

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 R-18)

試験機関:

報告書作成年:1998年 [GLP対応]

検 体:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 Salmonella typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA100株およびトリプトファン要求性大腸菌 Escherichia coli WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し使用した。予備試験の結果、1500 μ g/プレート以上の用量で検体の析出が観察されたが、菌株に対する毒性は認められなかった。これより、本試験は50~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3連制とし、2回実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 μ g/プレート)においても、いずれの菌株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。尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

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

1回目試験結果(用量設定試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	133	24	22	33	14	
検体	50	—	124	26	24	31	13	
	150	—	133	26	23	31	9	
	500	—	119	32	19	29	9	
	1500 ²⁾	—	108	26	23	20	10	
	5000 ²⁾	—	119	25	17	26	6	
溶媒(DMSO)	—	+	108	18	23	34	16	
検体	50	+	103	16	18	37	14	
	150	+	99	17	21	38	12	
	500	+	96	24	20	32	13	
	1500 ²⁾	+	119	17	22	27	10	
	5000 ²⁾	+	118	15	17	24	9	
陽 性 対 照 ³⁾	ENNG	3	—	575	—	—	—	—
		5	—	—	248	—	—	—
		2	—	—	—	1105	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	180	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	898
	2AA	1	+	1032	—	—	—	—
		2	+	—	191	—	—	269
10		+	—	—	637	—	—	
BP	5	+	—	—	—	510	—	

- 1) 3プレートの平均値
- 2) 検体1500及び5000 μ g/プレートでは検体の析出が認められた。
- 3) ENNG:N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO:4-ニトロキノリン-1-オキソド, 9AA:9-アミノアクリジン, BP:ベンゾ(a)ピレン, 2AA:2-アミアントラゼン

2回目試験結果(本試験)

化合物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	128	32	21	28	12	
検体	50	—	110	32	22	29	8	
	150	—	119	28	17	35	13	
	500	—	124	29	19	32	7	
	1500 ²⁾	—	125	29	20	26	12	
	5000 ²⁾	—	94	28	17	28	8	
溶媒(DMSO)	—	+	136	20	21	34	15	
検体	50	+	127	19	18	33	14	
	150	+	131	17	20	38	8	
	500	+	127	19	26	30	15	
	1500 ²⁾	+	136	20	20	34	11	
	5000 ²⁾	+	96	19	22	27	9	
陽 性 対 照 ³⁾	ENNG	3	—	574	—	—	—	—
		5	—	—	378	—	—	—
		2	—	—	—	675	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	123	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	1119
	2AA	1	+	1289	—	—	—	—
		2	+	—	312	—	—	350
		10	+	—	—	1092	—	—
BP	5	+	—	—	—	584	—	

- 1) 3プレートの平均値
- 2) 検体1500及び5000 $\mu\text{g}/$ プレートでは検体の析出が認められた。
- 3) ENNG:N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO:4-ニトロキノリン-1-オキソド,
9AA:9-アミノアクリジン, BP:ベンゾ(a)ピレン, 2AA:2-アミノアントラセン

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料R-19)

試験機関:

報告書作成年:1998年 [GLP対応]

検 体:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA1535, TA1537, TA 98, TA100株) およびトリプトファン要求性大腸菌 Escherichia coli WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し使用した。予備試験の結果、5000 μ g/プレートにおいて検体の析出が観察されたが、菌株に対する毒性は認められなかった。これより、本試験は50~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3連制とし、2回実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 μ g/プレート)においても、いずれの菌株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。尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

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

1回目試験結果(用量設定試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	139	18	32	41	10	
検体	50	—	131	17	26	40	11	
	150	—	143	15	28	42	9	
	500	—	134	14	33	44	10	
	1500	—	146	16	30	39	12	
	5000 ²⁾	—	130	21	26	43	14	
溶媒(DMSO)	—	+	140	31	29	31	15	
検体	50	+	123	27	32	28	16	
	150	+	129	24	31	37	16	
	500	+	135	26	23	31	16	
	1500	+	133	32	30	36	17	
	5000 ²⁾	+	136	38	34	35	14	
陽 性 対 照 ³⁾	ENNG	3	—	564	—	—	—	—
		5	—	—	614	—	—	—
		2	—	—	—	967	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	166	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	1151
	2AA	1	+	1216	-	-	-	-
		2	+	-	432	-	-	415
		10	+	-	-	786	-	-
BP	5	+	-	-	-	575	-	

- 1) 3プレートの平均値
- 2) 検体1500及び5000 μ g/プレートでは検体の析出が認められた。
- 3) ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキソド, 9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

2回目試験結果(本試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)		-	130	29	22	33	10	
検体	50	-	139	30	24	35	10	
	150	-	134	29	26	37	9	
	500	-	131	29	25	27	11	
	1500	-	126	31	27	33	11	
	5000 ²⁾	-	136	33	23	32	12	
溶媒(DMSO)		+	107	15	26	34	17	
検体	50	+	119	16	35	40	17	
	150	+	99	15	23	37	16	
	500	+	109	15	28	41	15	
	1500	+	120	18	26	37	19	
	5000 ²⁾	+	115	19	25	38	18	
陽 性 対 照 ³⁾	ENNG	3	-	532	-	-	-	-
		5	-	-	400	-	-	-
		2	-	-	-	1003	-	-
	4NQO	0.2	-	-	-	-	169	-
	9AA	80	-	-	-	-	-	1008
	2AA	1	+	1183	-	-	-	-
		2	+	-	296	-	-	267
		10	+	-	-	916	-	-
	BP	5	+	-	-	-	495	-

1) 3プレートの平均値

2) 検体1500及び5000 μ g/プレートでは検体の析出が認められた。

3) ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N''-ニトロソグアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキソド,
9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料R-20)

試験機関:

報告書作成年: 1995年 [GLP対応]

検 体:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA1535, TA1537, TA98, TA100株) およびトリプトファン要求性大腸菌 Escherichia coli WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに希釈し使用した。予備試験の結果、1500 μ g/プレート以上の用量で検体の析出が観察されたが、菌株に対する毒性は認められなかった。これより、本試験は50~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3連制とし、2回実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 μ g/プレート)においても、いずれの菌株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。尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1回目試験結果(用量設定試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒	-	-	97	23	17	15	4	
検体	50	-	94	19	20	11	4	
	150	-	95	27	15	18	7	
	500	-	81	27	19	15	3	
	1500	-	84	26	15	11	4	
	5000	-	91	32	18	18	6	
溶媒	-	+	80	12	20	21	8	
検体	50	+	83	16	23	26	9	
	150	+	77	16	18	23	11	
	500	+	70	17	16	15	11	
	1500	+	91	15	14	12	8	
	5000	+	82	14	15	15	9	
陽 性 対 照 ²⁾	ENNG	3	-	451	-	-	-	-
		5	-	-	424	-	-	-
		2	-	-	-	688	-	-
	4NQO	0.2	-	-	-	-	166	-
	9AA	80	-	-	-	-	-	372
	2AA	1	+	715	-	-	-	-
		2	+	-	140	-	-	185
		10	+	-	-	425	-	-
		5	+	-	-	-	192	-

1) 3プレートの平均値

2) ENNG:N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO:4-ニトロキノリン-1-オキソド,
9AA:9-アミノアクリジン, BP:ベンゾ(a)ピレン, 2AA:2-アミノアントラセン

2回目試験結果(本試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒	—	—	128	28	15	30	6	
検体	50	—	143	32	16	26	7	
	150	—	138	26	14	20	6	
	500	—	136	18	15	27	6	
	1500	—	111	29	10	19	6	
	5000	—	111	23	24	16	7	
溶媒	—	+	127	23	17	17	8	
検体	50	+	128	28	14	20	8	
	150	+	121	25	15	21	7	
	500	+	105	24	12	13	9	
	1500	+	85	22	23	15	8	
	5000	+	107	19	19	18	5	
陽 性 対 照 ²⁾	ENNG	3	—	525	—	—	—	—
		5	—	—	278	—	—	—
		2	—	—	—	684	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	206	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	291
	2AA	1	+	502	-	-	-	-
		2	+	-	302	-	-	236
10		+	-	-	775	-	-	
0.5		+	-	-	-	266	-	

- 1) 3プレートの平均値
 2) ENNG:N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン, 4NQO:4-ニトロキノリン-1-オキソド,
 9AA:9-アミノアクリジン, BP:ベンゾ(a)ピレン, 2AA:2-アミノアントラセン

のマウスを用いた小核試験

(資料 R-21)

試験機関:

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検体の純度:

試験動物: CD-1系雄マウス(5~8週齢、雄24~30g)
雌雄各7匹/群

試験方法: 検体をラッカセイ油に懸濁し、75、150および300mg/kgの用量でマウスに単回経口投与した。投与の24および48時間後(300mg/kgのみ)に大腿骨より骨髓細胞を採取し塗沫標本を作成した。溶媒対照群にはラッカセイ油10ml/kgを同様に投与し、24および48時間後に骨髓細胞を採取した。陽性対照群にはシクロフォスファミド50mg/kgを同様に投与し、24時間後に骨髓細胞を採取した。塗沫標本を染色し、多染色性赤血球2000個中の小核を有する多染性赤血球の頻度を調べた。さらに、多染性赤血球/正染性赤血球の割合も求めた。

投与量設定根拠:

結果: 次頁の表に結果を示す。

検体投与群における小核を有する多染性赤血球の最高出現頻度は0.08%であり有意な増加は認められなかった。

300mg/kg用量群で投与24時間以内に1例の死亡が認められた。また、全ての検体投与群で、症状として円背位および時折起こる振顫が観察された。なお、1例が死亡したことは、試験の有効性に影響を及ぼすものではないと判断された。

途中死亡例および毒性症状の発現から、検体は全身的に吸収されたことが示唆されたが、検体の何れの投与群においても、小核を有する多染色性赤血球の頻度および多染性赤血球/正染性赤血球比の何れも、溶媒対照群と比べ有意な差は見とめられなかった。

一方陽性対照群では小核を有する多染性赤血球が大きく増加した。

以上の結果から、本試験条件下、検体はマウス骨髓細胞に小核を誘発しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびハイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与群	骨髄 採取時期	動物数 (生存動物数)	PCE ¹⁾ 2000個中の 小核を有するPEC数		PCE ¹⁾ /NCE ²⁾ の割合	
			平均	SD	平均	SD
溶媒対照	48	7(7)	2.0	1.6	1.69	0.57
溶媒対照	24	7(7)	1.3	1.0	1.51	0.60
陽性対照	24	7(7)	47.4***	25.0	1.21	0.37
DCAM 300mg/kg	48	7(7)	2.1	1.1	2.11	0.92
DCAM 300mg/kg	24	7(6)	1.0	0.9	1.69	1.09
DCAM 150mg/kg	24	7(7)	1.1	1.3	2.09	1.27
DCAM 75mg/kg	24	7(7)	3.0	2.2	1.88	0.91

¹⁾ PEC: 多染色性赤血球 ²⁾ NCE: 正染色性赤血球

***: t検定(両側) P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4. 製剤

1) 30%フロアブル

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料SC1)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検体純度: 30%フロアブル (試験名 RYH-105 フロアブル)
(オキサジクロメホン 30%、水・界面活性剤等 70%)

試験動物: SD系ラット(Crj:CD)、5週齢、体重:雄135~146g,雌109~125g、1群雌雄5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を蒸留水に懸濁し、投与前日の夕方より絶食させたラットに1回強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後1, 2, 3, 7および14日目に体重測定を行った。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)	0, 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

臨床症状および剖検所見における異常は認められなかった。体重測定では、有意な体重変化は認められなかった。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料SC2)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検体純度: 30%フロアブル (試験名 RYH-105 フロアブル)
(オキサジクロメホン 30%、水・界面活性剤等 70%)

試験動物: ICR系マウス(Crj:CD-1)、5週齢、体重:雄28.9~32.1g、雌22.8~25.4g、
1群雌雄5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を蒸留水に懸濁し、3時間絶食させたマウスに1回経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後1, 2, 3, 7および14日目に体重測定を行った。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)	0, 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

臨床症状および剖検所見における異常は認められなかった。体重測定では、有意な体重変化は認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 SC3)

試験機関:

報告書作成年:1998年[GLP対応]

検体純度: 30%フロアブル (試験名 RYH-105 フロアブル)
(オキサジクロメホン 30%、水・界面活性剤等 70%)

試験動物: SD系ラット(Crj:CD)、7週齢、体重:雄291~305g,雌189~210g、1群雌雄5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体をリント布にのせ、投与前日に刈毛した頸背部に24時間閉塞貼付した。適用終了後、残存した検体は蒸留水で除去した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後1, 2, 3, 7および14日目に体重測定を行った。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)	0, 2,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 2,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 2,000

臨床症状および剖検所見における異常は認められなかった。体重測定では、有意な体重変化は認められなかった。

急性吸入試験

(資料SC4)

検 体: 30%フロアブル (試験名 RYH-105 フロアブル)
(オキサジクロメホン 30%、水・界面活性剤等 70%)

12生産第3986号「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての4.試験成績の除外について(2)③イの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 当該農薬の剤型、使用方法からみて、当該農薬の使用者等が経気道暴露を受けるおそれがないと認められる場合に該当するため。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 SC5)

試験機関:

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検体純度: 30%フロアブル (試験名 RYH-105 フロアブル)
(オキサジクロメホン 30%、水・界面活性剤等 70%)

試験動物: 日本白色種雄ウサギ、9~10週齢、体重: 1.82~2.15kg、6匹

試験期間: 72時間観察

方法: 検体0.5mlをリント布に塗布し、刈毛した背部皮膚(2.5x2.5cm)に閉塞処理した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水を用いて除去した。

観察項目: 投与終了後1、24、48および72時間日に投与部位を観察し、投与部位の刺激性変化(紅斑と浮腫)について農水省ガイドラインの皮膚反応の判定基準に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の通りであった。

観察項目	最高 評点	投与終了後経過時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の値は6匹の平均値である。

紅斑および浮腫等の刺激性変化は何れの観察時にも認められなかった。

以上の結果より、オキサジクロメホンの30%フロアブル剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと思われる。

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 SC6)

試験機関:

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検体純度: 30%フロアブル (試験名 RYH-105 フロアブル)
(オキサジクロメホン 30%、水・界面活性剤等 70%)

試験動物: 日本白色種雄ウサギ、9~10週齢、体重: 1.57~2.11kg、
非洗眼群 6匹、洗眼群 3匹

試験期間: 72時間観察

方法: 検体0.1mlを動物の右眼に投与した。洗眼群では投与3分後に約100mlの生理的食塩水で洗浄した。尚、各動物とも左眼は無処置対照眼とした。

観察項目: 投与後1、24、48および72時間目に角膜、虹彩、結膜に対する刺激性変化をDraizeらの眼反応の判定基準に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の評価は以下の通りであった。

群	観察項目		最高 評点	観察時期(投与後経過時間)			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計*			110	0	0	0
洗眼群	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計*			110	0	0	0

* Draize法による評価点。

角膜、虹彩および結膜の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに何れの観察時にも認められなかった。

以上の結果から、オキサジクロメホンの30%フロアブルはウサギの眼粘膜に対して刺激性がないものと思われる。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 SC7)

試験機関:

報告書作成年:1998年 [GLP対応]

検体純度: 30%フロアブル (試験名 RYH-105 フロアブル)
(オキサジクロメホン 30%、水・界面活性剤等 70%)

試験動物: Hartley系雄モルモット、6週齢、体重;334~408g、
検体投与群 20匹、陰性対照群 10匹、陽性対照群 10匹

試験期間: 誘発後48時間観察

方法: Buehler法

投与量設定根拠;予備試験において、検体原液および50、25、12.5、6.25および3.13%懸濁液(蒸留水)を6時間動物背部皮膚に閉塞貼付し24時間後に観察したところ、何れの動物においても皮膚刺激性は認められなかった。従って、最高濃度である被験物質原液を感作および誘発時の用量として選定した。

感作;刈毛した動物の左腹側部に検体原液0.2mlを6時間閉塞貼付した。この処置を週1回、3週にわたり繰り返した。一方、陽性物質群には1% DNCB(2,4-ジニトロクロロベンゼン)を同様に閉塞貼付した。

誘発;最終感作後2週目に各動物の右腹側部に検体原液0.2mlを6時間閉塞添付した。一方、陽性物質群には0.1%DNCB 0.2gを6時間閉塞貼付した。

観察項目: 誘発処置後24および48時間目に誘発部位の紅斑および浮腫等を観察し、Magnussonらの評価基準に従って採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結果： 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数および感作率などを下表に示す。

群		供試動物数	薬液濃度		観察時間	皮膚反応の評点					陽性動物数	感作率 (%)
			感作	誘発		0	1	2	3	平均値		
検体 (RYH105)	感作群	20	原液	原液	24	20	0	0	0	0	0	0
					48	10	0	0	0	0		
	対照群	10	—	原液	24	10	0	0	0	0	0	0
					48	10	0	0	0	0		
陽性対照 (DNC B)	感作群	10	1%	0.1%	24	0	0	1	9	2.90	10	100
					48	0	0	3	7	2.70		
	対照群	10	—	0.1%	24	10	0	0	0	0	0	0
					48	10	0	0	0	0		

検体処置群において、誘発処置後24および48時間目の何れにおいても皮膚反応は全く認められなかった。一方、陽性物質群においては100%の感作率を示した。

以上の結果から、オキサジクロメホンの30%フロアブル剤の皮膚感作性は陰性であると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2) MY-100D 1キロ粒剤

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料G1)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検 体: オキサジクロメホン 0.80%+ベンスルフロンメチル0.51% 粒剤
(MY-100D 1キロ粒剤)

試験動物: SD系ラット(Crj:CD)、7週齢、体重:雄211~224g、雌163~182g、1群雌雄5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、所定量を1回強制経口投与した。動物は投与前一晩絶食させた。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後1, 2, 3, 7, 10および14日目に体重測定を行った。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)	5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

一般状態、体重変化および剖検について、異常は認められなかった。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 G2)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検 体: オキサジクロメホン 0.80%+ベンスルフロンメチル0.51% 粒剤
(MY-100D 1キロ粒剤)

試験動物: ICR系SPFマウス(Crj:CD-1)、6週齢、体重:雄28.6~32.2g、雌21.3~23.9g、1群雌雄5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、所定量を1回強制経口投与した。動物は投与前一晩絶食させた。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後1, 2, 3, 7, 10および14日目に体重測定を行った。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)	5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

一般状態、体重変化および剖検について、異常は認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 G3)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検 体: オキサジクロメホン 0.80%+ペンスルフロンメチル0.51% 粒剤
(MY-100D 1キロ粒剤)

試験動物: SD系ラット(Crj:CD)、7週齢、体重:雄257~268g,雌180~194g、1群雌雄5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 蒸留水で湿らせた検体をリント布(4×5cm)にのせ、投与前日に刈毛した背部皮膚に貼付した。24時間後リント布を除去し、温水およびガーゼを用いて塗布部位を清拭した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後1, 2, 3, 7, 10および14日目に体重測定を行った。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)	0, 2,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 2,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 2,000

