

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類 [報告書番号]	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁																																					
代1 GLP	動物代謝に関する試験 []	ラット	単回強制経口投与 (10または200 mg/kg) 標識体 あるいは 標識体	吸収・排泄	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>低用量</td> <td>高用量</td> </tr> <tr> <td>・Tmax(h) 血漿 :</td> <td>1.75-3.0</td> <td>0.25-9.5</td> </tr> <tr> <td>赤血球 :</td> <td>1.38-3.0</td> <td>0.25-6.6</td> </tr> <tr> <td>・t1/2(h) 血漿 :</td> <td>39.8-50.9</td> <td>5.0-14.2</td> </tr> <tr> <td>赤血球 :</td> <td>147-288</td> <td>5.0-13.4</td> </tr> <tr> <td>・AUC(hr × µg/g、全期間)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血漿 :</td> <td>2.31-7.68</td> <td>6.84-12.7</td> </tr> <tr> <td>赤血球 :</td> <td>3.78-7.98</td> <td>3.60-6.03</td> </tr> <tr> <td>・排泄割合及び残留(%、168h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>尿 :</td> <td>1.13-2.44</td> <td>0.20-1.04</td> </tr> <tr> <td>糞 :</td> <td>90.4-100.7</td> <td>91.6-94.8</td> </tr> <tr> <td>体内残留 :</td> <td>≤0.082</td> <td>≤0.0056</td> </tr> </table>		低用量	高用量	・Tmax(h) 血漿 :	1.75-3.0	0.25-9.5	赤血球 :	1.38-3.0	0.25-6.6	・t1/2(h) 血漿 :	39.8-50.9	5.0-14.2	赤血球 :	147-288	5.0-13.4	・AUC(hr × µg/g、全期間)			血漿 :	2.31-7.68	6.84-12.7	赤血球 :	3.78-7.98	3.60-6.03	・排泄割合及び残留(%、168h)			尿 :	1.13-2.44	0.20-1.04	糞 :	90.4-100.7	91.6-94.8	体内残留 :	≤0.082	≤0.0056		IX-16
					低用量	高用量																																					
				・Tmax(h) 血漿 :	1.75-3.0	0.25-9.5																																					
赤血球 :	1.38-3.0	0.25-6.6																																									
・t1/2(h) 血漿 :	39.8-50.9	5.0-14.2																																									
赤血球 :	147-288	5.0-13.4																																									
・AUC(hr × µg/g、全期間)																																											
血漿 :	2.31-7.68	6.84-12.7																																									
赤血球 :	3.78-7.98	3.60-6.03																																									
・排泄割合及び残留(%、168h)																																											
尿 :	1.13-2.44	0.20-1.04																																									
糞 :	90.4-100.7	91.6-94.8																																									
体内残留 :	≤0.082	≤0.0056																																									
胆汁排泄	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>低用量</td> <td>高用量</td> </tr> <tr> <td>・排泄割合(%、48h)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>尿 :</td> <td>1.53-3.23</td> <td>0.30-1.49</td> </tr> <tr> <td>糞 :</td> <td>43.3-59.8</td> <td>81.1-89.6</td> </tr> <tr> <td>胆汁 :</td> <td>29.2-45.2</td> <td>4.08-6.67</td> </tr> <tr> <td>・吸収率(%、48h) :</td> <td>30.9-48.6</td> <td>5.4-7.7</td> </tr> </table>		低用量	高用量	・排泄割合(%、48h)			尿 :	1.53-3.23	0.30-1.49	糞 :	43.3-59.8	81.1-89.6	胆汁 :	29.2-45.2	4.08-6.67	・吸収率(%、48h) :	30.9-48.6	5.4-7.7																								
	低用量	高用量																																									
・排泄割合(%、48h)																																											
尿 :	1.53-3.23	0.30-1.49																																									
糞 :	43.3-59.8	81.1-89.6																																									
胆汁 :	29.2-45.2	4.08-6.67																																									
・吸収率(%、48h) :	30.9-48.6	5.4-7.7																																									
分布	<p>胃腸管及び内容物を除き、肝臓、脂肪、皮膚及び筋肉で放射能の分布割合が他より高かった。組織中濃度は胃腸管及び内容物を除き、低用量で10µg当量/g未満、高用量で26µg当量/g以下であった。</p>																																										
代謝	<p>標識体投与動物の尿中に以上の微量な代謝分解物が検出されたがいずれも同定できなかった。糞中には が検出され、 が同定された。</p> <p>標識体では尿中に の代謝分解物が検出され、 が同定された。糞中には が検出され、 が同定された。糞中の主な放射性成分は親化合物で、57.8~87.4%の割合であった。胆汁中では が同定され、 の未同定成分が検出された。親化合物を含めて個別の割合は であった。</p> <p>主な反応は</p> <p>が推定された。</p>																																										
代2 GLP	動物代謝に関する試験 []	ラット	14日間反復経口投与 (10 mg/kg) 標識体	反復投与において血漿中最高濃度は単回投与時と同等であり、組織への蓄積性は認められなかった。代謝パターンも単回投与時と同様であった。		IX-33																																					

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類 [報告書番号]	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
代 3 GLP	植物代謝に 関する試験 []	ばれい しよ	標識体 あるいは 標識体 210 g ai/ha 茎葉散布	分布 植物体(茎葉)の表面には総残留放射能の 10~35%程度が残留していた。処理後の放射能は経時的に減衰し、可食部である塊茎への残留放射能は 0.005~0.012 µg/g と微量であった。		IX- 42
				代謝 主な残留成分は未変化の親化合物であった。親化合物の が複数みられたが、 を超えて生成した成分は存在しなかった。また、代謝物 が示唆された。		
代 4 GLP	植物代謝に 関する試験 []	レタス	標識体 あるいは 標識体 210 g ai/ha 茎葉散布	分布 放射能の大部分は表面洗浄液から回収され、成熟試料においても約 20%TRR が洗浄により除去された。植物体内の放射能は処理後経時的に減衰し、洗浄した成熟試料における残留放射能は 0.473~0.520µg/g と微量であった。		IX- 50
				代謝 主な残留成分は未変化の親化合物であった。親化合物の みられたが、 を超えて生成した成分は存在しなかった。そのほか、 が同定された。		
代 5 GLP	植物代謝に 関する試験 []	ぶどう	標識体 あるいは 標識体 210 g ai/ha 茎葉散布	分布 最終処理後の総残留放射能(茎葉)は 28.617~37.536µg/g であったが、成熟時には茎葉で 1.116~1.381µg/g、果実で 0.304~0.318µg/g に減少した。果実試料において、残留放射能の約 4~15%は試料の洗浄によって除去された。		IX- 58
				代謝 主な残留成分は未変化の親化合物であった。 が 超える成分として存在した。その他、 が同定された。また、成熟果実試料には を超える が存在した。		

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類 [報告書番号]	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
土 1 GLP	土壌中動態に 関する試験 (好氣的土壌) []	砂壤土 (米国 Maryland 州)	標識体 または 標識体 0.2 µg /g 乾土 20±2°C	半 減 期	84~89 日(FOMC あるいは DFOP)	IX- 70
				分 解 物	<p>主要な残留成分は未変化の親化 合物であった。</p> <p>が生成したが、</p> <p>であった。オキサチア ピプロリンの好氣的土壌におけ る分解は と考えられ、 と推定され た。</p>	
土 2 GLP	土壌中動態に 関する試験 (好氣的土壌) []	砂壤土 (米国 Maryland 州)	標識体 または 標識体 0.2 µg /g 乾土 20±2°C	半 減 期	130.8 日(SFO)	IX- 70
				分 解 物	<p>主要な残留成分は未変化の親化 合物であった。 の生 成が となったが、その 他の分解物は であ った。 が推定された。</p>	
土 3 GLP	土壌中動態に 関する試験 (嫌氣的土壌) []	砂壤土 (米国 Maryland 州)	標識体 または 標識体 0.2 µg /g 乾土 20±2°C	半 減 期	1505~1517 日(SFO あるいは FOMC)	IX- 81
				分 解 物	<p>嫌氣的条件下においてオキサ チアピプロリンの分解は緩慢 であると示唆された。 生成した分 解物はみられなかったもの の、同定された分解物は と 推察された。二酸化炭素の生 成及び非抽出残渣の増加も、 であった。</p>	

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類 [報告書番号]	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
水 1 GLP	水中動態に 関する試験 (加水分解) []	緩衝液 pH4 pH7 pH9	標識体 及び 標識体 約 0.1µg/mL 50°C	半減期 50°C条件下で、pH4、7、9のい ずれの緩衝液においても5日間 安定であったことから、25°C での推定半減期は1年以上と考 えられる。		IX- 89
				分解物 同定可能な加水分解物は確認 されなかった。		
水 2 GLP	水中動態に 関する試験 (水中光分解) []	自然水 または 緩衝液 (pH7)	標識体 及び 標識体 約 0.1µg/mL 25°C	半減期 緩衝液(pH7) : 約 15.4 日 (東京春換算 : 71.0 日) 自然水 : 20.2 日 (東京春換算 : 93.2 日)		IX- 92
				分解物 分解経路は緩衝液と自然水で 同様であると考えられ、光分 解物として が 生成されると考えられた。		
土吸 1 GLP	土壌吸着性 []	鉍質土壌 (5種)	標識体 0.00065~ 0.065 mg/L 20±2°C	K_F^{ads} : 52.2~1322 $K_F^{ads}_{oc}$: 4350~45586		IX- 103
土吸 2 GLP	土壌吸着性 []	4種土壌 (火山灰 土壌を 含む)	非標識体 (純品) 0.0015~ 0.15 mg/L 25±1°C	K_F^{ads} : 19.1~136 $K_F^{ads}_{oc}$: 1690~13300		IX- 106
9 GLP	生物濃縮性 []	ブルーギ ル	標識体 100µg/L、 10µg/L	BCF _{ss} : 53(10µg/L) 62(100µg/L) BCF _k : 80(10µg/L) 87(100µg/L)		IX- 109

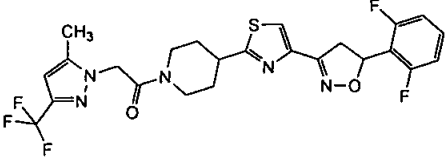
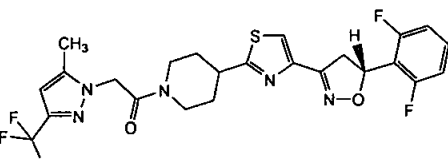
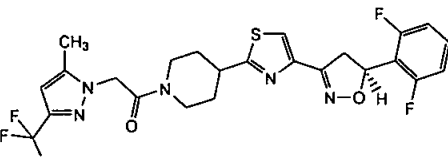
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類 [報告書番号]	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
P	親化合物	オキサチア ピプロリ ン、 DPX-QGU42	1-(4-{4-[(<i>SRS</i>)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]エタノン	
—	親化合物 (R体)		1-(4-{4-[(<i>SR</i>)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]エタノン	
—	親化合物 (S体)		1-(4-{4-[(<i>SS</i>)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]エタノン	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

1. 動物代謝に関する試験

(1)¹⁴C-標識オキサチアピプロリンを用いたラット体内における代謝試験

(資料 代1)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 年[GLP 対応]

供試標識化合物: ¹⁴C-オキサチアピプロリン

標識体 (標識体) 及び

標識体 (標識体)

*: 標識位置

#: 標識位置

化学名 ; 1-(4-{4-[(5RS)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノン

比放射能; 標識体 32.58 μ Ci/mg

標識体 45.8 μ Ci/m

放射化学的純度; 標識体 %

標識体 %

標識位置選定理由;

非標識化合物の純度; %

供試動物: Sprague Dawley(Crl:CD)系ラット

① カニューレを装着しない動物

投与時約 8 週齢 群平均体重 雄 233 - 265g、雌 177 - 204g

② カニューレを装着した動物(薬物動態及び胆汁排泄試験)

投与時約 11 週齢 群平均体重 雄 301 - 336g、雌 195 - 225g

試験方法:

投与; 供試標識化合物をアセトンで溶解し、所定の比放射能となるように非標識化合物と混合し、これを 0.5%メチルセルロース溶液中に 0.1%の濃度で Tween 80 (ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート) の水懸濁液に加えた。低用量は 10mg/kg 体重、高用量は 200mg/kg 体重に設定し、それぞれ供試化合物濃度 2.5 及び 50 mg/mL の投与液を調製して単回強制経口投与した。投与後、少なくとも 1 日 1 回、供試動物について生死、行動及び外観を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

投与量設定根拠；

*：無毒性量

試験構成；試験設計の概要を以下に示す。

試験記号	標識体	用量 (mg/kg)	投与経路	1用量、1時点当り供試動物数	検討項目	屠殺時期	採取試料及び採取時期
MB		溶媒対照(0)	経口	雄 1、雌 1	吸収・排泄、物質収支、組織分布、代謝物同定及び定量	投与 168 時間後	溶媒対照群：投与群と同時点に尿及び糞を採取 検体投与群：0、6、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に尿及び糞を採取し、屠殺時に組織、洗浄液及び残りの餌料を採取
		低用量 (10)		雄 4、雌 4			
		高用量(200)		雄 4、雌 4			
PK		低用量 (10)	経口	雄 4、雌 4	血液中の濃度推移	投与 48 時間後 12、24 時間後	血漿及び赤血球を以下の時点で採取 低用量：投与前、投与 15 分、30 分、1、2、4、8、12、18(体のみ)、24、30 及び 48 時間後 高用量：投与前、投与 15 分、30 分、1、2、4、8、12 及び 24(体のみ)時間後
		高用量(200)		雄 4、雌 4			
BI		溶媒対照(0)	経口	雄 1、雌 1	胆汁排泄及び胆汁中代謝物の同定・定量、物質収支	投与 48 時間後	溶媒対照群：投与群と同時点に胆汁を採取 検体投与群：胆汁、尿、糞を投与前、投与 6、12、24 及び 48 時間後に採取し、屠殺時(48 時間後)に血液、胃腸管及び内容物、カーカス、洗浄液及び残りの餌料を採取
		低用量 (10)		雄 4、雌 4			
		高用量(200)		雄 4、雌 4			
TD		低用量 (10)	経口	雄 4、雌 4	組織分布	試料採取時点	各群雌雄の Tmax、投与 24 時間後及び 168 時間後に組織試料を採取
		高用量(200)		雄 4、雌 4			

予備試験の結果、投与放射能は呼気中に排泄されなかったことから、吸収・排泄試験（試験 MB）において呼気中の放射性物質は捕集しなかった。

代謝物検討の試験（試験 MB 及び BI）では、各群に雌雄各 1 匹を配置して対照試料

を採取した。供試動物は所定の時点にイソフルラン麻酔下で放血屠殺した。

血液中濃度推移を測定する試験（試験 PK）では、カニューレを通して頸静脈から採血した。投与 168 時間後の試料は[試験 MB]の動物から採取した。血液試料は遠心分離して血漿と赤血球に分け、それらにおける濃度推移から、半減期 ($T_{1/2}$)、濃度曲線下面積 (AUC)、最高濃度 (C_{max})、最高濃度の 1/2 ($C_{max/2}$)、最高濃度到達時間 (T_{max}) 及び排泄の半減期 ($T_{max/2}$) を算出した。 $T_{max/2}$ は個体別に、低用量群の動物では 30~168 時間の 3 時点における濃度から傾きを求めて算出した。高用量群については、24 時間以内に定量限界未満となったことから、対象とする期間が個体別に異なり、4~12、4~24、8~24 あるいは 12~24 時間の期間内で 3 時点の濃度から算出した。

