

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

農薬抄録

一般名 : テプラロキシジム

(除草剤)

(作成年月日) 平成10年3月17日

(改訂年月日) 平成22年1月20日

(改訂年月日) 平成22年9月16日

(改訂年月日) 平成26年7月31日

(改定年月日) 平成28年1月5日

(作成会社名) 日本曹達株式会社

(作成責任者・所属) 農業化学品事業部 登録部

部長

(会社名)	(担当部課)	(担当者名)	(TEL)
連絡先 日本曹達株式会社	登録部		

目 次

I.	開発の経緯	開発-1
II.	物理化学的性状	物化性-1
III.	生物活性	活性-1
IV.	適用及び使用上の注意	適用-1
V.	残留性及び環境中予測濃度算定関係	
1.	作物残留試験	残留-1
2.	乳汁試験	残留-7
3.	土壌残留試験	残留-64
VI.	有用動植物等に及ぼす影響	有用-1
VII.	使用時安全上の注意、解毒法等	使用時-1
VIII.	毒性	
	毒性一覧表	毒性一覧-1
1.	原体を用いた毒性に関する試験成績	
	急性経口毒性試験	毒A-1
	急性経皮毒性試験	毒A-3
	急性吸入毒性試験	毒A-4
	皮膚刺激性試験	毒A-6
	眼刺激性試験	毒A-7
	皮膚感作性試験	毒A-8
	急性神経毒性試験	毒A-10
	急性遅発性神経毒性試験	毒A-13
	90日間反復経口投与毒性試験	毒A-14
	21日間反復経皮投与毒性試験	毒A-40
	90日間反復吸入毒性試験	毒A-41

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

反復経口投与神経毒性試験	毒A-42
28日間反復投与遅発性神経毒性	毒A-45
1年間反復経口投与毒性および発がん性	毒A-46
繁殖毒性試験	毒A-117
催奇形性試験	毒A-124
変異原性試験	毒A-142
生体機能への影響試験	毒A-163
補足試験	
甲状腺、内分泌系への影響（イヌ 3カ月投与）	毒A-166
エストロゲン作用	毒A-173
血清に対する影響（2週間投与）	毒A-175
イニシエーション試験（25カ月間投与）	毒A-178
プロモーション試験（S期反応）（最大13週間投与）	毒A-181
肝薬物代謝酵素誘導（7または28日間投与）	毒A-187
中期肝発癌試験（6週間投与）	毒A-190
2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績	
急性経口毒性試験	毒B-1
90日間反復経口投与毒性試験	毒B-14
催奇形性試験	毒B-18
変異原性試験	毒B-22
3. 製剤を用いた試験成績	
10%乳剤	
急性経口毒性試験	毒C-1
急性経皮毒性試験	毒C-4
急性吸入毒性試験	毒C-5

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

皮膚刺激性試験	毒C-7
眼刺激性試験	毒C-10
皮膚感作性試験	毒C-13
IX. 動植物および土壌等における代謝分解	運命-1
[附] テプラロキシジムの開発年表	年表-1
テプラロキシジムの安全性に関する考察	安全性の考察-1
テプラロキシジムのラット肝臓に対する催腫瘍性についての考察	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

I. 開発の経緯

本剤は独国BASF社及び日本曹達(株)の2社共同により開発が進められている除草剤である。

本剤はすでに1985年(昭和60年)から登録、販売されているセトキシジムと同系統のシクロヘキサンジオン骨格を有する化合物であり、その生物活性及び作用性もほぼ同じものである。本系統の化合物は、イネ科植物に高い殺草活性を示し、イネ科以外の单子葉及び双子葉植物には活性を示さない茎葉処理型の除草剤である。この性質を利用し、セトキシジムはその上市以来、大豆等の非イネ科作物生育期の全面茎葉散布が可能なイネ科雑草防除剤として好評を得ている。

しかしながら、セトキシジムをはじめとする従来のイネ科専用剤ではスズメノカタビラ防除が困難であるため、生産現場ならびに防除指導関係者よりイネ科雑草と同時にスズメノカタビラをも防除できる新剤の開発が強く望まれてきた。これらの背景より探索研究を進めてきた結果、スズメノカタビラに活性を有し、なおかつセトキシジムより3~4倍の効力を有するテブラロキシジムを発見するに至った。

以上の特徴すなわちセトキシジムより低薬量かつスズメノカタビラに対しても有効であることから本剤の開発を決定し、1994年(平成6年)より(財)日本植物調節剤研究協会を通じ、供試番号NP-61 10%乳剤として大豆、小豆、いんげんまめ、てんさい、やまのいも、たまねぎ、にんじんの除草剤として公的委託試験を実施してきた結果、作物に対する薬害がなくスズメノカタビラを含むイネ科雑草全般に高い効力を示すことが確認された。

一方並行して開始された長期毒性試験をはじめとする、各種毒性試験、動植物代謝研究、作物残留試験などより安全性も確認され、本剤の実用性のあることが評価されるに至った。日本において2000年(平成12年)4月に登録を取得した。

主な海外開発として、1997年(平成9年)12月に米国で登録申請がなされ、2001年(平成13年)8月2日に登録認可された。また、1998年(平成10年)4月にはスペインを通じてヨーロッパ(EU)登録申請がなされ、2005年(平成17年)6月1日付けで有効成分の登録が認可(Annex I掲載)された。

現時点(2010年8月末)における、海外主要国の残留基準値は次頁の通りである。尚、Codex MRLは取得していない。

海外における一日許容摂取量(ADI)および急性参照用量(ARfD)の設定の詳細は以下の通りである。

一日許容摂取量(ADI):

EUでは2004年にラット2年間慢性毒性試験でみられた肝臓への影響(肥大、変性および変異肝細胞巢の誘発)に基づいて設定されたNOAELである5 mg/kg/日を安全係数200で除した0.025 mg/kg/日をADIに設定している。

また、EPAでは2011年にラット発がん性試験でみられた肝臓への影響(変異肝細胞巢;好酸性細胞巢)に基づいて設定されたNOAELである5 mg/kg/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg/日をADIに設定している。

急性参照用量(ARfD):

EUでは2004年にラット催奇形性試験の母獣に毒性影響を示す投与量でみられた奇形(心臓および骨格)および母獣に毒性影響を示さない投与量でみられた胎児重量の減少および骨格変異/化骨遅延の増加から得られたNOAELの40 mg/kg/日を安全係数100で除した0.4 mg/kgをARfDに設定している。

また、2011年にEPAもEUと同様に、妊婦に対するARfDはラット催奇形性試験の化骨遅延の増加を基に、0.4 mg/kgに設定している。妊婦以外はラット急性神経毒性試験の低用量群(500 mg/kg群)の雌で、自発運動量の減少がみられたとして、500 mg/kgを最小毒性量(LOAEL)と判断し、安全係数1000で除した0.5 mg/kgをARfDに設定している。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

諸外国における登録/規制状況

平成 25 年 10 月現在の主要諸外国における登録/規制状況（適用作物及び残留基準値、MRL）は以下のとおりである。

なお、表に記載のない作物について EU では一律基準 0.1 ppm が設定されている。

作物名	国名	US	オーストラリア	EU	カナダ	ニュージーランド
大豆 ※加工品		6	*0.1	5		
小豆類(含インゲン、ササゲ、レンズ)		0.1	*0.1	1	0.1	
エンドウ		0.1		1	0.1	
ソラマメ		0.1	*0.1	1	0.1	
その他の豆類		0.1	*0.1	1	0.1	
ばれいしょ				0.5		
さといも類(含やつがしら)				0.5		
かんしょ				0.5		
やまいも(長いも)				0.5		
その他のいも類 ※いも類加工品				0.5		
だいこん類(含ラディッシュ)(根)				0.5		
かぶ類(根)				0.5		
西洋ワサビ				0.5		
はくさい				1		
キャベツ				0.5		
ケール				1		
こまつな				1		
チンゲンサイ				1		
はなやさい(カリフラワー)				0.5		
はなやさい(ブロッコリー)				0.5		
その他のアブラナ科野菜				1		
サルシフィー				0.5		
たまねぎ				0.3		0.1
ねぎ(含リーキ)				0.3		
ニンニク				0.3		
その他のゆり科野菜				0.3		
にんじん				0.5		
パースニップ				0.5		
その他のせり科野菜				0.5		
その他の野菜				0.5		
綿実(種子)				0.3		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名	国名				
	US	オーストラリア	EU	カナダ*	ニュージーランド*
なたね	0.5	*0.1	1	0.3	
その他のオイルシード	0.2		1	0.3	
その他のスパイス	0.2		1	0.3	
その他のハーブ			0.3		
陸棲哺乳類の肉類	0.5	*0.1	0.1*	0.15	
陸棲哺乳類の乳類	0.1	*0.02	0.02*	0.03	
家禽の肉類	1	*0.1	1	0.15	
家禽の卵類	0.2	*0.1	0.2	0.15	
ハチミツ			0.02*		

*:一律基準

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

テプラロキシジム (ISO)

tepraloxym (ISO)

2) 別名

商品名 : ホーネスト® Hoenest®

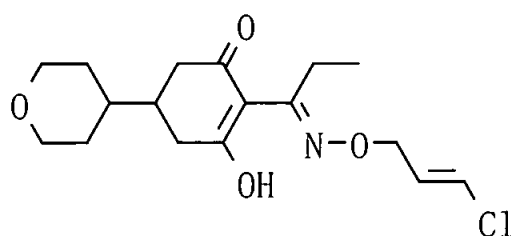
試験名 : NP-61

コード No. : BAS 620H, BAS 620 H, LAB 191819, LAB 191 819, Reg. 191819

3) 化学名

	和名	英名
化学名 (MAFF)	(EZ)-(RS)-2-[1-[(2E)-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル]-3-ヒドロキシ-5-ヘキサヒドロ-4H-ピラン-2-エン-1-オン	(EZ)-(RS)-2-[1-[(2E)-3-chloroallyloxyimino]propyl]-3-hydroxy-5-perhydropyran-4-ylcyclohex-2-en-1-one
化学名 (IUPAC)	(5RS)-2-[(EZ)-1-[(2E)-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル]-3-ヒドロキシ-5-ヘキサヒドロ-4H-ピラン-2-エン-1-オン	(5RS)-2-[(EZ)-1-[(2E)-3-chloroallyloxyimino]propyl]-3-hydroxy-5-perhydropyran-4-ylcyclohex-2-en-1-one
化学名 (CAS)	2-[1-[[[(2E)-3-クロロ-2-プロペン-1-イル]オキシ]イミノ]プロピル]-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-シクロヘキセン-1-オン	2-[1-[[[(2E)-3-chloro-2-propen-1-yl]oxy]imino]propyl]-3-hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-cyclohexen-1-one

4) 構造式



5) 分子式 $C_{17}H_{24}ClNO_4$

6) 分子量 341.84

7) CAS 登録番号 149979-41-9

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

有効成分の物理的・化学的性状

項目	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関
色調	白色	CF-P 038 (目視法) BASF 研究所 (ドイツ) (1994年)「GLP」
形状	固体 (結晶)	CF-P 039/062 (目視法) BASF 研究所 (ドイツ) (1994年)「GLP」
臭気	無臭	CF-P 040 (官能法) BASF 研究所 (ドイツ) (1994年)「GLP」
密度	1.284 g/cm ³ (20℃)	OECD 109 (空気比較比重計法) BASF 研究所 (ドイツ) (1994年)「GLP」
融点	72.5~74.4℃	OECD 102 (毛細管法) BASF 研究所 (ドイツ) (1994年)「GLP」
沸点	試験省略	沸点に達せず 185℃で分解するため試験を省略する。
蒸気圧	1.1×10 ⁻⁵ Pa (20℃) 2.7×10 ⁻⁵ Pa (25℃)	CF/P 006 (拡散法 (重量損失法)) BASF 研究所 (ドイツ) (1994年)「GLP」
解離定数 (pKa)	4.58 (20℃)	OECD 112 (滴定法) BASF 研究所 (ドイツ) (1994年)「GLP」
水溶解度	脱イオン水 (pH 6.5、20℃) 0.433 g/L pH 9 緩衝液 (20℃) 7.25 g/L	OECD 105 (フラスコ法) BASF 研究所 (ドイツ) (1993年)「GLP」
有機溶媒溶解度	ジクロロメタン >331 g/L (20℃)	OECD 105 フラスコ法 株式会社分析センター (1997年)「GLP」
	クロロホルム >372 g/L (20℃)	
	四塩化炭素 >399 g/L (20℃)	
	アセトン >198 g/L (20℃)	
	テトラヒドロフラン >222 g/L (20℃)	
	ベンゼン >220 g/L (20℃)	
	トルエン >217 g/L (20℃)	
	キシレン >217 g/L (20℃)	
	アセトニトリル >196 g/L (20℃)	
	メタノール >198 g/L (20℃)	
	エタノール >198 g/L (20℃)	
	酢酸エチル >225 g/L (20℃)	
	ジメチルスルホキシド >275 g/L (20℃)	
	二硫化炭素 >316 g/L (20℃)	
	n-オクタノール 87.5 g/L (20℃)	
n-ヘキサン 5.91 g/L (20℃)		
n-ヘプタン 5.90 g/L (20℃)		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