体重変化では、対照群を含む各群の雌雄で投与翌日に減少あるいは増加抑制が認められたが、対照群と2000mg/kg投与群における体重変化は同様であったことから、テープ固定に伴うストレス性の変化と判断され投与による影響はないものと考えられた。

一般状態および剖検については、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全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

急性吸入試験

(資料G4)

検 体: オキサジクロメボン 0.80% + ベンスルフロンメチル0.51% 粒剤
(MY-100D 1キロ粒剤)

12生産第3986号「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての4.試験成績の除外について(2)③イの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 当該農薬の剤型、使用方法からみて、当該農薬の使用者等が経気道暴露を受けるおそれがないと認められる場合に該当するため。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 G5)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検 体: オキサジクロメホン 0.80%+ベンスルフロメチル0.51% 粒剤
(MY-100D 1キロ粒剤)

試験動物: 白色種雌ウサギ、14週齢、体重: 2.29~2.66kg、1群6匹

試験期間: 72時間観察

方 法: 注射用水0.5mlで湿らせた検体0.5gををリント布(2.5×2.5cm)に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は注射用水で湿らせた脱脂綿を用いて除去した。

観察項目: 投与終了後1、24、48および72時間目に投与部位を観察し、投与部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)について観察しDraizeの判定基準に従って採点した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の通りであった。

観察項目	最高 評点	投与終了後経過時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の値は6匹の平均値である。

紅斑、痂皮および浮腫等の刺激性変化は何れの観察時にも認められなかった。

以上の結果より、MY-100D1キロ粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと思われる。

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 G6)

試験機関:

報告書作成年:1998年[GLP対応]

検 体: オキサジクロメホン 0.80%+ペンシルフロメチル0.51% 粒剤
(MY-100D 1キロ粒剤)

試験動物: 白色種雌ウサギ、14週齢、体重:2.39~2.81kg、
非洗眼群:6匹、洗眼群:3匹

試験期間: 6日間観察

方 法: 検体0.1gを動物の左眼に適用し、3匹は2~3分後に適量(200ml)の微温湯で1分間洗眼した。残りの6匹は洗眼しなかった。右眼は無処理対照とした。

観察項目: 適用後1、24、48、72時間および4、5、6日後に角膜、虹彩、結膜に対する刺激性変化を Draizeらの眼反応の判定基準に従って採点した。刺激性の分類はKay and Calandraの方法に従った。

結 果: 観察した刺激性変化の評価は以下の通りであった。

群	観察項目		最高 評点	観察時期(投与後経過時間)						
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日
非洗眼群	角膜	混濁程度	4	0.8	1.0	0.8	0.5	0.3	0.3	0.0
		混濁面積	4	1.2	2.2	1.8	1.0	0.5	0.5	0.0
	虹彩		2	0.3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	1.7	0.8	0.5	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	1.2	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	2.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計*		110	15.8	21.2	10.8	6.0	2.5	2.5	0.0
洗眼群	角膜	混濁程度	4	1.0	1.0	0.7	0.3	0.3	0.3	0.0
		混濁面積	4	1.0	1.3	0.7	0.3	0.3	0.3	0.0
	虹彩		2	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計*		110	17.3	11.7	4.0	2.3	1.7	1.7	0.0

* Draize法による評価点。

非洗眼群では、適用1時間後から眼の刺激反応が認められ、24時間後には、全例に角膜混濁(混濁度:評点1、広さ:評点1~4)、虹彩の異常(評点1)、結膜発赤(評点1~2)、2/6例に結膜浮腫(評点1)、4/6例に眼脂分泌が認められた(MTS:21.2)。その後、眼の反応は時間の経過と共に軽減し、適用6日目に消失した。その他の変化として、閉眼が適用直後から6時間後の観察の間に全例で認められた。

洗眼群では、適用1時間後、全例に角膜混濁(混濁度:評点1、広さ:評点1)、虹彩の異常(評点1)、結膜発赤(評点1)、結膜浮腫(評点1)および眼脂分泌(評点1~2)が認められた(MTS:17.3)。適用24時間後には眼の刺激が軽減され(MTS:11.7)、適用6日後には消失した。その他の変化として、閉眼が適用直後に全例、2時間から5時間後の観察の間に1/3例で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上の結果から、MY-100D1キロ粒剤はウサギの眼粘膜に対して、Kay and Calandraの刺激性の評価分類により「中等度の刺激」と判断されたが、明らかな洗眼効果が認められた。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 G7)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[G.T.P対応]

検 体: オキサジクロメホン 0.80%+ベンスルフロンメチル0.51% 粒剤
(MY-100D 1キロ粒剤)

試験動物: Hartley系白色モルモット、5週齢、体重;286~351g、
検体投与群 20匹、陰性対照群 10匹、陽性対照群 10匹

試験期間: 誘発後48時間観察

方 法: Buehler法

投与量設定根拠; 予備試験において、検体を50、25、10および5%の濃度に設定し、予備試験を行った。その結果、各濃度とも皮膚反応は認められなかったことから、50%濃度を感作誘導および惹起時の濃度とした。

感作; 50%被検液0.2mlをパッチ(直径2.5cm)に塗布し、刈毛した左側腹部に6時間閉塞貼付した。7および14日後にも同様に処理し、感作を行った。陽性対照として1%-DNCBエタノール溶液0.2mlで同様に感作を行った。非感作群については溶媒である注射用水またはエタノールを同様に適用した。

誘発; 最終感作より14日後、50%検体0.2mlをパッチ(直径2.5cm)に塗布し、刈毛した右側腹部に6時間閉塞貼付した。陽性対照として0.25%-DNCBエタノール溶液0.2mlで同様に誘発処置を行った。

観察項目: 誘発処置後24および48時間目に誘発部位の紅斑および浮腫等を観察した。体重は感作開始日(0日)、最終感作日(14日)、誘発処置日(28日)および誘発2日後(30日)に全動物について測定した。

結 果: 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数および感作率などを下表に示す。

群		供試動物数	陽性動物数		感作率 (%)
			24時間	48時間	
検体	感作群	20	0	0	0
	非感作群	20	0	0	0
陽性 対照	感作群	10	10	10	100
	非感作群	10	0	0	0

検体処置群において、誘発処置後24および48時間目の何れにおいても皮膚反応は全く認められなかった。一方、陽性物質群においては100%の感作率を示した。

以上の結果から、MY-100D1キロ粒剤の皮膚感作性は陰性であると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3) 顆粒水和剤

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料WDG1)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検 体: オキサジクロメホン 15.0%+ピラゾスルフロンエチル5.25%顆粒水和剤

試験動物: SD系ラット(Crj:CD)、7週齢、体重:雄203~215g、雌160~170g、1群雌雄5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁し、所定量を1回強制経口投与した。動物は投与前一晚(16時間)絶食させた。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後1, 2, 3, 7, 10および14日目に体重測定を行った。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)	5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

一般状態、体重変化および剖検について、異常は認められなかった。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料WDG2)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検 体: オキサジクロメホン 15.0%+ピラゾスルフロンエチル5.25%顆粒水和剤

試験動物: ICR系SPFマウス(Crj:CD-1)、7週齢、体重:雄29.8~30.9g,雌21.3~23.0g、1群雌雄5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁し、所定量を1回強制経口投与した。動物は投与前一晚絶食させた。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後1, 2, 3, 7, 10および14日目に体重測定を行った。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)	5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

一般状態、体重変化および剖検について、異常は認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料WDG3)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検 体: オキサジクロメホン 15.0%+ピラノスルフロンエチル5.25%顆粒水和剤

試験動物: SD系ラット(Crj:CD)、7週齢、体重:雄240~259g、雌186~202g、1群雌雄5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 注射用水で湿らせた検体をリント布(4×5cm)にのせ、投与前日に刈毛した背部皮膚に貼付した。24時間後リント布を除去し、温水およびガーゼを用いて塗布部位を清拭した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後1, 2, 3, 7, 10および14日目に体重測定を行った。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)	0, 2,000
L.D ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 2,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 2,000

一般状態の観察では、雌雄何れとも観察期間を通じて異常はなく、塗布部位にも変化は認められなかった。また、体重および剖検結果にも検体投与の影響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全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

急性吸入試験

(資料WDG4)

検 体: オキサジクロメホシ 15.0%+ピラゾスルフロンエチル5.25%顆粒水和剤

12生産第3986号「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての4.試験成績の除外について(2)③イの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 当該農薬の剤型、使用方法からみて、当該農薬の使用者等が経気道暴露を受けるおそれがないと認められる場合に該当するため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料WDG5)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検 体: オキサジクロメホン 15.0%+ピラゾスルフロンエチル5.25%顆粒水和剤

試験動物: 白色種雌ウサギ、15週齢、体重:2.48~2.81kg、1群6匹

試験期間: 72時間観察

方 法: 蒸留水で湿らせた検体0.5gをリント布(2.5×2.5cm)に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水で洗浄した。

観 察 項 目: 投与終了後1、24、48および72時間目に投与部位を観察し、投与部位の刺激性変化(紅斑、浮腫)について観察しDraizeの判定基準に従って採点した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の通りであった。

観察項目	最高 評点	投与終了後経過時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注)表の値は6匹の平均値である。

紅斑および浮腫等の刺激性変化は何れの観察時にも認められなかった。

以上の結果より、検体はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと判断される。

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料WDG6)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検体: オキサジクロメホン 15.0%+ピラゾスルフロンエチル5.25%顆粒水和剤

試験動物: 白色種雌ウサギ、14-15週齢、体重: 2.59~3.09kg、

非洗眼群: 6匹、洗眼群: 3匹

試験期間: 72時間観察

方法: 検体0.1gを動物の左眼結膜嚢に適用した。洗眼群は検体処理2~3分後に微温湯で洗眼した。右眼は無処理対照とした。

観察項目: 適用後1、24、48および72時間に角膜、虹彩、結膜に対する刺激性変化をDraizeらの眼反応の判定基準に従って採点した。刺激性の分類はKay and Calandraの方法に従った。

結果: 観察した刺激性変化の評価は以下の通りであった。

群	観察項目		最高 評点	観察時期(投与後経過時間)			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群	角膜	混濁程度	4	0.5	0	0	0
		混濁面積	4	0.5	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.00	0.33	0.17	0
		浮腫	4	0.83	0	0	0
		分泌物	3	2.00	0	0	0
	合計*			110	10.2	0.7	0.3
洗眼群	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.00	0	0	0
		浮腫	4	1.00	0	0	0
		分泌物	3	2.00	0	0	0
	合計*			110	8.0	0	0

* Draize法による評価点。

非洗眼群では、適用1時間後に角膜混濁、結膜の発赤および浮腫ならびに分泌物がみられた。これらの反応は投与24時間後より軽減し72時間後には全て消失した。一方、洗眼群では、適用1時間後の観察において結膜の発赤および浮腫ならびに分泌物がみられた。これらの反応は適用24時間後には全て消失した。各観察時期における平均値の最大値を比較すると非洗眼群が適用1時間後の10.2であり、洗眼群が適用1時間後の8.0であることから洗眼効果が認められた。観察期間中一般状態および体重に検体の影響と思われる異常はみられなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性を有すると判断される。また、明らかな洗眼効果が認められた。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料WDG7)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検体: オキサジクロメホン 15.0%+ピラゾスルフロンエチル5.25%顆粒水和剤

試験動物: Hartley系白色モルモット、7週齢、体重; 266~374g、

検体投与群 20匹、陽性対照群 10匹

試験期間: 誘発後48時間観察

方法: Buehler法

投与量設定根拠; 予備試験において、検体を50、25、10および5%の濃度に設定し、予備試験を行った。その結果、各濃度とも皮膚反応は認められなかったことから、50%濃度を感作誘導および惹起時の濃度とした。

感作; 50%被検液0.2mlをパッチ(直径2.5cm)に塗布し、刈毛した左側腹部に6時間閉塞貼付した。7および14日後にも同様に処理し、感作を行った。陽性対照として1%-DNCEタノール溶液0.2mlで同様に感作を行った。非感作群については溶媒である注射用水またはエタノールを同様に適用した。

誘発; 最終感作より14日後、50%検体0.2mlをパッチ(直径2.5cm)に塗布し、刈毛した右側腹部に6時間閉塞貼付した。陽性対照として0.25%-DNCEタノール溶液0.2mlで同様に誘発処置を行った。

観察項目: 誘発処置後24および48時間目に誘発部位の紅斑および浮腫等を観察した。体重は感作開始日(0H)、最終感作日(14日)、誘発処置日(28日)および誘発2H後(30日)に全動物について測定した。

結果: 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数および感作率などを下表に示す。

群	供試動物数	平均評点		感作率 (%)
		24時間	48時間	
検体	感作群	20	0	0
	非感作群	20	0	0
陽性対照	感作群	10	2.9	100
	非感作群	9	0	0

検体処置群において、誘発処置後24および48時間目の何れにおいても皮膚反応は全く認められなかった。一方、陽性物質群においては100%の感作率を示した。

なお、陽性対照非感作群の1例が感作開始後12日に死亡したが、剖検の結果異常は認められず、偶発的な死亡と考えられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると結論された。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

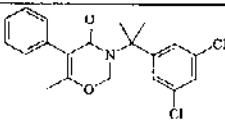
資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目 方法等	結果概要	試験機関 報告年	頁
M-1 (GLP)	動物代謝	ラット	糞尿排泄 血中動態 組織内分布動態 胆汁排泄 代謝 1000mg/kg 単回投与 2mg/kg 単回/反復投与	低用量で投与した場合、放射能の吸収は比較的速やかであり、酸化、加水分解および抱合体化等により急速に代謝された。排泄は急速であり、投与量の大部分は投与 24~72 時間以内に主に胆汁および糞中に排泄された。高用量では吸収率が低下し、放射能の大部分は親化合物として糞中から排泄された。放射能は組織内に広範囲に分布し、消化管、肝、腎、副腎、脂肪、ハダ腺からは比較的高濃度に分布したが、組織への総残留は僅かであった。尿、糞および胆汁中に広範囲の放射性成分が検出された。 が同定され、さらに数種の代謝物の構造が推定された。		代-5
M-2	植物代謝	水稻 (幼苗)	水耕法 0.002ppm 吸収移行 代謝	水耕液中の放射能の幼苗への吸収、移行量は経時的に増加し、168 時間後において処理放射能の 53%が吸収され、その 40%が茎葉に移行した。主要残留物は親化合物であり、および 2 未同定代謝物が微量に検出された。		代-26
M-3 (GLP)	植物代謝	水稻	上耕法 80、240g ai/ha 湛水 土壌処理 吸収・移行・残留 代謝	早期に一部が吸収され茎葉に移行した。登熟期の放射能分布は 根部>稲わら>籾殻≧玄米 稲わら中の主要抽出残留物は親化合物であり、他 3 種の未同定代謝物が検出された。玄米から抽出可能な放射性残留物レベルは極めて低く、親化合物は検出されなかった。		代-31
M-4 (GLP)	土壌代謝	軽埴土	湛水/畑条件 暗所 0.08、0.4ppm 混和 分解速度 代謝	分解速度；湛水<畑条件 168 日後において、主要残留物は親化合物であり、他の 3 種の未同定分解物が検出された。からは ¹⁴ C ₂ O ₂ が生成した。		代-37

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目方法等	結果概要	試験機関報告年	頁
M-5	加水分解	緩衝液 (pH 4, 7, 9)	OECD ガトライン 111 0.06ppm 50°C	50°C、5 日間における分解率は 10% 未満で、加水分解に対して安定と判断された。		代 -45
M-6 (GLP)	水中光分解	リン酸緩衝液 人工田面水	0.05ppm キセノン光照射 分解速度 分解物	緩衝液、人工田面水何れにおいても半減期約 2.1 日で速やかに分解した。東京の太陽光における半減期は、約 5.8 日と計算された。 が生成した。		代 -46
M-7	土壌吸着	4 種 土壌	OECD ガトライン 106	4~24 時間における水層中の被験物質濃度が検出限界程度 (<0.004~0.008ppm) しか認められず、測定不能であった。土壌無しの対照試料では安定で、吸着は強いものと考えられた。		代 -50
M-8	生物濃縮	メダカ	OECD ガトライン 305	BCF _{ss} : 264.5 (0.05mg/L) 368.0 (0.5mg/L) BCF _k : 378.0 (0.5mg/L)		代 -51

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

<代謝分解物一覧表>

略号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	MY-100	3-[1-(3,5-ジクロロフェニル)-1-メチルエチル]-6-メチル-5-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-オキサジン-4-オン	
B				
C				
D				
E				
F				
G				
H				
I				
J				
K				
L				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

略号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
M				
N				
O				
P				
Q				
R				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

1. 標識オキサジクロメホンをを用いたラットにおける代謝試験

(資料 M-1)

試験機関:

報告書作成年: 1998年 (GLP対応)

供試化合物: 下記の標識オキサジクロメホンを非標識オキサジクロメホン標準品(純度:)で適宜希釈し用いた。

構造式及び標識位置:

*:¹⁴C-標識位置

化学名:

	標識体	標識体
比放射能 (GBq / μmol)		
放射化学的純度 (%)	≥ 98.4	≥ 98.9

*申請者注: 標識位置の設定理由

供試動物: Fischer F344系ラット 雄8~9週齢、雌12~13週齢、
投与時体重範囲 雄136~278 g、雌130~184g

方 法:

投与量および投与方法

各標識化合物は非標識化合物で適宜希釈後、0.05% (w/v) のTWEEN80を含むメチルセルロース水溶液 (0.5% w/w) に懸濁し、投与直前の体重に基づき、ラット体重200g当り1gの投与液量で1000mg/kg (高用量) または2mg/kg (低用量) の用量で投与した。

用量設定根拠: 高用量は雌雄ラットに対するオキサジクロメホンの急性経口毒性LD50が5000mg/kg以上であることを示す毒性試験結果 (資料1参照) に基づき決定した。低用量はLD50値の2500分の1であり、無作用量とみなされる量として選択した。

試験群・試験項目；

下表1の様に、各試験項目に対し、各標識化合物を1000または2mg/kg、単回または反復投与した。反復投与においては、非標識オキサジクロメホンを2mg/kgの用量で14日間毎日投与し、15日目に各標識オキサジクロメホンを同用量で投与した。

表1 試験群および試験項目

試験項目	標識化合物の種類	用量(mg/kg)	回数	動物数*
糞尿排出、 組織残留	標識体	1000	単回	雌雄各5
		2	単回	雌雄各5
	標識体	2	反復	雌雄各5
			単回	雌雄各5
血中動態	標識体	1000	単回	雌雄各5
		2	単回	雌雄各5
	標識体	2	単回	雌雄各5
組織内 分布動態	標識体	1000	単回	調査時期当り雌雄各4
		2	単回	調査時期当り雌雄各4
	標識体	2	単回	調査時期当り雌雄各4
胆汁排泄	標識体	1000	単回	雌雄各5
		2	単回	雌雄各5
	標識体	2	単回	雌雄各5