胆汁排泄試験（試験 BI）では、予め胆管にカニューレを装着した動物を用いた。

組織分布試験（試験 TD）は、血液中濃度推移（試験記号 PK）の結果に基づく T_{max} 時点、 T_{max} と最終屠殺時点（168 時間後）の間に位置する時点として選定した投与 24 時間後及び投与 168 時間後に各群雌雄 4 匹ずつ屠殺して以下の組織試料を採取した。投与 168 時間後の試料は吸収・排泄試験（試験記号 MB）の動物から採取した。

皮膚、血漿、赤血球、骨髄、脳、脂肪組織、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、胃腸管、胃腸管内容物、下垂体、甲状腺、胸腺、子宮、卵巣、精巣、膵臓、副腎、筋肉、膀胱、骨、カーカス

放射能測定；血漿、尿、胆汁及びケージ洗浄液の放射能は、液体シンチレーション計測器 (LSC) を用いて測定した。糞、組織、赤血球、カーカス及び残りの餌料はホモジナイズし、燃焼後、 $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して LSC で測定した。これら試料の放射能は個体別に測定後、平均値を算出した。

抽出、定量及び同定；代謝分解物の分析対象とした試料は、尿及び胆汁は各群雌雄別に、それぞれ投与後 0~6 時間、6~12 時間及び 12~24 時間の試料をプールし、また、糞試料は各群雌雄別にそれぞれ 0~24 時間及び 24~48 時間の試料をプールした。尿及び胆汁試料は、アセトニトリルを加えて遠心分離して抽出液を得た。糞試料は [メタノール/水 (1:1)] 混合液を加えて振とう後、遠心分離した。尿試料及び糞抽出液は 1/5 に濃縮した。胆汁試料には十分な量の放射線が含まれていると考え、濃縮しなかった。

抽出液中の放射性成分について、放射能検出器及び質量分析器 (MS または MS・MS) 付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析及び既存の標準品と保持時間を比較することにより、代謝分解物を同定、定量した。代謝分解物の標準品がない場合は、フラグメントの質量分析あるいは分子イオンの正確な質量測定に基づき、既知化合物の保持時間を参照して同定したため、信頼度はやや低下した。また、抱合体及びヒドロキシル化された代謝分解物は、分子イオンの正確な質量測定と、一般的に哺乳類動物の体内で生じる代謝の知見に基づき、構造を部分的に解明して全体を推定した。したがって、この方法による同定については信頼度がさらに低下した。

結果：

排泄：投与後 168 時間内に尿、糞中に排泄された放射能及び動物体内の残留放射能の合計を表 1 に、各時点における尿、糞中の累積排泄量を表 2 に示す。

投与放射能の 92.2～103.5%が回収され、それらの内、89.4～99.4%は投与後 48 時間以内に糞中に排泄された。尿中排泄の割合はわずかで、168 時間内に 0.20～2.44%であった。全体を通した回収率に、検体の標識位置及び性別の差はみられなかった。投与から 168 時間後の動物体内に残存した放射能は極めてわずかで、低用量では 0.043～0.082%、高用量は 0.0023～0.0056%であった。

表 1. 回収された放射能(投与放射能に対する割合、%) [試験 MB]

投与量		低用量(10 mg/kg)				高用量(200 mg/kg)			
標識位置									
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試料	尿	2.44	2.43	2.04	1.13	0.97	1.04	0.36	0.20
	糞	96.1	100.7	90.4	92.9	91.6	93.3	91.6	94.8
	ケージ洗浄液	0.13	0.26	0.85	0.33	0.18	0.094	0.15	0.026
	残りの餌料	-	-	1.7	-	0.10	-	-	-
	動物体内	0.082	0.058	0.048	0.043	0.0044	0.0037	0.0056	0.0023
	合計	98.7	103.5	93.7	94.4	92.8	94.4	92.2	95.1

- : <LOQ

表 2. 尿及び糞中の累積排泄量(投与放射能に対する割合、%) [試験 MB]

試料	投与後の経過時間(時間)	低用量(10 mg/kg)				高用量(200 mg/kg)			
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	6	1.27	1.05	0.96	0.39	0.70	0.67	0.08	0.07
	12	1.70	1.64	1.35	0.65	0.82	0.80	0.17	0.12
	24	2.22	2.10	1.82	0.96	0.90	0.96	0.24	0.15
	48	2.40	2.37	2.01	1.08	0.94	1.02	0.34	0.19
	72	2.42	2.41	2.03	1.12	0.96	1.03	0.36	0.19
	96	2.43	2.42	2.04	1.13	0.97	1.04	0.36	0.20
	120	2.43	2.43	2.04	1.13	0.97	1.05	0.36	0.19*
	144	2.44	2.43	2.04	1.13	0.97	1.05	0.36	0.19*
	168	2.44	2.43	2.04	1.13	0.97	1.05	0.36	0.17*
糞	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	12	14.6	31.1	51.7	11.7	54.6	21.4	45.9	69.4
	24	88.6	86.6	79.9	83.0	88.1	82.3	87.2	92.4
	48	95.6	99.4	89.4	92.1	91.4	93.1	91.1	94.4
	72	96.0	100.5	90.2	92.8	91.6	93.3	91.6	94.8
	96	96.0	100.7	90.3	92.8	91.6	93.3	91.6	94.8
	120	96.1	100.7	90.3	92.9	91.6	93.3	91.6	94.8
	144	96.1	100.7	90.3	92.9	91.6	92.6*	91.6	92.2*
	168	96.1	100.7	90.4	92.9	92.5	92.6*	93.2	92.8*

* : 表中の数値は個体別累積排泄量の平均値。ある時点の測定値が定量限界未満の場合、この個体は、この時点の平均値計算から除外するため、それまでの累積排泄量平均より低下することがある。

血液中濃度推移；各群雌雄における検体の血漿及び赤血球中の濃度推移及びそれらの測定値から算出した濃度推移の指標値を表3及び表4に示す。

血漿中最高濃度 (Cmax) は、低用量投与動物で 0.17~0.81 μg (当量) /g、高用量群では 0.59~2.82 μg (当量) /g で、いずれの用量においても、
標識体投与動物における最高濃度が 標識体投与動物より高かった。高低用量の比較では、投与量間の開きは 20 倍であったが、最高濃度については

標識体の[高用量群/低用量群]が 6.5 倍または 3.5 倍、
標識体は 3.5 倍あるいは 2.6 倍で、20 倍よりはるかに下回った。

吸収は速やかで、血漿中の最高濃度到達時間 (Tmax) はほとんどの群で投与後 0.25~3.0 時間であった。但し、
標識体高用量の雌ではやや遅く 9.5 時間であった。

赤血球中の濃度推移は、血漿中の推移に類似していたが、低用量投与の 168 時間後における濃度は血漿中濃度より高く、5.6~5.8 倍であった。

表 3. 血漿中濃度及び濃度推移の指標計算値 [試験 PK]

投与量		低用量 (10 mg/kg)				高用量 (200 mg/kg)				
		標識位置								
性	別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
		血漿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	投与後経過時間 (時間)	0.25	0.25	0.35	0.078	0.087	2.5	2.8
0.5	0.31			0.45	0.11	0.13	1.9	2.0	0.39	0.33
1	0.32			0.56	0.15	0.20	1.2	1.2	0.48	0.36
2	0.39			0.67	0.16	0.27	0.80	1.1	0.35	0.49
4	0.16			0.61	0.088	0.13	0.48	0.90	0.50	0.45
8	0.065			0.24	0.047	0.065	0.24	0.49	0.18	0.25
12	0.057			0.15	0.062	0.058	0.20	0.28	0.17	0.56
18	-			-	0.039	0.032	-	-	-	-
24	0.021			0.046	0.019	0.017	-	-	0.073	0.19
30	0.015			0.028	0.014	0.011	-	-	-	-
48	0.010			0.015	0.0069	0.0062	-	-	-	-
168	0.0016			0.0019	0.0012	0.0014	-	0.010	-	-
最高濃度 (Cmax、 $\mu\text{g}/\text{g}$)		0.39	0.81	0.17	0.27	2.53	2.82	0.59	0.69	
最高濃度到達時間 (Tmax、時間)		1.75	3.0	1.75	2.0	0.25	0.25	2.75	9.5	
半減期** (T1/2、時間)		44.0	39.8	42.2	50.9	6.8	5.0	14.2	11.4	
曲線下面積 (AUC、 $\text{hr} \times \mu\text{g}/\text{g}$)	0 - 12 時間	1.84	4.76	0.99	1.39	6.23	9.22	3.89	4.66	
	全期間	3.41	7.68	2.31	2.60	8.18	11.22	6.84	12.7	

*: オキサチアピプロリン当量

** : 計算の対象となる試料採取時点については方法の項に示した。

- : 試料採取せず。

表 4. 赤血球中濃度及び濃度推移の指標計算値 [試験 PK]

投与量		低用量 (10 mg/kg)				高用量 (200 mg/kg)				
標識位置										
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
赤血球中濃度 (g/g)	投与後経過時間(時間)	0.25	0.13	0.18	0.036	0.045	1.3	1.5	0.19	0.21
		0.5	0.14	0.22	0.047	0.064	1.0	1.2	0.25	0.20
		1	0.14	0.27	0.069	0.089	0.73	0.76	0.23	0.21
		2	0.16	0.32	0.072	0.11	0.47	0.58	0.27	0.22
		4	0.079	0.29	0.040	0.059	0.28	0.45	0.21	0.20
		8	0.036	0.14	0.025	0.036	0.15	0.27	0.12	0.11
		12	0.031	0.082	0.034	0.035	0.11	0.15	0.089	0.23
		18	-	-	0.022	0.022	-	-	-	-
		24	0.016	0.035	0.015	0.016	-	-	0.046	0.093
		30	0.014	0.027	0.011	0.013	-	-	-	-
		48	0.010	0.020	0.0079	0.011	-	-	-	-
		168	0.0078	0.011	0.0067	0.0088	0.021	0.031	0.019	0.022
最高濃度 (Cmax、 $\mu\text{g/g}$)		0.17	0.35	0.08	0.11	1.30	1.48	0.29	0.28	
最高濃度到達時間 (Tmax、時間)		1.38	3.0	1.50	2.0	0.25	0.3	1.31	6.6	
半減期 (T _{1/2} 、時間)		206	147	186	288	5.9	5.0	13.4	13.4	
曲線下面積 (AUC、 $\text{hr} \times \mu\text{g/g}$)	0 - 12 時間	0.88	2.39	0.47	0.66	3.62	4.98	1.93	2.09	
	全期間	4.92	7.98	3.78	6.04	4.54	6.03	3.60	5.95	

*:オキサチアピプロリン当量 - : 試料採取せず。

血漿中及び赤血球中の半減期 ($t_{1/2}$) は、いずれの標識体についても、低用量群が高用量群より明らかに長かった。血漿中の $t_{1/2}$ は 標識体低用量群で雄約 44 時間、雌約 40 時間、高用量群は雄約 7 時間、雌 5 時間、 標識体では低用量雄約 42 時間、雌約 51 時間、高用量は雄約 14 時間、雌約 11 時間であった。赤血球中の $t_{1/2}$ は、低用量では血漿中より長かったが、高用量では血漿中とほぼ同様であった。

投与後 0~12 時間における血漿の曲線下面積 (AUC) について低用量と高用量の比は 1.9~3.9 倍で、設定した用量比の 20 倍より小さかった。

吸収率；胆管にカニューレを挿入した動物における投与後 48 時間の尿、糞、胆汁及び体組織中に回収された放射能から計算した吸収率を表 5 に示す。

低用量群動物では、投与放射能の約 43~60%が糞中に、約 29~45%が胆汁中に回収され、尿中放射能は約 3%以下で、尿、胆汁、カーカス、血液及び胃腸管（内容物を除く）の割合を合計した吸収率は、約 31~49%であった。

高用量群では胆汁中の割合が低く約 4~7%で、投与放射能のほとんどは糞中に排泄され（約 81~90%）、吸収率は極めて低く約 5~7%であった。

表 5. 吸収率の計算結果(投与放射能に対する割合%) [試験 BI]

投 与 量		低用量(10 mg/kg)				高用量(200mg/kg)			
標 識 位 置									
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-6 時間	1.71	1.87	0.74	0.61	1.09	1.09	0.21	0.13
	6-12	0.46	0.53	0.46	0.43	0.10	0.08	0.13	0.06
	12-24	0.32	0.61	0.49	0.27	0.06	0.11	0.13	0.06
	24-48	0.10	0.22	0.11	0.21	0.03	0.21	0.13	0.05
	合計 (+)	2.59	3.23	1.79	1.53	1.28	1.49	0.61	0.30
糞	0-6 時間	0.001	2.60	8.48	-	0.0014	32.0	-	0.0
	6-12	21.9	18.5	22.9	32.2	40.6	36.9	36.2	44.8
	12-24	24.8	20.8	29.0	22.9	40.3	31.0	54.6	39.5
	24-48	2.17	2.77	3.58	3.69	3.89	5.20	10.99	5.26
	合計	48.9	43.3	59.8	58.8	84.7	81.1	83.6	89.6
胆汁	0-6 時間	23.0	22.9	14.1	14.2	1.70	2.07	2.21	2.04
	6-12	9.12	12.1	7.83	8.29	1.15	1.09	1.50	1.49
	12-24	6.58	8.53	6.87	5.84	0.82	0.86	1.61	1.92
	24-48	0.88	1.63	0.93	0.83	0.42	0.55	1.35	1.12
	合計 (+)	39.6	45.2	29.8	29.2	4.08	4.57	6.67	6.56
ケージ洗浄液(48 時間)		0.104	0.301	0.359	0.319	0.119	0.135	0.293	0.048
食べ残し餌料(48 時間)		0.015	0.052	0.132	0.126	0.050	0.860	0.049	0.221
カーカス(48 時間) (+)		0.297	0.191	0.350	0.211	0.079	0.161	0.369	0.152
血液(全血、48 時間)(+)		0.004	0.007	0.004	0.006	0.001	0.004	0.001	0.001
胃腸管(48 時間) (+)		0.005	0.008	0.011	0.010	0.004	0.011	0.006	0.002
胃腸管内容物(48 時間)		0.040	0.069	0.347	0.890	0.104	0.161	0.652	0.225
合計		91.5	92.4	92.5	91.1	90.4	88.5	92.3	97.1
吸収率* (48 時間)		42.5	48.6	31.9	30.9	5.4	6.2	7.7	7.0

* : (+)で示す尿、胆汁、カーカス、血液及び胃腸管(内容物を除く)の合計。

-- : <LOQ

分布及び組織中濃度；血漿中濃度が最高に到達した時点 (Tmax)、投与後 24 時間及び投与 168 時間後における各組織中濃度を表 6 に、投与放射能に対する分布割合を表 7 に示す。

投与された放射能は試料を採取したすべての組織から定量的に検出され、明らかな性差はみられなかった。血液中濃度が最高となった時点では胃腸管内容物中の割合が最も大きく約 50~95%であったが、投与 168 時間後には 0.0009~0.006%に減少した。Tmax 時の低用量群では、皮膚、脂肪、肝臓、消化管及び筋肉において分布割合が高く、約 0.29~2.6%の範囲であった。投与 168 時間後にはすべての試料中、肝臓における割合が最も高かったが、量的にはわずかで、0.014~0.038%であった。高用量群における組織中の分布割合も低用量群と類似していた。低用量群の Tmax 時における組織中濃度は、消化管組織を除き、すべて 10µg 当量/g 以下であった。投与 168 時間後の消化管組織中の濃度は 0.1µg 当量/g 未満に減少した。高用量群における組織中濃度分布のパターンは低用量群と類似していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 6-1. 組織中濃度推移[μg 当量/g、 標識体] [試験 TD]

