 4'- OH-S- 2310 and 4', 5'- OH-S- 2310	4'-OH- S-2310	抱合体	未同定	非抽出 性 ¹⁴ C	合計
肝臓	0.25									
腎臓	0.25									
血漿	0.25									
	12									

*: Sulfate of 2-amino-5-hydroxybenzonitrile

** : Glucuronide of 4'-OH-S-2310

抱合体 : 複数成分の抱合体代謝物を含め(各代謝物はいずれも<5%(対投与量))

N. D. : 検出限界未満で計算できない組織については N. D. とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[フェニール-¹⁴C]イソチアニル、単回経口投与、高用量

		器官・組織中濃度 ([フェニール- ¹⁴ C]イソチアニル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$)								
投与量		200 mg/kg								
性		雄								
組織	投与後時間 /代謝物	イソチ アニル	Sul of 2- Amino- 5-OH- benzo- nitrile*	GlucA of 4'- OH-S- 2310**	3', 4'- OH-S- 2310 and 4', 5'- OH-S- 2310	4'-OH- S-2310	抱合体	未同定	非抽出 性 ¹⁴ C	合計
肝臓	0.5									
腎臓	0.5									
血漿	0.5									

		器官・組織中濃度 ([フェニール- ¹⁴ C]イソチアニル換算濃度 $\mu\text{g eq./g}$)								
投与量		200 mg/kg								
性		雌								
組織	投与後時間 /代謝物	イソチ アニル	Sul of 2- Amino- 5-OH- benzo- nitrile*	GlucA of 4'- OH-S- 2310**	3', 4'- OH-S- 2310 and 4', 5'- OH-S- 2310	4'-OH- S-2310	抱合体	未同定	非抽出 性 ¹⁴ C	合計
肝臓	0.5									
腎臓	0.5									
血漿	0.5									

*: Sulfate of 2-amino-5-hydroxybenzonitrile

** : Glucuronide of 4'-OH-S-2310

抱合体 : 複数成分の抱合体代謝物を含め(各代謝物はいずれも<5%(対投与量))

N. D. : 検出限界未満で計算できない組織については N. D. とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

排泄バランス：投与した[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルの総回収率は全ての投与群で93%以上、[フェニル-¹⁴C]イソチアニルの総回収率は全ての投与群で95%以上であった。放射能の排泄傾向は、両用量において雌雄で同様であった。4 mg/kg 投与群では、イソチアゾール標識体は投与量の90%以上、フェニル標識体は93%以上が48時間までに排泄された。200 mg/kg 投与群では、イソチアゾール標識体は投与量の92%以上、フェニル標識体は96%以上が48時間までに排泄された。放射能の大部分は糞中に排泄された。また、呼気中への放射能の排泄は、予備試験において認められなかった。

放射能回収率（168時間屠殺時）

標識体	試料	投与した放射能の回収率 (%)			
		4 mg/kg 投与群		200 mg/kg 投与群	
		雄	雌	雄	雌
[イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル	尿				
	ケージ洗浄液				
	糞				
	組織				
	残屍体				
	合計				
[フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル	尿				
	ケージ洗浄液				
	糞				
	組織				
	残屍体				
	合計				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

代謝物の同定および定量： 投与後 48 時間目の尿および糞中の代謝物の分析結果を下表に示す。

尿中における代謝物の分析結果

	投与量に対する割合 (%)							
	[イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル				[フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル			
	4mg/kg 投与群		200mg/kg 投与群		4mg/kg 投与群		200mg/kg 投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
同定された代謝物								
DCIT-Acid								
Glucuronide of 4'-OH-S-2310								
4',5'-OH-S-2310								
4'-OH-S-2310								
Sulfate of 2-amino-5-hydroxybenzonitrile								
抱合体代謝物 ^a								
未同定代謝物 ^b								
総量								

NA: 該当せず

^a 4~8 個の抱合体代謝物を含む (各代謝物はいずれも < 5%)

^b 4~12 個の未同定代謝物を含む (各代謝物はいずれも < 5%)

尿中代謝物： [イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル投与群では DCIT-Acid、4'-OH-S-2310 のグルクロン酸抱合体 (Glucuronide of 4'-OH-S-2310)、4'-OH-S-2310 および 4',5'-OH-S-2310 が同定された。4 mg/kg 投与群の雌雄において DCIT-Acid が主要代謝物であり、投与量の 7.03~7.95%認められた。200 mg/kg 投与群では DCIT-Acid および 4'-OH-S-2310 がそれぞれ投与量 2.80~3.12% および 2.65~3.84%認められた。[フェニル-¹⁴C]イソチアニル投与群では 2-amino-5-hydroxybenzonitrile の硫酸抱合体 (Sulfate of 2-amino-5-hydroxybenzonitrile)、4'-OH-S-2310 のグルクロン酸抱合体、4'-OH-S-2310 および 4',5'-OH-S-2310 が同定された。2-amino-5-hydroxybenzonitrile の硫酸抱合体 (4 mg/kg 投与群では 4.96~5.11%、200 mg/kg 投与群では 1.46~2.32%、対投与量) および 4'-OH-S-2310 のグルクロ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ン酸抱合体(4 mg/kg 投与群では 4.41~5.05%、200 mg/kg 投与群では 1.09~1.42%、同)が主要代謝物であった。

糞中における代謝物の分析結果

	投与量に対する割合 (%)							
	[イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル				[フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル			
	4mg/kg 投与群		200mg/kg 投与群		4mg/kg 投与群		200mg/kg 投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抽出性 ¹⁴ C								
同定された代謝物								
DCIT-Acid								
イソチアニル								
4',5'-OH-S-2310								
3',4'-OH-S-2310								
4'-OH-S-2310								
Sulfate of 2-amino-5-hydroxy benzonitrile								
未同定代謝物 ^a								
非抽出性 ¹⁴ C								
総量								

ND: 検出せず、NA: 該当せず

^a 2~4個の未同定代謝物を含む(各代謝物はいずれも<5%)

糞中代謝物:各投与群において、投与量に対する抽出性¹⁴C、非抽出性¹⁴Cの割合、および同定された代謝物・未同定代謝物の割合に、雌雄間で有意な差はなかった。未変化のイソチアニルが雌雄の糞抽出液中の主要¹⁴C成分であり、[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル 4 mg/kg 投与群では投与量の20%以上、200 mg/kg 投与群では70%以上、[フェニル-¹⁴C]イソチアニル 4 mg/kg 投与群では投与量の29%以上、200 mg/kg 投与群では76%以上を占めた。代謝物としては、4'-OH-S 2310、3',4'-OH-S-2310 および 4',5'-OH-S-2310 が、[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルの4 mg/kg 投与群で5.28~8.63%、200 mg/kg 投与群で0.43~3.43%、[フェニル-¹⁴C]イソチアニルの4 mg/kg 投与群で3.17~8.09%、200 mg/kg 投与群では0.45~1.57%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住友化学株式会社にある。

代謝経路：

イソチアニルの推定代謝経路を図1に示す。イソチアニルはラットにおいて以下の反応を経て代謝されることが考えられる。

- － フェニル環の水酸化
- － アミド結合の加水分解
- － 抱合反応（グルクロン酸抱合および硫酸抱合）

本資料に記載さ 上情報に係る権利及び内容の責任は住友化 株式会社にある。

図1 イソチアニルのラット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住友化学株式会社にある。

(2) イソチアニルのラットにおける胆汁排泄試験

(資料 I-2)

試験機関：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

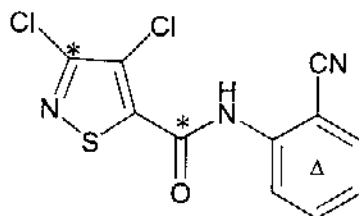
供試標識化合物：

[イソチアゾール-3-¹⁴C, カルボキサミド-¹⁴C]イソチアニル

(以下 [イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル) および

[フェニル(U)-¹⁴C]イソチアニル (以下 [フェニル-¹⁴C]イソチアニル)