項目	測定値 (測定条件)				測定方法/試験機関
オクタノール/水分配係数 (log Pow)	pH 4 (25°C) :	2.44			OECD 107 (フラスコ法) BASF 研究所 (ドイツ) (1997年)「GLP」
	pH 7 (25°C) :	0.20			
	pH 9 (25°C) :	-1.15			
	脱イオン水 (25°C) :	1.50			
生物濃縮性	n-オクタノール/水分配係数が 3.5 未満であるため省略				—
土壌吸着係数 (国内土壌)	土壌 (土性)	K_F^{ads}	$K_F^{ads}_{oc}$	平衡化温度	OECD 106 株式会社曹分析センター (1997年)
	十勝 (Clay loam)	1.07	48	25±1°C	
	石川 (Light clay)	3.65	358		
	茨城 (Silty clay loam)	1.08	33		
	愛知 (Sandy clay loam)	0.73	66		
土壌吸着係数 (アメリカ土壌)	土壌 (土性)	K_F^{ads}	$K_F^{ads}_{oc}$	平衡化温度	OECD106 株式会社曹分析センター (1997年)「GLP」
	Holly Springs (Sand)	0.011	3.7	25±2°C	
	Dinuba (Sandy loam)	0.042	8.4		
	Fuquay-Varina (Loamy sand)	0.424	38.5		
	Savoy (Loam)	0.525	20.2		
	Red River Valley (Clay)	1.467	77.2		
土壌吸着係数 (ドイツ土壌)	土壌 (土性)	K_F^{ads}	$K_F^{ads}_{oc}$	平衡化温度	OECD 106 BASF 研究所 (ドイツ) (1996年)「GLP」
	LUFA Speyer 2.1 (Sandy loam / loamy sand)	0.187	26.7	22±2°C	
	LUFA Speyer 2.2 (Sandy loam)	0.469	18.0		
	LUFA Speyer 2.3 (Sandy loam)	0.106	7.0		
	Limburgerhof (Clay loam)	0.010	0.3		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

項目		測定値 (測定条件)		測定方法/試験機関	
加水分解性		pH	半減期		OECD 111 EPA subdivision N §161-1 EC method C7 ㈱日曹分析センター (1997年)「GLP」
		4	6.6日 (22°C) 4.8日 (25°C、内挿値) 1.7日 (35°C) 0.4日 (45°C)		
		5	24.4日 (22°C) 16.3日 (25°C、内挿値) 4.6日 (35°C) 1.1日 (45°C)		
		7	435.6日 (22°C) 292.6日 (25°C、内挿値) 82.2日 (35°C) 30.8日 (45°C)		
		8.8	1784日 (22°C) 843.1日 (25°C、内挿値) 86.7日 (35°C) 22.7日 (45°C)		
水中光分解性		半減期		12農産8147号 日本曹達(株)小田原研究所 (2006年)「GLP」	
		人工光	太陽光(東京春換算値)		
	滅菌自然水	4.5時間	31.7時間 (1.3日)		
	滅菌緩衝液 (pH8.98)	4.2時間	29.7時間 (1.2日)		
		光強度: 702W/m ² 波長域: 290~800nm (25.0°C/キセノンランプ連続照射)			
安定性	対熱	74.6°Cで融解 198.0°Cで分解する (室温試験では安定)		OECD113 日本曹達(株)高岡工場 (2003年)「GLP」	
	その他				
スペクトル		NMR, MS, UV/VIS, IRスペクトル (詳細別紙)		日本曹達(株)高岡工場 (1997年)「GLP」	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

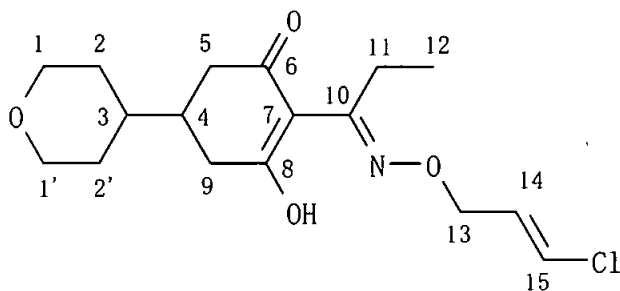
各種スペクトル

①NMRスペクトル

NMRスペクトルの帰属

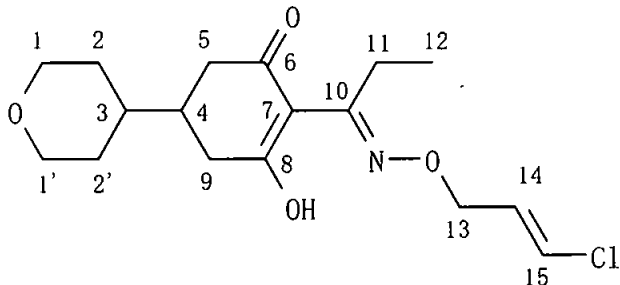
Proton (δ , CDCl_3)

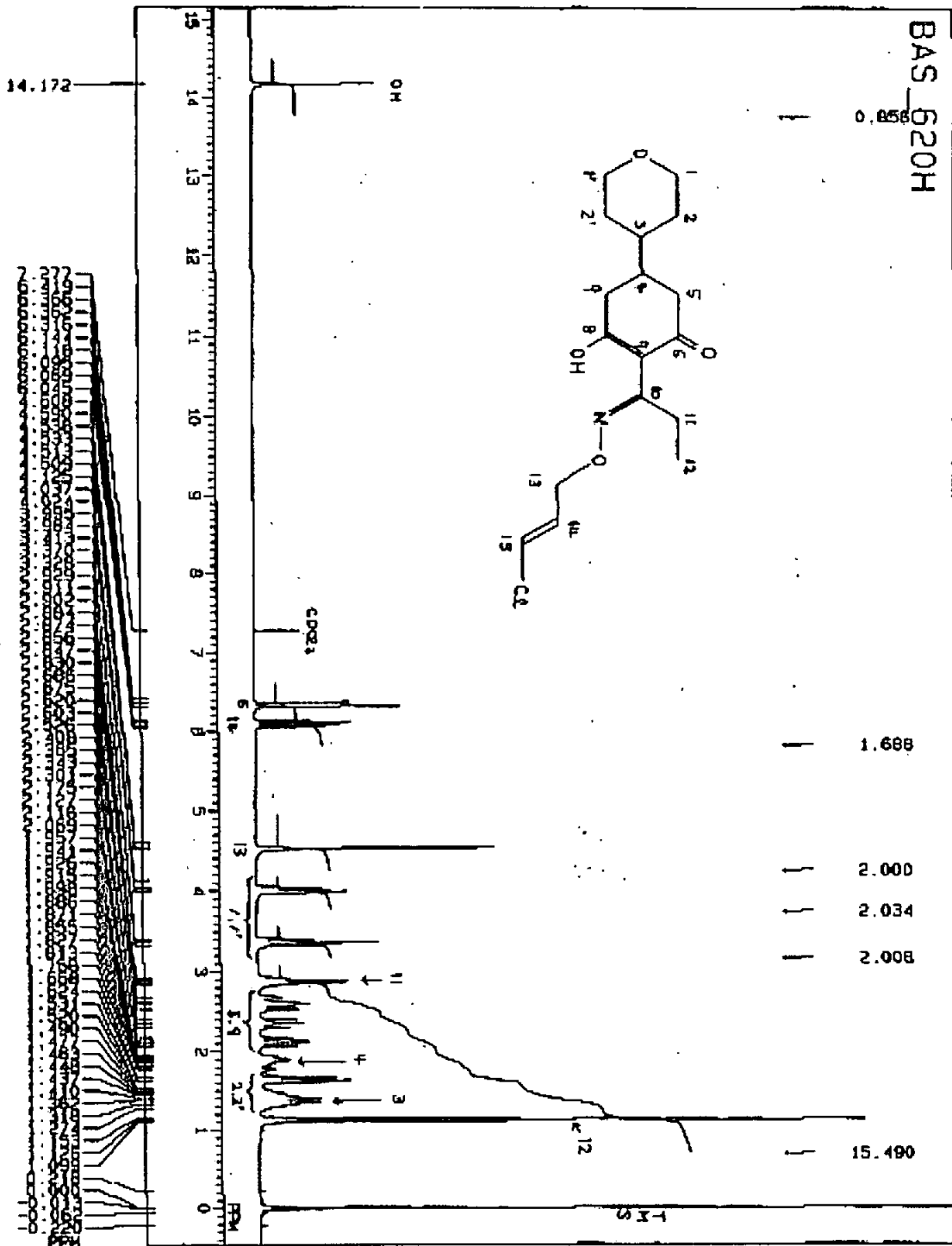
- 1. 13 ppm (t, 3H, H12), 1.3 ppm (m, 1H, H3), 1.40 ppm (m, 2H, H2+H2'),
- 1.65 ppm (m, 2H, H2+H2'), 1.88 ppm (m, 1H, H4), 2.12~2.61 ppm (m, 4H, H5+H9),
- 2.88 ppm (m, 2H, H11), 3.37 ppm (m, 2H, H1+H1'), 4.01 ppm (m, 2H, H1+H1'),
- 4.52 ppm (dd, 2H, H13), 6.09 ppm (m, 1H, H14), 6.34 ppm (m, 1H, H15),
- 14.17 ppm (s, 1H, OH)



Carbon (δ , CDCl_3)

- 11.1 ppm (C12), 21.1 ppm (C11), 30.0 and 30.2 ppm (C2 and C2'),
- 34.9 and 42.3 ppm (C5 and C9), 37.2 ppm (C4), 39.1 ppm (C3),
- 67.9 ppm (C1 and C1'), 72.1 ppm (C13), 107.9 ppm (C7), 123.3 ppm (C15),
- 128.7 ppm (C14), 166.3 ppm (C10), 182.4 ppm (C8), 195.8 ppm (C6)



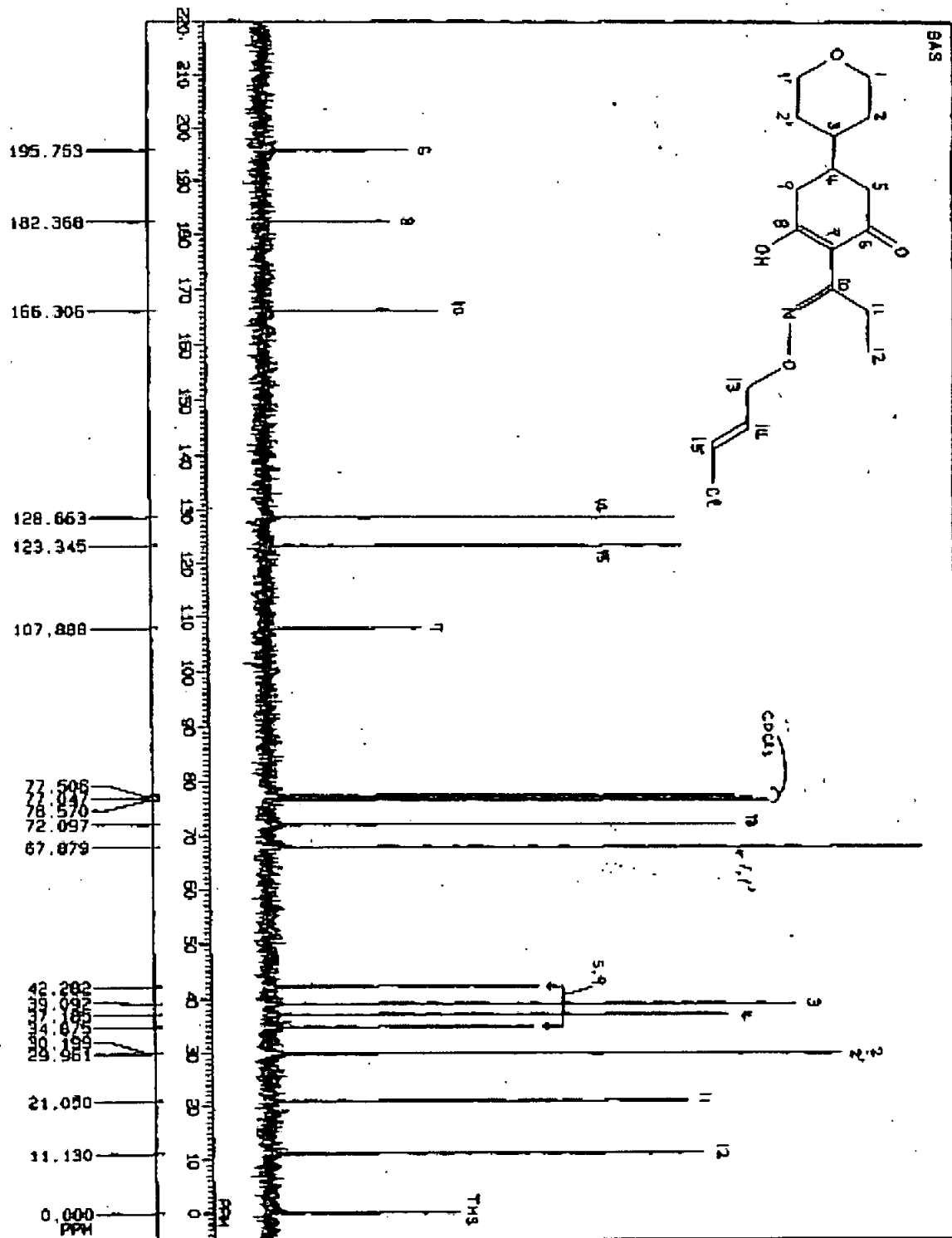


測定機器 : FT-NMR 日本電子 GSX270

試料 : 5% BAS 620H/CDCl₃ (TMS含有)