性別	低用量 10 mg/kg						高用量 200mg/kg						
	雄			雌			雄			雌			
試料採取時期	Tmax	中間時点	最終屠殺*	Tmax	中間時点	最終屠殺	Tmax	中間時点	最終屠殺	Tmax	中間時点	最終屠殺	
投与後時間	2	24	168	3	24	168	0.5	24	168	0.5	24	168	
組織試料	全血液	0.16	0.021	0.0052	0.25	0.036	0.0073	0.54	0.15	<LOQ	0.63	0.57	0.040
	血漿	0.26	0.027	0.0016	0.38	0.046	0.0019	0.82	0.23	<LOQ	0.98	0.87	0.010
	赤血球	0.084	0.015	0.0078	0.16	0.026	0.011	0.28	0.10	0.021	0.44	0.33	0.031
	皮膚	0.16	0.025	0.0025	0.60	0.050	0.0029	0.61	0.17	<LOQ	0.97	1.2	0.047
	骨髄	0.15	0.020	<LOQ	0.38	0.041	<LOQ	0.58	0.37	<LOQ	0.84	0.75	<LOQ
	脳	0.037	0.0034	0.00062	0.15	0.0099	0.00065	0.16	0.017	<LOQ	0.25	0.33	0.014
	脂肪組織	0.90	0.042	0.0085	2.8	0.27	0.0044	1.1	0.75	<LOQ	2.0	7.0	<LOQ
	心臓	0.24	0.017	0.0026	0.61	0.054	0.0035	0.59	0.25	<LOQ	1.0	1.4	<LOQ
	肺	0.28	0.036	0.0092	0.64	0.076	0.010	1.5	0.27	0.019	1.8	1.5	0.025
	脾臓	0.16	0.015	0.0028	0.47	0.039	0.0033	0.50	0.18	<LOQ	0.89	1.3	<LOQ
	肝臓	4.4	0.55	0.072	5.3	0.65	0.037	7.9	4.0	0.16	9.5	10	0.13
	腎臓	0.54	0.072	0.012	0.94	0.12	0.011	2.5	0.55	0.033	3.3	2.3	0.040
	胃腸管	11	0.48	0.0049	5.8	0.72	0.0047	260	4.4	0.018	180	10	0.022
	胃腸管内容物	250	4.80	0.0052	84	11	0.0032	5200	110	0.018	7400	300	0.028
	下垂体	0.50	<LOQ	<LOQ	1.2	0.20	<LOQ	14	<LOQ	<LOQ	<LOQ	26	8.9
	甲状腺	0.46	0.077	<LOQ	1.1	0.21	<LOQ	8.4	<LOQ	<LOQ	<LOQ	6.9	<LOQ
	胸腺	0.13	0.0083	<LOQ	0.35	0.030	<LOQ	0.45	0.16	<LOQ	0.92	1.0	<LOQ
	膵臓	0.45	0.063	0.0039	0.94	0.16	0.0051	1.1	0.36	<LOQ	1.6	2.9	<LOQ
	副腎	0.90	0.054	<LOQ	3.0	0.25	<LOQ	2.6	4.9	<LOQ	5.4	18	<LOQ
	筋肉	0.11	0.0086	0.0018	0.33	0.027	0.0017	0.29	0.10	<LOQ	0.57	0.74	<LOQ
	膀胱	0.35	0.083	<LOQ	0.62	0.073	<LOQ	23	1.1	<LOQ	25	3.9	<LOQ
	骨	0.063	0.0066	0.0016	0.15	0.014	<LOQ	0.27	0.078	<LOQ	0.36	0.36	<LOQ
	精巣	0.074	0.0075	0.0011	-	-	-	0.27	0.086	<LOQ	-	-	-
子宮	-	-	-	0.40	0.044	0.0030	-	-	-	1.2	1.3	<LOQ	
卵巣	-	-	-	0.93	0.095	<LOQ	-	-	-	2.5	4.3	<LOQ	
カーカス	0.34	0.060	0.0031	0.56	0.063	0.0035	3.4	1.1	<LOQ	1.1	1.9	<LOQ	

<LOQ: 定量限界未満

*: 試験 MB 供試動物の試料を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 6-2. 組織中濃度推移[μg 当量/g、 標識体] [試験 TD]

性別	低用量 10 mg/kg						高用量 200mg/kg						
	雄			雌			雄			雌			
	Tmax	中間 時点	最終 屠殺*	Tmax	中間 時点	最終 屠殺	Tmax	中間 時点	最終 屠殺	Tmax	中間 時点	最終 屠殺	
投与後時間	2	24	168	2	24	168	3	24	168	9	24	168	
組織試料	全血液	0.21	0.025	0.0044	0.23	0.018	0.0062	0.30	0.15	<LOQ	0.13	0.24	0.018
	血漿	0.39	0.030	0.0012	0.38	0.060	0.0014	0.46	0.24	<LOQ	0.19	0.34	<LOQ
	赤血球	0.14	0.020	0.0067	0.15	0.018	0.0088	0.19	0.12	0.019	0.094	0.17	0.022
	皮膚	0.25	0.020	0.0023	0.33	0.014	0.0020	0.42	0.17	<LOQ	0.23	0.50	<LOQ
	骨髄	0.20	0.015	<LOQ	0.25	0.011	<LOQ	0.37	0.26	<LOQ	<LOQ	0.45	<LOQ
	脳	0.058	0.0062	<LOQ	0.094	0.0026	<LOQ	0.11	0.057	<LOQ	0.077	0.12	<LOQ
	脂肪 組織	1.2	0.041	<LOQ	2.0	0.038	<LOQ	1.5	0.69	<LOQ	1.4	3.4	<LOQ
	心臓	0.36	0.020	0.0019	0.46	0.014	0.0041	0.50	0.21	<LOQ	0.27	0.56	<LOQ
	肺	0.46	0.041	0.0075	0.52	0.038	0.0097	0.59	0.27	0.021	0.41	0.58	<LOQ
	脾臓	2.9	0.015	0.0026	0.33	0.011	0.0023	0.42	0.26	<LOQ	0.24	0.45	<LOQ
	肝臓	4.4	0.45	0.056	5.6	0.26	0.030	6.3	3.2	0.18	2.4	4.1	0.081
	腎臓	0.94	0.088	0.011	0.74	0.045	0.010	1.3	0.59	0.032	0.45	0.89	<LOQ
	胃腸管	12	0.28	0.0033	9.2	0.25	0.0031	20	3.3	<LOQ	15	3.1	<LOQ
	胃腸管 内容物	290	5.8	0.0028	260	4.2	0.0027	1500	130	0.026	990	96	0.022
	下垂体	0.75	<LOQ	<LOQ	0.92	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4.6	<LOQ
	甲状腺	0.68	<LOQ	<LOQ	0.87	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2.8	<LOQ
	胸腺	0.19	0.010	<LOQ	0.21	0.0063	<LOQ	0.30	0.21	<LOQ	0.57	0.45	<LOQ
	膵臓	0.48	0.048	0.014	0.63	0.078	0.0039	0.73	1.1	<LOQ	0.57	1.0	<LOQ
	副腎	1.5	0.054	<LOQ	1.8	0.040	<LOQ	2.2	1.5	<LOQ	2.6	3.8	<LOQ
	筋肉	0.17	0.013	0.0013	0.20	0.0077	0.0012	0.28	0.12	<LOQ	0.13	0.26	<LOQ
膀胱	1.6	0.072	<LOQ	1.2	0.046	<LOQ	6.7	2.9	<LOQ	1.2	1.9	<LOQ	
骨	0.088	0.0066	<LOQ	0.092	0.0038	<LOQ	0.14	0.078	<LOQ	0.060	0.11	0.069	
精巣	0.11	0.011	0.00074	-	-	-	0.19	0.11	<LOQ	-	-	-	
子宮	-	-	-	0.28	0.017	<LOQ	-	-	-	0.32	1.3	<LOQ	
卵巣	-	-	-	0.66	0.022	<LOQ	-	-	-	1.5	1.3	<LOQ	
カーカス	0.37	0.061	0.0030	0.53	0.029	0.0024	1.6	1.1	<LOQ	24	1.3	<LOQ	

<LOQ : 定量限界未満

* : 試験 MB 供試動物の試料を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

表 7-1. 組織中分布推移[投与放射能に対する割合%、 標識体] [試験 TD]

性別	低用量 10 mg/kg						高用量 200mg/kg						
	雄			雌			雄			雌			
試料採取時期	Tmax	中間時点	最終屠殺*	Tmax	中間時点	最終屠殺	Tmax	中間時点	最終屠殺	Tmax	中間時点	最終屠殺	
投与後時間	2	24	168	3	24	168	0.5	24	168	0.5	24	168	
組織試料	全血液	0.12	0.018	0.0054	0.20	0.030	0.0067	0.020	0.0064	<LOQ	0.023	0.023	0.0016
	皮膚	0.29	0.055	0.0068	1.2	0.11	0.0068	0.057	0.018	<LOQ	0.089	0.13	0.0051
	骨髄	0.034	0.0054	<LOQ	0.090	0.011	<LOQ	0.0066	0.0049	<LOQ	0.0095	0.0095	<LOQ
	脳	0.0028	0.00023	0.00005	0.015	0.00087	0.00006	0.00048	0.00005	<LOQ	0.0011	0.0014	0.00006
	脂肪組織	0.62	0.035	0.0085	2.0	0.22	0.0038	0.040	0.030	<LOQ	0.068	0.27	<LOQ
	心臓	0.0089	0.00068	0.00013	0.024	0.0023	0.00017	0.0011	0.00044	<LOQ	0.0019	0.0027	<LOQ
	肺	0.014	0.0019	0.00054	0.035	0.0046	0.00071	0.0033	0.00064	0.00005	0.0046	0.0040	0.00006
	脾臓	0.0041	0.00039	0.00009	0.012	0.00096	0.00008	0.00044	0.00016	<LOQ	0.00080	0.0011	<LOQ
	肝臓	1.4	0.29	0.038	2.0	0.35	0.017	0.13	0.10	0.0039	0.15	0.21	0.0026
	腎臓	0.048	0.0068	0.0013	0.088	0.011	0.0011	0.011	0.0024	0.00016	0.014	0.0090	0.00017
	胃腸管	2.6	0.11	0.0013	1.5	0.20	0.0013	2.8	0.047	0.00021	2.2	0.12	0.00024
	胃腸管内容物	70	5.9	0.0061	70	14	0.0027	79	5.5	0.00092	95	14	0.0012
	下垂体	0.00014	<LOQ	<LOQ	0.00038	0.00009	<LOQ	0.00008	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.00021	0.00011
	甲状腺	0.00025	0.00005	<LOQ	0.00059	0.00014	<LOQ	0.00014	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.00011	<LOQ
	胸腺	0.0032	0.00019	<LOQ	0.0098	0.00091	<LOQ	0.00040	0.00014	<LOQ	0.00089	0.0012	<LOQ
	脾臓	0.015	0.0021	0.00013	0.037	0.0071	0.00019	0.0013	0.00043	<LOQ	0.0023	0.0046	<LOQ
	副腎	0.0019	0.00010	<LOQ	0.0085	0.00057	<LOQ	0.00015	0.00018	<LOQ	0.00036	0.00078	<LOQ
	筋肉	0.46	0.040	0.010	1.4	0.12	0.0083	0.058	0.023	<LOQ	0.11	0.16	<LOQ
	膀胱	0.0014	0.00035	<LOQ	0.0028	0.00038	<LOQ	0.0030	0.00013	<LOQ	0.0019	0.00051	<LOQ
	骨	0.031	0.0038	0.0011	0.077	0.0078	<LOQ	0.0067	0.0022	<LOQ	0.0087	0.0099	<LOQ
精巣	0.0071	0.00073	0.00014	-	-	-	0.0012	0.00041	<LOQ	-	-	-	
子宮	-	-	-	0.0085	0.00081	0.00006	-	-	-	0.00090	0.00082	<LOQ	
卵巣	-	-	-	0.0050	0.00046	<LOQ	-	-	-	0.00037	0.00061	<LOQ	
合計	75	6.5	0.079	78	15	0.049	83	5.8	0.0044	98	15	0.0066	
カーカス***	2.7	0.50	0.032	4.2	0.49	0.032	1.3	0.45	<LOQ	0.44	0.75	<LOQ	

<LOQ : 定量限界未満

* : 試験 MB 供試動物の試料を採取した。

** : 組織の全重量は、文献(Brown, R. P. 等、1997年)を参照して、屠殺前の体重に対して皮膚 19%、脂肪組織 7%、全血液 7.4%、筋肉 40.4%、骨 5%、骨髄 2.3%として計算した。

*** : カーカス中放射能の割合は合計に含まれない。

表 7-2. 組織中分布推移[投与放射能に対する割合%、 標識体] [試験 TD]

性別	低用量 10 mg/kg						高用量 200mg/kg						
	雄			雌			雄			雌			
	Tmax	中間 時点	最終 屠殺*	Tmax	中間 時点	最終 屠殺	Tmax	中間 時点	最終 屠殺	Tmax	中間 時点	最終 屠殺	
投与後時間	2	24	168	2	24	168	3	24	168	9	24	168	
組織 試料	全血液	0.16	0.021	0.0046	0.17	0.015	0.0056	0.012	0.0063	<LOQ	0.0052	0.0094	0.00083
	皮膚	0.47	0.042	0.0061	0.61	0.028	0.0047	0.041	0.017	<LOQ	0.023	0.050	<LOQ
	骨髄	0.045	0.0039	<LOQ	0.056	0.0026	<LOQ	0.0044	0.0033	<LOQ	<LOQ	0.0055	<LOQ
	脳	0.0046	0.00047	<LOQ	0.0084	0.00023	<LOQ	0.00038	0.00020	<LOQ	0.00033	0.00053	<LOQ
	脂肪組織	0.85	0.032	<LOQ	1.4	0.029	<LOQ	0.053	0.020	<LOQ	0.053	0.13	<LOQ
	心臓	0.014	0.00076	0.000087	0.017	0.00051	0.00012	0.00088	0.00040	<LOQ	0.00046	0.0011	<LOQ
	肺	0.021	0.0021	0.00042	0.027	0.0021	0.00059	0.0013	0.00065	0.00005	0.00091	0.0015	<LOQ
	脾臓	0.080	0.00040	0.000072	0.0069	0.00025	0.00006	0.00045	0.00027	<LOQ	0.00022	0.00045	<LOQ
	肝臓	1.4	0.26	0.033	1.8	0.12	0.014	0.11	0.085	0.0046	0.045	0.087	0.0020
	腎臓	0.079	0.0077	0.0011	0.061	0.0037	0.00093	0.0056	0.0025	0.00015	0.0017	0.0034	<LOQ
	胃腸管	2.6	0.071	0.00086	2.3	0.059	0.00079	0.21	0.042	<LOQ	0.17	0.038	<LOQ
	胃腸管 内容物	75	6.0	0.0036	64	3.7	0.0022	75	7.7	0.0011	50	4.7	0.00089
	下垂体	0.00017	<LOQ	<LOQ	0.00027	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.00003	<LOQ
	甲状腺	0.00029	<LOQ	<LOQ	0.00046	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.00005	<LOQ
	胸腺	0.0041	0.00025	<LOQ	0.0055	0.00018	<LOQ	0.00033	0.00028	<LOQ	0.00056	0.00048	<LOQ
	膵臓	0.011	0.0013	0.000098	0.016	0.0025	0.00011	0.00078	0.0010	<LOQ	0.00063	0.0015	<LOQ
	副腎	0.0026	0.00010	<LOQ	0.0055	0.00012	<LOQ	0.00020	0.00008	<LOQ	0.00025	0.00038	<LOQ
	筋肉	0.67	0.060	0.0073	0.78	0.034	0.0060	0.059	0.028	<LOQ	0.028	0.057	<LOQ
	膀胱	0.0049	0.00027	<LOQ	0.0046	0.00023	<LOQ	0.0012	0.00063	<LOQ	0.00011	0.00032	<LOQ
	骨	0.044	0.0037	<LOQ	0.045	0.0021	<LOQ	0.0035	0.0022	<LOQ	0.0016	0.0030	0.0020
精巣	0.010	0.0011	0.000087	-	-	-	0.00088	0.00050	<LOQ	-	-	-	
子宮	-	-	-	0.0061	0.00034	<LOQ	-	-	-	0.00023	0.0013	<LOQ	
卵巣	-	-	-	0.0038	0.00013	<LOQ	-	-	-	0.00029	0.00030	<LOQ	
合計	81	6.5	0.056	71	4.0	0.034	75	7.9	0.0056	51	5.1	0.0030	
カーカス***	2.8	0.49	0.033	4.1	0.23	0.022	0.61	0.42	<LOQ	9.1	0.49	<LOQ	