構造式：



化学名： 3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

	[イソチアゾール- ¹⁴ C] イソチアニル	[フェニル- ¹⁴ C] イソチアニル
標識位置	イソチアゾールの3位 およびカルボキサミド(*)	フェニル環 (Δ)
比放射能		
放射化学的純度		

供試動物： BrlHan:WIST@Jcl ラット (Wistar Hannover) 10 週齢

体重範囲 266.3~287.3g (雄ラット)、171.1~204.5g (雌ラット)

投与直前に胆管カニュレーション手術を施した。

試験方法：

投与： 被験物質を 2% (v/v) Cremophor EL 水溶液に懸濁し、投与液を調製した。各標識体投与群についてラット雄 4 匹および雌 4 匹を使用して、4 mg/kg 体重の割合で強制単回経口投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

投与量設定根拠：

採取試料：尿、胆汁および糞を投与後2日目まで1日1回採取した。投与後2日目にラットを安楽死させた後に解剖し、消化管（胃、小腸、盲腸および大腸）を摘出した。得られた各試料の放射能をLSCにて測定し、得られた結果から、投与放射エネルギーに対する各試料中の¹⁴C割合を算出した。

代謝物の分析：尿、胆汁および糞について代謝物分析を実施した。代謝物の定量は、高速液体クロマトグラフィーにより行った。代謝物の同定は、標品とのHPLCクロマトグラフィーによる保持時間の比較、およびLC-MS分析にて得られたスペクトルデータの比較、または標品とのTLCクロマトグラフィーによるR_f値の比較により実施した。

結果：

排泄：投与後2日間における尿、胆汁および糞中への¹⁴Cの排泄量、投与後2日目（¹⁴C排泄量測定終了時点）における残屍体および消化管内容物中の¹⁴C残存量を測定した結果を表1に示した。

[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルを投与した場合、雌雄いずれのラットにおいても胆汁中へは投与後2日間で46.2~56.1%が排泄され、尿および糞中へはそれぞれ14.7~24.6%および12.8~13.1%が排泄された。消化管内容物を除く¹⁴Cの体内残存量は投与後2日目で1.7~2.6%であった。

[フェニル-¹⁴C]イソチアニルを投与した場合も、体内へと移行した¹⁴Cの多くは胆汁中へ投与後2日間で59.4~63.8%が排泄され、尿および糞中へはそれぞれ18.8~19.1%および4.6~5.2%が排泄された。消化管内容物を除く¹⁴Cの体内残存量は投与後2日目で1.9~3.0%であった。

経口投与された¹⁴Cの主要排泄経路は胆汁であり、雌雄および標識体間で¹⁴Cの排泄パターンに顕著な差は認められなかった。

吸収率：投与された¹⁴Cの体内吸収率は、尿および胆汁中に排泄された¹⁴C量、および残屍体中¹⁴C量の総和より72.5~85.9%と算出された。

代謝物の分析：尿、胆汁および糞中代謝物の投与¹⁴C量に対する割合を表2および表3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住友化学株式会社にある。

尿中代謝物： 主要代謝物は、イソチアニルのアミド結合の開裂により生成した DCIT-Acid（投与 ^{14}C 量の 5.5～12.8%）および同開裂により生成した（Anthranilonitrile）が 5 位で水酸化を受けた 2-amino-5-hydroxybenzonitrile の硫酸抱合体（5.4～7.7%）であった。また、フェニル環のモノ水酸化体 4'-OH-S-2310 が 2.2～6.2% 検出され、未同定代謝物（U-is-1～6 および U-ph-1～7）はいずれも 4.2～4.8% 以下であった。イソチアニルは検出されなかった。

胆汁中代謝物： 主要代謝物は、モノ水酸化体 4'-OH-S-2310 のグルクロン酸抱合体（投与 ^{14}C 量の 15.3～29.5%）およびそのアグリコンの 4'-OH-S-2310（5.5～10.4%）であった。また、トリ水酸化体 Tri-OH-S-2310（7.1～12.7%）、ジ水酸化体 4',5'-OH-S-2310 のグルクロン酸抱合体（4.0～7.0%）、ジ水酸化体 3',4'-OH-S-2310 のグルクロン酸抱合体（0.5～3.0%）が認められ、未同定代謝物（B-is-1～5 および B-ph-1～5）はいずれもは 3.6～5.6% 以下であった。イソチアニルは検出されなかった。

糞中代謝物： 糞中に代謝物は認められず、親化合物（イソチアニル）のみが投与 ^{14}C 量の 3.9～11.9% 認められた。

体内動態： ラットに経口投与されたイソチアニルの大部分は体内に吸収された後、速やかに代謝を受け、フェニル環の水酸化体およびその抱合体は主に胆汁中へ、またアミド結合が開裂した代謝物は尿中へ排泄された。未吸収のイソチアニルは代謝を受けることなく未変化体として糞中へ排泄された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 [イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルおよび[フェニル-¹⁴C]イソチアニルの
投与後2日間における尿、胆汁および糞中への¹⁴C排泄量
および投与後2日目における残屍体および消化管内容物中の¹⁴C残存量

試料	投与 ¹⁴ C量に対する割合 (%)			
	[イソチアゾール- ¹⁴ C] イソチアニル		[フェニル- ¹⁴ C] イソチアニル	
	雄	雌	雄	雌
尿				
胆汁				
残屍体				
小計				
糞				
消化管内容物				
小計				
合計				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2 [イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルの投与後2日間における尿、胆汁 および 糞中代謝物の投与¹⁴C量に対する割合

	代謝物	投与 ¹⁴ C量に対する割合(%)	
		雄	雌
尿	U-is-1		
	U-is-2		
	U-is-3		
	DCIT-Acid		
	U-is-4		
	4'-OH-S-2310		
	U-is 5		
	U-is-6		
	合計		
胆汁	B-is-1		
	B-is-2		
	B-is-3		
	Tri-OH-S-2310		
	Glucuronide of 4',5'-OH-S-2310		
	B-is-4		
	Glucuronide of 3',4'-OH-S-2310		
	Glucuronide of 4'-OH-S-2310		
	B-is-5		
	4'-OH-S-2310		
	合計		
糞	イソチアニル		
	非抽出性 ¹⁴ C		
	合計		

ND: 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表3 [フェニル-¹⁴C]イソチアニルの投与後2日間における尿、胆汁
および糞中代謝物の投与¹⁴C量に対する割合

	代謝物	投与 ¹⁴ C量に対する割合(%)	
		雄	雌
尿	Sulfate of 2-amino-5-hydroxybenzotrile		
	U-ph-1		
	U-ph-2		
	U-ph-3		
	U-ph-4		
	U-ph-5		
	U-ph-6		
	4'-OH-S-2310		
	U-ph-7		
	合計		
胆汁	B-ph-1		
	B-ph-2		
	B-ph-3		
	Tri-OH-S-2310		
	Glucuronide of 4',5'-OH-S-2310		
	B-ph-4		
	Glucuronide of 3',4'-OH-S-2310		
	Glucuronide of 4'-OH-S-2310		
	B-ph-5		
4'-OH-S-2310			
	合計		
糞	イソチアニル		
	非抽出性 ¹⁴ C		
	合計		

ND: 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

2. 植物体内運命に関する試験

(1) イソチアニルのイネにおける代謝試験

(資料 II-1)

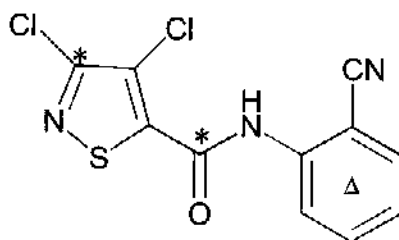
試験機関：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

[フェニル(U)-¹⁴C]イソチアニル (以下[フェニル-¹⁴C]イソチアニル) および
[イソチアゾール-3-¹⁴C, カルボキサミド-¹⁴C]イソチアニル (以下[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル)