添付図-2 BAS 620H ¹H-NMRスペクトル

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



測定機器 : FT-NMR 日本電子 GSX270
 試料 : 5% BAS 620H/CDCl₃, (TMS含有)

添付図-3 BAS 620H ¹³C-NMRスペクトル

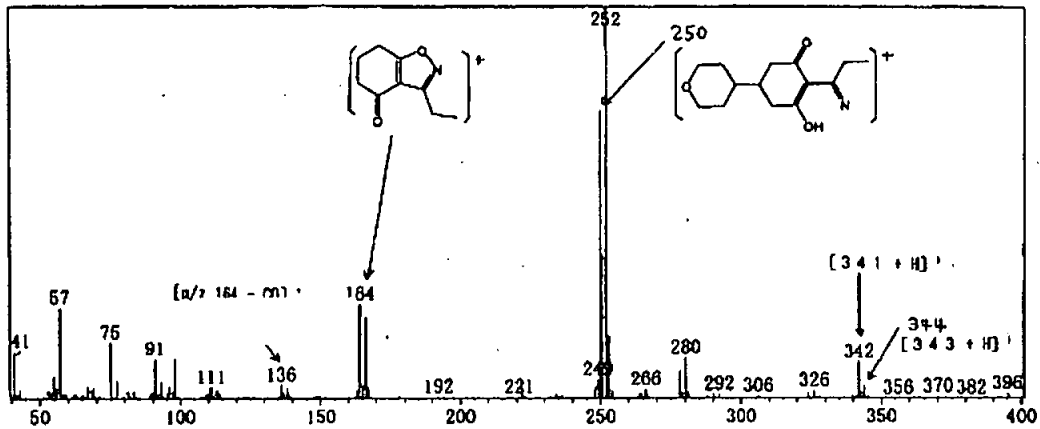
本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② MS スペクトル

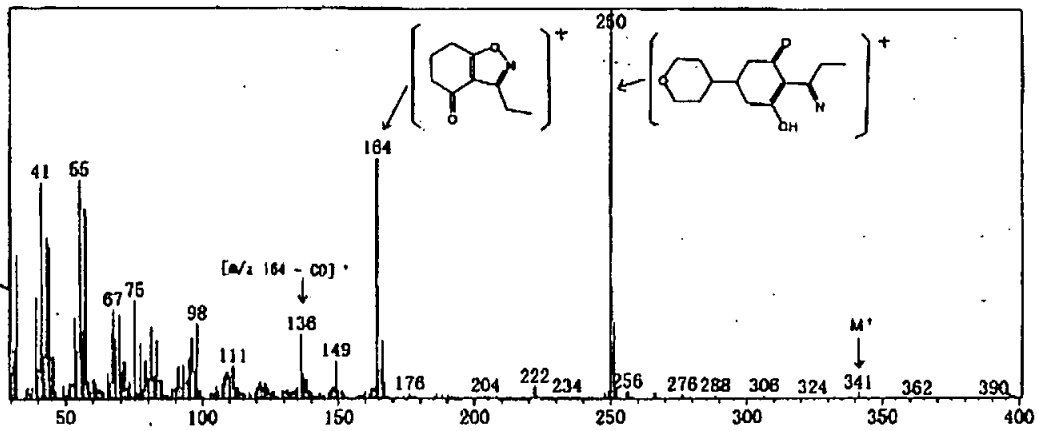
フラグメントイオンの帰属

EI で m/z 341 に分子イオン、CI で m/z 342 に分子プロトン化イオンが観測され、構造式と一致する分子量子であることを確認した。

EI および CI のフラグメントイオンは、以下のように帰属した。



添付図 4-1 BAS 620H MS (CI) スペクトル



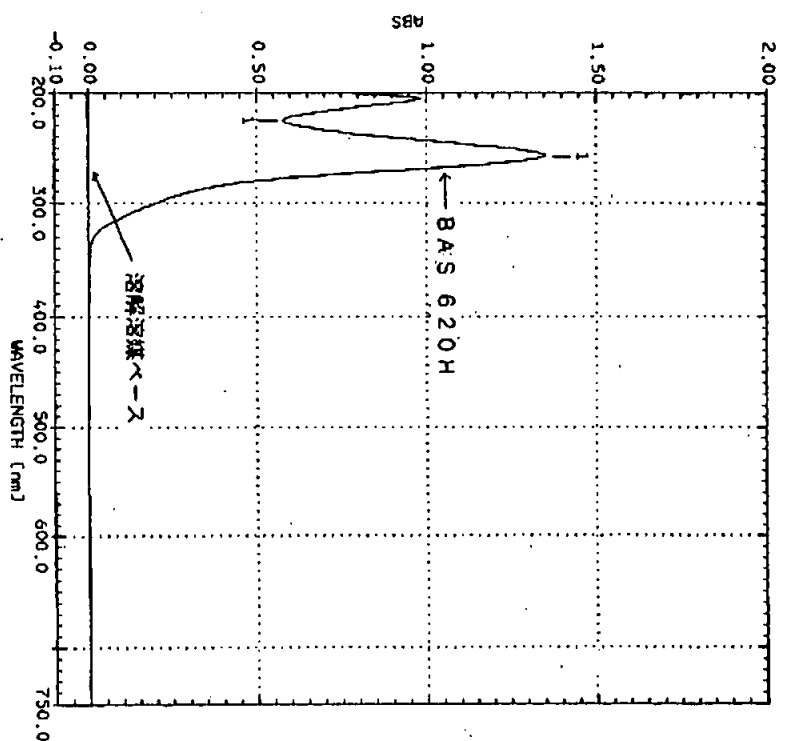
添付図 4-2 BAS 620H MS (EI) スペクトル

測定機器 : GC-MS 島津製作所 GCMS-QP5050A
 試料 : 0.1% BAS 620H/アセトン 1 μ Lダイレクト注入

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

③ UV-VIS吸収スペクトル

濃度 (mol) / 溶媒	極大吸収波長 λ_{max} (nm)	λ_{max} での吸光度	モル吸光係数 ϵ
1.013×10^{-4} / 酸性メタノール	258	1.358	13400
	204	0.983	9710
1.013×10^{-4} / 中性メタノール	257	1.299	12800
	204	1.045	10300
0.506×10^{-4} / 塩基性メタノール	281	1.168	23100



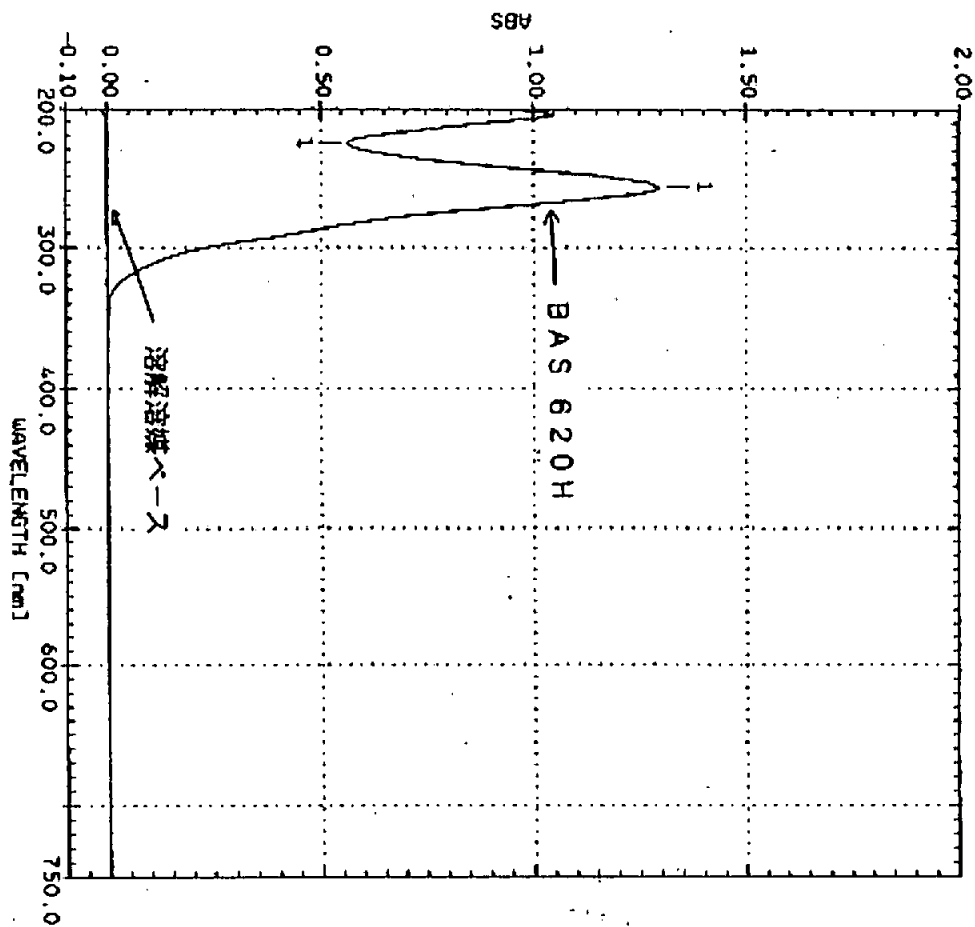
*** PEAK-PICK ***

No.	λ	ABS	λ	ABS
1	258.0	1.358	225.0	0.574

測定機器 : UV 島津製作所 UV-160A
 試料 : 1.013×10^{-4} mol BAS 620H / L (1 mol/L HCl) : MeOH = 1 : 9