<LOQ : 定量限界未満

* : 試験 MB 供試動物の試料を採取した。

** : 組織の全重量は、文献(Brown, R. P. 等、1997年)を参照して、屠殺前の体重に対して皮膚 19%、脂肪組織 7%、全血液 7.4%、筋肉 40.4%、骨 5%、骨髄 2.3%として計算した。

*** : カーカス中放射能の割合は合計に含まれない。

代謝；尿 24 時間及び糞 48 時間のプール試料から検出された代謝分解物について表 8 に、胆汁は 48 時間のプール試料から検出された代謝分解物について表 9 に分布割合を示す。代謝物の記号、化学名及び化学構造は代謝分解物一覧表 (IX-6~15 頁) に示した。

尿中の代謝分解物については、標識体の低用量群及び高用量群雌雄いずれにおいても、2 つの明らかなピークが認められたが、微量 (投与放射能の 0.56%未満) で同定できなかった。それら以外に多数の微小なピークが認められた。

標識体低用量群動物の尿中には、が同定されたが、それらの割合は
であった。高用量群ではが同定された。
標識体投与動物の尿中に同定されたこれら代謝分解物は、いずれも

糞中放射能の内、同定された放射能の割合は標識体で投与放射能
の 52.2%以上 (低用量) あるいは 17.1% (高用量) 以上、標識体では
68.4%以上 (低用量) または 75.6%以上 (高用量) であった。親化合物及び

につい
ては、標準品とのクロマトグラフィーにより同定の結果が確認された。他の代謝分解物については、これまでに報告された試験における保持時間を参照し、あるいは質量測定の結果から暫定的に同定された。未同定代謝分解物の割合は
であった。

主な放射性成分は、いずれの標識体、低用量及び高用量群の雌雄においても未変化の親化合物オキサチアピプロリンであった。低用量群では、いずれの標識体投与動物においても、と

溶出され、それらの合計は
投与放射能のの割合であったが、
であった。高用量群ではであった。

低用量群動物の胆汁中には投与放射能の 28.4~43.5%が検出された。この内、
標識体投与動物の胆汁では親化合物を含めて 31 種、標
識体では 33 種、全体で 45 種の成分について分析され、13.3~19.6%が同定された。それらの内 19 種はいずれの標識体にも共通した。親化合物以外に、
が確定した。

は、既に同定された代謝分解物の異性体、または、これまでに報告されて
いないの代謝分解物あるいは

であった。これらの他、
検出され、それらはとした。
いずれの標識体及び用量群においても代謝分解物のプロフィールは雌雄間で差が
みられ、雄は、雌は
かった。

標識体の高用量投与群動物では、投与放射能の約 3.7%あるいは約
4.0%が胆汁中に検出され、が同定された。 標
識体の高用量投与群では、投与放射能の 5.3%または 5.4%が胆汁中に検出され、

が同定された。

ラットの 28 日間反復経口投与毒性試験において血漿中に検出された は、尿、糞及び胆汁中には検出されなかった。

表 8-1. 尿及び糞中代謝物 (投与放射能に対する割合%, 標識体) [試験 MB]

代謝分解物及びその記号	尿				糞			
	低用量 (10mg/kg)		高用量 (200mg/kg)		低用量 (10mg/kg)		高用量 (200mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
オキサチアピプロリン P	NA	NA	NA	NA	39.1	41.3	16.6	21.6

表中の数値は、尿は投与後 0-6 時間、6-12 時間及び 12-24 時間、糞は 0-24 時間及び 24-48 時間に採取した試料それぞれの、投与放射能に対する割合を合計したもの。
 * : 複数の化合物がクロマトグラフィー上では重なったひとつのピークとして定量された。
 NA : 検出されたが LC/MS で定量できなかった。
 ND : HPLC で検出されなかった。
 - : 該当なし。
 空欄 : 報告書に記載なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 8-2. 尿及び糞中代謝物 (投与放射能に対する割合%, 標識体) [試験 MB]

代謝分解物の コード及び記号		尿				糞			
		低用量 (10mg/kg)		高用量 (200mg/kg)		低用量 (10mg/kg)		高用量 (200mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
オキサチアピプロリン	P	ND	ND	ND	ND	61.3	57.8	87.4	74.6

表中の数値は、尿は投与後 0-6 時間、6-12 時間及び 12-24 時間、糞は 0-24 時間及び 24-48 時間に採取した試料それぞれの、投与放射能に対する割合を合計したもの。
 * : 複数の化合物がクロマトグラフィー上では重なったひとつのピークとして定量された。
 ND : HPLC で検出されなかった。
 - : 該当なし。
 空欄 : 報告書に記載なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 9. 胆汁中代謝物の分布割合(投与放射能に対する割合%) [試験 BI]

代謝分解物及びその記号		標識体				標識体			
		低用量 (10mg/kg)		高用量 (200mg/kg)		低用量 (10mg/kg)		高用量 (200mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
オキサチアピロリン	P	0.115	0.309	ND	ND	0.671	0.130	0.023	0.145

表中の数値は、投与後 0-6 時間、6-12 時間及び 12-24 時間に採取した試料それぞれの、投与放射能に対する割合を合計したもの。

: 表 8-1 の脚注[]を参照。 ND: HPLC で検出されなかった。 空欄: 報告書に記載なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

代謝分解経路；検体が代謝を受ける部位及び代謝分解反応の推定を図1に、推定代謝分解経路を図2に示す。

主な経路として、

が考えられた。

図1. 代謝を受ける部位及び推察される代謝分解反応

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

図 2. オキサチアピプロリンのラットにおける推定代謝分解経路

* []内は推定代謝物。なお、で同定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(2) ^{14}C -標識オキサチアピプロリンの反復投与によるラット体内における代謝試験

(資料 代2)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 年[GLP 対応]

供試標識化合物: ^{14}C -オキサチアピプロリン

標識体 (標識体)

*: ^{14}C 標識位置

化学名 ; 1-(4-{4-[(5RS)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノン

比放射能 ; 32.58 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度 ; %

標識位置選定理由 ;

非標識化合物の純度 ; %

供試動物 : Sprague Dawley(Crl:CD)系ラット 平均体重 雄 323 \pm 31 g、雌 225 \pm 16 g

試験方法 :

投 与 ; 供試標識化合物をアセトンで溶解し、3.0 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 、15 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ の比放射能となるように非標識化合物と混合し、蒸留により溶媒を除去後、0.5%メチルセルロース溶液中に Tween80 (ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート) を 0.1%含む水懸濁液に加え、オキサチアピプロリン 5mg/mL の投与液を調製した。投与量は、単回投与のラット代謝試験における低用量と同じ 10mg/kg (体重) /日に設定し、所定の期間、最長 14 日間、投与液 2mL/kg (体重) を 1日1回、胃管を用いて投与した。

試験構成 ; 試験設計の概要を次頁の表に示す。単回投与のラット代謝試験において血漿及び組織中の放射能分布は、雌雄でほぼ同様であったことから、血液及び組織中の濃度推移の測定には雄を用い、組織中の放射能分布、物質収支及び代謝分解物の試験には雌雄を用いた。

試験記号	検討項目	1 時点当り 供試動物数	採取試料及び採取時期
A	血液及び主な臓器組織中の残留放射能濃度推移	雄 3 または 4、 雌 4	雄*：投与開始 7、10、13、14、16、18 日後 雌*：投与開始 13、18 日後 (13 日は最終投与の 2 時間後)
B	反復投与終了後の臓器組織中放射能濃度	雄 4、雌 4	雄、雌*：投与開始 13、18 日後 (最終投与から 2、120 時間後)
C	尿及び糞中への放射能排泄、物質収支	雄 4、雌 4	雄、雌：投与開始直後、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 日後
D	尿、糞及び血漿中の代謝分解物、	雄 4、雌 4 (雌雄別に 試料をプール)	雄、雌：投与開始 1、7、14 日後
	異性体別の残留分析		血漿：投与開始 13 日後 肝臓：最終投与から 2 時間後

*：投与 2 時間後及び 24 時間後の数値は、同じ位置に標識した供試化合物(標識体)を用いた単回投与試験におけるデータを引用した。

放射能測定；血漿、尿及びケージ洗浄液の放射能は液体シンチレーション計測 (LSC) を用いて測定した。糞、組織、赤血球、カーカス及び残りの餌料はホモジナイズし、燃焼後、 $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して LSC で測定した。これら試料の放射能は個体別に測定後、平均値を算出した。

抽出、定量及び同定；尿及び糞は、各群雌雄別にそれぞれ投与開始後 0~24 時間、144~168 時間及び 312~336 時間の試料をプールした。血漿は、336 時間後の試料中放射能が極めて低く、代謝分解物の検討に使えなかったことから、314 時間後 (13 日後) の試料を用いた。

尿試料はアセトニトリルを加えて遠心分離して抽出液を蒸留してほぼ乾固させ、0.1%ギ酸水溶液中に溶解し、遠心分離後、上澄み液を濃縮し、放射能測定器及び質量分析器を接続した高速液体クロマトグラフィー (HPLC-MS あるいは MS/MS) で分析した。既存の標準品とのコクロマトグラフィー及び質量分析により代謝分解物を同定した。

糞試料は[アセトニトリル/水 (1:1)]混合液を加えて振とう後、遠心分離し、上澄みの抽出液について高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で代謝分解物の分析に供した。遠心分離後の残渣は燃焼して放射能を測定した。

抽出液は還流、乾固し、ギ酸を 0.1%含有する[アセトニトリル/水 (1:1)]混合液中に溶解し、振とう、遠心分離して上澄み液を HPLC-MS あるいは MS/MS で分析し、コクロマトグラフィー及び質量分析により代謝分解物を同定した。

血漿試料はアセトニトリルを加えて遠心分離し、上澄み液を得た。この抽出液の放射能はわずかで、代謝分解物の定量に不十分であったため、HPLC-MS により、半定量的に分析した。

臓器中残留放射能の異性対比を知る目的で、投与液及び最終投与の 2 時間後に採取した肝臓試料を雌雄別にプールし、凍結して送付

した。同所においてアセトニトリル及び[アセトニトリル/水 (1:1)]混合液で順次抽出し、濃縮してキラル HPLC により鏡像異性体ごとに測定した。

結 果：

吸収・排泄；投与期間中及び投与終了時以降の尿及び糞中放射能排泄を表 1 に示す。

表 1. 尿及び糞中の排泄量（累積投与放射能に対する割合、%、1 群 4 匹の平均）

$$\frac{[\text{投与開始から各時点までに排泄された尿/糞中の放射能総量}] \times 100}{[\text{投与開始から各時点までに投与された放射能総量}]}$$

Pyr 標識体 10mg/kg/日

投与開始後 経過期間(日)	尿		糞	
	雄	雌	雄	雌
0(投与開始日)	-	-	-	-
1	2.13	0.96	82.13	76.32
2	2.11	0.92	86.25	76.41
3	2.25	0.95	86.48	77.42
4	2.29	0.99	88.50	86.77
5	2.40	1.00	86.74	83.78
6	2.40	1.02	86.96	84.77
7	2.45	1.03	85.76	82.17
8	2.45	1.01	84.94	82.18
9	2.46	1.04	85.47	82.37
10	2.44	1.04	84.41	79.75
11	2.45	1.05	84.25	80.00
12	2.41	1.07	84.85	80.74
13(最終投与日)	2.42	1.07	84.08	80.98
14	2.42	1.08	83.66	80.98
15	2.44* (2.4358)	1.09 (1.0865)	84.17	81.44
16	2.44 (2.4395)	1.09 (1.0928)	84.20	81.46
17	2.44 (2.4410)*	1.09 (1.0938)	84.21 (84.2065)	81.47 (81.4685)
18	2.44 (2.4418)	1.09 (1.0943)	84.21 (84.2115)	81.47 (81.4710)

*: 投与終了後の 14 日から 18 日の間にも放射能の累積排泄は極めてわずかに増加したが、小数第 2 位で丸めると同じ数値となる。()内の数値は申請者が個体別データに基づき小数第 4 位まで求めた平均値。

投与放射能の大部分は糞を介して排泄され、投与量に対して反復投与期間中は雄で 82.1~88.5%、雌は 76.3~86.8%で、投与終了の 5 日後までに雄で 84.2%、雌は 81.5%が排泄された。これに対して尿中排泄の割合は低く、投与終了 5 日後までに雄で 2.44%、雌では 1.09%であった。

物質収支；投与放射能に対する回収放射能について、単回投与試験の結果と共に表 2 に示す。反復投与試験における尿、糞、ケージ洗浄液、食べ残しの餌料及び動物体内の残留放射能合計は、雄で 87.3%、雌は 83.0%であった。単回投与試験の回収率より少し低い、これは糞中排泄の割合が単回投与試験よりやや低いことによるとみられる。動物体内における残留放射能の割合は、単回投与試験と同様に低かった。

表 2. 回収放射能(投与放射能に対する割合、%)

標識体 10mg/kg/日

投与回数及び 投与量		反復投与		単回投与(資料 代 1)			
		10 mg/kg × 14		10 mg/kg × 1		200 mg/kg × 1	
試料採取時期		最終投与の 5 日後		投与 7 日後		投与 7 日後	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
試 料	尿	2.44	1.09	2.04	1.13	0.36	0.20
	糞	84.2	81.5	90.4	92.9	91.6	94.8
	ケージ洗浄液	0.36	0.22	0.85	0.33	0.15	0.026
	残りの餌料	0.265	0.140	1.7	-	-	-
	動物体内*	0.051	0.028	0.048	0.043	0.0056	0.0023
	合 計	87.3	83.0	93.7	94.4	92.2	95.1

- : < LOQ(定量限界未満)

* : カークラスを含む。

分布及び組織中濃度；主な組織・臓器（血漿、赤血球、血液全体、脂肪組織、肝臓、腎臓及び筋肉）について、投与期間中及び最終投与終了後の濃度推移を表 3 に示す。血液、組織及び主な臓器中の濃度は、雌雄ほぼ同様であり、最高濃度も単回投与試験の結果と類似していた。血漿中濃度の半減期は最終投与の 40 時間後で、単回投与における半減期（42 時間）と類似していた。雄ラットの投与開始 7 日後及び 10 日後における測定値はわずかに増加し、反復投与期間中に組織中濃度の微増が示唆されたが、最終投与の 2 時間における肝臓中の濃度が雄 6.6、雌 6.7µg 当量/g となり、全体を通してこれが最高で、単回投与試験における雄 4.4、雌 5.6µg 当量/g よりわずかに高かった。投与終了後の残留濃度は急速に低下し、5 日後にすべて 1µg 当量/g 未満となった。