構造式：



化学名： 3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

	[フェニル- ¹⁴ C] イソチアニル	[イソチアゾール- ¹⁴ C] イソチアニル
標識位置	フェニル環 (Δ)	イソチアゾールの 3 位および カルボキサミド (*)
比放射能		
放射化学的純度		

供試植物： イネ (品種：日本晴)

栽培条件： 水田をシミュレートした自動温度制御の温室でイネを栽培した。温室の温度は昼 28℃/夜 21℃ (昼 14 時間/夜 10 時間周期) に制御した。人工照明システムは使用しなかった。プラスチック製カップに種子を播き、イネの苗が 4~5 葉期に達した時 (播種後約 30 日目)、¹⁴C]イソチアニル粒剤を処理 (育苗箱処理) し、カップを取り外して苗を土壌ごとローム上壤 (砂 35% シルト

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

42% 粘土 23%、有機物含量 2.1%、pH5.3) を入れた鉢 (直径 8.375 インチ) に移植した。

方 法 :

被験物質の調製 : 各標識体は空製剤を用いて 3% 粒剤として製剤化した後、1 鉢あたりの処理 1 回分ずつを水溶性カプセルに充填した (カプセル 1 個につき、粒剤約 34.6 mg、イソチアニル 1.038 mg を含有する)。

処理方法 : 登録申請に係る使用方法に準じて処理を行った。以下に示す通り、生育期間中、1 回につき 300 g a. i. /ha で計 3 回処理した。育苗箱処理では、各鉢に [¹⁴C]イソチアニル粒剤を含むカプセルをプラスチック製カップの土壌表面に処理した。田面水処理では、各鉢の表面水にカプセルを処理した。

処理	処理方法	処理時期	処理量 (g a. i. /ha)
1 回目	育苗箱処理	移植日 (4~5 葉期)	300
2 回目	田面水処理	収穫の 76 日前	300
3 回目	田面水処理	収穫の 30 日前	300

試料採取時期 : 未成熟イネ植物は、2 回目の処理後 7 日目に採取した。成熟植物は成熟収穫時 (3 回目の処理後 30 日目) に採取した。成熟収穫時には、試料を玄米、もみ殻、稲わら、根および土壌に分画した。

分析方法 : 未成熟イネ植物、玄米、もみ殻および稲わらはドライアイスとともに粉碎し、燃焼分析または抽出用の均一な試料を得た。また、根および土壌については燃焼分析のみを行い、総放射能残留量 (TRR) 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住友化学株式会社にある。

玄米および稲わらの代表的な抽出及び分析方法のスキームを以下に示す。

玄米および稲わらの抽出液から非標識標品と保持時間が一致する HPLC ピークを分離し、HPLC および二次元 TLC コクロマトグラフィーにより、イソチアニル、DCIT-Acid (イソチアゾール標識体) および Anthranilonitrile (フェニル標識体) の同定を行った。他の幾つかのマイナーな代謝物については、HPLC 上での保持時間により、極性 (3~6 分) 領域、6~10 分領域、20~25 分領域 (フェニル標識体) および 20~29 分領域 (イソチアゾール標識体) に分離した。分離された極性、6~10 分および 20~29 分の各領域は酵素加水分解 (β -グルコシダーゼ、37°C、16 時間) および酸加水分解 (1N HCl、40°C、16 時間) 処理後、HPLC 分析に供した。極性領域についてはイオン排除カラムを用いた HPLC 分析により [¹⁴C] グルコース標品との溶出時間の比較を行った。さらに極性領域を dimedone 付加物に誘導化し、HPLC 分析および LC-MS により誘導体の同定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

玄米および稲わらの未抽出残渣については、以下に示すような段階的な加水分解処理を行った（玄米については1～3のみ実施）。

1. 1N HCl、40℃、16時間
2. 6N HCl、80℃、4時間
3. 1N NaOH、40℃、16時間
4. 6N NaOH、50℃、4時間

1～3の加水分解物については、さらにイオン排除カラムを用いたHPLCにより、 ^{14}C グルコース標品との溶出時間の比較を行った。

結 果：

^{14}C 分布：試料中の放射能分布を表1および表2に示す。玄米中に検出された総放射能残留量は非常に少量であった（フェニル標識体 0.057 ppm、イソチアゾール標識体 0.160 ppm）。稲わら中の総放射能残留量は 1.299 ppm（フェニル標識体）および 4.127 ppm（イソチアゾール標識体）であった。

代謝：玄米および稲わら中のイソチアニルおよび代謝物の分布を表3および表4に示す。イソチアニルの残留量は玄米で 1.8～5.3%TRR (0.003 ppm)、稲わらで 9.4～11.0%TRR (0.123～0.454 ppm) であった。玄米および稲わらの抽出液中には主要代謝物として Anthranilonitrile および DCIT-Acid が同定された。Anthranilonitrile は玄米に 16.2%TRR (0.009 ppm)、稲わらに 13.7%TRR (0.178 ppm) 検出された。DCIT-Acid は玄米に 6.1%TRR (0.010 ppm)、稲わらに 18.2%TRR (0.752 ppm) 検出された。

玄米および稲わらの抽出液中に検出される極性領域はフェニル標識体の玄米を除く全ての試料において 10%TRR 以上を占めた。極性領域を酵素および酸加水分解した後に HPLC 分析したが、保持時間のシフトは認められず、既知代謝物も遊離しなかった。またイオン排除カラムを用いた HPLC 分析において ^{14}C グルコース標品とほぼ同じ溶出時間であることが示された。さらに極性領域から誘導化された dimedone 付加物はグルコース標品から誘導化された dimedone 付加物と HPLC 上の保持時間および LC-MS データが一致したことから、この領域はグルコースに取り込まれた ^{14}C として特徴付けされた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

イソチアゾール標識体の玄米および稲わら中の6～10分領域については、酵素および酸加水分解した後に HPLC 分析したが、保持時間のシフトは認められず、既知代謝物も遊離しなかった。また HPLC クロマトグラムを調べると、この領域は複数の成分から成っていることが確認された（最大成分は3.0%TRR）。

イソチアゾール標識体の玄米および稲わら中の20～29分領域についても、酵素および酸加水分解した後に HPLC 分析したが、保持時間のシフトは認められなかった。また分析条件を変更して HPLC 分析すると、この領域には複数の成分が認められた（最大成分は2.6%TRR）。

未抽出画分の¹⁴Cは、玄米で44.5～56.8%TRR、稲わらで21.4～48.8%TRR認められた。玄米および稲わらの未抽出画分を段階的に加水分解処理すると、大部分の放射能が加水分解により遊離した。加水分解後の試料をイオン排除カラムを用いて HPLC 分析すると、カラムから溶出される放射能の大部分は[¹⁴C]グルコース標品の保持時間とほぼ一致したことから、未抽出画分の¹⁴Cは植物構成成分に取り込まれた¹⁴Cであることが示唆された。

イソチアニルのイネにおける予想代謝経路図を図1に示す。イソチアニルはアミド結合の開裂により、対応するカルボン酸（DCIT-Acid）とアミン（Anthranilonitrile）を生成するが、これら代謝物は広範囲にわたる代謝を受けて低分子化合物または¹⁴CO₂となってグルコース分子に取り込まれ、さらにセルロースや澱粉などの植物構成成分に取り込まれると推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 試料中の放射能分布

試料	総放射能残留量 (TRR) ^a (ppm イソチアニル相当量)	
	[フェニル- ¹⁴ C] イソチアニル	[イソチアゾール- ¹⁴ C] イソチアニル
未成熟イネ植物		
玄米		
もみ殻		
稲わら		
根 ^b		
土壌 ^b		