* 試料採取した動物数

試料採取；

糞尿排泄、組織内残留

糞および尿は投与後24時間間隔で、高用量単回投与群では投与120時間、低用量単回投与群では投与後144時間、低用量反復投与群では投与後168時間まで採取した。

上述の期間終了後に、全動物をImalgene500麻酔下屠殺し、肝、腎、心臓、肺、甲状腺、脳、脾臓、筋肉、腹部脂肪、卵巣(雌)、精巣(雄)、消化管(内容物を含む)、胃(内容物を含む)、骨および骨髄、副腎、子宮(雌)、膵臓、眼球、ハーダー腺、皮膚および被毛並びに残りのカーカスを採取し、心臓血を遠心分離(約1000g、10分)し血漿を採取した。また、投与後24時間間隔および動物実験終了時にケージを洗浄し、洗浄液を採取した。

なお、1000mg/kgを投与した予備試験で投与後48時間までに呼気中に排泄された放射能が認められなかったため、本試験では呼気中の炭酸ガスは捕集しなかった。

血中薬物動態

投与前、投与後約0.5、1、2、3、4、6、24時間およびその後は24時間毎に、次の期間、各ラットの尾部先端より、ヘパリン処理ガラス毛细管に採血した。

採血期間； 標識体高用量投与群 投与後120時間

標識体低用量投与群 投与後168時間

標識体低用量投与群 投与後144時間

組織内分布動態

血中薬物動態の結果より表2のT_{max}、T_{max}/2(排出)、T_{max}/4(排出)およびT_{max}/8(排出)に相当する時点でImalgene500麻醉下動物を屠殺し、肝、腎、心臓、肺、脾臓、骨格筋、腹部脂肪、卵巣(雌)、精巣(雄)、消化管(内容物を含む)、胃(内容物を含む)、骨(大腿骨)および骨髓、副腎、子宮(雌)、甲状腺、眼球、ハーダー腺、皮膚および被毛並びに残りのカーカスを採取し、心臓血を遠心分離(約1000g、10分)し血漿を採取した。

表2. 各投与群毎の組織採取時間

投与群	用量 (mg/kg)	T _{max} (時間)	T _{max} /2 (時間)	T _{max} /4 (時間)	T _{max} /8 (時間)
標識体 雄	2	2.0	14.0	26.0	76.0
標識体 雌	2	2.0	20.0	48.0	120.0
標識体 雄	1000	1.0	6.5	20.5	69.0
標識体 雌	1000	0.75	6.0	20.0	72.0
標識体 雄	2	2.0	12.0	31.5	72.0
標識体 雌	2	2.0	6.0	22.0	48.0

胆汁排泄

投与24時間前にJohnson and Rising(1978)に従い、手術を行い、胆管にカニューレを挿入しカニューレ末端を体外に出した。動物をガラス製代謝ケージに収容し、尿、糞および胆汁を以下の間隔で採取した;

尿 投与後0~10、10~24、24~48時間

糞 投与後0~24、24~48時間

胆汁 投与後0、0~5、5~10、10~24、24~36、36~48時間

投与48時間後に、Imalgene500麻醉下各動物を屠殺し、消化管、消化管内容物、胃内容物を採取し、心臓血を遠心分離(約1000g、10分)し血漿を採取した。また、投与後24および48時間後に代謝ケージを洗浄し洗浄液を採取した。

試料の放射能測定;

尿、胆汁、血漿および洗浄液は液体シンチレーションカウンターにより測定した。

血液は、乾燥し直接燃焼したのち、発生した炭酸ガスを捕集液(Carbo-Sorb)に吸収させ測定した。

糞はメタノール抽出液を液体シンチレーションカウンターにより測定し、残渣は乾燥、燃焼させ炭酸ガスを捕集液に吸収させて測定した。

脂肪、精巣、骨および骨髓、脾臓、子宮、甲状腺、ハーダー腺、卵巣、副腎は細断し、一部を燃焼させ、炭酸ガスを捕集液に吸収させて測定した。

その他の組織は、ホモジネート後一部を少量のセルロース粉末とともに燃焼し、炭酸ガスを捕集液に吸収させて測定した。

被毛、皮膚、残りのカーカス、組織内分布動態試験でT_{max}に採取した胃および消化管はアルコール性2N-KOHで加水分解し、可溶化部分を測定した。

代謝物の単離と同定;

代謝物の単離・定量

糞尿排泄試験で採取された尿および糞、胆汁排泄試験で採取された胆汁について代謝物の単離・定量を実施した。

尿および糞のメタノール抽出液試料は投与群、性および採取時間別にプールし、HPLCにて分析した。胆汁は投与群、性および採取時間別にプール後、メタノールにて抽出し同様に分析した。一部の試料については更に酵素分解(β-グルクロニダーゼ、スルファターゼ)および化学加水分解(1N-HCl, 1N-NaOH)を実施し分析した。

代謝物の同定

HPLCで標準化合物との保持時間の比較およびMSスペクトル分析により代謝物の同定を行った。

結 果:

糞尿排泄

標識体(表3); 2mg/kgを単回または反復投与した場合、何れの投与方法とも投与された放射能は大部分が糞から排泄された。糞からの排泄率は、単回投与では雄 96.84%、雌 88.66%、反復投与では雄 90.66%、雌 84.28%であり、何れの投与とも雄の方が僅かに高かった。

尿からの排泄率は、単回投与では雄 2.93%および雌 9.49%、反復投与では雄 5.59%、雌 7.88%であり、雌でより高かった。

標識体(表4); 3種の投与方法(高用量単回、低用量単回および低用量反復)とも、DC標識体の場合と同様、糞からの排泄が主であった。糞からの排泄率は高用量単回投与で雄 99.01%および雌 99.39%で最も高く、低用量単回投与では雄 89.06%および雌 86.18%、低用量反復投与では雄 83.03%および雌90.88%であった。

尿からの排泄率は、高用量単回投与で雄 0.79%および雌 1.26%、低用量単回投与で雄 4.21%および雌 8.56%、低用量反復投与で雄 4.48%および雌7.19%であり、高用量に比べ低用量投与区において高く、また、何れの投与方法でも雌でより高い傾向が認められた。尿中の排泄率に関して、雌雄とも低用量単回投与および反復投与の間に差は認められなかった。

組織残留

標識体;何れの投与方法においても投与された放射能の糞尿からの排泄は速やかであり、屠殺時の組織中の残留率は単回投与では雄0.47%および雌 0.90%、反復投与では雄 0.86%および雌 0.77%と極めて低かった。(表3)

何れの投与方法においても、肝臓、腎臓、皮膚・被毛および脂肪において残留濃度が高かったが、何れも0.08 μg/g(換算)より低い値であった。(表5)

標識体;標識体の場合と同様、屠殺時の組織への残留率は極めて低く、高用量単回投与では雄 0.18%および雌 0.26%、低用量単回投与では雄 0.34%および雌 0.59%、低用量

Confidential

反復投与では雄 0.43%および雌 0.37%であった。(表4)

高用量単回投与で最も残留濃度が高かった臓器は、被毛・皮膚(雄 3.31 $\mu\text{g/g}$ (換算)、雌 4.00 $\mu\text{g/g}$ (換算))、肝臓(雄 2.71 $\mu\text{g/g}$ (換算)、雌 2.83 $\mu\text{g/g}$ (換算))、消化管内容物(雄 1.30 $\mu\text{g/g}$ (換算)、雌 2.76 $\mu\text{g/g}$ (換算))、残りのカーカス(雄 1.17 $\mu\text{g/g}$ (換算)、雌 2.47 $\mu\text{g/g}$ (換算))および脂肪(雄 1.04 $\mu\text{g/g}$ (換算)、雌 2.74 $\mu\text{g/g}$ (換算))であった。生殖腺を除き、雄より雌のほうが組織への残留濃度が高かった。

低用量区では、高用量区に比べ組織中の残留濃度が著しく減少したが、投与量には比例しなかった。低用量反復投与では、低用量単回投与よりも組織中の残留濃度が高かった。低用量反復投与において残留濃度が高かった臓器は、雄では肝臓(7.02 $\mu\text{g/g}$ (換算))、腎臓(3.10 $\mu\text{g/g}$ (換算))、皮膚・被毛(2.11 $\mu\text{g/g}$ (換算))および消化管内容物(2.02 $\mu\text{g/g}$ (換算))であり、雌では脂肪(5.11 $\mu\text{g/g}$ (換算))、肝臓(2.83 $\mu\text{g/g}$ (換算))、皮膚・被毛(1.94 $\mu\text{g/g}$ (換算))および腎臓(1.83 $\mu\text{g/g}$ (換算))であった。(表6)

表3. 標識体 尿糞排泄結果 (投与量に対する%)

用量	投与回数	性	時間(hr)	尿	糞	組織	ケージ 洗浄液	合計
低用量 (2mg/kg)	単回	雄	0~24	1.74	82.24	0.47	0.55	100.80
			0~48	2.55	92.40			
			0~72	2.79	94.59			
			0~96	2.87	95.09			
			0~120	2.91	95.25			
			0~144	2.93	96.84			
			0~144	2.93	96.84			
		雌	0~24	6.10	72.62			
			0~48	8.34	85.00			
			0~72	9.04	87.50			
			0~96	9.30	88.18			
			0~120	9.41	88.49			
			0~144	9.49	88.66			
			0~144	9.49	88.66			
	反復	雄	0~24	1.62	32.29	0.86	1.03	98.13
			0~48	3.29	60.95			
			0~72	4.49	77.96			
			0~96	5.10	85.01			
			0~120	5.37	88.42			
			0~144	5.51	90.10			
			0~168	5.59	90.66			
		雌	0~24	4.06	51.88			
			0~48	6.42	73.79			
			0~72	7.28	81.95			
0~96			7.60	83.47				
0~120			7.74	84.01				
0~144			7.82	84.19				
0~168			7.88	84.28				
				0.77	1.22	94.16		

表4. 標識体 尿糞排泄結果 (投与量に対する%)

用量	投与回数	性	時間(hr)	尿	糞	組織	ケージ洗淨液	合計		
高用量 (1000 mg/kg)	単回	雄	0~24	0.60	95.71	0.18	0.17	99.97		
			0~48	0.75	98.48					
			0~72	0.77	98.73					
			0~96	0.78	98.84					
			0~120	0.79	99.01					
		雌	0~24	0.78	75.64	0.26	0.19	100.93		
			0~48	1.07	94.20					
			0~72	1.20	98.55					
			0~96	1.25	99.24					
			0~120	1.26	99.39					
低用量 (2mg/kg)	単回	雄	0~24	3.04	69.65	0.34	0.64	94.25		
			0~48	3.78	85.98					
			0~72	3.92	88.34					
			0~96	4.17	88.84					
			0~120	4.19	88.99					
			0~144	4.21	89.06					
			雌	0~24	5.53				50.59	0.59
		0~48		7.66	76.82					
		0~72		8.31	83.42					
		0~96		8.39	85.46					
		0~120		8.50	86.02					
		0~144		8.56	86.18					
		低用量 (2mg/kg)		反復	雄	0~24	2.97	53.53	0.43	
			0~48			3.85	74.24			
0~72	4.21		78.59							
0~96	4.33		81.15							
0~120	4.40		82.66							
0~144	4.45		82.88							
0~168	4.48		83.03							
雌	0~24		4.96		73.07	0.37	1.51	99.95		
	0~48		6.56		86.69					
	0~72		6.93		89.64					
	0~96		7.08		90.45					
	0~120		7.14		90.72					
	0~144		7.17		90.83					
	0~168		7.19		90.88					

表5. 標識体 組織分布

臓器	標識体 2mg/kg 単回		標識体 2mg/kg 反復	
	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)	対投与量%
雄	144時間		168時間目	
肝臓	0.038	0.1290	0.079	0.1626
腎臓	0.014	0.0079	0.030	0.0103
心臓	0.003	0.0010	0.005	0.0008
肺	0.004	0.0016	0.008	0.0020
脳	n.d.	n.a.	0.001	0.0002
脾臓	0.004	0.0007	0.008	0.0010
筋肉	0.001	0.0019	0.002	0.0022
脂肪	0.014	0.0033	0.025	0.0081
精巣	0.001	0.0012	0.002	0.0022
消化管+内容物	0.007	0.0446	0.076	0.3159
骨・骨髄	0.001	0.0003	0.002	0.0009
副腎	n.d.	n.a.	0.005	0.0001
残りのカーカス	0.003	0.1060	0.006	0.1753
血液	0.006	0.0082	0.012	0.0151
血漿	0.002	0.0008	0.006	0.0025
被毛・皮膚	0.013	0.1650	0.017	0.1627
眼	0.000	0.00003	0.0004	0.0000
ハーダー腺	0.005	0.0004	0.007	0.0005
膵臓	0.002	0.0004	0.004	0.0005
甲状腺	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.
胃+内容物	0.001	n.a.	0.001	0.0010
雌	144時間目		168時間目	
肝臓	0.024	0.0661	0.020	0.0413
腎臓	0.015	0.0078	0.013	0.0048
心臓	0.004	0.0011	0.004	0.0007
肺	0.007	0.0028	0.006	0.0019
脳	0.001	0.0007	n.d.	n.a.
脾臓	0.006	0.0011	0.006	0.0010
筋肉	0.004	0.0044	0.004	0.0053
脂肪	0.071	0.0174	0.060	0.0143
卵巣	0.012	0.0006	0.011	0.0003
消化管+内容物	0.019	0.1114	0.022	0.1040
骨・骨髄	0.004	0.0018	0.003	0.0017
副腎	0.010	0.0005	0.010	0.0001
残りのカーカス	0.008	0.2852	0.009	0.2779
血液	0.008	0.0125	0.008	0.0072
血漿	0.003	0.0010	0.002	0.0008
被毛・皮膚	0.034	0.3774	0.030	0.3043
子宮	0.011	0.0026	0.010	0.0015
眼	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.
ハーダー腺	0.011	0.0010	0.010	0.0007
膵臓	0.010	0.0017	0.009	0.0011
甲状腺	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.
胃+内容物	0.002	n.a.	0.004	0.0033

n.d. = 検出せず, n.a. = 該当せず

表6. 標識体 組織分布

臓器	標識体 1000mg/kg単回		標識体 2mg/kg 単回		標識体 2mg/kg 反復	
	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%
雄	120時間		144時間目		168時間目	
肝臓	2.71	0.0156	0.038	0.1087	0.044	0.1218
腎臓	0.86	0.0008	0.010	0.0045	0.019	0.0078
心臓	n.d.	n.a.	0.003	0.0006	0.004	0.0007
肺	0.57	0.0003	0.004	0.0012	0.004	0.0013
脳	n.d.	n.a.	0.0003	0.0002	0.001	0.0006
脾臓	0.82	0.0002	0.008	0.0012	0.005	0.0008
筋肉	0.12	0.0003	0.001	0.0014	0.002	0.0015
脂肪	1.04	0.0004	0.012	0.0024	0.011	0.0023
精巣	0.32	0.0005	0.002	0.0019	0.002	0.0023
消化管+内容物	1.30	0.0144	0.007	0.0406	0.013	0.0561
骨・骨髄	n.d.	n.a.	0.002	0.0007	0.002	0.0007
副腎	n.d.	n.a.	0.001	0.00002	0.003	0.0001
残りのカーカス	1.17	0.0707	0.003	0.0922	0.003	0.0902
血液	0.60	0.0016	0.006	0.0093	0.007	0.0081
血漿	0.29	0.0003	0.002	0.0007	0.002	0.0006
被毛・皮膚	3.31	0.0736	0.001	0.0677	0.013	0.1354
眼	0.14	0.00002	0.001	0.0001	n.a.	n.a.
ハーダー腺	0.82	0.0002	0.005	0.0003	0.005	0.0003
膵臓	0.85	0.0003	0.002	0.0003	0.004	0.0007
甲状腺	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.	n.a.	n.a.
胃+内容物	0.55	0.0014	0.001	0.0017	0.001	0.0006
雌	時間目		144時間目		168時間目	
肝臓	2.83	0.0121	0.031	0.0642	0.018	0.0418
腎臓	1.15	0.0009	0.013	0.0050	0.011	0.0050
心臓	n.d.	n.a.	0.004	0.0007	0.003	0.0006
肺	0.77	0.0005	0.005	0.0017	0.003	0.0012
脳	n.d.	n.a.	0.001	0.0003	0.001	0.0005
脾臓	0.94	0.0003	0.013	0.0021	0.005	0.0009
筋肉	0.31	0.0005	0.004	0.0029	0.003	0.0023
脂肪	2.74	0.0014	0.063	0.0125	0.032	0.0066
卵巣	n.d.	n.a.	0.011	0.0004	0.008	0.0003
消化管+内容物	2.76	0.0269	0.028	0.1297	0.010	0.0471
骨・骨髄	0.40	0.0004	0.003	0.0015	0.003	0.0010
副腎	n.d.	n.a.	0.013	0.0003	0.004	0.0001
残りのカーカス	2.37	0.1378	0.007	0.2030	0.004	0.1330
血液	0.72	0.0018	0.008	0.0114	0.006	0.0063
血漿	0.32	0.0003	0.003	0.0012	0.001	0.0003
被毛・皮膚	4.00	0.0719	0.003	0.1454	0.012	0.1226
子宮	0.77	0.0003	0.007	0.0012	0.004	0.0007
眼	n.d.	n.a.	0.001	0.0001	n.a.	n.a.
ハーダー腺	1.07	0.0002	0.009	0.0006	0.005	0.0004
膵臓	1.10	0.0004	0.014	0.0026	0.007	0.0011
甲状腺	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.	n.a.	n.a.
胃+内容物	0.39	0.0014	0.002	0.0022	0.001	0.0006

n.d. = 検出せず, n.a. = 該当せず

血中薬物動態 (図1, 2, 3, 表7, 8)

標識体低用量単回投与および標識体高用量並びに低用量単回投与した場合の血中の放射能濃度の推移 (^{14}C -MY100換算 $\mu\text{g}/\text{全血g}$) を図1~3および表7に示す。この時の各薬物動態パラメータは表8に示した通りであった。何れの場合においても、吸収は極めて急であり、引き続いて比較的緩やかに減少した。また、何れの投与でも、各パラメータの雌雄の差は認められなかった。標識体高用量投与と低用量投与を比較したとき、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ の値は用量に比例せず、高用量区において吸収排泄が飽和状態に至ったことが示唆された。