血漿中濃度に対する組織・臓器中濃度の比及び投与放射能に対する組織・臓器中残留放射能の割合から、供試化合物が組織中に蓄積する可能性は極めて低いと考えられた。

表 3. 投与期間中及び投与終了後に採取した主な組織・臓器中の放射能濃度(μg 当量/g)
標識体 10mg/kg/日

性別	試料採取時期									半減期 t1/2 (時間)	AUC (hr x $\mu\text{g/g}$)
	日	0*	1*	7	10	13**	14	16	18		
	(時間)	(2)	(24)	(168)	(240)	(314)	(336)	(384)	(432)		
雄	血漿	0.39	0.030	0.052	0.067	0.38	0.049	0.016	0.0094	40	39.2
	赤血球	0.14	0.020	0.075	0.11	0.24	0.11	0.084	0.082	227	67.6
	血液全体	0.21	0.025	0.068	0.092	0.29	0.081	0.056	0.054	164	52.2
	脂肪組織	1.2	0.041	0.059	0.10	0.54	0.080	-	-	8.0	59.2
	肝臓	4.4	0.45	1.4	1.8	6.6	1.7	0.76	0.65	69	866.0
	腎臓	0.94	0.088	0.25	0.35	1.5	0.25	0.17	0.14	115	186.6
	筋肉	0.17	0.013	0.020	0.025	0.18	0.019	0.011	0.0097	99	18.6
雌	血漿	0.38	0.060			0.33			0.0088		
	赤血球	0.15	0.018			0.26			0.11		
	血液全体	0.23	0.018			0.29			0.063		
	脂肪組織	2.0	0.038			0.93			-		
	肝臓	5.6	0.26			6.7			0.22		
	腎臓	0.74	0.045			1.1			0.10		
	筋肉	0.20	0.0077			0.26			0.010		

* : 単回投与試験(資料 代 1)のデータを引用した。

** : 最終(第 14 回)投与の 2 時間後

- : 定量限界未満の個体が存在したため平均値を算出しなかった。空欄は試料採取せず。

最終投与の 2 時間後及び 120 時間後における多くの組織・臓器中放射能濃度、血漿中濃度に対する組織・臓器中残留濃度の比及び投与放射能に対する割合を表 4 に示す。

最終投与の 2 時間後から 120 時間後の間に組織・臓器中の残留濃度は急速に低下し、5 日後にはすべて $1\mu\text{g}$ 当量/g 未満となった。放射能分布、血漿中濃度に対する比及び投与放射能に対する割合は、単回投与後の分布プロフィールと一致していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 4. 最終投与の 2 時間後及び 120 時間後における組織・臓器中の放射能濃度、血漿中濃度
に対する比及び投与放射能に対する割合 標識体 10mg/kg/日

測定項目	濃度(μg 当量/g)				血漿中濃度に対する比				投与放射能に対する割合(%)			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	2	120	2	120	2	120	2	120	2	120	2	120
試料採取 時期	時間後	時間後	時間後	時間後	時間後	時間後	時間後	時間後	時間後	時間後	時間後	時間後
血漿	0.38	0.0094	0.33	0.0088	1.00	1.00	1.00	1.00	-	-	-	-
赤血球	0.24	0.082	0.26	0.11	0.63	8.84	0.81	12.0	-	-	-	-
血液全体*	0.29	0.054	0.29	0.063	0.78	5.79	0.89	7.15	0.018	0.0036	0.017	0.0037
皮膚*	0.33	0.030	0.49	0.029	0.89	3.43	1.50	3.44	0.052	0.0051	0.073	0.0045
骨髄	0.29	-	0.33	-	0.77	-	0.99	-	0.0054	-	0.0032	-
脳	0.077	0.0039	0.11	0.0049	0.21	0.44	0.33	0.54	0.00032	0.000015	0.00061	0.000024
脂肪組織*	0.54	-	0.93	-	1.42	-	2.71	-	0.031	-	0.050	-
心臓	0.39	0.021	0.52	0.024	1.05	2.24	1.54	2.74	0.00097	0.000058	0.0012	0.000062
肺	0.62	0.065	0.65	0.064	1.69	6.95	1.97	7.20	0.0020	0.00020	0.0024	0.00021
脾臓	0.30	0.039	0.39	0.030	0.81	4.14	1.16	3.50	0.00043	0.000054	0.00068	0.000038
肝臓	6.6	0.65	6.7	0.22	18.1	70.3	20.4	25.6	0.23	0.024	0.21	0.0065
腎臓	1.5	0.14	1.1	0.10	4.01	15.1	3.30	12.0	0.0080	0.00082	0.0057	0.00057
胃腸管	5.8	0.028	7.2	0.059	15.8	3.04	23.0	6.77	0.088	0.00043	0.15	0.00083
胃腸管 内容物	120	0.030	130	0.025	320	3.21	413	2.93	6.3	0.0019	6.0	0.0011
下垂体	3.3	-	1.7	-	7.04	-	4.80	-	0.000033	-	0.000026	-
甲状腺	0.72	-	1.5	-	2.02	-	4.42	-	0.000022	-	0.000038	-
胸腺	0.27	-	0.35	-	0.72	-	1.06	-	0.00034	-	0.00062	-
精巣/卵巣	0.14	0.0088	0.77	-	0.36	0.94	2.31	-	0.00081	0.000049	0.00028	-
脾臓	0.52	0.041	0.83	0.044	1.44	4.39	2.50	4.99	0.00084	0.000066	0.0015	0.000069
副腎	2.6	-	2.9	-	6.56	-	9.14	-	0.00023	-	0.00044	-
子宮	-	-	0.36	0.014	-	-	1.10	1.63	-	-	0.00047	0.000022
筋肉*	0.18	0.0096	0.26	0.010	0.49	1.02	0.78	1.11	0.058	0.0035	0.082	0.0033
膀胱	1.8	-	1.1	-	4.44	-	3.68	-	0.00041	-	0.00025	-
骨*	0.10	0.0092	0.12	0.0096	0.29	0.99	0.38	1.02	0.0041	0.00041	0.0048	0.00039
カーカス**	0.35	0.034	0.59	0.030	0.94	3.82	1.78	3.43	0.22	0.023	0.34	0.018
合計	-	-	-	-	-	-	-	-	6.8	0.039	6.6	0.020

-: 該当なし、または定量限界未満。

*: 組織の全重量は、文献(Brown, R. P. 等、1997年)を参照して、屠殺前の体重に対して皮膚 19%、脂肪組織 9.53%(雄)、6.09%(雌)、全血液 7.4%、筋肉 40.4%、骨 5%、骨髄 2.3%として計算した。

** : カーカス中放射能の割合は合計に含まれない。

代謝分解；尿、糞及び血漿中代謝分解物の割合をそれぞれ表 5、表 6 及び表 7 に示す。

供試化合物は、

の成分が同定さ

れた。

尿試料中に同定された代謝分解物の合計は、投与放射能に対して雄で雌は であつた。親化合物は検出されず、雄の試料に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

、雌の試料には が検出されたが、
は検出されなかった。

糞試料から抽出された放射能の割合は、投与放射能に対して 81.7~86.5%で、非抽出放射能は であって。親化合物を含めて が同定され、主な成分は親化合物で、投与放射能に対して 48.4~55.3%の割合であった。同定された代謝分解物の合計は雄で 、雌では で、
であった。

が認められた。
と一致した。未同定成分の合計は雄で %、雌は %とわずかで、
個別には %であった。

血漿については、反復投与した動物体内に循環する代謝分解物のプロフィールを知るために分析を実施した。合計 が同定されたが、

を示した。

表 5. 尿中代謝物(投与放射能に対する割合、%) 標識体 10mg/kg/日

代謝分解物の コード及び記号		雄			雌		
		試料採取時期*					
		1日	7日	14日	1日	7日	14日
オキサチアピプロリン	P	0**	0	0	0	0	.0

* : 1日の試料は0~24時間、7日は144~168時間、14日は312~336時間に排泄された尿

** : 0はHPLC分析で検出されなかった(ND)ことを示す。

表 6. 糞中代謝物(投与放射能に対する割合、%) 標識体 10mg/kg/日

代謝分解物の コード及び記号		雄			雌		
		試料採取時期*					
		1日	7日	14日	1日	7日	14日
オキサチアピプロリン	P	49.9	48.4	53.8	55.3	49.4	49.8

* : 1日の試料は0～24時間、7日は144～168時間、14日は312～336時間に排泄された糞

表 7. 血漿中代謝物 投与開始 13 日(314 時間)後採取試料の半定量的分析結果
標識体 10mg/kg/日

代謝分解物のコード及び記号		雄	雌
オキサチアピプロリン	P	+++	+++

- : 検出せず。trace : 痕跡程度($<2 \times 10^4$)
+ : $>2 \times 10^4$ 、++ : $>2 \times 10^5$ 、+++ : $>2 \times 10^6$
数値は質量分析器のピーク強度。

代謝分解経路；供試化合物は、

と考えられた。

残留放射能の異性体比；供試化合物は鏡像異性体の比率が[1 : 1]のラセミ体、略号 (HPLC 保持時間約 8 分) 及び (保持時間約 12 分) あり、キラル HPLC カラムにより分離できる。投与液の異性体比は約[1 : 1] (49.10 : 50.90) であった。反復投与終了時に採取した肝臓試料を分析した結果、投与液の比率とは異なり、雄は約[4 : 1]、雌は約[3 : 1]であった。異性体間に差が生じた原因は解明されていないが、供試化合物が体内で最初に肝臓中で代謝を受ける際、化合物の立体構造により代謝速度に差が生じ、それにより比率が異なった可能性が考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2. 植物代謝に関する試験

(1) ばれいしょにおける代謝試験

(資料 代3)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 年[GLP 対応]

供試標識化合物:

¹⁴C-オキサチアピプロリン;
標識体)

標識体(標識体)及び

標識体(

*: 標識位置

+: 標識位置

化学名; 1-(4-{4-[(5RS)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノン

比放射能; 標識体 33.3 μ Ci/mg 標識体 29.5 μ Ci/mg

放射化学的純度; 標識体 % 標識体 %

標識位置選定理由;

供試植物: ばれいしょ (品種: Maris piper)

栽培条件; 砂壤土圃場に各区 1m² の処理区及び無処理区を設け、ばれいしょ種いもを植え付けた。試験区をワイヤーメッシュ及びネットで保護のうえ栽培した。

試験溶液調製; 各標識体とも非標識体で放射能を希釈し、アセトンに溶解して原液を調製した。放射能の希釈には非標識体のほかに、マススペクトルの識別を容易にするために ¹³C- 標識体を用いた。アセトンを留去し、供試植物への処理時まで -20°C で保存した。

各処理の際に、所定量の被験物質混合物にジメチルスルホキシド 500 μ L 及び OD (oil dispersion) 製剤補助成分と混合し、超音波処理して模擬製剤を作製した。模擬製剤は Milli-Q 水で希釈し処理溶液とした。

処理方法; 各試験区への供試標識化合物処理の概要を次表に示す。処理量は本剤の北米での登録申請内容を踏まえ、3 回処理合計で 210g ai/ha を目標とした。試験溶液の処理には動力散布機を用い、処理時にはポリエチレン製シートを散布区の周囲に立て、汚染を防止した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1. 処理の概要

処理回数	標識体	処理量	処理年月日	生育ステージ
1		71.9 g ai/ha	2009年7月29日	第一花序の蕾が3mm展開する頃
		75.7 g ai/ha		
2		69.5 g ai/ha	2009年8月12日	第一花序の第一花卉が確認できる頃
		73.0 g ai/ha		
3		72.7 g ai/ha	2009年8月26日	第一花序の開花終了時期
		73.3 g ai/ha		

試料採取； 試料はそれぞれの区からランダムに採取し、重量を測定した。試料採取の概要を以下にまとめる。

表 2. 試料採取の概要

試料採取時期	試料採取日	生育ステージ	採取部位
第1回処理直後	2009年7月29日	第一花序の蕾が3mm展開する頃	茎葉
第1回処理14日後 第2回処理直後	2009年8月12日	第一花序の第一花卉が確認できる頃	茎葉
第2回処理14日後 最終(第3回)処理直後			
最終処理14日後	2009年9月9日	葉の黄化が始まった頃	茎葉及び塊茎
最終処理28日後	2009年9月23日	葉の大部分が黄化	茎葉及び塊茎

分析方法； 試料の抽出・精製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デュポン株式会社にある。

結 果：

放射能分布； 各時点で採取した植物試料の放射能濃度及び分布率を下表に示す。

茎葉において、最終処理 14 日後に 0.918 あるいは 0.993 $\mu\text{g/g}$ であった放射能は、28 日後には 0.162 あるいは 0.255 $\mu\text{g/g}$ となり、速やかな分解が示唆された。茎葉試料、成熟塊茎試料のどちらにおいても、残留放射能の大部分は抽出液 1 から回収された。また、成熟塊茎における残留放射能濃度は 0.005 $\mu\text{g/g}$ あるいは 0.012 $\mu\text{g/g}$ と微量であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表3 標識体処理試料における残留放射能(総残留放射能に対する割合%TRR及び濃度 µg/g 当量)

処理回数 /経過日数 /試料	1回目処理 14日後 (茎葉)	2回目処理 当日 (茎葉)	2回目処理 14日後 (茎葉)	最終処理 14日後 (茎葉)	最終処理 28日後 (茎葉)	最終処理 28日後 (成熟塊茎)
試料重量(g)	19.997	15.001	19.850	22.264	20.804	99.512
表面 洗浄液*	%TRR	20.0	NA	17.4	21.2	9.1
	µg/g	0.139	NA	0.143	0.195	0.015
抽出液1	%TRR	56.4	91.2	58.5	53.4	62.9
	µg/g	0.391	1.582	0.479	0.490	0.102
抽出液2	%TRR	5.1	4.2	7.4	5.2	6.3
	µg/g	0.035	0.073	0.061	0.048	0.010
非抽出 残渣	%TRR	18.5	4.6	16.6	20.2	21.7
	µg/g	0.128	0.080	0.136	0.185	0.035
合計	µg/g	0.694	1.735	0.819	0.918	0.162

*アセトニトリルで洗浄

NA：非該当

表4. 標識体処理試料における残留放射能(総残留放射能に対する割合%TRR及び濃度 µg/g 当量)

処理回数 /経過日数 /試料	1回目処理 14日後 (茎葉)	2回目処理 当日 (茎葉)	2回目処理 14日後 (茎葉)	最終処理 14日後 (茎葉)	最終処理 28日後 (茎葉)	最終処理 28日後 (成熟塊茎)
試料重量(g)	19.995	15.005	19.901	22.191	21.045	96.393
表面 洗浄液*	%TRR	25.9	NA	35.4	15.6	9.8
	µg/g	0.232	NA	0.466	0.155	0.025
抽出液1	%TRR	53.2	91.9	48.8	53.7	57.2
	µg/g	0.476	5.457	0.643	0.533	0.146
抽出液2	%TRR	4.8	3.9	4.1	6.3	8.5
	µg/g	0.043	0.232	0.054	0.063	0.022
非抽出 残渣	%TRR	16.1	4.3	11.6	24.4	24.6
	µg/g	0.144	0.255	0.153	0.242	0.063
合計	µg/g	0.894	5.938	1.317	0.993	0.255

*アセトニトリルで洗浄

NA：非該当

代謝分解；成熟塊茎試料における各時点で採取した植物試料の代謝物分布を次表に示す。

表面洗浄液における主要な残留成分はオキサチアピプロリンであり、総残留放射能の6.8～19.8%を占めていた。洗浄後植物体においても主要な残留成分はオキサチアピプロリンであり、最終処理14日後採取試料の抽出液からは19.8%TRRが回収された。試料中のオキサチアピプロリン濃度は、最終処理後減少傾向を示した。

代謝物として、

が同定されたが、いずれも

であった。

ことが示唆されたが、%TRRを超えて生成するものはみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 5. 標識体処理ばれいしょ茎葉における代謝物(総残留放射能に対する割合%TRR 及び濃度 µg/g)

残留成分		1回目処理 14日後	2回目処理 14日後	最終処理 14日後	最終処理 28日後
表面洗浄液 計	%TRR	19.4	18.1	21.5	9.3
	µg/g	0.135	0.149	0.198	0.015
オキサチアピプロリン[P]	%TRR	18.9	16.4	19.8	6.8
	µg/g	0.131	0.134	0.182	0.011