^a 燃焼分析により求めた TRR (カッコ内) は、抽出法により求めた TRR とよく一致した。

^b 根および土壌中の TRR は燃焼分析により求めた。土壌および根試料については抽出および分析は実施しなかった。

表2 イネ試料中の残留放射能分布

処理	試料	抽出画分		未抽出画分		TRR ^a
		ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
[フェニル- ¹⁴ C] イソチアニル	未成熟イネ植物					
	玄米					
	もみ殻					
	稲わら					
[イソチアゾール- ¹⁴ C] イソチ アニル	未成熟イネ植物					
	玄米					
	もみ殻					
	稲わら					

^a 抽出画分および未抽出画分の ppm 値の合計

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表3 [フェニル-¹⁴C]イソチアニル処理をしたイネの玄米および
稲わら中の放射能分布

	玄米		稲わら	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出画分				
イソチアニル				
Anthranilonitrile				
27～35 分領域				
20～25 分領域				
12～20 分領域				
6～10 分領域				
グルコース（極性領域） ^a				
アセトニトリル：0.1 N HCl (90：10) 抽出液 ^b				
未抽出画分				
1N HCl (40℃)				
6N HCl (80℃)				
1N NaOH (40℃)				
6N NaOH (50℃)				
残渣				
総計				

ND 検出されず、NA 実施せず

^a 極性画分は、グルコースに取り込まれた¹⁴Cとして特徴付けされた。

^b アセトニトリル：0.1 N HCl 抽出液は抽出画分に含めたが、¹⁴C 残留量が少量であったため、HPLCによる分析を行わなかった。

表4 [イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルを処理したイネの玄米および
稲わら中の放射能分布

	玄米		稲わら	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出画分				
イソチアニル				
DCIT-Acid				
31～36 分領域				
20～29 分領域				
10～20 分領域				
6～10 分領域				
グルコース (極性領域) ^a				
アセトニトリル:0.1 N HCl (90:10) 抽出液 ^b				
未抽出画分				
1N HCl (40℃)				
6N HCl (80℃)				
1N NaOH (40℃)				
6N NaOH (50℃)				
残渣				
総計				

NA 実施せず

- ^a 極性画分は、グルコースに取り込まれた ¹⁴C として特徴付けされた。
- ^b アセトニトリル:0.1 N HCl 抽出液は抽出画分に含めたが、¹⁴C 残留量が少量であったため、HPLC による分析を行わなかった。
- ^c 合計 8 成分から成る (最大成分: 2.6%TRR)
- ^d 合計 5 成分から成る (最大成分: 1.9%TRR)
- ^e 合計 12 成分から成る (最大成分: 2.6%TRR)
- ^f 合計 9 成分から成る (最大成分: 3.0%TRR)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 イソチアニルのイネにおける予想代謝経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

3. 土壤中運命に関する試験

(1) イソチアニルの好氣的湛水土壌中運命試験

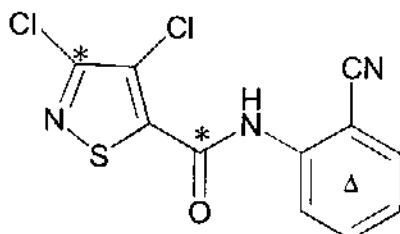
(資料 III-1)

試験施設：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

標識化合物： [フェニル(U)-¹⁴C]イソチアニル (以下[フェニル-¹⁴C]イソチアニル)
 [イソチアゾール-3-¹⁴C、カルボキサミド-¹⁴C]イソチアニル
 (以下[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル)

構造式：



化学名： 3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

	[フェニル- ¹⁴ C] イソチアニル	[イソチアゾール- ¹⁴ C] イソチアニル
標識位置	フェニル環 (Δ)	イソチアゾールの3位および カルボキサミド (*)
比放射能		
放射化学的純度		

供試水： HPLC グレードの水

供試土壌： 壤土 (栃木県農業試験場 水田土壌)

項目	分析値	項目	分析値
砂 (%) *	61	pH (H ₂ O)	6.6
シルト (%) *	24	陽イオン交換容量 (meq/100 g 乾土)	24.4
粘土 (%) *	15		
有機炭素含量 (%)	8.5	最大容水量 (g/100 g 乾土)	118.99
土性*	壤土	粘土鉱物	スメクタイト

* : ISSS 分類

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

方 法 :

処理液の調製 : [イソチアゾール- ^{14}C]および[フェニル- ^{14}C]イソチアニルをアセトニトリルに溶解して、それぞれ0.24 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ および0.23 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ の処理液を調製した。

試験系の調製 : 4 オンス (約 120 mL、高さ 10 cm × 直径 4.5 cm) 容のガラス製容器に供試土壌を厚さ 5.5 cm (乾土あたり 42.9 g) となるように入れた後、土壌の上の水深が 1.5 cm となるように 87 mL の水を注ぎ入れ、約 2 週間ブレインキュベーションを行った。

処理方法 : 各試験系に各標識被験物質処理液 55 μL を処理し、穏やかに混合した。この処理量は土壌の乾燥重量を基準として 0.3 ppm (慣行施用量である 300 g a. i. /ha で施用し、深さ 10 cm の土壌層に均一に分布すると仮定した場合の濃度) に相当する。

試験条件 : 水層上に連続的に通気させた好氣的条件下、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ の暗条件で 181 日間インキュベーションした。

採取時期 : 処理後 0、0.25、1、5、20、40、63、97、120 および 181 日目

分析方法 : 水/土壌系の抽出および分析方法のスキームを次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

生成した $^{14}\text{CO}_2$ は1 M NaOHトラップで、揮散性有機物質はエチレングリコールトラップで捕集し、LSC分析に供した。

イソチアニルおよびその代謝分解物は、HPLC および TLC コクロマトグラフィーにより同定した。一部の主要代謝分解物についてはさらに LC/MS 分析による同定も行った。

181 日目の試料については、土壌残渣をフミン、フミン酸およびフルボ酸に分画することにより、ソックスレー抽出後の土壌試料中に残存する放射能の化学的特徴付けを行った。

代謝分解半減期は、一次線形回帰分析を用いて推算した。

結果

イソチアニルおよびその主要代謝分解物の消失半減期を表 1 に、代謝分解物の分布を表 2 および 3 に、また予想代謝分解経路を図 1 に示す。

好氣的湛水条件下におけるイソチアニルの消失半減期は水層で 0.3~3.3 日、湛水土壌で 61.9~73.7 日であった。イソチアニルの主要代謝分解物は、DCIT-Acid、3-CIT-Acid および $^{14}\text{CO}_2$ であった。DCIT-Acid は湛水土壌中で 20 日後に最大で処理量の 33.4% に達したが、以後減少し 181 日後には 4.8% になった。3-CIT-Acid は 97 日後に最大 13.5% 生成したが、181 日後には 4.5% にまで減少した。 $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に徐々に増加し、181 日後には 39.8% (イソチアゾール標識体) および 47.8% (フェニル標識体) に達した。他に微量代謝分解物として 4-CIT-Acid (最大 4.0%、97 日後) および Anthranilonitrile (最大 5.1%、20 日後) が検出された。

抽出後の土壌残渣は経時的に増加し、181 日後には 25.9% (イソチアゾール標識体) および 36.3% (フェニル標識体) に達した。181 日後の土壌抽出残渣のアルカリ分画の結果、両標識体ともフミン画分に最も多く放射能が存在する事が明らかとなった。

以上の結果から、イソチアニルの代謝分解はアミド結合の開裂によりカルボン酸 (DCIT-Acid) およびアミン (Anthranilonitrile) を生成した後、DCIT-Acid は更に脱塩素化され、3-CIT-Acid および 4-CIT-Acid を生成すると推定された。これらの代謝分解物は更に代謝分解を受け、二酸化炭素へ無機化および土壌残渣へ強固に結合すると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 イソチアニルおよびその主要代謝分解物の消失半減期

	水層	土壌層	湛水土壌
[イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル	0.3 日	69.3 日	61.9 日
[フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル	3.3 日	92.4 日	73.7 日
DCIT-Acid	-	-	65.4 日
3-CIT-Acid	-	-	55.9 日