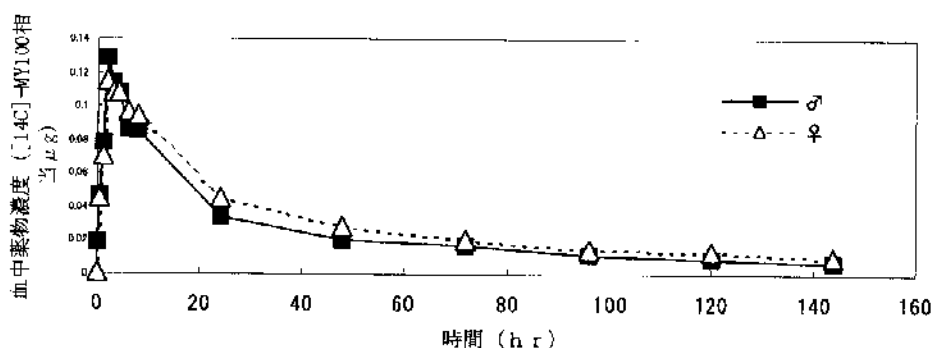


図1. 血液中放射能濃度の推移 低用量

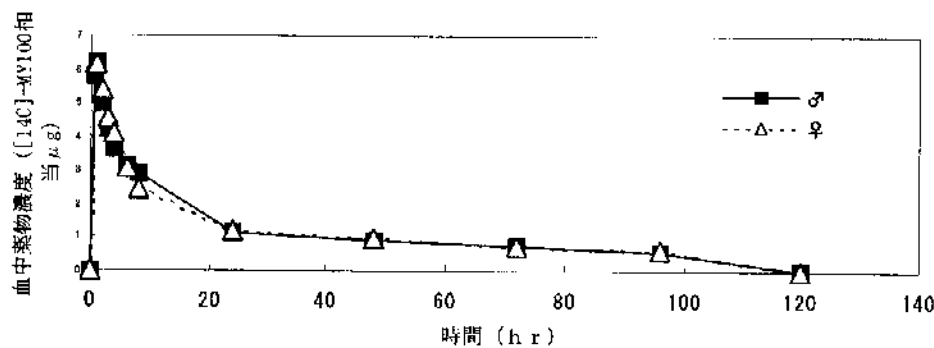


図2. 血液中放射能濃度の推移 高用量

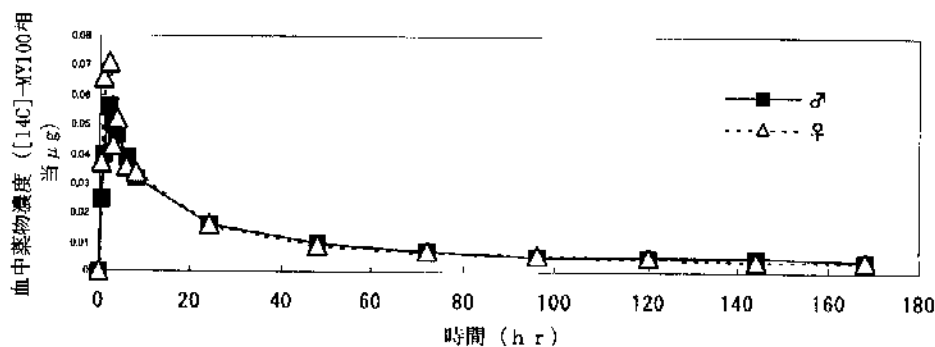


図3. 血液中放射能濃度の推移 低用量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

標識	投与量 (mg/kg)	性	C max (μ g/g)	T max (時間)	T 1/2(排出) (時間)	AUC 0-n (n=144hr)
	2	雄	0.13	2.27	59.72	3.62
		雌	0.12	2.63	68.92	4.41
	1000	雄	6.75	1.07	69.96	130.63
		雌	6.72	0.98	83.28	133.52
	2	雄	0.058	2.60	128.0	1.73
		雌	0.076	1.85	104.6	1.77

Cmax;最高血中濃度、Tmax;最高血中濃度到達時間、T1/2;血中濃度半減期、
AUC0-n;時間0から最終時点までの血中濃度曲線下面積

組織内分布動態

標識体低用量群の組織内分布動態試験の結果、雌雄とも、血中 T_{max} に採取した試料で放射能濃度が最も高く、消化管+内容物(雄 24.7559 $\mu\text{g/g}$ (換算)、雌 24.7444 $\mu\text{g/g}$ (換算))および胃+内容物(雄 8.7353 $\mu\text{g/g}$ (換算)、雌 1.5042 $\mu\text{g/g}$ (換算))で最も高く顕著であった。肝、腎、副腎、脂肪およびハーダー腺からも比較的高い濃度(0.2936~1.1645 $\mu\text{g/g}$ (換算))の放射能が検出された。組織中の残留放射能量は経時的に減少し、 $T_{max/B}$ (雄;76時間および雌;120時間後)には、雌雄とも組織中の総残留放射能が低く、投与量に対し1%以下であった。(表9)

標識体高用量および低用量投与群においても、雌雄とも、血中 T_{max} 付近で採取した組織試料で最も高い放射能濃度が認められた。この時点において、何れの用量群とも消化管+内容物および胃+内容物での放射能濃度がもっとも顕著であった(消化管+内容物;高用量雄11879.56 $\mu\text{g/g}$ (換算)および雌14213.32 $\mu\text{g/g}$ (換算)、低用量雄21.164 $\mu\text{g/g}$ (換算)および雌20.310 $\mu\text{g/g}$ (換算)、胃+内容物;高用量雄2656.89 $\mu\text{g/g}$ (換算)および雌7242.30 $\mu\text{g/g}$ (換算)、低用量雄1.705 $\mu\text{g/g}$ (換算)および雌10.268 $\mu\text{g/g}$ (換算))。その他では、肝、腎、副腎、脂肪およびハーダー腺からも比較的高い濃度(高用量;約36~120 $\mu\text{g/g}$ (換算)、低用量;約0.4~1.6 $\mu\text{g/g}$ (換算))の放射能が検出された。組織中の残留放射能量は経時的に減少し、 $T_{max/B}$ (高用量雄69時間および雌72時間後、低用量雄72時間および雌48時間後)には、雌雄とも組織中の総残留放射能が低く、投与量に対し高用量では何れも約0.3%、低用量では雄で約1.5%、雌で約5.5%であった。(表10および11)

表9. 標識体低用量における組織分布動態

臓器	Tmax		Tmax/2		Tmax/4		Tmax/8	
	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%
雄	2時間		14時間目		26時間目		76時間目	
肝臓	0.9422	1.75	0.4151	0.97	0.1738	0.50	0.0790	0.20
腎臓	0.5713	0.20	0.5304	0.19	0.1930	0.08	0.0306	0.01
心臓	0.1390	0.02	0.1298	0.02	0.0169	0.00	0.0053	0.00
肺	0.2136	0.05	0.0994	0.02	0.0354	0.01	0.0087	0.00
脳	0.0614	0.03	0.0226	0.01	0.0076	0.00	n.d.	n.a.
脾臓	0.0993	0.01	0.0468	0.01	0.0143	0.00	0.0045	0.00
膵臓	0.1718	0.02	0.0615	0.01	0.0187	0.00	0.0038	0.00
筋肉	0.0507	0.04	0.0182	0.02	0.0079	0.01	0.0014	0.00
脂肪	0.3094	0.14	0.1780	0.06	0.0705	0.02	0.0195	0.01
精巣	0.0627	0.05	0.0277	0.02	0.0087	0.01	0.0019	0.00
胃+内容物	8.7353	11.64	0.0476	0.07	0.0159	0.02	0.0046	0.00
消化管+内容物	24.7559	87.91	6.9054	23.69	1.0688	5.29	0.1081	0.58
骨・骨髄	0.0428	0.01	0.0162	0.00	0.0058	0.00	n.d.	n.a.
被毛・皮膚	0.0990	1.01	0.0565	0.59	0.0333	0.38	0.0121	0.14
副腎	0.4249	0.01	0.0956	0.00	0.0319	0.00	0.0042	0.00
血液	0.0529	0.07	0.0281	0.04	0.0143	0.02	0.0063	0.01
血漿	0.0768	0.04	0.0349	0.01	0.0141	0.01	0.0039	0.00
甲状腺	0.2218	0.00	0.0549	0.00	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.
残りのカーカス	0.0614	1.80	0.0758	2.22	0.0131	0.44	0.0050	0.03
眼	0.0222	0.00	0.0125	0.00	0.0046	0.00	n.d.	n.a.
ハーダー腺	0.2936	0.02	0.3317	0.02	0.1498	0.01	0.0155	0.00
雌	2時間目		20時間目		48時間目		120時間目	
肝臓	1.0225	1.82	0.1891	0.45	0.0908	0.21	0.0267	0.06
腎臓	0.4999	0.20	0.1355	0.05	0.0599	0.02	0.0160	0.01
心臓	0.2422	0.05	0.0454	0.01	0.0168	0.00	0.0089	0.00
肺	0.2728	0.08	0.0825	0.02	0.0374	0.01	0.0096	0.00
脳	0.0956	0.06	0.0277	0.02	0.0097	0.01	n.d.	n.a.
脾臓	0.1754	0.03	0.0472	0.01	0.0208	0.00	0.0055	0.00
膵臓	0.3422	0.04	0.0452	0.01	0.0218	0.00	0.0054	0.00
筋肉	0.0918	0.10	0.0199	0.02	0.0094	0.01	0.0030	0.00
脂肪	0.4750	0.12	0.2341	0.14	0.1370	0.03	0.0536	0.05
卵巣	0.2554	0.01	0.0729	0.00	0.0310	0.00	0.0079	0.00
胃+内容物	1.5042	1.72	0.0465	0.06	0.0134	0.02	n.d.	n.a.
消化管+内容物	24.7444	94.53	2.9963	13.78	0.8613	4.51	0.0292	0.17
骨・骨髄	0.0949	0.03	0.0162	0.01	0.0086	0.00	0.0014	0.00
被毛・皮膚	0.2128	2.21	0.0969	1.02	0.0846	0.94	0.0490	0.39
副腎	0.7949	0.02	0.1109	0.00	0.0402	0.00	0.0025	0.00
子宮	0.1368	0.02	0.0540	0.01	0.0247	0.00	0.0050	0.00
血液	0.0682	0.08	0.0231	0.02	0.0136	0.01	0.0070	0.01
血漿	0.0890	0.04	0.0208	0.01	0.0106	0.00	0.0029	0.00
甲状腺	0.3875	0.00	0.0662	0.00	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.
残りのカーカス	0.1156	3.79	0.0519	1.62	0.0212	0.69	0.0064	0.05
眼	0.0408	0.00	0.0154	0.00	0.0047	0.00	n.d.	n.a.
ハーダー腺	1.1645	0.09	1.0424	0.08	0.3505	0.03	0.0140	0.00

n.d. = 検出せず, n.a. = 該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

表10. 標識体高用量における組織分布動態

臓器	Tmax		Tmax/2		Tmax/4		Tmax/8	
	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%
雄	1時間		6.5時間目		20.5時間目		69時間目	
肝臓	118.93	0.395	64.34	0.274	23.72	0.120	8.76	0.057
腎臓	50.74	0.036	22.05	0.019	9.23	0.006	2.57	0.003
心臓	27.12	0.009	8.14	0.003	2.45	0.001	n.d.	n.a.
肺	27.33	0.014	9.36	0.005	2.81	0.001	n.d.	n.a.
脳	11.65	0.011	3.65	0.004	0.92	0.001	n.d.	n.a.
脾臓	14.17	0.003	6.41	0.002	2.12	0.001	n.d.	n.a.
膵臓	34.67	0.007	18.43	0.004	4.59	0.001	0.24	0.000
筋肉	11.31	0.018	4.91	0.007	0.85	0.002	n.d.	n.a.
脂肪	36.53	0.011	38.26	0.012	20.46	0.004	2.34	0.001
精巣	13.66	0.021	6.10	0.011	2.22	0.004	0.16	0.000
胃+内容物	2656.89	8.241	1131.50	4.981	1.49	0.007	n.d.	n.a.
消化管+内容物	11879.56	75.047	6023.86	51.006	329.79	2.528	7.77	0.090
骨・骨髄	9.58	0.006	11.67	0.007	1.04	0.001	n.d.	n.a.
被毛・皮膚	19.05	0.340	12.86	0.252	5.99	0.094	2.31	0.054
副腎	42.25	0.001	23.75	0.001	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.
血液	12.48	0.026	5.07	0.012	2.65	0.005	0.91	0.002
血漿	17.99	0.013	13.02	0.008	2.66	0.002	n.d.	n.a.
甲状腺	31.05	0.000	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.
残りのカーカス	16.14	0.812	79.96	4.586	4.55	0.210	1.23	0.081
眼	6.93	0.001	3.20	0.001	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.
ハーダー腺	37.14	0.004	28.70	0.004	8.69	0.001	n.d.	n.a.
雌	0.75時間目		6時間目		20時間目		72時間目	
肝臓	121.47	0.344	51.85	0.188	17.24	0.075	5.65	0.026
腎臓	76.78	0.053	24.63	0.019	8.86	0.007	2.64	0.002
心臓	27.34	0.010	9.89	0.004	2.53	0.001	n.d.	n.a.
肺	31.53	0.019	10.27	0.007	2.99	0.002	0.31	0.000
脳	15.93	0.017	4.59	0.006	0.97	0.001	n.d.	n.a.
脾臓	19.32	0.005	6.26	0.002	2.35	0.001	n.d.	n.a.
膵臓	48.03	0.014	18.43	0.005	6.14	0.002	1.00	0.000
筋肉	15.79	0.027	6.55	0.015	2.29	0.005	0.27	0.001
脂肪	40.07	0.019	32.32	0.018	19.50	0.011	6.18	0.003
卵巣	30.65	0.002	15.88	0.001	6.59	0.000	n.d.	n.a.
胃+内容物	7242.30	4.575	734.33	1.421	2.52	0.007	n.d.	n.a.
消化管+内容物	14213.32	79.337	9540.93	74.114	926.49	7.735	11.65	0.110
骨・骨髄	11.45	0.010	5.14	0.005	1.32	0.001	n.d.	n.a.
被毛・皮膚	30.85	0.570	17.41	0.337	24.31	0.462	4.30	0.083
副腎	59.51	0.002	24.16	0.001	5.15	0.000	n.d.	n.a.
子宮	19.08	0.006	10.21	0.003	4.01	0.001	1.18	0.000
血液	24.15	0.041	5.25	0.011	2.20	0.004	1.10	0.002
血漿	23.65	0.010	12.37	0.009	2.15	0.002	n.d.	n.a.
甲状腺	43.21	0.000	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.
残りのカーカス	20.12	1.166	9.66	0.618	14.21	0.863	1.72	0.107
眼	7.26	0.001	3.07	0.001	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.
ハーダー腺	54.09	0.007	42.58	0.007	17.14	0.002	n.d.	n.a.

n.d. = 検出せず, n.a. = 該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

表11. 標識体低用量における組織分布動態

臓器	Tmax		Tmax/2		Tmax/4		Tmax/8	
	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%	濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)	対投与量%
雄	2時間		12時間目		31.5時間目		72時間目	
肝臓	1.491	3.170	0.553	1.575	0.346	0.858	0.112	0.330
腎臓	0.448	0.208	0.157	0.074	0.094	0.037	0.028	0.013
心臓	0.171	0.037	0.050	0.011	0.025	0.005	0.006	0.001
肺	0.193	0.058	0.053	0.016	1.384*	0.436	0.007	0.002
脳	0.071	0.044	0.014	0.008	0.006	0.003	n.d.	n.a.
脾臓	0.119	0.019	0.031	0.005	0.018	0.002	0.006	0.001
脾臓	0.405	0.075	0.105	0.016	0.074	0.023	0.010	0.002
筋肉	0.114	0.084	0.027	0.019	0.023	0.125	0.001	0.001
脂肪	0.556	0.106	0.296	0.073	0.408	0.018	0.028	0.007
精巣	0.092	0.082	0.031	0.030	0.022	5.830	0.003	0.003
胃+内容物	1.705	2.868	0.073	0.181	0.040	0.003	0.031	0.042
消化管+内容物	21.164	82.779	7.243	39.674	1.471	0.010	0.132	0.723
骨・骨髄	0.064	0.023	0.020	0.008	0.010	0.025	0.001	0.001
被毛・皮膚	0.163	1.789	0.080	0.855	0.078	0.009	0.015	0.177
副腎	0.543	0.011	0.117	0.002	0.077	0.000	n.d.	n.a.
血液	0.102	0.131	0.044	0.051	0.022	0.009	0.009	0.013
血漿	0.138	0.151	0.051	0.021	0.022	0.013	0.005	0.003
甲状腺	0.256	0.002	0.081	0.000	0.027	0.000	n.d.	n.a.
残りのカーカス	0.112	3.483	0.038	1.209	0.039	0.024	0.005	0.181
眼	0.033	0.003	0.010	0.001	0.006	0.873	n.d.	n.a.
ハーダー腺	0.366	0.031	0.223	0.016	0.139	1.165	0.019	0.001
雌	2時間目		6時間目		22時間目		48時間目	
肝臓	1.618	3.027	0.963	1.848	0.328	0.695	0.116	0.250
腎臓	0.776	0.311	0.481	0.186	0.176	0.064	0.057	0.022
心臓	0.276	0.057	0.142	0.028	0.042	0.010	0.015	0.003
肺	0.299	0.094	0.146	0.042	0.048	0.010	0.017	0.005
脳	0.097	0.059	0.043	0.025	0.010	0.005	0.003	0.002
脾臓	0.193	0.033	0.079	0.013	0.034	0.005	0.014	0.002
脾臓	0.676	0.110	0.356	0.065	0.095	0.040	0.035	0.006
筋肉	0.183	0.126	0.089	0.071	0.032	0.107	0.012	0.008
脂肪	0.812	0.244	0.730	0.219	0.486	0.003	0.239	0.072
卵巣	0.463	0.019	0.250	0.009	0.097	20.093	0.043	0.002
胃+内容物	10.268	5.052	2.223	1.279	0.038	0.007	0.038	0.034
消化管+内容物	20.310	72.434	22.153	82.851	4.701	0.003	0.780	3.264
骨・骨髄	0.129	0.049	0.074	0.029	0.023	0.031	0.012	0.001
被毛・皮膚	0.312	3.272	0.250	2.564	0.216	0.010	0.074	0.742
副腎	0.893	0.025	0.464	0.011	0.140	0.005	0.039	0.001
子宮	0.229	0.032	0.103	0.014	0.039	0.001	0.027	0.004
血液	0.107	0.132	0.059	0.060	0.031	0.088	0.018	0.000
血漿	0.149	0.059	0.077	0.022	0.031	0.012	0.013	0.004
甲状腺	0.515	0.003	0.235	0.001	0.003	0.000	0.011	0.000
残りのカーカス	0.198	6.740	0.137	4.360	0.075	0.041	0.034	1.057
眼	0.050	0.005	0.025	0.002	0.017	1.908	0.002	0.000
ハーダー腺	1.265	0.091	1.521	0.112	1.278	2.122	0.175	0.011

n.d. = 検出せず, n.a. = 該当せず, *: 1動物で異常値が認められた。(他の3匹の平均値は0.064)

胆汁排泄試験

胆汁排泄試験において尿中から回収された放射能は、雄および雌で 標識体低用量単回投与群ではそれぞれ2.34%および3.62%、 標識体高用量単回投与群では1.78%および0.91%、低用量単回投与群では8.22%および10.76%であり糞尿排泄試験の結果とほぼ同様であった。

一方、糞からの放射能回収率はいずれの投与群とも糞尿排泄試験に比べて低く、 標識体低用量単回投与群の雄および雌でそれぞれ8.61%および26.13%、 標識体高用量単回投与群でそれぞれ53.11%および25.03%、 標識体低用量単回投与群ではそれぞれ16.74%および4.69%であった。これに対して、胆汁からの回収率が 標識体低用量単回投与群の雄および雌でそれぞれ59.13%および51.12%、 標識体高用量単回投与群ではそれぞれ5.86%および5.15%、 標識体低用量単回投与群ではそれぞれ58.66%および58.95%に達しており、糞尿排泄試験において糞中からの排泄率が高かったのは大部分が胆汁排泄によるものであったことが示唆された。(表12、13)