添付図-5 BAS 620H UV/VIS (酸性溶液) スペクトル

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



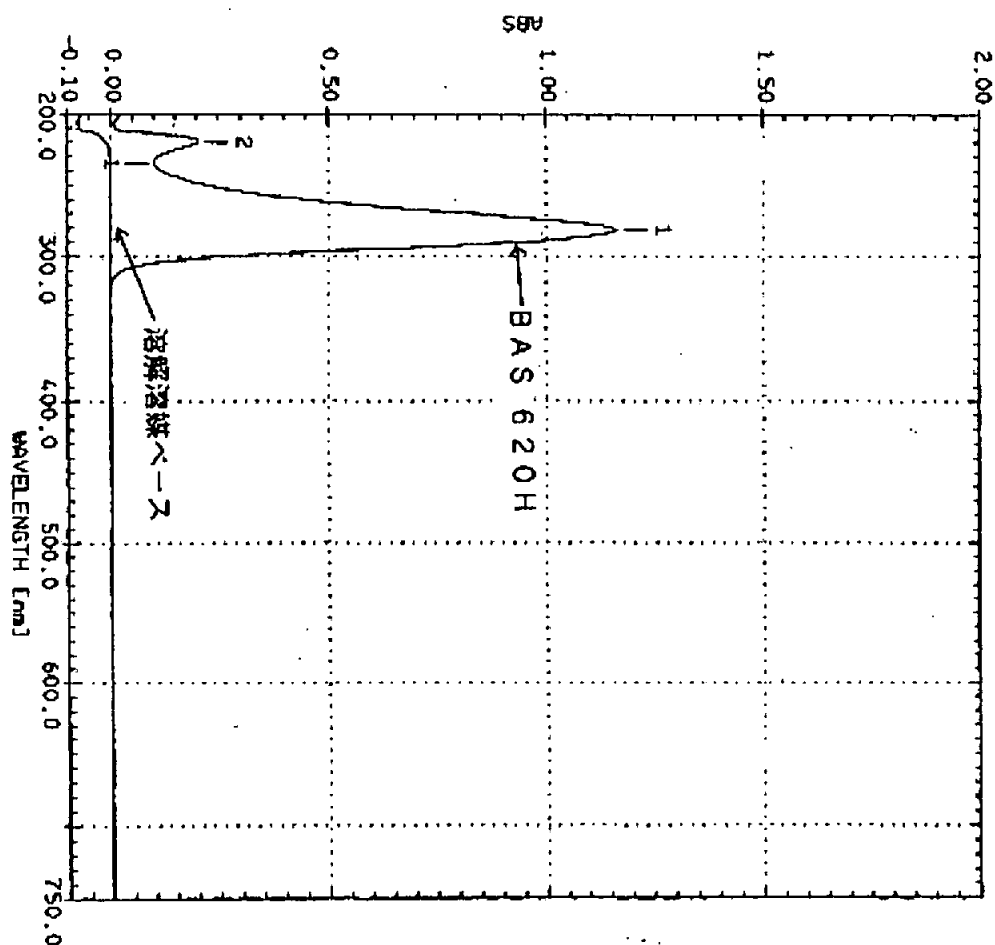
*** PEAK-PICK ***

No.	λ	ABS	λ	ABS
1	257.0	1.299	226.0	0.561

測定機器 : UV 島津製作所 UV-160A
 試料 : 1.013×10^{-4} mol BAS 620H / L (蒸留水 : MeOH = 1 : 9)

BAS 620H UV/VIS (中性溶液) スペクトル

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



*** PEAK-PICK ***

No.	λ	Abs	λ	Abs
1	281.0	1.168	235.0	0.100
2	220.0	0.205		

測定機器 : UV 島津製作所 UV-160A
 試料 : 0.506 * 10⁻⁴ mol BAS 620H / L (1 mol/L NaOH : MeOH = 1 : 9)

BAS 620H UV/VIS (アルカリ溶液) スペクトル

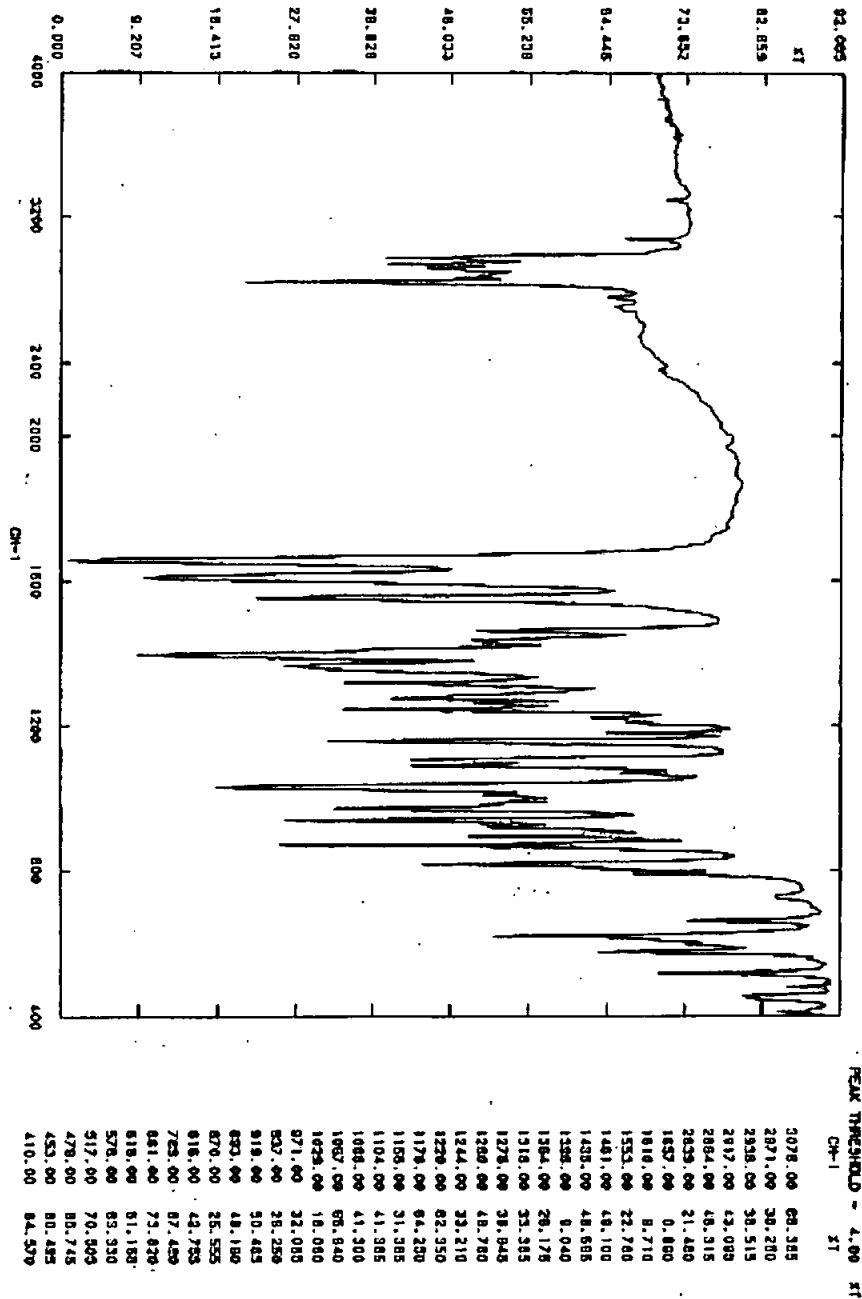
本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ IR スペクトル

スペクトル解析結果

3078 cm⁻¹ : オレフィンのC-H伸縮振動

1657 cm⁻¹ : C=Oの伸縮振動

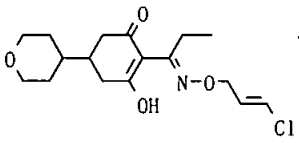


測定機器 : FT-IR パーキンエルマー 1725X
 試料 : 1% BAS 620H/KBr (3mmφ板)

添付図-1 BAS 620H IRスペクトル

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名 称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	テブクロキシム	(E)-2-(1-[(2E)-3-クロアリアルキニミ]-プロピル)-3-ヒドロキシ-5-ヘキシルピロリン-4-イルシクロヘキス-2-エン-1-オン		C ₁₇ H ₂₄ ClNO ₄	341.8		
原体 混在物							

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

区分	名 称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
原 体 混 在 物							

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

区分	名 称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
原 体 混 在 物							

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4. 製剤の組成

(1) 10.0%乳剤 (ホーネスト乳剤)

テブラロキシジム	10.0 %
有機溶剤、界面活性剤等	90.0 %

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤はイネ科植物に高い殺草活性を示し、イネ科以外の単子葉及び双子葉植物には活性を示さない茎葉処理型の除草剤である。この特異的な性質を有していることから、たまねぎ、大豆等の非イネ科作物に薬害が無くスズメノカタビラを含む一年性および多年性イネ科雑草を作物生育期の全面茎葉処理にて防除が可能である。

また、土壌処理活性も有するが、土壌中での残効性が短く、実防除面での実用性は低い。

2. 作用機構

本剤の作用機構は現在当社研究所等において研究中であり不明な点も多いが、現在までに解明されている点は次の通りである。

- 1) イネ科植物に茎葉処理された本剤はその茎葉部より速やかに植物体内に吸収される。また土壌処理された本剤は根部からも植物体内に吸収される。
- 2) イネ科植物において吸収された本剤は細胞分裂の盛んな組織に作用し、その細胞分裂に影響し、植物をその部分より枯死させる。
- 3) 酵素レベルにおいて本剤は、イネ科植物のみ脂肪酸生合成に関与する Acetyl CoA Carboxylase を阻害する。
- 4) 本剤は光合成、呼吸、蛋白合成、RNA、DNA、細胞壁の生合成は直接阻害しない。

3. 作用特性と防除上の利点

本剤はイネ科植物と非イネ科植物間に高い選択性を示し、たまねぎ、大豆等の非イネ科作物生育期の全面茎葉散布によりイネ科雑草を枯殺する特性を有する。また、従来のシクロヘキサジオン系では防除が困難であったスズメノカタビラに対しても有効であることを特徴としている。イネ科雑草の発芽時から分けつ終期までの幅広い時期に高い効果を示し、一般畑作物での処理適期は雑草の2葉期から分けつ期までであり土壌処理剤に比較し長い。

さらに、本剤は散布後速やかに植物体内に吸収されるので降雨による効果の減少も少なく、天候等に影響されやすい土壌処理剤に比較し安定した防除効果が得られる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

【ホーネスト乳剤(テフラロキシム 10%)】

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	テフラロキシムを含む農薬の総使用回数							
			薬量	希釈水量											
だいず	一年生イ科雑草 (スメカ死ビラを除く)	雑草生育期 イ科雑草 9～10 葉期 但し 収穫 14 日前まで	75～ 100ml/10a	100L/10a	1 回	雑草 茎葉 散布	全域 (北海道を除く)	1 回							
		雑草生育期 イ科雑草 6～8 葉期 但し 収穫 14 日前まで													
あずき	一年生イ科雑草	雑草生育期 イ科雑草 3～5 葉期 但し 収穫 14 日前まで	75～ 100ml/10a	100～ 150L/10a	1 回	雑草 茎葉 散布	全域	1 回							
いんげんまめ		雑草生育期 イ科雑草 3～5 葉期 但し 収穫 45 日前まで													
えだまめ		雑草生育期 イ科雑草 3～5 葉期 但し 収穫 14 日前まで													
にんじん やまのいも		雑草生育期 イ科雑草 3～5 葉期 但し 収穫 30 日前まで													
たまねぎ		雑草生育期 イ科雑草 3～5 葉期 但し 収穫 30 日前まで													
てんさい		一年生イ科雑草 及び 多年生イ科雑草							雑草生育期 イ科雑草 3～5 葉期 但し 収穫 30 日前まで	75～ 100ml/10a	100～ 150L/10a	1 回	雑草 茎葉 散布	全域	1 回
		一年生イ科雑草 (スメカ死ビラを除く)							雑草生育期 イ科雑草 6～8 葉期 但し 収穫 30 日前まで						

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

【ホーネスト乳剤(テブラロキジム 10%)】

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 広葉雑草およびカヤツリグサ科には効果が期待できないので、イネ科雑草優占圃場で使用すること。なお広葉雑草などが混在する場合は、これらの雑草に有効な除草剤との体系で使用すること。
- (3) 遅効的であり、イネ科雑草を完全に枯殺するまでに 7~10 日を要するので、誤ってまき直しなどしないように注意すること。
- (4) 冬期の低温期や出穂期以降など、雑草の生育が停止している場合は、効果が劣ることがあるので使用を避けること。
- (5) 周辺のイネ科作物にかかると薬害を生ずる恐れがあるので、注意して散布すること。
- (6) 葉面散布肥料との混用または葉面散布肥料散布後の使用は、たまねぎの葉に薬害(癒着)が生じる場合があるので避けること。
- (7) 散布器具、容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、容器は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (8) 本剤は自動車などの塗装面に散布液がかかると変色するおそれがあるので、散布液がかからないよう注意すること。
- (9) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないよう注意し、特に初めて使用する場合は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒の場合はその旨

【ホーネスト乳剤(テブラロキジム 10%)】

この登録に係る使用方法では該当がない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

作物代謝試験の結果、主たる残留物はテプラロキシジム、
であった。これらを残留分析対象化合物として選定し、その他の代謝物も分析可能
な させ、2つの化合物に統一する分析法を採用した。

1) 分析法の原理と操作概要

テプラロキシジムおよび代謝物を分析対象化合物とした分析法(統一分析法)を
確立した。すなわち、 で抽出し、 を留去後、
を加え、
を行い、 に変換する。 後、
し、分析対象化合物を に変換
する。 に転溶後、カラムクロマトグラフィーで
精製し、 に転溶した場合はガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-
MS) を用いて、 に転溶した場合は液体クロマトグラフ・タンデ
ム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量し、テプラロキシジムに換算する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) 分析対象化合物

