

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

Bentazone

#### Ⅸ. 動植物における代謝及び土壌等における動態

供試化合物について：

ベンタゾンの酸とナトリウム塩が試験に用いられている。以下酸はベンタゾンと記載し、そのナトリウム塩はベンタゾン Na 塩と記載した。

試験機関の略号：

<代謝・環境動態試験一覧表>

資料番号	試験の種類	供試動物・植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
代-1 GLP	動物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾンと ベンタゾン Na 塩)	ラット	用量: 4, 200mg/kg 投与: 単回/反復経口 又は静注 吸排・分布・血中濃度・ 胆汁排泄・代謝	吸排: 投与量、投与経路、投与回数に 係らず、速やかに吸収され、尿から >97%が排泄され、糞からは<2.5%。用 量差、性差なし。 組織残留:<1%。 血中の消失半減期: 投与 3 時間以内 (雄 200mg/kg は約 8 時間) 胆汁排泄:<2%。 代謝: 尿中放射能の 80-90%は親化合 物。代謝物を同定。 ベンタゾンと Na 塩: 吸排に差なし。		代 10
代-2	動物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン)		単回経口投与 吸排・分布/代謝 胆汁排泄 全身オートラジオグラフィ	吸収/排泄: 胃より速やかに吸収さ れ、投与 4 日後、尿、糞及び呼吸か ら 93%、0.9%及び<0.02% が排泄され、 屠体には 0.5%残存した。 胆汁排泄: 約 1% 代謝: 尿中の大部分は親化合物、 を検出		代 20
代-3	動物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾンと ベンタゾン Na 塩の 比較)		血中動態: 4mg/kg x 7 日経口投与 吸排・代謝: 4mg/ kg 単回経口投与	血中動態: C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , T <sub>1/2</sub> に酸と Na の 差なし。 吸収/排泄/代謝: 速やかに吸収、排 泄は尿約 98%、糞約 1-2%、呼吸なし。 ベンタゾンと Na の差なし。		代 23
代-4 GLP	動物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン Na 塩、尿中代謝物の同 定)		4mg/kg 単回経口投与	尿から投与量の 83%が親化合物、 。		代 27
代-30 GLP	動物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン)		♂♀ 200 mg/kg 単回経口 投与 吸排・代謝	速やかに吸収され、尿(ケージ洗液含 む)から 74~77%が排泄され、糞から は 2~3%。性差なし。 組織残留:<0.5%。 尿から投与量の 63~64%が親化合物、 。その他微量 代謝物が特徴づけされた。		代 29
代-31 GLP	動物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン Na 塩+プロベネシド)		♀ 95 mg/kg 単回経口 投与のみ、または投与 30 分前にプロベネシド 150 mg/kg 単回腹腔内 投与後併合投与 血中濃度	プロベネシド併合投与により AUC が 2.5 倍、T <sub>1/2</sub> の延長が認められ、有機ア イオン輸送阻害作用によるベンタゾン の排泄抑制が認められた。		代 37
代-32 GLP	動物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン)		♀: 40, 80, 150, 250, 500 mg/kg 血中濃度	速やかに吸収され排泄も早かった が、150mg/kg 以上で排泄飽和あり。		代 41
代-33 GLP	動物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン Na 塩)	ラット (妊娠雌)	単回(妊娠 13 日) お よび反復(妊娠 6-13 日) ♀: 50, 100, 150, 250mg/kg 血中濃度	単回および反復とも投与量に比例し た AUC の増加が認められ、妊娠ラッ トでは吸収排泄の飽和はなかった。		代 45

資料番号	試験の種類	供試動植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
代-5	動物代謝 <sup>14</sup> C-ベンタゾン	マウス	単回静注投与: 尿・糞を採取 代謝	吸収・排泄: 糞にはほとんど排泄されず、尿から排泄。 代謝: 尿中放射能の約 77%は親化合物。 を認め た。		代 47
代-6	動物代謝 <sup>14</sup> C-ベンタゾン	ウサギ	単回経口投与: 5mg/kg 吸排・分布: 尿・糞・血液・呼気を採取 代謝	吸収・排泄: 糞から 4%、尿から 96% 排泄。 血中半減期: 2 時間 12 分 組織内分布: すべて<0.02ppm 代謝: 尿中放射能の>99%は親化合物。 を同定。		代 49
代-7 GLP	動物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン Na 塩経皮吸収)	ラット	単回経皮投与: 0.12、 1.2、12、120 mg/kg 単回経口投与: 4mg/kg 屠殺: 適用 72 時間後ま でに 6 時期。 尿・糞・血液・組織を採 取。	経皮吸収: 吸収は投与量の<2%、大 部分は適用皮膚上に残留。 経口での吸収: 投与量の>90%が吸収 され、大部分は尿中に速やかに排 泄。		代 53
代-8	植物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン)	水稻 ミスガヤツリ	根部浸漬処理: 3ppm 水 耕液	吸収: 抵抗性の体が感受性のミスガヤ ツリより多い。 代謝・分解: 体が早く、 を生成。 ミスガヤツリは親化合物が多い。		代 58
代-9	植物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾンと ベンタゾン Na 塩)	水稻	吸収・代謝比較	ベンタゾンと Na で吸収・代謝に殆ど差 は認めず、加水分解により親化合物 と を同定。		代 62
代-10	植物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン Na 塩)	水稻	イネ 5 葉期に 112、225g/ 10a 処理	籾の放射能の約 75%が白米にあり、 すべての天然成分に均一に取り込 まれている。		代 65
代-11	植物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン)	ピーマン シトウガラシ	取込み、移行及び代謝 6 葉期に非標識体を処 理後、標識体を 3-4 本 用に処理	<sup>14</sup> C は処理葉に殆ど残留。ピーマンより シトウガラシの代謝が早い。代謝物 を確認。		代 68
代- 12, 13	植物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン)	大豆	葉面処理の移行性/代 謝: 0.2%液の葉面散布/ 塗布 水耕法による取り 込: 10ppm 溶液	葉面処理の移行性/代謝: 殆ど処理 葉に残留 (98%)。約 60%が親化合物。 を同定。 水耕法による取り込み: 根部より 吸収、葉脈経由で植物体内に移行。		代 73
代-34 GLP	植物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン)	小麦	1000 g ai/ha を BBCH スケールによるステ ージ 31/32 で処理	処理 83 日後のわらには約 18ppm の 放射能が残留していた。その 48.8% が親化合物であり、 。同様に穀粒 には 1.1ppm の放射能が残留してお り、13 ピーク以上が確認されたが 微量 (2.6%TRR 以下)であったため、 同定できなかった。		代 76
代-14	植物代謝 ( <sup>14</sup> C-ベンタゾン)	大豆 イビ の培養細 胞	培養細胞利用による代 謝研究 培養細胞に <sup>14</sup> C を 1μM を添加。 大豆、イビの発芽後 に 5.6、11.2、44.8 g/10a 処理。	大豆は抵抗性、イビは感受性を示 した。 両培養細胞には同濃度の <sup>14</sup> C を含 む。 大豆細胞の <sup>14</sup> C の 60-90%は 。イビ細胞では代謝物 は不検出。		代 87

資料番号	試験の種類	供試動植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
代-15	植物代謝 ( <sup>14</sup> C-ペンタゾン)	大豆、イモ、アルファルファ、稲、ニンジン、ばれいしょ、コムギの培養細胞	培養細胞利用による代謝	抵抗性植物/品種の培養細胞では代謝しなかったが、感受性植物では確認。イネの代謝速度が大豆より速い。		代 96
代-16	土壌中動態 ( <sup>14</sup> C-ペンタゾン)	砂壤土 埴土 壤質砂土	好氣的畑条件下代謝 10ppm 添加、土壌水分 75%、約 22°C、処理後 1 年間調査	DT <sub>50</sub> : 砂壤土 65 日、埴土/壤質砂土 45 日 主要消失経路は腐植質への取り込み処理 1 年後の無機化率 10~25%		代 104
代-17 GLP	土壌中動態 ( <sup>14</sup> C-ペンタゾン)	軽埴土	好氣的湛水条件下代謝 処理: 慣行量 440 g/10a 処理後 6 ヶ月間調査	DT <sub>50</sub> : 620 日 分解は緩慢、6 ヶ月後 2%が CO <sub>2</sub> に分解 代謝物は土壌有機物/腐植成分に結合		代 108
代-18	土壌中動態 ( <sup>14</sup> C-標識、非標識ペンタゾン)	4 土壌 (壤質砂土、砂質埴壤土、砂壤土、壤質砂土)	異なるイオン交換条件下における消失	処理濃度: 2, 5, 10ppm で DT <sub>50</sub> はそれぞれ 1.5, 2.4, 4.5 週間。 土壌水分: 圃場容水量の 18-54%で分解速度に影響なし。 温度: 低温度遅く、36°Cで緩慢。 pH: 4.6, 5.5 で 10 週間、6.4 で 4 週間で消失。 分解: 投与後 14 週間で約 80%が分解し、土壌結合残留となり、その後の分解は緩慢。処理 60 日後 2%が <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> として消失。 処理 60 日後に 代謝物が生成し、		代 117
代-19	土壌中動態 ( <sup>14</sup> C-標識ペンタゾン)	壤質砂土	好気/嫌氣的条件下における消長、代謝物の消長	嫌氣的条件下で分解は完全に停止。好氣的条件に戻すと再び分解が進行。 土壌に繰り返し添加で添加回数が増すに従い、分解速度が増し、蓄積することはない。		代 117
代-20		壤質砂土	代謝分解: 3ppm 処理 12, 24 週後土壌	比較的速やかに分解/消失。抽出液から親化合物		
代-21		砂質埴壤土	代謝分解: 3ppm 処理 38 週後まで	未抽出土壌残留は土壌中の腐植酸及びフマル酸類と結合残留を形成。		
代-22	微生物分解(非標識ペンタゾン)	使用菌類 10 種	培養液に 100ppm のペンタゾンを添加	藻菌類により主にも痕跡量検出		代 124
代-23	代謝物の土壌中動態 (非標識ペンタゾン)	壤質砂土	代謝物: 5ppm 添加 土壌水分 43%、20°C室温、処理後 1 週間調査	処理 1 日後に検出せず。 急速に腐植酸/ヒューミンと同様の挙動を示す高分子化合物に変化		代 126
代-24	環境中挙動 ( <sup>14</sup> C-標識ペンタゾン)	モデルエコシステム 淡水産水生生物	Metcalf 等の環境モデルに準ず	濃縮係数: 淡水産物が最大で約 50、藻、ミジンコ、ホウライ、カサガイ、ニ枚貝では 10 以下。濃縮性は極めて小さい		代 128
代-25 GLP	加水分解動態 ( <sup>14</sup> C-標識ペンタゾン)	緩衝液	pH5, pH7, pH9 (炭酸塩, 硼酸塩緩衝液))	安定で加水分解しない		代 130