なお、胆汁排泄試験の結果より、各投与群におけるオキサジクロメホンの吸収率は以下の通りと計算された。(申請者)

	雄	雌
標識体低用量単回	67.49%	67.30%
標識体高用量単回	10.4%	9.95%
標識体低用量単回	70.05%	84.62%

胆汁、尿および胃・消化管内容物を除く組織より回収された放射能の割合として計算

表12. 標識体 胆汁排泄試験結果 (投与量に対する%)

用量	投与回数	性	時間 (hr)	胆汁	尿	糞	組織 ¹⁾	ケージ洗浄液	合計	
低用量 (2 mg/kg)	単回	雄	0~5	9.91						
			0~10	23.26	0.48					
			0~24	43.35	1.33	2.43				
			0~36	52.29	1.83					
			0~48	59.13	2.34	8.61	26.90 (6.02)	0.80	97.79	
		雌	0~5	8.85						
			0~10	16.56	0.96					
			0~24	31.17	2.48	0.25				
			0~36	42.59	3.23					
			0~48	51.12	3.62	26.17	23.26 (12.56)	1.50	100.43	

¹⁾ ()内は、胃・消化管内容物を除く組織中の残留率

表13. 標識体 胆汁排泄試験結果 (投与量に対する%)

用量	投与回数	性	時間 (hr)	胆汁	尿	糞	組織 ¹⁾	ケージ洗淨液	合計	
高用量 (1000 mg/kg)	単回	雄	0~5	0.90						
			0~10	1.83	0.92					
			0~24	4.17	1.49	13.69				
			0~36	5.25	1.68					
			0~48	5.86	1.78	53.11	36.74 (2.76)	0.61	98.11	
		雌	0~5	0.88						
			0~10	1.59	0.31					
			0~24	3.40	0.64	3.76				
			0~36	4.51	0.81					
			0~48	5.15	0.91	25.03	62.87 (3.89)	0.31	94.28	
低用量 (2 mg/kg)	単回	雄	0~5	8.93						
			0~10	23.71	2.89					
			0~24	47.22	6.16	11.12				
			0~36	55.11	7.74					
			0~48	58.66	8.22	16.74	15.40 (3.17)	1.44	100.47	
		雌	0~5	7.88						
			0~10	17.53	3.25					
			0~24	39.53	6.76	0.44				
			0~36	50.61	9.26					
			0~48	58.95	10.76	4.69	24.38 (14.91)	2.69	101.48	

¹⁾ ()内は、胃・消化管内容物を除く組織中の残留率

代謝

HPLCシステムにより尿、糞抽出物および胆汁試料中のオキサジクロメホン代謝物の検討をした結果、尿からは25種類、糞抽出物からは24種類、胆汁からは41種類の放射性成分が検出され、ラットに経口投与した¹⁴C-オキサジクロメホンは、広範に代謝されることが示唆された。尿、糞および胆汁検出された各成分に対して、極性の高いものから順にそれぞれUMET/1~25、FMET/1~24およびBMET/1~41の成分番号をつけた。

尿から検出された親化合物は、きわめて微量(検出限界以下~投与量の~0.22%)であった。尿中への放射能の平均排泄率は比較的low(総投与量の約0.8%~9%)、投与量の5%以上を占める尿代謝物は検出されなかった。

高用量単回投与群ではUMET/2が主要代謝物であり、低用量単回および反復投与群では、UMET/2(雄)およびUMET/3(雌)が主要代謝物であった。LC/MS分析を用いた構造解析の結果、UMET/2は記号Gの構造を有する代謝物と推定された。また、比較的少量しか検出されなかったもののUMET/6は54HPの水酸化物(記号II)と推定された。6HM(記号B)の抱合体の存在も確認された。(表14)

糞(抽出物)中からは最も極性の低い成分FMET/24として親化合物がもっとも高い濃度で検出され、投与量に対し低用量投与群では約54~71%、高用量投与群では約96%を占めた。いずれの場合もオキサジクロメホンの濃度が最も高かったことから、投与放射能の大部分は吸収されずに糞中に直接排泄されるか、あるいは何らかの抱合体として胆汁経路で排泄された後、加水分解酵素および/または消化管に存在する微生物相により分解されるものと考えられた。2番目に主要な放射能成分(低用量群で約4~13%)はFMET/22であり、LC/MS分析により54HP(記号C)および記号Iの推定構造を有する少量画分から成ることが確認された。その他、FMET/15(DC標識体低用量で約1~2%、PH標識体低用量で約0.4~0.6%)はHM54PH異性体(記号D)と同定され、FEMT/16(約1%以下)およびFMET/11(1%以下)はLC/MS分析でそれぞれ記号Kおよび記号Jの構造を有するものと推定された。(表15)

胆汁中からは親化合物は検出されなかった。BMET/32は低用量試験での主要放射能画分であり、約10~16%程度検出された。高用量群においては、雄ではBMET/22(0.71%)、雌ではBMET/29(0.53%)が主要放射能成分であった。(表16)

グルクロニダーゼおよびスルファターゼによる酵素加水分解を行うと、極性画分および主要代謝物(BMET/32)が消失または著しく減少し、BMET/H1、BMET/H3、BMET/36、BMET/39およびBMET/40が増加したことから、胆汁試料中には抱合体が存在しているものと考えられた。

加水分解後の胆汁試料についてLC/MS分析を行った結果、BMET/36はHM54HP(記号D)、BMET/39は6HIM(記号B)およびBMET/40(主要部分)は54HP(記号C)と同定された。また、BMET/H1およびBMET/H3は記号Iの構造を有するものと推定された。保持時間および質量分析の類似によりBMET/40はAPAA(記号F)を含むと推定された(但し、UVスペクトラム、質量分析等のピークが完全には一致していないため現段階で確定は出来ない)。尚、分析の過程で、非標識画分からADPOL(記号E)と推定される物質が検出された。

結 論:

設定濃度2mg/kgで雌雄に経口投与した場合、 $[^{14}\text{C}]$ -オキサジクロメホンは比較的速やかに吸収され、酸化、加水分解および抱合体化により急速に代謝された。 $[^{14}\text{C}]$ -オキサジクロメホンの排泄は急速であり、投与量の大部分は投与24~72時間以内に主に胆汁および糞中に排泄された。高用量ではオキサジクロメホンの吸収率が低下し、放射能の大部分は親化合物として糞中から排泄され、胆汁からは低濃度の放射能が検出されたに過ぎなかった。

放射能は組織内に広範囲に分布し、消化管、肝、腎、副腎、脂肪およびハーダー腺からは比較的高い濃度の放射能が検出されたが、組織への総残留量は極僅かであった。

尿、糞および胆汁中に広範囲の放射性成分が検出された。同定され、さらに数種の代謝物の構造が推定された。

以上の結果から推定される、ラットにおけるオキサジクロメホンの代謝経路を図1に示す。

表14. 尿中の放射性成分の投与量に対する割合(%)

UMET/-	標識体				標識体					
	低用量単回		低用量反復		高用量単回		低用量単回		低用量反復	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.12	0.10	0.04	0.01	0.13	0.13	1.14	1.27	1.28	0.62
2 (G)	0.11	0.21	0.12	0.10	0.48	0.83	2.53	1.38	1.39	1.23
3	n.d.	n.d.	0.11	0.003	0.15	0.04	0.28	3.43	1.02	2.85
4	0.10	0.05	0.13	0.08	n.d.	n.d.	0.12	0.07	0.54	0.86
5	0.03	0.23	0.09	0.04	0.01	0.01	0.02	0.10	n.d.	n.d.
6 (H)	0.13	0.40	0.24	0.18	0.004	n.d.	n.d.	0.02	0.03	0.02
7	0.22	0.96	1.13	1.47	n.d.	0.01	n.d.	0.04	0.0	0.03
8	0.19	0.78	0.01	0.11	n.d.	n.d.	n.d.	0.02	n.d.	0.03
9	0.08	0.19	0.05	0.04	n.d.	0.01	0.01	0.6	n.d.	0.03
10	0.27	0.40	0.58	0.18	n.d.	0.03	0.03	0.08	0.01	0.05
11	0.15	0.32	0.26	0.24	n.d.	0.02	n.d.	0.14	0.02	0.14
12	0.18	1.61	0.29	1.02	n.d.	0.03	0.04	0.40	0.01	0.26
13	0.03	0.04	0.05	0.15	n.d.	n.d.	n.d.	0.11	n.d.	0.01
14	n.d.	0.65	n.d.	0.33	n.d.	0.01	n.d.	0.26	n.d.	0.22
15	0.01	0.19	0.01	0.20	n.d.	n.d.	0.01	0.08	n.d.	0.04
16	n.d.	0.10	0.002	0.06	n.d.	0.01	n.d.	0.03	n.d.	0.001
17	0.08	1.43	0.15	1.93	0.01	0.07	n.d.	0.74	n.d.	0.62
18	0.07	0.42	0.25	0.06	n.d.	n.d.	n.d.	0.07	n.d.	0.01
19	n.d.	0.08	0.93	0.65	n.d.	trace	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
20	0.02	n.d.	0.07	0.11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.01
21	n.d.	n.d.	0.01	0.04	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.01
22	0.63	0.45	0.36	0.25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.01
23	0.25	0.06	0.05	0.07	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.02
24	n.d.	0.03	0.07	0.06	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25(親化合物)	n.d.	n.d.	0.22	0.11	n.d.	0.003	n.d.	n.d.	0.03	0.01
合計	2.79	9.04	5.51	7.81	0.78	1.20	4.18	8.39	4.32	7.07

標識体低用量単回およびPH体高用量単回投与は投与0~72時間、標識体低用量反復投与は投与0~144時間、標識体低用量単回および低用量反復投与は投与0~96時間の合計
n.d.; 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

表15. 糞抽出液中の放射性成分の投与量に対する割合(%)

FMET/-	標識体				標識体					
	低用量単回		低用量反復		高用量単回		低用量単回		低用量反復	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	n.d.	0.09	0.05	0.02	n.d.	n.d.	0.26	0.12	0.03	0.09
2	n.d.	0.08		0.01	n.d.	n.d.	0.04	n.d.	n.d.	n.d.
3	n.d.	0.08	0.01	0.12	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.06
4	0.18	0.03	0.06	0.07	n.d.	n.d.	0.04	0.03	n.d.	n.d.
5	1.01	0.26	n.d.	0.86	n.d.	n.d.	0.04	0.09	0.06	0.05
6	0.22	0.16	0.03	0.17	n.d.	n.d.	0.06	0.13	0.05	0.21
7	0.45	0.09	0.24	0.16	n.d.	n.d.	0.27	0.25	0.19	0.12
8	0.58	0.46	0.69	0.37	0.04	n.d.	0.24	0.43	0.36	0.38
9	0.76	1.08	0.75	0.21	0.04	n.d.	0.16	0.74	0.96	0.89
10	0.04	0.30	0.32	1.45	n.d.	n.d.	0.05	0.57	0.12	0.58
11(I)	0.66	0.83	0.58	0.64	n.d.	n.d.	0.03	0.31	0.25	0.37
12	0.45	0.79	0.62	2.29	n.d.	0.13	0.03	0.65	0.50	0.65
13	2.00	1.92	0.25	0.07	n.d.	n.d.	0.65	0.57	0.54	1.07
14	0.18	0.16	0.17	0.01	n.d.	n.d.	0.06	0.36	0.10	0.03
15(D)	1.56	1.89	1.62	0.98	n.d.	n.d.	0.41	0.36	0.68	0.61
16(K)	0.68	0.23	0.31	1.06	n.d.	n.d.	n.d.	0.54	0.17	0.12
17	0.06	0.05	n.d.	0.04	n.d.	0.06	0.40	n.d.	0.14	0.03
18	0.53	0.17	0.78	0.16	0.03	n.d.	0.02	0.06	0.68	0.07
19	3.23	2.78	3.15	2.09	0.06	0.04	2.80	1.66	2.87	1.87
20	0.26	0.82	n.d.	0.03	n.d.	n.d.	n.d.	0.06	0.33	0.02
21	n.d.	0.18	0.34	0.22	n.d.	n.d.	n.d.	0.72	n.d.	0.04
22(C+I)	8.14	12.91	8.78	5.78	0.05	0.03	6.16	3.81	6.31	5.16
23	0.51	0.02	0.52	0.05	0.93	1.13	0.75	0.58	0.05	0.59
24(親化合物)	62.41	53.96	55.71	59.56	96.1	96.65	68.57	67.25	59.04	71.25
合計	83.93	79.35	75.27	76.43	97.26	98.05	81.05	79.28	73.44	84.24

標識体低用量単回、低用量反復投与および標識体高用量単回投与は投与0~120時間、標識体低用量単回および低用量反復投与は投与0~144時間の合計

n.d.; 検出せず

表16. 胆汁抽出液中の放射性成分の投与量に対する割合(%)

BMLT/-	標識体		標識体			
	低用量単回		高用量単回		低用量単回	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	n.d.	n.d.	0.17	0.10	0.10	n.d.
2	n.d.	n.d.	n.d.	0.01	n.d.	n.d.
3	0.51	1.42	0.01	0.09	0.45	1.26
4	n.d.	n.d.	n.d.	0.02	n.d.	n.d.
5	0.42	0.45	0.04	0.07	0.99	0.92
6	n.d.	0.25	0.18	0.13	n.d.	0.12
7	n.d.	n.d.	0.06	0.16	n.d.	0.09
8	0.07	n.d.	0.03	0.11	0.06	0.06
9	n.d.	n.d.	0.02	0.04	0.18	n.d.
10	0.11	n.d.	0.08	0.02	0.32	0.23
11	n.d.	n.d.	0.07	0.02	3.24	2.75
12	5.82	5.39	0.19	0.14	3.12	3.79
13	1.62	0.51	0.11	n.d.	1.60	1.00
14	1.8	0.59	0.07	0.01	1.63	1.26
15	1.87	1.88	0.07	0.04	1.81	1.95
16	2.26	1.92	0.10	0.04	1.91	1.69
17	1.08	3.05	0.02	.001	1.09	2.56
18	0.96	0.43	0.12	0.04	0.88	0.81
19	1.16	0.61	0.16	0.05	1.16	0.62
20	0.76	0.63	0.11	0.11	0.41	1.08
21	1.75	2.32	0.36	0.37	1.09	4.38
22	5.50	4.06	0.71	0.49	1.34	3.14
23	n.d.	n.d.	0.52	0.35	4.96	2.58
24	4.53	3.4	0.33	0.36	1.89	4.34
25	1.79	5.10	0.18	0.25	3.53	2.65
26	0.88	0.54	0.28	0.13	1.79	0.31
27	n.d.	0.78	n.d.	0.01	1.40	0.47
28	0.05	0.32	n.d.	n.d.	0.10	0.08
29	0.79	0.25	0.52	0.53	1.46	1.27
30	0.21	n.d.	n.d.	n.d.	0.52	n.d.
31	8.51	5.91	0.38	0.24	6.95	5.87
32	16.04	10.15	0.52	0.37	14.62	11.83
33	0.10	0.21	0.12	0.31	0.44	0.45
34	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.07	n.d.
35	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.16
36(D)	n.d.	0.12	n.d.	0.01	0.32	0.15
37	n.d.	n.d.	n.d.	+	n.d.	0.17
38	0.26	n.d.	0.21	0.33	n.d.	0.07
39(B)	0.13	0.19	n.d.	n.d.	0.28	0.75
40(C+F)	0.08	0.26	n.d.	n.d.	0.64	0.33
41	n.d.	0.32	0.10	0.19	0.22	1.09
合計	59.13	51.10	5.86	5.15	60.64	60.28

何れも投与0~48時間の合計

n.d.: 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

[]は推定代謝物

図1. オキサジクロメホンのラット体内における推定代謝経路

2. 植物における代謝試験

(1). 稲幼苗における代謝試験

(資料 M-2)

試験機関：

報告書作成年：1995年

供試標識化合物：環[U-¹⁴C]標識オキサジクロメホン（標識体）

構造式及び標識位置；

*: ¹⁴C-標識位置

標識体

化学名；

比放射能 (GBq / mmol)	
放射化学的純度 (%)	≥98.7

供試植物： 水稻(品種:キヌヒカリ)

栽培条件： 下記条件の水耕法による。

水耕液量;200 mL

温室;コイトロンHN型

温度;25 °C / 18 °C (昼/夜)

照度;葉の先端で20,000 lux以上

照明時間;12時間/日

試験方法：

処理溶液の調製; ¹⁴C-オキサジクロメホンをアセトンに溶解し、4ug/mLに調製した。

処理方法；

吸収移行試験;水耕液200mLをアルミホイルで遮光した容器に入れ、上記アセトン溶液を 0.1mL添加して0.002ppm*の処理液とした。これに1容器あたり5本の稲幼苗の根部を浸漬し、経時的に分析に供した。

代謝試験; 吸収移行試験と同様に、処理液を調製、浸漬した。168時間後にオキサジクロメホンを含む水耕液に移植し、経時的に分析に供した。

*申請者注;なお、当試験実施前に水耕栽培で葉害を起こさない濃度を検討し、処理液濃度を0.002ppmとした。

採取時期；

吸収移行試験;浸漬3, 6, 24, 72及び168時間後

代謝試験; 移植24, 72, 168及び336時間後

分析方法;

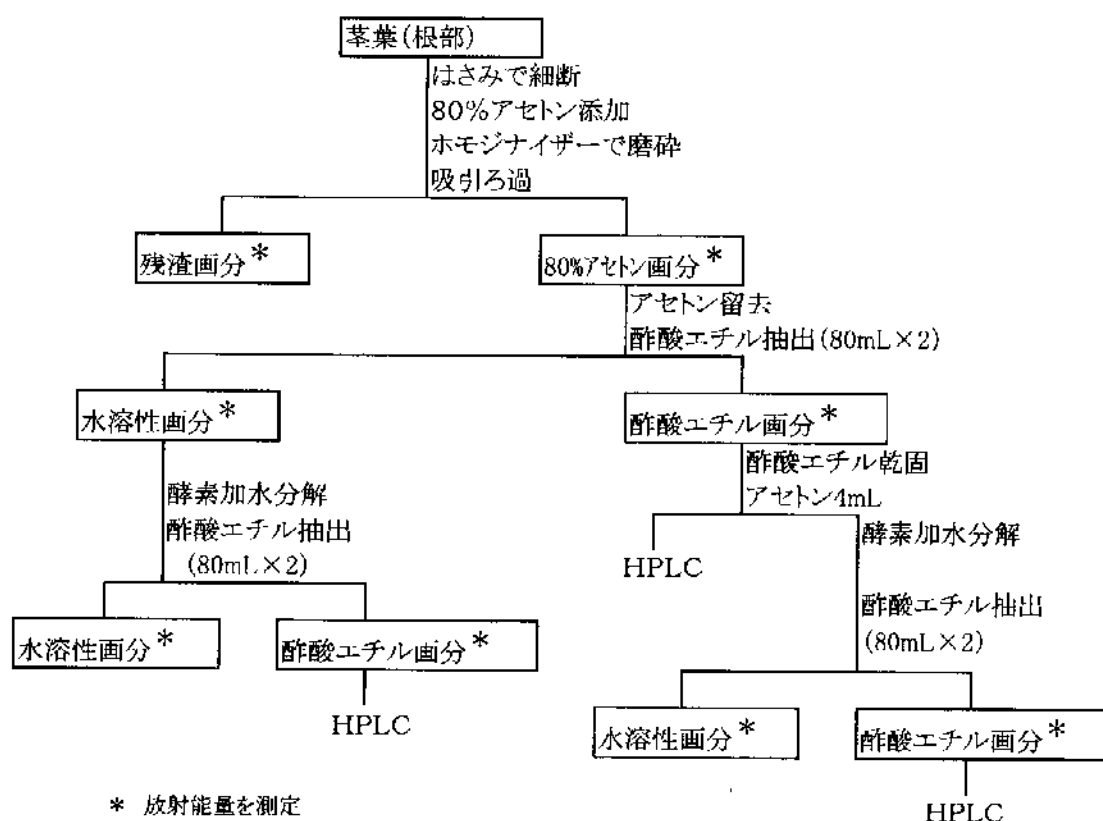
吸収移行試験; 稲幼苗は茎葉部と根部に分割後、乾燥燃焼させ、放射エネルギーを測定した。