表2 [イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルの好氣的湛水土壤における放射能の分布および代謝

	処理量に対する割合 (%)									
	処理後の経過日数 (日)									
	0	0.25	1	5	20	40	63	97	120	181
揮散										
CO ₂										
揮散性有機物質										
水層										
イソチアニル										
DCIT-Acid										
3-CIT-Acid										
4-CIT-Acid										
極性物質										
その他										
土壤層										
抽出層										
イソチアニル										
DCIT-Acid										
3-CIT-Acid										
4-CIT-Acid										
極性物質										
その他										
土壤抽出残渣										
物質収支										

土壤層の分解物の割合は中性抽出液と酸性抽出液中の分解物の合計で表した。ただし、処理5日目までは酸性抽出は行っていない。

na: 実施せず nd: 検出せず

*土壤抽出残渣のアルカリ分画結果: フルボ酸画分5.4%、フミン酸画分8.0%、フミン画分10.6%、その他2.0%

表3 [フェニル-¹⁴C]イソチアニルの好氣的湛水土壌における放射能の分布および代謝

	処理量に対する割合 (%)									
	0	0.25	1	5	20	40	63	97	120	181
揮散 CO ₂ 揮散性有機物質 水層 イソチアニル Anthranilonitrile 極性物質 その他 土壌層 抽出層 イソチアニル Anthranilonitrile 極性物質 その他 土壌抽出残渣 物質収支										

土壌層の分解物の割合は中性抽出液と酸性抽出液中の分解物の合計で表した。ただし、処理5日目までは酸性抽出は行っていない。

na : 実施せず nd : 検出せず

*土壌抽出残渣のアルカリ分画結果：フルボ酸画分 4.9%、フミン酸画分 10.9%、フミン画分 19.2%、その他 1.5%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 予想代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

4. 水中運命に関する試験

(1) イソチアニルの加水分解運命試験

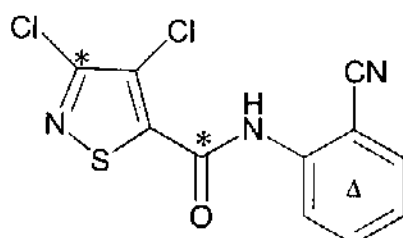
(資料 IV-1)

試験機関：

報告書作成年：2005年[GLP対応]

供試化合物： [フェニル(U)-¹⁴C]イソチアニル (以下[フェニル-¹⁴C]イソチアニル)
[イソチアゾール-3-¹⁴C、カルボキサミド-¹⁴C]イソチアニル
(以下[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル)

構造式：



化学名： 3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

	[フェニル- ¹⁴ C] イソチアニル	[イソチアゾール- ¹⁴ C] イソチアニル
標識位置	フェニル環 (Δ)	イソチアゾールの3位および カルボキサミド (*)
比放射能		
放射化学的純度		

供試水：以下の3種類の緩衝液を使用した。

pH 4 (0.05 M 酢酸緩衝液)

0.05 M 酢酸溶液 410 mL と 0.05 M 酢酸ナトリウム溶液 90 mL を混合し、必要に応じて酢酸または NaOH を用いて、pH を 4.0 ± 0.1 に調整した。

pH 7 (0.05 M リン酸緩衝液)

0.1 M リン酸二水素ナトリウム 195 mL と 0.1 M リン酸水素二ナトリウム 305 mL を混合して HPLC グレードの蒸留水で 1000 mL とし、必要に応じて 1.0 N HCl または NaOH を用いて、pH を 7.0 ± 0.1 に調整した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

pH 9 (0.05 M ホウ酸緩衝液)

HPLC グレードの蒸留水を用いて調製した 0.5 M ホウ酸溶液 100 mL を脱イオン蒸留水で希釈して 1000 mL とした。必要に応じて 1.0 N HCl または NaOH を用いて、pH を 9.0 ± 0.1 に調整した。

調製した各緩衝液は、約 5 分間窒素ガスを通気して脱気した後、0.2 μm のフィルターに通してろ過滅菌した。

試験方法：

被験物質のアセトニトリル溶液を各緩衝液に添加し、超音波処理を行って被験物質の最終濃度が 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるよう試験水を調製した。試験水中におけるアセトニトリルの割合は 0.2~0.4% とした。各試験水の入った試験容器を、 $50 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で 5 日間、 $40 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で 14 日間、および $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で 30 日間、暗条件下でインキュベートした。ただし、 50°C 、5 日間の試験において、イソチアニルは pH 4 の緩衝液中で加水分解に対し安定な結果が得られたため、 40°C および 25°C での試験は実施しなかった。

以下の時点において、各試料を 2 連採取し、分析した。

$50 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ： 処理直後 (0 日目)、0.1、1 および 5 日目

$40 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ： 処理直後 (0 日目)、1、2、3、7、10 および 14 日目

$25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ： 処理直後 (0 日目)、1、3、7、14、21 および 30 日目

各試験水は超音波処理および攪拌した後、LSC および HPLC 分析に供した。pH 9 の [イソチアゾール- ^{14}C] イソチアニルを処理した試験水には、HPLC 分析前に 50 μL のトリフルオロ酢酸を添加して pH を調整した。

イソチアニルおよび分解物の同定は、HPLC および 2 次元 TLC を用いた分析用標品とのクロマトグラフィーにより実施した。

イソチアニルの半減期は、一次直線回帰分析によって求めた分解速度定数を基に、擬一次速度式を用いて算出した。

試験結果：

^{14}C 分布：各試験水中の、イソチアニルおよびその分解物の分布の経時変化を表 1 および 2 に示す。試験期間中の物質収率は 94.3~108.0% であった。イソチアニルは、pH 4 では、 50°C で加水分解的に安定であった。pH 7 および pH 9 では、イソチアニルは 40°C で速やかに分解し、14 日後にはそれぞれ処理量の 34.4~36.4%、25.7~26.8% にまで減少した。一方、pH 7 および pH 9 における 25°C での分解は緩やかで、30 日後においてそれぞれ処理量の 71.1~78.1%、69.6~72.1% が未変化のイソチアニルとして残存した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

加水分解物：アミド結合の開裂によって、[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニルからは (DCIT-Acid) が、[フェニル-¹⁴C]イソチアニルからは Anthranilonitrile が主要分解物として認められた。いずれの分解物も経時的に増加し続け、DCIT-Acid は、pH 7 および pH 9 において 40℃で 14 日後にはそれぞれ処理量の 65.3% および 76.7% に、25℃で 30 日後に 29.1% および 36.4% に達し、Anthranilonitrile は、pH 7 および pH 9 において 40℃で 14 日後にはそれぞれ 62.0% および 70.0%、25℃で 30 日後に 29.0% および 35.9% に達した。pH 4 においては、50℃で 5 日後においてもこれら分解物の生成は微量であった。いずれの pH においても、その他に 10% を超える分解物は認められなかった。

イソチアニルの水溶液中での予想分解経路を図 1 に示す。

推定半減期：

温度	pH	半減期 (日)	
		[イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル	[フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル
50℃	4	> 1年*	> 1年*
	7	2.5	2.1
	9	1.8	1.7
40℃	7	9.4	9.4
	9	7.3	7.3
25℃	7	60.8	71.4
	9	55.0	53.7

* 25℃における推定値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 「イソチアゾール-¹⁴C」イソチアニルの加水分解物の経時変化

温度 (°C)	pH	採取日 (日)	処理量に対する割合 (%)		
			イソチ アニル	DCIT-Acid	その他 物質収支
50	4	0			
		0.1			
		1 5			
	7	0			
		0.1			
		1 5			
	9	0			
		0.1			
		1 5			
40	7	0			
		1			
		2			
		3			
		7			
		10			
		14			
	9	0			
		1			
		2			
		3			
		7			
		10			
		14			
25	7	0			
		1			
		3			
		7			
		14			
		21			
		30			
	9	0			
		1			
		3			
		7			
		14			
		21			
		30			