資料番号	試験の種類	供試動植物・土壌等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
代-26, 27 GLP	水中光分解動態 ( <sup>14</sup> C-標識ペンタゾン)	緩衝液	pH7 濃度：約 250ppm 光強度：860W/m <sup>2</sup> 波長：290～800nm	T1/2：63 時間(東京春季 146.8 日) 代謝物：142 時間後に ( )、( )、CO <sub>2</sub> (14%) 生成。		代 132
代-28 GLP	水中光分解動態 ( <sup>14</sup> C-標識ペンタゾン)	自然水	pH5.8 濃度：22.7ppm 光強度：596W/m <sup>2</sup> 波長：>290nm	T1/2:14.47 日(東京春季 121.7 日)		代 136
代-29	土壌吸着 ( <sup>14</sup> C-標識ペンタゾン)	土壌 土壌 土壌 土壌	4 種土壌を用い、 OECD No. 106 に準拠して実施。	平衡化時間：8 時間 吸着平衡定数 K：0.34～1.09 有機炭素吸着係数 K <sub>oc</sub> ：13～32 吸着平衡定数 K <sub>oc</sub> ：27		代 141
物化性 -17	生物濃縮性試験 ( <sup>14</sup> C-標識ペンタゾン)	ブチナマズ	濃度：5ppm 取込期間：28 日 排泄期間：14 日 試験水：70L 暴露条件：流水式 流速：330mL/min 温度：20～21℃ pH：7.9～8.4 光周期：16 時間明	取込期間 21 日までに定常状態に達した。濃縮倍率は、試験水中の総放射能濃度に対する魚体中の総放射能濃度で求め、全魚体において最高値は 3.7(取込期間 28 日)であった。排泄期間において魚体中放射能の減少が観察されなかったのは、被験物質そのものではなく放射性炭素が魚体脂肪酸等に取込まれたことによると推測された。 試験水中放射能は全て親化合物であった。取込期間 14 日における全魚体中放射能は 10% TRR 以下の多種の化合物からなり、親化合物の割合は 2.95%TRR であった。		代 144

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

Bentazone

代謝分解物一覧表

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
A		親化合物	3-イソプロピル-1 <i>H</i> -2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3 <i>H</i> )-オン 2,2-ジオキソド	

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

Bentazone

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

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

Bentazone

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式



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

Bentazone

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

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

## 1. 動物代謝に関する試験

### 1-1 ベンタゾンおよびベンタゾン Na 塩のラットにおける吸収・排泄・代謝 (資料 代-1)

試験機関：

[GLP 対応]

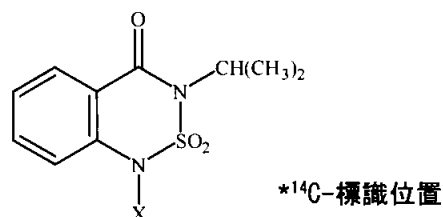
報告書作成年：

供試標識化合物： [  $^{14}\text{C}$  ]-標識ベンタゾンおよびベンタゾン Na 塩

$^{14}\text{C}$ -標識 Na 塩の調製法： [  $^{14}\text{C}$  ]-標識ベンタゾンのエタノール溶液を水で希釈し、  
0.1N NaOH を pH が 6.5 になるまで添加して調製した。

化学名 (IUPAC) : 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキ  
シド(ベンタゾン)およびその Na 塩

構造式：



X=H (酸)、X=Na (Na 塩)

比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：CD ラット、8 週齢、1 群 雄 4 匹 (体重 約 220 g)

試験方法：

投与液の調製： $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾンはカルボキシメチルセルロースに懸濁して、 $^{14}\text{C}$ -標識  
ベンタゾン Na 塩は水(経口投与)または 0.9%食塩水(静注投与)に溶解した。

投与用量：4 mg/kg(低用量)および 200 mg/kg(高用量)

用量設定根拠：

申請者注：

試験群の構成・試料の採取：

試験の種類	投与量・投与回数	投与経路	検体	供試動物数	採取試料/採取時期
予備	高用量単回	経口	酸	雌雄各 2	尿・糞・呼気：投与後 24 時間ごとに 120 時間後まで 死体：投与後 120 時間後
吸収排泄	低用量単回	経口	酸	雌雄各 5	尿：投与後 0-8、8-24 時間、以降 24 時間ごとに 120 時間後まで 糞：投与後 24 時間ごとに 120 時間後まで 組織：投与後 120 時間後屠殺。血液、肝臓、腎臓、甲状腺、脾臓、副腎、心臓、脳、肺、膵臓、精巣/卵巣、子宮、胃腸管、筋肉、骨髄、脂肪、残部体組織
	高用量単回			雌雄各 6 (標識体は各 5)	
	低用量反復 (非標識体 14 回+標識体 1 回)	静注	Na 塩		
	低用量単回				
血中濃度	低用量単回	経口	酸	雌雄各 5	血液：尾静脈から採血。投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、6、24 時間、以降 24 時間ごとに 168 時間後まで。静注は上記以外に投与後 5 分、240 時間を追加 組織：廃棄
	高用量単回		Na 塩		
	低用量単回	静注	Na 塩		
	低用量単回				
胆汁排泄	低用量単回	経口	酸	雌雄各 3	胆汁：投与後 1.5 時間ごとに 48 時間後まで 尿・糞：投与後 0-24、24-48 時間 組織：肝臓、胃腸管、残部体組織
	高用量単回				
組織分布	低用量反復 (標識体 7 回)	経口	酸	雄 6	全身ラジオオートグラフィー
				雌雄各 5	定量：雌雄各 1 匹ずつ投与 0.5、6、24、72 および 120 時間後に屠殺し副腎、骨髄、脳、眼、脂肪、胃腸管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣/精巣、膵臓、脾臓、甲状腺、子宮、血漿、全血を採取。

放射能の測定：液体試料は直接シンチレーターを添加した後、また、固体試料は以下のよう  
に処置した後、シンチレーターを添加して液体シンチレーションアナライザーまたは  
液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。

組織：細断し、均質化した。

糞： で抽出し、遠心分離した。

糞の抽出残渣、組織の均質化物および全血：セルロース末を添加後、燃焼した後、発生した  $^{14}\text{CO}_2$  を捕集液に捕集した。

残部体組織：組織融解剤に融解した。

放射性成分の割合の検討：

尿：投与後 0~24 時間尿について、HPLC (逆相 C-18 カラム) で直接分析した。

組織：プロテアーゼ/生理食塩液中で均質化し、37°C、60 時間インキュベーションした  
後、蒸発乾燥した。この残渣に および ( ) を加えて、超音波処理、遠心分離した後、抽出液を合わせ、蒸発乾燥した。これに HPLC の移動相を  
加えて、超音波処理、遠心分離した後、上清は尿と同様に HPLC 分析に供した。沈殿物

は検出できる放射能を含んでいなかった。

尿の酵素加水分解：

投与後 0～24 時間尿に 0.2M 酢酸ナトリウム緩衝液を加え、pH5 に調整後、  
を加えて 37°C で 48 時間加水分解した後、直接 HPLC 分析  
に供した。

尿中の主要代謝物の単離・同定：

<sup>14</sup>C-標識酸低用量投与ラットの 0～24 時間尿を で酸性とした後、  
で抽出し、抽出液は蒸発乾燥した。この残渣に  
溶液を添加して、60°C で 1 時間反応させてシリル化した。これを GC/MS  
分析に供した。一方、残渣を HPLC 移動相に溶解して、主要な放射性成分を分取用 HPLC  
で分取した。この溶離液を酸性とし、 で抽出、溶媒を蒸発させた後、残渣  
を MS 分析に供した。また、標品とのクロマトグラフィーで同定した。

試験結果：

予備試験結果：<sup>14</sup>C-標識ベンタゾンの高用量投与による排泄率を表 1 に示す。

表 1 <sup>14</sup>C-標識ベンタゾンの高用量投与による排泄率(投与量に対する比率%)

試料	採取時期	雄	雌
尿	0-24	93.79	89.43
	24-48	0.99	1.94
	48-72	0.24	0.32
	72-96	0.13	0.25
	96-120	0.08	0.24
	ケージ洗液	0.08	0.11
	合計	95.31	92.29
糞	0-24	0.82	0.92
	24-48	0.26	0.11
	48-72	0.05	0.04
	72-96	0.01	0.05
	96-120	0.01	<0.01
	合計	1.15	1.12
呼気	0-120	<0.03	<0.03
カーカス		0.47	1.4
回収率		96.93	94.9

投与 120 時間後、投与放射能の約 95% が回収され、糞から 1%、尿から 90% 以上  
が排泄され、そのほとんどは投与後 24 時間以内に排泄された。呼気からの排泄  
はなく(<0.03%)、カーカス中残留は 1% 以下と少なかった。雌雄の排泄率に、ほ  
とんど差は認められなかった。

吸収/排泄試験：<sup>14</sup>C-標識ベンタゾンの低および高用量単回経口投与、低用量反復投与  
(非標識体 14 回+標識体 1 回) および <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン Na 塩の低用量静注投与に

よる排泄率を表 2 に示す。

投与量(低および高用量)、投与方法(経口および静注)、投与回数(単回および反復)にかかわらず、排泄率にほとんど差はなく、糞中の排泄率は 2.5%以下、尿中排泄率は 97%以上で、カーカス中の残留は 1%以下と少なかった。尿および糞中の排泄量のほとんどが投与後 24 時間以内に排泄された。また、排泄に性差は認められなかった。また、排泄に性差は認められなかった。吸収率(尿+カーカス)は投与方法および雌雄に係らず 98%以上であった。

表 2 <sup>14</sup>C-標識ベンタゾンの経口および <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン Na 塩の静注投与による排泄率

(投与量に対する比率%)

