

6)

遺伝子突然変異試験

(資料 44)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

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*(TA1535, TA100, TA1537, TA98 株)] およびトリプトファン要求性の大腸菌 [*Escherichia coli*(WP2 uvrA 株)] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下および非存在下で、標準プレート法およびプレインキュベーション法により Ames らの方法で変異原性を検定した。試験は 3 反復で行った。溶媒として DMSO を用い、5000 µg/プレートを最高試験濃度とした。

結 果:

検体は標準プレート法では 500~2500 µg/プレート、プレインキュベーション法では 2500 µg/プレート以上で細菌毒性作用を示したが、代謝活性化系の存在下および非存在下の試験において、これらの試験濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照^hとして用いた 2-AA、MNNG、ENNG、AAC および NPD では、全ての検定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(代謝物 M2)は復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

2-AA: 2-アミノアントラセン

AAC: 塩化 9-アミノアクリジン-水和物

MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

NPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

ENNG: 1-エチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

標準プレート法

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix	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					
			WP2 uvrA			TA1535			TA100			TA1537		
対照 (DMSO)		-	42 38 38	23 15 19	105 119 109	11 10 8	22 33 31							
検体	20	-	40 36 34	19 20 15	115 110 91	8 9 9	32 28 31							
	100	-	50 33 40	14 16 19	101 95 80	12 9 9	30 27 34							
	500	-	34 39 40	13 15 18	72 63 55	4 2 7	36 30 28							
	2500	-	37 39 39	15 15 17	81 70 68	4 4 3	33 29 35							
	5000	-	18b 16b 12b	12 10 7	25 12 10	4 2 3	22 18 16							
対照 (DMSO)		+	47 35 29	18 22 18	138 114 102	11 10 8	34 40 34							
検体	20	+	36 31 43	19 17 17	119 118 99	10 7 7	40 33 40							
	100	+	30 31 45	21 19 15	94 94 133	8 8 6	38 41 32							
	500	+	33 39 33	14 15 18	93 116 93	7 7 4	29 28 35							
	2500	+	26 25 27	12 13 14	110 81 88	5 4 5	26 25 28							
	5000	+	18a 33a 29a	15 8 10	80 77 50	2 1 4	23 19 15							
陽性 対照*	2-AA 2.5	+		104 111 100	817 793 731	99 102 102	664 767 713							
	2-AA 60	+	326 303 376											
	MNNG 5	-		742 689 401	809 841 794									
	ENNG 10	-	624 538 522											
	AAC 100	-				790 917 760								
	NPD 10	-								1210 1240 1210				

プレインキュベーション法

薬物	濃度 a ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix	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					
			WP2 uvrA			TA1535			TA100			TA1537		
対照 (DMSO)		-	40 24 36	13 10 18	86 87 123	16 17 11	37 25 31							
検体	4/20	-	34 31 30	16 10 15	79 114 114	15 17 18	27 24 28							
	20/100	-	30 26 38	16 16 16	133 107 112	19 13 10	28 27 29							
	100/500	-	21 32 39	15 16 13	117 107 103	19 11 8	24 30 25							
	500/2500	-	20 37 35	13 13 16	103 87 84	13 10 7	29 30 35							
	2500/5000	-	b b b	5 12 16	62 83 90	8 8 15	29 38 31							
対照 (DMSO)		+	29 25 26	18 20 14	100 115 128	9 8 15	55 45 47							
検体	4/20	+	28 33 27	19 18 19	94 95 103	9 8 14	45 51 45							
	20/100	+	26 29 30	19 12 14	96 99 100	3 18 15	54 45 49							
	100/500	+	33 32 30	14 12 11	112 128 96	13 7 13	50 57 38							
	500/2500	+	22 25 20	16 16 16	105 85 117	13 9 7	41 38 41							
	2500/5000	+	17b 12b 11b	12 19 11	107 85 87	7 7 10	34b 34b 34b							
陽性 対照*	2-AA 2.5	+		75 92 91	513 520 512	75 1 92	556 670 563							
	2-AA 60	+	175 167 124											
	MNNG 5	-		728 675 734	1100 1230 975									
	ENNG 10	-	560 570 497											
	AAC 100	-				366 526 368								
	NPD 10	-							876 977 947					

a: 表中の濃度表示 ○/○は、(ネズミチフス菌に用いた濃度) / (大腸菌 WP2 uvrA に用いた濃度) を示す。

b: 菌株の生育阻害を認めた。 空欄は試験せず。

* 2-AA: 2-アミノアントラセン

AAC: 塩化 9-アミノアクリジン-水合物

MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

NPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

ENNG: 1-エチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン

7)

遺伝子突然変異試験

(資料 45)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

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*(TA1535, TA100, TA1537, TA98 株)] およびトリプトファン要求性の大腸菌 [*Escherichia coli*(WP2 uvrA 株)] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下で、標準プレート法およびプレインキュベーション法により Ames らの方法で変異原性を検定した。試験は 3 反復で行った。溶媒として DMSO を用い、5000 µg/プレートを最高試験濃度とした。

結 果:

検体は標準プレート法では 5000µg/プレート、プレインキュベーション法では 2500µg/プレート以上で細菌毒性作用を示したが、代謝活性化系の存在下および非存在下の試験において、これらの試験濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照¹⁾として用いた 2-AA、MNNG、ENNG、AAC および NPD では、全ての検定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(代謝物 M9)は復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

2-AA: 2-アミノアントラセン
AAC: 塩化 9-アミノアクリジン-水和物
MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
NPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン
ENNG: 1-エチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

標準プレート法

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix	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								
			WP2 uvrA			TA1535			TA100			TA1537			TA98		
対照 (DMSO)		-	42	38	38	17	22	19	87	86	95	14	6	13	35	25	40
検体	20	-	34	55	30	17	16	20	87	87	78	15	10	12	34	36	34
	100	-	31	34	31	17	18	20	87	97	83	13	7	5	25	29	29
	500	-	23	28	14	17	21	20	97	86	57	9	5	4	29	26	22
	2500	-	32	29	30	21	15	22	78	109	99	11	7	13	36	46	27
	5000	-	26	21	15	10	7	5	b	b	b	b	b	b	b	b	b
対照 (DMSO)		+	47	35	29	18	17	16	88	111	115	15	14	11	50	53	49
検体	20	+	33	29	28	28	18	15	138	105	113	13	6	7	53	57	73
	100	+	35	32	37	20	27	25	117	125	123	17	15	14	55	68	56
	500	+	38	40	40	13	18	22	111	110	103	8	13	10	46	62	47
	2500	+	26	26	23	16	20	10	107	107	114	6	7	11	54	66	50
	5000	+	20b	23b	17b	11	20	9	b	b	b	b	b	b	b	b	b
陽性 対照*	2-AA 2.5	+				155	151	117	694	675	639	70	92	84	694	675	639
	2-AA 60	+	326	303	376												
	MNNG 5	-				763	557	629	708	709	739						
	ENNG 10	-	624	538	522												
	AAC 100	-										665	720	650			
	NPD 10	-													708	709	739

ブレインキュベーション法

薬物	濃度 a ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix	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								
			WP2 uvrA			TA1535			TA100			TA1537			TA98		
対照 (DMSO)		-	40	24	36	19	23	12	96	107	98	7	11	9	32	29	30
検体	4/20	-	39	45	39	14	21	21	102	120	103	12	8	9	28	23	20
	20/100	-	34	33	40	13	20	23	87	105	66	5	13	11	20	25	26
	100/500	-	37	40	38	17	11	16	82	94	77	9	13	10	22	17	17
	500/2500	-	27	34	30	17	19	14	81	85	98	8	7	11	24	26	19
	2500/5000	-	b	b	b	19	16	23	-	56	74	13	10	9	28	24	20
対照 (DMSO)		+	29	25	26	18	21	19	117	120	92	12	18	14	32	34	30
検体	4/20	+	40	28	24	18	21	20	127	108	103	16	7	8	33	36	34
	20/100	+	23	25	14	19	11	18	110	100	90	12	7	12	31	34	40
	100/500	+	37	23	27	23	19	15	101	102	94	12	7	13	33	40	36
	500/2500	+	13	20	16	27	21	21	127	100	107	9	8	11	25	39	34
	2500/5000	+	b	b	b	19	16	21	93	104	102	10	7	12	29	35	30
陽性 対照*	2-AA 2.5	+				95	81	76	457	586	624	85	92	75	647	720	654
	2-AA 60	+	175	167	124												
	MNNG 5	-				591	634	524	980	1237	980						
	ENNG 10	-	560	570	497												
	AAC 100	-										590	538	383			
	NPD 10	-													1050	1250	1287

a: 表中の濃度表示 ○/○は、(ネズミチフス菌に用いた濃度) / (大腸菌 WP2 uvrA) に用いた濃度を示す。

b: 菌株の生育阻止を認めた。 - : 汚染のため検査せず 空欄は試験せず。

* 2-AA: 2-アミノアントラセン AAC: 塩化 9-アミノアクリジン-水合物

MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン NPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

ENNG: 1-エチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3. 製剤の毒性

3.1. ドライフロアブル剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 50% ドライフロアブル

試験動物: ウィスター系 CHBB:THOM ラット、6~7 週齢、体重: 雄 179~184g、雌 177~184g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を蒸留水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は試験開始直前、その後 1 週ごとに測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	投与直後~3 時間後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共: 5000

中毒症状として、雌雄で下痢、さらに雌では流涎、興奮状態(例えばケージを噛む)が観察された。また、雌において体重増加抑制が投与 7~13 日後に認められた。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき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 BASF ジャパン株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 50% ドライフロアブル

試験動物: ICR 系マウス、6 週齢、体重: 雄 30.9~34.3 g、雌 25.5~27.0 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を蒸留水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に約 3 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は試験開始直前、その後 1 週ごとに測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	雄: 投与 2~3 時間
	雌: 症状の発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	雄:<5000、雌: 5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共: 5000

中毒症状としては、雄に自発運動の低下及び軟便が観察された。雌では中毒症状は認められなかった。体重に異常は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 50% ドライフロアブル

試験動物: ウィスター系 CHBB:THOM ラット、7~8 週齢、体重: 雄 275~283 g、雌 225~232 g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を刈毛した背部/背側部の皮膚(約 50 cm²)に適用し、24 時間半閉塞被覆した。
被覆除去後、適用部位を温水で洗浄した。

試験項目: 中毒症状、適用部位の異常及び生死を 14 日間観察した。体重は試験開始直前、その
後 1 週ごとに測定した。試験終了時の全生存動物について、適用部位を含む組織の
肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	症状の発現なし
最大無作用量(mg/kg)	雄: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄共: 2000

中毒症状は雌雄とも認められなかった。体重への影響も認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に刺激性の変化及びその他の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 BASF ジャパン株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 50% ドライフロアブル

試験動物: ウィスター系 CHBB:THOM ラット、8~9 週齢、平均体重: 雄 272 g、雌 206 g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

暴露方法: そのままの検体を粉塵発生装置を用いて、ダストを高速空気流(空気流量 1500 L/時
間)により発生させ、排出空気量が供給空気量より 10%少なくなるように陽圧とし、4
時間鼻部暴露させた。

粒度分布はカスケードインパクターの各フィルターにて捕捉し、その平均重量パー
セントで示した。

粉塵濃度(mg/L)は、暴露空気採取前後のフィルター重量の差と採取空気量から算出した。

暴露条件:

設定濃度(mg/L)	144	
実際濃度(mg/L) ¹	5.7	
粒子径分布(%) ²	<1.2 μm	19.8
	1.2~ 2.8	26.9
	2.8~ 5.5	27.6
	5.5~ 8.5	17.0
	8.5~ 18.2	5.4
	18.2~ 29.5	1.2
	>29.5	2.2
空気力学的質量中位径(μm)	2.8	
吸入可能粒子(<5.5 μm)の割合(%)	91	
チャンバー容量(L)	約 55L	
チャンバー内通気量(L/分)	25L/分	
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部	

¹ 4 回測定の平均値

² 試験開始 30 分後に採取

試験項目: 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は試験開始直前、
その後毎週測定した。試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸入(ダスト)
暴露濃度 (mg/L)	5.7
LC ₅₀ (mg/L)	>5.7
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	暴露期間中。暴露後消失。
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	5.7

中毒症状として、全動物に暴露期間中、促迫呼吸が観察されたが、暴露後消失した。
体重増加への影響は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

5) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 50% ドライフロアブル

試験動物: 白色ウィーン種ウサギ、4 ヶ月齢、体重: 雌 3.10~3.68 kg、雌 6 匹

試験期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.5 g を蒸留水で湿らせ、剪毛した背部の非擦過皮膚 (6.25 cm²) に 4 時間、半閉塞貼付した。被覆除去後、皮膚に残った検体はポリエチレングリコール及びポリエチレングリコール/水 (1:1) で拭き取った。検体貼付部位とは別の無処置部位を対照とした。

試験項目: 試験パッチ除去 1、24、48、72 時間後に貼付部位の刺激性変化 (紅斑及び浮腫) の有無等を観察し、OECD ガイドライン 404 に従って採点した。なお、刺激性変化の採点基準は以下のとおりである。

紅斑及び痂皮形成:

- 0; 紅斑なし
- 1; 非常に軽度の紅斑 (かろうじて識別できる)
- 2; はっきりした紅斑
- 3; 中等度~重度の紅斑
- 4; 重度の紅斑 (ビート赤色) ~ 紅斑の採点不能になる痂皮形成まで

浮腫形成:

- 0; 浮腫なし
- 1; 非常に軽度の浮腫 (かろうじて識別できる)
- 2; 軽度の浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
- 3; 中等度の浮腫 (約 1 mm の膨隆)
- 4; 重度の浮腫 (1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間		
			1 時間	24 時間	48~72 時間
1	紅斑・痂皮	4	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0
2~4	紅斑・痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	2	0	0
	浮腫	4	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	7	1	0
	浮腫	24	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4.0	1.2	0.2	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0

検体除去 1 時間後、背部皮膚に軽度の紅斑が認められたが、これは検体の固着性による物理的な理由に起因したもので、24 時間後には極めて軽度となり、48 時間後には消失した。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対してほとんど刺激性がないものと判断される。

6) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 50% ドライフロアブル

試験動物: 白色ウィーン種ウサギ、4~5 ヶ月齢、体重: 雄 3.50~3.52 kg、雌 3.27~3.80 kg
雄 3 匹、雌 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方法: 検体 0.1 mL (約 37 mg) を右眼に単回適用し、非洗眼とした。左眼は無処置対照とした。

試験項目: 適用 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、OECD ガイドライン 405 に従って採点した。なお、採点基準は以下のとおりである。

角 膜

混濁—混濁の程度(最も濃い部分で判定する)

- 0; 混濁を認めない
- 1; 散在性又は瀰漫性の混濁、虹彩の細部は明瞭に透視可能
- 2; 透明な部分は残っているが、虹彩の細部がやや不明瞭
- 3; 真珠様光沢部位あり、虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかろうじて識別できる
- 4; 不透明、混濁部を通して虹彩が透視できない

混濁面積

- 1; $0 < \sim \leq 1/4$
- 2; $1/4 \sim \leq 1/2$
- 3; $1/2 \sim \leq 3/4$
- 4; $3/4 <$

虹 彩

- 0; 正常
- 1; 正常以上のひだ、充血、角膜周囲の充血、これらのいずれか又は組み合わせ、虹彩は光にまだ反応する
- 2; 対光反射消失、出血、肉眼的組織崩壊

結 膜

発 赤 (眼瞼及び眼球結膜)

- 0 ; 血管正常
- 1 ; 一部の血管が明らかに充血
- 2 ; 瀰漫性の深紅色、個々の血管は見分けられない
- 3 ; 瀰漫性の牛肉様赤色

結膜浮腫

- 0 ; 腫脹なし
- 1 ; 正常を超える腫脹 (瞬膜を含む)
- 2 ; 眼瞼の外反を伴う明らかな腫張
- 3 ; 眼瞼の 1/2 未満の閉塞を伴う腫脹
- 4 ; 眼瞼の 1/2 以上の閉塞を伴う腫脹

分 泌 物

- 0 ; 分泌物認めず
- 1 ; 常量以上 (正常動物の内眥に見られる少量は含まない)
- 2 ; 眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤
- 3 ; 眼瞼及び眼瞼周囲の相当範囲を湿潤

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜については、僅かな発赤を認めたが 48 時間後には消失した。また、分泌物については、24 時間後には認められなかった。

Draize 法に基づく平均評点は 1 時間後で 5.0、24 時間後で 1.0 であり、検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性がないものと判断される。

ウサギの眼粘膜刺激性の変化

項 目				最高	適用後時間			
				評点	1時間	24時間	48~72時間	
非洗眼群	動物番号 1	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	1		
			浮 腫	4	0	0	0	
			分泌物	3	2	0	0	
	動物番号 2	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	
			浮 腫	4	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	
	動物番号 3	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	
			浮 腫	4	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	
	動物番号 4	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	0	
			浮 腫	4	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	
動物番号 5	角膜混濁	程 度	4	0	0	0		
		面 積	4	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	2	1	0		
		浮 腫	4	0	0	0		
		分泌物	3	1	0	0		
動物番号 6	角膜混濁	程 度	4	0	0	0		
		面 積	4	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	0	0		
		浮 腫	4	0	0	0		
		分泌物	3	1	0	0		
合計				660	30	6	0	
平均				110	5.0	1.0	0	

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 50% ドライフロアブル

試験動物: Hartley 系 Crl : (HA) BR 雌モルモット、体重 301~364 g、対照群 10 匹、
試験群 20 匹

試験期間: 48 時間観察

試験方法: [Buehler Test]

用量設定根拠: 検体の 10、25、50 及び 60% (技術的に調製可能限界濃度) 水懸濁液 0.5 mL を 1 週間間隔で 2 回、6 時間ずつ閉塞貼付したが、いずれの濃度でも皮膚刺激性が認められなかったことから、検体の 60% 懸濁液を感作及び惹起に選定した。

感作: 検体の 60% 懸濁液 0.5 ml を刈毛した脇腹の皮膚に 1 週間間隔で 3 回、6 時間閉塞貼付した。溶媒として用いた蒸留水は試験の結果に影響しないと判断し、対照群の動物は無処理とした。

惹起: 3 回目の感作 2 週間後に検体の 60% 懸濁液 0.5 mL を検体処置群及び対照群の動物の刈毛した右脇腹の皮膚に 6 時間閉塞貼付した。

観察項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に、Draize 法に従って、適用部位の紅斑及び痂皮形成の有無等を肉眼的に観察した。判定基準は以下に従った。

紅斑及び痂皮形成:

- 0; 紅斑なし
- 1; 非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)
- 2; はっきりした紅斑
- 3; 中等度~重度の紅斑
- 4; 重度の紅斑(ビート赤色)~軽度痂皮形成(深部障害)

浮腫形成:

- 0; 浮腫なし
- 1; 非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)
- 2; 軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3；中等度の浮腫(約1mmの膨隆)

4；重度の浮腫(1mm以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

結果：試験結果を次表に示した。

経皮感作後、試験群の動物にはいかなる皮膚反応も認められなかった。

惹起においても対照群及び試験群の動物に、いかなる皮膚反応も認められなかった。

皮膚感作性試験結果 [Buehler Test]

	感作		供試動物数	感作反応動物数										感作陽性率			
				24時間					48時間								
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計		
0	1	2	3	4	0	1	2	3		4							
検体処置群	60%検体		20	20						0/20	20					0/20	0
対照群	—	60%検体	10	10						0/10	10					0/10	0

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

陽性対照*	0.2% DNCB	20	紅斑 浮腫	2	6	12			18/20	(観察せず)	90
	エタノール	0.2% DNCB	10	10					0/10		0

注；*：陽性対照群は1993年4～5月に別途定期的実施した結果である。

DNCB：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3-2. フロアブル剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度: 44.2% フロアブル

試験動物: ウィスター系 CHBB:THOM ラット、6~7 週齢、体重: 雄 176~184 g、雌 177~182 g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を蒸留水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は試験開始直前、その後 1 週ごとに測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	投与 4 時間後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共: 5000

中毒症状として、雌雄に下痢が投与 4 時間後に観察されたのみであった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

体重に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 BASF ジャパン株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 44.2% フロアブル

試験動物: ICR 系マウス、6 週齢、体重: 雄 31.2~33.0 g、雌 24.7~27.6 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を蒸留水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に約 3 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は試験開始直前、その後毎週測定した。
試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	症状の発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共: 5000

中毒症状は認められず、体重にも異常は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき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 BASF ジャパン株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度: 44.2% フロアブル

試験動物: ウィスター系 CHBB:THOM ラット、7~8 週齢、体重: 雄 279~284 g、雌 227~234 g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を刈毛した背部/背側部の皮膚に適用し、24 時間半閉塞被覆した。被覆除去後、
適用部位を温水で洗浄した。

試験項目: 中毒症状、適用部位の異常及び生死を 14 日間観察した。体重は試験開始直後、その
後毎週測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	4000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌: >4000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	症状の発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共: 4000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共: 4000

中毒症状は認められず、体重にも異常は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき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 BASF ジャパン株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度: 44.2% フロアブル

試験動物: ウィスター系 CHBB:THOM ラット、8~9 週齢、平均体重: 雄 272 g、雌 192 g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

暴露方法: 検体の 50%水溶液をアトマイザーに送り、エアロゾル混合容器内で高速空気流(空気流量 1500 L/時間、排出空気量が供給空気量より 10%少なくなるようにした)でエアロゾルを発生させ、吸入システムに供給し、4 時間鼻部暴露した。

エアロゾルの濃度(mg/L)は、捕集容器にガラスフラスコを溶融接続し、それぞれジメチルホルムアミドと石英ウールを捕集剤として入れ、暴露空気を通して検体を捕集し、ガスクロマトグラフィーで分析し、暴露空気中の被験物質の量と捕集液を通した空気量から算出した。

粒度分布はカスケードインパクターの各フィルターにて捕捉し、ガスクロマトグラフィーで分析して求めた。

暴露条件:

設定濃度 (mg/L)	267.83	
実際濃度 (mg/L) ¹	3.14	
粒子径分布 (%) ²	<1.2 μm	6.1
	1.2~ 2.8	43.6
	2.8~ 5.5	34.1
	5.5~ 8.5	3.9
	8.5~ 18.2	2.0
	18.2~ 29.5	0.8
	>29.5	9.5
空気力学的質量中位径 (μm)	3.6	
呼吸可能な粒子 (<5.5 μm) の割合 (%)	88	
チャンパー容積 (L)	約 55L	
チャンパー内通気量 (L/分)	25L/分	
暴露条件	エアロゾル、4 時間、鼻部	

¹ 4 回測定 of 平均値

² 試験開始 30 分後に採取

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験項目： 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。体重は試験開始直前、その後毎週測定した。試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	吸入(鼻部)
暴露濃度 (mg/L)	3.14
LC ₅₀ (mg/L)	>3.14 (統計学的信頼性 99%)
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	暴露期間中。暴露 1 日後消失。
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	3.14

中毒症状として、雌雄全例に不規則/促迫呼吸、眼瞼閉鎖、逃避行動、鼻部に血様痂皮形成、被毛の尿汚染が観察されたが、暴露 1 日後以降消失した。

体重増加への影響は、雄動物に対してはわずかであったが、雌動物では全試験期間を通じて体重増加が抑制された。

肉眼的病理検査では、何ら特記すべき変化は認められなかった。

5) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度: 44.2% フロアブル

試験動物: 白色ウィーン種ウサギ、3 カ月齢、体重: 雄 2.60~2.87 kg、雌 2.53~3.15 kg
雄 3 匹、雌 3 匹

試験期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.5 mL をパッチ (6.25 cm²) に含ませ、剪毛した背部の非擦過皮膚に 4 時間、半閉塞貼付した。被覆除去後、皮膚に残った検体はポリエチレングリコール及びポリエチレングリコール/水 (1:1) で拭き取った。検体貼付部位とは別の無処置部位を対照とした。

試験項目: 試験パッチ除去 1、24、48、72 時間後に貼付部位の刺激性変化 (紅斑及び浮腫) の有無等を観察し、OECD ガイドライン 404 に従って採点した。なお、刺激性変化の採点基準は以下のとおりである。

紅斑及び痂皮形成:

- 0: 紅斑なし
- 1: 非常に軽度の紅斑 (かろうじて識別できる)
- 2: はっきりした紅斑
- 3: 中等度~重度の紅斑
- 4: 重度の紅斑 (ビート赤色) ~ 紅斑の採点不能になる痂皮形成まで

浮腫形成:

- 0: 浮腫なし
- 1: 非常に軽度の浮腫 (かろうじて識別できる)
- 2: 軽度の浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
- 3: 中等度の浮腫 (約 1 mm の膨隆)
- 4: 重度の浮腫 (1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1~4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	2	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	3	1	1	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4.0	0.5	0.2	0.2	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0

背部皮膚に極めて軽度の紅斑が2例に認められたが、72時間後には消失した。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対してほとんど刺激性がないものと判断される。

6) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (資料 15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度: 44.2% フロアブル

試験動物: 白色ウィーン種ウサギ、3 カ月齢、体重: 雄 2.87~3.37 kg、雌 2.65~2.89 kg
雄 4 匹、雌 2 匹

試験期間: 72 時間観察

方法: 検体 0.1 mL を右眼に 1 回適用し、非洗眼とした。左眼は無処置対照とした。

試験項目: 適用 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、OECD ガイドライン 405 に従って採点した。なお、採点基準は以下のとおりである。

角 膜

混濁—混濁の程度(最も濃い部分で判定する)

- 0; 混濁を認めない
- 1; 散在性又は瀰漫性の混濁、虹彩の細部は明瞭に透視可能
- 2; 透明な部分は残っているが、虹彩の細部がやや不明瞭
- 3; 真珠様光沢部位あり、虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかろうじて識別できる
- 4; 不透明、混濁部を通して虹彩が透視できない

混濁面積

- 1; $0 < \sim \leq 1/4$
- 2; $1/4 \sim \leq 1/2$
- 3; $1/2 \sim \leq 3/4$
- 4; $3/4 <$

虹 彩

- 0; 正常
- 1; 正常以上のひだ、充血、角膜周囲の充血、これらにずれか又は組み合わせ、虹彩は光にまだ反応する
- 2; 対光反射消失、出血、肉眼的組織崩壊

結 膜

発 赤 (眼瞼及び眼球結膜)

- 0 ; 血管正常
- 1 ; 一部の血管が明らかに充血
- 2 ; 瀰漫性の深紅色、個々の血管は見分けられない
- 3 ; 瀰漫性の牛肉様赤色

結膜浮腫

- 0 ; 腫脹なし
- 1 ; 正常を超える腫脹 (瞬膜を含む)
- 2 ; 眼瞼の外反を伴う明らかな腫張
- 3 ; 眼瞼の 1/2 未満の閉塞を伴う腫脹
- 4 ; 眼瞼の 1/2 以上の閉塞を伴う腫脹

分 泌 物

- 0 ; 分泌物認めず
- 1 ; 常量以上 (正常動物の内眦に見られる少量は含まない)
- 2 ; 眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤
- 3 ; 眼瞼及び眼瞼周囲の相当範囲を湿潤

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜については、僅かな発赤及び分泌物を全例に認めたが、すべて 72 時間までに消失した。

Draize 法に基づく平均評点は 1 時間後で 5.0、24 時間後で 1.7 であり、48 時間で 1.0 であり、検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性が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 BASF ジャパン株式会社にある。

ウサギの眼粘膜刺激性の変化

項目			最高	適用後時間			
			評点	1時間	24時間	48時間	72時間
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	0	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	0	0	0	0
		分泌物	3	1	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	1	1	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0
動物 番号 4	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	1	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0
動物 番号 5	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	2	2	2	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	2	1	0	0
動物 番号 6	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	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0
合計			660	32	10	6	0
平均			110	5.0	1.7	1.0	0

非洗眼群

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度: 44.2% フロアブル

試験動物: Hartley系 HOE DHPK 雌モルモット、体重 291~369 g、対照群 10 匹、試験群 20 匹

試験期間: 48 時間観察

試験方法: [Buehler Test]

用量設定根拠: そのままの検体 0.5 mL を 1 週間間隔で 2 回、6 時間ずつ閉塞貼付したが、皮膚刺激性は認められなかったことから、そのままの検体を感作及び惹起に用いた。

感作: 検体 0.5 mL を刈毛した脇腹の皮膚に 1 週間間隔で 3 回、6 時間閉塞貼付した。対照群の動物は無処置とした。

惹起: 3 回目の感作 2 週間後に検体 0.5 mL を検体処置群及び対照群の動物の刈毛した右脇腹の皮膚に 6 時間閉塞貼付した。

観察項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に、Draize 法に従って、適用部位の紅斑及び痂皮形成の有無等を肉眼的に観察した。判定基準は以下に従った。

紅斑及び痂皮形成:

- 0; 紅斑なし
- 1; 非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)
- 2; はっきりした紅斑
- 3; 中等度~重度の紅斑
- 4; 重度の紅斑(ピート赤色)~軽度痂皮形成(深部障害)

浮腫形成:

- 0; 浮腫なし
- 1; 非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)
- 2; 軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
- 3; 中等度の浮腫(約 1 mm の膨隆)
- 4; 重度の浮腫(1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果：試験結果を次表に示した。

経皮感作後、試験群の動物にはいかなる皮膚反応も認められなかった。

惹起においても対照群及び検体処置群の動物にはいかなる皮膚反応も認められなかった。

皮膚感作性試験結果 [Buehler Test]

	感作	誘発	供試動物数	感作反応動物数										感作陽性率			
				24 時間					48 時間								
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計		
0	1	2	3	4	0	1	2	3		4							
検体処置群	100%検体		19*	19						0/19	19					0/19	0
対照群	—	100%検体	10	10						0/10	10					0/10	0

*1：1例は体重減少及び一般状態の悪化のため切迫殺した。

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

陽性対照	0.2% DNCD		20	紅斑 浮腫	0	4	11	5	20/20	(観察せず)	100
	エタノール	0.2% DNCD	10	10				0/10	0		

注：*：陽性対照群は1992年4～5月に別途定期的実施した結果である。

DNCD：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

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	供試動物・植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝・分解 1-1	動物体内における動態試験	ラット; 雌雄	2つの環を ¹⁴ Cでそれぞれ標識した化合物の低用量(50mg/kg)及び高用量(500mg/kg)での単回経口投与、非標識化合物50mg/kg/日×14日投与後標識化合物50mg/kgを1回投与での反復経口投与及び50mg/kgの単回静注投与により ¹⁴ Cの尿、糞、呼気への排泄、胆汁排泄、体内分布と血漿中濃度の経時的推移を調査した。	供試化合物は経口投与後急速に吸収(吸収率:低用量:63%、高用量:23~27%)され全臓器に分布する(C _{max} 値:低用量:投与0.5~1時間後、高用量:投与8時間後)が投与120時間後にはカーカスと胃腸管内容物を除き全ての臓器中の残留放射能は0.05%以下と急速に消失した。経口投与では主として糞中(低用量:66~67%、高用量:81%)に、静注投与では尿(49~66%)及び糞(48~23%)中に排泄された。反復投与における動物体内での蓄積はなかった。	(1994)	331
代謝・分解 1-2	同上追加試験				(1995)	
代謝・分解 2	動物体内における代謝試験	ラット; 雌雄	主に動態試験で得た尿、糞、胆汁及び組織中の代謝物を同定・定量した。	経口投与で主として糞中に排泄された排泄物の多く(投与放射能の75%)は未変化の親化合物であったが、尿中あるいは胆汁中には親化合物は検出されなかった。生体内に取り込まれた化合物は完全に代謝され、C _{max} 時点で採取した血漿、肝臓及び腎臓中には未変化の親化合物は検出されなかった。単回及び反復経口投与の間には質的及び量的な代謝物の変化は認められず体内蓄積並びに代謝酵素系の誘導がないことを示していた。尿中排泄物で雌雄間に数個の代謝物に量的な差が認められた。	(1994)	342
代謝・分解 3	動物体内の全身オートラジオグラフィ	ラット; 雌雄	¹⁴ C-標識化合物を単回経口投与(50mg/kg)後0.5、2、8、24、96時間に屠殺し、切片を作成して全身オートラジオグラフィで定量的に検討した。	投与後短時間(0.5~2時間)で最高濃度となり、胃腸管を除いて代謝・排泄に関与する臓器である肝臓及び腎臓中の放射能濃度が最も高く、他の臓器では極めて低かった。投与96時間後、臓器中には残留が認められなかった。	(1993)	358
代謝・分解 4	りんごにおける取込み試験(葉面処理)	りんご(樹齢約5年)	¹⁴ C-標識化合物を最大実用濃度(400gAI/ha)で開花始期より6回樹全体に散布処理(最終散布は収穫2週間前)し、収穫時における各作物部位の残留量を測定した。	収穫時点における残留量は、葉において最も高かった(約19ppm)。果実部分では果肉+果芯中の残留量は果皮残留量(約1.4ppm)の10%以下(約0.1ppm)で、果皮から果肉、果芯への移行が非常に小さいことが確認された。	(1992)	361
代謝・分解 5	りんごにおける取込み試験(早期処理)	りんご(樹齢約5年)	¹⁴ C-標識化合物を最大実用濃度(400gAI/ha)で2回早期(開花始期と落花期:収穫149日前)に樹全体に散布処理し、収穫時における各作物部位の残留量を測定した。	収穫時点における残留量は、葉において最も高かった(約1ppm)。果実部分では早期の2回処理であったことから、果皮、果肉及び果芯いずれの部位においても残留量は0.05ppm以下であった。	(1992)	363

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物・植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝・分解 6	りんごにおける取込み試験(高濃度果実処理)	りんご (樹齢約5年)	¹³ C-標識化合物及び ¹⁴ C-標識化合物を混合し、最大実用濃度の2倍量(800gAI/ha)をりんご果実のみ(果実以外の部位は被覆)に2回後期(収穫6及び2週間前)に散布処理し、収穫時における各作物部位の残留量を測定した。	果実のみに高濃度で処理した場合、果皮残留量が約6ppmに対し、果肉+果芯中の残留量は0.02ppm以下で、この処理においても果皮から果肉、果芯への移行が非常に小さいことが確認された。	(1992)	365
代謝・分解 7	りんごにおける代謝試験	りんご (樹齢約5年)	上記の各取込み試験から得られた果実試料について残留成分を検討し葉面処理からの果実試料について代謝物の同定を行った。	取込み試験で確認されたように放射能は主として果皮中に残留し、残留成分の大部分(74~93%TRR)は未変化の親化合物で、検出された代謝物は果実中の放射能の4%以下、全て0.01ppm以下であった。また、処理方法が異なっても代謝パターンは定性的に同じであることが確認された。	(1994)	367
代謝・分解 8	小麦における取込み試験(低濃度処理)	小麦	¹⁴ C-標識化合物を実用濃度の2倍量(250gAI/ha)で2回(最高分けつ期と出穂始期; 収穫64日前)小麦に散布処理し、収穫時における各作物部位の残留量を測定した。	収穫時点における残留量は子実中において最も低く(0.059ppm)、麦ワラ中残留量の0.5%、穀殻中の約3%であった。	(1991)	374
代謝・分解 9	小麦における取込み試験(高濃度処理)	小麦	¹⁴ C-標識化合物を実用濃度の10倍量(1250gAI/ha)で2回(最高分けつ期と出穂始期; 収穫63日前)小麦に散布処理し、収穫時における各作物部位の残留量を測定した。	収穫時点における残留量は、高濃度処理においても子実中において最も低く(0.280ppm)、麦ワラ中残留量の0.6%、穀殻中の約3%であった。	(1991)	376
代謝・分解 10	小麦における代謝処理	小麦	上記の取込み試験から得られたそれぞれの試料について残留成分の検討と代謝物の同定を行った。	取込み試験で確認されたように、放射能は主として「茎葉」、「麦ワラ」中に残留し、残留成分の大部分(茎葉:75%TRR、麦ワラ:64%TRR)は未変化の親化合物であった。「子実」中の放射能残留量は「麦ワラ」中の0.7%、「穀殻」中の2.4%であった。「子実」中の残留物の約40%は非抽出成分で、その主体はC ₁ プールを経て生成された ¹⁴ C-澱粉であった。抽出液中の主要成分は未変化の親化合物とそので、その他の検出された代謝物は全て0.01ppm以下であった。また、処理濃度が異なっても代謝パターンは定性的に同じであることが確認された。	(1994)	378