Rt : HPLC保持時間

* : 2成分の合計であり、単一で0.7%TRRを超えるものはなかった。

** : 5成分以上の合計であり、単一で5.9%TRRを超えるものはなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

表 6. 標識体処理ばれいしょ茎葉における代謝物(総残留放射能に対する割合%TRR 及び濃度 $\mu\text{g/g}$)

残留成分		1回目処理 14日後	2回目処理 14日後	最終処理 14日後	最終処理 28日後
表面洗淨液 計	%TRR	24.8	37.3	15.8	10.1
	$\mu\text{g/g}$	0.222	0.491	0.157	0.026
オキサチアピプロリン[P]	%TRR	24.3	36.1	14.8	9.0
	$\mu\text{g/g}$	0.217	0.475	0.147	0.023

Rt : HPLC保持時間

* : 2成分の合計であり、単一で0.4%TRRを超えるものはなかった。

** : 3成分以上の合計であり、単一で3.6%TRRを超えるものはなかった。

非抽出画分の残留成分検討；1回目処理14日後試料、最終処理14日後茎葉試料の抽出液抽出残渣について、一晚水浸漬による抽出、アセトン抽出（約40°C）、次いでα-アミラーゼ（約50°C、72時間）、グルコアミラーゼ及びセルラーゼ処理（約50°C、48時間）処理、さらに0.1N水酸化ナトリウム処理（約60°C、6時間）及び1.0N塩酸（約60°C、6時間）を用いた加水分解を行った。各画分の総残留放射能に対する割合を以下に示す。

酸/塩基加水分解による画分から放射能が回収されたことから、非抽出画分に抱合体が含まれていることが示唆された。また、グルコアミラーゼ及びセルラーゼ処理画分から放射能は回収されず、細胞壁あるいはアミロースへの取り込みがほとんど起きないことが示唆された。

それぞれの画分の放射能濃度は微量（3.5%TRR以下、0.035µg/g以下）であったことから、残留放射性成分の同定は行わなかった。

表 7. 非抽出画分の放射能分布(総残留放射能に対する割合%TRR及び濃度 µg/g)

抽出液		処理後日数/供試標識体			
		1回目処理14日後		最終処理14日後	
水抽出1 (一晚水浸漬)	%TRR	0.9	1.0	1.3	1.5
	µg/g	0.006	0.009	0.012	0.015
アセトン抽出	%TRR	1.9	2.2	3.2	3.5
	µg/g	0.013	0.020	0.029	0.035
水抽出2 (室温、一晚水浸漬)	%TRR	<LOQ	<LOQ	0.8	0.9
	µg/g	<LOQ	<LOQ	0.007	0.009
α-アミラーゼ処理	%TRR	1.8	1.7	2.7	2.3
	µg/g	0.012	0.015	0.025	0.023
グルコアミラーゼ及び セルラーゼ処理	%TRR	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	µg/g	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
0.1N水酸化ナトリウム 加水分解	%TRR	2.1	2.5	2.5	3.3
	µg/g	0.015	0.022	0.023	0.033
1.0N塩酸加水分解	%TRR	1.3	0.5	0.9	0.8
	µg/g	0.009	0.004	0.008	0.008
非抽出残渣	%TRR	4.8	10.0	2.7	7.8
	µg/g	0.033	0.089	0.025	0.077

<LOQ：定量限界(0.001 mg/kg)未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

立体選択性の検討；オキサチアピプロリンは鏡像異性体を有し、S体及びR体を1:1で含有するラセミ混合物であるため、ばれいしょ体内における異性体比の変化について検討した。異性体の分離にはキラルクロマトグラフィーを用いた。下表のとおり、ばれいしょ体内において異性体比に変化はなく、オキサチアピプロリンはばれいしょでの代謝における選択性はないと考えられる。

表8. オキサチアピプロリンの異性体比

試料	ピーク	保持時間(分)	ピーク面積における割合(%)
オキサチアピプロリン 参照標準品		8.168	50.14
		11.171	49.86
標識体原液		8.363	51.57
		11.307	48.43
標識体原液		8.309	50.85
		11.104	49.15
標識体処理茎葉試料 (最終処理14日後)		8.33-9.67	56.3
		10.67-12.33	43.7

推定代謝経路；ばれいしょ茎葉においてオキサチアピプロリンの代謝分解はが観察された。同定された代謝物より、がオキサチアピプロリンのばれいしょにおける主要な代謝分解経路であると考えられる。また、がそれに続いた。ばれいしょ茎葉における推定代謝分解経路を次図に示す。

オキサチアピプロリンのばれいしょにおける推定代謝経路

*[]内は推定代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(2) レタスにおける代謝試験

(資料 代4)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 年[GLP 対応]

供試標識化合物:

^{14}C -オキサチアピプロリン;
標識体)

標識体(標識体)及び

標識体(

*: 標識位置

+: 標識位置

化学名; 1-(4-{4-[(5*R*S)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]エタノン

比放射能; 標識体 33.3 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 標識体 29.5 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度; 標識体 % 標識体 %

標識位置選定理由; 予備検討の結果、各種の反応に対して化学的に安定であると考えられる 及び の炭素を標識した。

供試植物: 結球レタス (品種: *Lactuca sativa*)

栽培条件; 1 m^2 の区画にレタス種子を播種し、栽培した。

敷地内の圃場で

方法:

試験溶液調製; 各標識体とも非標識体で放射能を希釈し、アセトンに溶解して原液を調製した。放射能の希釈には非標識体のほかに、マススペクトルの識別を容易にするために ^{13}C - 標識体を用いた。アセトンを留去し、供試植物への処理時まで-20 $^{\circ}\text{C}$ で保存した。

各処理の際に、所定量の被験物質混合物にジメチルスルホキシド 500 μL 及び OD (oil dispersion) 製剤補助成分と混合し、超音波処理して模擬製剤を作製した。模擬製剤は Milli-Q 水で希釈し処理溶液とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

処理方法； 各試験区への供試標識化合物処理の概要を以下に示す。処理量は本剤の北米での登録申請内容を踏まえ、3回処理合計で210g ai/haを目標とした。試験溶液の処理には動力散布機を用い、処理時にはポリエチレン製シートを散布区の周囲に立て、汚染を防止した。

表 1. 処理の概要

処理回数	標識体	処理量	処理年月日	生育ステージ
1		76.00 g ai/ha	2009年9月18日	5葉展開期
		78.10 g ai/ha		
2		74.00 g ai/ha	2009年9月28日	7葉展開期
		74.50 g ai/ha		
3		73.33 g ai/ha	2009年10月8日	9葉展開期
		73.00 g ai/ha		

試料採取； 試料採取の概要を以下にまとめる。

表 2. 試料採取の概要

試料採取時期	試料採取日	生育ステージ
第1回処理直後	2009年9月18日	5葉展開期
第1回処理10日後	2009年9月28日	7葉展開期
第2回処理直後		
第2回処理14日後	2009年10月8日	9葉展開期
最終(第3回)処理直後		
最終処理3日後	2009年10月11日	9葉展開期
最終処理7日後	2009年10月15日	収穫時の70%の結球サイズに到達
最終処理14日後	2009年10月22日	収穫時の結球サイズに到達

分析方法； 各採取日程で採取したレタス茎葉試料は、アセトニトリルで洗浄し、表面に残留している放射能を除去した。洗浄後の植物体試料は粉碎し、燃焼後、クエンチ自動補正付き液体シンチレーションカウンター (LSC) 分析により総放射能残留量を測定した。

粉碎試料の一部をアセトニトリル、続いてアセトニトリル：水 (3:1、v/v) で抽出した。2回目処理10日後、3回目処理3日後及び成熟試料については、さらにアセトン抽出、一晩の水浸漬、 α -アミラーゼ処理、セルラーゼ添加アミノグルコシダーゼ処理、塩基加水分解 (0.1N NaOH、約60°C、6時間、2回) 処理、弱酸性加水分解 (1N HCl、約60°C、6時間、2回) 処理を実施した。

抽出液は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分析した。

放射性残留成分の同定は、高速液体クロマトグラフィー質量分析器 (LC-MS) を用いた標準品との比較により行った。非抽出残渣の放射能は、燃焼 LSC 分析により測定した。

試料の抽出・精製スキームを以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結 果：

放射能分布； 各時点で採取した植物試料の放射能濃度及び分布率を下表に示す。

最終処理直後に 4.729 あるいは 4.583 $\mu\text{g/g}$ であった放射能は、3 日後には 1.272 あるいは 2.627 $\mu\text{g/g}$ となり、速やかな分解が示唆された。成熟試料には、0.520 あるいは 0.473 $\mu\text{g/g}$ の放射能が残留していた。また最終処理以降、総残留放射能に対する非抽出残渣残留放射能の割合は高くなる傾向を示したが、残留濃度はほぼ一定レベルを推移していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表3. 標識体処理試料における残留放射能(総残留放射能に対する割合%TRR及び濃度 $\mu\text{g/g}$ 当量)

処理回数 /経過日数 /試料	1回目 処理 当日	1回目 処理 10日後	2回目 処理 当日	2回目 処理 10日後	最終処理 当日	最終処理 3日後	最終処理 7日後	最終処理 14日後
試料重量(g)	20.189	19.457	19.433	20.662	17.859	18.94	40.527	77.767
表面 洗浄液*	%TRR	NA	NA	NA	14.1	80.1	49.2	22.5
	$\mu\text{g/g}$	NA	NA	NA	0.069	3.788	0.626	0.117
抽出液1	%TRR	97.2	83.8	87.8	68.1	18	44.8	62.6
	$\mu\text{g/g}$	5.241	0.603	4.841	0.332	0.851	0.57	0.326
抽出液2	%TRR	2.5	4.4	9.8	3.8	0.5	1.6	2.8
	$\mu\text{g/g}$	0.135	0.032	0.54	0.019	0.024	0.02	0.015
非抽出 残渣	%TRR	0.4	11.8	2.4	14	1.3	4.3	12.1
	$\mu\text{g/g}$	0.022	0.085	0.132	0.068	0.061	0.055	0.063
合計	$\mu\text{g/g}$	5.392	0.719	5.514	0.488	4.729	1.272	0.626

*アセトニトリルで洗浄

NA：非該当

表4. 標識体処理試料における残留放射能(総残留放射能に対する割合%TRR及び濃度 $\mu\text{g/g}$ 当量)

処理回数 /経過日数 /試料	1回目 処理 当日	1回目 処理 10日後	2回目 処理 当日	2回目 処理 10日後	最終処理 当日	最終処理 3日後	最終処理 7日後	最終処理 14日後
試料重量(g)	14.585	20.844	20.920	20.227	20.255	18.916	39.609	74.38
表面 洗浄液	%TRR	NA	NA	NA	24.9	69.3	46.8	18.2
	$\mu\text{g/g}$	NA	NA	NA	0.231	3.176	1.229	0.086
抽出液1	%TRR	98	86.8	97	58.4	27.4	46.3	61.3
	$\mu\text{g/g}$	11.06	0.45	5.607	0.541	1.256	1.216	0.29
抽出液2	%TRR	1.7	3.1	1.4	2.9	0.8	1.8	3.2
	$\mu\text{g/g}$	0.192	0.016	0.081	0.027	0.037	0.047	0.023
非抽出 残渣	%TRR	0.4	10.1	1.6	13.7	2.5	5.1	17.2
	$\mu\text{g/g}$	0.045	0.052	0.092	0.127	0.115	0.134	0.093
合計	$\mu\text{g/g}$	11.286	0.518	5.78	0.927	4.583	2.627	0.669

*アセトニトリルで洗浄

NA：非該当

代謝分解；各時点で採取した植物試料の代謝物分布を次表に示す。

表面洗浄液における主要な残留成分はオキサチアピプロリンであり、総残留放射能（表面洗浄液の放射能、抽出液の放射能及び抽出残渣の放射能）の11.8～81.8%を占めていた。表面洗浄液からは、その他微量成分はいずれも2.7%TRR以下であった。

洗浄後植物体においても、主要な残留成分はオキサチアピプロリンであり、最終処理14日後採取試料の抽出液から回収された放射能は46.4%TRRであった。試料中のオキ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

サチアピプロリン濃度は、最終処理後わずかながら減少傾向を示した。

代謝物として、 標識体処理区では が生成したが、いずれも 4.4%TRR 以下と微量であった。 標識体処理区では がみられたが、これは本剤の混在物でありレタスにおける代謝分解により生成したものではないと考えられた。 [申請者注 :

]

表 5. 標識体処理試料における代謝物(総残留放射能に対する割合%TRR 及び濃度 $\mu\text{g/g}$)

残留成分		1回目 処理 当日	1回目 処理 10日後	2回目 処理 当日	2回目 処理 10日後	最終 処理 当日	最終 処理 3日後	最終 処理 7日後	最終 処理 14日後
表面洗浄液 計	%TRR				14.4	83.1	51.0	34.2	20.9
	$\mu\text{g/g}$				0.070	3.928	0.649	0.214	0.109
オキサチアピ ロリン[P]	%TRR				11.8	81.8	47.9	31.6	18.5
	$\mu\text{g/g}$				0.058	3.868	0.609	0.198	0.096

未同定成分は単一あるいは複数成分の合計。いずれの成分も3.0%TRR(0.016 $\mu\text{g/g}$)未満であった。

- : 検出されず(検出限界 : 0.010 $\mu\text{g/g}$)

*Rtの異なる複数ピークの合計。1回目処理当日試料において、少なくとも 種以上の が含まれていたと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 6 標識体処理試料における代謝物(総残留放射能に対する割合%TRR 及び濃度 µg/g)

残留成分		1回目 処理 当日	1回目 処理 10日後	2回目 処理 当日	2回目 処理 10日後	最終 処理 当日	最終 処理 3日後	最終 処理 7日後	最終 処理 14日後
表面洗浄液	%TRR	/	/	/	25.4	70.7	47.4	23.1	18.5
	µg/g	/	/	/	0.236	3.240	1.245	0.136	0.088
オキサチアピ ロリン[P]	%TRR	/	/	/	24.1	68.3	4.4	21.9	15.5
	µg/g	/	/	/	0.223	3.130	1.166	0.147	0.073
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					
		/	/	/					

未同定成分は単一あるいは複数成分の合計。いずれの成分も2.0%TRR(0.009µg/g)未満であった。

- : 検出されず(検出限界 : 0.010 µg/g)

*Rtの異なる複数ピークの合計。2回目処理当日試料において、少なくとも 種以上の が含まれていたと考えられる。

非抽出画分の残留成分検討；2回目処理10日後試料、最終処理3日後及び14日後試料の抽出液抽出残渣について、一晚水浸漬による抽出、アセトン抽出（約40°C）、次いでα-アミラーゼ（約50°C、72時間）、グルコアミラーゼ及びセルラーゼ処理（約50°C、48時間）処理、さらに0.1N水酸化ナトリウム処理（約60°C、6時間）及び1.0N塩酸（約60°C、6時間）を用いた加水分解を行った。各画分の総残留放射能に対する割合を以下に示す。

酵素処理により抽出された画分の占める割合が大きく、処理されたオキサチアピプロリンはレタス体内のタンパク質と結合することが示唆された。

表7. 非抽出画分の放射能分布(総残留放射能に対する割合%TRR及び濃度µg/g)