数値は50°Cにおける0日目を除き、すべて2連の平均値。 nd=検出せず
計算は四捨五入していない数値を用いて行い、表中には四捨五入した数値を記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2 [フェニル-¹⁴C]イソチアニルの加水分解物の経時変化

温度 (°C)	処理量に対する割合 (%)				
	pH	採取日 (日)	イソチ アニル	anthranilo nitrile	その他 物質収支
50	4	0			
		0.1			
		1 5			
	7	0			
		0.1			
		1 5			
	9	0			
		0.1			
		1 5			
40	7	0			
		1			
		2			
		3			
		7			
		10			
		14			
	9	0			
		1			
		2			
		3			
		7			
		10			
		14			
25	7	0			
		1			
		3			
		7			
		14			
		21			
		30			
		9	0		
	1				
	3				
	7				
	14				
	21				
	30				

数値は50°Cにおける0日目を除き、すべて2連の平均値。 nd=検出せず
 計算は四捨五入していない数値を用いて行い、表中には四捨五入した数値を記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 予想分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) イソチアニルの水中光分解試験

(資料 IV-2)

試験機関：

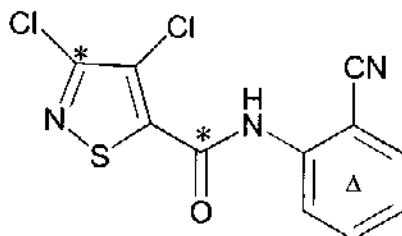
報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

[イソチアゾール-3-¹⁴C, カルボキサミド-¹⁴C]イソチアニル(以下[イソチアゾール-¹⁴C]イソチアニル) および

[フェニル(U)-¹⁴C]イソチアニル (以下[フェニル-¹⁴C]イソチアニル)

構造式：



化学名：3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

	[イソチアゾール- ¹⁴ C]	[フェニル- ¹⁴ C]
	イソチアニル	イソチアニル
標識位置	イソチアゾールの3位 およびカルボキサミド(*)	フェニル環(Δ)
比放射能		
放射化学的純度		

供試水：自然水(2005年1月17日にOhio州Madisonの池から採取、pH 7.3)および蒸留水(2005年2月17日にRicerca Biosciencesの実験室で採取、pH 6.5)をそれぞれ0.2 μmのフィルターでろ過滅菌して使用。

光源：キセノンランプ(290 nm未満の波長の光を除去するため、UV Special Suplex®ガラスフィルターを使用)

光強度：自然水試験：31.84 W/m² (300~400 nm)

蒸留水試験：27.95 W/m² (300~400 nm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

試験方法：

試験水の調製： 溶解助剤として0.2%のアセトニトリルを含む、イソチアニルの濃度が0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験水を調製した。この試験濃度はイソチアニルの水溶解度0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (25°C)の半分未満である。

試験の実施： 試験容器として光照射区には石英ガラス容器 (150 mL 容)、暗対照区にはガラスバイアル (4 mL 容) を使用した。光照射区にはエチレングリコールトラップ、1N NaOH トラップと接続して揮発性物質を捕集したが、暗対照区には揮発性物質捕集用トラップは使用しなかった。試験温度は $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、試験期間は9日間であった。

分析方法： 蒸留水および自然水ともに、0、1、2、3、4、7 および 9 日目に2連の試料を採取した。光照射区から採取した試料は一部を LSC 分析に供した後、残りの試料を酸性化してから脱気処理を行い、揮発した放射能を 1N NaOH に捕集し LSC 分析に供した。脱気処理後の試料は LSC 分析に供した後、直接 HPLC に注入した。暗対照区の試料は脱気処理を行わずに直接 HPLC に注入した。同時注入した分析用標品混合液との HPLC における保持時間を比較することにより、分解物の化学的特徴付けおよび同定を行った。一部の光照射区および暗対照区試料については、LC/MS 分析および標品との TLC コロマトグラフィーによる分解物同定も行った。

処理量に対して 10%を超えるピークを含む試料については、最大値を示すピークの試料から該当するピークを単離した後、HPLC または TLC 分析により、単離した画分中に含まれる成分について定量し、いずれの成分も処理量に対して 10%を超えないことを確認した。また、28 分ピークは LC/MS/MS 分析に供し、ピーク中の一成分の化学構造を推定した。

エチレングリコールトラップおよび NaOH トラップ溶液の一部を LSC 分析に供し、含まれる放射能を定量した。さらに、NaOH トラップ中の放射能は塩化バリウムで ^{14}C を沈殿させることにより、全ての放射能が ^{14}C であることを確認した。

半減期の算定方法： イソチアニルの分解速度定数および半減期を求めるために、Microsoft Excel 97 SR2 を用いて、データの一次直線回帰分析を行った。

結果：

- 1) 物質収支 (表 1 ~ 2)： 物質収支は平均 92.2 ~ 100.5% であった。 ^{14}C の発生量は 9 日目までに、[イソチアゾール- ^{14}C] イソチアニルを処理した自然水および蒸留水の光照射区試料では平均 36.5 および 51.3% に達した。[フェニル- ^{14}C] イソチアニルを処理した自然水および蒸留水の光照射区試料では平均 6.7 および 11.5% に達した。揮発性有機物用捕集トラップ中に検出された ^{14}C は極微量であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

2) 分解物 (表1~3): イソチアニルは自然水および蒸留水中において、非常に速やかにかつ広範に光分解され、9日間の連続照射後には90%以上の分解が認められた。イソチアニルの光分解により、自然水および蒸留水の両方において、多数の分解物が生成した。主要分解物はアミド結合の開裂により生成した Anthranilonitrile であり、最高で処理放射能の14.5%に達した。微量分解物として Anthranilic acid も検出された。他に多数の微量分解物も生成したが、これらはすべて処理放射能の10%未満であり、徐々に $^{14}\text{CO}_2$ に無機化された。イソチアニルの予想水中光分解経路を図1に示す。図1において〔 〕内で示した化合物のうち DCIT-Acid は、光照射区において検出されなかったが、アミド結合が開裂して生成する酸側の分解物であり、この化合物を經由して光分解反応が進行すると推察された。また、LC/MS/MS 分析により、ジヒドロピリダジン環を持つ化合物の生成が暫定的に推定された。暗対照区においては緩慢な速度でイソチアニルが減少し、主要分解物として DCIT-Acid および Anthranilonitrile が検出された。

3) 推定半減期: 下表に示すように、イソチアニルの光分解速度は標識位置および供試水間で差が無く、分解半減期は太陽光換算で7.4~9.4日であった。

供試水	標識体	光照射区		暗対照区
		人工光照射	太陽光換算*	
自然水	[イソチアゾール- ^{14}C]イソチアニル	1.8日	7.4日	990日
	[フェニル- ^{14}C]イソチアニル	2.3日	9.4日	187.3日
蒸留水	[イソチアゾール- ^{14}C]イソチアニル	2.2日	7.9日	66.6日
	[フェニル- ^{14}C]イソチアニル	2.2日	7.9日	56.8日

* 東京 (北緯 35°) 春の太陽光換算値

自然水試料では、キセノンランプ光の1日間の照射が東京の4.094日間に相当した。

蒸留水試料では、キセノンランプ光の1日間の照射が東京の3.594日間に相当した。

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

表1 [イソチアゾール-¹⁴C]イソチアゾールの水中光分解における放射能の分布

		処理放射能に対する割合(%)													
		自然水						蒸留水							
		経過日数 (日)													
		0	1	2	3	4	7	9	0	1	2	3	4	7	9
照射区	イソチアゾール														
	59分ピーク														
	51分ピーク														
	34分ピーク														
	31分ピーク*														
	28分ピーク*														
	17分ピーク*														
	極性成分*														
	その他														
	揮発性有機物														
	¹⁴ CO ₂														
物質収支															
暗対照区	イソチアゾール														
	DCIT-Acid														
	その他														
	物質収支														

na: 適用せず, nd: 検出限界以下 (数値は全て2連の平均値)