(%TRR: 総放射能残留量に対する比率)

資料 No.	試験の種類	供試動物・植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝・分解 11	ぶどうにおける代謝試験	ぶどう (樹齢約 5 年)	2 つの環を ^{14}C でそれぞれ標識した化合物を実用濃度の 5 倍 (500gAl/ha) で 5 回処理 (開花期から 13~16 日間隔、最終散布は収穫 14 日前) し、果実中の残留量の測定及び残留物の同定並びに標識位置の違いによる代謝について検討した。	収穫時点において、約 40%TRR が果実の表面洗浄により除去され、果実中残留量の約 60%TRR は未変化の親化合物 (内 約 4%) であった。代謝物は大部分が抱合体 (13~20%TRR) として検出された。また、果実中での単環化合物への開裂はなく標識位置が異っても代謝経路は同じであることが確認された。	(1995)	390
代謝・分解 12	ねぎにおける代謝試験	ねぎ	^{14}C -標識化合物を実用濃度 (250gAl/ha) で 3~4 葉期のねぎに茎葉処理し、0、7、21、35、63 日後試料を採取した。地上部 (緑色部) 及び地下部 (軟白部) 試料について残留量の測定及び残留成分の同定を行った。	処理 63 日後において、約 77%TRR が処理部位の表面洗浄により除去され、処理した地上部 (緑色部) 試料中の残留量は約 0.1ppm であった。地上部 (緑色部) 試料中の残留量は地下部 (軟白部) 試料中の残留量の約 18 倍で、地下部への移行が小さいことを示していた。検出された残留物は大部分 (>80%TRR) が未変化の親化合物であった。	(1995)	397
代謝・分解 13	てんさいにおける代謝試験	てんさい	^{14}C -標識化合物を実用濃度 (150gAl/ha) で播種 91 及び 112 日後にてんさいに茎葉処理し、2 回目処理直前、直後及び 28 日後に葉部及び根部を採取した。試料について残留量の測定及び残留成分の同定を行った。	残留放射能は 2 回目処理直後の根部で 0.024ppm、葉部で 1.434ppm、収穫時における根部で 0.009ppm、葉部で 1.255ppm であり、本化合物の吸収移行がほとんどないことが確認された。また葉部において 91.1~98.9%TRR が同定され、88.5~98.3%TRR が親化合物であり、0.6~2.6%TRR が代謝物であった。	(1999)	403
代謝・分解 14-1	土壌における代謝試験 「A-環」標識	畑地土壌 (砂壤土)	2 つの環を ^{14}C でそれぞれ標識した化合物を 0.5ppm の濃度で土壌に混和後、好気・暗条件下でインキュベートし、各保存期間ごとの土壌中における分解・代謝について検討した。	土壌中において親化合物は急速に分解 (半減期: 「A-環」標識で <3 日、「B-環」標識で <6 日) して主代謝物を生成し、最終的には無機化することが確認された。生成する主代謝物の半減期は 38 日 (「A-環」標識) ~57 日 (「B-環」標識) で長いものではなく、親化合物及び主代謝物を含め急速に消失した。	(1994)	407
代謝・分解 14-2	同上 「B-環」標識				(1995)	
代謝・分解 15	土壌吸着試験	埴壇土 シルト質埴壇土 砂質埴壇土 砂質土	供試化合物濃度 0.01、0.25、0.5、1.0ppm の溶液を各試験土壌に加えて 1 時間振盪し吸着係数を求め、 K_f^{adsoc} を算出した。	吸着係数は 14.39 (シルト質埴壇土) ~3.80 (砂質土)、 K_f^{adsoc} は 762~243 と算出された。	(1994)	416

網掛け資料番号は残留農薬安全性評価委員会で評価されていない資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物・植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝・分解 16	水中光分解試験	滅菌蒸留水 自然水 (河川水)	供試化合物の 1ppm 溶液に人工光 (300~800nm、約 800W/m ²) を連続照射し、経時的に試料を採取し水中での光分解を検討した。暗対照区も設定した。	水中での光分解は速く、半減期は、蒸留水で 11.2 日 (90.6 日*)、自然水中では 3.0 日 (24.3 日*) であった。暗条件ではそれぞれ >200 日、16.8 日であった。光分解により代謝物の生成が認められた。	(1994)	418
代謝・分解 17	水中光分解試験	pH5.0 緩衝液	¹⁴ C-標識化合物を pH5.0 の 0.01M 酢酸ナトリウム緩衝液に添加し (初期濃度 1.67 ~ 2.08mg/L)、人工光 (290nm 以下をカット、1800 μE/sm ² =391 W/m ²) を連続照射し、経時的に水中での光分解を検討した。	水中での光分解は速く、半減期は、716 時間であった。光分解により処理放射能の 5%を超える分解物は検出されなかった。	(1994)	420
代謝・分解 18	水中光分解試験	自然水 (湖沼の水)	¹⁴ C-標識化合物を自然水に 1.0mg/L で溶解し、人工光 (290nm 以下をカット、596W/m ²) を連続照射し、経時的に水中での光分解を検討した。	水中での光分解は速く、半減期は、55.5 日 (467 日*) であった。光分解により 14 個以上の分解物が生成し、 が最大で処理放射能の約 9.9%、 が約 8%、 が約 3.5%確認された。	(2005)	424
代謝・分解 参考 1	土壌中の主の水中光分解試験	純水 自然水 (沼の水)	供試化合物の 10mg/L 溶液に人工光 (290nm 以下をカット、30W/m ²) を連続照射し、経時的に水中での光分解を検討した。暗対照区も設定した。	自然水中での光分解は純水中より約 2 倍速く、半減期は自然水で 19 日 (73.2 日*)、純水中では 37 日で、親化合物と同様に分解は早かった。暗条件では自然水中においても安定であった。	(1994)	431
代謝・分解 19	加水分解運命試験	pH9.0 7.0 5.0 緩衝液	¹⁴ C-標識化合物を各 pH の緩衝液に 0.23mg/L で溶解し、滅菌・暗条件 25°C で保存し、加水分解性並びに分解生成物を検討した。	加水分解性は、pH9.0 において速く (半減期 7 時間)、pH7.0 では中程度 (同 34 日)、pH5.0 では比較的安定 (同 875 日) であった。分解生成物として代謝物が認められた。	(1992)	433
代謝・分解 20	魚類濃縮性試験	ニジマス	¹⁴ C-標識化合物を 27.4 μg/L の濃度で脱塩素水に溶解し、100L の試験水を用いて実施した。暴露条件は 1440L/日の流水式とし、水温は 13°C で 16 時間照明/8 時間消灯とした。取り込み期間は 28 日間、排泄期間は 14 日間とした。	定常状態 (7~28 日) の魚体における濃縮倍率は 220 と算出された。魚体中に取り込まれた被験物質の排泄半減期は、第 1 相 (0~3 日) が 0.37 日、第 2 相 (3~10 日) が 3.4 日であった。取込み 21 日と 28 日後に実施した魚体内代謝物の分析結果に基づく親化合物による濃縮倍率は 115 であった。	(1994)	435

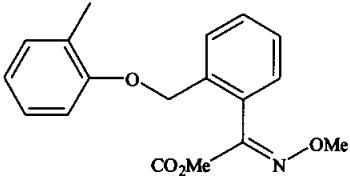
(%TRR: 総放射能残留量に対する比率)

* 東京 (北緯 35°) 春季太陽光での半減期

網掛け資料番号は残留農薬安全性評価委員会で評価されていない資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

〈代謝物一覧表〉

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	BAS 490F	methyl (2 <i>E</i>)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl] acetate (IUPAC 名)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

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 BASF ジャパン株式会社にある。

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 BASF ジャパン株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

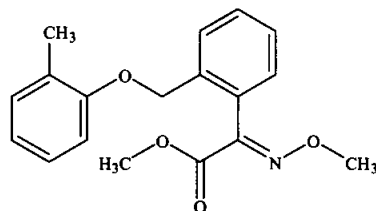
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

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 BASF ジャパン株式会社にある。

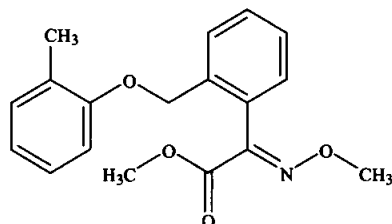
クレソキシムメチルの代謝・分解試験における標識化合物の表示について

クレソキシムメチルは phenoxy (又は cresyl)-環と phenyl-環を有している。

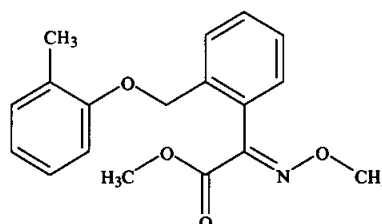


本抄録に記載されている代謝・分解に関する試験で使用した標識化合物については、
を標識した化合物を【「A-環」標識化合物】、
を標識した化合物を【「B-環」標識化合物】
として表示した。

「A-環」標識化合物



「B-環」標識化合物



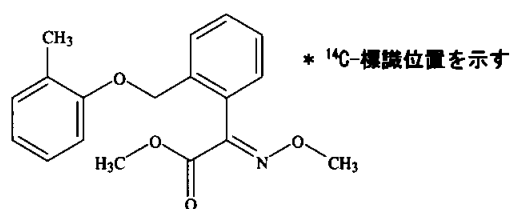
* ¹⁴C-標識位置を示す

標識位置設定理由:

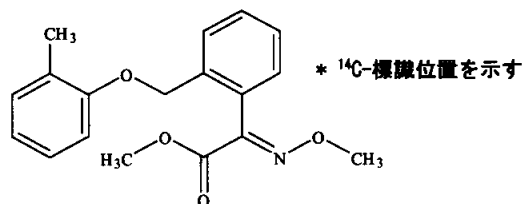
標識体の合成経路:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

「A-環」標識クレソキシムメチル



「B-環」標識クレソキシムメチル



1. 動物における代謝試験

1) ¹⁴C-標識クレソキシムメチルのラットにおける生体内動態試験 (代謝・分解 1-1、1-2)

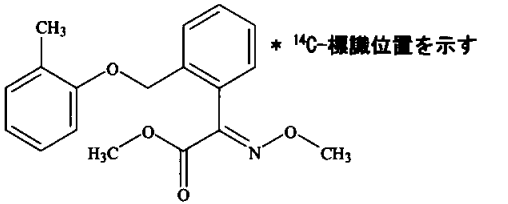
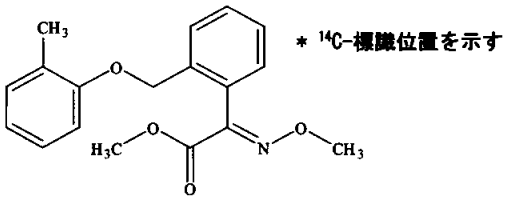
試験機関:

報告年: 1994 年

1995 年(追加試験)

供試化合物: ¹⁴C-標識クレソキシムメチル

methyl (2E)-(methoxy imino) {2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl} acetate

「A-環」標識化合物(以下「A-環標識体」と言う)	
 <p>* ¹⁴C-標識位置を示す</p>	<p>放射化学的純度; 比放射能;</p>
「B-環」標識化合物(以下「B-環標識体」と言う)	
 <p>* ¹⁴C-標識位置を示す</p>	<p>放射化学的純度; 比放射能;</p>

試験方法: 試験した実験群の構成、供試動物、投与量、投与方法、試験内容等については、「表 1. 実験群の構成及び内容」にまとめた。

供試動物: ウィスター系 Chbb: THOM ラット、投与时 7~13 週齢

投与量設定根拠:

投与方法:

経口投与: 標識体 500 又は 50mg/kg をカルボキシメチルセルロースに溶解して、その 10mL/kg を強制経口投与した。

静注投与: 標識体 5mg/kg を生理食塩水に溶解して、その 5mL/kg を尾静脈から注射投与した。

放射能の測定:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

尿、糞、呼気を採取するため、投与後直ちに動物をガラス製代謝ケージに個別に収容した。液体試料については、シンチレーションカクテルと混合後、そのまま放射能を測定した。骨試料については、可溶化後、シンチレーションカクテルを加えて放射能を測定した。糞、腸管及び胃の内容物は蒸留水に懸濁、カーカスについては蒸留水を加えてミキサーで均質化し、凍結乾燥した。凍結乾燥粉末及びその他の組織の均質化液に組織可溶化剤を加えて溶解後、イソプロパノール及び H_2O_2 で脱色し、シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンターで放射能を計測した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験結果：（注：以下の数値は、特記する場合を除いて全て「B-環標識体の値である）

吸収・排泄：投与量、投与方法及び標識位置による排泄量についての試験結果を表 2 にまとめた。

表 2. 異なる投与方法及び標識位置による排泄量の比較：尿中及び糞中排泄及び総回収率
[数値は投与放射能に対する比率(%)]

投与経路		単回経口投与						反復経口投与		単回静注投与	
		雄			雌			雄	雌	雄	雌
標識位置		A-環	B-環		A-環	B-環		B-環		B-環	
投与量 (mg/kg)		500	500	50	500	500	50	50		5	
実験群		1A	1B	2	1A	1B	2	4		3	
尿中 排泄 / 経過 時間	0~ 12	-	-	-	-	-	-	-	-	31.67	53.86
	12~ 24	-	-	-	-	-	-	-	-	10.86	7.03
	0~ 24	11.35	7.70	18.98	27.97	11.86	26.82	12.17	20.13	-	-
	24~ 48	4.72	0.74	0.90	4.28	1.04	0.71	1.94	1.69	4.51	3.29
	48~ 72	0.87	0.14	0.17	0.65	0.16	0.15	0.32	0.34	1.30	0.99
	72~ 96	0.24	0.08	0.15	0.28	0.12	0.14	0.10	0.16	0.44	0.41
	96~120	0.10	0.03	0.08	0.14	0.05	0.13	0.05	0.12	0.25	0.29
	合計	17.28	8.68	20.29	33.32	13.23	27.94	14.59	22.43	49.04	65.87
糞中 排泄 / 経過 時間	0~ 12	-	-	-	-	-	-	-	-	13.08	16.30
	12~ 24	-	-	-	-	-	-	-	-	18.87	2.70
	0~ 24	39.54	74.76	63.39	36.23	77.70	65.40	56.82	60.95	-	-
	24~ 48	31.51	5.47	1.92	23.37	3.30	1.51	14.80	5.46	12.77	2.25
	48~ 72	5.56	0.44	0.31	2.15	0.22	0.14	0.97	0.27	2.97	1.03
	72~ 96	1.19	0.08	0.23	0.25	0.04	0.15	0.18	0.06	0.48	0.29
	96~120	0.17	0.03	0.07	0.05	0.04	0.10	0.25	0.12	0.29	0.22
	合計	77.97	80.78	65.92	62.06	81.3	67.31	73.02	66.86	48.47	22.79
ケージ洗浄液		1.93	0.11	0.12	1.80	0.22	0.32	0.15	0.55	0.39	1.68
排泄合計		97.18	89.57	86.33	97.18	94.75	95.63	87.76	89.84	97.90	90.34
組織残留		0.15	0.08	1.05	0.15	0.85	0.50	0.53	0.77	3.34	2.90
総回収率		97.33	89.65	87.38	97.33	95.60	96.13	88.29	90.61	101.24	93.24
尿+糞中排泄率*1		90	99	99	96	99	99	98	99	94	96

*1 排泄量合計に対する投与 48 時間後までの排泄量 (%)

回収率：回収率の総平均は約 94% (範囲: 87.4~101.2%) であった。

呼吸排泄：高用量経口投与による呼吸排泄を投与 48 時間まで測定したが、呼吸中への排泄は認められなかった。

尿及び糞への排泄：各群の総回収率をそれぞれ 100 としたときの排泄率を表 3 に示した。

表 3. 総回収率をそれぞれ 100 としたときの排泄率

投与経路		単回経口投与						反復経口投与		単回静注投与	
		雄			雌			雄	雌	雄	雌
標識位置		A-環	B-環		A-環	B-環		B-環		B-環	
投与量 (mg/kg)		500	500	50	500	500	50	50		5	
実験群		1A	1B	2	1A	1B	2	4		3	
尿排泄		17.78	9.69	23.50	34.28	13.96	29.21	16.63	24.96	50.09	72.91
糞排泄		80.23	90.18	76.35	63.86	85.80	70.34	83.20	74.42	49.50	25.22
排泄合計		98.01	99.87	99.85	98.14	99.76	99.55	99.82	99.38	99.59	98.13

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

単回経口投与後の排泄：低用量、高用量とも速やかに糞と尿に排泄され、そのほとんどは投与後 48 時間以内に排泄された。高用量(500mg/kg)において、A-環標識体では投与放射能に対して糞中排泄は雄 80%及び雌 64%、尿中排泄は雄 18%及び雌 34%であった。これに対して、B-環標識体では糞中排泄は雄 90%及び雌 86%、尿中排泄は雄 10%及び雌 14%であった。B-環標識体の尿中排泄は A-環標識体の 2~2.5 分の 1 であった。

低用量では糞中排泄は雄 76%及び雌 70%、尿中排泄は低用量で雄 24%及び雌 29%であった。排泄率に顕著な性差は認められなかった。低用量と高用量の間には 10 倍の差があるが、尿中排泄量に対する糞中排泄量の比は低用量群では雄 3.2、雌 2.4、高用量群ではそれぞれ 9.3、6.1 で、吸収の過程で飽和状態に達していることを示唆している。

反復低用量経口投与後(非標識体 14 回投与+標識体 1 回投与)の排泄：糞中排泄は雄 83%及び雌 74%、尿中排泄は雄 17%及び雌 25%で、単回経口投与後による経時的排泄パターンとほぼ同様であり、反復投与による排泄への影響は認められなかった。

静脈内投与(5 mg/kg)後の排泄：糞中には雄 50%及び雌 25%、尿中に雄 50%及び雌 73%が排泄され、経口投与に比して尿中排泄の方が糞中排泄より多かった。

組織内分布及び残留：経口投与 120 時間後における組織内の分布を表 4 に示す。

カーカス及び胃腸管内容物を除き、各臓器中の残留放射能は 0.05%以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 4 異なる投与方法及び標識位置による組織内分布の比較(120 時間後)

[数値は投与放射能に対する比率(%)。括弧内は mg Eq/kg 臓器]

投与経路	単回経口投与						反復経口投与		単回静注投与	
	雄			雌			雄	雌	雄	雌
標識位置	A-環	B-環		A-環	B-環		B-環		B-環	
投与量 (mg/kg)	500	500	50	500	500	50	50		5	
実験群	1A	1B	2	1A	1B	2	4		3	
血球	0.00 (0.90)	0.00 (0.08)	0.00 (0.02)	0.00 (0.82)	0.01 (2.02)	0.00 (0.03)	0.00 (0.03)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)
血漿	0.00 (0.38)	0.00 (0.05)	0.00 (0.01)	0.00 (0.26)	0.00 (0.10)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)
肺	0.00 (0.82)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.83)	0.00 (0.86)	0.00 (0.00)	0.00 (0.03)	0.00 (0.02)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)
心臓	0.00 (0.42)	0.00 (0.05)	0.00 (0.00)	0.00 (0.45)	0.00 (1.61)	0.00 (0.01)	0.00 (0.03)	0.00 (0.16)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脾臓	0.00 (0.74)	0.00 (0.05)	0.00 (0.01)	0.00 (0.79)	0.00 (2.54)	0.00 (0.01)	0.00 (0.03)	0.00 (0.01)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)
腎臓	0.00 (1.05)	0.00 (0.31)	0.00 (0.04)	0.00 (0.71)	0.00 (0.76)	0.00 (0.03)	0.00 (0.06)	0.00 (0.04)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)
副腎	0.00 (2.34)	0.00 (1.52)	0.00 (0.05)	0.00 (1.70)	0.00 (7.32)	0.00 (0.05)	0.00 (0.11)	0.00 (0.66)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
精巣	0.00 (0.19)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	- (-)	- (-)	- (-)	0.00 (0.01)	- (-)	0.00 (0.01)	- (-)
筋肉	0.00 (0.18)	0.00 (0.06)	- (n.m.)	0.00 (0.21)	0.00 (2.08)	- (n.m.)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脳	0.00 (0.26)	0.00 (0.05)	0.00 (0.03)	0.00 (0.26)	0.00 (0.14)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脂肪	0.00 (0.44)	0.00 (3.10)	0.00 (0.00)	0.00 (0.50)	0.00 (1.04)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)
骨	0.00 (0.46)	0.00 (0.91)	0.00 (0.01)	0.00 (0.56)	0.00 (1.99)	0.00 (0.01)	0.00 (0.14)	0.01 (1.52)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
甲状腺	0.00 (0.56)	0.00 (0.00)	0.00 (0.01)	0.00 (0.59)	0.00 (1.97)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.08)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脾臓	0.00 (0.43)	0.00 (0.68)	- (n.m.)	0.00 (0.42)	0.00 (1.50)	- (n.m.)	0.00 (0.03)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
胃内容物	0.00 (1.37)	0.00 (0.03)	0.01 (2.08)	0.01 (1.60)	0.00 (1.79)	0.00 (1.04)	0.02 (0.36)	0.18 (2.00)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)
胃	0.00 (0.29)	0.00 (2.79)	0.00 (0.00)	0.00 (0.30)	0.00 (0.94)	0.00 (0.00)	0.00 (0.02)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
腸管内容物	0.03 (3.41)	0.01 (1.99)	0.07 (0.77)	0.02 (1.95)	0.01 (1.03)	0.04 (0.54)	0.05 (0.45)	0.04 (0.40)	0.07 (0.07)	0.04 (0.04)
腸管	0.01 (1.62)	0.01 (1.48)	0.00 (0.00)	0.00 (0.80)	0.01 (1.47)	0.00 (0.00)	0.00 (0.06)	0.00 (0.04)	0.01 (0.03)	0.00 (0.01)
肝臓	0.02 (1.95)	0.01 (1.08)	0.01 (0.13)	0.01 (1.57)	0.01 (0.80)	0.01 (0.09)	0.01 (0.17)	0.00 (0.08)	0.02 (0.03)	0.00 (0.00)
皮膚	0.03 (0.65)	0.05 (1.14)	0.01 (0.03)	0.01 (0.44)	0.05 (1.11)	0.01 (0.03)	0.01 (0.02)	0.01 (0.02)	0.04 (0.01)	0.01 (0.00)
残部体 かか	0.06 (0.48)	0.00 (0.00)	0.96 (0.95)	0.08 (0.63)	0.76 (6.20)	0.50 (0.45)	0.45 (0.41)	0.53 (0.48)	2.07 (0.23)	0.40 (0.05)
Wool swap	-	-	-	-	-	-	-	-	1.13	2.43
組織残留 合計	0.15	0.08	1.05	0.15	0.85	0.5	0.53	0.77	3.34	2.9

n.m.:分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

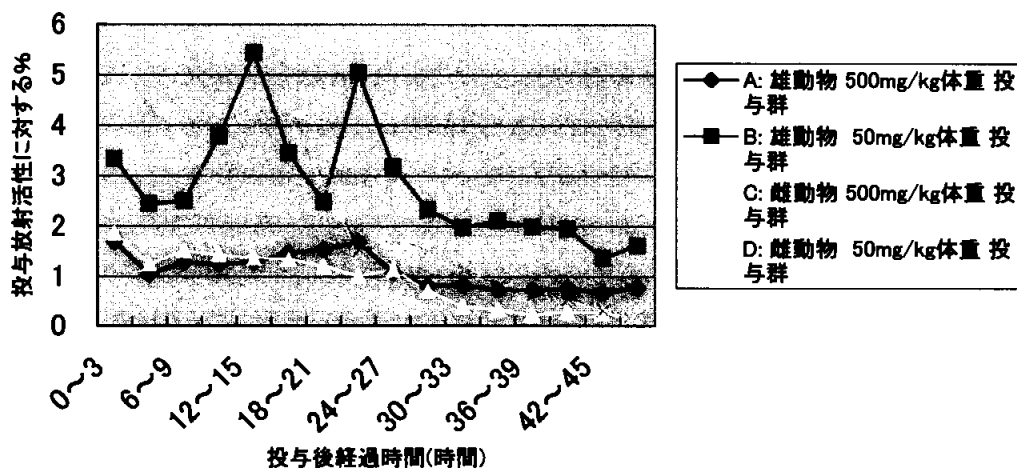
胆汁排泄及び吸収率：胆汁中排泄の推移を表 5 及び図 1 にまとめた。

表 5. 単回経口投与後の胆汁中排泄量の経時的推移

投与後経過時間 (時間)	雄動物		雌動物	
	500mg/kg 体重 投与群 (実験群 10)	50mg/kg 体重 投与群 (実験群 11)	500mg/kg 体重 投与群 (実験群 10)	50mg/kg 体重 投与群 (実験群 11)
0~ 3	1.69	3.33	1.85	5.49
3~ 6	1.04	2.44	1.24	4.33
6~ 9	1.28	2.50	1.50	3.42
9~12	1.24	3.78	1.42	2.81
12~15	1.28	5.43	1.36	4.05
15~18	1.46	3.45	1.35	4.22
18~21	1.53	2.48	1.20	2.87
21~24	1.68	5.04	1.01	1.53
24~27	1.07	3.18	1.13	1.73
27~30	0.81	2.33	0.72	1.53
30~33	0.82	1.97	0.39	1.15
33~36	0.73	2.10	0.33	0.81
36~39	0.72	1.99	0.22	0.67
39~42	0.74	1.94	0.28	0.55
42~45	0.67	1.37	0.26	0.31
45~48	0.77	1.61	0.21	0.20
合計	14.72	43.10	14.01	35.22

(数値は投与放射能に対する比率(%))

図1. 単回経口投与後の胆汁中排泄量の推移



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

投与 48 時間後、低用量群では雄 43%及び雌 35%、高用量群では雄 15%及び雌 14%が胆汁中に排泄された。この胆汁排泄量と前述の尿中排泄量の和を吸収率とすると、吸収率は高用量で雄 23%、雌 27%、低用量では雌雄とも 63%となる(表 6)。前述のように、低用量と高用量との間には 10 倍の差があるが、吸収率における差は 2.5 であり、高用量では飽和状態に達していることを示唆している。

表 6. 単回経口投与による吸収率の算定

性別	雄動物		雌動物	
投与量(mg/kg)	500	50	500	50
尿中総排泄量(%)	8.7	20.3	13.2	27.9
胆汁中総排泄量(%)	14.7	43.1	14.0	35.2
合計(%) (=吸収率)	23.4	63.4	27.2	63.1

注: 排泄量は投与放射能に対する%で投与後 120 時間までの総計

血漿中及び全血中濃度: 血中濃度の推移を表 7 にまとめた。

表 7. 単回経口投与後の血中濃度の推移(数値は mg Eq/kg 血漿)

投与後 経過時間 (時間)	血漿中濃度の推移				全血中濃度の推移			
	雄		雌		雄		雌	
	500mg/kg 投与群 (実験群 6)	50mg/kg 投与群 (実験群 7)	500mg/kg 投与群 (実験群 6)	50mg/kg 投与群 (実験群 7)	500mg/kg 投与群 (実験群 6)	50mg/kg 投与群 (実験群 7)	500mg/kg 投与群 (実験群 6)	50mg/kg 投与群 (実験群 7)
0.5	2.38	1.55	3.19	<u>2.58</u>	0.30	0.42	0.45	0.39
1.0	2.53	<u>1.59</u>	2.99	2.28	0.50	0.30	0.86	0.47
2.0	2.19	1.30	2.78	1.68	0.55	0.26	0.89	0.38
4.0	2.66	1.39	3.05	1.44	0.65	0.29	0.83	0.54
8.0	<u>3.36</u>	1.51	<u>3.92</u>	1.54	0.72	0.26	1.33	0.36
24.0	0.92	0.40	0.75	0.47	0.28	0.14	0.36	0.19
48.0	0.33	0.16	0.19	0.08	0.31	0.00	0.38	0.21
72.0	0.19	0.12	0.11	0.03	0.76	0.02	0.09	0.00
96.0	0.19	0.03	0.18	0.07	0.95	0.00	0.00	0.00
120.0	0.23	0.03	0.06	0.02	0.06	0.00	0.00	0.00

注: —— は最高濃度

この結果から得られる血漿中最高濃度到達時間、 C_{max} 値及び最高濃度到達後の半減期は表 8 のとおりであった。

表 8. 速度論的パラメータ

用量	最高濃度 到達時間	C_{max} 値 ($\mu\text{g Eq/g}$)		半減期(時間)		AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{時間/g}$)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
低用量 (50 mg/kg)	0.5~1 時間	1.6	2.6	19.1	16.9	36.88	36.22
高用量 (500mg/kg)	8 時間	3.4	3.9	30.5	22.1	85.94	76.49

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

高用量における血漿中濃度は投与 8 時間後に最高(雄 3.4 $\mu\text{g Eq/g}$, 雌 3.9 $\mu\text{g Eq/g}$)となり、半減期は雄 30.5 時間、雌 22.1 時間であった。低用量では投与 0.5~1 時間後に最高(雄 1.6 $\mu\text{g Eq/g}$, 雌 2.6 $\mu\text{g Eq/g}$)となり、半減期は雄 19.1 時間、雌 16.9 時間であった。血漿中濃度・時間曲線下面積(AUC)は、両用量群の雌雄間でほぼ同じであった(低用量 36.2~36.9 $\mu\text{g Eq/g}$; 高用量 76.5~85.9 $\mu\text{g Eq/g}$)。

全血中の放射の減衰は血漿中とほぼ同様であった。全血中の放射能は血漿中より低いことから、放射能の大部分は血漿中にあり、血球細胞には結合していないことを示唆している。

高用量群と低用量群の AUC の比率が雄動物では 2.3、雌動物では 2.1 であり、高用量では吸収の過程は飽和されていることを示唆している。

組織内分布:血漿中最高濃度到達時間及びその 1/2、1/4、1/8 の各時点(投与後それぞれ低用量では 0.5、8、24、96 時間、高用量では 8、20、24、96 時間)における組織内分布を「実験 1(高用量)」及び「実験 2(低用量)」で得られた 120 時間後の結果を含めて表 9-1(低用量)及び表 9-2(高用量)に示した。

総体的に各測定時間におけるそれぞれの組織内の放射能は雌雄とも同じ範囲内にあり、分布及び消失のパターンも同様で、全ての臓器から放射能は経時的に消失した。血漿中濃度最高時点で組織内濃度が血漿中濃度より高い組織は胃/腸管内容物を除けば、雌雄とも胃、腸管、肝臓、腎臓、さらに、雌では卵巣/子宮、脾臓、副腎、脂肪、甲状腺等であった。低用量では投与 96 時間後にはすべての組織で放射能は 0.9 $\mu\text{g Eq/g}$ 以下となり、組織への蓄積は認められなかった。胃/腸管内容物の放射能が極めて高いことは、供試化合物の吸収率が低いことを示唆している。

以上、供試化合物の生体内における動態について試験した結果、標識体は腸管から速やかに吸収されるが、高用量では吸収は飽和に達し。尿中の排泄は低用量の約半分であった。B-環標識体の尿中排泄率は A-環標識体の 2~2.5 分の 1 と少なかった。

単回及び反復経口投与後の経時的排泄及び組織内分布のパターンはほぼ同様で、反復投与の影響は認められなかった。

静脈内投与(5 mg/kg 体重)では、経口投与に比して尿中排泄の方が糞中排泄より多かった。吸収率(胆汁排泄量と尿中排泄量の和)は高用量で 23~27%、低用量では雌雄とも 63%であり、高用量では吸収が飽和に達していることが示唆される。

放射能は全ての組織に分布するが、経時的に消失し、投与 120 時間後には全ての組織(残部体カーカス及び腸管内容物を除く)で残留放射能は投与放射能の 0.05%以下となり、動物体内への蓄積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BASF ジャパン株式会社にある。

表 9-1. 低用量単回経口投与 (50mg/kg 体重) による経時的組織内分布 (実験群 V) 注: 数値は mg Eq/kg 臓器、() 内の値は投与量に対する%。

組織/臓器	投与 0.5 時間後 (MPC ¹ 時点)		投与 8 時間後 (1/2MPC 時点)		投与 24 時間後 (1/4MPC 時点)		投与 96 時間後 (1/8MPC 時点)		投与後 120 時間 ²	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血球	0.50 (0.02)	0.53 (0.02)	0.42 (0.01)	0.33 (0.01)	0.22 (0.01)	0.17 (0.01)	0.20 (0.01)	0.17 (0.01)	0.02 (0.00)	0.03 (0.00)
血漿	1.44 (0.03)	1.44 (0.03)	0.82 (0.01)	0.51 (0.01)	0.22 (0.00)	0.09 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
肺	0.92 (0.01)	1.21 (0.01)	1.57 (0.01)	0.39 (0.00)	0.26 (0.00)	0.20 (0.00)	0.15 (0.00)	0.16 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
心臓	0.49 (0.00)	0.61 (0.00)	0.35 (0.00)	0.27 (0.00)	0.17 (0.00)	0.14 (0.00)	0.10 (0.00)	0.12 (0.00)	0.00 (0.00)	0.01 (0.00)
脾臓	0.43 (0.00)	0.92 (0.00)	0.42 (0.00)	0.54 (0.00)	0.25 (0.00)	0.18 (0.00)	0.13 (0.00)	0.18 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
腎臓	6.27 (0.11)	6.29 (0.12)	3.73 (0.07)	1.77 (0.03)	1.02 (0.02)	0.28 (0.01)	0.09 (0.00)	0.09 (0.00)	0.04 (0.00)	0.03 (0.00)
副腎	1.08 (0.00)	2.46 (0.00)	1.40 (0.00)	0.60 (0.00)	0.60 (0.00)	0.47 (0.00)	0.52 (0.00)	0.43 (0.00)	0.05 (0.00)	0.05 (0.00)
精巣	0.14 (0.00)	- (-)	0.20 (0.00)	- (-)	0.11 (0.00)	- (-)	0.05 (0.00)	- (-)	0.00 (0.00)	- (-)
筋肉	0.26 (0.00)	0.29 (0.00)	0.28 (0.00)	0.17 (0.00)	0.12 (0.00)	0.12 (0.00)	0.18 (0.00)	0.30 (0.00)	n.m.	n.m.
脳	0.14 (0.00)	0.28 (0.00)	0.13 (0.00)	0.13 (0.00)	0.11 (0.00)	0.12 (0.00)	0.08 (0.00)	0.10 (0.00)	0.03 (0.00)	0.01 (0.00)
脂肪	0.46 (0.00)	1.68 (0.01)	1.51 (0.01)	0.50 (0.00)	0.28 (0.00)	0.42 (0.00)	0.11 (0.00)	0.15 (0.00)	0.00 (0.00)	0.01 (0.00)
骨	0.36 (0.00)	0.40 (0.00)	0.34 (0.00)	0.25 (0.00)	0.23 (0.00)	0.22 (0.00)	0.20 (0.00)	0.21 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
甲状腺	0.48 (0.00)	1.57 (0.00)	0.34 (0.00)	0.45 (0.00)	0.27 (0.00)	0.22 (0.00)	0.19 (0.00)	0.17 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
脾臓	0.90 (0.00)	4.84 (0.02)	0.24 (0.00)	0.39 (0.00)	0.35 (0.00)	0.31 (0.00)	0.13 (0.00)	0.16 (0.00)	n.m.	n.m.
胃内容物	3125.07 (75.41)	2923.80 (31.60)	394.90 (4.96)	25.15 (0.23)	47.33 (0.27)	n.m.	n.m.	n.m.	2.08 (0.01)	1.04 (0.00)
胃	237.11 (2.42)	234.21 (2.82)	37.78 (0.43)	4.03 (0.05)	4.60 (0.05)	2.51 (0.03)	0.89 (0.01)	0.56 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
腸管内容物	377.52 (43.38)	366.50 (37.15)	513.16 (61.72)	463.57 (41.84)	119.50 (6.92)	16.35 (1.18)	0.17 (0.01)	0.58 (0.03)	0.77 (0.07)	0.54 (0.04)
腸管	41.08 (1.73)	27.89 (1.33)	57.15 (2.96)	48.80 (2.61)	16.88 (0.81)	5.42 (0.26)	0.44 (0.02)	0.30 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
肝臓	6.30 (0.46)	4.88 (0.39)	4.62 (0.44)	1.89 (0.19)	1.36 (0.12)	0.31 (0.03)	0.11 (0.01)	0.12 (0.01)	0.13 (0.01)	0.09 (0.01)
皮膚	0.34 (0.14)	0.49 (0.18)	0.37 (0.15)	1.24 (0.46)	0.18 (0.07)	0.07 (0.03)	0.05 (0.02)	0.05 (0.02)	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)
残部体加 ³	0.66 (0.73)	0.91 (1.10)	5.32 (6.16)	11.56 (14.44)	1.18 (1.39)	0.74 (0.90)	0.30 (0.38)	0.27 (0.35)	0.95 (0.96)	0.45 (0.50)
卵巣/子宮 ³	- (-)	36.88 (0.21)	- (-)	4.83 (0.02)	- (-)	0.91 (0.00)	- (-)	0.48 (0.00)	- (-)	n.m.
骨髄 ³	n.m.	0.09 (0.00)	n.m.	0.06 (0.00)	n.m.	0.03 (0.00)	n.m.	0.03 (0.00)	n.m.	n.m.