抽出液		処理後日数/供試標識体					
		2回目処理10日後		最終処理3日後		最終処理14日後	
水抽出1 (一晚水浸漬)	%TRR	—	—	—	—	—	—
	µg/g	—	—	—	—	—	—
アセトン抽出	%TRR	1.0	0.9	0.4	0.6	0.9	0.9
	µg/g	0.006	0.009	0.006	0.018	0.005	0.004
水抽出2 (室温、一晚水浸漬)	%TRR	0.2	0.7	0.1	0.2	0.2	0.3
	µg/g	0.001	0.007	0.002	0.006	0.001	0.001
α-アミラーゼ処理	%TRR	1.1	1.8	0.4	0.5	1.0	1.4
	µg/g	0.007	0.019	0.006	0.015	0.005	0.007
グルコアミラーゼ及 びセルラーゼ処理	%TRR	1.4	1.0	0.5	0.7	1.0	1.2
	µg/g	0.009	0.010	0.008	0.021	0.005	0.006
0.1N水酸化ナトリウ ム加水分解	%TRR	1.1	1.3	0.4	0.6	0.9	1.2
	µg/g	0.007	0.013	0.006	0.018	0.005	0.006
1.0N塩酸加水分解	%TRR	0.6	0.4	0.2	0.4	0.4	0.5
	µg/g	0.004	0.004	0.003	0.012	0.002	0.002
非抽出残渣	%TRR	6.4	4.3	1.6	1.7	2.0	4.0
	µg/g	0.039	0.044	0.025	0.050	0.010	0.019

—：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デュポン株式会社にある。

立体選択性の検討；オキサチアピプロリンは鏡像異性体を有し、S体及びR体を1:1で含有するラセミ混合物であるため、レタス体内における異性体比の変化について検討した。異性体の分離にはキラルクロマトグラフィーを用いた。下表のとおり、レタス体内において異性体比に変化はなく、オキサチアピプロリンはレタスでの代謝における選択性はないと考えられる。

表8. オキサチアピプロリンの異性体比

試料	ピーク	保持時間(分)	ピーク面積における割合(%)
オキサチアピプロリン 参照標準品		7.787	51.10
		10.528	48.90
標識体原液		8.363	50.27
		11.307	49.73
標識体原液		8.501	51.15
		11.168	48.85
標識体処理試料 (最終処理14日後)		8.661	51.55
		11.157	48.45

推定代謝経路；結球レタスにおける推定代謝分解経路を次図に示す。

結球レタスにおいてオキサチアピプロリンの代謝分解は比較的緩やかに進み、同定された代謝物は

であった。HPLC 保持時間の異なる を含む多
の生成がみられたため、 が主な代謝経路であることが示唆され
た。

オキサチアピプロリンのレタスにおける推定代謝経路

*[]内は推定代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3) ぶどうにおける代謝試験

(資料 代5)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 年[GLP 対応]

供試標識化合物:

¹⁴C-オキサチアピプロリン; 標識体(標識体)及び 標識体(標識体)

*: 標識位置

+: 標識位置

化学名; 1-(4-{4-[(5RS)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノン

比放射能; 標識体 33.3 μ Ci/mg 標識体 29.5 μ Ci/mg

放射化学的純度; 標識体 % 標識体 %

標識位置選定理由; 予備検討の結果、各種の反応に対して化学的に安定であると考えられる炭素を標識した。

非標識体の純度: %

供試植物: ぶどう果樹 (品種: Macabeu)

壇壤土を充填した 46L 容のプラスチック容器を用いて屋外で栽培した。

方法:

試験溶液調製; 各標識体とも非標識体で放射能を希釈し、アセトンに溶解して原液を調製した。放射能の希釈には非標識体のほかに、マススペクトルの識別を容易にするために ¹³C- 標識体を用いた。アセトンを留去し、供試植物への処理時まで-15°C で保存した。

第1回処理時には、所定量の被験物質混合物に酢酸エチル及びOD (oil dispersion) 製剤補助成分と混合し模擬製剤を作製した。第2回及び最終処理時には、分散性改善のため酢酸エチルの代わりにジメチルスルホキシドを用いて模擬製剤を作製した。模擬製剤は Milli-Q 水で希釈し処理溶液とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

処理方法； 各試験区への供試標識化合物処理の概要を以下に示す。開花初期から果実肥大期にかけて茎葉散布処理を行い、処理量は本剤の北米における実使用量を想定し、3回処理合計で210g ai/haを目標とした。試験溶液の処理には動力散布機を用い、処理時にはポリエチレン製シートを散布区の周囲に立て、汚染を防止した。

表 1. 処理の概要

処理回数	標識体	処理量	処理年月日	生育ステージ
1		61.89 g ai/ha	2009年6月3日	開花初期～開花盛期
		72.13 g ai/ha		
2		65.76 g ai/ha	2009年6月17日	果実発達期 (果房が垂れ下がり始める頃)
		59.36 g ai/ha		
3		82.65 g ai/ha	2009年7月1日	果実肥大期 (果粒が接触しはじめる頃)
		79.85 g ai/ha		

試料採取； 試料採取の概要を以下にまとめる。

表 2. 試料採取の概要

試料採取時期	試料採取日	採取部位
第1回処理直後	2009年6月3日	茎葉
第2回処理直後	2009年6月17日	茎葉
第2回処理14日後	2009年7月1日	茎葉及び果実
最終(第3回)処理直後		
最終処理14日後	2009年7月15日	茎葉及び果実
最終処理76日後(果実成熟期)	2009年9月15日	茎葉及び果実

分析方法； 採取した試料の一部はアセトニトリルで植物体の表面を洗浄した。洗浄及び非洗浄試料は凍結後粉碎し、燃焼-液体シンチレーションカウンター (LSC) 分析により総放射能残留量を測定した。燃焼効率は95%以上であった。

粉碎試料の残留放射能はアセトニトリル、続いてアセトニトリル：水 (3：1、v/v) で抽出した。一部試料については、酵素処理及び加水分解により残渣の更なる分画を行った。液体試料の残留放射能はLSCにより測定した。

非抽出残渣の放射能は、燃焼LSC分析により測定した。

各試料中の放射性残留成分の同定は、高速液体クロマトグラフィー質量分析器 (LC-MS) を用いた標準品との比較により行った。試料の抽出・精製スキームを以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結 果：

放射能分布； 各時点で採取した植物試料の放射能濃度及び分布を下表に示す。

処理された放射能の大部分は表面洗浄液及び抽出液1から回収された。また、茎葉、果実の両試料とも、最終処理後残留放射能濃度は経時的に減少した。非抽出残渣における残留放射能濃度は増加傾向がみられなかった。

表3-1. 標識体処理試料における残留放射能(総残留放射能に対する割合%TRR及び濃度 $\mu\text{g/g}$ 当量)

処理回数 /経過日数 /試料	第1回 処理直後		第2回 処理直後		第2回処 理14日後		第3回 処理直後		最終処理14日後		最終処理76日後 (果実成熟期)	
	茎葉	茎葉	茎葉	茎葉	茎葉	茎葉	茎葉	果実	茎葉	果実		
試料重量(g)	10.672	10.201	10.598	4.947	25.098	50.240	20.334	49.943				
表面 洗浄液	%TRR			45.7	81.7	51.2	10.5	24.2	3.9			
	$\mu\text{g/g}$			3.299	30.667	5.586	0.048	0.334	0.012			
抽出液1	%TRR	91.4	92.5	34.6	11.8	32.8	74.4	33.6	73.0			
	$\mu\text{g/g}$	13.682	30.019	2.497	4.429	3.579	0.343	0.464	0.222			
抽出液2	%TRR	7.9	6.3	4.0	2.9	5.1	3.9	12.0	13.9			
	$\mu\text{g/g}$	1.183	2.045	0.289	1.089	0.556	0.018	0.166	0.042			
非抽出 残渣	%TRR	0.7	1.2	15.7	3.6	10.9*	11.2*	30.2*	9.2			
	$\mu\text{g/g}$	0.105	0.389	1.133	1.351	1.189*	0.052*	0.417*	0.028			
合計	$\mu\text{g/g}$	14.969	32.453	7.218	37.536	10.911	0.461	1.381	0.304			

*：非抽出残渣の残留放射能が10%AR以上あるいはそれに近かったため、更なる抽出を行った。結果は表4を参照。

表3-2. 標識体処理試料における残留放射能(総残留放射能に対する割合%TRR及び濃度 $\mu\text{g/g}$ 当量)

処理回数 /経過日数 /試料	第1回 処理直後		第2回 処理直後		第2回処 理14日後		最終 処理直後		最終処理14日後		最終処理76日後 (果実成熟期)	
	茎葉	茎葉	茎葉	茎葉	茎葉	茎葉	果実	茎葉	果実			
試料重量(g)	5.286	12.960	10.163	5.018	25.162	50.205	40.436	49.712				
表面 洗浄液	%TRR			74.2	87.5	70.5	30.0	35.9	15.4			
	$\mu\text{g/g}$			12.108	25.040	6.027	0.164	0.401	0.049			
抽出液1	%TRR	83.9	93.5	18.6	8.8	19.6	53.5	34.1	33.5			
	$\mu\text{g/g}$	12.944	21.534	3.035	2.518	1.676	0.292	0.381	0.107			
抽出液2	%TRR	14.9	5.5	1.7	1.6	2.9	4.9	6.9	20.3			
	$\mu\text{g/g}$	2.299	1.267	0.277	0.458	0.248	0.027	0.077	0.065			
非抽出 残渣	%TRR	1.3	1.0	5.5	2.1	7.0*	11.6*	23.1*	30.8*			
	$\mu\text{g/g}$	0.201	0.230	0.897	0.601	0.598*	0.063*	0.258*	0.098*			
合計	$\mu\text{g/g}$	15.428	23.031	16.318	28.617	8.549	0.545	1.116	0.318			

*：非抽出残渣の残留放射能が10%AR以上あるいはそれに近かったため、更なる抽出を行った。結果は表4を参照。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

酵素処理及び酸/塩基性加水分解；最終処理 14 及び 76 日後試料の一部については、一晩水浸漬による抽出、アセトン抽出（約 40°C）、次いでα-アミラーゼ（約 50°C、72 時間）、グルコアミラーゼ及びセルラーゼ処理（約 50°C、48 時間）処理、さらに 0.1N 水酸化ナトリウム処理（約 60°C、6 時間）及び 1.0N 塩酸（約 60°C、6 時間）を用いた加水分解を行い、植物体内に取り込まれた成分の分析、同定を行った。結果を下表に示す。

表4. 非抽出画分の放射能分布(総残留放射能に対する割合%TRR及び濃度µg/g)

抽出液		試料及び 供試標識体		試料					
				最終処理14日後			最終処理76日後		
		茎葉		果実		茎葉		果実	
水抽出1	%TRR	0.1	0.1	<LOQ	<LOQ	0.5	0.2	<LOQ	
	µg/g	0.011	0.009	<LOQ	<LOQ	0.007	0.002	<LOQ	
アセトン	%TRR	2.3	1.4	1.8	1.6	3.4	3.0	7.3	
	µg/g	0.251	0.120	0.008	0.009	0.047	0.033	0.023	
水抽出2	%TRR	0.2	0.1	0.1	0.1	0.3	0.1	0.3	
	µg/g	0.022	0.009	<0.001	0.001	0.004	0.001	0.001	
α-アミラーゼ	%TRR	1.3	0.4	0.9	0.5	2.2	0.7	1.8	
	µg/g	0.142	0.034	0.004	0.003	0.030	0.008	0.006	
グルコアミラーゼ 及びセルラーゼ	%TRR	0.5	0.2	0.3	0.3	1.1	0.7	1.5	
	µg/g	0.055	0.017	0.001	0.002	0.015	0.008	0.005	
0.1N塩基性 加水分解	%TRR	2.1	0.9	1.3	1.3	8.8	1.4	4.9	
	µg/g	0.229	0.077	0.006	0.007	0.122	0.016	0.016	
1.0N塩酸 加水分解	%TRR	0.5	0.3	0.4	0.3	3.5	1.1	<LOQ	
	µg/g	0.055	0.026	0.002	0.002	0.048	0.012	<LOQ	
非抽出残渣	%TRR	3.9	3.6	6.4	7.5	10.3	16.0	15.1	
	µg/g	0.426	0.308	0.030	0.041	0.142	0.179	0.048	

<LOQ：定量限界未満(定量限界：1%TRR、0.005ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

代謝分解；各時点で採取した植物試料の代謝物分布を下表に示す。

茎葉、果実ともに主要な残留成分はオキサチアピプロリンであり、最終処理後 76 日目には茎葉で 32.0～60.1%TRR、果実では 9.9～41.0%TRR 存在した。主要な代謝物は

た。

表 5-1. 標識体処理ぶどう茎葉における代謝物(総残留放射能に対する割合%TRR 及び濃度 $\mu\text{g/g}$)

残留成分		処理後日数(日)			
		1回目処理直後	2回目処理14日後	最終処理14日後	最終処理76日後
オキサチアピプロリン[P]	%TRR	98.4	63.5	66.3	32.0
	$\mu\text{g/g}$	14.731	4.576	7.242	0.441

ND：検出されず

<LOQ：定量限界未満(定量限界：1%TRR、0.005ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 5-2. 標識体処理ぶどう果実における代謝物(総残留放射能に対する割合%TRR 及び濃度 $\mu\text{g/g}$)

残留成分		処理後日数(日)、試料	
		最終処理14日後	最終処理 76 日後
オキサチアピプロリン[P]	%TRR	35.9	9.9
	$\mu\text{g/g}$	0.165	0.030

ND : 検出されず

<LOQ : 定量限界未満(定量限界 : 1%TRR、0.005ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 6-1. 標識体処理ぶどう茎葉における代謝物(総残留放射能に対する割合%TRR 及び濃度 $\mu\text{g/g}$)

残留成分		処理後日数(日)			
		1回目処理 直後	2回目処理 14日後	最終処理 14日後	最終処理 76日後
オキサチアピプロリン[P]	%TRR	92.1	92.0	82.0	60.1
	$\mu\text{g/g}$	14.206	15.015	7.013	0.672

ND : 検出されず

<LOQ : 定量限界未満(定量限界 : 1%TRR、0.005ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 6-2. 標識体処理ぶどう果実における代謝物(総残留放射能に対する割合%TRR 及び濃度 $\mu\text{g/g}$)

残留成分		処理後日数(日)	
		最終処理14日後	最終処理 76 日後
オキサチアピプロリン[P]	%TRR	74.2	41.0
	$\mu\text{g/g}$	0.406	0.131

ND : 検出されず

<LOQ : 定量限界未満(定量限界 : 1%TRR、0.005ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

立体選択性の検討；オキサチアピプロリンは鏡像異性体を有し、S体（ ）及びR体（ ）を1:1で含有するラセミ混合物であるため、ぶどうにおける異性体比の変化について検討した。異性体の分離にはキラルクロマトグラフィーを用いた。下表のとおり、ぶどう果実抽出液において異性体比に変化はなく、オキサチアピプロリンは植物における代謝における選択性はないと考えられる。

表7. オキサチアピプロリンの異性体比

試料	ピーク	保持時間(分)	ピーク面積における割合(%)
オキサチアピプロリン 参照標準品		8.1	50.3
		11.0	49.7
標識体		8.6	48.5
		11.6	51.5
標識体		8.4	53.2
		11.3	46.8
標識体処理試料 (最終処理14日後)		8.30	48.25
		11.03	51.75

推定代謝経路；ぶどう果樹に処理されたオキサチアピプロリンは様々な経路で代謝分解され、多数の微量代謝物が観察された。主な代謝経路は
同定された代謝物から、
次に示す代謝経路が示唆された。

[申請者注：

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

オキサチアピロリンのぶどうにおける推定代謝経路

*[]内は推定代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

申請者注：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3. 土壌中動態に関する試験

(1)好氣的土壌中動態試験

(資料 土1)

試験機関：
報告書番号：
報告書作成年： 年[GLP 対応]

(資料 土2)

試験機関：
報告書番号：
報告書作成年： 年[GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-オキサチアピプロリン

標識体 (標識体)、 標識体 (標識体) 及び
標識体 (標識体)