(EZ)-(RS)-2-{1-[(2E)-3-クロロアリルオキシメチル]-3-ヒドロキシ-5-ヘキシルオキシ-4-メチルシクロヘキサン-2-イル}-1-オン

$C_{17}H_{24}ClNO_4$ M.W. 341.84[^] (テブラロキシジム)

上記3化合物中2化合物(テブラロキシジム、)は下記 に統一して分析し、1化合物 は下記 に変換して分析する。分析値はテブラロキシジムに換算して表し、その換算係数は である。

3) 残留試験結果

(一覧表目次)

作物名	頁
だいず、あずき、いんげんまめ、やまのいも	残留-3
てんさい、たまねぎ、にんじん、えだまめ	残留-4

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数 または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm) テブラロキシジム換算値											
					公的分析機関					社内分析機関						
					(財)日本食品分析センター(No. 1)					(株)日曹分析センター(No. 1)						
					テブラロキシジム				合計	テブラロキシジム				合計		
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値					
だいず (露地) (乾燥子実) H8年度	乳剤(10%) 製品100ml/ 水100L/10a	岡山農試	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	43	0.13	0.13				0.20	0.19					
			1	58	0.26	0.26				0.24	0.24					
			1	90	0.05	0.04				0.05	0.05					
だいず (露地) (乾燥子実) H9年度	1回 茎葉散布	日植調 岩手	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	55	0.26	0.26				0.20	0.19					
			1	69	0.24	0.24				0.14	0.14					
			1	98	0.06	0.06				<0.01	<0.01					
					(財)日本食品分析センター(No. 10)					(株)日曹分析センター(No. 10)						
だいず (露地) (乾燥子実) H22年度 LC/MS/MS法	乳剤(10%) 製品100ml/ 水100L/10a 1回散布	日植調 古川	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	14	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	28	<0.01	<0.01				0.02	0.02					
			1	56	0.18	0.18				0.18	0.18					
					1	84	0.26	0.25				0.20	0.19			
				日植調 茨城	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
					1	13	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
					1	28	0.06	0.06				0.06	0.06			
		1	56		0.20	0.20				0.17	0.17					
			1	84	0.04	0.04				0.05	0.04					
					(財)日本食品分析センター(No. 3)					(株)日曹分析センター(No. 3)						
あずき (露地) (乾燥子実) H9年度	乳剤(10%) 製品100ml/ 水100L/10a 1回 茎葉散布	北海道 北見農試	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	51	0.02	0.02				<0.01	<0.01					
			1	59	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
					1	94	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
				日植調 十勝	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
					1	55	0.02	0.02				<0.01	<0.01			
		1	70		<0.01	<0.01				0.01	0.01					
			1	100	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
					(財)日本食品分析センター(No. 4)					(株)日曹分析センター(No. 4)						
いんげん まめ (露地) (乾燥子実) H9年度	乳剤(10%) 製品100ml/ 水100L/10a 1回 茎葉散布	北海道 十勝農試	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	47	<0.01	<0.01				0.01	0.01					
			1	62	<0.01	<0.01				0.01	0.01					
				日植調 北海道	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
					1	42	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
					1	56	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
			1	86	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
					(財)日本食品分析センター(No. 4)					(株)日曹分析センター(No. 4)						
やまのいも (露地) (塊茎) H8年度	乳剤(10%) 製品100ml/ 水100L/10a 1回 茎葉散布	青森 畑作園試	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	31	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	45	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
				鳥取園試	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
					1	32	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
					1	46	<0.01	<0.01				0.01	0.01			
			1	61	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
					(財)日本食品分析センター(No. 6)					(株)日曹分析センター(No. 6)						
やまのいも (露地) (塊茎) H9年度	乳剤(10%) 製品100ml/ 水100L/10a 1回 茎葉散布	鳥取園試	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	31	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	46	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					
			1	60	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01					

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数 または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm) テプラロキシジム換算値										
					公的分析機関					社内分析機関					
					(財)日本食品分析センター(No.7)					(株)日曹分析センター(No.7)					
					テプラロキシジム				合計	テプラロキシジム				合計	
					最大値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値	最大値	平均値		
てんさい (露地) (根部) H8年度	乳剤(10%) 製品100ml/ 水100L/10a 1回 茎葉散布	日植調 十勝 (芽室)	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			1	30	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			1	45	<0.01	<0.01				0.01	0.01				
			1	60	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
		日植調 十勝 (訓子府)	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			1	30	0.03	0.03				0.01	0.01				
			1	45	0.03	0.02				0.02	0.02				
			1	60	0.02	0.02				0.01	0.01				
					(財)日本食品分析センター(No.9)					(株)日曹分析センター(No.9)					
たまねぎ (露地) (鱗茎) H8年度	乳剤(10%) 製品100ml/ 水100L/10a 1回 茎葉散布	北海道 農試	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			1	31	0.02	0.02				0.05	0.04				
			1	46	0.01	0.01				0.04	0.04				
			1	60	<0.01	<0.01				0.01	0.01				
たまねぎ (露地) (鱗茎) H9年度	水100L/10a 1回 茎葉散布	兵庫中央 農技センター	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			1	31	<0.01	<0.01				0.02	0.02				
			1	44	<0.01	<0.01				0.02	0.02				
			1	59	<0.01	<0.01				0.02	0.02				
					-					(株)日曹分析センター(No.11)					
たまねぎ (露地) (鱗茎) H23,24年度 【GLP】	乳剤(10%) 100ml/水 100L/10a 2回散布	日植調 北海道	0	-						<0.01	<0.01				
			2	14						<0.01	<0.01				
			2	28						<0.01	<0.01				
			2	56						<0.01	<0.01				
			2	84						<0.01	<0.01				
		日植調 京都	0	-							<0.01	<0.01			
			2	14							0.03	0.03			
			2	28							0.02	0.02			
			2	56							<0.01	<0.01			
			2	83							<0.01	<0.01			
					(財)日本食品分析センター(No.8)					(株)日曹分析センター(No.8)					
にんじん (露地) (根部) H9年度	乳剤(10%) 製品100ml/ 水100L/10a 1回 茎葉散布	新潟 農総研 園芸研	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			1	7	0.01	0.01				0.03	0.03				
			1	21	0.03	0.03				0.04	0.04				
			1	30	0.02	0.02				0.03	0.03				
		兵庫中央 農技センター	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			1	7	0.05	0.05				0.06	0.06				
			1	21	0.03	0.03				0.05	0.04				
			1	31	0.03	0.03				0.03	0.03				
					(財)日本食品分析センター(No.2)					(株)日曹分析センター(No.2)					
えだまめ (露地) (さや) H8年度	乳剤(10%) 製品100ml/ 水100L/10a 1回 茎葉散布	日植調 茨城	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			1	14	0.13	0.12				0.22	0.22				
			1	21	0.12	0.12				0.08	0.08				
			1	28	0.08	0.08				0.06	0.06				
		岡山農試	0	-	<0.01	<0.01				0.01	0.01				
			1	14	0.12	0.12				0.13	0.12				
			1	21	0.19	0.19				0.15	0.15				
			1	28	0.10	0.10				0.11	0.11				

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4) 参考資料：親化合物の残留値

作物残留分析用として各試験場で調製した作物試料について、それぞれ、統一分析法と親分析法を用いて分析を行い、親化合物のみの残留値と代謝物を含んだ統一分析値(前述)との比較を行った。

1. 供試作物

だいず、あずき、いんげんまめ、やまのいも、てんさい、たまねぎ、にんじん、未成熟だいず、

2. 親分析法の概要

混液で抽出後、 に転溶し、カラムクロマトグラフィーで精製後、高速液体クロマトグラフで定量する。

3. 親化合物の残留試験結果

親化合物の残留値と統一分析法の結果を下表に併記した。

ほとんどの作物で、統一分析法による値が親分析法による値よりも高めにでており、代謝物の生成が認められた。したがって、本化合物の残留分析においては、統一分析法を用いた分析を実施する事が妥当と考えられた。

作物名 (分析部位) (栽培形態) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	(株)日曹分析センター			
					分析結果(ppm) (親化合物)		(参考) 統一分析法 分析値 平均値 (親換算)	
					最高値	平均値	テトラキソム	
だいず (露地) (乾燥子実) H8年度	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a	岡山農試	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	43	0.11	0.11	0.19	
			1	58	0.08	0.08	0.24	
			1	90	<0.01	<0.01	0.05	
だいず (露地) (乾燥子実) H9年度	100L/10a 1回 茎葉散布	日植調 岩手	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	55	0.06	0.06	0.19	
			1	69	0.04	0.04	0.14	
あずき (露地) (乾燥子実) H9年度	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a 1回 茎葉散布	北海道 北見農試	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	51	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	59	<0.01	<0.01	<0.01	
		1	94	<0.01	<0.01	<0.01		
		日植調 十勝	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	55	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	70	<0.01	<0.01	0.01	
			1	100	<0.01	<0.01	<0.01	
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) H9年度	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a 1回 茎葉散布	北海道 十勝農試	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	47	<0.01	<0.01	0.01	
			1	62	<0.01	<0.01	0.01	
		日植調 北海道	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	42	<0.01	<0.01	<0.01	
1	56	<0.01	<0.01	<0.01				
1	86	<0.01	<0.01	<0.01				

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (分析部位) (栽培形態) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	(株)日曹分析センター			
					分析結果(ppm) (親化合物)		(参考) 統一分析法 分析値 平均値 (親換算)	
					最高値	平均値	テトラロキソム	
やまのいも (露地) (塊茎) H8年度	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a 1回 茎葉散布	青森 畑作園試	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	31	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	
		鳥取園試	1	61	<0.01	<0.01	<0.01	
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	32	<0.01	<0.01	<0.01	
やまのいも (露地) (塊茎) H9年度	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a 1回 茎葉散布	鳥取園試	1	46	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	
てんさい (露地) (根部) H8年度	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a 1回 茎葉散布	日植調 十勝 (芽室)	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	30	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	45	<0.01	<0.01	0.01	
		日植調 十勝 (訓子府)	1	60	<0.01	<0.01	<0.01	
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	30	<0.01	<0.01	0.01	
たまねぎ (露地) (鱗茎) H8年度	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a 1回 茎葉散布	北海道農試	1	45	<0.01	<0.01	0.01	
			1	60	<0.01	<0.01	0.01	
			1	60	<0.01	<0.01	0.01	
たまねぎ (露地) (鱗茎) H9年度	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a 1回 茎葉散布	兵庫中央 農技センター	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	31	<0.01	<0.01	0.02	
			1	44	<0.01	<0.01	0.02	
にんじん (露地) (根部) H9年度	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a 1回 茎葉散布	新潟農総研 園芸研	1	59	<0.01	<0.01	0.02	
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	7	0.01	0.01	0.03	
えだまめ (露地) (さや) H8年度	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a 1回 茎葉散布	兵庫中央 農技センター	1	21	0.03	0.03	0.04	
			1	30	0.01	0.01	0.03	
			1	30	0.01	0.01	0.03	
		日植調 茨城	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	7	0.05	0.05	0.06	
			1	21	0.02	0.02	0.04	
岡山農試	乳剤(10%) 製品 100ml/水 100L/10a 1回 茎葉散布	岡山農試	1	31	0.02	0.02	0.03	
			1	28	0.01	0.01	0.06	
			1	28	0.01	0.01	0.06	
		岡山農試	0	-	<0.01	<0.01	0.01	
			1	14	0.11	0.11	0.22	
			1	21	0.02	0.02	0.08	
岡山農試	1	28	0.01	0.01	0.06			
	0	-	<0.01	<0.01	0.01			
	1	14	0.04	0.04	0.12			
岡山農試	1	21	0.01	0.01	0.15			
	1	28	0.01	0.01	0.11			
	1	28	0.01	0.01	0.11			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 乳汁試験

2-1. ^{14}C -標識テブラロキシジム (C-ラベル) を用いた泌乳ヤギにおける生体内動態試験

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年¹、1997年²

供試標識化合物：

[^{14}C] テブラロキシジム
[^{13}C] テブラロキシジム
(C-ラベル)