試料	投与方法 採取時期	低用量単回経口		高用量単回経口		低用量反復経口		低用量静注	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-8	71.00	77.82	44.17	60.95	81.20	71.97	83.82	83.71
	8-24	15.71	5.90	47.80	30.06	12.90	13.22	7.70	2.04
	24-48	1.35	2.27	1.21	0.50	0.78	1.93	0.85	0.89
	48-72	0.50	0.96	0.45	0.56	0.29	1.21	0.49	0.86
	72-96	0.46	0.59	0.42	0.35	0.29	1.15	0.49	0.40
	96-120	0.46	0.59	0.27	0.62	0.40	1.01	0.52	1.07
	ケージ洗液	0.49	0.47	0.30	0.58	0.03	0.07	0.35	0.41
	合計	89.97 (97.8)	88.60 (98.4)	94.62 (97.4)	93.61 (97.7)	95.89 (99.0)	90.56 (97.9)	94.22 (98.8)	89.37 (99.1)
糞	0-24	1.04	0.50	1.81	1.45	0.55	0.67	0.99	0.26
	24-48	0.29	0.17	0.32	0.23	0.27	0.50	0.14	0.12
	48-72	0.07	0.04	0.08	0.15	0.07	0.11	0.02	0.09
	72-96	0.04	0.02	0.04	0.12	0.03	0.09	0.02	0.02
	96-120	0.06	0.02	0.02	0.05	0.01	0.06	0.01	0.02
		合計	1.50 (1.6)	0.76 (0.8)	2.27 (2.3)	2.00 (2.1)	0.92 (1.0)	1.44 (1.6)	1.18 (1.2)
	カーカス	0.48	0.69	0.24	0.17	nd	0.50	-	0.32
	回収率	91.95	90.05	97.13	95.78	96.81	92.50	95.40	90.20
	吸収率	(>98)	(>99)	(>98)	(>98)	(>99)	(>98)		

nd: 検出限界以下

( )内の数値は回収率を 100 とした計算値。

吸収率: 尿+カーカスの合計としたが、糞中排泄の一部(表 3 から雌雄の平均で低用量では約 20%、高用量では約 40%)は胆汁排泄であるので、不等号を入れた。

胆汁排泄試験: <sup>14</sup>C-標識ベンタゾンの低および高用量単回経口投与による排泄率を表 3 に示す。

総回収率を 100%としたとき、胆汁からの排泄は少なく、2%以下、糞からは 3%以下で、尿から 94%以上が排泄され、用量による差および性差も認められなかった。

表3 胆管カニューレ挿入ラットにおける排泄率(投与量に対する比率%)

試料	採取時期	低用量単回経口		高用量単回経口	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-24	87.18	70.16	84.48	76.67
	24-48	2.30	8.04	4.16	7.01
	ケージ洗液	0.44	1.29	1.12	1.15
	合計	89.91 (94.0)	79.50 (96.1)	89.75 (94.6)	83.82 (95.8)
胆汁	0-24	1.31	0.24	1.83	0.75
	24-48	-	-	1.01	0.05
	合計	1.31 (1.4)	0.24 (0.3)	1.84 (1.9)	0.80 (0.9)
糞	0-24	1.62	1.10	1.07	1.07
	24-48	1.38	0.42	0.92	0.64
	合計	3.00 (3.1)	1.52 (1.8)	1.99 (1.5)	1.71 (2.0)
カーカス		1.47	1.47	1.29	1.17
回収率		95.69	82.73	94.87	87.50

( )内の数値は回収率を100とした計算値。

血中濃度試験：<sup>14</sup>C-標識ペンタゾンあるいはペンタゾン Na 塩の低あるいは高用量単回経口投与、低用量静注投与による血漿中濃度の推移を表4、薬物動態パラメータを表5に示す。

表4 血漿中濃度の推移(μg 当量/mL)

採取時期 (時間)	酸				Na 塩			
	経口				静注			
	低用量単回		高用量単回		低用量単回		低用量単回	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
0.08							23	25
0.25	5.2	5.2	160	190	6.5	6.5	16	17
0.5	5.5	4.5	190	240	6.0	5.1	12	11
1	4.5	3.0	240	280	4.5	4.1	7.7	5.3
2	3.1	1.3	230	250	2.6	2.2	3.9	2.5
3	2.5	0.82	220	200	1.7	0.97	1.2	1.2
4	1.6	0.49	220	150	1.5	0.66	0.62	0.71
6	1.1	0.18	170	87.0	0.94	0.31	0.30	0.24
24	0.054	0.034	7.1	4.7	0.056	0.019	0.033	0.14
48	0.031	0.017	0.1	2.6	0.031	nd	0.005	0.058
72	0.021	0.014	nd	2.3	0.007	0.003	0.010	0.077
96	0.012	0.013	0.4	1.5	0.008	0.008	nd	0.015
120	0.013	0.007	nd	1.3	0.003	nd	nd	0.037
168	0.005	0.010	nd	nd	nd	nd	nd	0.038
240							nd	nd

空欄は試料採取せず。

nd: 検出限界以下

表5 薬物動態パラメータ

検体	用量/ 投与経路	Tmax		AUC ( $\mu\text{g hr/mL}$ )		T1/2	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
酸	低用量/経口	15分	5分	8.0 $\pm$ 2.6	3.5 $\pm$ 0.7	2.1 $\pm$ 0.8 (0.25-6時間)	1.2 $\pm$ 0.3 (0.25-6時間)
	高用量/経口	1時間	1時間	15 $\pm$ 3.8	11 $\pm$ 3.9	7.8 $\pm$ 3.9 (3-6時間)	2.2 $\pm$ 0.2 (1-6時間)
Na塩	低用量/経口	15分	15分	6.2 $\pm$ 1.8	3.5 $\pm$ 1.1	2.0 $\pm$ 0.3 (0.5-6時間)	1.3 $\pm$ 0.2 (0.5-6時間)
	低用量/静注	5分	5分	6.0 $\pm$ 2.0	6.8 $\pm$ 1.2	0.9 $\pm$ 0.2 (0.25-6時間)	0.9 $\pm$ 0.2 (0.25-6時間)

血漿中における雌雄の平均最大濃度は、低用量経口投与15分後に5.2 $\mu\text{g/mL}$ (酸)および6.5 $\mu\text{g/mL}$ (Na塩)、高用量経口投与1時間後に260 $\mu\text{g/mL}$ (酸)、低用量静注では投与5分後に24 $\mu\text{g/mL}$ (Na塩)であった。血漿中濃度時間曲線下面積は高用量経口の11~15 $\mu\text{g hr/mL/mg/kg}$ を除いて、3.5~8.0 $\mu\text{g hr/mL/mg/kg}$ の範囲であった。消失半減期は高用量経口投与の雄の7.8時間を除いて、0.9~2.2時間であった。

組織内分布：組織内分布を表6および7に示す。

表6  $^{14}\text{C}$ -標識ペンタゾンの低用量を7日間反復経口投与後、放射能の組織からの経時的排泄残留濃度( $\mu\text{g/g}$ 組織)

屠殺時期	0.5時間		6時間		24時間		72時間		120時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	2.1	2.3	0.68	0.24	<0.11	<0.068	<0.077	<0.043	<0.064	<0.039
骨髄	1.3	1.8	0.24	0.17	<0.042	<0.028	<0.042	<0.065	<0.040	<0.054
脳	0.14	0.19	0.051	0.017	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.008	<0.006
眼	0.23	0.49	0.14	0.040	0.011	0.010	0.010	<0.007	<0.007	0.019
脂肪	0.61	0.59	0.098	0.050	0.019	<0.014	<0.012	<0.014	<0.014	<0.013
胃腸管	11	17	2.2	1.5	0.12	0.15	0.092	0.063	0.042	0.040
心臓	2.2	2.6	0.464	0.17	0.043	<0.008	0.015	0.008	<0.007	<0.007
腎臓	7.7	13	2.0	1.7	0.18	0.078	0.080	0.077	0.010	0.015
肝臓	2.1	2.8	0.62	0.27	0.073	0.018	0.026	0.015	0.010	<0.006
肺	1.55	2.1	0.43	0.19	0.046	0.010	0.028	0.022	<0.007	<0.007
筋肉	0.67	0.75	0.16	0.074	0.017	0.079	0.016	0.018	0.012	<0.009
卵巣	-	2.3	-	0.23	-	<0.030	-	<0.018	-	<0.015
脾臓	1.6	1.5	0.53	0.23	0.098	0.023	0.053	0.064	0.024	0.014
血漿	6.1	8.6	1.5	0.61	0.11	0.025	0.036	0.019	<0.003	<0.003
脾臓	0.73	0.84	0.18	0.084	0.045	0.021	0.032	0.009	0.031	<0.007
精巣	0.49	-	0.23	-	0.027	-	0.010	-	<0.007	-
甲状腺	7.3	8.7	1.5	<0.56	<0.43	<0.641	<0.12	<0.33	<0.14	<0.29
子宮	-	2.1	-	0.17	-	0.008	-	0.015	-	<0.010
全血	4.1	5.3	0.33	0.85	0.069	0.017	0.024	0.010	<0.007	<0.007

組織中の残留濃度は7日間反復投与後、0.5時間で最高に達し、胃腸管(内容物を含む)、腎臓、甲状腺および血漿の濃度は高く(5~20 $\mu\text{g/g}$ )、その他の組織は0.1

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

~5 μg/g であった。

最終投与 6 時間後では胃腸管、腎臓、甲状腺および血漿の濃度 0.5~5 μg/g、その他の組織は 0.05~1 μg/g に減少した。

最終投与 24 時間後、すべての組織で 1 μg/g 以下となり、120 時間後には甲状腺の <0.3 μg/g を除いて、全て <0.1 μg/g 以下と減少した。

同様に投与したラットの全身オートラジオグラフィーでこれらの放射能の分布パターンが確認された。

7 回反復投与と単回投与の比較で、反復投与による蓄積がないことが確認された。

表 7 <sup>14</sup>C-標識ベンタゾンまたはベンタゾン Na 塩の低/高用量を単回/反復経口または静注投与 120 時間後における組織中の残留放射能 (μg/g 組織)

検体 投与経路	酸				Na 塩					
	経口								静注	
	低用量単回		高用量単回		低用量反復		低用量単回			
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
副腎	<0.1	<0.047	<5.4	3.0	<0.077	<0.058	<0.15	<0.083		
骨髓	<0.031	<0.057	<3.2	4.0	<0.026	<0.065	<0.084	<0.17		
脳	<0.0062	<0.0062	<0.4	0.53	<0.007	<0.072	<0.011	<0.012		
脂肪	<0.012	<0.0130	<1.3	<0.78	<0.013	<0.014	<0.023	<0.020		
胃腸管	<0.0072	<0.0084	<0.33	0.30	<0.0072	0.0076	<0.011	<0.012		
心臓	<0.0078	<0.0082	<0.42	0.41	<0.0072	<0.0074	<0.012	<0.012		
腎臓	<0.0070	<0.0070	<0.42	0.42	<0.007	<0.007	0.019	0.026		
肝臓	<0.0066	<0.0062	<0.41	<0.37	<0.007	<0.007	<0.012	0.015		
肺	<0.0074	<0.0084	<0.42	0.46	<0.007	<0.0074	<0.012	<0.012		
筋肉	<0.0070	<0.0064	<0.42	0.43	<0.014	<0.014	<0.019	<0.02		
卵巣	-	<0.023	-	1.0	-	<0.018	-	<0.032		
膵臓	<0.0070	<0.0082	<0.48	0.42	<0.0068	<0.0074	<0.012	<0.013		
血漿	<0.0032	<0.0030	<0.18	<0.18	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005		
脾臓	<0.0060	<0.0072	<0.47	0.6	<0.006	<0.008	0.0098	<0.015		
精巣	<0.0076	-	<0.43	-	<0.007	-	<0.012	-		
甲状腺	<0.34	<0.30	<23.0	<18	<0.21	<0.24	0.57	<0.57		
子宮	-	<0.009	-	<0.55	-	<0.01	-	0.002		
全血	<0.0068	<0.0066	<0.354	<0.37	0.0062	<0.007	<0.011	<0.011		