水耕液は定容後、一部を採取し放射エネルギーを測定した。

代謝試験; 稲幼苗は茎葉部と根部に分割後、アセトンで抽出、分画後、一部をHPLCに注入し、代謝物を検索した。また、抱合体は酵素にて加水分解後HPLCで検索した。各画分の放射エネルギーを測定し、放射エネルギーの分布を調査した。

抽出、精製、分析方法の詳細は図-1に示した。

図-1 代謝試験における稲幼苗の抽出分析方法



結果:

(1) 吸収、移行; 吸収移行試験における放射エネルギーの回収は試験期間を通じて良好であった。

各サンプリング時点における放射エネルギーの分布を表-1に示した。

稲幼苗に吸収された放射エネルギーは経時的に増加し、処理168時間後には処理量の52.6%が吸収された。

根部から茎葉部への移行量は経時的に増加し、処理168時間後には吸収された放射エネルギーの40%が茎葉部に移行した。

表-1 稲幼苗及び水耕液中の放射能の分布

処理後経過時間	処理量に対する%					
	直後	3時間	6時間	24時間	72時間	168時間
稲幼苗	—	7.6	7.8	12.4	32.9	52.6
茎葉部		0.1	0.3	1.4	11.9	21.1
根部	—	7.5	7.5	11.0	21.0	31.5
水耕液	100.1	86.4	91.3	87.2	62.2	43.2
合計	100.1	94.0	99.1	99.6	95.0	95.8
	稲体中の分布%					
茎葉部	—	1.3	3.8	11.3	36.2	40.1
根部	—	98.7	96.2	88.7	63.8	59.9

代謝試験における放射能の回収は試験期間を通じて良好であった。

移植後の放射能の分布を表-2に示した。

168時間浸漬処理で処理放射能の約40%が稲幼苗に吸収されたが、移植後の茎葉部/根部の比率に大きな変化はなく、根部から茎葉部への移行は殆ど認められず、水耕液中への再溶出も少量であった。

表-2 移植後の稲幼苗及び水耕液中の放射能の分布

移植後経過時間	処理量に対する%				
	直後	24時間	72時間	168時間	336時間
稲幼苗	42.5	37.1	38.0	44.1	41.1
茎葉部	11.8	11.9	13.0	11.8	14.5
根部	30.7	25.2	25.0	32.3	26.6
移植後水耕液	—	6.7	5.5	4.8	5.4
処理水耕液中残量	50.8	53.4	54.7	53.7	53.1
合計	93.3	97.2	98.2	102.6	99.5
	稲体中の分布%				
茎葉部	27.8	32.1	34.2	26.8	35.3
根部	72.2	67.9	65.8	73.2	64.7

(2)分布; 稲幼苗中の放射能の分布を表-3に示した。

茎葉部において、放射能の大部分が80%アセトンで抽出可能であった。また、その大部分が酢酸エチルに転溶され、有機溶媒で抽出不可能な水溶性画分は少量であった。非抽出残渣画分は経時的に漸増した。

根部において、80%アセトン抽出画分は経時的に減少した。その大部分は酢酸エチルに転溶され、水溶性画分は茎葉部と同様に少量であった。

非抽出残渣画分は経時的に増加し、移植336時間後には稲体中の37%を占めるに至った。

表-3 移植後の稲幼苗中の放射能の分布

移植後経過時間	稲体中の分布%				
	直後	24時間	72時間	168時間	336時間
茎葉部	27.8	32.1	34.2	26.8	35.3
アセトン抽出画分	24.6	28.1	29.6	22.9	28.4
酢酸エチル画分	15.0	25.3	26.5	20.6	24.2
水溶性画分	9.5	2.8	3.1	2.3	4.2
非抽出残渣	3.2	4.0	4.6	3.9	6.9
根部	72.2	67.9	65.8	73.2	64.7
アセトン抽出画分	48.2	37.7	37.3	35.3	27.5
酢酸エチル画分	44.1	31.8	34.6	33.7	24.9
水溶性画分	4.1	5.8	2.7	1.5	2.6
非抽出残渣	24.0	30.2	28.5	37.9	37.2
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

(3)代謝; 稲幼苗中の各代謝物の分布を表-4に示した。

水溶性画分を酵素加水分解したところその大部分が酢酸エチルで再抽出され、その主成分がオキサゾクロメロンであった。これは酢酸エチル抽出が不十分であったためと推定される。

酢酸エチル抽出画分中の代謝物をHPLC、TLCで検索したところ、主成分はオキサゾクロメロンであった。茎葉部からは、代謝物として が同定され、2種の未同定代謝物(UK-1, UK-2)が検出された。根部からはUK-2のみが検出され 及びUK-1は検出されなかった。

表-4 移植後の稲幼苗中の代謝物の分布

移植後経過時間	稲体中の分布%				
	直後	24時間	72時間	168時間	336時間
茎葉部	27.8	32.1	34.2	26.8	35.3
オキサジクロメホン	16.5	18.8	17.7	13.1	15.5
根部	72.2	67.9	65.8	73.2	64.7
オキサジクロメホン	39.8	30.2	29.5	29.3	21.0
	稲体中濃度 (ppm)				
茎葉部 ²⁾	0.027	0.026	0.025	0.018	0.018
オキサジクロメホン	0.015	0.015	0.014	0.009	0.009
根部 ²⁾	0.079	0.055	0.047	0.053	0.037
オキサジクロメホン	0.043	0.024	0.021	0.021	0.012

1) <LOQのため計算せず

2) オキサジクロメホンに換算

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential
(資料 M-3)

(2). 水稻における代謝試験

試験機関：

報告書作成年：1998年 (GLP対応)

供試化合物： 下記の標識オキサジクロメホンを用いた。

構造式及び標識位置；

*: ^{14}C -標識位置

化学名；

	標識体	標識体
比放射能 (GBq / mmol)		
放射化学的純度 (%)	≥98.4	≥98.9

* 申請者注； 標識位置の設定理由

供試植物： 水稻 (品種：日本晴)

供試土壌： 栃木県農業試験場より採取

栽培条件： 下記条件の土耕法による。

栽培容器； 登熟期採取区は1/2000aワグネルポット、その他は1/5000aワグネルポット

温室； ファイトロン3S206A型

温度； 水稻慣行栽培期の東京地方の月間平均値を基準

照明； 自然太陽光

水管理； 湛水深を3cmに維持、但し収穫の約1ヶ月前から維持を中止

移植； 約3集期まで苗床で生育後、根を傷めないよう培養土を洗い流し、5本の
苗を1組にし、3組をポットに移植した。

試験方法：

処理溶液の調製； ^{14}C -オキサジクロメホンを乳剤白試料に溶解し、MILLI-Q水で希釈調製した。

登熟期採取区は 標識体、その他の区(施用28日および56日後採取)は
標識体のみを処理した。

処理濃度; 低用量区として80 gai/ha(最大慣行施用量)

高用量区として240 gai/ha(最大慣行施用量の3倍量)

*申請者注;、当試験実施前に薬害を起こさない施用量を検討し、高用量区を240
gai/haとした。

処理方法; 稲幼苗のポットへの移植1週間後に1回処理した。施用液を田面水にむらの無いように
添加した。

採取時期; 施用28、56日後及び収穫期(施用120日後)

採取方法;

施用28、56日後採取区;

3ポットの稲を土壌より分離後合わせた。地上部と根部に分割し、それぞれをさらに細断
し、分析まで-30℃に冷凍保存した。各用量区につき2連の分析試料とした。

収穫期採取区;

6ポットの稲を地表約3cmで切断し、土壌より分離後、稲わら、玄米、籾殻と根部に分割
し、稲わらと根部は細断した。6ポットから得られた試料を各部位毎に合わせ、よく混合し
て1点の試料とした。分析まで-30℃に冷凍保存した。

代謝物の抽出・同定;

稲わら、玄米、籾殻、根部の各試料は、アセトン/水(8/2)またはアセトニトリル/水(8/
2)で2回磨砕抽出し、抽出液と残渣に分けた。

抽出液はC18ミニカラムで水溶出液(水溶性残留物)、ベンゼン溶出液(低極性残留物)、
メタノール溶出液(高極性残留物)に分画しHPLC/LSC法により分析・定量した。メタノ
ール溶出液は酸加水分解及びセルラーゼ処理を行い、C18ミニカラムで水溶出液(水溶
性残留物)、ベンゼン溶出液(低極性残留物)、メタノール溶出液(高極性残留物)に分
画しHPLC/LSC法により分析・定量した。

抽出残渣は稲わらではソックスレー抽出を行い、抽出液をペクチン画分、リグニン画分
に分画し、リグニン画分はさらにヘミセルロース画分とセルロース画分に分画した。玄米
では α -アミラーゼ及びプロテアーゼで処理して、デンプン画分と蛋白質画分中の放射エネルギーを
測定した。

結 果:

植物体中放射能濃度およびその成分;

高用量区 標識体処理区の茎葉部及び根部の濃度を表-1に示す。

表-1. 標識体処理植物体中放射能濃度の推移

	処理28日後	処理56日後	登熟期
茎葉部	0.25329 ppm	0.09757 ppm	0.03526 ppm
根 部	0.15042 ppm	0.06297 ppm	0.09421 ppm

数値はオキサジクロメホンへの換算値

濃度は減少しているものの、絶対量には大差がなかったことから、放射能の吸収は施用後の早期に起きること、濃度の減少は稲の生長に伴う希釈効果によることが示された。

低用量区でも、放射能量は用量に比例して低いが、同様の挙動を示した。

処理28日後及び58日後における放射性成分として 高用量 標識体処理区の茎葉部のHPLC分析結果を表-2に示す。

表-2. 茎葉部中の主な放射性成分の分布

	処理28日後		処理58日後	
	%TRR	親換算ppm	%TRR	親換算ppm
オキサジクロメホン	39.79	0.10059	27.28	0.02666

オキサジクロメホンはベンゼン画分とメタノール画分の合算値、代謝物はベンゼン画分のみ

主要な放射性成分としては未代謝のオキサジクロメホンが検出され、その他に微量の成分が検出された。そのうちの2種類はオキサジクロメホンの であつた。また、多数の極性成分の存在が示されたが、その量は極微量であつた。

低用量区でも、放射能量は用量に比例して低いが、同様の挙動を示した。

登熟期稲体の放射能濃度およびその成分；

高用量区における稲体各組織の放射能分布を表-3に示す。

表-3. 各組織中の放射能濃度

		稲わら		玄米		根部		籾殻	
		親換算ppm	%TRR	親換算ppm	%TRR	親換算Ppm	%TRR	親換算ppm	%TRR
標識体処理	抽出液	0.02192	62.1	0.00068	3.6	0.05918	62.8	0.00260	13.6
	非抽出残渣	0.01334	37.9	0.01806	96.4	0.03504	37.2	0.01639	86.4
	合計	0.03526	100.0	0.01874	100.0	0.09421	100.0	0.01898	100.0
標識体処理	抽出液	0.02193	71.6	0.00032	11.8	0.06826	70.6	0.00213	28.7
	非抽出残渣	0.00871	28.4	0.00239	88.2	0.02873	39.4	0.00530	71.3
	合計	0.03063	100.0	0.00271	100.0	0.09700	100.0	0.00743	100.0

登熟期イネ体での残留放射能量は根部で最も高く、稲わらがこれに次ぎ、可食部の玄米、籾殻中では低かつた。

標識体試料に比べ 標識体試料の玄米および籾殻中の残留放射能が多かったが、これは 標識体の水田土壌中での分解により生成した¹⁴CO₂が籾体に取り込まれたためと考えられた。

高用量区の籾わら及び玄米のHPLC分析結果を表-4に示す。

表-4. 籾わら及び玄米中の放射性成分の分布

		籾 わ ら		玄 米	
		%TRR	親換算ppm	%TRR	親換算ppm
標 識 体	オキサジクロメホン	16.02	0.00568	<0.23	<0.00004
				-	-
				-	-
				-	-
標 識 体	オキサジクロメホン	16.11	0.00494	<1.58	<0.00004
				-	-
				-	-
				-	-

オキサジクロメホンはベンゼン画分とメタノール画分の合算値、代謝物はベンゼン画分のみ。

- は玄米中の残留放射エネルギーが低すぎるため実施できなかった。

籾わら中の主要な放射性成分としては未代謝のオキサジクロメホンが検出され、その濃度は処理58日後に比べ約1/5に低下していた。また、TRR%でみても約1/2に低下していたことより、緩慢ではあるものの、代謝が進んでいることが示された。

代謝物は短期試験同様、

などの微量成分も含めて生成した。

代謝

物と推定された。 標識体処理と 標識体処理で大きな差は認められなかった。

C18ミニカラムのメタノール溶出液の酸加水分解、酵素加水分解を行った。

その結果、その一部は糖抱合体であることが示唆された。また、 標識体、 標識体それぞれに固有の放射性成分が確認された。

加水分解により得られたアグリコンは、放射エネルギーが微量なため同定できなかったが、

HPLC溶出挙動より、おそらく

低極性代謝物と推定された。

玄米中には、 標識体、 標識体ともに、未代謝のオキサジクロメホンは検出されず、若干の極性代謝物が認められたものの、その量は極微量であった。すなわち、籾わらの主成分であるオキサジクロメホンは玄米には移行しないことが推定された。

低用量区でも、放射エネルギーは用量に比例して低い、同様の挙動を示した。

玄米未抽出放射能の特徴付けの結果を表-5に示す。 標識体試料のα-アミラーゼ処理で、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイオエルクローズサイエンス株式会社にある。

Confidential

顕著に放射能が溶出し、デンプン中に取り込まれたことを示した。また、プロテアーゼ処理でも有意な放射能が溶出したので、蛋白質への取り込みも明らかとなった。そのレベルは 標識体試料で顕著で土壤中で分解発生した¹⁴C₂O₂が合成されたデンプンなどの成分に取り込まれ、それが玄米試料中の主放射性残留物になったとする推測を支持した。

表一5. 玄米未抽出放射能の特徴付け

画分	体				体			
	高用量		低用量		高用量		低用量	
	%TRR	親換算ppm	%TRR	親換算ppm	%TRR	親換算ppm	%TRR	親換算ppm
未抽出残渣	96.62	0.01806	97.42	0.01138	87.86	0.00231	90.44	0.00134
緩衝液洗浄	2.81	0.00053	1.73	0.00020	<8.14	<0.00021	<11.50	<0.00017
デンプン	45.04	0.00842	34.25	0.00400	32.35	0.00085	36.41	0.00054
蛋白質	11.76	0.00220	13.62	0.00159	<7.30	<0.00019	34.44	0.00051
残渣	31.76	0.00594	36.91	0.00431	31.36	0.00083	32.47	0.00048
回収率	91.37	0.01651	86.51	0.00984	63.71	0.00147	103.35	0.00138

稲わら未抽出放射能の特徴付けの結果を表一6に示した。 標識体ではリグニン、ヘミセルロース、セルロースの各画分から有意な放射能が検出された。 標識体ではセルロース画分からは未検出であったものの、リグニン、ヘミセルロース画分から検出された。これらの結果から、オキサジクロモロン由来の放射能が稲わらの正常成分に取り込まれたか、構成成分に代謝されたことが示唆された。

なお、主要な光分解物として同定された は水稻中には検出されなかった。(申請者)

表一6. 稲わら未抽出放射能の特徴付け

画分	体				体			
	高用量		低用量		高用量		低用量	
	%TRR	親換算ppm	%TRR	親換算ppm	%TRR	親換算ppm	%TRR	親換算ppm
未抽出残渣	39.21	0.01343	47.88	0.00658	29.79	0.00901	36.86	0.00408
ソックスレー抽出	4.22	0.00145	3.62	0.00050	6.35	0.00192	4.95	0.00055
ベグチン	<1.08	<0.00037	<2.61	<0.00036	<1.21	<0.00073	<3.40	<0.00038
リグニン	5.07	0.00174	3.03	0.00042	4.17	0.00126	<4.78	<0.00053
方法1								
ヘミセルロース	7.89	0.00270	5.80	0.00080	5.52	0.00167	<3.96	<0.00044
残渣	26.05	0.00892	38.56	0.00530	12.84	0.00388	19.36	0.00215
回収率	43.22	0.01481	51.02	0.00701	28.87	0.00873	24.34	0.00270
方法2								
セルロース	12.30	0.00421	<20.49	<0.00281	<6.29	<0.00190	<19.65	<0.00218
残渣	17.43	0.00597	24.93	0.00342	11.00	0.00333	14.51	0.00161
回収率	39.01	0.01336	31.58	0.00434	21.52	0.00651	19.45	0.00216
方法3								
セルロース	<1.50	<0.00051	<3.33	<0.00046	<1.73	<0.00052	<5.77	<0.00064
残渣	32.20	0.01103	36.33	0.00499	15.09	0.00456	19.19	0.00213
回収率	41.49	0.01421	42.98	0.00590	25.60	0.00774	24.14	0.00267

リグニンを抽出後、残渣を3分割し、NH₄OH抽出(方法1)、Schweizers reagent抽出(方法2)およびセルラーゼ分解(方法3)に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

以上の結果より推定された代謝経路を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

(資料 M-4)

3. 上壤における運命

試験機関：

報告書作成年：1998年 (GLP対応)

供試標識化合物：下記構造式を有するオキサンクロモン

構造式及び標識位置：

*：¹⁴C-標識位置

化学名：

	標識体	標識体
比放射能 (GBq / mmol)		
放射化学的純度 (%)	≥ 98.4	≥ 98.9

*申請者注：標識位置の設定理由

供試上壤： 農林水産省東北農業試験場・大曲園場の水田より採取し、2mmの篩を通した下記特性を有する上壤を使用した。

土性	粘土含量	粘土鉱物の種類	pH (H ₂ O)	pH (KCl)	有機炭素含量 (%)	C.E.C. (cmol(+) / kg)	リン酸吸収係数 (P2O5mg/100g)	最大容水量 (%)
軽埴土	26.3%	モンモリロナイト, クローイト	5.1	4.0	2.67	23.4	1080	86