* ^{14}C および ^{13}C 標識位置

	比放射能	放射化学的純度	化学的純度
^{14}C 標識体			
^{13}C 標識体			

この2標識体を試験目的に応じて使用し、適宜、非標識化合物で希釈した。

標識位置の設定理由：

供試動物：

雌泌乳ヤギ：処理区3頭（体重 55～56 kg）、対照区1頭（33 kg）

試験方法：

標識テブラロキシジム (C-ラベル) を下表に示す各試験系でヤギに投与した。被験物質の投与は、鎮静剤を使用せず、動物の鼻腔に通した挿管用カテーテルにシリンジを接続して実施した。被験物質の投与後、初めのシリンジを取り外して、挿管用カテーテルに20 mLのピーナツオイル DAB 10 を通して洗浄した。シリンジおよびカテーテル内に残存する放射能を測定し、投与量から差し引いた。

媒体はピーナツオイルを用いた。

¹ 生物実験は

で実施され、報告書は1993年に作成された。

² 分析実験は

で実施され、報告書は1997年に作成された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

群	投与量 mg/kg 体重/日 (mg/kg 飼料/日、 mg a.i./頭/日)	投与方法	試験項目
ヤギ1	低投与量 0.3 (10、18)	1日1回 5日間経口	排泄物および乳汁中濃度測定、血中濃度測定、最終投与後23時間、組織内分布、代謝物定量・同定(肝臓のみ)
ヤギ2	高投与量 7.4 (260、416)	1日1回 7日間経口	排泄物および乳汁中濃度量測定、最終投与後3.8時間、組織内分布、代謝物定量・同定
ヤギ3	高投与量 7.6 (260、420)	1日1回 7日間経口	排泄物および乳汁採取、最終投与後3.6時間、組織採取(試料の採取のみ)
ヤギ4 (対照区)	-	1日1回 5日間経口	排泄物および乳汁採取、最終投与後23時間、組織採取(試料の採取のみ)

1) 血中濃度

ヤギ1に低投与量(10 mg/kg)で1日1回、連続5日間鼻腔カニューレションにより強制経口投与し、各投与1時間前および1時間後、最終投与から1、2、3、4、5、7、11および23時間後に、頸静脈から血液を採取し、遠心分離して血漿を得た。血漿中の放射能は直接、血液中の放射能は試薬による可溶化後、LSCにより測定した。

2) 乳汁、尿および糞

投与期間中の乳汁は午前中(投与前)および午後(投与後)に採取し、最後の乳汁は屠殺直前に採取した。尿および糞は、以下の間隔で採取した。

ヤギ1; 初回投与後0~24、24~48、48~72、72~96 および96~119時間

ヤギ2およびヤギ3; 投与後0~24、24~48、48~72、72~96、96~120、120~144 および144~147時間

乳汁および尿中の放射能は直接LSCにより放射能を測定した。糞は水を加えてホモジナイズ後、試薬により可溶化し、LSCにより放射能を測定した。

3) 組織内分布

ヤギ1(低投与量)は最終投与後23時間、ヤギ2(高投与量)は最終投与後3.8時間、ヤギ3(高投与量)は最終投与後3.6時間に屠殺し、以下の組織を採取した:

肝臓、腎臓、筋肉、関節、脂肪、胆汁、胆嚢、消化管および血液

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

膀胱は尿のみを採取した。消化管は、胃、小腸および大腸を分けた後、内容物をそれぞれ採取し、水で洗浄した。胃、小腸および大腸の一部を切り取り、洗浄後ホモジナイズした。内容物は攪拌後、試薬により可溶化し、洗浄液は直接 LSC により放射能を測定した。

筋肉、脂肪および腎臓はそのまま、肝臓および胆嚢は細断後にホモジナイズした。試薬による可溶化後、LSC により放射能を測定した。胆嚢の内容物は胆汁と混合し、直接 LSC により放射能を測定した。

4) 代謝物の同定および定量

代謝物の同定は、高投与量試料を用いて実施した。以下のように各組織を抽出した。各画分は LSC により放射能を測定し、以下に示す抽出液について HPLC 分析で代謝物を定量した。代謝物の同定は HPLC コクロマトグラフィー、GC/MS、LC/MS (/MS) および NMR 分析により行った。また、抽出残渣および固体試料は燃焼後、LSC により放射能を測定した。肝臓の抽出残渣はさらに 処理を行った。

乳汁：抽出後、 を加え、 させた。濾過により得られた濾液は濃縮後、 した。得られた水層は濃縮後、遠心分離し、上清を HPLC 分析した。

肝臓： した。抽出液は、 で液/液分配し、 を濃縮した。 し、 で液/液分配した。得られた と最初の を合わせ、HPLC 分析に供した。 は

処理後、遠心分離で得た上清について で液/液分配した。さらに、遠心分離により得られた沈殿物を水で洗浄し、洗浄液を 後の水層と合わせ、得られた画分を種々の溶媒を用いてガラスカラムで精製した。精製した抽出液のうち放射エネルギーの多い画分についても HPLC 分析に供した。肝臓のみ低投与量ヤギについても同様に抽出し、 と最初の で得られた水層を合わせ、HPLC 分析に供し、代謝物の定量・同定のみを行った。

腎臓：ホモジネートを に続き水抽出した。 を HPLC 分析に供した。

筋肉：ホモジネートを 抽出した。濃縮した は 後、 で液/液分配した。水層を HPLC 分析に供した。

脂肪： した。濃縮した は で液/液分配した。得られた をそれぞれ HPLC 分析に供した。

尿および胆汁：試料を直接 HPLC 分析に供した。

糞：ホモジネートを した。 は、HPLC 分析に供した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果：

1) 血中濃度

0.3 mg/kg bw 投与したヤギ 1 の血漿および血液中の放射能濃度を表 1 に示す。血漿および赤血球中の放射能のプロファイルは類似しており、濃度推移の片対数グラフから求めた血漿および血液中の半減期はそれぞれ、9.8 時間および 10.5 時間であった。

表 1 泌乳ヤギにおける血漿および血液中放射能濃度

1 回目投与後時間	テプラロキシジム換算 mg/kg 濃度	
	血漿	血液
1 時間	0.313	0.268
23 時間	0.028	0.028
25 時間	0.410	0.329
47 時間	0.030	0.030
49 時間	0.344	0.276
71 時間	0.027	0.030
73 時間	0.425	0.346
95 時間	0.031	0.034
97 時間	0.355	0.300
98 時間	0.327	0.269
99 時間	0.272	0.227
100 時間	0.219	0.190
101 時間	0.194	0.165
103 時間	0.146	0.125
106 時間	0.095	0.085
109 時間	0.072	0.069
119 時間	0.033	0.036

2) 排泄物 (乳汁、尿および糞)

乳汁中の放射エネルギーを表 2 に、尿および糞中を表 3 に示す。投与放射能は主として尿中に排泄され、低投与量ヤギでは投与放射能の 76.5%、高投与量ヤギでは 60.8% が検出され、糞中にはそれぞれ、14.1% および 15.8% 排泄された。乳汁への放射能の排泄は微量で、低投与量ヤギでは 0.142%、高投与量ヤギでは 0.247% であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表2 泌乳ヤギにおける乳汁中放射能

		低投与量 (0.3 mg/kg bw)		高投与量 (7.4 mg/kg bw)	
		投与量に対する%	mg/kg*	投与量に対する%	mg/kg
1日目	午後	0.018	0.028	0.015	0.626
2日目	午前	0.011	0.012	0.017	0.413
	午後	0.018	0.033	0.022	0.837
3日目	午前	0.012	0.010	0.017	0.409
	午後	0.016	0.028	0.019	0.774
4日目	午前	0.011	0.010	0.021	0.447
	午後	0.016	0.032	0.020	0.749
5日目	午前	0.010	0.010	0.022	0.488
	午後	0.018	0.031	0.023	0.785
6日目**	午前	0.012	0.011	0.021	0.541
	午後	NA	NA	0.008	0.355
7日目	午前	NA	NA	0.020	0.583
	午後	NA	NA	0.009	0.334
	屠殺前	NA	NA	0.014	1.100
合計		0.142		0.247	

NA：適用なし。

* テプラロキシジム換算 mg/kg 濃度

** 低投与量ヤギは屠殺前に採取した。

表3 泌乳ヤギにおける尿および糞中放射能

試料 採取 時間	低投与量 (0.3 mg/kg bw)				高投与量 (7.4 mg/kg bw)			
	尿		糞		尿		糞	
	投与量に対する%	mg/kg*	投与量に対する%	mg/kg	投与量に対する%	mg/kg	投与量に対する%	mg/kg
0~24 時間	11.50	11.202	0.29	0.763	8.27	210.282	0.11	7.659
24~48 時間	17.09	17.329	3.44	6.974	11.90	220.477	3.25	134.952
48~72 時間	16.53	12.502	3.87	5.250	10.38	245.836	3.24	132.934
72~96 時間	15.85	9.943	3.04	4.462	9.79	173.140	3.16	137.430
96~120 時間	15.52	7.559	3.42	4.845	10.20	250.674	2.20	97.225
120~144 時間	NA	NA	NA	NA	10.22	209.028	3.40	131.924
144時間 ~屠殺	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.38	230.567
合計	76.50		14.06		60.76		15.75	

NA：適用なし。

* テプラロキシジム換算 mg/kg 濃度

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) 組織内分布

組織内放射能濃度を表4に示す。低投与量ヤギにおける組織中の残留量 (mg/kg) が一番高かったのは、膀胱内の尿であり、続いて大腸内容物、胆嚢および胆汁の順で、さらに小腸内容物、腎臓および肝臓と続いた。高投与量では順序が若干異なっていた。

表4 泌乳ヤギにおける組織中放射能濃度

	低投与量 (0.3 mg/kg bw)		高投与量 (7.4 mg/kg bw)	
	投与量に対する%	mg/kg*	投与量に対する%	mg/kg
肝臓	0.14	0.129	0.42	11.715
腎臓	0.02	0.155	0.08	13.302
脂肪	0.03	0.006	0.15	1.211
筋肉	0.04	0.010	0.21	2.031
浸出液・筋肉	0.001	0.011	0.009	2.373
胃	0.04	0.027	0.38	4.809
胃内容物	0.16	0.039	3.74	14.406
胃洗浄液	0.03	0.009	0.74	3.421
小腸	0.06	0.079	0.15	7.589
小腸内容物	0.11	0.162	1.26	50.810
小腸洗浄液	0.01	0.008	0.28	6.938
大腸	0.12	0.105	0.16	4.348
大腸内容物	0.86	0.754	1.09	20.474
大腸洗浄液	0.02	0.020	0.09	1.606
胆汁 (胆嚢内容物含)	0.04	0.569	0.18	109.861
胆嚢	0.005	0.608	0.009	25.542
血液	0.08	0.036	0.70	7.380
トレイ洗浄液	0.01	0.001	0.00	0.025
ケージ洗浄液	3.36	0.446	1.83	18.545
膀胱内尿	0.03	2.334	2.45	233.071
嘔吐物	0.03	0.032	0.56	13.925
合計	5.19		14.43	

* テブラロキシジム換算 mg/kg 濃度

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

放射能の総回収率を表 5 に示す。投与放射能の総回収率は、低投与量群で 95.9%、高投与量群で 91.2%であった。投与放射能は主として尿および糞に排泄され、乳汁からの排泄は微量であった。

表 5 泌乳ヤギにおける放射能の回収率

	投与量に対する%	
	低投与量	高投与量
尿	76.50	60.76
糞	14.06	15.75
乳汁	0.14	0.25
臓器、組織および洗浄水	5.19	14.43
合計	95.89	91.19

NA：適用なし。

4) 代謝物の同定および定量

①代謝物の同定

代謝物としては、テプラロキシジムの他、

が検出された。

②代謝物の定量

高投与量ヤギの乳汁および各組織中の代謝物濃度を表 6 に示す。

肝臓での主要残留物は

として同定

された。

乳汁では、未変化のテプラロキシジムが 30.9%TRR 検出され、主要代謝物は
であった。

肝臓では、未変化のテプラロキシジムが 9.7%TRR 検出され、主要代謝物として、
検出された。

は肝臓のみで検出されたため、低投与量ヤギの肝臓についても代謝物を定量・同定した。その結果、未変化のテプラロキシジムが 10.6%TRR (0.012 mg/kg) 検出され、主要代謝物は
であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

であり、その他の同定代謝物は

であった。

腎臓では、未変化のテプラロキシジムが 30.7%TRR 検出され、主要代謝物は
であった。

筋肉では、未変化のテプラロキシジムが 61.0%TRR 検出され、10%TRR を超える代謝物は
検出されなかった。

脂肪では、未変化のテプラロキシジムが 71.8%TRR 検出され、それ以外に同定された代謝
物はなかった。

尿および糞では、主要成分は未変化のテプラロキシジムであり、主要代謝物は
であった。

胆汁での主要代謝物は
であった。

最初の
抽出後の残渣は肝臓を除き、
抽出残渣については、
処理後、
以下であり、肝臓の
となった。

以上のことから、テプラロキシジムは

広範に代謝された。予想代謝経路を図1に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 6 高投与量のヤギにおける乳汁および各組織中の代謝物量