尿中における代謝物：種々の投与を行い、投与 24 時間までに排泄された尿中の代謝物について分析した結果を表 8~10 に示す。

尿中に排泄された放射能の大部分は未変化の親化合物(投与量に対し 78~89%)であった。

は投与量に対し ~ %であった。も用いたクロマトグラフィーで明確に区別され僅かに確認された。



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

表 8 <sup>14</sup>C-標識ベンタゾンまたはベンタゾン Na 塩を投与後 24 時間までに排泄された尿中の代謝物の割合%

代謝物	酸												Na 塩				
	経口												静注				
	低用量単回				低用量反復				高用量単回				低用量単回				
	0-8 時間		8-24 時間		0-8 時間		8-24 時間		0-8 時間		8-24 時間		0-8 時間		8-24 時間		
雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
<b>投与放射能に対する割合%</b>																	
親化合物	66	72	15	5.8	79	72	12	13	41	59	46	29	83	83	7	2	
その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
試料中合計放射能 a	71.0	77.8	15.7	5.9	81.2	72.0	12.9	13.2	44.2	61.0	47.8	30.1	83.8	83.7	7.7	2.0	
<b>試料中の放射能に対する割合%</b>																	
親化合物	93	92	93	98	97	100	95	99	92	97	96	97	99	100	94	100	
その他	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

a : 投与量に対する%

表 9 <sup>14</sup>C-標識ベンタゾンまたはベンタゾン Na 塩投与後 24 時間までに排泄された尿の酵素加水分解処理後の代謝物の試料中放射能に対する割合%

代謝物	酸						Na 塩	
	経口						静注	
	低用量単回		低用量反復		高用量単回		低用量単回	
親化合物	98		97		95		96	

表 10 <sup>14</sup>C-標識ベンタゾンまたはベンタゾン Na 塩を投与後 24 時間までに排泄された尿の酵素加水分解処理後の代謝物の投与量に対する割合% (雌雄の平均値)

代謝物	酸						Na 塩	
	経口						静注	
	低用量単回		低用量反復		低用量反復		低用量単回	
	無処理 a	処理	無処理	処理	無処理	処理	無処理	処理
親化合物	79	84	89	87	88	87	88	86
試料中合計放射能	-	85.2	-	89.7	-	91.6	-	89.0

a : 無処理の値は表 8 の結果に基づく雌雄の平均値

まとめとして、<sup>14</sup>C-標識ベンタゾンまたはベンタゾン Na 塩を用い、低用量(4 mg/kg)および高用量(200 mg/kg)を経口あるいは静注投与して以下の試験を行いベンタゾンの吸収・排泄・分布について検討した。

吸収・排泄試験：<sup>14</sup>C-標識ベンタゾンを用い低用量および高用量の単回経口投与、低用量

反復経口投与(非標識体 14 回+投与後 15 日目に標識体 1 回)、また、 $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン Na 塩を低用量単回静注投与した。

血中動態試験： $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾンを用い、低用量および高用量を単回経口投与、 $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン Na 塩を用い低用量単回経口および静注投与した。

胆汁排泄試験： $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾンを用い、胆管カニューレ挿入動物に低用量および高用量を単回経口投与した。

組織内分布： $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾンを用い、7 日間反復投与後経時的に屠殺して放射能の消失を検討した。

その結果、本検体の吸収は投与量、投与経路および投与回数に係らず、速やかで、そのほとんどが、主として尿から 97%以上が排泄され、糞からの排泄は 2.5%以下、カーカス中の残留は 1%以下と少なかった。呼気からの排泄は認められなかった。尿および糞中排泄のほとんどが投与後 24 時間以内に排泄された。また、排泄に性差は認められなかった。血漿中において平均最大濃度は、低用量経口投与ではベンタゾンおよびベンタゾン Na 塩とも投与 15 分後、高用量経口(酸)では投与 1 時間後に、低用量静注投与(Na 塩)では投与 5 分後に達した。消失半減期は高用量経口投与の雄の 7.8 時間を除いて、0.9~2.2 時間であった。

胆汁からの排泄は少なく(2%以下)、用量による差および性差は認められなかった。

組織中の残留濃度は 7 日間反復投与後、0.5 時間で最高に達し、胃腸管(内容物を含む)、腎臓、甲状腺および血漿の濃度は最も高く(5~20  $\mu\text{g/g}$ )、経時的に消失し、最終投与 24 時間後には、すべての組織で 1  $\mu\text{g/g}$  以下となり、120 時間後には甲状腺の <0.3  $\mu\text{g/g}$  を除いて、全て <0.1  $\mu\text{g/g}$  以下と減少した。7 回反復投与と単回投与の比較で、反復投与による蓄積がないことが確認された。

尿中に排泄された放射能の大部分は未変化の親化合物(投与量に対し 78~89%)であった。  
は投与量に対し ~ %であった。 も用いたクロマト  
グラフィーで明確に区別され僅かに確認された。

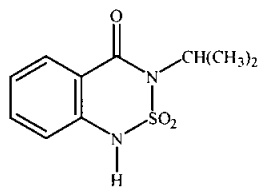
以上の結果より、吸収されたベンタゾンは速やかに吸収され、そのほとんどが尿に排泄され、性差もなく、組織に蓄積される可能性はないと判断される。また、ベンタゾンとベンタゾン Na 塩の間の吸収・排泄に差は認められなかった。胆汁からの排泄は非常に少なかった。

尿中の代謝物として親化合物の他に、 が少量同定され、 の存在も確認された。

想定代謝経路を以下に示す。

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

Bentazone



(A) ベンタゾン



抱合

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

1-2 ベンタゾンのラットにおける代謝試験

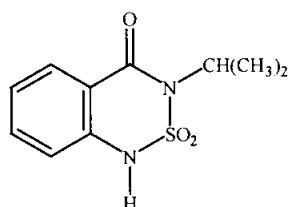
(資料 代-2)

試験機関：

報告書作成年：

供試標識化合物：<sup>14</sup>C]-標識ベンタゾン

化学名 (IUPAC) : 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキ  
シド



\* <sup>14</sup>C-標識位置

比放射能：

放射化学純度：

供試動物：SD系CFY成熟ラット (体重 200~250 g)

試験方法：

吸収・排泄：<sup>14</sup>C-標識ベンタゾン 0.8 mg を 50%エタノール水溶液に溶解し、雌雄各 4 例のラット (体重 200~250 g) に単回強制経口投与した。尿は投与 3、6、12 および 24 時間後、その後は毎日、糞は投与後毎日採取した。呼気中に排泄された <sup>14</sup>C は 2 匹について捕集液に捕集して、モニターした。投与 4 日後に屠殺した。

胆汁排泄：胆管にカニューレを挿入した 3 匹の雄 (体重 150~175 g) に、30%エタノール水溶液で溶解した <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン 0.8 mg を単回強制経口投与した。胆汁を 1 時間間隔で 40 時間採取し、尿・糞もこの期間に採取した。尿および胆汁は凍結乾燥した。

全身オートラジオグラフィー：<sup>14</sup>C-標識ベンタゾン 2.4 mg を 50%エタノール水溶液に溶解し、若齢雄 (体重 90~110 g) に経口投与し、投与 15 分、1、3、6、12、24 時間後に屠殺して <sup>14</sup>C の分布を調べた。

放射能の抽出/測定：糞および全死体を 中で均質化して、遠心分離後、上清と残渣中の放射能を測定した。液体試料についてはシンチレーションカクテルと混合後、そのまま放射能を測定した。糞および残渣試料は燃焼後、発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を捕集して、液体試料と同様に測定した。

代謝物の同定：

尿：pH7 に調整後、 で 18 時間連続抽出した。また、Amberlite XAD-2 カラムに添加後、水で洗浄した後(洗液は廃棄)、放射能は で抽出した。これらの両抽出液は 6 溶媒系を用いて薄層クロマトグラフィーで展開し、放射能の存在する領域を掻き取り、水に混ぜ、シンチレーターを加えて振盪抽出し、代謝物を単離し、質量分析計で同定した。

凍結乾燥後の尿および胆汁粉末試料：これらを水に溶解後、TLC に添加し、溶出し、その一部は pH4 で 18 時間酵素加水分解( )した。加水分解後、 で抽出、TLC で展開し、無処理の試料と代謝物について比較した。

申請者注：

#### 試験結果：

吸収・排泄：投与放射能は速やかに尿中に排泄され、投与 6 時間後には約 57%、24 時間後には 91%が排泄された。投与 4 日間に尿、糞および呼気中に排泄された放射能はそれぞれ 92.8%、0.9%、<0.02%であり、死体には 0.5%残存した。吸収率(尿+呼気+死体)は 99%であった。

投与後 4 日間の平均排泄率を次表に示す。

	尿	糞	呼気	死体	合計
平均排泄率	92.8(98.5)	0.9(1.0)	<0.02	0.5	94.2(100)
供試例数雌雄計	8	8	2	6	8

( )内の数値は回収率を 100 としたときの値。

胆汁排泄：3 例に投与後、40 時間の間に胆汁に 1.0%、尿に 89.1%、糞に 3%が排泄された。

全身オートラジオグラム：投与放射能は速やかに胃より吸収され、体内に分布した後、腎臓を経由して排泄された。すなわち、投与 1 時間後腎臓で最大となり、胃では少なくとも 6 時間は多量の放射能があり、12 時間後胃壁にはまだ放射能が残存していたが、24 時間後には検出されなかった。肝臓では 1 時間後に最大となり、3 時間後には比較的少なかった。6 時間後の大腸を除いて、腸管の放射能は少なかった。脳および脊髄中には全く検出されなかった。

代謝物：尿中に排泄された放射能の 84%以上が未変化の親化合物で、 が %、 が %、残りの未知物質が 3.8%あった。

胆汁排泄実験に使用した動物から採取した尿中の放射能の 94~99%は未変化の親化合物であった。胆汁中放射能の 28~35%も未変化の親化合物で、残りは主に であった。尿および胆汁の で代謝物の量が 以上減少し、