1. 血漿中最高濃度²。「実験 2」の排泄試験結果³。追加試験の結果。従って、他の組織と動物が異なる。 n.m.: 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

表 9-2. 高用量単回経口投与 (500mg/kg 体重) による経時的組織内分布 (追加試験の結果) 注: 数値は mg Eq/kg 臓器、() 内の値は投与量に対する%。

組織/臓器	投与 8 時間後 (MPC ¹ 時点)		投与 20 時間後 (1/2MPC 時点)		投与 24 時間後 (1/4MPC 時点)		投与 96 時間後 (1/8MPC 時点)		投与 120 時間後 ²	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血球	3.33 (0.01)	7.06 (0.03)	0.69 (0.00)	1.75 (0.01)	2.33 (0.01)	2.56 (0.01)	0.99 (0.00)	1.24 (0.00)	0.08 (0.00)	2.02 (0.01)
血漿	22.19 (0.09)	23.68 (0.08)	4.24 (0.02)	3.92 (0.01)	6.77 (0.02)	4.05 (0.01)	0.91 (0.00)	0.93 (0.00)	0.05 (0.00)	0.10 (0.00)
肺	19.18 (0.02)	18.99 (0.02)	2.86 (0.00)	3.21 (0.00)	7.69 (0.01)	7.93 (0.01)	4.58 (0.01)	4.80 (0.01)	0.02 (0.00)	0.86 (0.00)
心臓	10.66 (0.01)	11.44 (0.01)	1.42 (0.00)	1.46 (0.00)	6.36 (0.00)	6.84 (0.01)	4.79 (0.00)	5.89 (0.00)	0.05 (0.00)	1.61 (0.00)
脾臓	11.92 (0.01)	11.90 (0.01)	9.45 (0.00)	1.71 (0.00)	10.10 (0.01)	8.66 (0.00)	5.43 (0.00)	7.33 (0.00)	0.05 (0.00)	2.54 (0.00)
腎臓	57.32 (0.09)	59.23 (0.08)	10.19 (0.02)	14.56 (0.03)	20.35 (0.03)	10.88 (0.02)	3.05 (0.00)	3.16 (0.01)	0.31 (0.00)	0.76 (0.00)
副腎	53.91 (0.00)	55.07 (0.00)	4.89 (0.00)	4.15 (0.00)	36.60 (0.00)	36.12 (0.00)	36.15 (0.00)	33.50 (0.00)	1.52 (0.00)	7.32 (0.00)
精巣	7.95 (0.02)	- (-)	0.83 (0.00)	- (-)	4.22 (0.01)	- (-)	2.63 (0.01)	- (-)	0.00 (0.00)	- (-)
卵巣/子宮	- (-)	55.73 (0.02)	- (-)	16.07 (0.01)	- (-)	62.92 (0.03)	- (-)	37.89 (0.02)	- (-)	n. m.
筋肉	14.71 (0.01)	8.53 (0.01)	1.16 (0.00)	1.92 (0.00)	23.45 (0.01)	21.09 (0.03)	30.03 (0.02)	16.17 (0.01)	0.06 (0.00)	2.08 (0.00)
脳	1.46 (0.00)	2.52 (0.00)	0.18 (0.00)	0.20 (0.00)	0.43 (0.00)	0.32 (0.00)	0.21 (0.00)	0.22 (0.00)	0.05 (0.00)	0.14 (0.00)
脂肪	12.78 (0.01)	48.76 (0.03)	19.81 (0.01)	15.97 (0.01)	21.16 (0.01)	17.91 (0.01)	9.61 (0.01)	8.94 (0.01)	3.10 (0.00)	1.04 (0.00)
骨	6.62 (0.00)	8.82 (0.00)	0.71 (0.00)	0.79 (0.00)	6.57 (0.00)	7.39 (0.00)	7.67 (0.00)	5.21 (0.00)	0.91 (0.00)	1.99 (0.00)
骨髄	0.67 (0.00)	0.40 (0.00)	0.03 (0.00)	0.06 (0.00)	0.41 (0.00)	0.32 (0.00)	0.24 (0.00)	0.23 (0.00)	n. m.	n. m.
甲状腺	29.72 (0.01)	12.62 (0.00)	1.86 (0.00)	1.79 (0.00)	10.99 (0.00)	11.90 (0.00)	8.92 (0.00)	10.42 (0.00)	0.00 (0.00)	1.97 (0.00)
脾臓	27.96 (0.01)	213.28 (0.15)	15.52 (0.01)	36.78 (0.03)	43.15 (0.02)	65.18 (0.05)	14.10 (0.01)	11.09 (0.01)	0.68 (0.00)	1.50 (0.00)
胃内容物	14089.94 (31.93)	10072.14 (19.93)	99.40 (0.17)	718.45 (1.30)	545.97 (1.10)	203.17 (0.19)	6.43 (0.02)	17.34 (0.04)	0.03 (0.00)	1.79 (0.00)
胃	2347.85 (3.17)	1943.42 (2.22)	40.95 (0.05)	123.78 (0.16)	128.20 (0.28)	104.69 (0.13)	15.66 (0.02)	47.61 (0.05)	2.79 (0.00)	0.94 (0.00)
腸管内容物	5625.08 (56.76)	6631.68 (64.43)	862.65 (11.04)	1592.35 (17.63)	590.79 (7.11)	460.74 (4.89)	17.80 (0.23)	16.95 (0.17)	1.99 (0.01)	1.03 (0.01)
腸管	726.72 (4.25)	681.95 (3.41)	203.06 (1.01)	349.00 (1.66)	381.89 (1.71)	375.57 (1.77)	24.53 (0.14)	21.47 (0.11)	1.48 (0.01)	1.47 (0.01)
肝臓	58.01 (0.58)	63.33 (0.52)	13.43 (0.17)	13.68 (0.16)	17.30 (0.21)	13.03 (0.15)	3.85 (0.04)	4.01 (0.04)	1.08 (0.01)	0.80 (0.01)
皮膚	21.81 (0.83)	22.22 (0.70)	3.20 (0.12)	2.17 (0.07)	14.62 (0.50)	12.23 (0.41)	11.19 (0.43)	7.95 (0.25)	1.14 (0.05)	1.11 (0.05)
残部体力一 力ス	37.50 (3.43)	44.91 (4.45)	4.22 (0.45)	12.19 (1.35)	4.03 (0.41)	3.73 (0.40)	3.68 (0.38)	2.89 (0.31)	0.00 (0.00)	6.20 (0.76)

¹ 血漿中最高濃度 ² 「実験 2」の精液試験結果 n. m.: 測定せず

2) ¹⁴C-標識クレソキシムメチルのラットにおける生体内代謝試験

(代謝・分解 2)

試験機関:

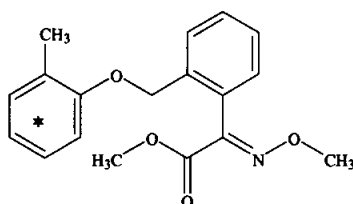
報告書作成年:1994 年

供試化合物: ¹⁴C-標識クレソキシムメチル

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl] acetate

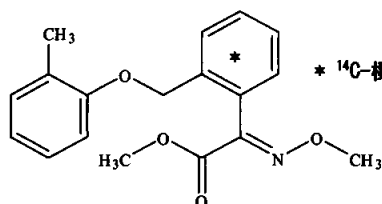
構造式:

「A-環」標識クレソキシムメチル



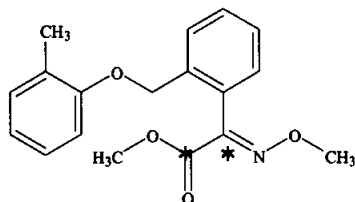
* ¹⁴C-標識位置を示す

B-環標識体クレソキシムメチル



* ¹⁴C-標識位置を示す

「¹³C-」標識クレソキシムメチル(実験 DX に B-環標識体と共に用いた)



* ¹³C-標識位置を示す

	A-環標識体	B-環標識体	¹³ C-標識体
放射化学的純度			
化学的純度			
比放射能 (MBq/mg)			
同意体濃縮率			

供試動物: ウィスター系 Chbb: THOM ラット、投与時 7~13 週齢

試験方法:、本試験は、生体内動態試験(抄録「代謝・分解 1」)から得られた試料について代謝物を検討した。この試験方法は表 1 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 BASF ジャパン株式会社にある。

表 1 試験群および代謝物の分析に用いた試料の概要

実験群名	DY	D	B	A	C	DX*	V/W	S	R	
実験目的	尿、糞、呼気中排泄						組織内分布	胆汁排泄		
参考：動態試験における実験群名										
	1A	1B	2	3	4	5	9	10	11	
標識位置	A-環		B-環							
動物数/群	雌雄各 5匹	雌雄各 5匹	雌雄各 5匹	雌雄各 5匹	雌雄各 5匹	雌雄各 10匹	雌雄各 2~3匹/ 対象臓器	雌雄各 4匹	雌雄各 4匹	
平均体 重(g)	雄 379.22 雌 226.61	216.14	171.17	222.49	258.63	287.39	252.61-28490	338.2	184.69	
投与量および投与方法										
投与量	高用量	低用量	低用量	反復低用量	高用量	低用量	高用量	低用量	高用量	
mg/kg	500	50	5	50	500	50	500	50	500	
投与回数	単回			非標識体 14回 +標識体 1回 (15日間)	単回					
投与経路	経口			静注	経口					
代謝試験に使用した試料(投与後採取時間)										
尿試料		0~48	0~24	0~48	0~48	0~48	最高血中 濃度時の血漿、 肝臓、腎臓			
糞試料	0~72	0~48	0~24	0~48	0~48	0~120				
胆汁								0~33		

*B-環標識体+¹³C 標識体を用いた

放射能の測定；液体試料はシンチレーターを加え、固形試料は燃焼して発生した ¹⁴CO₂ を捕集、あるいは溶解後、液体シンチレーションカウンターで放射能を計測した。

代謝物の同定；代謝物の同定は、条件の異なる種々の HPLC を組み合わせて単離し、質量分析の他、核磁気共鳴も併用して同定し、主要なものについては合成標品との対比による確認も実施した。アーチファクトの生成を避けるため、酵素による分解は行わなかった。

代謝物のパターン；試験群ごとに雌雄別にプール試料を以下のように分析した。

尿および胆汁；採取したままの試料を用いて、直接 HPLC で代謝物を分析した。代謝物を分画後、
条件の異なる種々の HPLC 法で再分画して代謝物を単離した。

糞；糞の抽出スキームを図 1~3 に示す。HPLC で代謝物を分画後、必要により、条件の異なる種々の HPLC 法で再分画して代謝物を単離した。

図 1 実験群 A~C の糞の抽出スキーム

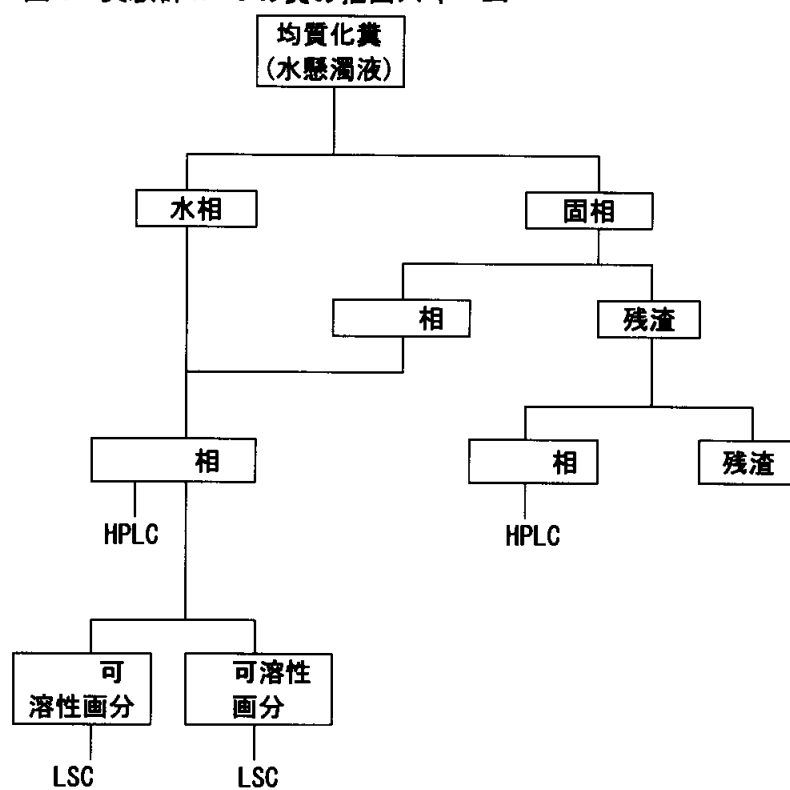
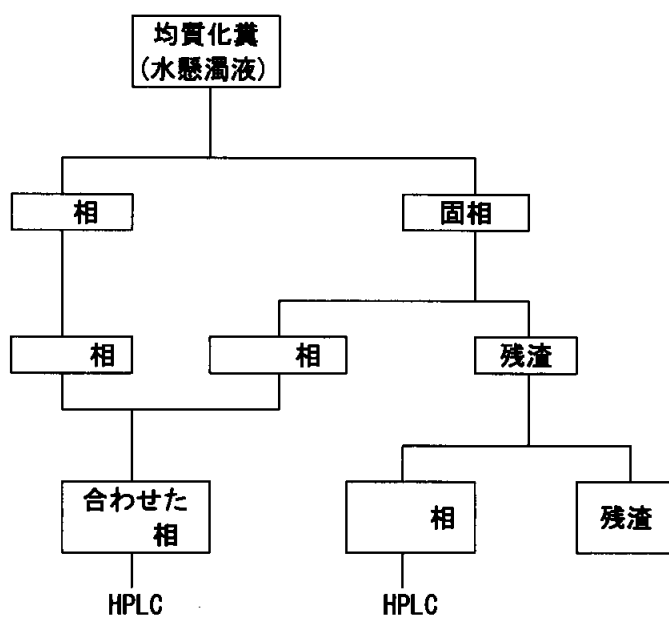
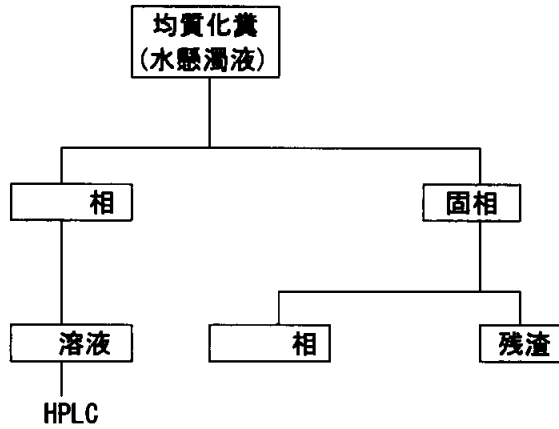


図 2 実験群 D の抽出スキーム



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

図 3 実験群 DX および DY の抽出スキーム



血漿；

組織；

表 2 試験に用いた排泄物試料(投与放射能に対する比率%)

投与経路	単回静注投与	単回経口投与	反復経口投与	単回経口投与					
標識位置	B-環								
投与量 (mg/kg)	5	50	50	500					
実験群	A		B		C		D		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
尿中排泄	0~ 24	42.5	60.9	19.0	26.8	12.2	20.1	7.7	11.9
	24~ 48	4.5	3.3			1.9	1.7	0.7	1.0
	合計	49.0	65.9	20.3	27.9	14.6	22.4	8.7	13.2
糞中排泄	0~ 24	32.0	19.0	63.4	65.4	56.8	61.0	74.8	77.7
	24~ 48	12.8	2.3			14.8	5.5	5.5	3.3
	合計	48.5	22.8	65.9	67.3	73.0	66.9	80.8	81.3
尿糞排泄合計	97.9	90.3	86.3	95.6	87.8	89.8	89.6	94.8	

太字の試料を代謝物の分析に用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(つづき)

投与経路		単回経口投与							
標識位置		B-環		A-環		B-環			
投与量 (mg/kg)		500		500		50		500	
実験群		DX		DY		R		S	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿中排泄	0~ 24	7.8	16.4	11.4	28.0				
	24~ 48			4.7	4.3				
	合計			17.3	33.3				
糞中排泄	0~ 24			39.5	36.2				
	24~ 48			31.5	23.4				
	48~ 72			5.6	2.2				
	0~120	65.6	57.6						
	合計			78	62.1				
尿糞排泄合計				97.2	97.2				
胆汁排泄	0~33					35.9	33.1	13.9	13.2
	合計					43.1	35.2	14.7	14.0

太字の試料を代謝物の分析に用いた。

実験群 DX については代謝物の単離を目的にしたので、物質収支は十分検討しなかった。

試験結果:

各試料中における各代謝物の割合を表 3(尿)、表 4(糞)、表 5(胆汁)、表 6(血漿)および表 8(肝臓、腎臓)に、また、表 7 に肝臓および腎臓の放射能の抽出性について示す。投与放射能に対する同定/定量した各代謝物の割合を表 9-1~9-4 に示す。

尿中の代謝物：経口投与した試料中の最も主要な代謝物は で、ついで

が比較的多かった。静注投与(実験群 A)でも同様の代謝物が多かったが、雌の 0~24 時間尿でのみ親化合物が同定された。には性差がみられ、は雄でより多く(0~24 時間尿で最大、雄では 23%、に対し、雌では 5%)、一方、雌では がより多かった(0~24 時間尿で最大、雄では 7%に対し、雌では 38%)。

A-環標識体と B-環標識体の比較では代謝物のパターンは類似していたが、が A-環標識体では検出されなかった。これは を意味している。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 3 尿試料中の放射能に対する各代謝物の割合%

投与経路	単回静注投与				単回経口投与		反復経口投与			
	B-環									
標識位置	5				50		50			
投与量 (mg/kg)	A				B		C			
実験群	雄		雌		雄	雌	雄		雌	
試料(時間)	0-24	24-48	0-24	24-48	0-24	0-24	0-24	24-48	0-24	24-48
尿中代謝物	親化合物		26.8							
投与経路	単回経口投与									
標識位置	B-環					A-環				
投与量 (mg/kg)	500					500		500		
実験群	D				DX		DY			
性別	雄		雌		雄	雌	雄		雌	
試料(時間)	0-24	24-48	0-24	24-48	0-24	0-24	0-24	24-48	0-24	24-48
尿中代謝物										

未知物質の () 内の数値は分解物の数
 画分中で複数の代謝物が確認されている場合、検出量を確認された代謝物数で等分して配分した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

糞中の代謝物：糞中放射能の 85%~98%が抽出された。一般的に、0~24 時間糞の抽出効率が 24~48 時間糞より高かった。供試化合物は加水分解性があるために非抽出性の放射能のアルカリ/酸加水分解は行わなかった。経口投与した試料中の最も主要な代謝物は未変化の親化合物(0~24 時間糞で最大 51~95%)であったが、静注投与(実験群 A)の雄では検出されなかった。この雄では および が主要な代謝物(0~24 時間糞で 15~19%)であった。糞中代謝物には顕著な性差は認められなかった。A-環標識体と B-環標識体の比較では代謝物のパターンは類似しており、顕著な差は認められなかった

表 4 糞中の放射能に対する各代謝物の割合%

投与経路		単回静注投与				単回経口投与		反復経口投与					
標識位置		B-環											
投与量 (mg/kg)		5				50		50					
実験群		A				B		C					
性別		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料(時間)		0-24	24-48	0-24	24-48	0-24	0-24	0-24	24-48	0-24	24-48	0-24	24-48
糞中代謝物	親化合物			37.4	24.6	55.4	69.8	83.2	15.0	75.9	14.5		

投与経路		単回経口投与							
標識位置		B-環				A-環			
投与量 (mg/kg)		500				500		500	
実験群		D				DX		DY	
性別		雄		雌		雄		雌	
試料(時間)		0-24	24-48	0-24	24-48	0-120	0-120	0-72	0-72
糞中代謝物	親化合物	94.6	2.8	50.7	4.3	82.3	51.1	67.0	52.7

未知物質の()内の数値は分解物の数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

血漿中の代謝物：最高血中濃度時の血漿中の主要代謝物は低用量(投与 30 分後)および高用量(投与 8 時間後)とも が最も多く、ついで で、多くは で抽出された。代謝物のパターンに用量による差は認められなかった。

表 6 血漿中の放射能に対する各代謝物の割合%

投与経路/標識体		単回経口投与/ B-環							
実験群		V				W			
投与量 (mg/kg)		50				500			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料(時間)		抽出液	抽出液	抽出液	抽出液	抽出液	抽出液	抽出液	抽出液
血漿中代謝物									

未知物質の()内の数値は分解物の数

画分中で複数の代謝物が確認されている場合、検出量を確認された代謝物数で等分して配分した。

組織(肝臓および腎臓)中の残留：肝臓および腎臓の残留放射能の抽出性について表 7 に、各代謝物の組織中の放射能に対する割合を表 8 に示す。

表 7 肝臓および腎臓の残留放射能の抽出性

投与経路/標識体		単回経口投与/ B-環				
実験群		V		W		
投与量 (mg/kg)		50		500		
性別		雄	雌	雄	雌	
肝臓	濃度 (µg Eq. /g)	5.33	3.49	21.01	25.98	
	総放射能 (µg Eq)	10.66	4.26	22.06	31.17	
	残留%	0.62	0.27	0.24	0.29	
	抽出	抽出放射能 (µg Eq)	9.04	3.51	19.21	30.18
		抽出率%	84.80	82.50	87.10	96.80
	残渣	非抽出 (µg Eq)	0.98	0.43	1.38	1.35
		非抽出率%	9.20	10.00	6.30	4.30
腎臓	濃度 (µg Eq. /g)	2.95	3.70	31.70	38.44	
	総放射能 (µg Eq)	4.73	4.82	19.02	76.88	
	残留%	0.05	0.06	0.06	0.08	
	抽出	抽出放射能 (µg Eq)	4.26	3.77	19.84	74.86
		抽出率%	90.20	78.40	104.30	97.40
	残渣	非抽出 (µg Eq)	0.27	0.14	0.29	1.00
		非抽出率%	5.70	2.90	1.50	1.30

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

実験を通じて 30 個以上の代謝物が同定された。同定された代謝物中 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ が量的並びに検出頻度において主要なものであった。主要な代謝物は全て同定され、尿、糞、胆汁中で未同定物質は、試料中放射能の 5.1%、投与量の 3.1%未満であった。

経口投与では投与放射能は主として糞中に排泄され、単回あるいは反復投与(実験群 B、C、D、DX、DY)での糞中排泄物の多くは未変化の親化合物であった。しかし、尿中あるいは胆汁中には未変化の親化合物は検出されなかった。また、生体内に取り込まれた供試化合物は急速に代謝され、血漿中最高濃度到達時[投与 30 分(低用量)あるいは 8 時間(高用量)]の血漿、肝臓および腎臓の試料中に未変化の親化合物は検出されなかった(実験群 V、W)。

低用量における単回経口投与(実験群 B)の結果を反復経口投与(実験群 C)の結果と比較すると、両者の間には生成した代謝物に顕著な質的あるいは量的な変化は認められず、代謝酵素系の誘導がないことを示している。

静注投与(実験群 A)においては、雌で未変化の親化合物が糞および尿中に認められたが、雄では検出されなかった。

尿中の主要な代謝物の内、代謝物 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ は雌よりも雄の方が、 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ は雌よりも雄の方が多い傾向であった。一方、雌では $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ がより多かった。

最高血中濃度時の血漿中の主要代謝物は低用量(投与 30 分後)および高用量(投与 8 時間後)とも $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ が最も多く、ついで $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ であった。代謝物のパターンに用量による差は認められなかった。

組織(肝臓および腎臓)中の代謝物 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ の濃度は雌雄間で極めて類似していた。

以上のことから、供試化合物の生体内における第 1 相代謝反応は、

- ・
- ・
- ・
- ・

親化合物 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ とその異性体 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ 間の反応は光および/または酸による非酵素的反応と推察された、これらの反応および $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ の代謝部位は $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ あるいは $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ となる。

血漿中の代謝物の組成から、最初の最も重要な代謝過程は $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ で、これらの大部分は A-環の $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ 、あるいは $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ を生成する。雌での尿中排泄が多いことから、この反応は量的には少ない反応と考えられる。雄で多く認められた $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ は代謝において重要度は低いものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 9-2. 各試料中で同定された代謝物 (単位: 投与放射能に対する比率: %)

同定 代謝物	糞中の代謝物											
	実験群 A		実験群 B		実験群 C		実験群 D		実験群 DX		実験群 DY	
	5mg/kg 単回静注投与		50mg/kg 単回経口投与		50mg/kg 反復経口投与		500mg/kg 単回経口投与		500mg/kg 単回経口投与		500mg/kg A-環「標識」 単回経口投与	
	投与後 0~48 時間		投与後 0~24 時間		投与後 0~48 時間		投与後 0~48 時間		投与後 0~120 時間		投与後 0~72 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親化 合物		7.7	35.1	45.7	49.5	47.1	74.9	39.5	57.5	40.9	51.3	32.6

百分中で複数の代謝物が確認されている場合、検出量を確認された代謝物数で等分して配分した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

図 4 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 BASF ジャパン株式会社にある。

3) ^{14}C -標識クレソキシムメチルの経口投与後のラットの定量的全身オートラジオグラフィー

(代謝・分解 3)

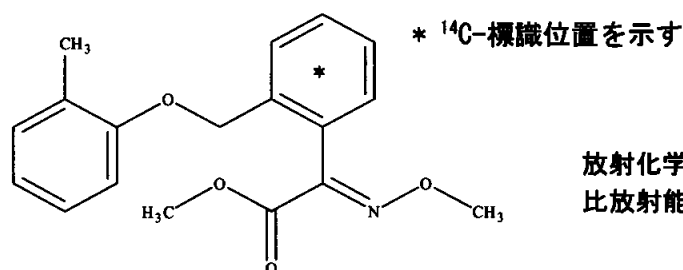
試験機関:

報告書作成年: 1993 年

供試化合物: ^{14}C -標識クレソキシムメチル(「B-環」標識)

化学名: methyl (2*E*)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl] acetate

構造式:



放射化学的純度 ;
比放射能 ;

標識位置設定理由:

供試動物: CrI: (WI)BR 系ラット (雄 207~216 g、雌 161~182 g)

試験方法: 50 mg/kg 体重の低用量を単回経口投与し、投与 0.5、2、8、24、96 時間後に屠殺した。屍体の正中線に沿って下記の 6 レベルの切片(厚さ約 25 μm)を作成し、凍結乾燥後、フィルム上に置いて 21 および 49 日間暴露した。定量的および半定量的に全身オートラジオグラフィーシステムでフィルム上の画像を解析して組織中濃度を測定した。放射能は液体シンチレーション計測により行った。

レベル A: 外涙腺(雄)、卵巢(雌)

レベル B: 内涙腺

レベル C: ハーダー腺

レベル D: 副腎

レベル E: 甲状腺

レベル F: 脳および脊髄

投与量設定根拠: ラットにおける代謝試験と同じ 50 mg/kg 体重の低用量とした。

試験結果: 投与 0.5、2、8、24、96 時間後に屠殺して測定した定量的全身オートラジオグラフィーの結果を「表 1. 単回経口投与(50 mg/kg 体重)での臓器中の放射能」にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

雌雄いずれにおいても、標識体の吸収は少なく、最も高濃度の放射能は胃腸管の内容物に認められた。胃腸管の内容物を除けば放射能は代謝および排泄に関与する臓器に主に分布していた。投与 0.5 および 2 時間後に濃度が最高となり、胃腸管を除いて肝臓および腎臓中の濃度が最も高かった。その他の臓器中の放射能は極めて低濃度であった。投与 96 時間後には、雌雄の胃腸管の内容物、雌の皮膚上あるいは皮膚内にのみ残留放射能が検出された。

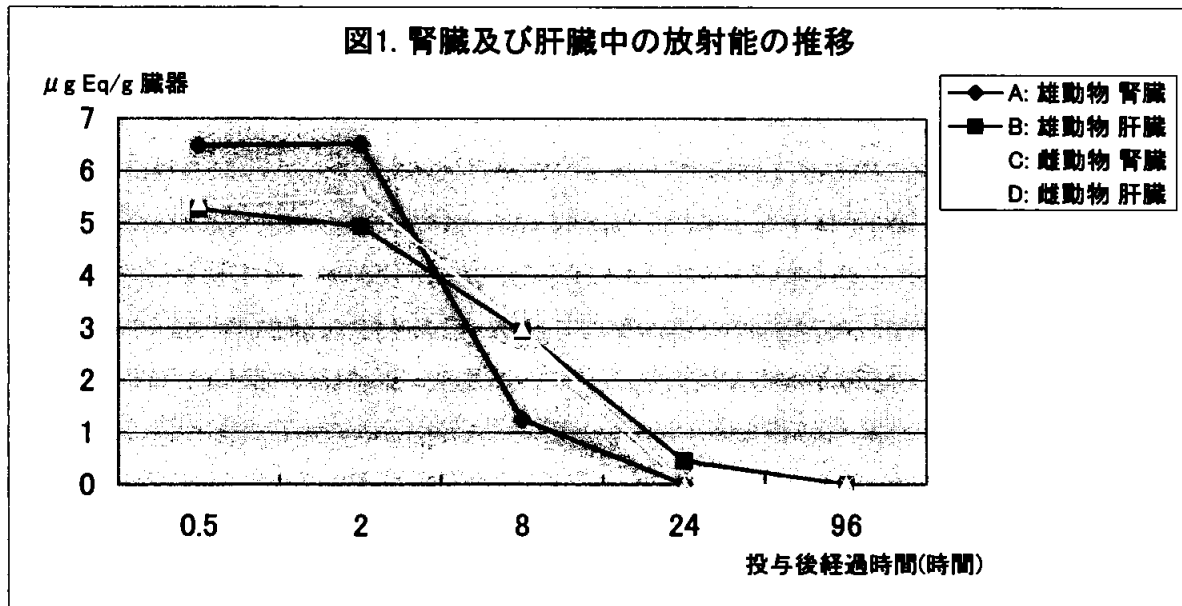
表 1. 単回経口投与 (50 mg/kg 体重) での臓器中の放射能

(数値は $\mu\text{g Eq/g}$ 臓器)

	投与 0.5 時間後		投与 2 時間後		投与 8 時間後		投与 24 時間後		投与 96 時間後	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	0.673	0.850	nq	nq	0.348	nq	NV	NV	NV	NV
骨	nq	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
骨髓	nq	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
脳	nq	nq	nq	nq	nq	NV	NV	NV	NV	NV
眼	nq	nq	nq	nq	NV	NV	NV	NV	NV	NV
ハタゲ腺	nq	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
腎臓	6.483	5.386	6.514	5.157	1.250	2.974	NV	NV	NV	NV
肝臓	5.269	4.322	4.939	3.854	2.936	2.591	0.447	nq	NV	NV
肺	nq	nq	nq	nq	0.608	nq	NV	NV	NV	NV
筋肉	nq	nq	nq	nq	NV	NV	NV	NV	NV	NV
心筋層	nq	nq	nq	nq	nq	nq	NV	NV	NV	NV
唾液腺	nq	nq	nq	nq	nq	NV	NV	NV	NV	NV
皮膚	nq	nq	nq	nq	nq	nq	nq	nq	NV	nq
精巣/卵巣	nq	NV	nq	NV	nq	NV	NV	NV	NV	NV
胸腺	nq	nq	nq	NV	nq	NV	NV	NV	NV	NV
甲状腺	nq	nq	nq	nq	NV	NV	NV	NV	NV	NV
ブドウ膜	nq	nq	1.329	nq	NV	NV	NV	NV	NV	NV

nq: 定量不能 NV: 視認不能

図1. 腎臓及び肝臓中の放射能の推移



2. 植物における代謝試験

2-1. クレソキシムメチルのりんごにおける代謝試験

1) ¹⁴C-標識クレソキシムメチルのりんごにおける取り込み試験(葉面処理) (代謝・分解 4)

試験機関:

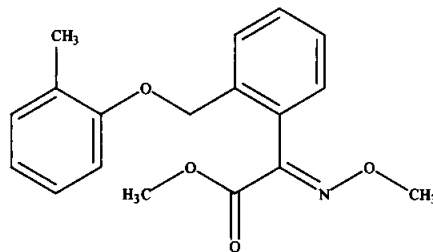
[GLP 対応]

報告年: 1992 年

供試化合物: ¹⁴C-標識クレソキシムメチル(「B-環」標識)

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl] acetate (IUPAC 名)

構造式:



* ¹⁴C-標識位置を示す

放射化学的純度:

比放射能:

試験方法:

供試植物: りんご(品種: むつ)、樹齢約 5 年生、5 樹

栽培方法: 砂壤土を入れたプラスチックポットで屋外栽培(処理後最低 3 日間雨除けした)。

散布液の調製: アセトンで溶解した供試化合物に製剤の白試料および水を加え、十分混合し散布液とした。

散布方法: 液滴が流れ落ちる程度に樹全体に噴霧器を用い、6 回散布。

散布濃度: 0.027% (40 g a. i. /10 a 相当量)

散布時期: 1 回目(開花始期)、2 回目(落花期: 1 回目散布 19 日後)、3 回目(2 回目散布 35 日後)、4 回目(3 回目散布 42 日後)、5 回目(4 回目散布 30 日後)、6 回目(5 回目散布 28 日後; 収穫 2 週間前)

収穫(試料の採取): 最終処理 14 日後に、果実、葉および枝を採取した。

試料の調製: 果実は更に「果皮」、「果肉」、「果芯」に分けた。

放射能の測定: 各試料を燃焼し、発生した ¹⁴CO₂ を捕集し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験結果：収穫時点における各作物部位の残留放射能を下表にまとめた。

作物部位		残留放射能 (mg/kg 親化合物相当量)
果実	果肉	0.061
	果芯	0.053
	果皮	1.392
葉		18.521
枝		1.732

被験物質を開花始期から収穫 2 週間前までに 6 回散布した結果、葉における残留放射能が最も高かった。果実では、果皮で 1.392 mg/kg 残留しており、果肉 で 0.061 mg/kg、果芯で 0.053 mg/kg の残留放射能が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-1. クレソキシムメチルのりんごにおける代謝試験

2) ^{14}C -標識クレソキシムメチルのりんごにおける取り込み試験(早期処理) (代謝・分解 5)

試験機関:

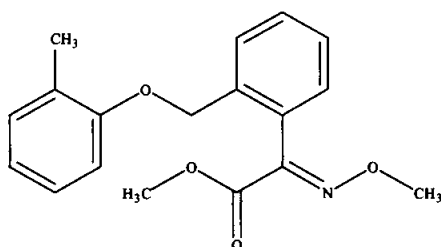
[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

供試化合物: ^{14}C -標識クレソキシムメチル(「B-環」標識)

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

構造式:



* ^{14}C -標識位置を示す

放射化学的純度:

比放射能:

試験方法: 本試験

供試植物: りんご(品種: むつ)、樹齢約 5 年生、2 樹

栽培方法: 砂壤土を入れたプラスチックポットで屋外栽培(処理後最低 3 日間雨除けした)。

散布液の調製: アセトンで溶解した供試化合物に製剤の白試料および水を加え、十分混合し散布液とした。

散布方法: 液滴が流れ落ちる程度に樹全体に噴霧器で 2 回散布。

散布濃度: 0.027% (40 g a. i. / 10 a 相当量)

散布時期: 1 回目(開花始期)、2 回目(落花期: 1 回目散布 19 日後)

収穫(試料の採取): 最終処理 149 日後に、果実、葉および枝を採取した。

試料の調製: 果実は更に「果皮」、「果肉」、「果芯」に分けた。

放射能の測定: 各試料を燃焼し、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験結果：収穫時点における各作物部位の残留放射能を下表にまとめた。

作物部位		残留放射能 (mg/kg 親化合物相当量)
果実	果肉	0.007
	果芯	0.039
	果皮	0.045
葉		1.028
枝		0.408

被験物質を開花始期および落花期の早期に 2 回散布して 149 日後に収穫した結果、葉における残留量が最も高かった。果皮で 0.045 mg/kg、果肉で 0.007 mg/kg、果芯で 0.039 mg/kg 検出された。栄養成長期の初期における花および葉における処理では供試化合物の果実への移行が少ないことを示している。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-1. クレソキシムメチルのりんごにおける代謝試験

3) ¹⁴C-標識クレソキシムメチルのりんごにおける取り込み試験(高濃度果実処理)

(代謝・分解 6)

試験機関:

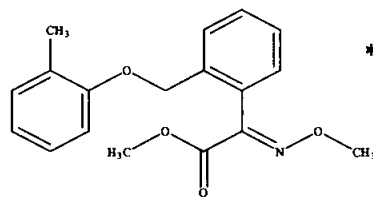
[GLP 対応]

報告年: 1992 年

供試化合物: ¹⁴C-標識クレソキシムメチル(「B-環」標識)

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

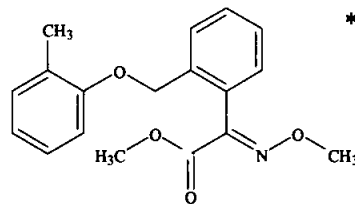
構造式:



* ¹⁴C-標識位置を示す

放射化学的純度 ;
比放射能 ;

「¹³C-」標識クレソキシムメチル



* ¹³C-標識位置を示す

化学的純度 ;
比放射能 ; (上記 ¹⁴C-クレソキシムメチル 7.2mg と ¹³C-クレソキシムメチル 3.6mg を混合して使用。)

試験方法:

供試植物: りんご(品種: むつ)、樹齢約 5 年生、2 樹

栽培方法: 砂壤土を入れたプラスチックポットで屋外栽培(処理後最低 3 日間雨除けした)。

散布液の調製: アセトンに溶解した供試化合物(¹⁴C-と ¹³C-標識体を 2:1 に混合)に製剤の白試料と水を加えて混合し散布液とした。

散布方法: 果実周辺の葉および枝をホイルで覆い、液滴が流れ落ちる程度に果実にのみ散布した。流下液はプラスチック袋に受けた。

散布濃度: 0.054%(実用濃度の 2 倍相当、処理量 80 g a. i./10 a)

散布時期: 1 回目(収穫 42 日前)、2 回目(収穫 14 日前)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

収穫(試料の採取)：最終処理 14 日後に、果実、葉および枝を採取した。

試料の調製：果実は更に「果皮」、「果肉」、「果芯」に分けた。

放射能の測定：各試料を燃焼し、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

試験結果：収穫時点における各作物部位の残留放射能を下表にまとめた。

作物部位	残留放射能 (mg/kg 親化合物相当量)
果肉	0.024
果芯	0.016
果皮	5.679
葉	0.230

生育後期に果実にのみ高濃度(実用濃度の 2 倍相当)で 2 回散布した結果、収穫に近い時期に果実にのみ散布したため、残留が多く、果皮で 5.679 mg/kg、果肉で 0.024 mg/kg、果芯で 0.016 mg/kg 検出された。葉には 0.230 mg/kg 残留していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-1. クレソキシムメチルのりんごにおける代謝試験

4) ^{14}C -標識クレソキシムメチルのりんごにおける代謝試験 (代謝・分解 7)

試験機関:

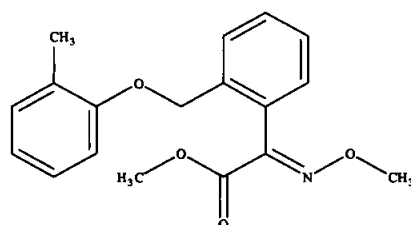
[GLP 対応]

報告年: 1994 年

供試化合物: ^{14}C -標識クレソキシムメチル(「B-環」標識)

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

構造式:



* ^{14}C -標識位置を示

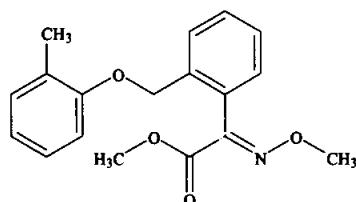
放射化学的純度 :

比放射能 :

放射化学的純度 :

比放射能 :

「 ^{13}C 」標識クレソキシムメチル



* ^{13}C -標識位置を示す

純度 :

比放射能 : (上記 ^{14}C -クレソキシムメチル、 ^{13}C -クレソキシムメチル及び非標識クレソキシムメチルを 1:1:1 で混合して使用。)

試験方法:

試料の調製: 本試験はりんごにおける取り込み試験から得られた以下の試料を用いて、代謝を検討した。

- ・葉面処理: 最大実処理量に相当する 40 g a. i. /10 a で 6 回散布(最終散布 14 日後に収穫)(代謝・分解 4)。
- ・早期処理: 生育初期(開花始期および落花期)に上記と同じ濃度および処理量で 2 回散布(最終散布 149 日後に収穫)(代謝・分解 5)。
- ・高濃度果実処理: 生育後期(収穫 6 および 2 週間前)に上記の 2 倍濃度および 2 倍処理量(80 g a. i. /10 a)を果実にのみ 2 回散布(最終散布 14 日後に収穫)(代謝・分解 6)。

放射性成分の抽出: 果皮および果肉(分離した果肉と果芯を元の重量比で合わせて、ここでは果肉とした)の放射能は、均質化試料を で抽出し、 相を で液々分配を行った。

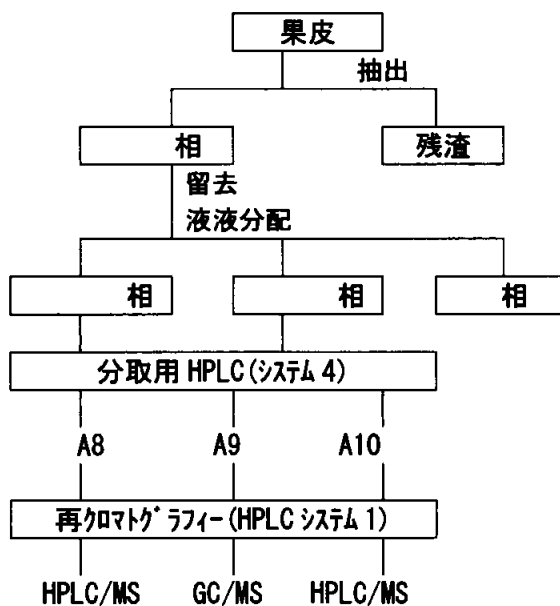
放射能の測定: 抽出液の放射能は液体シンチレーションカウンターで測定した。抽出残渣は乾燥後粉碎し、燃焼により発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して同様に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

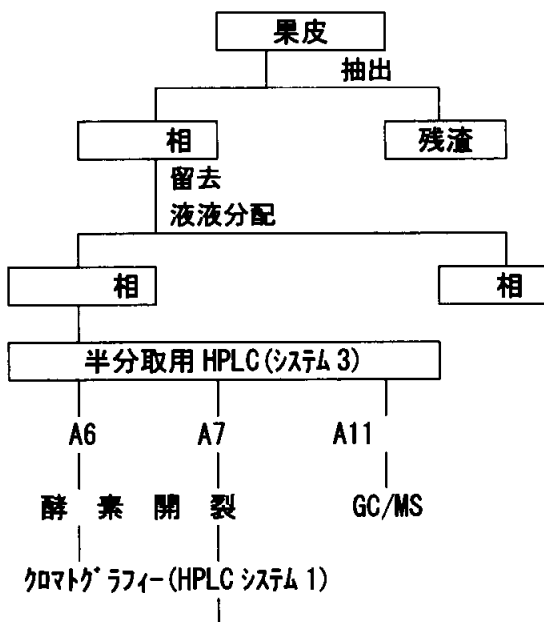
代謝パターンの検討；果皮の抽出液および果肉の抽出液について TLC でパターンを確認し、HPLC のパターンと定性的に比較した。また、2 つの異なる HPLC 条件で果皮および果肉試料を分析すると共に放射能についても測定し、標品も同一の HPLC 条件で分析した。全部で放射性成分が 確認された。

代謝物の単離および同定；早期処理および高濃度果実処理の試料から検出された放射性成分は極めて微量であったので、葉面処理の試料について集中的に行ったが、検出された成分の内、量的に極めて微量()であった成分については詳細な検討を行わなかった。その他の成分の単離および同定を以下のとおり行った。

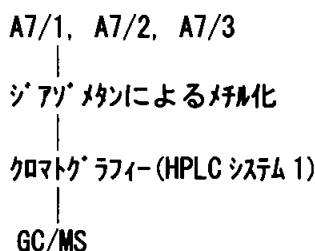
果皮試料中の成分：以下のスキームに従って分析した。



果皮試料中の成分：以下のスキームに従って分析した。

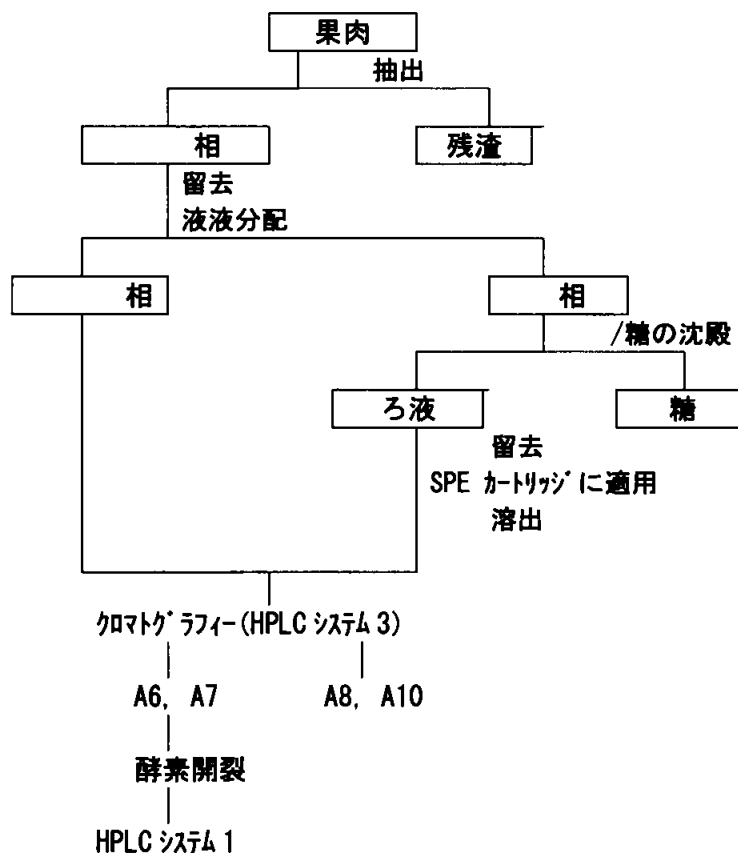


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。



極性物質()については酵素 (hesperidinase と β -glucosidase) で一晚酵素分解し、アセトニトリルを加えて、得られた蛋白物質について HPLC で分析した。成分にはクロマトグラフ特性の変化は認められなかった。成分は 個のアグリコンに分解され、これらをジアゾメタンでメチル化し、動物代謝試験で得られた既知代謝物と比較し、確認した。成分については GC-MS で確認した。

果肉中の代謝物の同定；以下のスキームに従って分析した。



分離された成分 および について前述と同様に酵素分解を行った。

非抽出性残留放射能の分画；量的に少なかった(全果実換算で 0.02ppm あるいは 6%TRR 以下)ことから、多くの検討は行わなかったが、葉面処理からの果皮試料について以下を検討した。

抽出：抽出残留物を 水溶液で抽出後 HCl 酸性とし、遠心分離した。沈殿物は燃焼して、上清液は SPE カートリッジに注入して で抽出後それぞれ放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

リグニン分画：抽出残留物を H_2SO_4 処理し、水で希釈後、濾過した。残渣を水で洗浄後、 HCl を加えて加熱還流後濾過し、残渣を水で洗い乾燥した。

NaOH 抽出：セルロースを単離するため、抽出残留物を NaOH で加熱還流したが、全てが溶解したためセルロースの単離はできなかった。

試験結果：

果実中の残留放射能の分布；果実における残留放射能の分布を表 1 に示す。

表 1. 果実中の残留放射能の分布 (数値は果実全体の濃度に換算した値 (mg/kg)；括弧内は分布割合 (%))

画分		葉面処理試料	早期処理試料	高濃度果実処理試料
果実	総残留放射能	0.359 (100.0)	0.041 (100.0)	0.837 (100.0)
	抽出	0.341 (94.9)	0.038 (94.3)	0.822 (98.2)
	相	0.317 (88.1)	0.033 (80.0)	0.784 (93.6)
	相	0.025 (6.9)	0.005 (12.8)	0.027 (3.2)
	抽出残渣	0.018 (5.1)	0.002 (5.7)	0.015 (1.8)
果皮	残留放射能	0.332 (92.4)	0.036 (88.7)	0.817 (97.6)
	抽出	0.315 (87.8)	0.035 (84.6)	0.803 (95.9)
	相	0.295 (82.3)	0.030 (73.8)	0.765 (91.4)
	相	0.018 (5.0)	0.003 (8.3)	0.025 (3.0)
	分配ロス	0.002 (0.6)	0.001 (2.6)	0.013 (1.5)
	抽出残渣	0.016 (4.5)	0.002 (4.1)	0.014 (1.7)
果肉	残留放射能	0.027 (7.6)	0.005 (11.3)	0.020 (2.4)
	抽出	0.025 (7.0)	0.004 (9.7)	0.019 (2.3)
	相	0.021 (5.8)	0.003 (6.2)	0.018 (2.2)
	相	0.007 (1.9)	0.002 (4.5)	0.002 (0.2)
	抽出残渣	0.002 (0.6)	0.001 (1.5)	0.001 (0.1)

果実中における総残留放射能の約 90%以上が果皮に、約 10%以下が果肉に分布していた。

で果実中の残留放射能の 94%以上が抽出され、さらに、総残留放射能の 80%以上が で抽出された。抽出残渣は 6%以下であった。

抽出性放射能の組成および同定；各試料から得られた代謝物の同定/特徴付けの結果を表 2 に示す。

それぞれの処理を合わせて全部で 11 の成分が確認されたが、いずれの処理においてもりんご果実における代謝パターンは定性的に同じであった。確認された成分の大部分は親化合物 (75~95%TRR、 を含む) であった。親化合物の は果皮でのみ検出されていることから、光分解により生成したものと考えられる。その他は全て総残留放射能の 3%あるいは 0.01 ppm 以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2. 残留放射能の同定/特徴付け

		葉面処理			早期処理			高濃度果実処理		
総残留放射能		0.359* ¹ (100.0)* ²			0.041* ¹ (100.0)* ²			0.837* ¹ (100.0)* ²		
試料部位		果皮	果肉	合計	果皮	果肉	合計	果皮	果肉	合計
抽出液		0.3154 (87.8)	0.0253 (7.0)	0.341 (94.9)	0.0345 (84.6)	0.0039 (9.7)	0.038 (94.3)	0.8033 (95.9)	0.0191 (2.3)	0.822 (98.2)
A1										
A2										
A3										
A4										
A5										
A6										
A7										
A8										
A9										
A10	親化合物	0.2701 (75.2)	0.0109 (3.0)	0.2810 (78.3)	0.0295 (72.5)	0.0006 (1.5)	0.0301 (74.0)	0.7647 (91.3)	0.0141 (1.7)	0.7788 (93.0)
A11										

*1. 数値は果実全体の濃度に換算した残留放射能(mg/kg;親化合物相当量) *2. ()内の数値は果実全体の総残留放射能(TRR)に対する比率(%)

非抽出性放射能：結合残渣の分析結果を表3に示す。

によりごく微量抽出されたが、極めて微量(0.008 ppm、総残留放射能の2.2%)であったので、これ以上の分析はしなかった。

リグニンに0.011 ppm、総残留放射能の3.1%が結合していた。

表 3. 結合残渣の分析

同定/確認 物質	葉面処理区試料		早期処理区試料		高濃度果実処理区試料	
	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	% TRR
リグニンに結合	0.0110	3.1	〈分析せず〉			
セルロースに結合*	-	-				
抽出	0.0079	2.2				
小計	0.0189	5.3	0.0023	5.7	0.0150	1.8

*: すべて NaOH に溶解したため分析できなかった。

以上、クレソキシムメチルのりんごにおける代謝について、最大実処理量に相当する 40 g a. i./10 a で 6 回葉面散布(最終散布 14 日後に収穫)および生育初期(開花始期および落花期)に 2 回葉面散布並びに生育後期(収穫 6 および 2 週間前)に 2 倍量を果実にのみ 2 回散布(最終散布 14 日後に収穫)して検討した結果、以下の点が確認された。

- ・ 果実中における総残留放射能の約 90%以上が果皮に、約 10%以下が果肉に分布していた。
- ・ 残留放射能の 94~98%が C^{14} により抽出され、その大部分(80~94%)が C^{14} で抽出された。
- ・ 果実中に残留する成分の大部分(74~93%)は未変化の親化合物であった。
- ・ 代謝物としては C^{14} の抱合体および C^{14} の抱合体の 3 種が検出されたが、いずれも極めて微量 (≤ 0.01 ppm、 $< 3\%$ TRR) であった。他にマイナーな代謝物が確認されたが全て残留放射能の 4%以下 (< 0.01 ppm) であった。また、リグニンへの結合 (TRR の 3%) も確認された。
- ・ りんごにおける代謝として、最初の最も重要な代謝過程は C^{14} 結合の開裂 (C^{14} の生成) で、これらの大部分は A-環の C^{14} への酸化 (C^{14})、あるいはパラ位の C^{14} (C^{14}) により代謝され、グルコース抱合体を生成する。さらに、天然物に取り込まれ、結合残渣を生成する。また、非酵素的に親化合物 (C^{14}) の C^{14} もわずかに生成した。

これらの試験結果に基づく想定代謝経路を図 1 に記した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

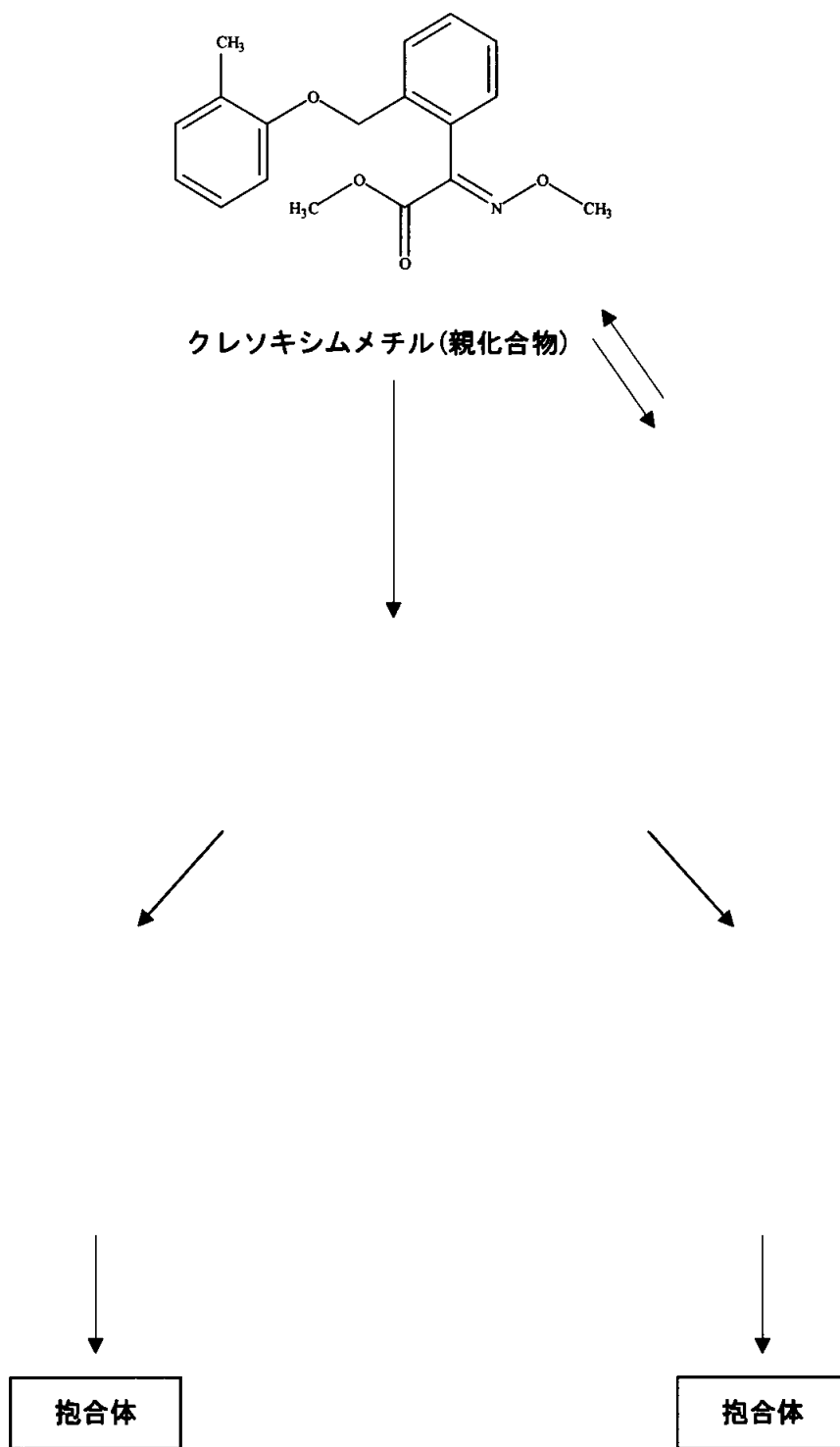


図 1. クレソキシムメチルのりんごにおける想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-2. クレソキシムメチルの小麦における代謝試験

1) ^{14}C -標識クレソキシムメチルの小麦における取り込み試験(低濃度処理) (代謝・分解 8)

試験機関:

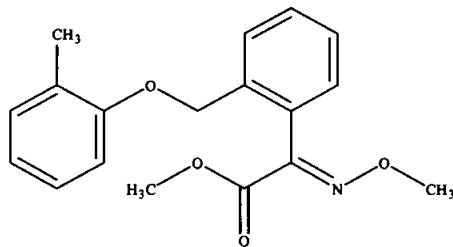
[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

供試化合物: ^{14}C -標識クレソキシムメチル(「B-環」標識)

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

構造式:



*: ^{14}C 標識部位を示す

放射化学的純度:

比放射能:

試験方法:

供試植物: 春小麦(品種: Star)

栽培方法: 砂質土+壤土(2:1)を充填したプラスチック製ポットに播種し、キセノン灯照明付きファイトトロン内で栽培。

散布液の調製: アセトンに溶解した供試化合物に製剤の白試料と水を加えて混合し、散布液とした。

散布方法: 小型動力噴霧器で散布

散布量: 25 g ai/60 L/10a 相当(散布液は実用濃度の2倍に相当。但し、投下 ai は実処理量の範囲内)

散布時期: 1 回目処理—最高分けつ期(Zadock 生育段階 29)

2 回目処理(1 回目処理 56 日後)—出穂始期(Zadock 生育段階 52)

収穫(試料採取):

1 回目採取—1 回目処理 4 時間後(茎葉)

2 回目採取—2 回目処理 1 日前(1 回目処理 55 日後)(茎葉)

3 回目採取—2 回目処理 4 時間後(茎葉)

4 回目採取—2 回目処理 64 日後(小麦収穫並びに土壌)

試料の調製: 茎葉は細断し、小麦は子実、包穎、麦莖および根に分け、麦莖は細断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

放射能の測定：それぞれの試料を燃焼し、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

試験結果：収穫時における各部位の残留放射能を次表にまとめた。

試料部位	採取時期	残留放射能 (mg/kg 親化合物相当量)
茎葉	1 回目処理 4 時間後	8.061
茎葉	1 回目処理 55 日後	2.102
茎葉	2 回目処理 64 日後	7.724
麦藁		12.924
包穎		1.871
子実		0.059
根		1.142
土壌		0.038

被験物質を低濃度 (25 g a. i. /60L/10a) で 2 回茎葉に処理して小麦における取り込みについて試験した結果、「茎葉」中の残留放射能は処理直後 (処理 4 時間後) で 8.061 mg/kg であったが、処理 55 日後には 2.102 mg/kg に低下し、2 回目の処理 4 時間後に 7.724 mg/kg となった。収穫時 (2 回目処理 64 日後) の残留放射能は「麦藁」が最も高かった (12.924 mg/kg)。「子実」中の残留放射能は最も少なく 0.059 mg/kg 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 BASF ジャパン株式会社にある。

2-2. クレソキシムメチルの小麦における代謝試験

2) ¹⁴C-標識クレソキシムメチルの小麦における取り込み試験(高濃度処理) (代謝・分解 9)

試験機関:

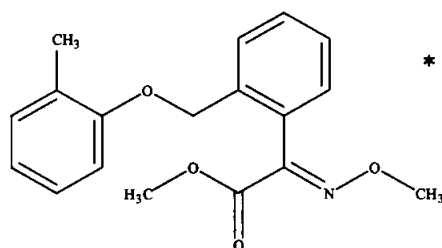
[GLP 対応]

報告年: 1991 年

供試化合物: ¹⁴C-標識クレソキシムメチル(「B-環」標識)

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

構造式:

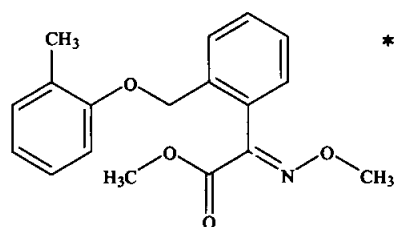


* ¹⁴C-標識位置を示す

放射化学的純度:

比放射能:

¹³C-標識クレソキシムメチル



* ¹³C-標識位置を示す

純度:

比放射能:

(上記 ¹⁴C-クレソキシムメチル 44.8mg、¹³C-クレソキシムメチル 44.8mg 及び非標識クレソキシムメチル 44.8mg を混合して使用。)

試験方法:

供試植物: 春小麦(品種: Star)

栽培方法: 砂質土+壤土(2:1)を充填したプラスチック製ポットに播種し、キセノン灯照明付きファイトトロン内で栽培

散布液の調製: アセトンに溶解した供試化合物(¹⁴C-と ¹³C-標識体および非標識体 1:1:1 で混合)に製剤の白試料と水を加えて混合し、散布液とした。

散布方法: 小型動力噴霧器で散布

散布量: 125 g ai/60 L/10 a 相当(散布液は実用濃度の 10 倍に相当。但し、投下 ai は最大実処理量の約 3.8 倍)

散布時期: 1 回目処理—最高分けつ期(Zadock 生育段階 29)

2 回目処理(1 回目処理 56 日後)—出穂始期(Zadock 生育段階 52)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

収穫(試料採取) :

- 1 回目採取-1 回目処理 4 時間後(茎葉)
- 2 回目採取-2 回目処理 1 日前(1 回目処理 55 日後)(茎葉)
- 3 回目採取-2 回目処理 4 時間後(茎葉)
- 4 回目採取-2 回目処理 63 日後(小麦収穫並びに土壌)

試料の調製 : 茎葉は細断し、小麦は子実、包穎、麦藁および根に分け、麦藁は細断した。

放射能の測定 : それぞれの試料を燃焼し、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

試験結果 :

収穫時における各作物部位の残留放射能を次表にまとめた。

試料部位	採取時期	残留放射能 (mg/kg 親化合物相当量)
茎葉	1 回目処理 4 時間後	52.996
茎葉	1 回目処理 55 日後	6.067
茎葉	2 回目処理 63 日後	53.779
麦藁		44.799
包穎		10.815
子実		0.280
根		3.169
土壌		0.214

被験物質を高濃度(125 g ai/60L/10a)で 2 回茎葉に処理した結果、「茎葉」中の残留放射能は処理直後(処理 4 時間後)で 52.996 mg/kg であったが、処理 55 日後には 6.067 mg/kg に低下し、2 回目の処理(1 回目の処理 55 日後)で 53.779 mg/kg となった。収穫時(2 回目処理 63 日後)の残留放射能は、「麦藁」が最も高く 44.799 mg/kg であった。「子実」中の残留放射能は最も少なく 0.28 mg/kg 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 BASF ジャパン株式会社にある。

2-2. クレソキシムメチルの小麦における代謝試験

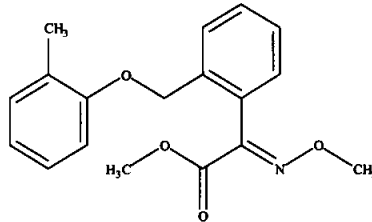
3) ¹⁴C-標識クレソキシムメチルの小麦における代謝 (代謝・分解 10)

試験機関 : [GLP 対応]
報告年 : 1994 年

供試化合物: ¹⁴C-標識クレソキシムメチル (「B-環」標識)

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

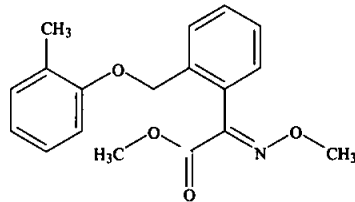
構造式:



* ¹⁴C-標識位置を示す

放射化学的純度 :
比放射能 :

「¹³C-」標識クレソキシムメチル



* ¹³C-標識位置を示す

純度 :
比放射能 : (上記 ¹⁴C-クレソキシムメチル、¹³C-クレソキシムメチル及び非標識クレソキシムメチルを 1:1:1 で混合して使用。)

試験方法:

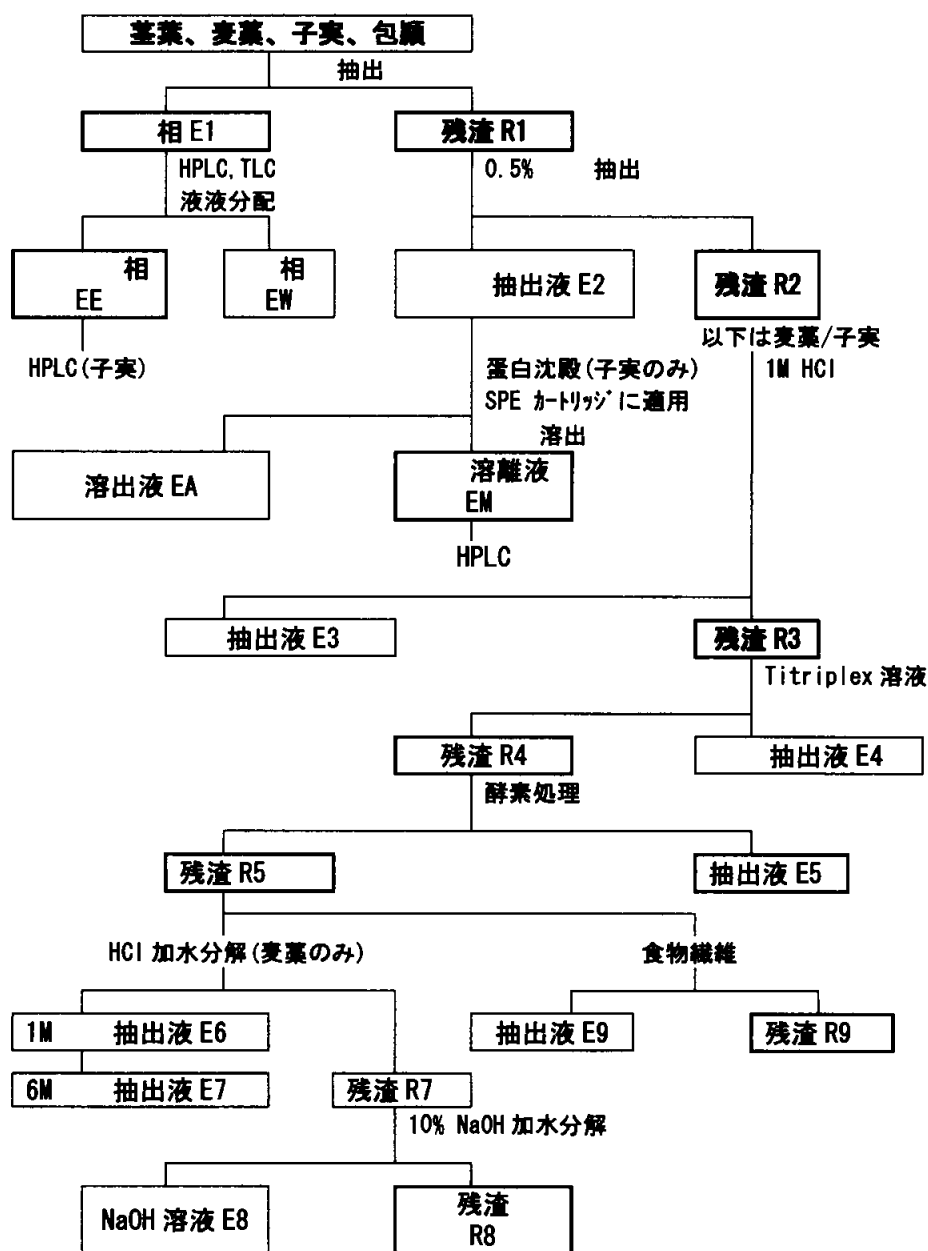
試料の調製: 本試験は小麦を用いた以下の取り込み試験から得られた試料を用いて、代謝を検討した。