代謝物	組織中放射能に対する% (%TRR) (テプラロキシジム換算 mg/kg 濃度)				
	乳汁	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
同定代謝物	61.0 (0.345)	42.7 (4.816)	61.8 (8.073)	75.5 (1.552)	71.8 (0.817)
テプラロキシジム	30.9 (0.176)	9.7 (1.091)	30.7 (4.009)	61.0 (1.252)	71.8* ⁶ (0.817)
化学的特徴付け* ³					
未同定画分					
抽出残渣* ⁴					
その他					
合計					

-: 検出せず

*³複数成分からなり、脂肪中の

*⁴抽出残渣は肝臓のみ

処理後の残渣を示す。

以下。

*⁵炭水化物画分および水層の遠心分離後の沈殿物中の放射エネルギーの合計。

*⁶脂肪の抽出で得られた

の定量値の合計。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

図1 テプラロキシジムの泌乳ヤギにおける推定代謝経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2-4. ¹⁴C-標識テプラロキシジム(C-ラベル)を用いた産卵鶏における生体内動態試験

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996年¹、1997年²

供試標識化合物：

[¹⁴C]テプラロキシジム
(C-ラベル)

比放射能

放射化学的純度：

* 標識位置

これを試験目的に応じて適宜、非標識化合物で希釈して用いた。

標識位置の設定理由：

供試動物：

雌ニワトリ（白色レグホン、*Gallus domesticus*）：平均体重 1.40～1.54 kg（30 週齢）

対照区 10 羽／1 群、総羽数 10 羽

低投与量区 5 羽／群、総羽数 10 羽

高投与量区 15 羽／群、総羽数 15 羽

試験方法：

標識テプラロキシジム（C-ラベル）を下表に示す各試験系で産卵鶏に投与した。

投与薬液は DMSO を 20～23% 含有したピーナッツオイルを用いた。

群	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
I-C (対照区)	10 羽 (1.38 kg)	-	1 日 1 回 8 日間経口	

¹ 生物実験は

で実施され、報告書は 1996 年に作成された。

² 分析実験は

で実施され、報告書は 1997 年に作成された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

群	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
II-T	5羽 (1.40 kg)	低投与量 10.5	1日1回 8日間経口	排泄物および卵中濃度測定、組織内分布、代謝物同定
II-TB	5羽 (1.40 kg)	低投与量 10.5	1日1回 8日間経口	血中濃度、組織内分布
III-T	15羽 (1.54 kg)	高投与量 210	1日1回 5日間経口	排泄物および卵中濃度量測定、組織内分布、代謝物同定

1) 血中濃度

低投与量 (II-TB) で1日1回、連続8日間強制経口投与し、最終投与から1、2、3、4、6、8、12、および23時間後に、上腕静脈または頸静脈から血液を採取し、遠心分離して血漿を得た。血漿中の放射能は直接LSCにより測定し、 ^{14}C 濃度推移を求め、Rstrip曲線適合プログラムを用いた2-コンパートメントモデルにより T_{\max} および C_{\max} を求めた。

2) 卵および排泄物

投与期間中、卵は1日2回採取した。卵は卵白、卵黄および卵殻に分離し、それぞれをホモジナイズし、燃焼後LSCにより放射能を測定した。

排泄物は1日1回採取し、屠殺後、ケージの下のトレイを洗浄して、洗浄液も採取した。排泄物はホモジナイズし、燃焼後、ケージ洗浄液は直接LSCにより放射能を測定した (II-T、III-T)。

3) 組織内分布

低投与量群 (II-T) は最終投与後23時間、高投与量群 (III-T) は最終投与から正確に3時間後*に屠殺し、肝臓、腎臓、複合筋肉、脂肪、皮膚、全血 (心穿刺により採血)、消化管および残りの屍体 (分析せず) を採取した。肝臓、腎臓、複合筋肉、皮膚および消化管はホモジナイズし、燃焼後LSCにより放射能を測定し、血液も燃焼分析に供した。脂肪はホモジナイズし、試薬により溶解後、LSCにより放射能を測定した。

* T_{\max} が1時間以内であったので、試験計画書に定めた屠殺時点の範囲内で最も短い3時間後とした。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4) 代謝物の同定および定量

代謝物の同定は、低投与量群 (II-T) および高投与量群 (III-T) 試料を用いて実施した。以下のように各組織を抽出して、最終的に得られた抽出液または溶出液をそれぞれ HPLC コクロマトグラフィーおよび LC/MS (/MS) 分析に供し、代謝物を同定および定量した。また、抽出残渣は燃焼後、LSC により放射能を測定し、高投与量群の卵白、卵黄、肝臓、腎臓、皮膚、複合筋肉および血液の抽出残渣についてはさらに

排泄物：水に続き

卵白・複合筋肉・血液：

腎臓・肝臓・卵黄：

皮膚：

脂肪：

試験結果：

1) 血中濃度

低投与量群の血漿中放射能濃度 (5羽の平均値) から求めた T_{max} および C_{max} は、それぞれ 0.307 時間および 1.51 $\mu\text{g/mL}$ であった。

2) 卵および排泄物

投与期間中の卵および排泄物中放射能濃度を表 1 に示す。投与放射能は主として排泄物中に排泄され、低投与量群では投与放射能の 93.7%、高投与量群では 82.4% が検出された (それぞれケージ洗浄液を含む)。低投与量群および高投与量群においてそれぞれ卵白には投与放射能の 0.57

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

および0.50%、卵黄には投与放射能の0.09 および0.04%、卵殻には投与放射能の0.08 および0.05%が含まれ、卵に移行した量は微量であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1 産卵鶏における投与期間中の卵および排泄物中放射能濃度

	テブラロキシジム換算 mg/kg 濃度 (投与放射能に対する%)							
	低投与量				高投与量			
	卵白	卵黄	卵殻	排泄物	卵白	卵黄	卵殻	排泄物
1 日目	0.116 (0.06)	0.012 (<0.01)	0.062 (0.01)	11.4 (10.6)	3.37 (0.08)	0.378 (<0.01)	1.24 (0.01)	182 (15.4)
2 日目	0.216 (0.07)	0.035 (<0.01)	0.105 (0.01)	11.4 (11.7)	4.41 (0.14)	0.679 (0.01)	1.74 (0.01)	217 (19.9)
3 日目	0.212 (0.08)	0.048 (0.01)	0.093 (0.01)	11.1 (11.7)	4.51 (0.13)	0.955 (0.01)	2.04 (0.01)	251 (22.0)
4 日目	0.183 (0.06)	0.060 (0.01)	0.092 (0.01)	11.6 (12.0)	4.95 (0.15)	1.21 (0.02)	2.37 (0.02)	213 (19.5)
5 日目	0.201 (0.08)	0.081 (0.01)	0.097 (0.01)	11.2 (11.5)	NA	NA	NA	314 (4.98)
6 日目	0.210 (0.08)	0.095 (0.02)	0.092 (0.01)	12.4 (13.1)	NA	NA	NA	NA
7 日目	0.200 (0.07)	0.096 (0.02)	0.092 (0.01)	11.0 (11.9)	NA	NA	NA	NA
8 日目	0.186 (0.07)	0.102 (0.02)	0.083 (0.01)	10.3 (9.82)	NA	NA	NA	NA
ケージ 洗浄液	NA	NA	NA	NA (1.38)	NA	NA	NA	NA (0.64)
合計	(0.57)	(0.09)	(0.08)	(93.7)	(0.50)	(0.04)	(0.05)	(82.4)

NA : 適用なし。

3) 組織内分布

組織内放射能濃度を表 2 に示す。

表 2 産卵鶏における組織中放射能濃度

	テブラロキシジム換算 mg/kg 濃度 (投与量に対する%)					
	低投与量		低投与量		高投与量	
	(経時採血なし、II-T)		(経時採血あり、II-TB)		(III-T)	
肝臓	0.491	(0.10)	0.386	(0.08)	15.1	(0.54)
腎臓	0.455	(0.03)	0.390	(0.02)	19.8	(0.20)
複合筋肉	0.040	(0.02)	0.033	(0.02)	3.83	(0.36)
脂肪	0.014	(<0.01)	0.010	(<0.01)	3.33	(0.08)
皮膚	0.046	(0.01)	0.050	(0.01)	5.12	(0.10)
血液	0.242	(0.01)	0.187	(0.01)	12.7	(0.12)
血漿	NA		NA (<0.01)		NA	
消化管	0.659	(0.26)	0.540	(0.21)	45.1	(5.20)
合計	(0.43)		(0.35)		(6.60)	

NA : 適用なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

低投与量の採血を行わなかった群の組織中の TRR は、経時採血を行った群の組織より若干高かった。低投与量の組織中の量は、投与放射能に対して少量（投与量の 0.35～0.43%）であり、その大部分が消化管で認められた（投与量の 0.21～0.26%）。

高投与量における組織中の量は投与放射能に対して 6.60%であり、その大部分が消化管で認められた（投与量の 5.20%）。

放射能の総回収率を表 3 に示す。

表 3 産卵鶏における放射能の回収率

	投与量に対する%	
	低投与量 (II-T)	高投与量 (III-T)
卵白	0.57	0.50
卵黄	0.09	0.04
卵殻	0.08	0.05
排泄物	92.3	81.8
ケージ洗浄液	1.38	0.64
組織（経時採血なし、II-T）	0.43	6.60
組織（経時採血あり、II-TB）	0.35	NA
血漿（経時採血あり、II-TB）	<0.01	NA
合計	95.2	89.6

NA：適用なし。

投与放射能の総回収率は、低投与量群で 95.2%、高投与量群で 89.6%であった。投与放射能は主として排泄物中に排泄され、卵に移行した量は微量であった。全ての投与群について、組織中放射能は消化管に最も多く分布し、他の組織への移行は少なかった。

また、テプラロキシジムの消化管から組織への効率的な吸収はなかったことも認められた（低投与量群の最終投与 23 時間後に、組織（消化管を除く）からは投与量の 0.14～0.17%が回収され、高投与量群の最終投与 3 時間後には 1.40%が組織（消化管を除く）から回収された（表 2））。

4) 代謝物の同定および定量

①代謝物の同定

代謝物としては、テプラロキシジムの他、

が検出された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

②代謝物の定量

低投与量群および高投与量群の各組織中の代謝物濃度をそれぞれ表 4 および表 5 に示す。

主要代謝物のプロファイルは全ての組織について同一であった。未変化のテプラロキシジムが主要残留物であり、主要代謝物(10%TRR 以上)は、

として同定された。ヤギ代謝試験で肝臓において主要代謝物であった、および植物代謝試験において主要代謝物であったは、この産卵鶏における代謝試験では検出されなかった。

卵白では、低投与量群において、主要代謝物はであり、それぞれであった。高投与量群において、主要成分は未変化のテプラロキシジム (23.4%TRR) であり、主要代謝物はであった。

卵黄では、高投与量群において、主要代謝物はであった。

排泄物では、低投与量群において、主要成分は未変化のテプラロキシジム (20.6% TRR) であり、主要代謝物であった。高投与量群における主要成分も未変化のテプラロキシジム (26.2%TRR) であり、10% TRR を超える代謝物はなかった。

肝臓では、低投与量および高投与量群のいずれにおいても、主要成分は未変化のテプラロキシジム (20.6~28.5%TRR) であり、10%TRR を超える代謝物はなかった。

腎臓では、高投与量群において、主要成分は未変化のテプラロキシジム (12.3% TRR) であり、主要代謝物であった。

複合筋肉は、高投与量群において、主要成分は未変化のテプラロキシジム (14.8% TRR) であり、主要代謝物であった。

脂肪では、高投与量群において、主要成分は未変化のテプラロキシジム (45.6% TRR) であり、主要代謝物であった。

皮膚では、高投与量群において、主要成分は未変化のテプラロキシジム (39.2% TRR) であり、主要代謝物であった。

血液では、高投与量群において、主要成分は未変化のテプラロキシジム (18.3% TRR) であり、主要代謝物は

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

であった。

卵黄、腎臓、複合筋肉、脂肪、皮膚および血液の低投与量については放射エネルギーが低いことと同定を実施しなかった。

酵素処理を行った高投与量群の残渣については、卵黄の 12.9%TRR (0.12 mg/kg) を除き、組織中放射能の 10%TRR 未満であった。また、酵素処理後の酸化およびメチル化により、10%TRR を超えるものはなかった。