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

が増加した。このことから極性の微量の

と推定される。

以上の結果から、ベンタゾンハラツトにおいて、胃腸管から速やかに吸収され、組織中に分布するが、脳血液関門あるいは髄液血液関門を全く通過せず速やかに、ほとんどが尿経由で体外に排泄される。胆汁あるいは糞経由の排泄は非常に少なかった。呼吸経由の排泄は認められなかった。尿および胆汁中の主要放射能は未変化の親化合物であった。

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

1-3 ラットにおけるペンタゾンとペンタゾン Na 塩の代謝比較試験 (資料 代-3)

試験機関 :

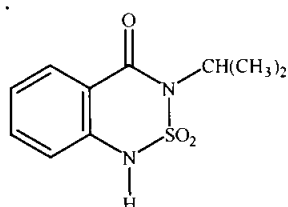
報告書作成年 :

供試標識化合物 :  $^{14}\text{C}$ -標識ペンタゾンおよびペンタゾン Na 塩

化学名 (IUPAC) : 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキ  
シド (ペンタゾン) およびその Na 塩

$^{14}\text{C}$ -標識ペンタゾン :

構造式 :



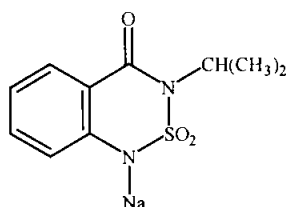
\*  $^{14}\text{C}$ -標識位置

比放射能 :

放射化学純度

$^{14}\text{C}$ -標識ペンタゾン Na 塩 :

$^{14}\text{C}$ -標識ペンタゾンのエタノール溶液を水で希釈し、0.1N NaOH を pH が 6.5 にな  
るまで添加して調製した。



\*  $^{14}\text{C}$ -標識位置

供試動物 : SD 系 CFY ラット (体重 200~250 g)

血漿中濃度測定用 ; 雄 12 匹

排泄・蓄積試験用 ; 雌雄各 3 匹

試験方法 :

血漿中濃度測定試験 : 非標識ペンタゾンあるいは非標識ペンタゾン Na 塩を 25%エタノー  
ル水溶液に溶解し、ペンタゾンとして 4 mg/kg を 7 日間連続強制経口投与した。  
7 回投与 24 時間後に、同量の両  $^{14}\text{C}$ -標識体を各々単回経口投与して、血液サンプ  
ルを尾静脈から 0.33、0.66、1、1.5、2、2.5、3、5、7 および 24 時間まで採取  
した。採血後、血漿を分離し、放射能を計測した。

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

吸収・排泄試験：<sup>14</sup>C-標識ベンタゾン Na 塩を 25%エタノール水溶液に溶解し、雄雌各 3 匹に 4 mg/kg(ベンタゾンとして)の割合で単回強制経口投与した。投与後代謝ケージに入れ 5 日間以下のように試料を採取した。

尿：投与後 0~6、6~24 時間、その後は 24 時間ごとに採取。

糞：投与後 0~24、24~48 時間、その後は 48 時間~5 日までを 1 試料とした。

呼気：雌雄各 1 匹の呼気を捕集液に 2 日間採取した。

放射能の抽出/測定：糞および全死体を 中で浸軟して、遠心分離後、上清と残渣中の放射能を液体シンチレーションカウンターで計測した。液体試料についてはシンチレーションカクテルと混合後、そのまま放射能を測定した。糞および残渣試料は燃焼後、発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を捕集して、液体試料と同様に計測した。

代謝物の同定：

尿：酵素加水分解( )尿と無処理尿について、  
溶媒系を用いて薄層クロマトグラフィーで展開し、放射能の存在する領域を掻き取り、水に混ぜ、シンチレーターを加えて振盪抽出し、代謝物を単離し、質量分析計で同定した。

試験結果：

血漿中濃度測定試験：血漿中最高濃度、最高濃度到達時間および排泄による半減期は次表のように、両 <sup>14</sup>C-標識体の間に有意な差は認められなかった。

	酸	Na 塩
血漿中最高濃度 (μg/mL)	5.08±1.93	4.87±1.82
最高濃度到達時間 (時間)	0.77±0.46	1.18±0.79
排泄による半減期 (時間)	3.36±0.40	3.10±0.58

吸収排泄：<sup>14</sup>C-標識ベンタゾン Na 塩の雄ラットにおける吸収・排泄について次表に示す。

<sup>14</sup>C-標識ベンタゾン Na 塩の吸収は速やかで、吸収・排泄に雌雄間の差はなく、尿から投与放射能の 50%以上が投与後 6 時間以内に排泄され、24 時間後には吸収された放射能のほとんどが排泄された。

糞からの排泄は少なく投与後 120 時間後までの合計で投与放射能の 1~2%が排泄されたのみであった。

呼気への排泄は認められず、またカーカスへの残留も認められなかった。

これらの結果はベンタゾンとベンタゾン Na 塩で吸収・排泄に差がないことを示している。



試料	投与後時間	Na 塩		酸
		雄	雌	雌雄平均
尿	0~6	63.08	51.03	56.6 <sup>1</sup>
	6~24	27.01	40.27	34.5 <sup>1</sup>
	24~48	0.65	0.96	1.8 <sup>2</sup>
	48~120	0.35	0.42	
	合計	91.09	92.68	92.8 <sup>3</sup>
糞	抽出液	0~48	0.94	0.40
		48~120	0.03	0.04
	残渣	0~48	0.80	0.47
		48~120	0.03	0.04
	合計	1.80	0.95	0.89 <sup>3</sup>
	呼気	0~48	nd	Nd
カーカス	抽出液	nd	Nd	
	残渣	nd	Nd	
	合計	nd	Nd	0.54 <sup>3</sup>
総回収率		92.89	93.63	94.2 <sup>3</sup>

nd : 放射能検出せず。

<sup>1</sup> 試験報告書補足資料の結果を引用した。

<sup>2</sup> 24~96 時間までの排泄率

<sup>3</sup> <sup>14</sup>C-標識酸をラットに投与 96 時間後まで試験した (資料 代-2) の結果を引用した。

代謝物 : 投与 24 時間後までに尿中に排泄された放射能のうち、雄では平均 81.4%、雌では 85.3% が未変化の親化合物で、  
が、雄で %、雌で % 検出された。質量分析で、  
が認められた (図 1 を参照)。

尿の酵素加水分解で代謝物のパターンに変化が、  
として排泄されなかったことを示している。

以上の結果より、経時的血漿中濃度変化、吸収および排泄速度、尿中の未変化体の割合において、ベンタゾンとベンタゾン Na 塩の間に有意な差は認められなかった。これは、生理的 pH 値 (約 pH 7.4) では図 2 に示されるように、ベンタゾンおよびベンタゾン Na 塩いずれも一旦吸収されると同一の挙動を示すためと考えられる。

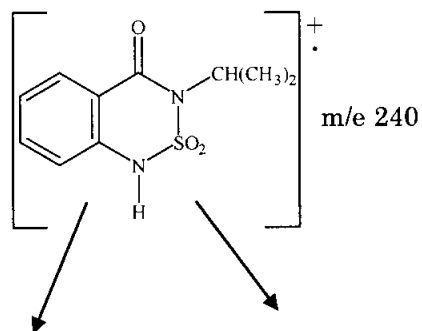


図1 認められた特徴的フラグメントイオン3種

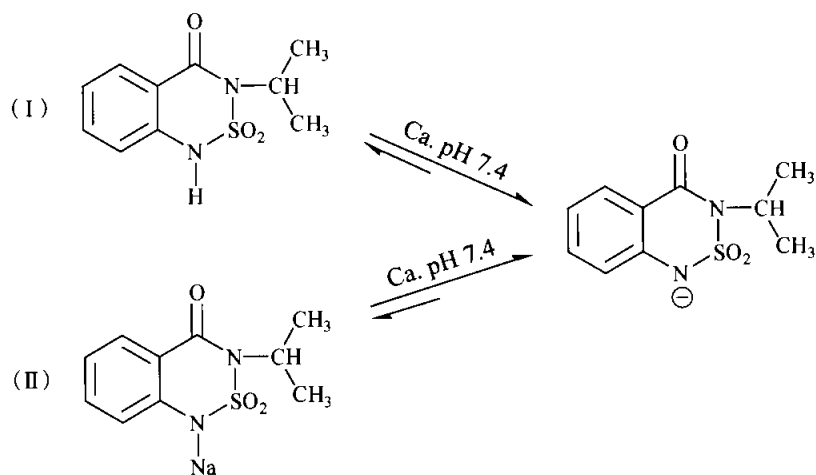


図2 ベンタゾン及びベンタゾン Na 塩

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

1-4 ベンタゾン Na 塩のラットにおける尿中代謝試験 (資料 代-4)

試験機関:

[GLP 対応]

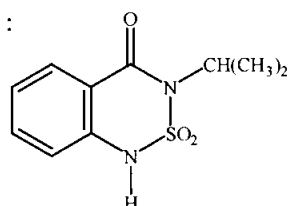
報告書作成年:

供試標識化合物: [  $^{14}\text{C}$  ]-標識ベンタゾン Na 塩

$^{14}\text{C}$ -標識 Na 調製法: [  $^{14}\text{C}$  ]-標識ベンタゾンの で希釈し、  
0.1N NaOH を pH が 6.5 になるまで添加して調製した。

化学名 (IUPAC): 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキ  
シド ナトリウム塩

構造式:



\*  $^{14}\text{C}$ -標識位置

比放射能:

放射化学的純度:

供試動物: CD ラット、雄 4 匹 (体重 約 220 g)

試験方法:

適用方法および投与量:  $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン Na 塩は水に溶解し、4 mg/kg (酸換算)  
をラットに単回経口投与した。

屠殺時期: 投与 0.5、1、2、4、10 および 72 時間後、各群から 4 匹ずつ屠殺。

試料の採取: 試料は以下のように採取/処理して分析に供した。

糞および尿 - 72 時間後屠殺群は投与 0~6、6~12、12~24、24~48 および 48~  
72 時間に採取。

血液 - 各屠殺直前に採取し、遠心分離して血漿を得た。

組織 - 肝臓を摘出。

尿中の代謝物の分析: 投与後 24 時間までの尿を用い、pH 5 に調整後、試料を二分し、  
一方を 含有 で酵素処理し、他方を無  
処理対照として、 抽出して、薄層クロマトグラフィーを行い、オー

申請者注:

トラジオグラフィーによって放射性成分を検出した。また、薄層リニアアナライザーを用いて放射能の割合を測定した。

試験結果：尿中における放射性物質の割合を次表に示す。

<sup>14</sup>C-標識ベンタゾン Na 塩を経口投与したところ、投与後 0~24 時間に投与量の約 83%が未変化ベンタゾンとして尿中に排泄された。

その他、  
として投与量の が と共に、尿中に排泄されたが、 は検出されなかった。

表：尿中における放射性物質の割合（対投与量%）

	0~6 時間		6~12 時間		12~24 時間		合 計	
	無処理	酵素処理	無処理	酵素処理	無処理	酵素処理	無処理	酵素処理
ベンタゾン	65.1	66.0	14.7	14.7	3.2	3.2	83.0	83.9
その他	0.9	0.6	0.1	0.2	<0.1	<0.1	<1.1	<0.9

注) 酵素処理 : / で加水分解。

ND : 検出されない。

計算方法 :  $\frac{\text{尿中における放射能の割合} \times \text{尿中への平均排泄量} \%}{100}$

\*申請者注：

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

1-5 ベンタゾンのラットにおける吸収・排泄・代謝

(資料 代-30)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

供試標識化合物： [ <sup>14</sup>C ]-標識ベンタゾン\*

化学名 (IUPAC)：3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキソド  
(ベンタゾン)

構造式：



比放射能：

放射化学的純度：

非標識体の純度：

供試動物：Wistar 系ラット CrI:WI (Han)、1群 雌雄各 4 匹 (平均体重：雄 271g、雌 244g)

試験方法：

投与； <sup>14</sup>C-標識ベンタゾンはアセトンに溶解し、非標識体と混合した後エバポレーターで濃縮し、15000 dpm/μg となる様調製した。その後、

を含有する 0.5%カルボキシメチルセルロースに懸濁し、200 mg/kg の用量で動物に強制単回経口投与した。

試験群の構成・試料の採取

	投与回数	投与経路	供試動物数	採取試料/採取時期
吸収・排泄	単回経口投与	経口	雌雄各 4	尿および糞：投与後 0-6、6-12、12-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144、144-168 時間

分析試料の調製と測定； 尿について、各時間に採取した試料の他、0-72h までに採取した各試料の 2%ずつを混合した試料を調製した。代謝パターンの検討には、雌雄の

\* 申請者注)

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

尿の一部を直接 HPLC で分離し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。尿中の代謝物の同定には 6-12h 部分の試料を用い、直接 HPLC-MS を用いて分析した。雄の試料についてはさらに、  
で精製した後、同様に分析した。

糞について、雄は 12-24h、24-48h および 48-72h、雌は 12-24h および 24-48h のみを対象に、以下に示す抽出作業を行った。この他の糞については放射活性が低かった (投与量の 0.25% TAR 未満) ため、分析に供さなかった。まずホモジナイズした雌雄の糞の一部を、  
3 回 5 分間高速遠心器 (8000 rpm) で処理した。抽出物は、遠心分離し定容し LSC で測定後全てプールした。残った残留物は、  
抽出し

同様の処理を行った。以上の  
抽出物は、直接 HPLC で分離し、LSC で放射能を測定した。  
抽出物は、40°C のロータリーエバポレータで濃縮した後に再度水に溶解し、測定前に再度遠心分離機にかけた。

別途、抽出効率を上げるため、  
抽出後、抽出後の残留物を、約 30ml の  
で懸濁させ 37°C でインキュベーションした。37°C に達した時点で  
を 1 回加え、さらに 3.5h 後に 2 回目を加え、サンプル 1g に対し合計 10mg 等量となるようにした後、計 24h 培養した。その後遠心分離し、上澄みを LSC で測定した。

雌雄の糞の代謝物の同定は、12-24h の  
抽出物を用い、40°C のロータリーエバポレータで濃縮、  
再溶解した後、遠心分離し、HPLC-MS で分析した。

総放射能の測定；尿とケージ残渣は、直接 LSC で放射能を測定した。糞、腎臓、肝臓およびカーカスは、ホモジナイズした後の一部を自動試料燃焼器に入れ、燃焼され出てきた  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  を捕集し、LSC を用いて放射能を測定した。

#### 試験結果：

ベンタゾンの排泄率を表 1 に示す。

雌雄とも、投与した放射能はほぼ全て 72 時間後までに排出された。回収率は雄 81%、雌 77% であった (投与量に対する %TAR)。主な排泄経路は尿中であり、ケージ洗液からもある程度の放射能が回収された。糞中への排泄はごく微量であった (投与後 168 時間までの尿中排泄：雄 66%、雌 65% TAR、糞中排泄：雄 3.2%、雌 2.2% TAR、ケージ洗液雄：11%、雌 9.1% TAR)。組織中に残留はほとんど認められなかった (肝臓、腎臓、カーカス中残留合計：雄 0.4%、雌 0.4% TAR)。

表1 ベンタゾンの排泄率（投与量に対する%TAR）

試料	採取時間	雄	雌
尿	0-6h <sup>1)</sup>	7.52	25.06
	6-12h	20.10	5.51
	12-24h	16.59	13.24
	24-48h	8.21	12.79
	48-72h	9.61	3.82
	72-96h	1.86	1.50
	96-120h	1.15	1.16
	120-144h	0.60	1.03
	144-168h	0.45	0.90
尿総計	0-168h	66.08	65.01
糞	0-6h	0.01	- <sup>2)</sup>
	6-12h	0.02	0.07
	12-24h	1.22	0.83
	24-48h	0.63	0.83
	48-72h	0.71	0.24
	72-96h	0.20	0.05
	96-120h	0.09	0.05
	120-144h	0.12	0.10
	144-168h	0.20	0.06
糞総計	0-168h	3.20	2.22
総排泄	-	69.28	67.23
肝臓	-	0.003	0.002
腎臓	-	0.002	0.001
カーカス	-	0.401	0.398
ケージ残渣	-	11.311	9.142
総回収	-	81.00	76.77

- 1) 雄ラットの尿の排泄は、0-6h で排尿が少なかった。  
2) 糞便が無かった。

#### 尿の代謝物

結果を表 2 および表 3 に示す。尿中では、親化合物および  
が HPLC クロマトグラムで同定、定量可能であり、その他認められた代謝物のごく微  
量であった ( )。また、雌雄の代謝パターンに

。親化合物は総量で雄 63%、雌 64% TAR (各サンプリング時間において 0.5%-25%) 検出さ  
れ、代謝物は親化合物より  
も、総量で雄 %、雌 % TAR (各サンプリング時間において、検出  
TAR) であった。傾向にあった。

加えて、合計 ~ %TAR の微量代謝物が特徴づけされた。特徴づけされた微量代謝  
物は、親化合物の、代謝物  
の がさらに、親化合物の  
である、親化合物の  
、親化合物の ならびに親化合物  
の であった。  
雌雄の代謝パターンに大きな差はなかった。

また、ケージ洗液でも同様に親化合物および代謝物が検出され  
た。



表 2 尿中の放射能の割合 (雄)

サンプリング 時間 [hr]	投与量に対する%TAR									
	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	計
同定										
ベンタゾン (BAS 351 H)	7.15	18.6	15.93	7.79	9.21	1.81	1.15	0.60	0.45	62.70
HPLC による特徴づけ										

表 3 尿中の放射能の割合 (雌)

サンプリング 時間 [hr]	投与量に対する%TAR									
	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	計
同定										
ベンタゾン (BAS 351 H)	24.63	5.40	13.24	12.40	3.71	1.50	1.16	1.03	0.90	63.97
HPLC による特徴づけ										

糞の代謝物

結果を表 4 および表 5 に示す。糞中では、親化合物、ならびに尿中でも検出された代謝物が HPLC クロマトグラムで同定、定量可能であり、その他、雄の糞中でのみで検出された代謝物はごく微量であった。

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

糞の抽出物の分析においては、親化合物が総量で雄 0.9%、雌 0.7%（各サンプリング時間において 0.2~0.5%）検出された。

代謝物は親化合物より、総量で雄 %、雌 %（各サンプリング時間において検出）であり、傾向にあった。親化合物の代謝物は総量で雄 %、雌 %（各サンプリング時間において最大 %）であった。その他の微量代謝物のピークは %かそれ以下であり、雌雄ともに、合計してであった。糞の水抽出物の分析においては、異なる極性を持つピーク（ %かそれ以下）が検出されたが、雌雄とも、合計で %であり特徴づけはできなかった。

抽出物、抽出物に含まれる微量代謝物のうち特徴づけされたのはであり、親化合物のであった。

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

表 4 糞中の放射能の割合 (雄)

サブリング時間 [hr]	投与量に対する%TAR			計
	12-24	24-48	48-72	
糞 (抽出物) 同定				
ベンタゾン (BAS351H)	0.52	0.17	0.18	0.86
糞 (抽出物) HPLC による特徴づけ				
糞 (抽出物) 同定				
なし				
糞 (抽出物) HPLC による特徴づけ				

表 5 糞中の放射能の割合 (雌)

サブリング時間 [hr]	投与量に対する%TAR			計
	12-24	24-48		
糞 (抽出物) 同定				
ベンタゾン (BAS351H)	0.43	0.25		0.68
糞 (抽出物) HPLC による特徴づけ				
糞 (抽出物) 同定				
なし				
糞 (抽出物) HPLC による特徴づけ				

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

#### ベンタゾンの推定代謝経路

ベンタゾンの推定代謝経路を以下に示す。代謝の主要経路は、

。これらの代謝物は親と比較すると。さらに代謝物として、定量できない程度の代謝物が検出された。  
ベンタゾンは大部分が未変化のまま尿中に排泄され、糞中の排泄はほとんど認められなかった。また、代謝パターンに。

#### 図 ベンタゾンのラットにおける推定代謝経路

\*:

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

1-6 ベンタゾン Na 塩のラットの血中動態におけるプロベネシドの影響 (資料 代-31)

試験機関 :

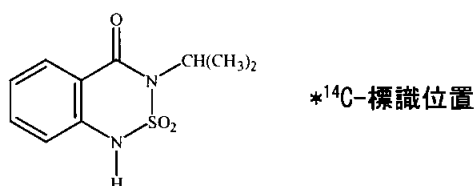
[GLP 対応]

報告書作成年 :

供試標識化合物 : [  $^{14}\text{C}$  ]-標識ベンタゾン\*

化学名 (IUPAC) : 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキソド  
(ベンタゾン)

構造式 :



放射化学的純度 :

比放射能 :

非標識化合物 : a) ベンタゾン Na 塩  
b) プロベネシド

純度 : a)  
b)

供試動物 : Wistar 系ラット CrI:WI (Han)、11 週齢、雌各 5 または 6 匹  
(体重約 200-300 g)

\* 申請者注)