*: 複数の物質を含む (表3参照)

表2 [フェニル-¹⁴C]イソチアニルの水中光分解における放射能の分布

		処理放射能に対する割合(%)													
		自然水					蒸留水								
		経過日数(日)													
		0	1	2	3	4	7	9	0	1	2	3	4	7	9
照射区	イソチアニル														
	59分ピーク														
	51分ピーク														
	Anthranilonitrile														
	34分ピーク														
	31分ピーク*														
	28分ピーク*														
	17分ピーク*														
	極性成分*														
	その他														
	揮発性有機物														
	¹⁴ CO ₂														
	物質収支														
暗対照区	イソチアニル														
	Anthranilonitrile														
	その他														
	物質収支														

na: 適用せず, nd: 検出限界以下 (数値は全て2連の平均値)

*: 複数の物質を含む (表3参照)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表3 複数成分からなるピークに含まれる単一成分の最大生成量

ピーク	標識体	試料	処理放射能に対する割合(%)
極性成分	[イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル	自然水 9 日目	4.7
		蒸留水 9 日目	4.6
	[フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル	自然水 9 日目	4.6
		蒸留水 9 日目	6.5
17分ピーク	[イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル	蒸留水 4 日目	7.4
	[フェニル- ¹⁴ C]イソチアニル	自然水 9 日目	7.3
		蒸留水 3 日目	8.2
28分ピーク	[イソチアゾール- ¹⁴ C]イソチアニル	自然水 3 日目	9.1
	[フェニル(U)- ¹⁴ C]イソチアニル	自然水 4 日目	8.8
		蒸留水 2 日目	3.7
31分ピーク	[フェニル(U)- ¹⁴ C]イソチアニル	自然水 9 日目	4.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 予想水中光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(資料 IV-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住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

5. 土壌吸着性試験

(1) イソチアニルの土壌吸脱着性試験

(資料 V-1)

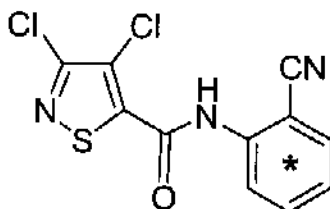
試験機関:

報告書作成年: 2005年 [GLP対応]

供試標識化合物:

[フェニル-(U)-¹⁴C]イソチアニル (以下、¹⁴Cイソチアニルと略す)

構造式:



* 標識位置

化学名: 3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

供試土壌: 宮崎県佐土原、埼玉県岡部、栃木県栃木、埼玉県白岡の各土壌
土壌は風乾し2 mmの篩に通し、使用前に十分混合した。土壌の物理化学的性質を表1に示す。

試験方法: OECDガイドライン106 (2000年1月21日採択) に準拠したバッチ平衡法を用いた。

[高次試験]

1) 処理液の調製

[¹⁴C]イソチアニルの保存原液をアセトニトリルで希釈して濃度が197、99、53、22、10 µg/mLの処理液を調製した。

2) 吸着

乾上5 gの各供試土壌をガラス試験管に入れ、0.01M CaCl₂ 25 mLを添加し、25±1°Cの暗条件下で一晩水平に振盪し平衡化させた。平衡化後、調製した[¹⁴C]イソチアニルの処理液を0.2、0.1、0.05、0.025、0.01 µg/mLとなるように添加し（試験液中のアセトニトリル含有率は<0.1%）、25±1°Cの暗条件下で18時間水平に振盪した後、遠心分離し、上清を採取してLSCおよびHPLC分析を行った。

3) 脱着

吸着実験の各サンプルから取り出した上清を同体積の0.01M CaCl₂と置換して、その試料を25±1°Cの暗条件下、18時間水平に振盪後、遠心分離し、上清を採取してLSCおよびHPLC分析を行った。さらに同様の操作を繰り返して、脱着実験を2回実施した。脱着終了後、各土壌試料の一部を燃焼させ、LSCで分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

4) 物質収支

各土壌における全ての試料の物質収支を確認した。吸着/脱着実験での各試料での物質収支は、吸着および脱着段階の水層と土壌層の放射能を合計し、試料へ添加した放射能で除して算出した。

試験結果:

1) 土壌-水比の決定

0.2 µg/mLの濃度での¹⁴Cイソチアニルの土壌-水間での分配比を、土壌-水比1:1、1:5、1:25として全土壌を用いて分析した。土壌に吸着された被験物質は、土壌-水比1:1では86%以上であり、1:5では58.5~88.0%、1:25では14.3~56.5%であったことから、1:5の土壌-水比が高次試験に適切であると判断した。

2) 平衡化時間の測定

平衡化実験を2種類の土壌（高有機炭素「埼玉-2」および低有機炭素「宮崎」）を用いて実施した。試料を2、4、6、18、24および48時間目にサンプリングし、時間に対して吸着割合をプロットしたグラフを作成した。視覚的な観察により、両土壌ともに18時間目までに平衡に達していると判断した。従って、吸着および脱着実験ともに、全ての土壌において、平衡化時間として18時間を選択した。

3) イソチアニルの安定性と物質収支

吸着平衡に達した後、アセトニトリルおよびアセトニトリル:水(80:20)を用いて土壌を抽出した結果、土壌中の放射能の抽出率は全土壌において90%以上であった。イソチアニルは土壌抽出液では放射能の90.9~100%を占めたが、水層では33.9~95.1%であった。従って、高次試験では、土壌中の放射能はイソチアニルとみなしたが、水層については上清を直接HPLC分析することによりイソチアニルの定量を行うことにした。

4) 吸着試験結果

各土壌におけるフロイントリッヒの吸着等温式のパラメーターを表2に示す。 $K_{F(ads)}$ 値は3.13~49.91 mL/g、 $1/n(ads)$ は0.7682~0.9341、有機物含量および有機炭素含量から補正して算出した $K_{Foc(ads)}$ 値は290~927 mL/g、 $K_{Foc(ads)}$ 値は497~1596 mL/gであった。

5) 脱着試験結果

各土壌における脱着率の平均値を表3に示す。脱着率(D_T)については、2回の脱着測定時点(D_1 と D_2)における脱着した被験物質¹⁴Cイソチアニルの割合を計算し合計した。 D_T 値の平均は、0.7~36.1%であった。また、フロイントリッヒの脱着等温式のパラメ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

一ターを表 4 に示す。 $K_{F(des)}$ 値は 12.11～373.59 mL/g、 $1/n(des)$ は 0.7666～1.0657、有機物含量および有機炭素含量から補正して算出した $K_{F_{oc}(des)}$ 値は 399～5111 mL/g、 $K_{F_{oc}(des)}$ 値は 685～8790 mL/g であった。

6) 吸着/脱着実験での物質収支

各土壌の吸着/脱着実験における物質収支を表 5 に示す。物質収支の平均は 98.4～103.7% であり、ガイドラインの許容範囲である添加放射能の 90～110% 以内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 土壌の物理化学的性質

	宮崎	埼玉-1	栃木	埼玉-2
土壌群	砂丘未熟土	火山灰土壌	灰色低地土壌	灰色低地土壌
土性	砂土	壤土	壤土	シル質埴土
土壌型 (OECD)	5	4	3	2
砂 (%)	91.1	43.9	37.8	11.1
シルト (%)	5.4	40.4	41.7	42.3
粘土 (%)	3.5	15.7	20.5	46.6
粘土鉱物	アロフェン	アロフェン クォーライト ハロミキョライト	カオリン	イライト クォーライト
有機炭素含量 (%)	0.63	3.17	1.72	4.25
陽イオン交換容量 (cmol_c/kg)	5.2	24.6	15.3	32.3
リン酸吸収係数 ($10 \text{ mg}/\text{kg}$)	370	1840	830	1180
pH (0.1M CaCl_2)	5.5	5.4	5.7	5.3