試験方法：

予備培養；

湛水条件； 内径5cmの200mL容共栓付ガラス瓶に乾土70g相当量の土壌を充填し、Milli-Q水を添加して水深を約1cmとした。ガラス瓶は28±1℃の暗条件の土壌培養槽中で 14日間の予備培養を実施した。

畑地条件； 内径7cmの500ml.容広口ガラス瓶に乾土50g相当量の土壌を充填し、Milli-Q水を添加して最大容水量の50%とした。ガラス瓶は28±1℃の暗条件の土壌培養槽中で14日間の予備培養を実施した。

処 理；

湛水条件； アセトンに溶解した施用液140μLを添加し、ガラス棒で田面水と土壌を緩やかに攪拌して均一に混和した。設定濃度は低用量区=0.08ppm(80ga.i./ha相当, 予定通常施用量)及び高用量区=0.4ppm(400ga.i./ha相当)とした。
高用量区は代謝物分析を容易にするために設定した。

畑地条件； アセトンに溶解した施用液140μLを添加し、ガラス棒で土壌を緩やかに攪拌して均一に混和した。設定濃度は低用量区=0.08ppm(80ga.i./ha相当, 予定通常施用量)及び高用量区=0.4ppm(400ga.i./ha相当)とした。
高用量区は代謝物分析を容易にするために設定した。

インキュベーション； 予備培養と同条件で最長168日間インキュベートした。

試料採取； 表-1に従い試料を採取して分析に供した。

表-1 各試験条件における試料採取時点

	条件	標識	用量	試料採取時点
土壌残留物分析	湛水		高	施用直後, 28,56,84,112,168日後
			低	施用直後, 28,84,168日後
			高	施用直後, 28,56,84,112,168日後
	畑地		高	施用直後, 28,56,84,168日後
			低	施用直後, 28,84,168日後
			高	施用直後, 28,56,84,168日後
揮発性物質捕集	湛水		高	気体分析は施用後2週間間隔で 168日後まで 土壌分析は施用168日後 (試験終了時)
			高	
			低	
	畑地		高	
			高	
			低	

分析方法； (分析法の詳細を図1に示す。)

湛水条件； 試料を田面水画分と土壌画分に分離し、放射能量を測定した。田面水画分には有意な放射能が検出されなかったため、これ以上の分析は実施しなかった。土壌画分はアセトン抽出後濃縮し、C₁₈固相カラムで抽出し、HPLCで分析した。土壌残渣は風乾後メタノールでソックスレー抽出し、HPLCで分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

畑地条件; 試料をアセトン抽出後濃縮乾固し、HPLCで分析した。土壤残渣は風乾後メタノールでソックスレー抽出し、HPLCで分析した。

揮発性物質; 培養期間中、CO₂無含有加湿空気を約3mL/分で通気し、¹⁴CO₂はNaOHで、脂溶性放射性気体はポリウレタンフォームを用いて捕集した。NaOHとポリウレタンフォームは2週間毎に交換した。NaOHの一部を採りLSCで放射エネルギーを測定し、ポリウレタンフォームは酢酸エチルで溶出後、その一部をLSCで放射エネルギーを測定した。

土壤中代謝物の同定/特徴付け;

必要に応じてHPLCで分取した後、LC-MSでスペクトル測定した。また、参照化合物とのHPLCの保持時間比較またはTLCのコロマトグラフィーで主要代謝物の同定/特徴付けを行った。

ソックスレー抽出後の土壤残渣は腐植抽出法により放射能の分画を行った。

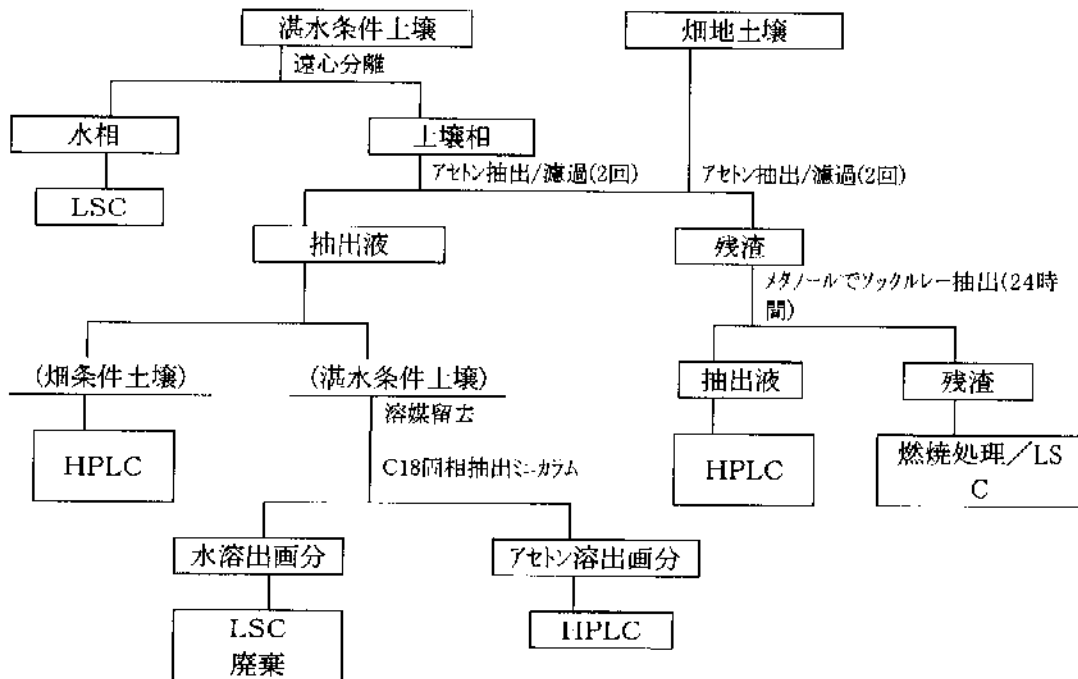


図1 分析フロー

結果:

灌漑条件土壤における代謝運命; (表2~4)

田面水と土壤に均一に施用した¹⁴Cオキサジクロメホンは速やかに土壤相に分布し、全ての試験区で田面水中には有意なレベルでは遊離しなかった。灌漑条件下でのオキサジクロメホンの分解速度は遅く、一次減衰式を適用し算出した高用量区での土壤中半減期は2種標識体の平均で617日(相関係数0.86~0.99)であった。低用量区(標識体)では高用量区よりも長い半減期が算出されたが、相関係数が低く(0.58)、信頼性の

Confidential

高い算出値は得られなかった。何れの標識体の場合も、抽出液(アセトン抽出液+ソックスレー抽出液)に回収される割合は経時的に低下し、抽出残渣の割合が増加した(168日後で、施用量の15~21%)。抽出残渣の生成割合は高用量区では 標識体よりも 標識体の方がわずかに高かった。 標識体からは、168日後までの累積量で、施用量の1%未満の¹⁴Cの発生が認められたが、 標識体では有意な発生は認められなかった。PUFに捕集される揮発性の有機化合物は何れの標識体においても検出されなかった。揮発性物質の累積発生量と試験系中の放射性残留量を合わせた施用168日後における物質収支は96~101%であった。

何れの標識体および用量区においても、抽出液中の各代謝物は168日間のインキュベーション期間中経時的に増加したが、最大のものでも施用量の1.2%未満であった。抽出液中の未変化親化合物以外の主要な残留物質は、 標識体に であった。 MSスペクトル測定により、想定代謝物合成標品 中の 代わりに何れかの位置が を有する化合物と特徴づけられた(図2)。 、想定代謝物合成標品 と特徴付けられた。

図2 の推定化学構造

図3 の構造式

表2 湛水条件土壌における放射能分布

標識	施用量	0.4 mg/kg						0.08 mg/kg			
		経過日数		0	28	56	84	112	168	0	28
土壌	田面水	0.6	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.5	0.4	0.3	0.3
	アセトン抽出液	97.0	85.2	88.3	84.0	77.6	75.4	95.0	85.4	80.5	77.2
	ソックスレー抽出液	NA	7.8	6.7	5.0	6.3	5.1	NA	7.6	6.6	8.9
	抽出残渣	2.8	6.7	11.5	15.3	15.6	21.3	4.9	7.4	13.6	14.8
	土壌計	99.8	99.7	106.5	104.3	99.5	101.8	99.9	100.4	100.7	100.9
土壌	田面水	0.6	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	NA			
	アセトン抽出液	97.9	88.6	86.6	81.5	79.7	76.1				
	ソックスレー抽出液	NA	5.2	6.8	9.0	5.5	6.7				
	抽出残渣	3.4	6.9	10.2	11.1	14.1	16.1				
	土壌計	101.3	100.7	103.6	101.5	99.2	98.9				

表中の数字は処理放射能に対する%、NA;分析せず、nd;不検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

表3 湛水条件土壌における有機溶媒抽出(アセトン抽出液 | ソックスレー抽出液)画分中の放射性成分分布

標識	施用量	0.4 mg/kg						0.08 mg/kg			
		経過日数		0	28	56	84	112	168	0	28
	オキサジクロメホン	92.6	88.3	87.0	82.3	79.3	75.1	93.9	86.6	82.6	83.6
	その他	0.7	1.6	1.2	1.5	1.5	2.3	1.1	1.0	1.7	0.8
	オキサジクロメホン	96.1	89.4	89.5	85.1	82.8	80.6				
	その他	0.4	3.0	0.7	1.2	0.9	0.9				

表中の数字は処理放射能に対する%、NA;分析せず、nd;不検出

表4 湛水条件土壌における放射性揮発性物質の累積発生率と物質収支

施用後日数 (日)	標識体		標識体			
	0.4 mg/kg		0.4 mg/kg		0.08 mg/kg	
	NaOH	PUF	NaOH	PUF	NaOH	PUF
14	nd	nd	0.18	nd	0.20	nd
28	0.04	nd	0.29	nd	0.30	nd
42	0.06	nd	0.35	nd	0.35	nd
56	0.06	nd	0.39	nd	0.42	nd
70	0.06	nd	0.45	nd	0.47	nd
84	0.06	nd	0.48	nd	0.47	nd
98	0.06	nd	0.52	nd	0.51	nd
112	0.06	nd	0.55	nd	0.51	nd
126	0.06	nd	0.58	nd	0.51	nd
140	0.06	nd	0.63	nd	0.51	nd
154	0.06	nd	0.65	nd	0.51	nd
168	0.06	nd	0.68	nd	0.51	nd
土壌中TRR	101		95		99	
総回収率	101		96		99	

土壌抽出残渣中の放射活性はヒューミン画分とフミン酸画分を主体とする土壌腐植物質画分に分布しており、オキサジクロメホン自体またはその代謝物がこれらの腐植物質に取り込まれたか、または腐植物質そのものに代謝されたものと推測された。

代謝物の生成率、¹⁴CO₂への無機化率、土壌残渣中の放射性残留物の生成率に用量差は認められなかった。

畑条件土壌における代謝運命; (表5~7)

畑条件でオキサジクロメホンは湛水条件下よりも容易に代謝され、その半減期は363~3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびハイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

74日で、用量による差は認められなかった。畑条件においても主要な代謝物種は灌水条件で認められたものと同一であり、インキュベーション期間中経時的に増加した。土壌中の各代謝物の生成速度(割合)は灌水条件下よりも高く、168日後ではそれぞれ施用量の5%、が約2%であった。また、標識体からの $^{14}\text{CO}_2$ の累積発生量も施用量の7(高用量)から8%(低用量)に達した。標識体からの $^{14}\text{CO}_2$ の発生は灌水条件と同様に認められなかった。

表5 畑条件土壌における放射能分布

標識	施用量	0.4 mg/kg					0.08 mg/kg			
		経過日数	0	28	56	84	168	0	28	84
土壌	アセトン抽出液	99.6	95.2	85.4	81.8	79.8	103.2	89.1	84.4	77.9
	ソックスレー抽出液	NA	4.8	4.6	6.3	4.8	NA	3.6	6.6	8.8
	抽出残渣	1.1	6.2	11.0	12.3	17.7	nd	8.2	13.4	17.8
	土壌計	100.7	106.2	100.9	100.5	102.2	103.2	100.9	104.3	104.4
土壌	アセトン抽出液	99.9	92.2	85.7	81.4	76.3	NA			
	ソックスレー抽出液	NA	3.6	3.5	4.9	4.8				
	抽出残渣	0.8	4.5	8.5	9.9	13.4				
	土壌計	100.7	100.3	97.7	96.2	94.4				

表中の数字は処理放射能に対する%、NA;分析せず、nd;不検出

表6 畑条件土壌における有機溶媒抽出(アセトン抽出液+ソックスレー抽出液)画分中の放射性成分分布

標識	施用量	0.4 mg/kg					0.08 mg/kg			
		経過日数	0	28	56	84	168	0	28	84
	オキサジクロメホン	95.8	90.4	79.1	75.9	69.8	99.9	83.4	77.2	69.6
	オキサジクロメホン	97.5	88.8	81.2	77.1	70.6	NA			

表中の数字は処理放射能に対する%、NA;分析せず、nd;不検出

表7 畑条件土壌における放射性揮発性物質の累積発生率と物質収支

施用後日数 (H)	標識体		標識体			
	0.4 mg/kg		0.4 mg/kg		0.08 mg/kg	
	NaOH	PUF	NaOH	PUF	NaOH	PUF
14	0.10	nd	1.30	nd	1.63	nd
28	0.14	0.55	2.48	0.02	3.06	0.46
42	0.14	0.55	3.48	0.02	4.21	0.46
56	0.14	0.55	4.24	0.02	5.07	0.46
70	0.14	0.55	4.88	0.02	5.78	0.46
84	0.14	0.55	5.37	0.02	6.32	0.46
98	0.14	0.55	5.77	0.02	6.76	0.46
112	0.14	0.55	6.12	0.02	7.13	0.46
126	0.14	0.55	6.42	0.02	7.47	0.46
140	0.14	0.55	6.67	0.02	7.76	0.46
154	0.14	0.55	6.92	0.02	8.01	0.46
168	0.14	0.55	7.16	0.02	8.25	0.46
土壌中TRR	102		95		93	
総回収率	103		102		102	

まとめ

オキサジクロメホンの代謝運命は、湛水条件と畑条件の何れにおいても本質的に同じであり、主に分子開裂によって代謝される。この分子開裂によって分からは が生成し、 は最終的にCO₂にまで無機化される。第2の主要な代謝経路は であり、これにより 標識体と 標識体に を生成する。その他、以上の代謝物等がヒューミンとフミン酸を主体とする腐植部分に取り込まれるかそれら自体に代謝される経路も存在する。以上の代謝反応は湛水条件よりも畑条件下においてより急速である。

オキサジクロメホンは遮光下の湛水条件土壌中では分解されにくいですが、畑条件では着実に代謝分解される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

図3 オキサジクロメホンの湛水条件および畑条件における推定代謝経路

4-1. 加水分解運命試験

試験機関:

報告書作成年:1998年

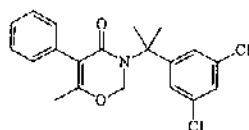
供試化合物:

一般名; オキサジクロメホン

純度;

化学名; 3-[1-(3,5-ジクロロフェニル)-1-メチルエチル]-3,4-シヒドロ-6-メチル-5-フェニル-2H-1,3-オキサジン-4-オン

構造式;



試験方法: OECDガイドラインに従い、50°Cの条件で以下の通り予備試験を実施した。

試験溶液の調製; 20ml用褐色サンプル瓶にpH4, 7, 9の各緩衝液(実測pHはそれぞれ4.06、6.83、9.01、50°C)をそれぞれ20mlずつ量り入れ、オキサジクロメホンの120ppmメタノール溶液を各10μlずつマイクロシリンジで添加し、5分間振盪し、初期濃度約0.06ppmのオキサジクロメホン水溶液を調製した。

培養および試料採取; サンプルを50°Cの恒温器内に置、処理直後、処理2日後および5日後に各pHにつき2サンプルずつ採取した。

試料の分析; 上記採取時点に採取した各サンプルをミニカラムSep-Pak C18ENVを用いて抽出・精製し、HPLCにて定量した。

結果: 下表に処理直後、処理2および5日後の各溶液中のオキサジクロメホン濃度の分析結果および処理直後に対する減衰率を示す。

処理後経過期間(日)	pH4	pH7	pH9
0	0.056 (0%)	0.054 (0%)	0.058 (0%)
2	0.053 (5%)	0.052 (5%)	0.054 (7%)
5	0.060 (-6%)	0.052 (5%)	0.054 (7%)

数値は2分析値の平均(ppm)、()内は処理直後に対する減衰率

50°Cのインキュベート条件下で何れのpH緩衝液中においても5日後の質量変化は10%以内であった。これより、オキサジクロメホンは加水分解に対して安定であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

(資料 M-6)

4-2. 水中光分解運命試験

試験機関：

報告書作成年：1998年 (GLP対応)

供試標識化合物：下記構造式を有するオキサジクロモン

構造式及び標識位置：

*：¹⁴C-標識位置

化学名：

	標識体	標識体
比放射能 (GBq / mmol)		
放射化学的純度 (%)	≥96.9	≥97.7

*申請者注；標識位置の設定理由

供試水： 10mMリン酸緩衝液 (pH=7、濾過滅菌；*光増感物質を含有せず蒸留水と同等と考えられる。)

自然水 (人T.田面水、pH=6.1、濾過滅菌)

人T.田面水調製法；農林水産省東北農業試験場・大曲圃場より採取した水田土壌 (乾土5kg相当) を容積約25Lのプラスチックコンテナに入れ水深約10cmとなるようにMill-Q水を添加し、2週間放置した。田面水を採取後、桐山ロートで濾過し、滅菌フィルターで濾過滅菌後、試験に供した。

光源： 下記のキセノン光照射装置 (ワコム製作所) を使用した。

光源規格； キセノンショートアークランプ (6.5kW)

光学フィルタ； 290nm以下の紫外線及び800nm以上の赤外線をカットする2枚のフィルタを使用

光量； 21.54 W / m² (波長範囲290 - 400 nm)

176.32 W / m² (波長範囲290 - 800 nm)

試験方法:

- 試験容器; 光照射区;直径約4.8cm、高さ約10.5cmの100ml容石英製ネジ口試料瓶
暗所対照区;直径約4.8cm、高さ約11.2cmの100mL容褐色ガラス製ネジ口瓶
- 試験濃度; 0.05ppm
- 試験期間; 最大4日間
- 試験温度; 25±1℃
- 薬剤処理; 滅菌後供試水100mLを試験容器中に採り、 標識体または 標識体のアセトニトリル溶液0.5mLを添加した。アセトニトリルの試料水に対する濃度は0.5%であった。
- 分析方法; 経時的に採取した試料水をC₁₈ミニカラムに通液した。ミニカラムに保持された放射性物質は少量のメタノールで溶出させてHPLCで分析した。保持されなかった有意な放射性物質はOasis HLBミニカラム(Waters社製)で捕集した後メタノールで溶出させてHPLCで分析した。
光分解物の同定はHPLC、TLCのコクロマトグラフィーで実施し、別調製試料を用いたMS分析で構造を確認した。