試験方法：

試験群の構成・試料の採取

検討項目	用量	投与回数／経路	動物数	採取試料/採取時期
血中動態	ベンタゾン Na 塩：95mg/kg (80 mg/kg)*	単回経口	雌 5	血漿：0.5、1、2、4、8、24、48、72 時間
	プロベネシド：150 mg/kg、 ベンタゾン Na 塩：95mg/kg (80 mg/kg)*	単回腹腔内 単回経口	雌 6	ベンタゾン Na 塩投与 30 分前にプロベネシドを投与する。 血漿：0.5、1、2、4、8、24、48、72 時間

\*:本試験ではベンタゾンをベンタゾン Na 塩に変換して投与に用いているが、参考までに分子量の差を考慮したベンタゾンとしての換算値を () 内に示す。

投与； <sup>14</sup>C-標識ベンタゾンに等量の水酸化ナトリウムを加えてベンタゾンをナトリウム塩 (<sup>14</sup>C-標識ベンタゾン Na 塩) に変換した。その後、非標識体のベンタゾン Na 塩を加え 1%カルボキシメチルセルロースと混ぜ合わせ、1 個体あたりの投与放射能が約 2MBq となるように調製した。プロベネシド溶液は、プロベネシドを 0.5%カルボキシメチルセルロースと  
を含む に溶解し調製した。

調製した <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン Na 塩投与液を所定量、動物に単回経口投与した。プロベネシド併合投与群では、投与 30 分前に所定量のプロベネシド投与液を単回腹腔内投与した後、<sup>14</sup>C-標識ベンタゾン Na 塩投与液を投与した。

試料採取； 血液の採取は投与後 0.5、1、2、4、8、24、48、72 時間を実施した。 麻酔下において、眼窩静脈叢より血液 100-300 μl を採取した。遠心分離により血漿を分離し、重量を測定し、約 6 mL の Hionic-Fluor シンチレーションカクテルと混合した後に、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

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

結果： ベンタゾン Na 塩投与群ならびにプロベネシド、ベンタゾン Na 塩併合投与群の血中動態および血中動態パラメータを表 1 および表 2 に示す。

表 1 ベンタゾン Na 塩の血漿中濃度推移 ( $\mu\text{g Eq/g}$ )

時間[hr]	ベンタゾン Na 塩	プロベネシド +ベンタゾン Na 塩
0.5	223.79	76.54
1	154.28	95.60
2	104.07	115.85
4	40.81	125.18
8	17.10	118.51
24	0.61	1.03
48	0.17	0.19
72	0.10	0.10

表 2 ベンタゾン Na 塩の血中動態パラメーター

群	設定 用量* [mg/kg]	実際の 投与量* [mg/kg]	Cmax [ $\mu\text{g Eq/g}$ ]	Tmax [時間]	T <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> [時間]	T <sub>1/2<math>\beta</math></sub> [時間]	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> [ $\mu\text{g Eq hr/g}$ ]
ベンタゾン Na 塩	95 (80)	101.06 (85.09)	223.79	0.5	1.5	18.4	753
プロベネシド +ベンタゾン Na 塩	95 (80)	100.83 (84.90)	125.18	4.0	2.7	25.9	1892
プロベネシド投与による AUC の増加率							2.51 倍

\*: 本試験ではベンタゾン Na 塩に変換して投与に用いているが、参考までに分子量の差を考慮したベンタゾンとして換算値を( )内に示す。

ベンタゾン Na 塩投与群では、最高血中濃度到達時間 Tmax は 0.5 時間、最高血中濃度 Cmax は  $223.79 \mu\text{g Eq/g}$  であり、72 時間後には  $0.1 \mu\text{g Eq/g}$  まで減少した。半減期 T<sub>1/2 $\alpha$</sub>  は 1.5 時間、T<sub>1/2 $\beta$</sub>  は 18.4 時間であった。また、計算された血中濃度-時間曲線下面積 AUC<sub>0- $\infty$</sub>  は、 $753 \mu\text{g Eq hr/g}$  であった。

一方、プロベネシドおよびベンタゾン Na 塩併合投与群では、Tmax が 4 時間、Cmax が  $125.18 \mu\text{g Eq/g}$  であり、8 時間後まで高い値で推移した後、72 時間後には  $0.1 \mu\text{g Eq/g}$  まで減少した。T<sub>1/2 $\alpha$</sub>  は 2.7 時間、T<sub>1/2 $\beta$</sub>  は 25.9 時間であり、AUC<sub>0- $\infty$</sub>  は、 $1892 \mu\text{g Eq hr/g}$  であった。

以上の通り、プロベネシドの事前投与により、Tmax の遅延と Cmax の低下が認められたが、これはプロベネシドの作用により胃腸管からの吸収が抑制されたことに起因すると考えられる。しかしながら、AUC はプロベネシド投与により約 2.5 倍の顕著な増加を示し、プロベネシドに

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

よる排泄抑制作用が明確に表れた結果となった。 $T_{1/2\alpha}$ および $T_{1/2\beta}$ の延長もまた、プロベネシド投与による排泄飽和を示唆しているものと考えられる。プロベネシドは、有機アニオントランスポーター（OAT）を介した腎排泄を抑制する拮抗阻害薬であるため、以上の結果から、ベンタゾン Na 塩の排泄が OAT を介して行われている可能性が示唆された。



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

1.7 ラットにおけるベンタゾンの血中動態試験 (資料 代-32)

試験機関 :

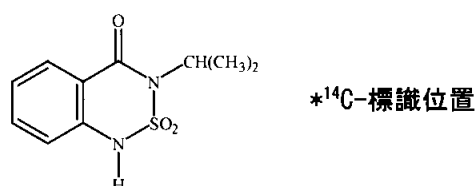
[GLP 対応]

報告書作成年 :

供試標識化合物 : [ <sup>14</sup>C ]-標識ベンタゾン\*

化学名 (IUPAC) : 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキソド  
(ベンタゾン)

構造式 :



放射化学的純度 :

比放射能 :

非標識体の純度 :

供試動物 : Wistar 系ラット CrI:WI (Han) 12~14 週齢  
各群雌 4 または 8 匹 (体重 200-283.0g)

試験方法 :

試験群の構成

検討項目	ベンタゾン投与量* [mg/kg]	投与回数 /経路	動物数	採取試料/採取時期
血中 動態	40 (43.6) 1 回目	単回経口	雌 4	血漿および血球 : 0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、120、 144 および 168 時間
	40 (43.6) 2 回目	単回経口	雌 8	
	80 (87.3)	単回経口	雌 4	
	150 (163.7)	単回経口	雌 4	
	250 (272.8)	単回経口	雌 4	
	500 (545.5)	単回経口	雌 4	

\* : 本試験で実際に使用したのはベンタゾンであり、Na 塩は使用していないが、参考までに分子量の差を考慮した Na 塩としての換算値を () 内に示す。

\* 申請者注)

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

投与： アセトニトリルに溶解した状態の  $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾンの一部をエバポレーターで乾燥し、非標識体と 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を添加し、1 個体あたりの投与放射能が約 2 MBq となるよう調製した。調製した投与液を所定量、動物に単回経口投与した。

試料採取： 血液の採取は投与後 0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、120、144 および 168 時間に実施した。麻酔下において、眼窩静脈叢より血液 100-300  $\mu\text{l}$  を採取した。遠心分離により血漿を分離し、血漿については重量を測定し、約 6 mL のと混合した後に、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。残った血球については、重量を測定し、1 mL のを加え 30°C で一晩インキュベートした。その後と 1 mL のを加えて再度一晩インキュベーションし、最後に 17 mL のと混合した後に、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

結果： 各投与群におけるベンタゾンの血漿中濃度の推移と主要な血中動態パラメーターならびにベンタゾンの血球/血漿中濃度比を表 1 から表 3 に示す。

表 1 ベンタゾンの血漿中濃度推移 ( $\mu\text{g Eq/g}$ )

投与量 [mg/kg]	500	250	150	80	40 (1 回目)	40 (2 回目)
時間[hr]	血漿中の放射能 [ $\mu\text{g Eq/g}$ ]					
0.5	534.90	513.14	353.77	185.76	109.86	85.76
1	506.62	429.04	309.04	130.89	61.20	39.30
2	495.61	332.48	276.27	50.97	44.24	18.14
4	600.22	214.09	130.37	21.41	24.33	6.17
8	398.92	121.46	72.43	9.81	3.17	5.37
24	63.79	2.55	7.01	0.43	0.50	0.28
48	1.23	0.53	0.48	0.18	0.15	0.11
72	0.67	0.46	0.24	0.22	0.09	0.08
96	0.72	0.28	0.25	0.11	0.08	0.05
120	0.51	0.23	0.22	0.06	0.08	0.04
144	0.52	0.17	0.17	0.04	0.07	0.04
168	0.40	0.16	0.17	0.05	0.06	0.02

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

表 2 ベンタゾンの血中動態パラメーター

設定用量* [mg/kg]		実際の 投与量* [mg/kg]	C <sub>max</sub> [μg Eq/g]	T <sub>max</sub> [hr]	T <sub>1/2α</sub> [hr]	T <sub>1/2β</sub> [hr]	AUC <sub>0-∞</sub> [μg Eq hr/g]	AUC/ 投与量 比
40 (43.6)	1回目	38.1 (41.6)	109.7	0.5	1.23	109.1	303	7.3
	2回目	41.4 (45.1)	85.8	0.5	0.69	60.5	207	4.6
80 (87.3)		77.7 (84.7)	185.8	0.5	0.79	60.0	502	5.9
150 (163.7)		152.2 (165.9)	353.8	0.5	2.45	91.7	2144	12.9
250 (272.8)		250.2 (272.7)	513.1	0.5	2.84	84.0	3156	11.6
500 (545.5)		512.7 (558.8)	534.9 600.2	0.5 4.0	6.15	86.6	8731	15.6

C<sub>max</sub>: 最高血中濃度、T<sub>max</sub>: 最高血中濃度到達時間、T<sub>1/2α</sub>、T<sub>1/2β</sub>: 半減期、AUC<sub>0-∞</sub>: 血中濃度—時間曲線下面積  
\*: 本試験で実際に使用したのはベンタゾンであり、Na 塩は使用していないが、参考までに分子量の差を考慮した Na 塩としての換算値を () 内に示す。

表 3 ベンタゾンの血球／血漿中濃度比

投与量 [mg/kg]	500	250	150	80	40 (1回目)	40 (2回目)
時間[hr]	血球／血漿中濃度比					
0.5	0.694	0.495	0.522	0.380	0.299	0.274
1	0.678	0.423	0.476	0.368	0.300	0.248
2	0.716	0.464	0.475	0.389	0.424	0.282
4	0.636	0.400	0.578	0.300	0.360	0.319
8	0.709	0.306	0.397	0.302	0.268	0.281
24	0.277	0.427	0.241	0.674	0.480	0.536
48	0.976	0.943	0.792	1.056	1.000	1.000
72	1.582	1.555	1.208	0.854	1.444	1.000
96	1.194	1.571	1.160	1.364	1.375	1.400
120	1.608	1.609	1.182	2.167	1.375	1.750
144	1.750	2.176	1.941	2.750	1.143	1.500
168	2.175	2.063	1.471	2.200	1.833	2.500
平均	1.083	1.037	0.870	1.070	0.858	0.924