表2 フロイントリッヒ吸着等温式のパラメーター

土壌	$K_{P(ads)}$ (mL/g)	$K_{Fow(ads)}$ (mL/g)	$K_{Poc(ads)}$ (mL/g)	$1/n(ads)$	r^2
宮崎 ¹	3.13	290	497	0.7682	0.9783
埼玉-1 ¹	20.31	373	641	0.9065	0.9867
栃木 ²	27.45	927	1596	0.8231	0.9473
埼玉-2 ²	49.91	683	1174	0.9341	0.9787

¹: 0.2~0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で得られたデータを用いて計算した。

²: 0.2~0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で得られたデータを用いて計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表3 脱着率

土壌	D1 (%)	D2 (%)	DT (%)
宮崎 ¹	23.8	12.3	36.1
埼玉-1 ¹	5.4	3.9	9.5
栃木 ²	3.8	2.2	5.4
埼玉-2 ²	0.2	0.4	0.7

¹: 0.2~0.01 µg/mLの全濃度で得られたデータを用いて計算した。

²: D1は0.2~0.025 µg/mL、D2とDTは0.2~0.05 µg/mLの濃度で得られたデータを用いて計算した。

表4 フロイントリッヒの脱着等温式のパラメーター

土壌	$K_{F(des)}$ (mL/g)	$K_{F_{om}(des)}$ (mL/g)	$K_{F_{oc}(des)}$ (mL/g)	1/n(des)	r^2
宮崎 ¹	12.11	1121	1922	1.0657	0.9847
埼玉-1 ¹	21.73	399	685	0.9022	0.9934
栃木 ²	23.32	788	1356	0.7666	0.9587
埼玉-2 ²	373.59	5111	8790	1.0631	0.9594

¹: 0.2~0.01 µg/mLの濃度で得られたデータを用いて計算した。

²: 0.2~0.05 µg/mLの濃度で得られたデータを用いて計算した。

表5 吸着/脱着実験における物質収支

濃度 (µg/mL)	各土壌における物質収支 (%)			
	宮崎	埼玉-1	栃木	埼玉-2
0.01	100.9	102.7	99.8	98.4
0.025	99.1	102.4	99.2	101.3
0.05	99.2	100.6	103.3	100.1
0.10	99.2	102.7	103.1	101.6
0.20	99.1	103.7	102.5	99.1

数値は2連の平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(資料 V-2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

イソチアニルの動植物、土壌および水中における代謝分解のまとめ

イソチアニルの哺乳動物、植物、土壌および水中における代謝・分解は下記のとおりであり、予想代謝分解経路を図1に、また、結果の概要を添付の表にまとめた。

哺乳動物：

イソチアゾール基の3位およびカルボキサミドの炭素を¹⁴Cで標識したイソチアニル(イソチアゾール標識体)、およびフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一標識したイソチアニル(フェニル標識体)を用いて、低用量4 mg/kgあるいは高用量200 mg/kgでラットに強制単回経口投与した。イソチアニルは、ラット体内で速やかに代謝され、各組織中の放射能は半減期10~100時間で消失し、特定の組織に残留する傾向は認められなかった。イソチアニルおよび代謝物の体外への排泄は投与後48時間目までにはほぼ完了し、主要排泄経路は糞であった。イソチアニルは体内で以下の代謝反応を受けた。(1)フェニル基の水酸化、(2)アミド結合の開裂、(3)抱合反応(グルクロン酸抱合および硫酸抱合)。主要な代謝物として、DCIT-Acid、4'-OH-S-2310およびそのグルクロン酸抱合体、3',4'-OH-S-2310およびそのグルクロン酸抱合体、4',5'-OH-S-2310およびそのグルクロン酸抱合体、Tri-OH-S-2310、および2-amino-5-hydroxybenzonitrileの硫酸抱合体が認められた。以上の代謝および体内動態に性差は認められなかった。経口投与されたイソチアニルのラットにおける体内吸収率は、胆汁排泄試験の結果から、72.5~85.9%と算出された。

植物：

登録申請に係る使用方法に準じて、イソチアゾール標識体あるいはフェニル標識体をイネに育苗箱処理(1回)、続いて田面水処理(2回)を行った後(処理量はいずれの処理とも300 g ai/ha)、収穫期まで栽培した。玄米中には0.057~0.160 ppm、稲わら中には1.299~4.127 ppmの放射能が残留した。イソチアニルの残留量は、玄米で1.8~5.3%TRR(0.003 ppm)、稲わらで9.4~11.0%TRR(0.123~0.454 ppm)であり、主要代謝物として、Anthranilonitrile(玄米16.2%TRR、稲わら13.7%TRR)およびDCIT-Acid(玄米6.1%TRR、稲わら18.2%TRR)が検出された。イソチアニルのイネにおける主要代謝分解経路は、アミド結合の開裂であり、生成した代謝物(DCIT-AcidおよびAnthranilonitrile)は広範囲にわたる代謝を受けて低分子化合物またはCO₂となってグルコース分子に取り込まれ、さらにセルロースや澱粉などの植物構成成分に取り込まれると推定された。

土壌：

イソチアゾール標識体あるいはフェニル標識体を栃木県農業試験場の水田土壌に乾土あたり0.3 ppmの割合で添加し、好氣的湛水条件下、25℃の暗所でインキュベーションした。イソチアニルの消失半減期は、水層で0.3~3.3日、湛水土壌で61.9~73.7日であった。イソチアニルの主要代謝分解物は、DCIT-Acid(最大33.4%、20日後)、3-CIT-Acid(最

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

大 13.5%、97 日後) および CO_2 (最大 39.8~47.8%、181 日後) であった。これら代謝分解物の消失半減期は、65.4 日 (DCIT-Acid) および 55.9 日 (3-CIT-Acid) と算出された。イソチアニルの代謝分解は、アミド結合の開裂により DCIT-Acid および Anthranilonitrile を生成した後、DCIT-Acid は更に脱塩素化され、3-CIT-Acid および 4-CIT-Acid を生成すると推定された。これらの代謝分解物は更に代謝分解を受け、 CO_2 へ無機化、および土壌残渣へ強固に結合すると考えられる。

イソチアニルの有機炭素含量で補正した土壌吸着係数 $K_{\text{Foc(ads)}}$ は 497~1596 mL/g、土壌脱着係数 $K_{\text{Foc(des)}}$ は 685~8790 mL/g であった。また、代謝分解物 DCIT-Acid の有機炭素含量で補正した土壌吸着係数 $K_{\text{Foc(ads)}}$ は 12~29 mL/g であった。

水中：

イソチアゾール標識体あるいはフェニル標識体を用いて、水中における分解を調べた。

イソチアニルは pH 4、7、9 の緩衝液中においては、pH 4 では安定であったが、pH 7 および 9 では半減期 7.3~9.4 日 (40℃)、54~71 日 (25℃) の速度で分解した。緩衝液中における加水分解反応はアミド結合の開裂であり、DCIT-Acid および Anthranilonitrile が主要分解物であった。

イソチアニルは自然水および蒸留水中で人工光照射により、半減期 1.8~2.3 日の速度で分解し、東京における春の太陽光換算の半減期は 7.4~9.4 日と算出された。主要分解物はアミド結合の開裂により生成した Anthranilonitrile (最大 14.5%、蒸留水、2 日後) であった。他に多数の微量分解物が生成したが、すべて 10% 未満であり、徐々に CO_2 に無機化された。

代謝分解物 DCIT-Acid は蒸留水中で人工光照射により、半減期 2.5 日の速度で分解し、東京における春の太陽光換算の半減期は 7.6 日と算出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 イソチアニルの代謝分解経路図

本資料に記載された情報は、本資料に記載された情報の正確性及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報は、本資料に記載された情報の正確性及び内容の責任は住友化学工業株式会社にある。

本資料に記載さ 情報に係る権利及び内容の責任は住友住友株式会社にある。

イソチアニルの開発年表