- ・低濃度処理区: 実処理濃度の 2 倍相当量 (25g ai/60L/10a=実処理量の範囲内) で 2 回散布 (代謝・分解 8)。
- ・高濃度処理区: 実処理濃度の 10 倍相当量 (125g ai/60L/10a=最大実処理量の約 3.8 倍) で 2 回散布 (代謝・分解 9)。

放射性成分の抽出: 粉碎あるいは混合により均質化した茎葉、麦藁、包穎および子実の各試料を以下のスキームに従って分画した。

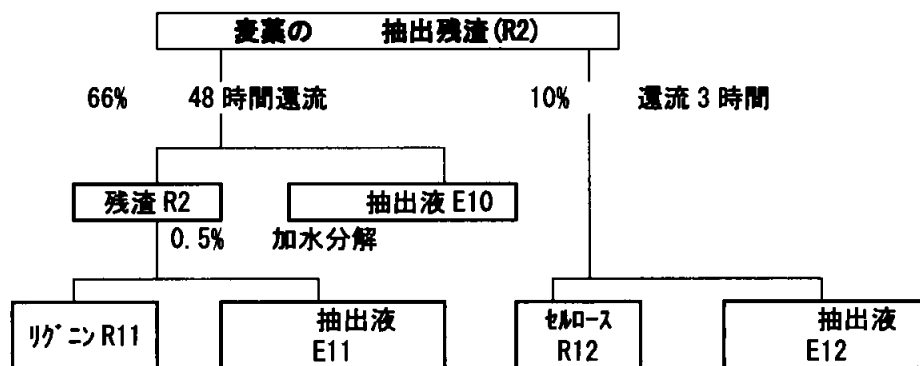
茎葉、麦藁、子実、包穎の分画: まず で抽出し、 相は で液液分配した。特に麦藁および子実では処理放射能の 10%以上が残渣に認められたので、スキームに従って放射性成分の分画/単離を行った。麦藁および子実試料の抽出残渣について 抽出、 抽出、酵素分解 (セルラーゼ、ペクチナーゼ、ヘスペリジナーゼ、β-グルコシダーゼ)、更に HCl 加水分解、NaOH 加水分解を順次行い、それぞれの抽出液、分解物、残渣について放射能を測定した。また、麦藁試料についてはリグニン、セルロース中の残留成分についても検討した。

スキーム 1

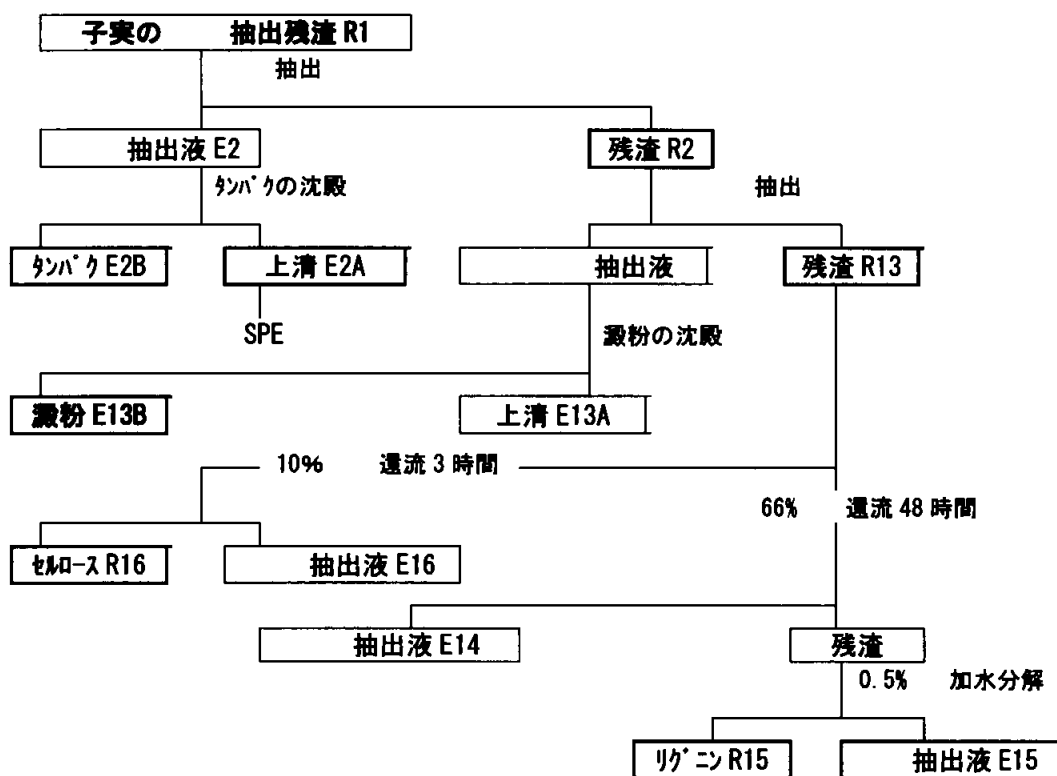


スキーム 2

麦藁の 抽出残渣 (R2) の分画 :

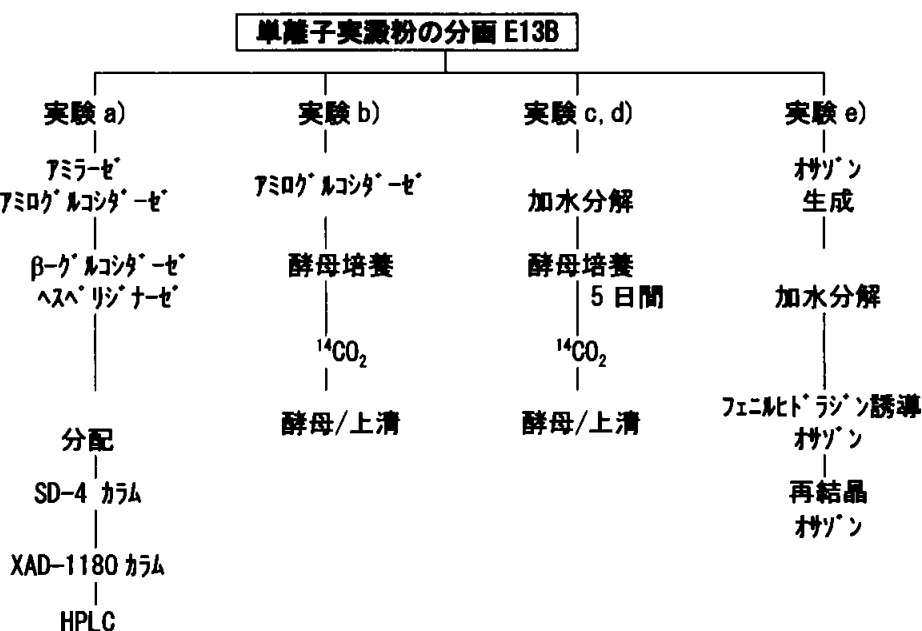


スキーム 3



スキーム 4

子実試料については、蛋白、澱粉、リグニン、セルロース中の残留成分について検討し、更に、子実中の澱粉分画への結合について酵素分解、酵母分解、加水分解後の酵母分解、¹⁴C-グルコース発酵、オサゾンの生成等で検討した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

代謝物の同定；茎葉および麦藁試料について得られた分画を PRP-1 またはフェニルカラムを用いた HPLC 精製、あるいはメチル化後の精製により単離して GC/MS で確認した。また、代謝物によっては MS および NMR による確認も実施した。その他の全ての抽出液については異なる 2 つの HPLC 系で分析して代謝物を確認した。

抱合体成分は 抽出液および 抽出液から極性物質を HPLC で単離し、酵素分解(ヘスペリジナーゼ、 β -グルコシダーゼ)後 HPLC で分析した。アグリコンについてはジアソメタンでメチル化後、標品のメチル化体との保持時間の比較および GC-MS スペクトルの比較により検討した。

試験結果：

残留放射能の抽出性；各処理から得られたそれぞれの試料における残留放射能の抽出性について表 1 に示す。

による抽出効率は茎葉試料ではいずれの時期・処理においても 93%以上であった。抽出画分の 分配では、放射能の大部分が相に分配された。低濃度処理区の包穎、子実、高濃度処理区の子実において による抽出率が低かった(総残留放射能(TRR)に対する比率 30~54%)が、これらの試料は 抽出により更に 27~36%TRR が抽出され、 と での抽出効率は低濃度処理区の子実を除いていずれも良好であった。また、抽出性放射能の大部分が で抽出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 1 小麦における残留放射能の抽出性

試料部位	茎葉	茎葉	茎葉	包穎	麦藁	子実
試料採取時期	1 回目処理		2 回目処理			
	4 時間後	55 日後	4 時間後	64 日後(収穫)		
低濃度処理区						
総残留放射能 E1+R1	(100.0)* ²	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)
抽出性 E1	11.960 (99.6)	1.220 (93.2)	5.135 (97.5)	1.441 (54.1)	7.551 (82.0)	0.02 (30.4)
相 EE	9.637 (98.8)	0.815 (88.7)	3.697 (85.9)	1.094 (86.6)	6.729 (92.3)	0.019 (85.1)
相 EW	0.115 (1.2)	0.104 (11.3)	0.606 (14.1)	0.170 (13.4)	0.564 (7.7)	0.003 (14.9)
抽出残渣 R1	0.050 (0.4)	0.089 (6.8)	0.130 (2.5)	1.225 (45.9)	1.662 (18.0)	0.045 (69.6)
抽出性 E2	0.022 (0.2)	0.062 (4.8)	0.088 (1.7)	0.949 (35.6)	1.486 (16.1)	0.020 (31.1)
SPE 溶出液 EA	0.001 (<0.1)	0.002 (0.1)	0.001 (<0.1)	0.075 (2.8)	0.049 (0.5)	0.005 (7.8)
溶離液 EM	0.020 (0.2)	0.055 (4.2)	0.077 (1.5)	0.883 (33.1)	1.433 (15.6)	0.014 (21.7)
抽出残渣 R2	0.033 (0.3)	0.048 (3.7)	0.061 (1.2)	0.271 (10.1)	0.269 (2.9)	0.025 (38.8)
抽出性(E1+E2)合計(%)	99.8	98.0	99.2	89.7	98.1	61.5
高濃度処理区						
総残留放射能 E1+R1	75.476* ¹ (100.0)* ²	11.840 (100.0)	29.695 (100.0)	18.430 (100.0)	61.391 (100.0)	0.262 (100.0)
抽出性 E1	75.258 (99.7)	11.399 (96.3)	29.237 (98.5)	13.773 (74.7)	53.699 (87.5)	0.126 (48.1)
相 EE	66.831 (99.8)	9.863 (96.4)	24.090 (98.2)	10.736 (92.6)	57.755 (96.3)	0.118 (91.6)
相 EW	0.144 (0.2)	0.366 (3.5)	0.435 (1.8)	0.853 (7.4)	2.230 (3.7)	0.011 (8.4)
非抽出性 R1	0.218 (0.3)	0.440 (3.7)	0.458 (1.5)	4.658 (25.3)	7.691 (12.5)	0.136 (51.9)
抽出性 E2	0.102 (0.1)	0.302 (2.5)	0.324 (1.1)	3.363 (18.3)	6.232 (10.1)	0.070 (26.7)
SPE 溶出液 EA	0.002 (<0.1)	0.007 (0.1)	0.007 (<0.1)	0.170 (0.9)	0.203 (0.3)	0.020 (7.6)
溶離液 EM	0.091 (0.1)	0.287 (2.4)	0.297 (1.0)	3.110 (16.9)	6.002 (9.7)	0.043 (16.4)
抽出残渣 R2	0.098 (0.1)	0.190 (1.6)	0.167 (0.6)	1.029 (5.6)	1.441 (2.3)	0.074 (28.3)
抽出性(E1+E2)合計(%)	99.8	98.8	99.6	93.0	97.6	74.8

*1. 総残留放射能 (mg/kg: 親化合物相当量)

*2. 総残留放射能に対する比率(% TRR)。

但し、「相」および「相」欄の()内の数値は「抽出放射能」に対する比率(% 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 BASF ジャパン株式会社にある。

抽出性放射能画分の帰属および分布：

各試料において確認された放射能画分およびその同定結果を表 2 に示す。

表 2-1. 抽出性放射能画分の帰属および分布—低濃度処理区

処理区		低濃度処理区									
試料採取時期 及び試料部位		1 回目処理 4 時間後 茎葉		1 回目処理 55 日後 茎葉		2 回目処理 4 時間後 茎葉		2 回目処理 64 日後 (収穫)			
HPLC ピーク No.	帰属							麦莖		子実	
		mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR
W 1											
W 2											
W 3											
W 4											
W 5											
W 6											
W 7											
W 8											
W 9											
W10											
W11											
W12											
W13											
W14											
W15											
W16											
W17											
W18											
W19											
W20											
W21											
W22											
W23	親化合物	11.506	95.8	0.980	74.8	4.889	92.8	5.923	64.3	0.0111	17.2
W24											
W25											
W26											
W27											

*：総残留放射能

低濃度処理区 (25 g/10a) の全ての採取時期および採取部位を合わせると、合計で 27 の代謝物ピークが確認されたが、いずれの試料においても代謝パターンは定性的に同じであった。最も主要なピークは W23 (未変化の親化合物) で、茎葉あるいは麦莖では 64%TRR 以上、子実では 17%TRR を占めていた。ついで、W7~10 は抱合体で茎葉および麦莖あるいは子実でそれぞれ 2~10%TRR あるいは ≤3%TRR を占めていた。W20 は、W21 は、W25 は親化合物の でいずれも <4%TRR であった。その他のピークは全て微量で <6%TRR 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 BASF ジャパン株式会社にある。

表 2-2. 抽出性放射能画分の帰属および分布—高濃度処理区

処理区		高濃度処理区									
試料採取時期 および試料部位		1 回目処理 4 時間後 茎葉		1 回目処理 55 日後 茎葉		2 回目処理 4 時間後 茎葉		2 回目処理 64 日後(収穫)			
								麦藁		子実	
HPLC ピーク No.	帰属	75.476*	100	11.840 *	100	29.695*	100	61.391 *	100	0.262*	100
		mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR
W 1											
W 2											
W 3											
W 4											
W 5											
W 6											
W 7											
W 8											
W 9											
W10											
W11											
W12											
W13											
W14											
W15											
W16											
W17											
W18											
W19											
W20											
W21											
W22											
W23	親化合物	73.301	97.1	10.225	86.4	27.921	94.0	50.735	82.6	0.1034	39.5
W24											
W25											
W26											
W27											

* : 総残留放射能

高濃度処理区 (125g/10a) においても、低濃度処理区 (25g/10a) と同様に代謝パターンは定性的に同じであった。最も主要なピークは W23(未変化の親化合物)で、茎葉あるいは麦藁では 83%TRR 以上、子実では 40%TRR を占めていた。ついで、W7~10(抱合体)は茎葉および麦藁でそれぞれ 0.1~3.5%TRR、子実で 0.4~8.3%TRR を占めていた。W20 は 、W21 は 、W25 は (親化合物の) でいずれも ≤3.6%TRR であった。その他のピークは全て微量で ≤4.3%TRR であった。

同定および特徴付け代謝物の分布 ; 抽出性残留 () および () 抽出性) における同定および特徴付けされた代謝物の分布を表 3 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 BASF ジャパン株式会社にある。

表 3. 同定および特徴付け代謝物 (抽出性残留)

同定/確認 物質		低濃度処理区試料						高濃度処理区試料					
		茎葉 (1回目処理 55 日後)		麦藁 (2回目 64 日後)		子実		茎葉 (1回目処理 55 日後)		麦藁 (2回目 63 日後)		子実	
		濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	% TRR
同定代 謝物	親化合物	0.980	74.8	5.923	64.3	0.0111	17.2	10.225	86.4	50.735	82.6	0.1034	39.5
	小計												
特徴付 け代 謝物													
	小計												
同定/特徴付け残留量													
結合残渣													
操作上のロス													
総残留放射能		1.325	101.2	9.098	98.8	0.0652	101.2	11.685	98.7	59.699	97.1	0.1557	59.5

* 個々の値。 - 報告書に記載なし。

茎葉あるいは麦藁における抽出総残留放射能の 96%以上、子実の 49% (低濃度処理) ないし 60% (高濃度処理) が同定あるいは特徴付けされた。残留の大部分は親化合物で低濃度 2 回目処理 64 日後収穫の麦藁では 5.923 ppm (64% TRR)、子実では 0.011 ppm (17% TRR) を占め、高濃度 2 回目処理 63 日後収穫の麦藁では 50.735 ppm (83% TRR)、子実では 0.103 ppm (40% TRR) を占めていた。代謝物では の抱合体が低濃度の麦藁で 1.036 ppm (11% TRR) を占めていた。その他微量代謝物として 、 および 抱合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

体が同定された(個々の最大で 0.8 ppm あるいは 4%TRR)。その他に特徴付けされた代謝物は全て微量で 6%TRR 以下であった。

結合残渣の分画：低濃度 (25g/60L/10a) 2 回目処理 64 日後収穫物の結合残渣の分画結果を表 4 に示す。

表 4 結合残渣の分画—低濃度 (25g/60L/10a) 2 回目処理 64 日後収穫

精製工程	麦藁		子実	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能 E1+R1	9.517	100.0	0.071	100
抽出 E1	7.686	80.8	0.019	26.8
抽出 E2	1.616	17.0	0.024	33.8
抽出残渣 R2	0.316	3.3	nd	nd
抽出 E3	0.019	0.2	-	-
抽出 E4	0.013	0.1	-	-
抽出 E5	0.072	0.8	0.004	5.6
1M HCl 加水分解 E6	0.033	0.3		
6M HCl 加水分解 E7	0.014	0.1		
NaOH 加水分解 E8	0.094	1.0		
可溶化食物繊維 E9	0.027	0.3	0.018	25.4

nd: 測定せず - : 検出せず

麦藁中の抽出残渣 (0.316 ppm, 3.3%TRR) について分画した結果、1M 冷 HCl で 0.2% TRR、溶液で 0.1%TRR、酵素処理で 0.8%TRR、HCl 加水分解により 0.4%TRR、10%NaOH による加熱分解で 1.0%TRR、食物繊維として 0.3%TRR が抽出された。

子実中の抽出残渣の放射能は測定しなかった。この残渣の 1M 冷 HCl あるいはでは測定可能な放射性が抽出できなかったが、酵素混合物とのインキュベートで 0.004 ppm (5.6%TRR) が抽出され、アミラーゼ、プロテアーゼ、アミログルコシダーゼ処理では全食物繊維の 0.018 ppm (25.4%TRR) が可溶化した。

麦藁中のリグニン、セルロース画分について検討した結果 (表 5)、低濃度では 0.198 ppm (2.1% TRR) あるいは 0.02 ppm (0.2%TRR)、また、高濃度では 0.952 ppm (1.6%TRR) あるいは 0.070 ppm (0.1% TRR) がリグニンあるいはセルロースに結合していた。

表 5 麦藁中のリグニン、セルロースの分画—2 回目処理 64 日後収穫

精製工程	低濃度 (25g/10a)		高濃度 (125g/10a)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能 E1+R1	9.213	100.0	61.391	100.0
抽出 E1	7.551	82.0	53.699	87.5
抽出 E2	1.486	16.1	6.232	10.1
抽出残渣 R2	0.269	2.9	1.441	2.3
リグニン R11	0.198	2.1	0.952	1.6
セルロース R12	0.020	0.2	0.070	0.1

また、子実の天然物中に検出された放射能は表 6 のとおりであった。蛋白には低濃度で 0.004 ppm (6.3%TRR)、高濃度で 0.013 ppm (4.4%TRR) が結合しており、アンモニア

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

抽出性残渣の放射能の大部分は澱粉中にあり、低濃度で 0.02 ppm(31.7%TRR)、高濃度で 0.055 ppm(18.5%TRR)が結合していた。リグニンには 7.9%TRR (低濃度)あるいは 2.7%TRR (高濃度)が結合しており、セルロースへの結合量はさらに少なく微量であった。

表 6 子実中の蛋白、澱粉、リグニン、セルロースの分画—2 回目処理 64 日後収穫

精製工程	低濃度 (25g/10a)		高濃度 (125g/10a)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能 E1+R1	0.063	100.0	0.298	100.0
抽出 E1	0.020	31.7	0.149	50.0
抽出 E2	0.020	31.7	0.070	23.5
蛋白 E2B	0.004	6.3	0.013	4.4
抽出残渣 R2	0.025	39.7	0.074	24.8
澱粉 E13B	0.020	31.7	0.055	18.5
リグニン R15	0.005	7.9	0.008	2.7
セルロース R16	0.001	1.6	0.002	0.7

子実中の残留放射能のかなりの部分が澱粉分画に認められたことから、スキーム 4 に従い検討した結果、a) 澱粉をグルコースに加水分解し、抱合体を酵素で処理し、液液分配、次いでカラムで分画したが溶媒中の放射能は低かった。b) 澱粉をグルコースで加水分解後、酵母で発酵したところ、澱粉の放射能の約 17%が ^{14}C に変換した。c) H_2SO_4 加水分解/酵母分解により澱粉の放射能の 29%が ^{14}C に変換し、酵母発酵上清に 14%、酵母に 16%の放射能が検出された。d) 市販の ^{14}C -グルコースを基質にした発酵試験でも同様であった。従って、澱粉分画で認められた ^{14}C は土壤中で親化合物またはその代謝物が無機化され、 ^{14}C となり同化されるものと思われる。e) HCl による澱粉の加水分解とフェニルヒドラゾンとの反応の結果、オサゾンを生じることから澱粉中の放射能はグルコースに結合していることを示唆していた。

表 7 低濃度 (25 g/10 a) 処理した小麦子実の澱粉から生成したグルコースの発酵結果；市販の ^{14}C -グルコースとの比較 (実験 c および d)

	子実			^{14}C -グルコース	
	mg/kg	比率% ^a	%TRR	μg	比率%
澱粉分画	0.0203	100.0	32.2		
^{14}C -グルコース				1.091	100.0
エテック リコール	0.0003	1.5	0.5	0.068	6.2
捕集 $^{14}\text{CO}_2$	0.0059	29.1	9.4	0.270	24.7
酵母発酵上清	0.0029	14.3	4.6	0.329	30.2
酵母	0.0033	16.3	5.2	0.102	9.3

^a 単離澱粉分画に対する比率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

以上、クレソキシムメチルの小麦における代謝について、実使用量の 2 倍量 (25 g/10 a ; 低濃度) および 10 倍量 (125 g/10 a ; 高濃度) を最高分稔期および出穂期に散布処理し、2 回目処理 64 日後に収穫し、検討した結果、以下の点が確認された。

- ・低濃度処理区および高濃度処理区における総残留量は以下のとおりであった。

	1 回処理 55 日後	2 回処理 64 日後	
	茎葉	子実	麦藁
低濃度処理区	1.31 ppm	0.06 ppm	9.21 ppm
高濃度処理区	11.84 ppm	0.26 ppm	61.39 ppm

- ・収穫物の抽出およびその残渣の抽出で残留放射能の 98%以上が茎葉あるいは麦藁から抽出された。子実からは 62% (低濃度) あるいは 75% (高濃度) が抽出された。
- ・抽出液の大部分 (85~100%) が で抽出された非極性物質であった。
- ・全部で 27 の代謝物のピークが確認され、いずれの処理においても代謝パターンは定性的に同じであった。茎葉あるいは麦藁における抽出総残留放射能の 97%以上、子実の 49% (低濃度処理) ないし 60% (高濃度処理) が同定あるいは特徴付けされた。残留の大部分は親化合物で低濃度処理区の麦藁では 5.923 ppm (64%TRR)、子実では 0.011 ppm (17%TRR) を占め、高濃度処理区の麦藁では 50.735 ppm (83%TRR)、子実では 0.103 ppm (40%TRR) を占めていた。代謝物として、(親化合物の) および 並びに と の抱合体が同定された (最大で 1.036 ppm あるいは 11%TRR)。その他に特徴付けされた代謝物は全て微量で TRR の 6%以下であった。
- ・子実において、残留放射能の大部分は澱粉に結合しており (31.7%TRR)、その約 30%は酵母発酵により $^{14}\text{CO}_2$ に変換した。また、リグニンに約 8%TRR、セルロースに約 2%TRR が結合していた。
- ・小麦における代謝として、最初の最も重要な代謝過程は 結合の開裂(の生成) で、これらの大部分は A-環の への酸化()、あるいはパラ位の () により代謝され、グルコース抱合体を生成する。さらには天然物に取り込まれる。また、非酵素的に親化合物() の もわずかに生成した。

想定代謝経路を図 1 に示す。

図1 想定代謝経路

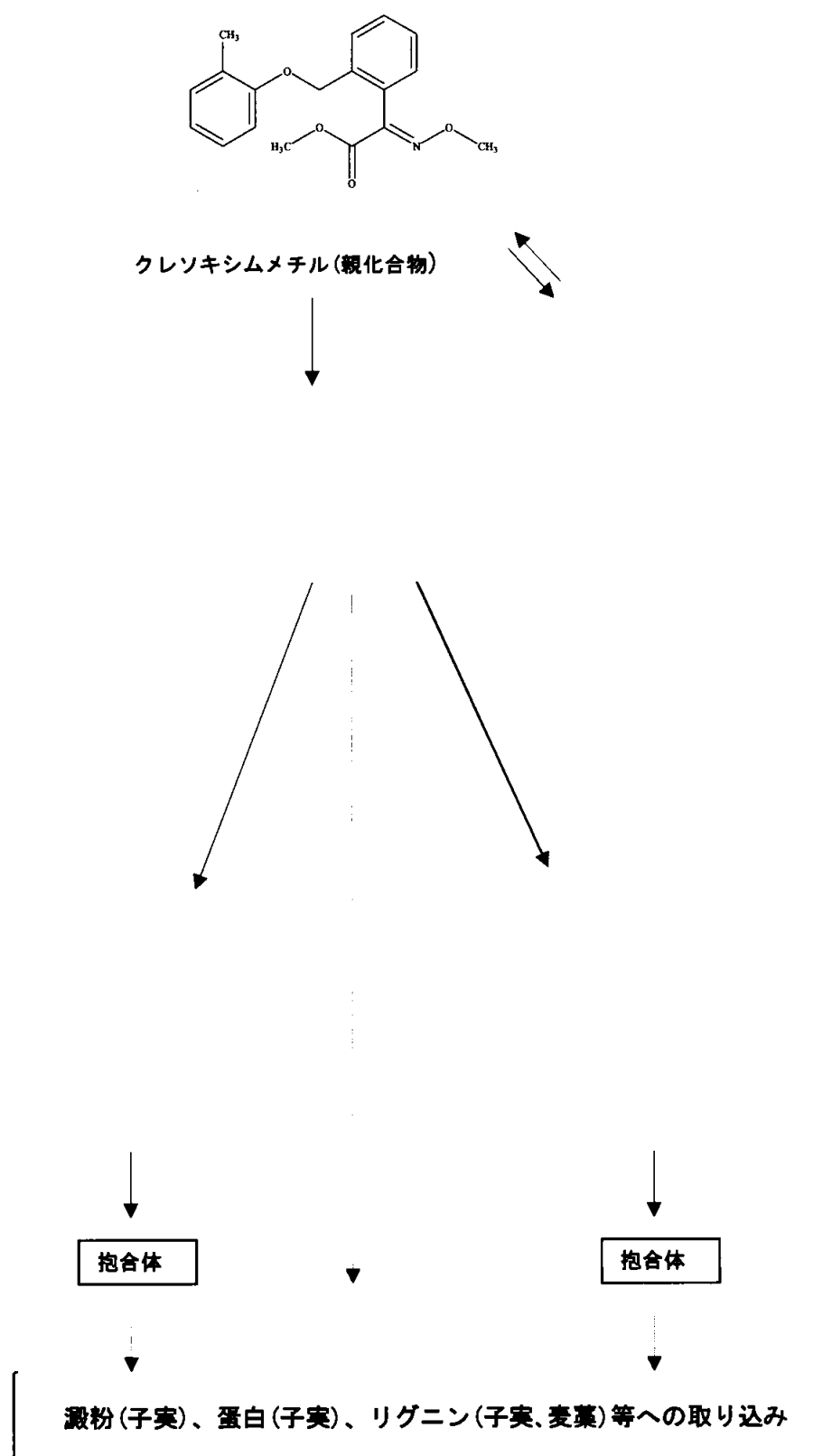


図1. クレソキシムメチルの小麦における想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-3. クレソキシムメチルのぶどうにおける代謝試験

(代謝・分解 11)

試験機関:

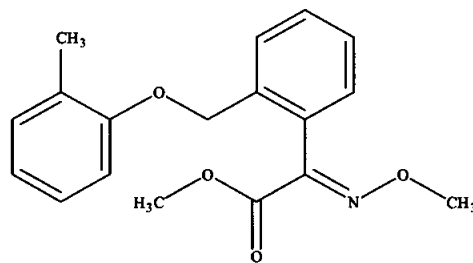
[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

供試化合物: ^{14}C -標識クレソキシムメチル(A-環標識体と B-環標識体)

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

構造式:



+ 「A-環」 ^{14}C -標識位置を示す
* 「B-環」 ^{14}C -標識位置を示す

	A-環標識化合物	B-環標識化合物
放射化学的純度 (%)		
化学的純度 (%)		
比放射能 (mCi/mmole)		

試験方法:

供試植物: ぶどう(品種: Carlos)、試験農場に植付け後 5 年生、2 樹を使用。

散布液の調製: A-環または B-環標識体を非標識体(純度)に加え、アセトンに溶解し、それぞれ および mCi/mmole の基準溶液を調製した。この基準溶液に製剤用白試料を加え、水で希釈して、展着剤を添加した。散布は小型加圧式噴霧器を用いて行った。

散布濃度: 0.05% (50 g a. i./100 L/10 a; 通常使用量の 5 倍量相当)

散布時期: 1 回目(開花期)、2 回目(1 回目散布 13 日後)、3 回目(2 回目散布 14 日後)、4 回目(3 回目散布 13 日後)および 5 回目(4 回目散布 17 日後)の計 5 回散布を行った。

収穫(試料の採取): 各処理日に葉、蔓または果実を採取し、さらに最終処理 14 日後に、すべての果実、葉および蔓を採取した。

分析用試料: 食用部位である最終処理 14 日後収穫の成熟果房のみ分析した。

放射能の測定: 果実を で洗浄後、ホモジナイズし、洗液の放射能および果実中の放射能をそれぞれ測定し、それらの合計を果実中の総放射能(TRR)とした。液体試料は直接、液体シンチレーションカウンター(LSC)で、果実中の放射能は燃焼後、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して同様に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

代謝物の同定；果実を で洗浄して表面残留放射能を集め、次いで果実中の残留成分を で抽出した。水および有機溶媒に溶解する成分を分離し、HPLC および TLC で分析した。個々の代謝物を単離し、標品との HPLC、GC、TLC とのコクロマトグラフィー並びに GC/MS あるいは LC/MS で同定した。

極性物質および抱合体については、分離後 β -グルコシダーゼで処理してアグリコンとした後、単離し、HPLC で分析し、LC/MS で可能な限り同定した。 β -グルコシダーゼで加水分解されない微量の極性物質についてはヘスペリダーゼによる処理を行ったが、代謝物の同定には至らなかった。

試験結果：

残留放射能の抽出性；果実からの残留放射能の抽出性を表 1 に示す。実験 1~4 は分析法の開発のための予備実験として行い、実験 5~8 は定量実験として行った。

表 1 成熟ぶどう果実中の残留放射能の抽出性

試料	A-環標識体処理試料				B-環標識体処理試料				
	1	3	5	7	2	4	6	8	
実験									
洗浄/抽出溶媒	(70/30)				(70/30)				
総残留放射能 (ppm)	3.83	3.83	4.00	4.00	3.62	3.62	4.72	4.72	
抽出性	表面洗液 (%)	34.7	34.7	40.0	40.0	32.1	32.1	40.5	40.5
	果実抽出液 (%)	52.4	52.3	50.7	49.0	56.7	59.9	45.8	50.4
	計 (%)	87.1	87.0	90.7	89.0	88.8	92.0	86.3	90.9
非抽出性放射能 (%)	4.3	9.4	3.8	5.6	4.5	7.8	4.1	5.5	
総回収率 (%)	91.4	96.4	94.4	94.5	93.3	99.8	90.4	96.4	

の混液および の抽出性に明確な差は認められず、A-環および B-環標識体ともほとんど同じであった。表面洗浄により TRR の 30~40%、果実からは TRR の 46~60%が回収され、非抽出性放射能は TRR の<10%と少量であった。放射能の総回収率は 90~100%であった。

抽出放射性成分の組成および同定；果実の洗液および抽出液の HPLC 分画の代謝パターンを上記実験 5 および 6 について分析し、表 2 に示す。また、保持時間 20 分までの極性物質/抱合体を加水分解時の代謝物のパターンおよび各代謝物の合計を表 3 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 BASF ジャパン株式会社にある。

表 2. 各標識体で処理したぶどう果実試料の洗液および抽出液の代謝物パターン

HPLC 画分 (保持時間: 分)	帰属 ^a	A-環標識体処理試料			B-環標識体処理試料		
		放射能 (ppm)			括弧内は%TRR		
		表面洗液	抽出液	合計	表面洗液	抽出液	合計
4~5							
11							
14							
18~20							
23.2							
25							
33/34							
35							
39							
45	親化合物	1.461 (36.54)	0.753 (18.84)	2.215 (55.38)	1.807 (38.29)	0.899 (19.06)	2.707 (57.35)
58							
66							
	合計			3.63 (90.7)			4.07 (86.3)
	総残留放射能 (ppm)			4.00			4.72

^a : 標品とのコクロマトグラフィーによる帰属

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 3. 各標識化合物で処理したぶどう果実の洗液および抽出液の酵素加水分解前後の代謝物パターン