以上のことから、テブラロキシジムは

広範に代謝された。予想代謝経路を図 1 に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 4 低投与量の産卵鶏における各組織中の代謝物濃度

代謝物	組織中放射能に対する% (%TRR) (テプラロキシジム換算 mg/kg 濃度)								
	卵白	卵黄	排泄物	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	皮膚	血液
同定代謝物									
テプラロキシジム	6.3 (0.01)	-	20.6 (2.41)	28.5 (0.14)	-	-	-	-	-
化学的特徴付け*									
抽出残渣									
合計									

- : 検出せず

* : 腎臓中のテプラロキシジム (0.15 mg/kg (33.3%TRR)) と思われるピーク (1種類の HPLC でのみ確認)を除き、いずれも組織中放射能の 10%TRR 未満であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 5 高投与量の産卵鶏における各組織中の代謝物濃度

代謝物	組織中放射能に対する% (%TRR) (テプラロキシジム換算 mg/kg 濃度)								
	卵白	卵黄	排泄物	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	皮膚	血液
同定代謝物									
テプラロキシジム	23.4 (1.09)	6.7 (0.06)	26.2 (56.17)	20.6 (3.07)	12.3 (2.45)	14.8 (0.58)	45.6 (1.37)	39.2 (1.94)	18.3 (2.31)
化学的特徴付け*									
結合性残渣または抽出残渣**									
合計									

--: 検出せず

*: 卵黄中の () と仮定された 1 成分 () を除き、いずれも組織中放射能の 10%TRR 未満であった。

** : 結合性残渣とは酵素処理後の残渣中放射能を示す。排泄物と脂肪については酵素処理を行わなかったため、抽出残渣中放射能を示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

図1 テプラロキシジムの産卵鶏における推定代謝経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2-6. テブラロキシジムおよび の産卵鶏の残留移行性試験

試験機関：

報告書作成年：1997年

被験物質：テブラロキシジム；純度、および；純度
供試動物：30週齢の産卵種（Lohmann Brown）養鶏72羽を用いて試験を実施した。投与開始時の体重は1641～2154gであった。1群12羽。
投与量：テブラロキシジムとを等量（テブラロキシジム換算）混合し、1日1羽あたり混合物として0.6mg、1.8mgおよび6.0mgを投与した。

試験方法：

投与方法； コーンオイルに溶解した2種の被験物質を経口挿管法により1日1回投与した。対照群はコーンオイルのみ投与した。投与は連続34日間行った。0.6mgおよび1.8mg投与群は各1群、6.0mg投与群は3群（a～c、回復群を含む）設置した。各群12羽投与した。

体重； 投与開始16、9、2日前、投与日、投与7、14、21、28、34日後、および投与終了2および7日後の屠殺時に各産卵鶏の体重を測定した。

飼料摂取量； 飼料摂取量は以下の期間の給餌飼料の残量を記録して求めた。

投与開始16～10、9～3、2～1日前、投与開始1～7、8～14、15～21、22～28、29～34日後、および投与終了1～7日後（該当する産卵鶏のみ）

卵の採取； 投与開始16日前から試験終了日まで、少なくとも1日2回採取した。1群を4羽ずつの3グループに分け、産卵数（割れた卵含む）、無傷卵の総重量および卵の平均重量を記録した。分析用には、無傷卵を用いて内容物（卵黄および卵白）を4羽のグループごとに合わせ、試料とした。

臓器の採取； 投与期間終了後、各投与群の産卵鶏は最終投与6時間以内に屠殺した。6.0mgを投与した2群は投与開始36日後（投与終了2日後）および41日後（投与終了7日後）に屠殺した。屠殺後、肉眼検査を実施して以下の組織を採取した。

筋肉（胸筋／大腿筋）、肝臓、脂肪（腹部）

各投与群は4羽ずつの3グループに分け、グループ毎に細断し、試料とした。

分析法の原理と操作概要：

分析対象の化合物；

テブラロキシジム関連代謝物：テブラロキシジム、

関連代謝物：

関連代謝物：

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

テブラロキシジム、 および 関連代謝物を し、それぞれ
に変換した後、 によって得られた を
定量した。

分析操作；卵（卵黄および卵白）、および組織試料は でホ
モジナイズして抽出した。抽出液に を加え、沈殿処理後、
を留去し、 を加えた。得られた各試料抽出液
に、
させた。

次に
分配し、シリカおよびC18固相抽出
により精製し、XLBキャピラリーカラムを用いたGC/MS（SIM）で定量
した。
本分析法における検出限界は0.05 ppmであった。

試験結果：

臨床兆候； 1.8 mg 投与群において1羽に死亡、別の1羽に歩行異常が認められた以

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

外には、全ての産卵鶏は試験期間を通して、良好な健康状態であった。
体重； 体重変化にはバラツキがあったが、投与に関連した変化はみられなかった。
飼料摂取量； 飼料摂取量にはバラツキがあったが、投与に関連した変化はみられなかった。
産卵数； 投与に関連した変化はみられなかった。
卵の平均重量； 試験期間中の各グループ当たりの産卵率は 0~1.5 卵/鶏/日であった。投与に関連した変化はみられなかった。
屠殺後肉眼検査； 肉眼的異常は認められなかった。

卵の分析； 卵（卵黄および卵白）中の残留濃度を表 1 に示す。
投与期間中の卵中で認められた残留物は、主として代謝物 であり、0.6 mg、1.8 mg および 6.0 mg 投与群の残留濃度はそれぞれ

の範囲であった。テプラロキシジムおよび は、 より残留濃度は低く、6.0 mg 投与群でそれぞれ 0.059~0.348 ppm（実測値 0.056~0.196 ppm）および の範囲で検出された。これらの代謝物は、1.8 mg 投与群のいくつかの試料でも検出された。

投与終了後（6.0 mg 投与群）は残留物が減少し、投与終了 7 日後には、いずれの卵試料にもテプラロキシジム由来代謝物は検出されなかった。

臓器の分析； 臓器中の残留濃度を表 4 に示す。

投与終了 0 日に屠殺した産卵鶏の臓器中で残留濃度が最高であったのは肝臓であり、主としてテプラロキシジムであった。濃度は、0.6 mg、1.8 mg および 6.0 mg 投与群において、それぞれ 0.628、0.734 および 2.186 ppm（実測値 0.540、0.633 および 1.648 ppm）であった。 は、それぞれ

検出された。 は、1.8 mg および 6.0 mg 投与群において、それぞれ が検出された。

脂肪中でもテプラロキシジムが主な残留代謝物であり、濃度は 0.6 mg、1.8 mg および 6.0 mg 投与群において、それぞれ 0.104、0.060 および 0.306 ppm（実測値 0.085、0.050 および 0.196 ppm）検出された。 は 0.6 mg、1.8 mg および 6.0 mg 投与群において、それぞれ

であった。

は、6.0 mg 投与群のみに 検出された。

筋肉中の主な残留代謝物は であり、濃度は 0.6 mg、1.8 mg および 6.0 mg 投与群において、それぞれ、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

であった。テブラロキシジム
および は、6.0 mg 投与群においてのみ、それぞれ 0.209 および
ppm（実測値 0.183 および ）検出された。
投与終了2日および7日後に屠殺した6.0 mg 投与群の臓器分析により、
投与終了後の残留物の減少が示された。筋肉で投与終了 7 日後に
が検出限界付近で検出された1試料を除き、テブラロキシジム
由来代謝物は、検出限界未満であった。

本資料に掲載される情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表1 卵中の残留濃度 (ppm)

実測値

群	化合物	経過日数																	
		投与開始 1日前	投与開始 1日後	投与開始 3日後	投与開始 5日後	投与開始 7日後	投与開始 10日後	投与開始 12日後	投与開始 14日後	投与開始 18日後	投与開始 21日後	投与開始 23日後	投与開始 25日後	投与開始 28日後	投与開始 30日後	投与開始 33日後	投与開始 34日後	投与終了 2日後	投与終了 7日後
対照群	テブ'ラロキシ'ム	<0.05		<0.05		<0.05	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	<0.05	<0.05		<0.05		
	合計																		
0.6 mg 投与群	テブ'ラロキシ'ム	<0.05		<0.05		<0.05	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	<0.05	<0.05		<0.05		
	合計																		
1.8 mg 投与群	テブ'ラロキシ'ム	<0.05		<0.05		<0.05	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	<0.05	0.076		0.082		
	合計																		
6.0 mg 投与群 a	テブ'ラロキシ'ム	<0.05	0.086	<0.05	0.056	0.071	0.156	0.078	0.131	0.148	0.097	0.134	0.156	0.153	0.148	0.154	0.108		
	合計																		
6.0 mg 投与群 b	テブ'ラロキシ'ム	<0.05		0.212		0.196	0.139		0.091		<0.05		0.065	0.096	0.148		0.155	0.057	
	合計																		
6.0 mg 投与群 c	テブ'ラロキシ'ム	<0.05		0.142		0.107	0.121		0.120		0.074		0.084	0.067	0.134		0.129	0.074	<0.05
	合計																		

結果は12羽を4羽ずつに分け、3グループの平均値の平均値。

<0.05 ppmは0.025 ppmとして平均した。

補正值は同じバッチの試料で得られた添加回収試験の平均回収率で補正した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

合計はテプラロキシジム換算した数値である：テプラロキシジム

本資料に掲載される情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表1 卵中の残留濃度 (ppm) (続き)

補正值

群	化合物	経過日数																	
		投与開始 1日前	投与開始 1日後	投与開始 3日後	投与開始 5日後	投与開始 7日後	投与開始 10日後	投与開始 12日後	投与開始 14日後	投与開始 18日後	投与開始 21日後	投与開始 23日後	投与開始 25日後	投与開始 28日後	投与開始 30日後	投与開始 33日後	投与開始 34日後	投与終了 2日後	投与終了 7日後
対照群	テブ'ラロキシ'ム	<0.05		<0.05		<0.05	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	<0.05	<0.05		<0.05		
	合計																		
0.6 mg 投与群	テブ'ラロキシ'ム	<0.05		<0.05		<0.05	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	<0.05	<0.05		<0.05		
	合計																		
1.8 mg 投与群	テブ'ラロキシ'ム	<0.05		<0.05		<0.05	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	<0.05	0.098		0.107		
	合計																		
6.0 mg 投与群 a	テブ'ラロキシ'ム	<0.05	0.085	<0.05	0.069	0.065	0.186	0.082	0.186	0.172	0.112	0.157	0.189	0.173	0.178	0.200	0.124		
	合計																		
6.0 mg 投与群 b	テブ'ラロキシ'ム	<0.05		0.213		0.233	0.175		0.090		0.062		0.069	0.083	0.100		0.194	0.060	
	合計																		
6.0 mg 投与群 c	テブ'ラロキシ'ム	<0.05		0.148		0.122	0.151		0.136		0.073		0.114	0.059	0.348		0.144	<0.05	<0.05
	合計																		

結果は12羽を4羽ずつに分け、3グループの平均値の平均値。

<0.05 ppmは0.025 ppmとして平均した。

補正值は同じバッチの試料で得られた添加回収試験の平均回収率で補正した。

本資料に掲載される情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

合計はテプラロキシジム換算した数値である：テプラロキシジム

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表2 屠殺時の臓器中の残留濃度 (ppm)

群	経過日数	化合物	筋肉		肝臓		脂肪	
			実測値	補正值	実測値	補正值	実測値	補正值
対照群	投与開始 34日後	テブラロキシジム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		合計						
0.6 mg 投与群	投与開始 34日後	テブラロキシジム	<0.05	<0.05	0.540	0.628	0.085	0.104
		合計						
1.8 mg 投与群	投与開始 34日後	テブラロキシジム	<0.05	<0.05	0.663	0.734	0.050	0.060
		合計						
6.0 mg 投与群 a	投与開始 34日後	テブラロキシジム	0.183	0.209	1.648	2.186	0.196	0.306
		合計						
6.0 mg 投与群 b	投与終了 2日後	テブラロキシジム	<0.05	<0.05	0.280	0.387	<0.05	<0.05
		合計						
6.0 mg 投与群 c	投与終了 7日後	テブラロキシジム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		合計						

結果は12羽を4羽ずつに分け、3グループの平均値の平均値。

<0.05 ppmは0.025 ppmとして平均した。

補正值は同じバッチの試料で得られた添加回収試験の平均回収率で補正した。

合計はテブラロキシジム換算した数値である：テブラロキシジム