- 結果: 放射能の回収は試験期間を通じて良好であった。
親化合物のオキサジクロメホン及び同定された主光分解物の経時的变化を表-1~4に示す。

表-1 標識体処理区の緩衝液中の放射能分布

光照射区	処理量に対する%					
光照射時間	照射前	0.5日	1日	2日	3日	4日
オキサジクロメホン	98.99	83.30	69.17	50.49	37.67	26.97
暗所対照区	処理量に対する%					
培養時間	照射前	—	1日	2日	—	4日
オキサジクロメホン	98.99	—	98.50	97.48	—	95.80

表-2 標識体処理区の人工田面水中の放射能分布

光照射区	処理量に対する%					
光照射時間	照射前	0.5日	1日	2日	3日	4日
オキサジクロメホン	97.98	80.64	68.82	52.08	38.02	26.43
暗所対照区	処理量に対する%					
培養時間	照射前	—	1日	2日	—	4日
オキサジクロメホン	97.98	—	96.29	96.66	—	94.47

表-3 標識体処理区の緩衝液中の放射能分布

光照射区	処理量に対する%					
光照射時間	照射前	0.5日	1日	2日	3日	4日
オキサジクロメホン	95.70	75.63	63.86	45.97	33.64	25.00
暗所対照区	処理量に対する%					
培養時間	照射前	—	1日	2日	—	4日
オキサジクロメホン	95.70	—	91.38	90.72	—	90.45

NA. 分析せず。

- * HPLCによる単離操作中や-20℃での保存中に分解しベンズアルデヒドが生成したためベンズアルデヒド類縁体と推定されるが、構造は未同定。
申請者注;4日目の数値はメタノール溶出画分と水溶出画分の合算。

表-4 標識体処理区の人工田面水中の放射能分布

光照射区	処理量に対する%					
光照射時間	照射前	0.5日	1日	2日	3日	4日
オキサジクロメホン	96.53	78.98	65.73	43.81	31.67	25.22
暗所対照区	処理量に対する%					
培養時間	照射前	—	1日	2日	—	4日
オキサジクロメホン	96.53	—	94.71	92.87	—	91.82

NA. 分析せず。

- * HPLCによる単離操作中や-20℃での保存中に分解しベンズアルデヒドが生成したためベンズアルデヒド類縁体と推定されるが、構造は未同定。
申請者注;3、4日目の数値はメタノール溶出画分と水溶出画分の合算。

標識体処理区の照射4日後の緩衝液試料の一部を採取し、CO₂捕集管を装着した後、窒素ガスを通気したが、¹⁴Cの存在は確認できなかった。また、標識体処理区試料の固相抽出操作中に¹⁴Cは消失していないことから、光分解によりCO₂は生成しないものと思われた。

親化合物オキサジクロメホンは光照射区では速やかに分解したが、暗所対照区では分解しなかった。

オキサジクロメホンの推定半減期を表-5に示す。

表-5 オキサジクロメホンの推定半減期

供試水	供試標識体	推定半減期(日)		
		光照射区		暗対照区
		実験における	太陽光 ¹⁾ (東京: 4月~6月)	
緩衝液	標識体	2.16	5.98	82.11
	標識体	2.10	5.81	57.40
人工田面水	標識体	2.18	6.04	83.77
	標識体	2.02	5.59	56.13

1) 申請者計算

緩衝液中と人工田面水中とでは、半減期に差は認められなかった。これはオキサジクロメホンの直接光分解速度が速いため、間接光分解が全体の分解速度に大きな影響を与えなかったためと思われる。但し、人工田面水中に特有の光分解物が生成していることから、間接光分解も起きていると推定された。

以上の結果より推定されたオキサジクロメホンの光分解経路を図-1に示す。光分解は環境水中での大きな消失要因になると推定される。

図-1 オキサジクロメホンの推定主要光分解経路

5. 土壌吸着試験

試験機関：

報告書作成年：1998年

供試化合物：

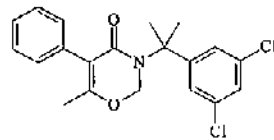
一般名： オキサジクロメホン

純度：

化学名： 3-[1-(3,5-ジクロロフェニル)-1-メチルエチル]-3,4-ジヒドロ-6-メチル-5-フェニル-2H-1,3-

オキサジン-4-オン

構造式：



供試土壌：

土壌群名	細粒強グライ土	灰色低地土	淡色黒ボク土	細粒グライ土	
採取場所	植調古川試験地	植調岡山試験地	十勝植調試験地	福島植防郡山	
土性	LiC	CL	CL	CL	
砂 %	14.0	60.3	57.1	53.4	
シルト %	44.1	21.3	21.5	22.8	
粘土 %	41.9	18.4	21.4	23.8	
有機炭素含有率%	2.97	2.29	2.21	0.96	
有機炭素測定法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	
pH	H ₂ O	5.2	6.4	5.7	6.8
	KCl	4.9	5.6	5.8	6.7
陽イオン交換用量 (me/100g)	27.7	13.9	11.7	13.5	
リン酸吸収係数	830	530	1330	540	
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 モンモリロナイト	カオリン鉱物 モンモリロナイト	アロフェン パーミキュライト	カオリン鉱物 パーミキュライト	
水分 (%)	5.6	2.2	5.3	2.6	

試験方法： OECDのガイドライン(106 吸着/脱着)による方法に準拠し、以下の通り平衡化試験を実施した。

オキサジクロメホンの所定量を0.01M塩化カルシウム溶液に溶解し0.104ppm溶液とした。この溶液20mlを、試験土壌5gと純水5mlを加え一晩放置したものに加え、恒温槽内(25±1℃、遮光下)で4、6、8、16および24時間振盪し、遠心分離(3000rpm 20分)後、上清のオキサジクロメホン濃度をガスクロマトグラフィー(NPD)にて測定した。

結果： 平衡化試験において、24時間の振盪期間中の6時点について水相中のオキサジクロメホンの濃度を求めた結果、1土壌で全て検出限界(0.004ppm)以下、他の3土壌もすべて0.005~0.008ppmと検出限界と同レベルであった。このため高次試験は実施できなかった。なお、対照試料(土壌なし)では回収率が91.6~99.2%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全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

生物濃縮性に関する試験

魚類濃縮性試験

(資料 M-8)

試験機関：

報告書作成年：2007年

被験物質：オキサジクロメホン純品 (純度 %)

供試生物：メダカ (*Oryzias latipes*)

一群各 52 匹(対照群および高濃度群については脂質含量測定用として別に 10 匹/群)、体長 2.609 ± 0.185 cm (平均±標準偏差)、体重 0.120 ± 0.036 g (平均±標準偏差)

方法：暴露条件；流水式 (流量 200ml/分)

試験期間；取込期間 14 日間、排泄期間 7 日間

設定濃度；高濃度 0.05mg/L、低濃度 0.005mg/L および溶媒対照

試験液の調製；検体を DMSO に溶解し所定濃度のストック溶液 (高濃度区 500mg/L、低濃度区 50mg/L、溶媒対照区溶媒のみ) を調製した。各ストック溶液を 20 μ l/分、希釈水を 200ml/分の流量 (混合比 1:10000) で混合水槽に注入、混合後、各試験水槽に注入した。各区の DMSO の最終濃度は 0.1ml/L であった。

環境条件；水温 24.5~25.0°C、溶存酸素濃度 6.97~7.97mg/L、pH6.60~7.27、総硬度 (CaCO₃) 44.3~61.1、

水中濃度測定；取込期間中 0 (暴露開始 1 時間後)、1、2、4、6、10 および 13 日に水槽の中層から 50ml ずつ 3 反復の水試料を採取し、被験物質濃度を測定した。

魚体中濃度測定；取込期間中は 0 (暴露開始 1 時間後)、1、2、4、6、10 および 13 日日、排泄期間は 0 (排泄期間開始 1 時間後)、1、2、3 および 7 日に各水槽から 4 匹ずつ採取し、個別に魚体中の検体濃度を測定した。

脂質含量；溶媒対照群については試験 0 および 21 日日、高濃度水槽については 13 および 21 日にそれぞれ 5 匹ずつ魚を採取し、脂質含量を測定した。

結果：

(1) 魚体中の総残留量 (mg/kg)

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)								排泄期間 (日)				
	0	1	2	4	6	8	10	13	14	15	16	17	21
0.05	0.27	1.17	0.88	1.37	1.68	1.48	1.33	1.04	0.43	nd	nd	nd	nd
0.5	3.14	14.7	20.5	18.9	12.5	24.5	18.3	19.6	11.6	0.81	0.12	0.19	0.18

nd: 定量限界以下

低濃度区においては 4 日目、高濃度区については 1 日目以降、定常状態に達したと考えられた。定常状態における平均魚体中濃度は低濃度では 1.37、高濃度では

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

18.43mg/kgであった。

排泄期間における排泄速度は何れの濃度区でも速やかであり、低濃度区では1日で定量限界以下となり、高濃度区でも1日後に定常状態における平均魚体中濃度の95%以上が排泄され、7日目にはほぼ99%が排泄された。

(2) 水中の総残留量 ($\mu\text{g/L}$)

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)							
	0	1	2	4	6	8	10	13
0.05	5.17	4.92	5.07	4.97	4.77	5.00	5.43	5.74
0.5	50.7	50.9	45.9	45.5	44.3	51.0	55.5	57.5

取込期間中の水中の被験物質濃度は低濃度では 5.13 ± 0.31 、高濃度では $50.16 \pm 4.74 \mu\text{g/L}$ であり一定に推移した。定常状態における平均水中濃度は低濃度では 5.18、高濃度では $50.08 \mu\text{g/L}$ であった。

(3) 濃縮係数

①BCF_{ss}

試験区 (mg/L)	各サンプリング時点における濃縮係数*1								定常状態における 濃縮係数*2
	0	1	2	4	6	8	10	13	
0.05	52	238	174	276	352	286	245	181	264.5
0.5	62	288	447	416	282	480	331	341	368.0

*1: 各サンプリング時点の魚体中濃度および水中濃度より算出 (申請者実施)

*2: 定常状態 (低濃度区 4~13 日目、高濃度区 1~13 日目) における平均魚体中濃度および平均水中濃度より算出

②BCF_k

試験区 (mg/L)	ku	kd	BCF _k
0.05	—	—	—
0.5	657.3	1.739	378.0

—: 取込および排泄速度が非常に急激であったため計算できず。

(4) 観察

試験期間を通じて何れの濃度区とも魚の死亡および異常は認められなかった。

(5) 脂質含量

対照群 (0、21 日目) および高濃度区 (13、21 日目) から採取した魚体中の平均脂質含量は 2.7~7.3% であった。

代謝分解のまとめ

設定濃度 2mg/kg でラットの雌雄に経口投与した場合、 ^{14}C -オキサジクロメホンは比較的速やかに吸収され、酸化、加水分解および抱合体化により急速に代謝された。 ^{14}C -オキサジクロメホンの排泄は急速であり、投与量の大部分は投与 24～72 時間以内に主に胆汁および糞中に排泄された。高用量(1000mg/kg)ではオキサジクロメホンの吸収率が低下し、放射能の大部分は親化合物として糞中から排泄され、胆汁からは低濃度の放射能が検出されたに過ぎなかった。

放射能は組織内に広範囲に分布し、消化管、肝、腎、副腎、脂肪およびハーダー腺からは比較的高い濃度の放射能が検出されたが、組織への総残留量は極僅かであった。

尿、糞および胆汁中に広範囲の放射性成分が検出された。

が同定され、さらに数種の代謝物の構造が推定された。

植物(水稲)代謝試験は水耕法および土耕法を用いて実施した。水耕法においては、水耕液に処理されたオキサジクロメホンは速やかにイネ体に吸収され、茎葉に移行することが示された。土耕法では 80(実用量)および 240(高用量) g ai/ha の ^{14}C -オキサジクロメホンを湛水土壤処理した。処理後の早期に少量がイネ体に吸収され、茎葉に移行した。登熟期の TRR レベルは根部(実用量; 0.026～0.027mg eq/kg、高用量; 0.094～0.097mg eq/kg)、次いで稲わら(実用量; 0.011～0.014mg eq/kg、高用量; 0.031～0.035mg eq/kg)が高く、籾殻(実用量; 0.004～0.011mg eq/kg、高用量; 0.007～0.019mg eq/kg)および玄米(実用量; 0.001～0.011mg eq/kg、高用量; 0.003～0.019mg eq/kg)では低かった。根部、稲わらでの TRR では 2 種のラベル体間で差がなく、用量にほぼ比例した。籾殻および玄米中では 標識体の残留量が 標識体に比べ多く用量差も不明確であったが、これは土壤中で分解生成した $^{14}\text{CO}_2$ がイネ体に吸収され、デンプン等として蓄積したものと考えられた。稲わら中の主要残留物は親化合物(11～16% TRR)であり、

検出されたが何れも微量(<5% TRR)であった。玄米中から抽出可能な放射性残留物のレベルは極めて低く(<0.001mg eq/kg)、親化合物は検出されなかった。稲わらの未抽出残渣中の放射性残留物はリグニン、ヘミセルロースおよびセルロース画分に分布した。玄米中の未抽出残渣はデンプンとタンパク質であった。

土壌代謝試験では湛水条件または畑条件の土壤に ^{14}C -オキサジクロメホンを混和し、暗条件にて最大 168 日間インキュベートし、分解速度および代謝を調べた。一次減衰式を適合して算出した土壌中の半減期は、湛水条件で 548～686 日、畑条件では 367～374 日であり、好気条件では分解が促進されることが示された。168 日迄の主要残留物は親化合物であった。代謝物は経時的に増加し、168 日後において、

(湛水; 0.08～0.33、畑; 3.55～5.01(施用量%))のほか 3 種の未同定代謝物(湛水; 1%以下、畑; 5%以下)が検出された。 標識体からは $^{14}\text{CO}_2$ の生成(湛水; <1%、畑; 7～8%、(累積))が認められた。

土壌吸着試験では、平衡化試験において水相のオキサジクロメホン濃度が極めて低く、土壌吸着係数は求められなかった。

水中光分解試験では 10mM リン酸緩衝液(pH=7)または人工田面水に ^{14}C -オキサジクロメホンを 0.05ppm の濃度で添加し、25±1℃でキセノン光(290～800nm)を最大 4 日間照射した。緩衝液、人工田面水いず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

れにおいても親化合物はほぼ同じ速度で速やかに分解し、推定半減期は約2日であった。緩衝液では
が主要分解物として生成した他、生成が
確認された。人工田面水では、緩衝液に比べの残留量がわずかに減少し、代わりに
の生成が認められた。

加水分解は認められなかった。

メダカを用いた魚類濃縮性試験の結果、水中濃度0.05mg/l.において $BCF_{ss}=264.5$ 、水中濃度0.5mg/l.において $BCF_{ss}=368.0$ 、 $BCF_k=378.0$ と算出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

オキサジクロメホンの動植物等における代謝分解経路図

(凡例) A: 動物体内

P: 植物体内

S: 土壌中

Ph: 光分解

[] 推定化合物

代謝分解物の概要(2)

水 稻	標 識 体	代 謝 物		A	抽出 残渣	合計	
		高 用 量	低 用 量				
灌 水 土 壤 処 理	標 識 体	茎 葉	処理後 28 日	39.8 (100.5)	28.0 (73.3)	100 (253.3)	
			処理後 56 日	27.3 (26.7)	33.9 (33.1)	100 (97.6)	
		玄 米	登熟期	16.0 (5.7)	37.9 (13.3)	100 (35.3)	
			<0.2 (<0.1)	96.4 (18.1)	100 (18.7)		
		標 識 体	茎 葉	処理後 28 日	33.2 (19.3)	33.5 (19.5)	100 (58.3)
				処理後 56 日	24.8 (6.5)	41.9 (11.0)	100 (26.2)
	標 識 体	玄 米	登熟期	11.4 (1.3)	46.7 (6.3)	100 (13.5)	
			nd (n.d.)	97.1 (10.8)	100 (11.1)		
		高 用 量	茎 葉	16.1 (4.9)	28.5 (8.7)	100 (30.6)	
			玄 米	<1.6 (<0.1)	86.2 (2.4)	100 (2.7)	
		低 用 量	茎 葉	16.3 (1.8)	35.8 (4.0)	100 (11.1)	
			玄 米	nd (n.d.)	89.9 (1.3)	100 (1.4)	

上段は組織中の残留総放射能に対する割合(%)、下段()内は MY-100 換算濃度(ppb)
高用量; 240 g ai/ha, 低用量; 80 g ai/ha

代謝分解物の概要(3)

代謝物	施用後日数	A	抽出残渣	CO ₂	回収率		
灌水条件土壌	高用量	0	2.8	-	99.8		
		28	88.3	6.7	0.04	99.7	
	低用量	56	87.0	11.5	0.06	106.5	
		84	82.3	15.3	0.06	104.3	
	標識体	112	79.3	15.6	0.06	99.5	
		168	75.1	21.3	0.06	101.8	
	畑条件土壌	高用量	0	4.9	-	99.9	
			28	86.6	7.4	-	100.4
		低用量	84	82.6	13.6	-	100.7
			168	83.6	14.8	-	100.9
		標識体	0	96.1	3.4	-	101.3
			28	89.4	6.9	0.29	100.7
畑条件土壌	高用量	56	89.5	10.2	0.39	103.6	
		84	85.1	11.1	0.48	101.5	
	低用量	112	82.8	14.1	0.56	99.2	
		168	80.6	16.1	0.68	98.9	
	標識体	0	96.8	1.1	-	100.7	
		28	90.4	6.2	0.14	106.2	
	高用量	56	79.1	11.0	0.14	100.9	
		84	75.9	12.3	0.14	100.5	
	低用量	168	69.8	17.7	0.14	102.2	
		0	99.9	nd	-	103.2	
	標識体	28	83.4	8.2	-	100.9	
		84	77.2	13.4	-	104.3	
高用量	168	69.6	17.8	-	104.4		
	0	97.5	0.8	-	100.7		
標識体	28	88.8	4.5	2.48	100.3		
	56	81.2	8.5	4.24	97.7		
高用量	84	77.1	9.9	5.37	96.2		
	168	70.6	13.4	7.16	94.4		

数値は添加量に対する%、高用量: 0.4mg/kg、低用量: 0.08mg/kg、1)CO₂生成量は累積値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

代謝分解物の概要(4)

代謝物		施用後日数	A																回収率
緩衝液		0	99.0																102.8
		0.5	83.3																100.7
		1	69.2																101.8
		2	50.5																102.6
標識体		3	37.7																103.9
		4	27.0															102.0	
		0	98.0																101.8
		0.5	80.6																96.9
白然水		1	68.8																93.0
		2	52.1																90.6
		3	38.0																89.5
		4	26.4																90.9
水中光分解		0	95.7																98.7
		0.5	75.6																91.5
		1	63.9																93.4
		2	46.0																93.4
緩衝液		3	33.6																94.6
		4	25.0																95.6
		0	96.5																99.5
		0.5	79.0																96.4
標識体		1	65.7																96.7
		2	43.8																96.1
		3	31.7																96.6
		4	25.2																97.6

数値は添加量に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

オキサジクロメホンの開発年表