HPLC 画分 (保持時間: 分)	帰属 ^a	A-環標識体処理試料			B-環標識体処理試料		
		放射能 (ppm)			括弧内は%TRR		
		加水分解 前	極性物質 加水分解 後 ^b	加水分解 後代謝物 合計	加水分解 前	極性物質 加水分解 後 ^c	加水分解 後代謝物 合計
4~5							
9~10							
11							
14							
18~20							
23.2							
25							
27							
33/34							
35							
39							
45	親化合物	2.215 (55.38)		2.215 (55.38)	2.707 (57.35)		2.707 (57.35)
58							
66							
合計				3.63 (90.7)			4.07 (86.23)
総残留放射能 (ppm)				4.00			4.72

^a: 標品とのコロムトグラフィーによる帰属

^b: 保持時間 20 分までの極性物質/抱合体の加水分解前の合計 25.47%を加水分解したときの、代謝物パターン

^c: 保持時間 20 分までの極性物質/抱合体の加水分解前の合計 19.07%を加水分解したときの、代謝物パターン

ぶどう果実の洗液および抽出液中の代謝物パターンには標識位置の違いによる変化は認められず、酵素加水分解後においても標識位置の違いによる代謝物パターンの差は認められなかった。このことは標識位置が異なっても、植物体中での代謝は同じであることを示している。

極性物質/抱合体の酵素による加水分解により、3 種のアグリコンが確認され、
および と同定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

これらの分析から得られた、ぶどう果実中の代謝物の同定および特徴付けの結果のまとめを同定効率として表 4 に示した。

表 4. 同定効率

		A-環標識体処理試料		B-環標識体処理試料	
		濃度 (ppm)	%TRR	濃度 (ppm)	%TRR
総残留放射能		4.00	100	4.72	100
同定代謝物	親化合物(クレキシムフェル)	2.215	55.38	2.707	57.35
	小計				
特徴付け代謝物					
	未同定 非極性物質	HPLC 分画 (35 分) HPLC 分画 (39 分)			
	小計				
未同定物質 (HPLC 画分: 66 分)					
バックグラウンド放射能					
抽出性放射能合計					
結合残渣 (非抽出性放射能)					
総回収率		3.77	94.4	4.26	90.4

同定されたいずれの代謝物も A-環および B-環を有しており、植物体中において単環化合物へ開裂しないことが確認された。また、残留放射能の 55~57%は未変化の親化合物、3~4%はその であつた。TRR の 13~20%は水酸化代謝物(

)の抱合体で、これらのアグリコンから同定された。微量(<1%TRR)の (親化合物のフリーの酸体)とその抱合体のアグリコンも同定できた。両標識体処理試料について TRR の 75%以上が同定できた。TRR の約 4%は 20 個以上の複数代謝物からなる高極性物質であつた。TRR の約 2%が非極性の複合成分であつたが、量が少なく分析しなかつた。最終的に TRR の約 4%が非抽出性の結合残渣であつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

以上、クレソキシムメチルのぶどうにおける代謝について、実使用量の 5 倍量 (50 g/10 a) を開花期から収穫 14 日前までの間に 13~16 日間隔で 5 回散布処理し、最終処理 14 日後に収穫し、ぶどう果実における代謝分解について検討した結果、以下の点が確認された。

総残留放射能 (TRR) の 30~40% が果実の表面洗浄により回収された。果実からは TRR の 46~60% が抽出回収され、非抽出性放射能は TRR の <10% と少量であった。

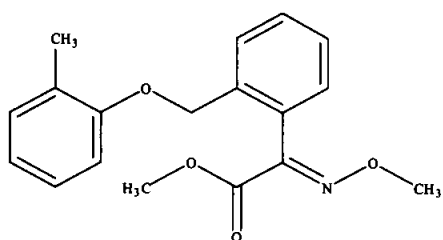
ぶどう果実の洗液および抽出液中の代謝物パターンには標識位置の違いによる変化は認められず、標識位置が異なっても、植物体中での代謝は同じであった。

残留放射能の 55~57% は未変化の親化合物および 4% はその () であった。その他に水酸化代謝物 () の抱合体および親化合物のフリーの酸体 () とその抱合体が同定された。合計で TRR の約 4% を占める極性物質は少なくとも 20 個以上の成分からなっていた。TRR の約 2% を占める非極性の複合成分も認められた。

ぶどうにおける代謝として、最初の最も重要な代謝過程は 結合の開裂 (の生成) で、これらの大部分は A-環の への酸化 ()、パラ位 () あるいはメタ位 () の により代謝されグルコース抱合体を生成する。また、非酵素的に親化合物 () の もわずかに生成した。

以上の結果からぶどうにおける想定代謝経路を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。



クレソキシムメチル

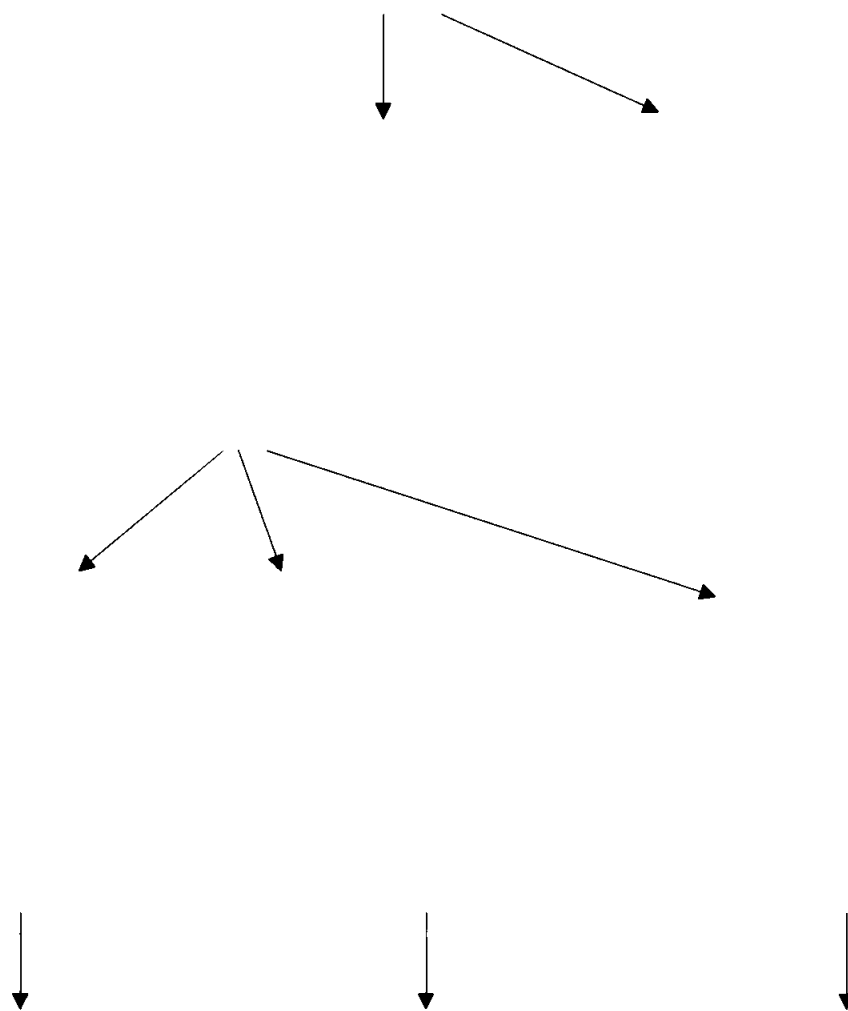


図 1. クレソキシムメチルのぶどうにおける想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-4. クレソキシムメチルのねぎにおける代謝試験

(代謝・分解 12)

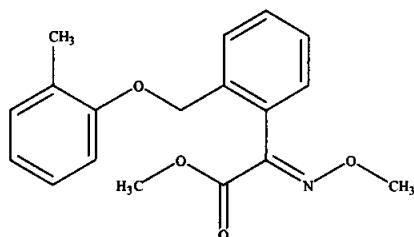
試験機関:

報告年: 1995 年

供試化合物: ^{14}C -標識クレソキシムメチル(「B-環」標識; 以下 ^{14}C -標識体と称す)

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

構造式:



* ^{14}C -標識位置を示す

放射化学的純度:

比放射能:

試験方法:

供試植物: ねぎ(品種: 根深)

栽培方法: 藤沢埴壤土を 20cm の深さに充填した鉢(上部内径 30cm)に約 3~4 葉期のねぎを 3 本植え付け、活着後温室に移し栽培した。

散布液の調製: ^{14}C -標識体及び非標識体を混合し、50%フロアブル製剤の白試料と水を加えて混合し、2000 倍(250ppm)希釈液とした。

散布量: 7.07mL/鉢 (100L/10a 相当量)を 11 鉢に葉面散布(実散布濃度 252ppm)

散布時期: 約 3~4 葉期

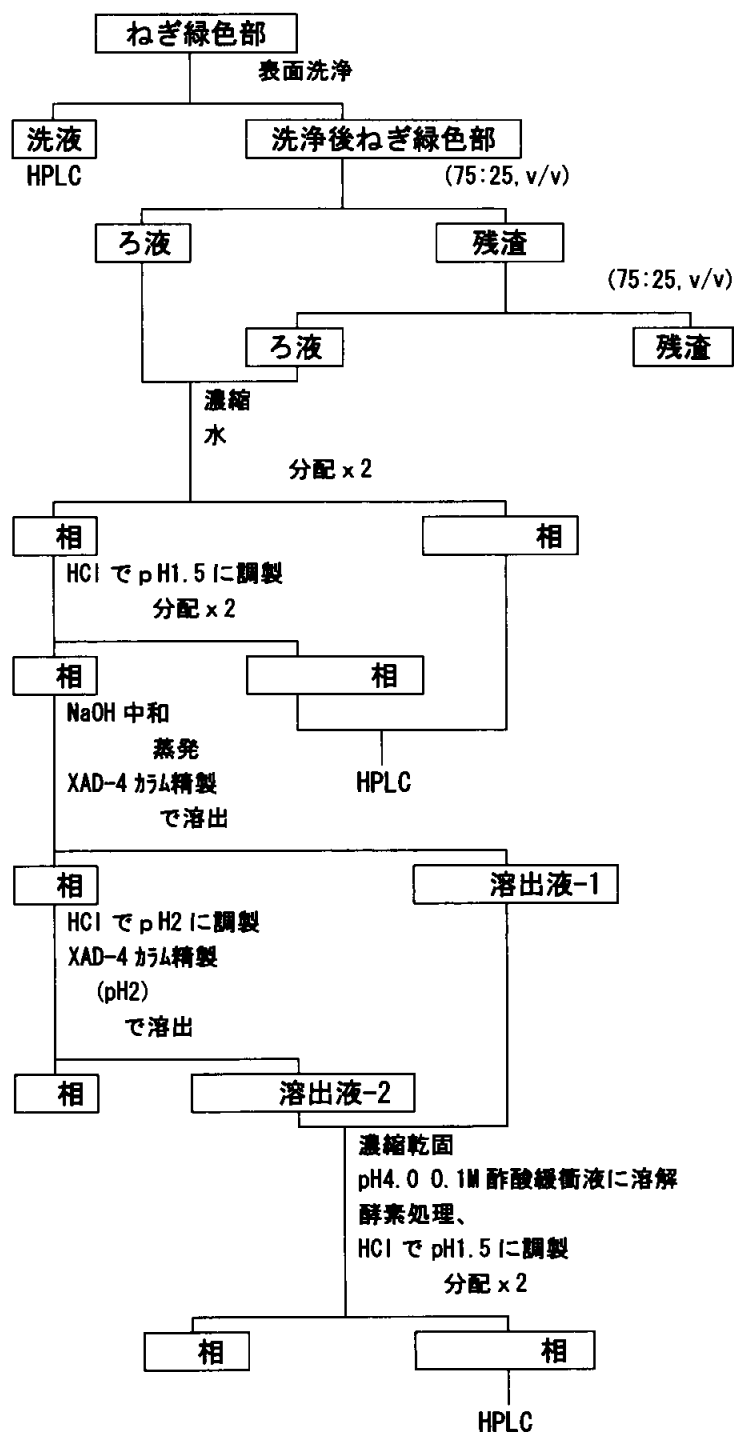
試料の採取及び調製: 処理 0、7、21、35、63 日後にそれぞれ 2 試料ずつ(但し、処理 63 日後は 1 試料)採取し、緑色部と軟白部に分け、枯れ葉も別に採取した。

放射能の抽出: 緑色部試料について分析したスキームを次ページに示した。試料の表面を洗淨後、(75/25)で抽出した。抽出液は濃縮して

で液液分配した。相は XAD-4 カラムを用い、で溶離し、溶離液は濃縮乾固後、0.1M 緩衝液に溶解(pH4.0)し、 β -グルコシダーゼ及びヘスペリジナーゼを添加して 37°C で 16 時間反応させた。反応後、で液液分配を行った。分画した各画分の放射能は液体シンチレーションカウンターで測定した。

軟白部及び枯葉の放射能は燃焼して発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して同様に測定した。

分析スキーム (ねぎ緑色部) :



放射能の測定：固体試料は燃焼して発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、液体試料は直接、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

代謝物の定量/同定：ねぎ緑色部の洗液、抽出液の液液分配後の相及び相を XAD-4 カラムを用い、で溶離した画分の酵素処理後の相

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

相は HPLC で、極性物質は TLC で定量し、代謝物は標品との TLC 比較により、又、親化合物は LC/MS により表面洗液について確認した。

試験結果:

残留放射能の分布: 各試料部位における残留放射能の分布を表 1 に示した。

表 1. 残留放射能の分布: 数値は「ppm 親化合物相当」

採取日 (処理後日数)	緑色部			軟白部	枯れ葉部	合計
	洗浄液	洗浄後緑色部	総残留放射能			
0	1.655 (95.8) [15.8]	0.070 (4.3) [0.7]	1.725 (100.1) [16.5]	0.015 [0.2]	- [-]	0.732 [16.7]
7	1.089 (92.3) [15.6]	0.094 (7.8) [1.3]	1.182 (100) [16.9]	0.005 [0.1]	1.119 [<0.1]	0.592 [17.1]
21	0.749 (90.7) [10.4]	0.081 (9.4) [1.1]	0.828 (100) [11.5]	0.010 [0.2]	8.894 [1.7]	0.470 [13.3]
35	0.665 (81.7) [9.5]	0.134 (18.3) [2.0]	0.799 (100) [11.5]	0.009 [0.1]	10.982 [3.4]	0.471 [15.0]
63	0.362 (77.4) [5.3]	0.108 (22.5)	0.469 (99.9)	0.006 [0.1]	9.816 [6.0]	0.415 [13.0]

注) ・結果は、処理 63 日後の値以外はそれぞれ 2 試料について得られた値の平均値 (申請者が算出)。
 ・「緑色部」の ppm 放射能は、「総放射能」の値から「洗浄液」の値を差し引いた推定値。
 ・() 内の値は「%TRR」で、[] 内の値は、[%処理; 7.113×10^7 dpm]を示す。(* 総残留放射能に対する比率)

上記結果から、緑色部における総残留放射能は経時的に減衰し、処理 63 日後には処理 0 日後のほぼ 1/4 となった。放射能の大部分 (0 日後 96%TRR ~ 63 日後 77%TRR) は表面洗浄により除去された。「洗浄後緑色部」の放射能は経時的にわずかに増加し、放射性成分の植物体内への移行を示したが、「軟白部」中の放射能はいずれの採取時期においても極めて微量であり作物体内での移行が極めて小さいことを示していた。「枯れ葉部」での放射能濃度が高かったが、これはこの部位の水分が少ないことによるものである。また、作物体内の放射能絶対量 (%処理量) には経時的な減衰は認められなかった。

緑色部試料に関する放射性成分の抽出効率、回収率及び組成:

各採取日から得られた緑色部試料について実施した各抽出段階での抽出率、放射性成分の分布並びに同定の結果を「表 2. 放射性成分の抽出効率、回収率及び組成」にまとめた。

いずれの採取日においても放射能の大部分は洗浄液中に検出された。洗浄液中の放射性成分のほとんどは未変化の親化合物で、経時的な減衰 (処理 0 日後 94%TRR、処理 63 日後 77%TRR) を示していた。洗浄後緑色部においても残留放射能の大部分が未変化の親化合物で、経時的に増加する傾向 (処理 0 日後 2%TRR、処理 63 日後 8%TRR) を示したが、いずれの採取時期において

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

も 10%TRR を越えるものではなかった。親化合物の が処理 21 日後までの洗浄後緑色部に検出されたが、いずれも 0.3%TRR 未満であった。

緑色部の代謝物については、親化合物の も含め 8 種の対照化合物と比較して検討したが、確認された主要代謝物は微量(0.5%TRR 未満)の「 」のみであった。「 」以外では複数の成分で構成された未知代謝物が認められたが量的に少ないものであった。

クレソキシムメチルのねぎにおける代謝について茎葉処理により検討した結果、残留物の大部分は葉の表面に残存した未変化の親化合物であった。親化合物は葉面上から少量植物体内へ取り込まれるが、地中部分の「軟白部」への移行は極くわずかであった。クレソキシムメチルのねぎにおける想定代謝経路を図 1 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 BASF ジャパン株式会社にある。

表 2. 緑色部における放射性成分の抽出効率/回収率及び組成 (注: 表中の数値は 2 回測定の前平均値で、上段は「%TRR」、括弧内の値は ppm である。合計はこれら平均値の総和である。申請者が算出した。)

試料採取			親化合物	親化合物						合計	
処理 0 日後	洗浄液		94.25 (1.630)	0.50 (0.008)						95.75 (1.655)	
	抽出物	層	2.48 (0.040)	- (-)						4.15 (0.067)	
		層	- (-)	- (-)						0.06 (0.001)	
	未抽出残渣		- (-)	- (-)						0.13 (0.002)	
	合計		96.73 (1.670)	0.50 (0.008)						100.10 (1.725)	
処理 7 日後	洗浄液		91.57 (1.081)	0.51 (0.006)						92.25 (1.089)	
	抽出物	層	3.51 (0.041)	0.06 (0.001)						6.75 (0.080)	
		層	- (-)	- (-)						0.84 (0.010)	
	非抽出残渣		- (-)	- (-)						0.37 (0.005)	
	合計		95.07 (1.122)	0.57 (0.007)						100.15 (1.182)	
処理 21 日後	洗浄液		90.30 (0.746)	0.17 (0.002)						90.66 (0.749)	
	抽出物	層	相	3.88 (0.032)	0.14 (0.001)					7.42 (0.060)	
				- (-)	- (-)					0.81 (0.007)	
		層	酵素分解	層	- (-)	- (-)					1.08 (0.009)
					- (-)	- (-)					0.02 (0.001)
	非抽出残渣		- (-)	- (-)						0.57 (0.005)	
	合計		94.18 (0.777)	0.30 (0.003)						100.54 (0.828)	
処理 35 日後	洗浄液		81.35 (0.661)	- (-)						81.65 (0.665)	
	抽出物	層	相	7.03 (0.049)	- (-)					14.01 (0.099)	
				- (-)	- (-)					1.57 (0.012)	
		層	酵素分解	層	- (-)	- (-)					1.92 (0.014)
					- (-)	- (-)					0.02 (0.001)
	非抽出残渣		- (-)	- (-)						1.22 (0.009)	
	合計		88.38 (0.709)	- (-)						100.39 (0.801)	
処理 63 日後	洗浄液		77.02 (0.360)	- (-)						77.40 (0.362)	
	抽出物	層	相	7.92 (0.037)	- (-)					13.79 (0.064)	
				- (-)	- (-)					4.01 (0.019)	
		層	酵素分解	層	- (-)	- (-)					3.00 (0.014)
					- (-)	- (-)					0.05 (0.001)
	非抽出残渣		- (-)	- (-)						2.40 (0.011)	
	合計		84.94 (0.397)	- (-)						100.65 (0.469)	

*1. 未同定代謝物の合計値(最大個数: 処理 0 日後: 個、処理 7 日後: 個、処理 21 日後: 個、処理 35 日後: 個、処理 63 日後: 個)

*2. 未同定代謝物の合計値(最大個数: 処理 0 日後: 個、処理 7 日後: 個、処理 21 日後: 個、処理 35 日後: 個、処理 63 日後: 個)

*3. TLC 上の未黒化部分の合計であり、特定の代謝物として認められたものではない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

図 1. クレソキシムメチルのねぎにおける想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

2-5. クレソキシムメチルのてんさいにおける代謝試験

(代謝・分解 13)

試験機関:

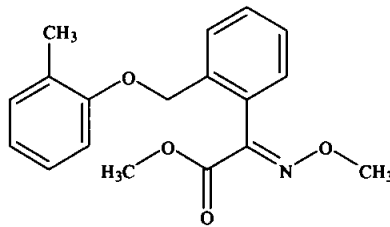
[GLP 対応]

報告年: 1999 年

供試化合物: ^{14}C -標識クレソキシムメチル(「A-環」標識; 以下 ^{14}C -標識体と称す)

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

構造式:



* ^{14}C -標識位置を示す

放射化学的純度: (ラジオ HPLC)

化学的純度: (HPLC)

比放射能:

試験方法:

供試植物: てんさい(品種: Victoria)

栽培方法: 壤砂土を詰めた 18 鉢(上部内径 25cm)にてんさいを播種し、出芽後各鉢に 2~3 本残し間引きした。その後は慣行に従い栽培した。

散布液の調製: ^{14}C -標識体 13.2mg をフラスコに取り、アセトニトリルで溶解後、50%WDG と混合した。更に 554L/ha となるように水で希釈した。

処理量: 150g a. i./ha の割合で 2 回散布した。

散布時期: 散布 1 回目は播種 91 日後、2 回目は 3 週間後または収穫 28 日前であった。

試料の採取及び調製: 2 回目処理の直前、直後および 28 日後(収穫時)に葉部および根部を採取した。

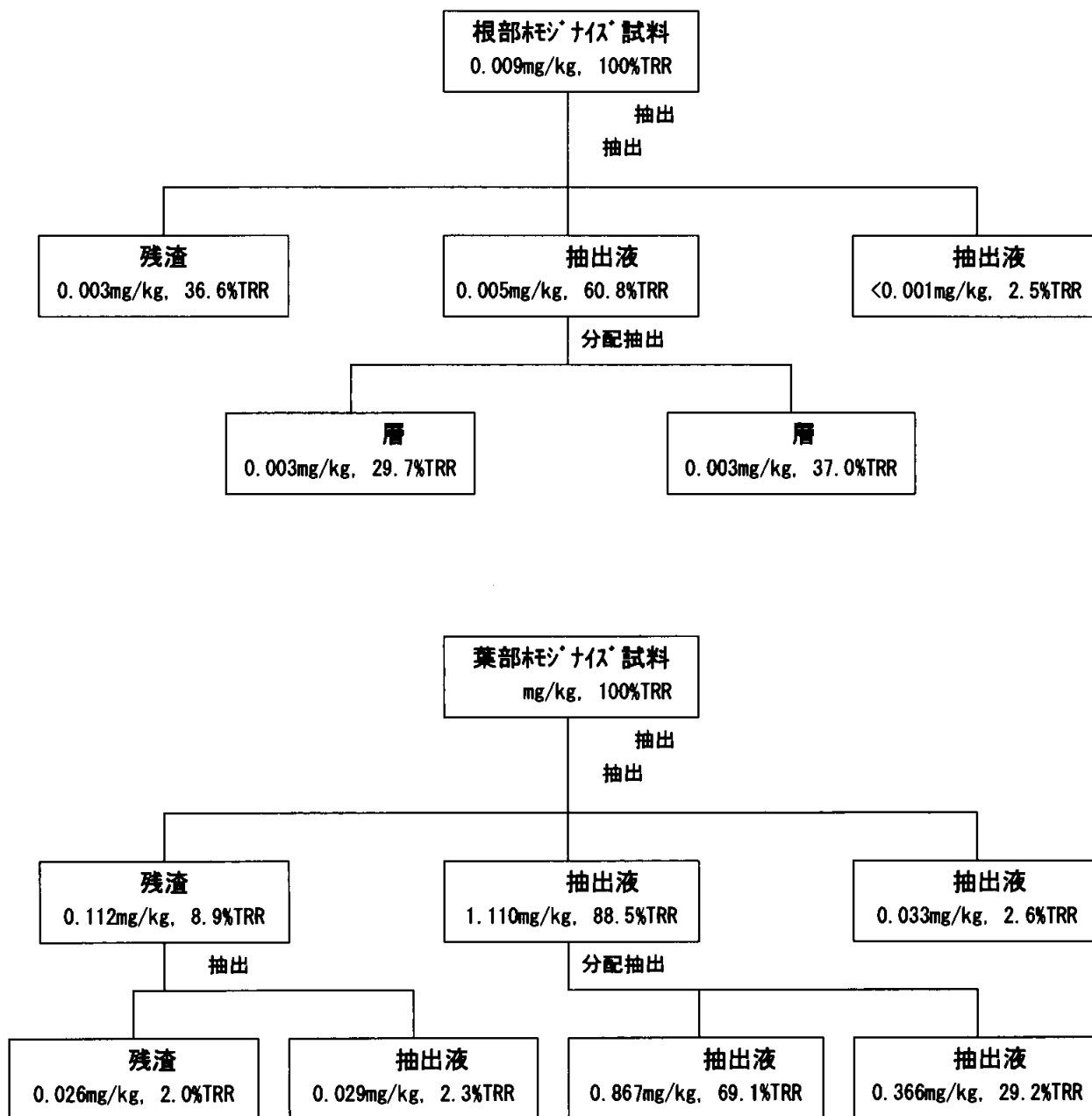
放射能の抽出: 収穫時の根部および葉部の抽出スキームを次頁に示した。各試料はホモジナイズ後、その一部を で 3 回抽出した(各 3-5 分)。本抽出液は水で 2 回抽出した。

放射能の測定: 固体試料は燃焼して発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、液体試料は直接シンチレーターと混合して、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

代謝物の定量/同定: 各抽出液は HPLC で定量し、標品との HPLC 比較により親化合物および代謝物を同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

抽出スキーム (28DAT のてんさい試料)



試験結果:

残留放射能の抽出性: 各試料部位における残留放射能の抽出性を表1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 BASF ジャパン株式会社にある。

表 1. 残留放射能の抽出性: mg/kg は「親化合物相当」

分析試料 (2 回目処理後日数)	TRR	抽出液		抽出液		抽出放射能		残渣放射能	
	mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
根部 (-0 日)	0.007	0.004	65.7	0.001	10.1	0.005	75.8	0.002	24.2
根部 (+0 日)*	0.024	0.022	91.4	<0.001	1.8	0.022	93.2	0.002	6.8
葉部 (-0 日)	0.543	0.526	96.7	0.005	1.0	0.531	97.7	0.012	2.3
葉部 (+0 日)	1.434	1.409	98.3	0.008	0.6	1.417	98.9	0.017	1.2
根部 (28 日)*	0.009	0.005	60.8	<0.001	2.5	0.005	63.3	0.003	36.6
葉部 (28 日)	1.255	1.110	88.5	0.033	2.6	1.143	91.1	0.112	8.9

* 2 回目の抽出操作で得られた値。

表 2. 抽出液の分配抽出結果: mg/kg は「親化合物相当」

分析試料 (2 回目処理後日数)	抽出液	回収率	層		層	
	mg/kg	(%)	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
根部 (+0 日)	0.022	90.9	0.017	68.4	0.003	10.9
葉部 (+0 日)	1.409	105.0	1.351	94.2	0.129	9.0
根部 (28 日)	0.005	120.0	0.003	29.7	0.003	37.0
葉部 (28 日)	1.110	111.1	0.867	69.1	0.366	29.2

表 3. 残渣放射能の抽出結果: mg/kg は「親化合物相当」

分析試料 (2 回目処理後日数)	残渣放射能		抽出液		最終残渣		回収率
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	(%)
根部 (+0 日)*	0.003	5.8	0.001	1.1	0.001	1.2	66.7
葉部 (-0 日)	0.012	2.3	0.003	0.5	0.004	0.8	58.3
葉部 (28 日)	0.112	8.9	0.029	2.3	0.026	2.0	49.1

* 1 回目の抽出操作で得られた値。

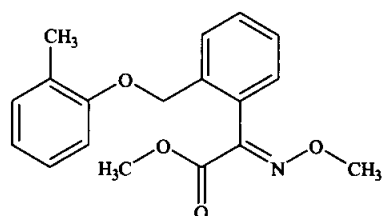
表 4. 抽出放射能の同定結果: mg/kg は「親化合物相当」

分析試料	抽出放射能				残渣放射能						合計	
	親化合物		代謝物		抽出液		抽出残渣		計			
	mg/kg	TRR%	mg/kg	TRR%	mg/kg	TRR%	mg/kg	TRR%	mg/kg	TRR%	mg/kg	TRR%
葉部 (+0 日)	1.409	98.3									1.434	100.1
葉部 (28 日)	1.110	88.5									1.198	95.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

上記結果から、150g a. i./ha の割合で 2 回散布した場合、2 回目処理直後の残留放射能は、根部で 0.024mg/kg、葉部で 1.434mg/kg、また収穫時における残留放射能は、根部で 0.009mg/kg、葉部で 1.255mg/kg であった。即ち、根部および葉部とも残留放射能は経時的に減少しており、本化合物の吸収移行がほとんどないことが確認された。

2 回目処理直後および収穫時の葉部における残留放射能の同定に関しては、その 91.1~98.9% が同定された。また、同定された化合物は、ほとんどが親化合物 (88.5~98.3%) であり、わずかに代謝物 (0.6~2.6%) および のグルコース抱合体 (2.0~9.2%) も確認された。クレソキシムメチルのてんさいにおける想定代謝経路を図 1 に示した。



クレソキシムメチル(親化合物)



図 1. クレソキシムメチルのてんさいにおける想定代謝経路

3. 土壌における運命

¹⁴C-クレソキシムメチルの好氣的条件下における土壌代謝試験

A-環標識体を用いた試験 (以降 A-環試験と称す) (代謝・分解 14-1)

B-環標識体を用いた試験 (以降 B-環試験と称す) (代謝・分解 14-2)

試験機関:

[GLP 対応]

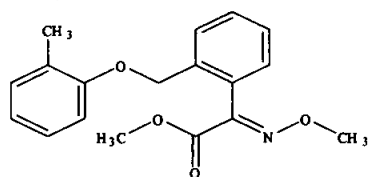
報告年: 1994 年 (A-環試験)

1995 年 (B-環試験)

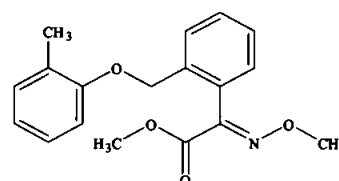
供試化合物: ¹⁴C-標識クレソキシムメチル

構造式:

A-環標識体



B-環標識体



* ¹⁴C-標識位置を示す

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl] acetate (IUPAC 名)

一般名: クレソキシムメチル

A-環標識体

B-環標識体

放射化学的純度:

比放射能:

合成方法: 動物代謝(本抄録「代謝・分解 1」)に記載

供試土壌: ドイツ国内の Limburgerhof から採取した 0~20cm の表層土を使用した。特性は次表のとおりである。

		「A-環」試験	「B-環」試験
採取時期		1991 年 1 月	1993 年 7 月
土性		砂壤土 (USDA 規格)	
粒子径 分布 (%)	砂	59	67
	シルト	28	14
	粘土	13	17
pH (CaCl ₂)		7.2	7.8
陽イオン置換容量 (mVal/100 g)		14.7	12.5
有機炭素 (%)		1.7	1.9
総窒素 (%)		0.16	0.15
最大容水量 (g 水/ 100g 乾土)		36	33
圃場容水量 (g 水/ 100g 乾土)		20	15
微生物活性 (mg 炭素/100g 乾土)		63.9	42

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験方法:

供試土壌の処理: ^{14}C -標識体のメタノール溶液を用い、土壌に添加して均一に混和し濃度を 0.5ppm とした後、土壌水分を最大容水量の 40% とした。混合土壌を 100g ずつガラス容器に入れた。微量代謝物の同定用に 10ppm 混合土壌を同様に調製した。

試料の採取時期; A-環試験では $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、B-環試験では $20 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件で湿潤空気を通気してインキュベートし、下記の時期に試料を採取した。

A-環試験: 0、3、7、14、28、62、90、146、183 日

B-環試験: 0、0.25、1、2、6、14、28、63、91、181、273 日

揮発性物質は、下記の捕集液を入れたトラップを接続して捕集した。

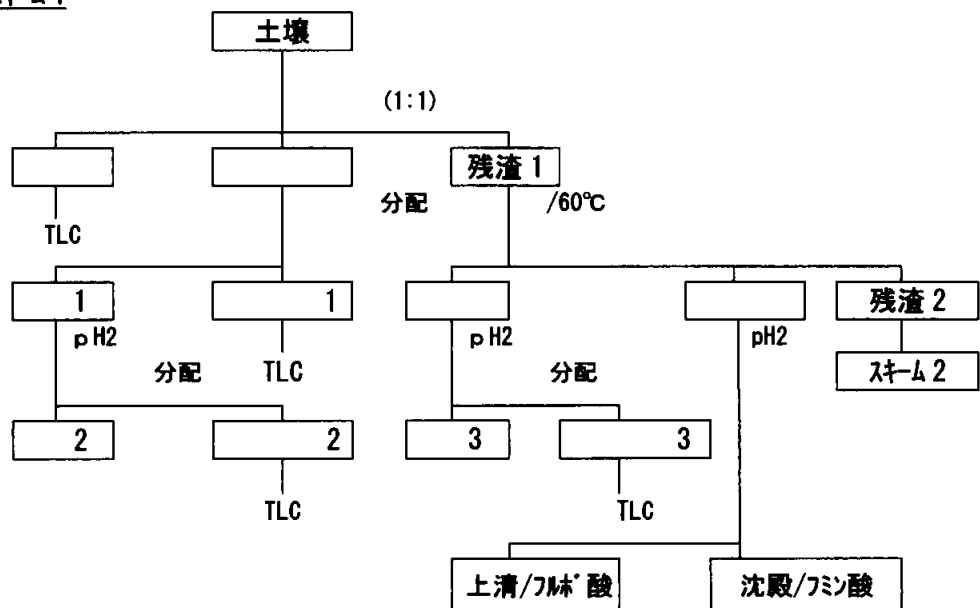
A-環試験: エチレングリコール、0.5M H_2SO_4 、0.5M NaOH (各 1 本)

B-環試験: エチレングリコール(1 本)、0.5M NaOH (2 本)

放射能の測定; 抽出液は直接、又、固形試料あるいは抽出残渣は燃焼法により生成した $^{14}\text{CO}_2$ を液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を計測した。

放射能の抽出; 抽出スキームを次ページに示した。

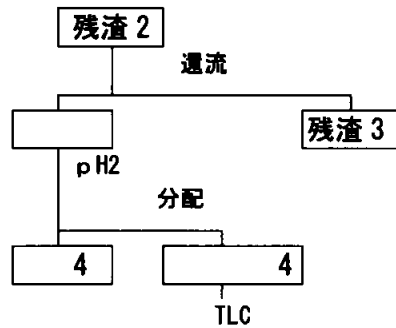
スキーム 1



各試料を (90ml x 3) 及び 混合溶媒 (1:1、90ml x 3) で抽出した。相は (80mLx3) で分配し、分配後の相は 2M で pH2 に調整後、再度 で分配した。抽出残渣は (80mLx3)、さらに で抽出 (A-環試験は 0.5M、80ml x 3、B-環試験は 0.1M、90ml x 3) した。相は前記同様に で分配した。相はフミン酸及びフルボ酸画分に分画した。