* : 標識位置
+ : 標識位置
: 標識位置

化学名；1-(4-{4-[(5RS)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノン

比放射能； 標識体 49 μ Ci/mg 標識体 47.1 μ Ci/mg 標識体 45.8 μ Ci/mg

放射化学的純度； 標識体 % 標識体 % 標識体 %

標識位置選定理由；

非標識化合物の純度； %

試験設計：本概要書では、2つの試験についてまとめて記載した。試験①では または
標識体を用いた処理を行い、試験②では、更なる分解物の探索のため 標識体のほかに
標識体を用いた処理を行った。試験設計を次表に示す。
なお、両試験とも被験物質の処理方法、試料からの抽出・精製方法、分析操作は同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表. 試験設計

試験	供試標識化合物	処理濃度($\mu\text{g ai/乾土}$)
試験①(資料 土 1)	標識体	0.197
	標識体	0.207
試験②(資料 土 2)	標識体	0.226
	標識体	0.210

供試土壌：2mm の櫛を通したものを使用した。各土壌の水分含量は、最大容水量の 50% に調整した。各土壌の土性を以下に示す。

項目	供試土壌	
	試験①	試験②
採取場所	Sassafras (米国Maryland州)	Sassafras (米国Maryland州)
土壌分類 (USDA法)	壤質砂土	壤質砂土
砂(%)	80	80
シルト(%)	17	17
粘土(%)	3	3
pH (H ₂ O)	5.3	5.3
有機物含量(%)	1.5	1.4
有機炭素含量(%)	0.87	0.81
陽イオン交換容量(mEq/100 g)	5.9	5.4
最大圃場容水量(%)	33.6	31.42

方 法：

試験容器；250mL 容のガラス製フラスコを用いた。

試験溶液の調製；各土壌に 標識体、 標識体あるいは 標識体を処理した。供試標識化合物をアセトニトリルに溶解し、 標識体濃度 0.0404 mg/L 及び 標識体濃度 0.0398 mg/L の試験溶液を調製した。

処理方法；各反復には乾土 50g 相当の土壌を用いた。8 日間のプレインキュベーション後に被験物質処理を行った。処理量は 0.2 $\mu\text{g ai/g}$ 乾土とし、試験容器には連続的に空気を通し、20 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$ の好氣的暗条件下でインキュベーションした。試料採取にあたり容器内の空気を捕集し、エタンジオール及び水酸化ナトリウム水溶液トラップを通した。接続部には軟質塩化ビニール (PVC) チューブを使用した。インキュベーション期間中、毎月 2 回試験容器の重量を測定し、減少分を水分の損失によるものとみなした。Milli-Q 水を添加することで初期の含水率を維持した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

試料採取； 処理0、3、14、28、60、90及び120日目に試料の一部を採取し、放射能の測定及び残留化合物の同定、定量を行った。0日目試料は速やかに抽出、分析を行った。それ以外の試料は抽出時まで-20℃で保存した。トラップ溶液は3、14、28、60、90及び120日目に交換し、分析試料とした。

試験②では、上記に加え64日後に 標識体処理から、134日後に 標識体処理区から土壌試料を採取した。

分 析； 所定の採取時期に各群から1試料を取り外し、アセトニトリル/水混液、アセトニトリル/0.1M 炭酸アンモニウム溶液、0.1%ギ酸含有アセトニトリル/水混液で計4回の抽出を行い、都度遠心分離し上清を採取した。90日及び120日後採取試料については、抽出効率改善のため、第3回及び第4回の抽出にアセトニトリル/1Mギ酸(70:30)混液及びアセトニトリル/0.1M 炭酸アンモニウム溶液を用いた。抽出液はシンチレーターと混合し、LSCで放射能を測定した。

抽出後の土壌残渣は、風乾後粉碎した。約0.3gを燃焼し、LSCで分析し放射能を測定した。

抽出液中の残留成分の同定及び定量は、高速液体クロマトグラフィー質量分析計(LC-MS)及び高速液体クロマトグラフィー(HPLC)での標準品とのコクロマトグラフィーにより行った。

各試料からの抽出、精製フローを以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結 果：

試験系の維持；くん蒸抽出法により測定した供試土壌の微生物量を以下の表に示す。

微生物活性は 53.65～133.10 μ g 炭素/g 乾土の範囲であり、暴露期間中、試験系において微生物は生存可能であったといえる。

暴露開始時微生物活性 (μ g有機炭素/g乾土)	標識体処理(試験①)	133.10
	標識体処理(試験②)	90.14
暴露終了時微生物活性 (μ g有機炭素/g乾土)	標識体処理(試験①)	53.65
	標識体処理(試験②)	69.53

放射能分布；物質収支は試験①で 94.54～104.14%TAR、試験②で 94.93～108.46%の範囲にあった。

及び 標識体処理区では、それぞれの抽出液から回収された放射能の割合はインキュベーション期間を通して一定の水準を保っていた。 標識体処理区では、アセトニトリル/水での抽出割合が 0 日目の 95.16%TAR から 120 日後に 59.86%TAR に減少したほか、非抽出残渣の割合は 120 日後で 17.87%TAR となり、 標識体処理区の 11.16%TAR、 標識体処理区の 8.09%TAR と比較して高い割合となった。 3 種類全ての標識体処理において、微量の二酸化炭素が回収された。揮発性有機化合物の生成は確認されなかった。

[申請者注：

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1. 標識オキサチアピプロリン処理土壌から回収された放射能(試験①、%TAR)

画分	試料採取時間(日)						
	0	3	14	28	60	90	120
揮発性化合物		<LOQ	<LOQ	0.24	0.33	0.33	0.33
CO ₂		<LOQ	<LOQ	0.24	0.33	0.33	0.33
揮発性有機化合物		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
抽出性放射能	99.98	102.99	99.35	91.38	93.10	93.98	91.49
抽出液 1* ¹	88.23	90.27	86.24	76.52	77.57	79.60	77.01
抽出液 2* ²	10.40	11.01	10.87	10.74	9.66	10.95	10.43
抽出液 3* ³	1.35	1.71	2.24	3.30	4.82	2.40	2.89
抽出液 4* ⁴	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.82	1.05	1.03	1.16
非抽出残渣	<LOQ	1.15	4.57	7.37	9.01	8.55	11.16
合計	99.98	104.14	103.92	98.99	102.44	102.86	102.98

<LOQ : 定量限界未満。CO₂は0.034%TAR、抽出液4は0.71%TAR、非抽出残渣は1.03%TAR。

*¹ : ACN(アセトニトリル)/水(9:1、v/v)、1晩

*² : ACN/水(9:1、v/v)、2時間

*³ : ACN/0.1M 炭酸アンモニウム混液(7:3、v/v)、ただし90及び120日後試料はACN/0.1%ギ酸混液(7:3、v/v)

*⁴ : ACN/0.1%ギ酸混液(7:3、v/v)、ただし90及び120日後試料はACN/0.1M 炭酸アンモニウム混液(7:3、v/v、pH8)

表 2. 標識オキサチアピプロリン処理土壌から回収された放射能(試験①、%TAR)

画分	試料採取時間(日)						
	0	3	14	28	60	90	120
揮発性化合物		0.29	3.59	7.30	8.68	10.18	11.81
CO ₂		0.29	3.59	7.30	8.68	10.18	11.81
揮発性有機化合物		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
抽出性放射能	96.36	95.22	87.80	84.50	73.33	48.16	64.86
抽出液 1* ¹	85.30	83.71	73.52	69.71	59.58	37.01	51.96
抽出液 2* ²	9.86	9.62	9.56	10.37	8.39	5.51	7.90
抽出液 3* ³	1.20	1.89	3.78	3.57	4.13	4.01	3.56
抽出液 4* ⁴	<LOQ	<LOQ	0.94	0.85	1.23	1.63	1.44
非抽出残渣	<LOQ	1.09	9.97	9.76	13.46	24.47	17.87
合計	96.36	96.60	101.36	101.56	95.47	82.81	94.54

<LOQ : 定量限界未満。抽出液4は0.71%TAR、非抽出残渣は1.03%TAR。

*¹ : ACN(アセトニトリル)/水(9:1、v/v)、1晩

*² : ACN/水(9:1、v/v)、2時間

*³ : ACN/0.1M 炭酸アンモニウム混液(7:3、v/v)、ただし90及び120日後試料はACN/0.1%ギ酸混液(7:3、v/v)

*⁴ : ACN/0.1%ギ酸混液(7:3、v/v)、ただし90及び120日後試料はACN/0.1M 炭酸アンモニウム混液(7:3、v/v、pH8)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表3. 標識オキサチアピロリン処理土壌から回収された放射能(試験②、%TAR)

画分	試料採取時間(日)						
	0	3	14	28	64*	90	120
揮発性化合物		<LOQ	0.39	1.18	3.34	5.14	6.58
CO ₂		<LOQ	0.39	1.18	3.34	5.14	6.58
揮発性有機化合物		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
抽出性放射能	104.81	98.81	93.55	94.28	89.28	87.47	85.41
抽出液 1* ¹	93.46	88.00	82.39	81.99	75.74	71.89	68.68
抽出液 2* ²	10.42	9.51	9.28	9.67	9.30	8.32	8.56
抽出液 3* ³	0.93	1.30	1.88	2.62	4.24	6.04	6.82
抽出液 4* ⁴	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.22	1.35
非抽出残渣	<LOQ	<LOQ	1.40	2.64	6.02	9.36	9.88
合計	104.81	98.81	95.34	98.10	98.64	101.97	101.87

*60日後採取試料中の放射能濃度が異常に低値であったため、64日後に再度試料を採取した。

<LOQ : 定量限界未満。CO₂は0.16%TAR、抽出液4は0.87%TAR、非抽出残渣は1.01%TAR。

*¹ : ACN(アセトニトリル)/水(9:1、v/v)、1晩

*² : ACN/水(9:1、v/v)、2時間

*³ : ACN/0.1M 炭酸アンモニウム混液(7:3、v/v)

*⁴ : ACN/0.1%ギ酸混液(7:3、v/v)

表4. 標識オキサチアピロリン処理土壌から回収された放射能(試験②、%TAR)

画分	試料採取時間(日)							
	0	3	14	28	60	90	120	134*
揮発性化合物		<LOQ	0.88	1.72	2.50	3.27	3.95	4.95
CO ₂		<LOQ	0.88	1.72	2.50	3.27	3.95	4.95
揮発性有機化合物		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
抽出性放射能	108.46	94.93	94.16	94.92	91.47	84.69	89.08	92.13
抽出液 1* ¹	96.83	81.41	83.33	82.91	79.69	71.21	75.82	77.87
抽出液 2* ²	10.62	10.74	9.27	9.69	9.10	8.69	9.45	9.26
抽出液 3* ³	1.01	2.78	1.56	2.32	2.68	3.80	3.81	3.94
抽出液 4* ⁴	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.99	<LOQ	1.06
非抽出残渣	<LOQ	<LOQ	1.90	2.93	4.57	9.38	8.24	8.09
合計	108.46	94.93	96.94	99.57	98.54	97.34	101.27	105.17

*90日後以降120日後試料採取までに微生物活性が低下していたと考えられたことから、134日後試料の採取を行った。

<LOQ : 定量限界未満。CO₂は0.16%TAR、抽出液4は0.87%TAR、非抽出残渣は1.01%TAR。

*¹ : ACN(アセトニトリル)/水(9:1、v/v)、1晩

*² : ACN/水(9:1、v/v)、2時間

*³ : ACN/0.1M 炭酸アンモニウム混液(7:3、v/v)

*⁴ : ACN/0.1%ギ酸混液(7:3、v/v)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

分解；好氣的土壤中ではオキサチアピプロリンは経時的に分解し、120日のインキュベーション終了時には及び標識体区で49.92及び37.18%TARとなった。標識体区では120日後の親化合物量は76.07%TARであったが、これは、供試土壤の微生物活性低下に伴う分解率の低下によるものと考えられた。
オキサチアピプロリンの分解に伴い、種々の分解物を生成した。

表 5. 標識体処理土壤における残留放射性成分(試験①、%TAR及びμg親化合物当量/g)

残留成分		試料採取時間(日)						
		0	3	14	28	60	90	120
オキサチアピプロリン[P]	%TAR	97.03	94.03	76.82	62.51	57.04	53.69	49.92
	μg/g	0.191	0.185	0.151	0.123	0.112	0.106	0.098

* 1時点において10%TAR以上の成分、2時点において5%TAR以上の成分はみられず、暴露終了時に増加傾向を示さなかった。

ND：検出せず

<LOQ：定量限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 6. 標識体処理土壌における残留放射性成分(試験①、%TAR 及び µg 親化合物当量/g)

残留成分		試料採取時間(日)						
		0	3	14	28	60	90	120
オキサチアピプロリン[P]	%TAR	94.72	88.03	70.17	66.20	46.86	16.58	37.18
	µg/g	0.196	0.182	0.145	0.137	0.097	0.034	0.077

* 1時点において10%TAR以上の成分、2時点において5%TAR以上の成分はみられず、暴露終了時に増加傾向を示さなかった。

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デュポン株式会社にある。

表 7. 標識体処理土壌における残留放射性成分(試験②、%TAR 及び μg 親化合物当量/g)

残留成分		試料採取時間(日)						
		0	3	14	28	64*	90	120
オキサチアピプロリ ン[P]	%TAR	103.45	95.25	87.38	81.18	59.82	49.42	45.01
	$\mu\text{g/g}$	0.234	0.215	0.197	0.183	0.135	0.112	0.102

*60日後採取試料中の放射能濃度が異常に低値であったため、64日後に再度試料を採取した。

+ : 最大12化合物の合計(それぞれ3.14%TAR以下)。

ND : 検出せず

<LOQ : 定量限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 8. 標識体処理土壌における残留放射性成分(試験②、%TAR 及び µg 親化合物当量/g)

残留成分		試料採取時間(日)							
		0	3	14	28	60	90	120	134*
オキサチアピプロリン[P]	%TAR	108.46	94.93	89.08	81.63	82.32	59.11	76.07	76.93
	µg/g	0.228	0.199	0.187	0.171	0.173	0.124	0.160	0.162

*90日後以降120日後試料採取までに微生物活性が低下していたと考えられたことから、134日後試料の採取を行った。

ND：検出せず

立体選択性の確認；オキサチアピプロリンは鏡像異性体を有し、S体及びR体を1:1で含有するラセミ混合物であることから、土壌中における異性体比の変化について検討するため、試料のキラルクロマトグラフィー分析を行った。試験②の標識体処理120日後試料及び標識体処理134日後試料の抽出液、両標識体の原液及び非標識体（参照標準品）を試料とした。

120日あるいは134日のインキュベーション後も異性体比に変化はなく、オキサチアピプロリンは土壌での分解における選択性はないと考えられる。結果を次表に示す。

表9. オキサチアピプロリンの異性体比

試料	ピーク	保持時間(分)	ピーク面積における割合(%)
オキサチアピプロリン 参照標準品		7.95	49.3
		10.82	50.7
標識体原液		8.4	48.6
		11.4	51.38

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表9. オキサチアピプロリンの異性体比 (続き)

試料	ピーク	保持時間(分)	ピーク面積における割合(%)
標識体原液		8.4	49.4
		11.2	50.6
標識体処理区試料 (試験②、処理120日後)		8.6	48.9
		11.6	51.1
標識体処理区試料 (試験②、処理134日後)		約9	52.4
		約11	47.6

推定半減期； 欧州 FOCUS のガイドラインに基づき、オキサチアピプロリンの推定半減期を算出した結果、壤質砂土においてオキサチアピプロリンは 84~131 日で半減期に到達すると考えられ、微生物活性の高い条件において比較的速やかに分解が進行することが示唆された。各試験におけるオキサチアピプロリンの推定半減期を下表に示す。

試験	モデル	DT ₅₀	DT ₉₀	相関係数(r ²)
試験①	FOMC	84	25705	0.955
	DFOP	89	626	0.956
試験②	SFO	130.8	434.4	0.766

推定分解経路；本試験条件下において、オキサチアピプロリンは
も確認された。

オキサチアピプロリンの好氣的土壌における推定分解経路図 (試験①及び試験②)

* []内は推定分解物