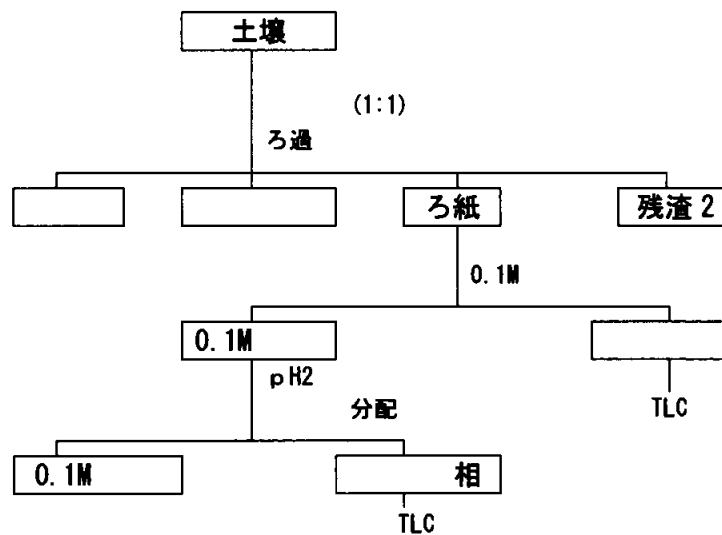
さらに残渣 2 についてはスキーム 2 に従って、0.5M で 2 時間加熱還流した。相は で (70mLx3) 分配した。

スキーム 2



処理 0、14 及び 62 日後試料については土壌と抽出液を分けるために用いたろ紙への吸着を検討するために、以下のスキームでろ紙と残渣を分けて検討した。

スキーム 3



各試料をろ過し、ろ紙について (100mLx2) で抽出した。0.1M 及び 混合溶媒 (1:1) のそれぞれ 50ml x 3 で抽出後、ろ紙について (1:1, 150mLx3) で抽出後、さらに 0.1M 溶液は 0.1M で同様に分配した。

代謝物の分析：抽出液は順相及び逆相 TLC で分析し、標品とのコクロマトグラフィー並びに HPLC、GC/MS、MS/MS により同定・確認した。NaOH 捕集液中の放射能は、塩化バリウム溶液を添加して、 $^{14}\text{CO}_2$ であることを確認した。

試験結果：

申請者注：A-環試験及び B-環試験それぞれの結果を同一時点で比較するため、以下に述べる試験結果はそれぞれ対応する保存日数における結果に基づきまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

抽出性放射能、非抽出性放射能及び無機化率:

インキュベーション開始後、経時的に採取した各試料の抽出結果を表 1-1(A-環標識体) および 1-2(B-環標識体)にまとめた。

結果にみられるように、
 による抽出率は経時的に低下し、90/91 日後では A-環試験で 0.036mg/kg(8.1%IRR; IRR=初期残留放射能)、B-環試験で 0.059mg/kg(11.7%IRR)となりその後も更に低下した。
 での抽出では、A-環試験においては 3 及び 7 日後、B-環試験においては 2~14 日後に最大となった後低下し、90/91 日後にはそれぞれ 0.026 mg/kg(5.8%IRR)、0.043mg/kg(8.5%IRR)となった。

表 1-1. A-環標識体の抽出性及び回収率

[数値は親化合物当量 mg/kg で、括弧内は初期放射能(処理後 0 日の回収率)に対する%]

処理後 日数	抽出性放射能			抽出残渣(R1)					無機化 (CO ₂)	合計 ^a (回収率)
			抽出性放射能合計	抽出性放射能			非抽出放射能(R2)			
				フミン酸 画分	フルvic 酸 画分					
0	0.374 (84.0)	0.063 (14.2)	0.437 (98.2)	0.008 (1.8)	-	-	-	-	0.000 (0)	0.445 (100.0)
3	0.246 (55.3)	0.153 (34.4)	0.399 (89.7)	0.044 (9.9)	-	-	-	-	0.006 (1.3)	0.449 (100.9)
7	0.219 (49.2)	0.152 (34.2)	0.371 (83.4)	0.071 (16.0)	-	-	-	-	0.014 (3.0)	0.456 (102.4)
14	0.189 (42.5)	0.129 (29.0)	0.318 (71.5)	0.087 (19.6)	0.021 (4.7)	-	-	0.033 (7.4)	0.027 (6.0)	0.432 (97.0)
28	0.156 (35.0)	0.112 (25.2)	0.268 (60.2)	0.141 (31.7)	0.032 (7.2)	-	-	0.052 (11.7)	0.037 (8.3)	0.446 (100.2)
62	0.126 (28.3)	0.097 (21.8)	0.223 (50.1)	0.123 (27.6)	0.032 (7.2)	-	-	0.060 (13.5)	0.070 (15.7)	0.416 (93.5)
90	0.036 (8.1)	0.026 (5.8)	0.062 (13.9)	0.212 (47.6)	0.049 (11.0)	0.014 (3.1)	0.032 (7.2)	0.109 (24.5)	0.083 (18.7)	0.357 (80.2 ^b)
146	0.037 (8.3)	0.028 (6.3)	0.065 (14.6)	0.205 (46.1)	0.037 (8.3)	0.010 (2.2)	0.025 (5.6)	0.110 (24.7)	0.107 (24.0)	0.377 (84.7 ^b)
183	0.015 (3.4)	0.013 (2.9)	0.028 (6.3)	0.210 (47.2)	0.034 (7.6)	0.012 (2.7)	0.024 (5.4)	0.112 (25.2)	0.118 (26.5)	0.356 (80.0 ^b)

空欄は分析せず

^a 合計 = 抽出性放射能 + 非抽出性放射能(R1) + 無機化

^b 回収率が低い理由は、次表のろ紙の分析結果(数値は親化合物当量 mg/kg)から、主として土壌と抽出液を分けるために用いたろ紙への吸着のためであると推定される。

処理後日数	抽出性		残渣	ろ紙			総残留
						計	
0	0.299	0.144	0.019	0.056	0.011	0.067(14%)	0.493
14	0.187	0.114	0.065	0.051	0.015	0.066(14%)	0.456
62	0.132	0.091	0.121	0.024	0.017	0.041(11%)	0.387

非抽出性放射能(R1)は、A-環試験においては 90 日後に最大(47.6%IRR; 0.212mg/kg)となり、その後 183 日まで継続した。B-環試験では 63 日後に最大となり、その後 181 日まで継続した。この非抽出性放射性成分について検討した結果、非抽出性放射能の多くは腐植分中(R2)に残り、
 による抽出量はわずかであった。この腐植分中の残留物(R2)につ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

いて での加熱還流後 で分配して検討したところ、 相に少量の放射能が検出された。 抽出物は幅広い放射能の分布を示したが、親化合物あるいは代謝物 に対応する成分は認められなかった。

無機化率はかなり高く、A-環試験では 90 日後には約 19%IRR、183 日後では約 27%IRR となり、B-環試験ではより高く、63 日後に約 29%IRR、181 日後では約 43%IRR に達した。

表 1-2. B-環標識体の抽出性及び回収率

[数値は親化合物当量 mg/kg で、括弧内は初期放射能に対する%]

処理後日数	抽出性放射能			抽出残渣 (R1)				無機化 (CO ₂)	合計 ^a (回収率)	
			抽出放射活性合計	抽出性放射能			非抽出放射能 (R2)			
				フミン酸画分	フルビン酸画分					
0	0.499 (99.0)	0.005 (1.0)	0.504 (100.0)	0.000 (0.0)	-	-	-	-	0.000 (0.0)	0.504 (100.0)
0.25	0.442 (87.7)	0.064 (12.7)	0.506 (100.4)	0.005 (1.0)	-	-	-	-	-	0.511 (101.4)
1	0.333 (66.1)	0.134 (26.6)	0.467 (92.7)	0.017 (3.4)	-	-	-	-	0.001 (0.2)	0.485 (96.2)
2	0.296 (58.7)	0.163 (32.3)	0.459 (91.0)	0.023 (4.6)	-	-	-	-	0.003 (0.6)	0.485 (96.2)
6	0.271 (53.8)	0.141 (28.0)	0.412 (81.8)	0.055 (10.9)	0.018 (3.6)	0.003 (0.6)	0.017 (3.4)	0.020 (4.0)	0.018 (3.6)	0.485 (96.3)
14	0.208 (41.3)	0.165 (32.7)	0.373 (74.0)	0.070 (13.9)	0.028 (5.6)	0.005 (1.0)	0.024 (4.8)	0.028 (5.6)	0.041 (8.2)	0.484 (96.1)
28	0.160 (31.7)	0.110 (21.8)	0.270 (53.5)	0.145 (28.8)	0.034 (6.7)	0.009 (1.8)	0.024 (4.8)	0.048 (9.5)	0.082 (16.3)	0.497 (98.6)
63	0.083 (16.5)	0.060 (11.9)	0.143 (28.4)	0.182 (36.1)	0.040 (7.9)	0.014 (2.8)	0.025 (5.0)	0.067 (13.3)	0.146 (29.1)	0.471 (93.5)
91	0.059 (11.7)	0.043 (8.5)	0.102 (20.2)	0.185 (36.7)	0.048 (9.5)	0.016 (3.2)	0.030 (6.0)	0.085 (16.9)	0.177 (35.2)	0.464 (92.1)
181	0.041 (8.1)	0.031 (6.2)	0.072 (14.3)	0.172 (34.1)	0.045 (8.9)	0.016 (3.2)	0.026 (5.2)	0.070 (13.9)	0.214 (42.5)	0.458 (91.0)
273	0.016 (3.2)	0.011 (2.2)	0.027 (5.4)	0.151 (30.0)	0.031 (6.2)	0.014 (2.8)	0.020 (4.0)	0.086 (17.1)	0.240 (47.7)	0.418 (82.9)

空欄は分析せず

a 合計 = 抽出性放射能 + 非抽出性放射能 (R1) + 無機化

代謝物の同定;

経時的に採取した各試料について、 および での抽出物における代謝物の同定結果を表 2-1 (シリカゲル TLC による同定) および表 2-2 (逆相 TLC による同定) にまとめた。

同定成分は大部分が親化合物と代謝物 (酸体) で、その他に数個の微量代謝物が確認された。これらの内、A-環試験におけるシリカゲル TLC で 28 日後に 0.010 mg/kg (2.2%IRR) を示した代謝物 (表 2-1 中の**印)、および逆相 TLC で 0 日後に 0.012 mg/kg (2.7%IRR) を示した代謝物 (表 2-2 中の**印) については比較的多かったことから、10 ppm 添加した土壌試料について HPLC、MS 等で確認した結果、親化合物、親化合物の 並びに代謝物 等であることが確認された (A-環試験においてのみ実施)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2-1. シリカゲル TLC による同定 (数値は mg/kg、()内は初期残留放射能%)

保存日数		A-環試験					B-環試験				
「A-環」 試験	「B-環」 試験					親化合物 RF=0.75- 0.97					親化合物
0						0.264 (59.3)					0.491 (97.4)
-	0.25					-					0.314 (62.3)
-	1					-					0.118 (23.4)
3	2					0.019 (4.3)					0.048 (9.5)
7	6					0.011 (2.5)					0.012 (2.4)
14						0.015 (3.4)					0.006 (1.2)
28						0.009 (2.0)					0.007 (1.4)
62	63					0.006 (1.3)					0.006 (1.2)
90	91					0.007 (1.6)					0.006 (1.2)
146	-					0.007 (1.6)					-
183	181					0.006 (1.3)					0.005 (1.0)
-	273					-					0.004 (0.8)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2-2. 逆相 TLC による同定 (数値は mg/kg、()内は初期残留放射能%)

処理後日数	A-環試験						
A-環試験			親化合物				
0			0.262 (58.9)				
3			0.005 (1.1)				
7			0.005 (1.1)				
14			0.013 (2.9)				
28			0.003 (0.7)				
62			0.001 (0.2)				
90			0.006 (1.3)				
146			0.005 (1.1)				
183			0.005 (1.1)				

処理後日数	B-環試験				
B-環試験			親化合物		
0			0.499 (99.0)		
0.25			0.366 (72.6)		
1			0.137 (27.2)		
2			0.051 (10.1)		
6			0.017 (3.4)		
14			0.011 (2.2)		
28			0.000 (0.0)		
63			0.004 (0.8)		
91			0.005 (1.0)		
181			0.003 (0.6)		
273			0.003 (0.6)		

注: 表 2-1 および表 2-2 の数値は親化合物相当量; mg/kg、但し、()内の値は放射能初期値に対する% (= IRR)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

親化合物および代謝物 の土壤中における減衰：

前述のシリカゲル TLC および逆相 TLC で得られた親化合物および代謝物 の結果(表 2-1、2-2)に基づきそれぞれの減衰を各試験結果の平均値(B-環は HPLC の結果も含めた)として表 3.(土壤中の減衰)および図 1(土壤中の減衰)にまとめた。

表 3. 土壤中の減衰

保存日数		A-環試験		B-環試験	
A-環試験	B-環試験	親化合物	代謝物	親化合物	代謝物
0		0.263		0.496	
-	0.25	-		0.337	
-	1	-		0.128	
3	2	0.012		0.050	
7	6	0.008		0.013	
14		0.014		0.009	
28		0.006		0.004	
62	63	0.004		0.006	
90	91	0.007		0.006	
146	-	0.006		-	
183	181	0.006		0.005	
-	273	-		0.004	

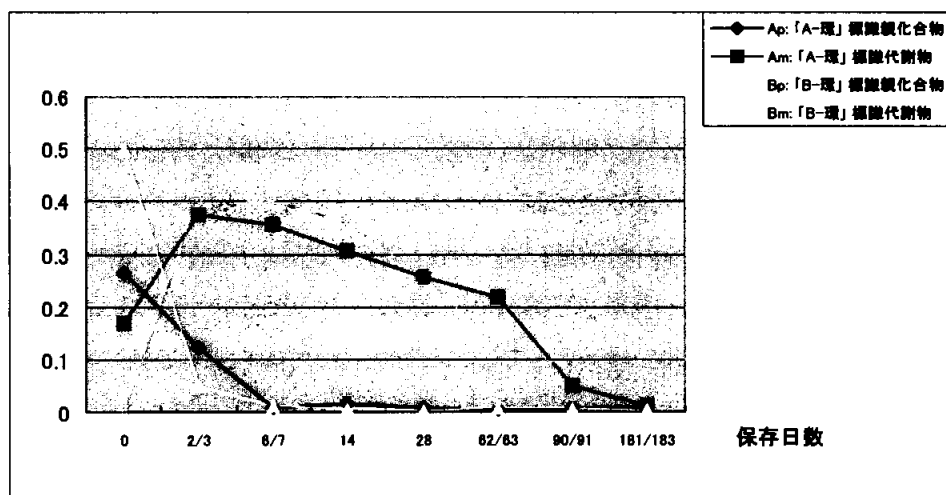


図 1. 土壤中の減衰

A-環試験および B-環試験いずれにおいても親化合物が急速に減衰する一方、親化合物の分解に伴い代謝物 が一時的に増大し、標識位置が異なっても分解パターンは同じであることが確認された。親化合物およびその代謝物の DT_{50} および DT_{90} は次表のとおりで、代謝物の DT_{90} は 127(A-環試験)~188 日(B-環試験)と長いものではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

	A-環試験		B-環試験*	
	親化合物	代謝物	親化合物	代謝物
DT50	< 3 日		< 6 日	
DT90	< 3 日		< 6 日	

* 181 日後の結果に基づく推計値

マスバランスおよび土壌中における想定代謝経路;

本試験におけるマスバランスを表 4(マスバランス)にまとめた。

表 4. マスバランス

保存日数		A-環試験					B-環試験				
A-環試験	B-環試験	親化合物	未知代謝物	CO ₂	抽出残渣	合計	親化合物	未知代謝物	CO ₂	抽出残渣	合計
0		59.1					98.5				
3	2	2.7					9.9				
7	6	1.8					2.6				
14		3.1					1.7				
28		1.3					0.8				
62	63	0.9					1.1				
90	91	1.6					1.1				
183	181	1.3					0.9				

* これらの低い値は「CO₂ 捕集装置からの漏れ」および「濾過における濾紙への吸着」に起因するものであることが試験により確認されている。

以上クレソキシムメチルの「A-環」および「B-環」をそれぞれ標識した化合物を用いて好氣的条件下における土壌中での分解並びに代謝について試験した結果、クレソキシムメチルは急速に分解し代謝物 となるが、親化合物および代謝物いずれも土壌中での分解は速く、土壌中に残留する可能性のないことを示した。また、標識位置が異なっても分解速度並びに代謝パターンに差のないことも確認された。

想定される代謝経路を図 2 に示した。

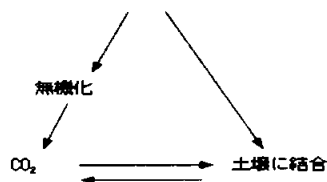
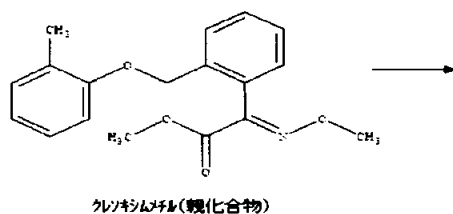


図 2. 土壌中における想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

4. 土壌吸着試験

クレソキシムメチルの土壌吸着試験

(代謝・分解 15)

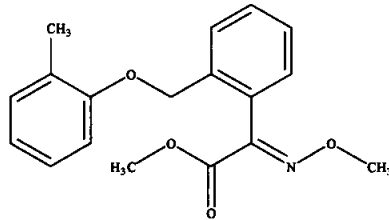
試験機関:

報告年: 1994 年

供試化合物: %

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

構造式:



供試土壌: 下記の 4 種類の土壌(日本植物防疫協会より入手)を試験に使用した。

土壌試料名		福島土壌	牛久土壌	愛知土壌	宮崎土壌
採取場所		福島県農業 試験場内圃場 (福島県)	日植防牛久 研究所内圃場 (茨城県)	愛知県総合農業 試験場内圃場 (愛知県)	日植防宮崎 試験場内圃場 (宮崎県)
土性		埴壤土	微砂質埴壤土	砂質埴壤土	砂土
粒径 分布	砂(%)	53.4	26.2	68.0	87.1
	シルト(%)	22.8	50.9	14.5	5.7
	粘土	23.8	22.9	17.5	7.2
有機炭素(%)		0.96	4.19	1.11	1.56
pH	H ₂ O	6.8	6.8	6.8	5.8
	KCl	6.7	6.9	6.0	6.3
風乾水分量(%)		3.5	22.8	2.2	1.8
CEC (me/100g)		13.5	21.4	7.9	7.0
リン酸吸収係数		540	2000	290	660
粘土鉱物の種類		カオリン鉱物 パーミュライト	アロフェン パーミュライト	カオリン鉱物 イライト	ハロサイト

試験方法: 日本国農林水産省の土壌吸着試験要領及び OECD 化学品テストガイドライン(No. 106 吸着/脱着)に準拠した。

予備試験の結果、1) 0.01M CaCl₂ 水溶液に対する検体の溶解度が 1.9ppm であったことから最高試験濃度を 1ppm とした。 2) 供試 4 土壌共に土壌と試験溶液の比率が 1:5 で吸着率が 20~80% となったことから、土壌-溶液比率を 1:5(試験液 20ml 添加)とした。 3) 吸着平衡時間の検討において 8 時間振盪では検体の分解(代謝物として)を同定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

による大幅な回収率の低下が認められ、0.5~1 時間の振盪では 1 土壌を除き変化率が 10%以内であったことから、振盪時間を 1 時間とした。

本試験：風乾した供試土壌 5g に 0.01M CaCl_2 水溶液 5ml を加えて 24 時間放置後、それぞれの試験溶液(検体濃度 0.01、0.25、0.5、1.0ppm/0.01M CaCl_2)を 20ml 加え $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 1 時間振盪した。遠心分離後、上清液 10ml を採取し、ヘキサンで抽出し、HPLC で定量した。

試験結果：

物質収支；約 0.4ppm の試験溶液における、放射能の分布(処理放射能に対する割合)を表 1 に示した。

表 1 物質収支

供試土壌	初期濃度 (ppm)	水	土壌	合計
福島壇壤土	0.40	39 42	52 42	91 84 (88)
牛久微砂質壇土	0.38	34 30	45 49	79 79 (79)
愛知砂質壇壤土	0.40	49 49	50 47	99 96 (98)
宮崎砂土	0.40	59 47	19 28	78 75 (76)

2 反復の値%、()は平均値%

回収率は土壌間で 76~98%までばらつきがあったが、おおむね良好であった。

吸着係数：フロインドリッヒの吸着等温式より、土壌吸着係数を算出し、表 2 に示した。

表 2 フロインドリッヒの土壌吸着係数及び K_{oc}

供試土壌	1/n	K_F^{ads}	r	oc%	$K_F^{ads}oc$
福島壇壤土	1.01	7.32	0.986	0.96	762
牛久微砂質壇土	1.00	14.39	0.994	4.19	343
愛知砂質壇壤土	0.83	4.75	0.981	1.11	428
宮崎砂土	0.87	3.80	0.965	1.56	243

吸着係数は牛久微砂質壇土が 14.4 で最大で、ついで福島壇壤土が 7.32、愛知砂質壇壤土が 4.75 で、宮崎砂土が 3.80 で最小であった。 $K_F^{ads}oc$ は福島壇壤土が 762 と最も高く、ついで、愛知砂質壇壤土が 428、牛久微砂質壇土が 343 で、宮崎砂土が 243 で最も低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

5. 水中光分解試験

5-1. クレソキシムメチルの水中光分解試験

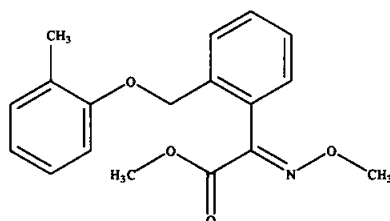
(代謝・分解 16)

試験機関:

報告年: 1994 年

供試化合物:

構造式:



化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl] acetate (IUPAC 名)

一般名: クレソキシムメチル

純度: %

水溶解度: 2.0mg/L (20°C)

供試水:

蒸留水: 蒸留後、限外濾過及びイオン交換を行い、更に 0.45 μm のメンブランフィルターで滅菌濾過。pH は 5.4。

河川水: 1994 年 6 月 6 日及び 27 日に神奈川県小田原市の酒匂川、飯泉橋下流で採取し、脱脂綿で濾過した。pH は 6.8。非滅菌。

光源: キセノンアークランプ、300~800nm

光強度: 約 150000 ルックス、約 800W/m² (真夏の赤道直下に相当する照度)

試験方法:

試験溶液: クレソキシムメチルのエタノール溶液を供試水に添加して 1ppm の試験液(エタノールの最終濃度 2.5%)を調製し、石英ガラス管(共栓付試験管)に採り、密閉した。

試験温度: 25±1°C

試験期間: 蒸留水は 21 日間、自然水は 10 日間連続光照射した。次表に示す時期に試料を採取した。

水の種類	試験区	試料採取時期(光照射後日数)
蒸留水	照射区	0、1、3、7、10、14、21
	遮光区	0、3、7、21
河川水	照射区	0、1、3、7、10
	遮光区	0、3、7、10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

分析方法：予備試験で 1 週間連続照射した試験溶液 100 μ L 直接 HPLC に注入して、標品と保持時間を比較した結果、分解物として が検出され、塩酸酸性下で 抽出し、単離後に LC/MS で同定した。そこで、本試験では同様に HPLC に注入して親化合物及び主要分解物 の定量を行った。

半減期の算出：濃度（自然対数）と時間の回帰直線から得られた一次反応曲線より、速度定数 (k) を求めた。半減期 $t_{1/2}$ は式、 $t_{1/2} = \ln 2/k$ により算出した。

試験結果：

各照射時間後における分析結果を表 1 に示す。

表 1. 各照射時間における分析結果 (2 回測定の平均値)

照射時間 (日)	蒸留水試験区						河川水試験区					
	照射区			遮光区			照射区			遮光区		
	被験物質 (%)	(%)	合計 (%)	被験物質 (%)	(%)	合計 (%)	被験物質 (%)	(%)	合計 (%)	被験物質 (%)	(%)	合計 (%)
0	97.5			97.5			102.0			102.0		
1	89.5			-			77.0			-		
3	81.0			99.0			57.5			90.5		
7	64.0			98.5			23.0			83.5		
10	50.0			-			10.0			65.5		
14	39.0			-			-			-		
21	28.0			93.0			-			-		

注：-；「測定せず」または「検出せず」 t；trace

分解物として、蒸留水の照射区では処理 21 日後に が 8%、遮光区では痕跡程度、河川水の照射区では処理 10 日後に 53% 検出されたが、遮光区では 37% 検出された。

この結果から算出した光分解速度定数、相関係数及び半減期を表 2 に示す。

表 2. 各供試水における光分解速度定数、相関係数及び半減期

	蒸留水試験区		河川水試験区	
	照射区	遮光区	照射区	遮光区
半減期 (日)	11.2	>200	3.0	16.8
半減期 (日) 東京の春季太陽光	90.6	-	24.3	-
分解速度定数 (k, 1/日)	0.0621	-	0.2284	0.0413
相関係数 (r)	0.95	-	0.99	0.93

試験の結果、クレソキシムメチルの水中光分解性は自然水 (河川水) 中での分解が蒸留水より速やかであった。半減期は自然水での照射条件下で 3.0 日、遮光条件下で同 16.8 日であったのに対して、蒸留水ではそれぞれ 11.2 日及び 200 日以上であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

5-2. クレソキシムメチルの緩衝液 (pH5) 中での光分解運命試験

(代謝・分解 17)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書年 : 1994 年

供試標識化合物 : ^{14}C -標識クレソキシムメチル (「B-環」標識)

化学名 : methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl] acetate (IUPAC 名)

分子式 : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

分子量 : 313.34

ロット番号 :

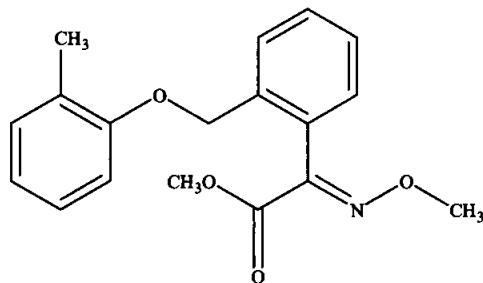
比放射能 :

放射化学的純度 : %

化学的純度 : % (HPLC)

化学構造 :

* : ^{14}C 標識部位



供試水溶液 : 滅菌 0.01M 酢酸ナトリウム塩緩衝液 (pH5)

クレソキシムメチルは加水分解運命試験 (代謝分解 16) において pH5 で最も安定であり、酢酸ナトリウム塩緩衝液は EPA により水中光分解運命試験に推奨されている。標識検体の添加前に 0.2 μm の Acrodisk でろ過して滅菌した。

光源 : キセノンランプ (Hanau Suntest 装置)

フィルターを通して 290nm 未満をカットし、擬似自然太陽光とした。

光強度 : 391W/m² (但し、光分解に関係する波長 300~400nm の強度は 30W/m²)

測定波長範囲 : 300~800nm (但し、光分解に関係する波長は 300~400nm)

試験方法 :

試験液の調製 : 上記の滅菌した pH5 の 0.01M 酢酸ナトリウム緩衝液に ^{14}C 標識検体を添加し、試験液 5 点を調製した。溶液中の放射能は LSC で測定した。これらの初期濃度はそれぞれ 2.08、1.98、1.78、1.82 及び 1.67ppm であった。

これら試験液は 7.0mL を滅菌した各ガラス製試料皿にいれて光分解容器内部に設置し、Hanau Sunset 装置内に設置した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

暗所対照として、同様に 7.0mL をガラス製容器にいれ、上部及び底部にバルブを装着したガラス製塔内に密閉して暗所に保管した。

揮発性物質の捕集： 光分解容器には 2 箇所出入り口があり、空気を吸引によりまず 1NNaOH の通過させて CO₂ を除去し、続いて 0.2 μm の Acrodisk を通過させて滅菌した後、容器内を通過し、カルビトール（有機性揮発物質用）2 トラップ、0.5N H₂SO₄（塩基性揮発物質用）さらに 1NNaOH（CO₂ 及び酸性揮発物質用）2 トラップを通過させて捕集した。

インキュベーションの条件：

試験温度： 25±1°C

光照射： 継続照射

試料採取時点：

照射区： 直後(0)、43.03、86.63、161.15、206.02 及び 370.36 時間

暗所対照区： 直後(0) 及び 370.36 時間

分析方法：

試料の採取： 各採取時点で照射区、暗対照区の試験液及び各捕集液の部分試料を採取した。

放射能の測定： 液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。

放射能成分の分離、定量および同定： 各時点で採取した試料は TLC 及び HPLC 分析にかけて分離した。HPLC 各画分を LSC で計測し、プロファイルを確認した。SPE カラムを通して分離し、HPLC、GC/MS 及び LC/MS により既知の代謝物の保持時間やスペクトルを比較した。

半減期の算出： 次式を用いて計算した。

$$C = C_0 e^{-kt}$$

C：各時点における親化合物の濃度 (%TAR)

C₀：0 時点における親化合物の濃度 (%TAR) 初期濃度

e：指数関数

k：定数（直線の勾配）

t：時間

上記の式に自然対数を用いて再変換し、時間に対する回帰分析を行うと

$$t_{1/2} = \ln 2/k = 0.693/k$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果： 各測定時間での分布および物質収支を表 1 に示す。

表 1. 光照射区および遮光対照区における物質収支

照射時間 (hr)	光照射区 ^b					遮光対照区 ^c				
	初期濃度 (ppm)	試験液 (%TAR)	洗浄液 (%TAR)	揮発性物質 ^a (%TAR)	物質収支 (%TAR)	初期濃度 (ppm)	試験液 (%TAR)	洗浄液 (%TAR)	揮発性物質 ^a (%TAR)	物質収支 (%TAR)
0	1.92	98.98	ND	0.00	98.98					
43	1.98	96.47	1.68	0.00	98.15					
87	2.08	97.52	ND	0.06	97.58					
161	1.78	96.45	1.44	0.09	97.98	---	---	---	---	---
206	1.78	97.24	1.43	0.20	98.87					
280	1.82	91.90	2.04	0.08	94.02					
370	1.82	88.16	1.70	0.16	90.02	1.67	95.30	1.81	0.00	97.11
平均	-	-	-	-	96.514	-	-	-	-	-

^a : 各捕集液の合計。 ^b : 4 試料の平均値。 ^c : 2 点の平均値。

光照射区及び暗対照区ともに物質収支は良好で、90.02~98.98%であった。遮光対照区では揮発性物質の放射能は検出されなかった。

試験液の HPLC 分析による分解物の定量的推移(%TAR)を表 2 に、TLC 分析による分解物の定量的推移を表 3 にまた 洗浄液の HPLC 分析を表 4 に示す。

表 2. HPLC 分析による試験液の各時点での分解物の定量的推移 (%TAR)

照射時間 (hr)	親化合物 ^a	極性物質	ピーク 1	ピーク 2	ピーク 3	ピーク 4	ピーク 5	ピーク 6	不明領域 ^b
光照射区^c									
0	97.15								
43	88.26								
87	85.85								
161	80.35								
206	70.48								
280	74.02								
370	65.95								
暗対照区^d									
370	91.17								

^a : 親化合物及びその の合計。

^b : 不明なフракシオンの放射活性の合計。各フракシオンとも 1%TAR を超えなかった。

^c : 4 試料の平均値。 ^d : 2 点の平均値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 3. TLC 分析による試験液の各時点での分解物の定量的推移 (%TAR)

照射時間 (hr)	親化合物		合計 ^a	その他 ^b
光照射区 ^c				
0	91.85			
43	88.19			
87	82.60			
161	73.21			
206	63.77			
280	68.39			
370	55.66			
暗対照区 ^d				
370	90.97			

^a: 親化合物及びその の合計。 ^b: 同定できなかった放射活性の合計。

^c: 3 試料の平均値。 ^d: 2 点の平均値。

HPLC 及び TLC 分析において親化合物 (合計) の%TAR について良好な一致がみられた。TLC 分析では分解物の分離ができなかった。

表 4. 洗浄液の HPL 分析結果 (%TAR)

照射時間 (hr)	親化合物 ^a	不明領域 ^b
光照射区		
370	1.17	
暗対照区		
370 ^c	1.51	

^a: 親化合物及びその の合計。

^b: 不明なフラクションの放射活性の合計。各フラクションとも 1%TAR を超えなかった。

^c: 1 点の値

代謝物の同定: HPLC 分析より得られた代謝物パターンよりいずれも TAR の 5% を超える分解物は検出されなかった。HPLC で単離された親化合物及び については MS スキャンによりその分析標準品と同一性を確認した。他の つピークのうちピーク をそれぞれ単離して LC/MS により分析したが、最終的な構造は決定できなかったが、ピーク は親化合物の分子の A 及び B 環構造を有していることを確認した。

半減期: 本試験条件下および春季東京の太陽光における光分解半減期は以下のとおりであった。

半減期 (時間)	r^2	春季東京における太陽光の半減期 (日)
716	0.90	114.7*

* (ドイツ)にて算出した。

以上、クレソキシムメチルは pH5 における緩衝液中で光分解し、 を始め種々の分解物を生成したが、いずれも 5% を超えなかった。半減期は本試験条件下で 716 時間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

5-3. クレソキシムメチルの自然水中での光分解運命試験 (代謝・分解 18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書年：2005 年

供試化合物：フェニル環(B)を ^{14}C で均一に標識した化合物を用いた。

化学名：methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl] acetate (IUPAC 名)

分子式： $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

分子量：313.35

バッチ番号：

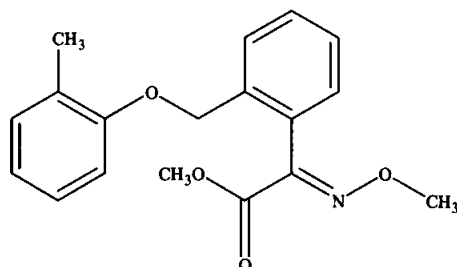
比放射能：

放射化学的純度： % (HPLC)

水溶解度：2.0 mg/L (20°C)

化学構造：

*： ^{14}C 標識部位



供試水溶液：自然水

採取場所	Boiling Spring Lakes, Brunswick Country, NC
採取日	2004 年 7 月 29 日
分析日	2004 年 8 月 16 日
ナトリウム	9.8 ppm
カルシウム	7.9 ppm
マグネシウム	0.8 ppm
硬度 (CaCO_3/L)	23 ppm
塩吸着比 (SAR)	0.89
Redox 活性	434.9 mv (20°C)
溶存酸素	11.1 mg/L
Actinomycetes	76 CFU/mL 66.0 時間
菌類	1 CFU/mL 66.1 時間
バクテリア	194 CFU/mL 66.1 時間
pH	5.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験方法：

試験液の調製： 上記の自然水は 0.2 μ m の孔径の滅菌フィルターを通してろ過滅菌した。C¹⁴ 標識検体約 1.29mCi をアセトニトリル 7.68mL に溶解して原液を調製した。滅菌した試験水 200mL を光分解用ガラス容器に入れ、原液 200 μ L を加えて 2 分間振とうして調製した。暗所対照には、褐色ガラス瓶に滅菌した試験水 100mL に原液 100 μ L を加えて同様に調製した。両試料の処理レベルは 1.0ppm となった。光分解溶液は温度制御ブロック上におき、揮発性物質捕集用のトラップに接続し、光照射した。暗所対照溶液は蓋をしてインキュベーター内の暗所に保存した。分解物同定のために光分解用のガラス容器に滅菌した自然水 200mL 及び原液 0.4mL を加えて処理レベル 2ppm の高濃度溶液を同様に調製した。この試験液は光分解溶液と一緒に光照射した。

揮発物質の捕集： 光分解容器には 2 箇所の出入り口があり、陰圧により滅菌して湿らせた CO₂ フリーの空気を導入し、反応器を出た空気は 1N NaOH トラップ (CO₂ 用)、続いてエチレングリコールトラップ (有機揮発性物質用) に通して揮発性物質を捕集した。暗所対照区は捕集しなかった。

条件：

試験温度	25 \pm 2 $^{\circ}$ C
光照射	連続照射
試料採取時点	処理後 0, 0.3(8 時間), 1, 2, 3, 7, 9, 13, 15 及び 21 日
反復	光照射区 2 反復、暗所対照区 2 反復

光源： キセノンランプ (Hanau Suntest 装置)
フィルターを通して 290nm 未満をカットし、擬似自然太陽光とした。

平均光強度： 596 W/m² [Li-Cor LI-1800 型スペクトル放射計で測定]

測定波長範囲： 300~800nm

分析方法：

試験液： 各時点で採取した試料を液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射エネルギーを測定した。次いで各部分試料を高速度液体クロマトグラフィー (HPLC) により分析し、溶液中の放射能の定量的分布を測定した。

分解物の単離には固相抽出カートリッジ中を自然流下させて放射能をカートリッジに保持させた後、
で溶出した。これを窒素気流下で濃縮し、LSC で分析した。また、HPLC で画分に分け、標準品とのコクロマトグラフィー、LC/MS により分離同定を行った。

揮発性物質： 捕集液を LSC により測定した。¹⁴CO₂ は NaOH 溶液を硫酸と反応させて発生させ、Harvey カクテルに吸収させて LSC で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2. 暗所対照区における物質収支及び放射能分布 (%TAR)

反復 1	tR	採取時点 (日)									
		0	0.3	1	2	3	7	9	13	15	21
親化合物	34.6-34.8	100.00	95.11	103.20	104.42	102.33	100.56	101.01	93.39	97.50	91.32
合計		100.0	95.1	103.2	104.4	102.3	102.7	104.0	101.9	103.1	99.8

反復 2	tR	採取時点 (日)									
		0	0.3	1	2	3	7	9	13	15	21
親化合物	34.6-34.8	100.00	93.96	103.85	103.97	102.74	99.77	99.29	93.17	98.60	91.96
合計		100.0	94.0	103.9	104.0	102.7	103.5	103.1	100.0	103.2	99.2

反復 1 及び 2 : 空欄は検出限界以下。試験溶液中の値は小数点第 3 桁を四捨五入した値を記載した。

物質収支は光照射区では 95.6~105.9%TAR 及び暗所対照区の 94~104.4%TAR の範囲で良好であった。

光分解溶液から発生した揮発性物質の大部分は NaOH 溶液中に検出され、試験 21 日では最大 1.67%TAR を占めた。エチレングリコール中には 0.05%TAR 未満であった。NaOH 中に検出された放射能は全てが ^{14}C であった。

試験液の HPLC 分析より 14 個以上の放射性残留物が認められ、代謝物の大部分が処理後 9 日以降に生成した。親化合物及び未知物質 1 が 0 時間を除き主要な放射性残留物であった。未知物質 1 は最大約 9.9%TAR まで集積し、以降は減衰した。その他の分解生成物は微量であり、TAR の 4% を超えるものはなかった。

暗所対照区において 2 つの放射性残留物が認められた。親化合物が主たる放射性残留物であり、21 日目において約 90~92%TAR を占めた。分解物は未知物質 2 で親化合物より極性が僅かに大きく約 8%TAR まで集積した。

分解物の同定： 親化合物及び 未知物質 1 は HPLC コクロマトグラフィーにより同定した。未知物質 1 及び 2 は LSC/MS により以下のように同定された。

未知物質 1 :	未知物質 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 BASF ジャパン株式会社にある。

半減期： 本試験条件における半減期を以下の式を用いて算出した。

$$C = C_0 e^{-kt}$$

$$\ln C = \ln C_0 - kt$$

$$\ln C_0/C = kt$$

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

半減期(光照射試験系の $t_{1/2}$) =

C : t 時間における親化合物の濃度 (%TAR)

C_0 : 0 時間における親化合物の濃度 (%TAR)

e : 指数関数

k : 光分解/加水分解の速度定数

t : 時間

春季の東京(北緯 35 度)の太陽光における半減期は

$$t_{\text{東京の自然太陽光}} = t_{\text{suntest}} \times Cf$$

$$DT50_{\text{東京の自然太陽光}} = DT50_{\text{suntest}} \times Cf =$$

Cf : 相関係数 = 8.41

suntest : 本試験条件光

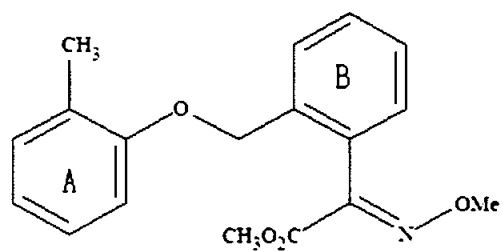
条 件	本試験条件下 (Suntest)	春季東京における太陽光
半減期(日)	55.5	467

無菌性の確認： 試験開始及び最終の試料採取時点で試験液を寒天プレート法により菌の有無を確認した。いずれも微生物の増殖はみられず、試験期間中の試験溶液の無菌性が確認された。

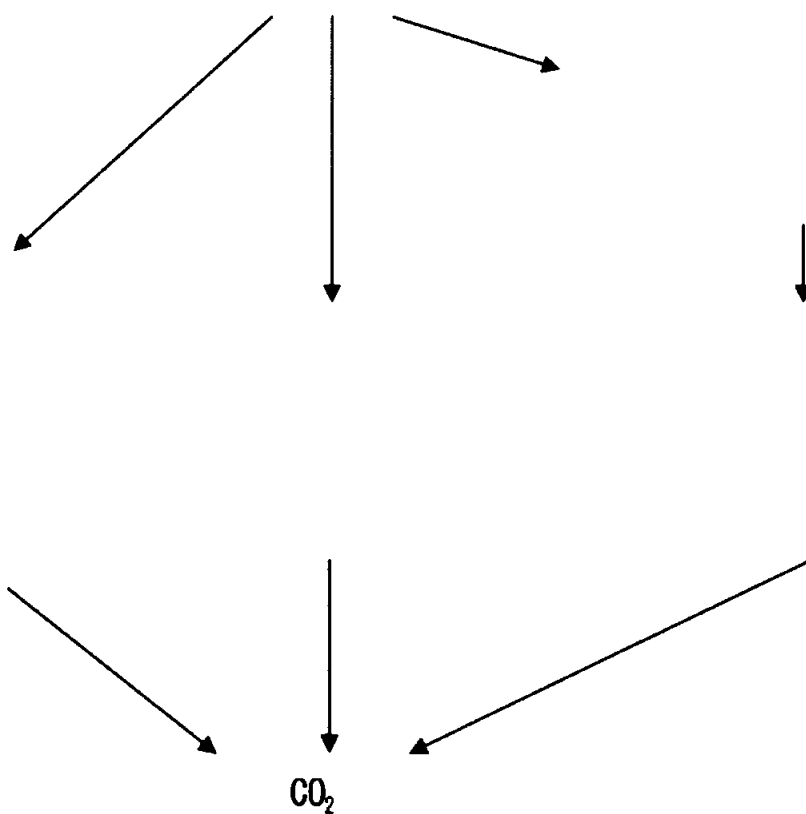
結 論： 以上より、クレソキシムメチルは滅菌自然水中で光分解し、本試験条件下における半減期は 55.5 日であった(東京の春季太陽光下では 467 日)。光分解により 14 個以上の生成物に分解したが、21 日間での主要な分解物は未知物質 1 (最大 9.9%TAR) でその他の分解物は 6%TAR(2 反復の平均)を超えるものはなかった。

以下にクレソキシムメチルの自然水中での推定光分解経路を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

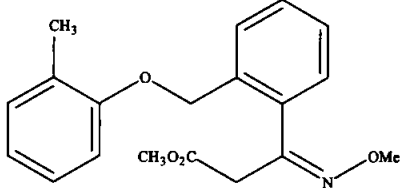


BAS 490F



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

同定に用いた化学物質

化合物名 (コード名)	化学名	物質情報	化学構造
クレスキシメチル (BAS 490F)	methyl (2 <i>E</i>)- (methoxyimino) [2-[(2- methylphenoxy)methyl]p henyl] acetate	Reg. No. t_R ~34.8 純度: % バッチ: Cas No. 143390-89-0	
1. ()			

t_R = HPLC 保持時間 (分)

1. 一般名なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

5-4. 分解物 (動物、植物、土壌、光分解物) の水中光分解試験 (代謝・分解参考 1)

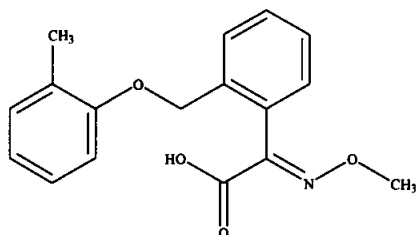
試験機関:

[GLP 対応]

報告年: 1994 年

供試化合物:

構造式:



化学名:

分解物コード:

純度: %

供試水: 自然水(ドイツ Schfferstadt 近郊の森の沼の表面水)及び純水(Millipore 水)を試験に使用した。

光源: UV-フィルター付きキセノン灯、カットオフ波長 290nm

光強度: $30 \pm 2 \text{ W/m}^2$ (夏の快晴時の照度に合わせた。光吸収スペクトルは太陽光の地表面のスペクトルに類似していた。)

測定波長範囲: 300~400nm

試験方法:

試験溶液: のアセトニトリル溶液を供試水に添加して 10ppm の試験液(アセトニトリルの最終濃度 1%)を調製し、石英ガラスの蓋付ガラス容器(内径 65mm x 溶液層の深さ 15mm)に採り、密閉した。

試験温度: $20 \pm 0.2^\circ\text{C}$

試験期間: 15 日間連続光照射した。処理 0、2、5、7、12、15 日後に試料を採取した。

分析方法: 照射した試験溶液 150 μL を直接 HPLC に注入してグラジエント法(検出波長: 254nm 及び 250nm)により、標品と同じ保持時間のピーク面積から を定量した。分解物は LC/MS で同定した。

半減期の算出: 濃度(自然対数)と時間の回帰直線から得られた一次反応曲線より、速度定数(k)を求めた。半減期 $t_{1/2}$ は、式: $t_{1/2} = \ln 2/k$ により算出した。

なお、春季の東京(北緯 35 度)の太陽光における半減期も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

$$t_{\text{東京の自然太陽光}} = t_{\text{suntest}} \times Cf$$

$$DT_{50 \text{ 東京の自然太陽光}} = DT_{50 \text{ suntest}} \times Cf$$

Cf : 相関係数 = 3.85 suntest : 本試験条件光

試験結果:

各測定時間におけるそれぞれの試験溶液中の被験物質濃度は下表のとおりであった。

経過 日数	光照射区				遮光区	
	自然水		純水		自然水	
	検出波長					
	254nm	240nm	254nm	240nm	254nm	240nm
0	97.8	100.4	101.0	100.2	104.8	104.8
2	81.1	82.2	88.5	89.8	-	-
5	73.0	73.1	81.6	83.0	-	-
7	68.2	65.3	78.9	80.6	-	-
12	59.8	58.9	78.3	77.0	-	-
15	54.4	53.0	71.7	72.5	104.3	106.0

注: 数値は純水で調製した調製直後の試験溶液について測定したピーク面積に対する相対%で示した。

また、各供試水における光分解速度定数、相関係数及び半減期を下表に示す。

	純水照射区		自然水照射区	
	254nm	240nm	254nm	240nm
半減期(日)	37.0	36.5	19.4	17.8
分解速度定数(k, 1/日)	-0.01873	-0.01897	-0.03567	-0.03894
相関係数(r)	-0.9125	-0.9513	-0.9755	-0.9688

代謝物 純水及び自然水のいずれにおいても光分解を受け、自然水の方が純水より 2 倍早く減衰した。これは、自然水中に溶解している物質の光増感作用によるものと推察される。遮光区で分解がないことから微生物による分解はなかったと推察される。

尚、分解物としてフタル酸が検出されたが、これは被験物質の分解物ではなく自然水中に溶解していた物質によるものと思われる。

半減期は次表のとおり、純水で 37 日、自然水で 19 日であった。

条 件		本試験条件下 (Suntest)	春季東京における 太陽光
半減期(日)	純水	37	142.5*
	自然水	19	73.2**

* 申請者が算出した。

** (ドイツ)にて算出した。

従って、クレソキシムメチルの土壌及び水中の主要代謝物である は光により速やかに分解されることから、環境への蓄積はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

6. 加水分解試験

クレソキシムメチルの加水分解試験

(代謝・分解 19)

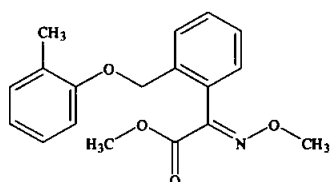
試験機関:

[GLP 対応]

報告年: 1992 年

供試化合物: ^{14}C -標識クレソキシムメチル(以下 B-環標識体という)

構造式:



* ^{14}C -標識位置を示す

化学名: methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

一般名: クレソキシムメチル

放射化学的純度: % (を含む)

比放射能:

合成方法: 動物代謝(本抄録「代謝・分解 1」)に記載

水溶解度: 2.0mg/L (20°C)

供試緩衝液: 下記の市販の緩衝液を用いた。pH 5.00 の緩衝液のみ水で 1:1 に希釈して使用。

pH 5.00: クエン酸、水酸化ナトリウム (Merck-No. 9436. 1000)

pH 7.00: リン酸塩 (Merck-No. 9439. 1000)

pH 9.00: 硼酸、塩化カリウム、水酸化ナトリウム (Merck-No. 9461. 1000)

試験方法:

試験溶液: ^{14}C 標識体をアセトニトリルに溶解し、0.25mg/L になるように緩衝液に添加し(アセトニトリルの最終濃度は 0.1%)、濾紙で濾過滅菌して試験溶液(濃度 0.23mg/L)とした。25mL 容共栓付試験管に、試験溶液 20mL を入れて密閉した。試験は 2 反復で行った。

試験温度: 25±1°C に設定した恒温暗室内で試験した。

試験期間: 30 日間

採取時期: 各溶液は処理 0、4、8 時間、1、4、10、15、21、25、30 日後に採取した。

分析方法:

無菌性の確認: ろ過直後、処理 15 及び 30 日後の試験溶液を 30°C で 14 日間培養して確認した。微生物が認められない場合、滅菌状態と判定する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験溶液の分析： で抽出し、液体シンチレーションカウンターで放射能を計測した。溶出画分を濃縮後、TLC で分画し、放射能を測定した。

分解物の同定： で抽出液を濃縮後、ジアゾメタンでメチル化し、GLC/MS で分析して同定した。

半減期の算出：濃度（自然対数）と時間の回帰直線から得られた一次反応曲線より、速度定数 (k) を求めた。半減期 $t_{1/2}$ は式、 $t_{1/2} = \ln 2/k$ により算出した。

試験結果：

無菌性の確認：pH 5.0 及び 9.0 のすべての試験溶液、並びに pH 7.0 のろ過直後の試験溶液は無菌状態であった。同じ溶液であるにもかかわらず、pH 7.0 の処理 15 及び 30 日後溶液は非滅菌状態と判定された。この結果は新たに調製した無滅菌溶液とほぼ同じ程度であったこと及び以下の試験結果から判断して、これが試験の信頼性に影響はないと判断された。

各溶液中における分析結果を次表に示す。

保存期間	pH 5.0 緩衝液		pH 7.0 緩衝液		pH 9.0 緩衝液	
	被験物質		被験物質		被験物質	
0 時間	100.0		100.0		98.7	
4	100.0		100.0		72.0	
8	100.0		98.3		55.9	
1 日	98.9		97.3		16.6	
4	99.4		90.8		<1	
10	99.4		87.4		<1	
15	99.1		77.3		<1	
21	98.2		65.2		n. d.	
25	97.9		58.3		n. d.	
30	97.2		53.9		<1	

注：・ 数値は TLC 上の総放射能に対する各測定成分の放射能の比率(%)、2 回測定の平均値
・ n. d.： 測定せず

pH が高いほど加水分解率は大きく、pH 9.0 では処理 1 日後に被験物質が 20%以下となったのに対し、pH 5.0 では保存 30 日経過後も 97%が残存し、pH 7.0 では約 54%が残存していた。分解物は と同定され、30 日後の残存率は pH の上昇と共に増加し、pH 5.0 では %、pH 7.0 では %、pH 9.0 では %以上が であった。

この結果から、各 pH における被験物質の推定半減期を以下のものであった。

pH 9.0: 7 時間

pH 7.0: 34 日

pH 5.0: 875 日

7. 生物濃縮性に関する試験

(1) クレソキシムメチルの魚類濃縮性試験

(代謝・分解 20)

試験機関：

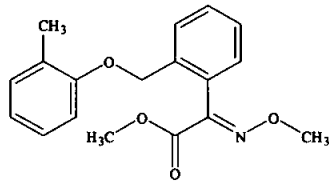
[GLP 対応]

報告年：1994 年

供試化合物：¹⁴C-標識クレソキシムメチル(以下 B-環標識体という)

化学名：methyl (2E)-(methoxyimino) [2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl]acetate (IUPAC 名)

構造式：



* ¹⁴C-標識位置を示す

放射化学的純度： %

比放射能： ;

非標識クレソキシムメチル： % (予備試験に使用)

供試生物：ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)

体長/齢数：5.1±0.5cm/1 年未満

馴化条件：1 尾/1L の密度で 300L の水槽に入れ 2 週間馴化、水温 14±1°C、≥9.7mg/L の酸素濃度となるよう通気、脱塩素水を継続的に供給(流水式)、市販のニジマス用飼料を 1 日 2 回給餌、馴化期間中の死亡例なし。

試験方法：

予備試験で、28 日間の流水条件において被験物質濃度 25 μg/L が維持され、また供試魚の死亡がないことを確認し、本試験の試験条件を以下のように設定した。

被験物質濃度：25 μg/L (目標値)、27.4 μg/L (実測値)

流量：1440L/日

密度：<4g/L (55 尾/100L 水槽)

水温：13°C

酸素濃度：≥10mg/L となるよう通気

昼夜周期：16 時間照明/8 時間消灯

取り込み試験：被験物質を所定の濃度に溶解した試験溶液中で供試魚を 28 日間連続して飼育(1 日 2 回給餌)。

排泄試験：28 日間の取り込み試験終了後、供試魚を被験物質を含まない水を入れた水槽に移し、取り込み試験と同じ条件で 14 日間飼育。

取り込み及び排泄期間中、供試魚の死亡は認められなかった。試験期間中に試料を以下のとおり採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

採取日	取り込み開始後日数						排泄開始後日数				
	0	3	7	14	21	28	1	3	7	10	14
採取数	5	5	5	10	5	10	3	3	3	3	3

採取した供試魚の水分を拭き取り、内臓と魚肉に分け、それぞれの重量を測定した後、分析まで-15°Cに保存した。

測定項目：

放射能濃度；試験溶液（取り込み期間中及び排泄期間中）及び供試魚の内臓と魚肉について測定した。液体試料については液体シンチレーションカウンター（LSC）で、固形試料の放射能は燃焼させ発生する ¹⁴C₂ をシンチレーションカクテルに捕集し LSC で測定した。

内臓及び魚肉中の放射能成分；試料に を加えて磨砕し、室温で遠心分離後、上澄み液及び沈殿物をそれぞれ で抽出後、 を加えて振とうし分配した。 層を分取し、再度 で抽出して前回の抽出物に合わせた。 抽出物を濃縮後、 で溶解し LSC で放射能を測定した。 抽出残渣及び 抽出物についても放射能を測定した。

抽出物中の放射能成分；解析のため、4種の異なる HPLC 法の内適切な方法を用いてそれぞれの分画を分取した後、合成した対照化合物と薄層クロマトグラフィー（展開溶媒4種類）でコクロマトグラフィーを行った。

試験結果：

試験期間中の試験水中濃度及び供試魚中濃度並びにこの結果から算出される生物濃縮係数を下表にまとめた。

表 1. 試験水中濃度、供試魚中濃度及び生物濃縮係数

試料採取日	水中濃度 ($\mu\text{g/L}$)	供試魚試料濃度 ($\mu\text{g/g=ppm}$)					
		内臓		魚肉		全魚体 ^{*1}	
		濃度	濃縮係数 ^{*2}	濃度	濃縮係数 ^{*2}	濃度	濃縮係数 ^{*2}
取り込み							
0日	25.7	<0.02	-	<0.02	-	<0.02	-
3	38.8	13	340	1.5	39	6.0	150
7	25.1	11	440	1.3	52	6.2	250
14	27.8	9.0	320	1.3	47	4.6	170
21	25.4	15	590	1.3	51	6.2	240
28	25.0	9.3	370	1.4	56	5.0	200
排泄							
1日	<1.6	2.6	-	0.14	-	1.1	-
3	<1.4	0.25	-	0.07	-	0.14	-
7	<1.5	0.09	-	0.03	-	0.06	-
10	<1.5	0.05	-	0.02	-	0.03	-
14	<1.4	0.05	-	0.02	-	0.03	-

*1. 内臓の値と魚肉の値の合計値

*2. 各試料の値の水中濃度に対する比率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験溶液中の放射能濃度は、平均 27.4 $\mu\text{g/L}$ であった。

全魚体中の放射能濃度は取り込み開始 3 日後には平衡状態に達し、試験期間中を通じて 5~6ppm の範囲であった。全魚体での生物濃縮係数は取り込み開始 7 日後に最高 (250) となり、その後は 170~240 で、取り込み開始 7~28 日の平均値は 220 であった。内臓では取り込み開始 21 日後に最高 (590) となった。内臓中の方が取り込み期間を通じて魚肉中より約 10 倍濃度が高かった。

取り込み期間終了後、被験物質を含まない水に移して飼育した排泄試験では、排泄第 1 日目の水中濃度は信頼性のある検出レベル (1~2 $\mu\text{g/L}$) 以下であった。全魚体では排泄第 1 日目に取り込み 28 日後に検出された濃度の約 80% が排泄され、その後更に減少し、排泄 3 日目以降は < 0.1ppm であった。内臓及び魚肉についても同様で、排泄第 1 日目に取り込み 28 日後に検出された濃度の 70~90% が排泄され、排泄 3 日目の内臓中の濃度が 0.25ppm であった以外は全て < 0.1ppm となった。

このように、魚体の各部位に取り込まれた被験物質の減衰は 2 相的 (排泄 0~3 日における急速な減衰とその後の比較的緩やかな減衰) であり、各相における半減期は下記のように算出される。

表 2. 排泄における推定半減期

	内臓	魚肉	全魚体
第 1 相 (0~3 日)	0.36 日	0.21 日	0.37 日
第 2 相 (3~10 日)	3.5 日	3.9 日	3.4 日

内臓中及び魚肉中の放射能成分について解析した結果は下表のとおりであった。

表 3. 内臓及び魚肉中の放射能成分 (ppm)

	取り込み 21 日後		取り込み 28 日後	
	内臓	魚肉	内臓	魚肉
総放射能 (TRR)	14.7 (100) *	1.28 (100) *	9.34 (100) *	1.38 (100) *
抽出放射能	13.60 (92.5)	1.25 (97.9)	8.90 (95.3)	1.64 (119.1)
親化合物	6.64 (45.2)	1.05 (82.1)	3.81 (40.8)	0.99 (71.5)

* ()内は%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 BASF ジャパン株式会社にある。

内臓試料及び魚肉試料から により 90%TRR 以上が抽出された。魚肉中の主要成分は未変化の親化合物で、70%TRR 以上であった。内臓中でも未変化の親化合物が主要成分であったが、量的には 40~45%TRR と低く、他方親化合物の水酸化体である代謝物 が %と多かった。魚肉中ではこの代謝物も含めてそれぞれの代謝物の量は<5%TRR で、この傾向は他の代謝物においても同様であった。このことは取り込まれた親化合物が臓器中で代謝されたためと考えられる。

以上より、クレソキシムメチルは急速に魚体中に取り込まれ主として内臓中に蓄積するが、排泄は極めて早く排泄第 1 日目に 70~90%が排泄され、取り込まれたクレソキシムメチルが魚体中に長期間残留することはないものと考えられる。また、魚体中の残留成分は主として未変化のクレソキシムメチルで、検出された代謝物も動物代謝試験において存在が確認されているものであった。

申請者注：1) 総放射能に基づく濃縮倍率は、定常状態となった取込み 3~28 日の内、親化合物の割合が明らかとなった 21 日及び 28 日の値である 240 及び 200 の平均値 220 と考える。

2) 親化合物に基づく全魚体での濃縮倍率は、21 日及び 28 日における全魚体での親化合物含量を平均水中濃度 (27.4 µg/L) で除した値のうち、高い数値である 114.4 を繰り上げた値、115 とする (下表参照)。

計算項目	取込み 21 日後			取込み 28 日後		
	内臓	魚肉	全魚体	内臓	魚肉	全魚体
親化合物濃度 (µg/g)	6.64	1.05	-	3.81	0.99	-
全個体重量の合計 (kg)	0.006	0.010	0.016	0.018	0.023	0.041
全個体中親化合物量 (µg)	39.854	10.597	50.451	68.590	23.145	91.735
全魚体中親化合物濃度 (µg/kg)	-	-	3134.7	-	-	2216.8
BCF _{ss}	-	-	114.4	-	-	80.9

代謝分解のまとめ

クレソキシムメチルの動物、植物、土壌、環境要因中における代謝、分解、残留の要約は下記のとおりであり、代謝経路を 443 頁に、代謝分解の概要を 444 頁以降に示した。

動物

生体内における動態試験(代謝・分解 1-1、1-2)の結果より、強制経口投与されたクレソキシムメチルの低用量投与群の雄では 43%、同群の雌では 35%、高用量投与群の雄では 14~15%が 48 時間で吸収された。吸収は速く、血漿中最高濃度到達時間は低用量(50mg/kg 体重)投与で 0.5~1 時間、高用量(500mg/kg 体重)投与で 8 時間であった。吸収された後、クレソキシムメチルは全ての臓器に分布するが、経時的に減衰し投与 120 時間後には屍体残部及び腸管内容物を除き各臓器中の残留放射能は投与量の 0.05%以下となった。臓器中で高い放射能が検出されたのは胃腸管、肝臓、腎臓、副腎(高用量)、卵巣/子宮及び血漿であった。主たる排泄経路は、経口投与では糞中、静注投与では尿中であり、吸収分は胆汁を介して糞と尿に排泄された。呼気中への排泄は認められなかった。低用量投与と高用量投与における吸収・排泄パターンを比較すると、クレソキシムメチルは吸収の過程で飽和状態に達しているものと考えられる。低用量と高用量いずれにおいても肝臓など大部分の臓器・組織中の放射能残留濃度は雌雄の間で類似していた。また、単回投与と反復投与における排泄並びに各臓器における残留パターンはほぼ同じで、生体内での蓄積は認められなかった。

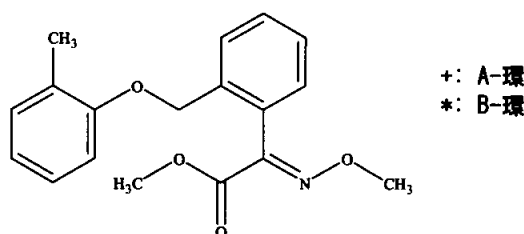
生体内における代謝試験(代謝・分解 2)では、血漿、肝臓、腎臓中放射能のそれぞれ 62~101%、83~97%、78~104%、糞では一部の試料を除き、糞中放射能の 70~95%が抽出され、合計 34 種の代謝物が同定された。同定された代謝物の中では 〃 が量的並びに検出頻度において主要なもので、未同定で残ったものは投与量の 3.1%未満であった。

糞中排泄物の多く(投与放射能の 75%)は未変化の親化合物であった。尿中あるいは胆汁中には未変化の親化合物は検出されなかった。生体内におけるクレソキシムメチルの代謝は急速且つ完全で、血漿中最高濃度到達時点の近くで採取した血漿、肝臓及び腎臓中には未変化の親化合物は検出されなかった。単回経口投与と反復経口投与での結果を比較すると、両者の間には生成した代謝物に顕著な質的あるいは量的な変化は認められなかったことから、生体内における動態試験の結果でも認められたように、体内蓄積のないこと及び代謝酵素系の誘導がないことも示していると考えられる。クレソキシムメチルの生体内における第 1 相代謝反応は、
並びに

と

で、水

本試験では、下に示したように、クレソキシムメチルが有する 2 つの環をそれぞれ標識した化合物を用いて標識位置の違いによる代謝についても検討した結果、標識位置が異なっても植物体中における代謝パターンは同一であることが確認され、加えてそれぞれの環を有する単環化合物への開裂のないことも確認された(代謝・分解 11)。



「ねぎ」における代謝試験(代謝・分解 12)では、残留成分の大部分は未変化の親化合物で、代謝物としては微量(<0.5%TRR)の が検出された以外は全て複数で構成されたマイナーな成分であった。本試験では、茎葉散布後経時的に試料を採取して試験したところ、総放射能は時間と共に減衰することが確認され処理 63 日後には初期値の約 1/4 となった。また、薬剤を処理した地上部(緑色部)から地下部(軟白部)への植物体中における移行が極めて小さいことも確認された。

「てんさい」における代謝試験(代謝・分解 13)では、葉部における残留成分の大部分は未変化の親化合物で、代謝物としてはわずかに (0.6~2.6%TRR) および のグルコース抱合体 (2.0~9.2%TRR) が検出されたのみであった。また、根部および葉部の残留放射能は経時的に減少しており、特に収穫時の根部における残留放射能が 0.009mg/kg であったことから、根部への吸収移行はほとんどないことが確認された。

以上 5 種類の作物について代謝試験を行った結果、植物体中の残留成分の大部分は未変化の親化合物と少量の であった。確認された代謝物はほとんどが抱合体として確認され、その成分は量的には極めて少ない一部の代謝物(ぶどうで果実中 TRR の 2%以下であった)を除いて全て動物体内での代謝により確認された代謝物と一致した。主要な代謝物としては前述の 及び であったが、試験した 5 種の植物では、「小麦」の子実及び「てんさい」の葉部には検出されず、検出量は「ぶどう」を除いていずれも<3%TRR と極めて微量であった。「ぶどう」においても は約 10%TRR、 は<5%TRR と量的に多いものではなかった。これら代謝物の前駆物質と思われる は「小麦」の子実及び「ねぎ」には検出されず、検出された「りんご」、「ぶどう」及び「てんさい」においても<3%TRR と極めて微量なものであった。また、植物並びに処理時期・量の違いあるいは標識位置の違いによる代謝パターンの変化は認められなかった。更に、植物体中での単環化合物への開裂は認められなかった。

土壌、環境

土壌中における代謝試験を、前述の「ぶどう」での試験と同様に、クレソキシムメチルが有する 2 つの環をそれぞれ ^{14}C で標識した化合物を用いて検討した (A-環標識体: 代謝・分解 14-1、B-環標識体: 代謝・分解 14-2)。いずれの標識化合物においても半減期は <3 日 (「A-環」標識) ~ <6 日 (「B-環」標識) と急速に分解して主代謝物を生成することが確認された。この代謝物もまた半減期約 38 (「A-環」標識) ~ 57 日 (「B-環」標識) と速い分解を示した。また、いずれの標識化合物においても 以外は全て極めて微量 (<0.01ppm) なマイナーな成分であったことから土壌中においては となった後、無機化し CO_2 となるかあるいは土壌に結合するものと思われる。このように、標識位置が異なっても分解速度並びに代謝パターンに差は認められなかった。

土壌吸着試験 (代謝・分解 15) を 4 種類の土壌を用いて行った結果、有機炭素含有量が最も高かった土壌で最も土壌吸着係数が高かったが、その他の土壌では有機炭素含有量と土壌吸着係数の相関性は余り明確ではなかった。試験の結果、 K_f^{adsoc} : 762~243 が得られた。

水中光分解試験 (代謝・分解 16) を蒸留水及び河川水を用いて実施した結果、河川水中での半減期は光照射区で 3 日、遮光区で約 17 日であったが、蒸留水中においては光照射区で約 11 日、遮光区で >200 日であった。また、別の水中光分解試験 (代謝・分解 17, 18) では pH5 の緩衝液における半減期は 716 時間、pH5.8 の自然水における半減期は 55.5 日 (東京の春季太陽光に換算して 467 日) であり、一方遮光区では試験期間を通し安定であった。以上より、水中での分解には光及び自然水中に含まれる物質が多量に関与していることが確認された。光分解で検出された分解物としては、土壌中の代謝で確認された であった。この についても別に純水及び自然水 (沼の水) を用いて光分解試験を実施した (代謝・分解・参考 1) 結果、光照射区での半減期は純水で約 37 日、自然水で約 19 日と速い分解を示した。

加水分解性については pH5、7、9 の条件で試験した (代謝・分解 19)。試験の結果、土壌中での代謝あるいは水中光分解試験で観察されたように加水分解により への分解が確認されたが、その速度は下に示したように pH により大きく異なるものであった。

pH:	5.0	7.0	9.0
半減期:	875 日	34 日	7 時間

生物濃縮性試験 (代謝・分解 20) をニジマスを用いて実施した結果、全魚体における濃縮係数は 115 (親化合物) であり、排泄半減期は第 1 相 (0~3 日) で 0.37 日、第 2 相 (3~10 日) で 3.4 日であった。従って、クレソキシムメチルは急速に魚体中に取り込まれるが、排泄も極めて早く、魚体中に長期間残留することはないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

クレソキシムメチルの動植物等における代謝分解経路図

代謝分解の概要(Ⅲ)：土壤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

代謝分解物	代謝物番号	A 親							合計
A-環 標識化合物	0日後	59.1							
	3日後	2.7							
	7日後	1.8							
	14日後	3.1							
	28日後	1.3							
	62日後	0.9							
	90日後	1.6							
	183日後	1.3							
	B-環 標識化合物	0日後	98.5						
2日後		9.9							
6日後		2.6							
14日後		1.7							
28日後		0.8							
63日後		1.1							
91日後	1.1								
181日後	0.9								
土壤における運命									

注] 単位：総放射活性初期値（抽出放射活性 + 非抽出放射活性 + 無機化率）に対する%

代謝分解の概要(IV)：水中光分解

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

試験水の種類	光照射の有無	標識位置	初期濃度	経過期間	A 親					合計	
蒸留水*	光照射	非標識	1ppm	0日後	97.5						
				1日後	89.5						
				3日後	81.0						
	7日後			64.0							
	10日後			50.0							
	14日後			39.0							
	21日後			28.0							
	0日後			97.5							
	3日後			99.0							
7日後	98.5										
21日後	93.0										
自然水*	光照射	非標識	1ppm	0日後	102.0						
				1日後	77.0						
				3日後	57.5						
	7日後			23.0							
	10日後			10.0							
	14日後			-							
	21日後			-							
	0日後			102.0							
	3日後			90.5							
7日後	83.5										
10日後	65.5										
14日後	-										

開発年表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。