いずれの用量においても、血球／血漿濃度比は、投与後 24 時間まで 1 以下で、ほぼ同じ値で推移し、その後投与後 168 時間まで増加した。最大値は投与後 144～168 時間で見られ、その値は 1.83～2.75 であった。

投与量と AUC の相関に着目すると、経口投与量の増加度合いに比べ、体内曝露量の増加度合いがより高いことが明らかとなった。これは、一定の閾値を超えた高用量で被験物質またはその代謝物の排泄飽和が生じている可能性を示唆する結果であり、その閾値は 80mg/kg から 150 mg/kg の間であると考えられた。

以上の通り、ベンタゾンは速やかに吸収され、どの投与量でも概ね 0.5 時間が  $T_{max}$  であった。 $C_{max}$  は投与量に対応して高くなり、85.8～534.9  $\mu\text{g Eq/g}$  であった。 $T_{1/2\alpha}$  は 0.69～6.15 であり、排泄は早かったが、一方で投与量と AUC の相関に着目すると、投与量の増加度合いに比べ、体内曝露量の増加度合いがより高いことが明らかとなった。これは、一定の閾値を超えた高用量で被験物質またはその代謝物の排泄飽和が生じている可能性を示唆する結果であり、その閾値は 80mg/kg から 150 mg/kg の間であると考えられた。

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

1.8 ベンタゾン Na 塩の妊娠ラットにおける血中動態 (資料 代-33)

試験機関 :

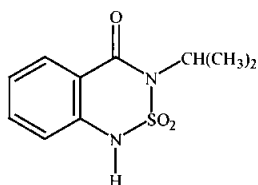
[GLP 対応]

報告書作成年 :

供試標識化合物 : [ <sup>14</sup>C ]-標識ベンタゾン\*

化学名 (IUPAC) : 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキソド  
(ベンタゾン)

構造式 :



\*<sup>14</sup>C-標識位置

放射化学的純度 :

比放射能 :

非標識化合物 : a) ベンタゾン  
b) ベンタゾン Na 塩

純度 : a)  
b)

供試動物 : Wistar 系ラット CrI:WI (Han) 11~13 週齢 雌各 6 匹

試験方法 :

試験群の構成・試料の採取

検討項目	ベンタゾン Na 塩 投与量 [mg/kg]	投与時期	投与回数 / 経路	動物数	採取試料/採取時期
血中 動態	50	標識体 : 妊娠 13 日	単回経口	雌 6	血漿 : 0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、 および 120 時間
	100		単回経口	雌 6	
	150		単回経口	雌 6	
	250		単回経口	雌 6	
	50	非標識体 : 妊娠 6~12 日 標識体 : 妊娠 13 日	反復経口	雌 6	血漿 : 投与前、0.5、1、2、4、8、24、48、 72、96、および 120 時間
	100		反復経口	雌 6	
	150		反復経口	雌 6	
	250		反復経口	雌 6	

\* 申請者注)

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

投与： 14C-標識ベンタゾンに等量の水酸化ナトリウムを加えてベンタゾンをナトリウム塩（14C-標識ベンタゾン Na 塩）に変換した。その後、非標識のベンタゾン Na 塩を加え 1%カルボキシメチルセルロースと混ぜ合わせ、1 個体あたりの投与放射能が約 2MBq となるように調製し、14C-標識ベンタゾン Na 塩投与液とした。反復投与用の非標識ベンタゾン Na 塩投与液は、ベンタゾン Na 塩を 1%カルボキシメチルセルロースと混合して調製した。単回投与群では、所定の投与量の 14C-標識ベンタゾン Na 塩投与液を妊娠 13 日に強制経口投与した。反復投与群では、妊娠 6-12 日の間、所定の投与量の非標識ベンタゾン Na 塩投与液を強制経口投与した後、同様に妊娠 13 日に 14C-標識ベンタゾン Na 塩投与液を強制経口投与した。

試料採取： 血液の採取は投与前（反復投与群のみ）、ならびに投与後 0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、および 120 時間に実施した。麻酔下において、眼窩静脈叢より血液 100-300  $\mu$ l を採取した。遠心分離により血漿を分離し、重量を測定し、約 6 mL のと混合した後に、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

結果： 単回投与では、250 mg/kg 投与群の 1 匹が投与後 0.5 時間の血液採取後に死亡したが、その他全動物に一般症状、摂餌量、体重で異常はなかった。主な血中動態パラメーターを表 1 に示す。

表 1 妊娠ラットにおけるベンタゾン Na 塩の血中動態パラメーター

設定投与量 [mg/kg]	実際の投与 量 [mg/kg]	Cmax [ $\mu$ g Eq/g]	Tmax [hr]	T <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> [hr]	T <sub>1/2<math>\beta</math></sub> [hr]	AUC [ $\mu$ g Eq $\times$ h/g]
単回投与（妊娠 13 日）						
250	237.16	301.89	0.5	2.17	36.80	1209
150	151.30	227.74	0.5	1.42	28.73	693
100	105.47	195.74	0.5	1.13	32.90	468
50	51.78	103.58	0.5	1.10	1.81	242
反復投与（妊娠 6-12 日まで非標識体+妊娠 13 日に標識体）						
250	244.92	210.57	0.5	2.37	32.63	1145
150	150.80	212.05	0.5	0.90	29.50	598
100	112.87	152.30	0.5	1.20	32.57	455
50	51.92	84.64	0.5	0.81	40.11	183

設定した投与量と AUC、すなわち経口投与量と実際の体内の暴露量は、単回投与および反復投与とともに低用量から高用量まで比例関係にあり、高用量でも吸収排泄の飽和は認められなかった。

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

1-8 ベンタゾンのマウスにおける代謝試験

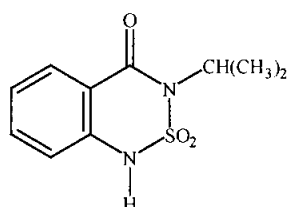
(資料 代-5)

試験機関：

報告書作成年：

供試標識化合物：<sup>14</sup>C]-標識ベンタゾン

化学名 (IUPAC) : 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキ  
シド



\* <sup>14</sup>C-標識位置

比放射能：

放射化学純度：

供試動物：C57 マウス

試験方法：<sup>14</sup>C-標識体をコーンオイルに懸濁してし、尾静脈から 200 μL を注射投与した。尿および糞は 8 時間ごとに採取した。

尿は pH3 に調製した後、で抽出した。抽出液は薄相クロマトグラフィーで展開し、放射性領域を定量し、同定した。

糞は燃焼して発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を捕集した。

試験結果：

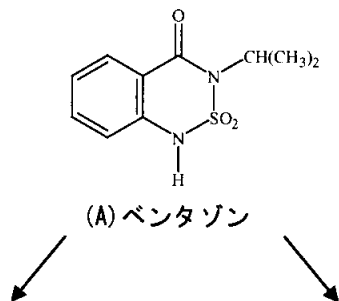
排泄：静注投与 7 時間後に投与量の 70% が尿から排泄され、24 時間後には 92% が排泄された。糞にはほとんど排泄されず、自然放射能程度であった。

代謝物：投与 7 時間後で尿中排泄放射能の 77% が未変化の親化合物であったが、24 時間後には約 50% に低下し、時間の経過と共に未知物質および代謝物が増加した。

試料採取時期 (投与後時間)	尿中排泄率 (投与量比%)	尿中代謝物の割合 (%)				合計
		親化合物				
7	70.37	76.83			99.76	
16	87.07	76.78			98.91	
24	91.81	49.73			107.02	
46	95.52	55.84			105.07	

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

想定代謝経路を以下に示す。







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

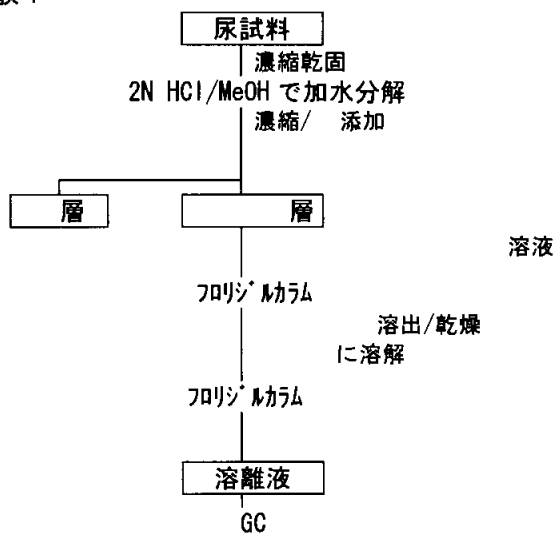
捕集液に捕集した  $^{14}\text{CO}_2$  は を添加して遊離させ、 に捕集して、計測した。

尿代謝物の分画：投与後 48 時間までに採取した尿を pH7 に調整後、 で分配・抽出し、ついで、pH3 に調製して再度 で分配・抽出した。 相および相は直接放射能を計測した。

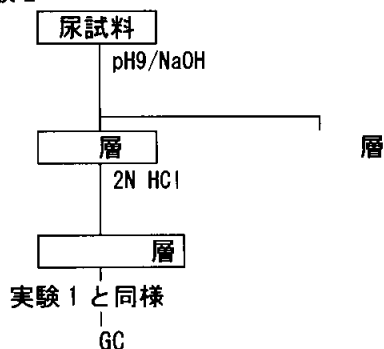
また、pH7 に調整した尿を遠心分離し、固形残渣は に溶解して、放射能を計測し、上清の尿は 2 溶媒系を用いて薄相クロマトグラフィーで展開し、1cm ごとの領域を掻き取り、 で抽出してシンチレーションカクテルを加えた。

尿代謝物の同定：別途 5 mg/kg を投与し、投与 3 日後までの尿および糞を採取し、投与後 0~24 時間尿を用い、実験 1 では 加水分解を行い、実験 2 では加水分解はせず、尿中の の同定を目的として、以下のスキームに従い代謝物を単離して GC で分析した。

#### 実験 1



#### 実験 2



試験結果：

吸収・排泄：放射能の回収率を表 1 に示す。

表 1 経口投与後の放射能の回収率(投与量に対する%)

画分	投与後時間	平均回収率
尿	0-24	87.3
	24-48	1.4
	48-72	0.5
	72-96	<0.4
	96-144	<0.3
	小計	89.7(95.9)
糞	0-24	3.0
	24-48	0.5
	48-72	0.2
	72-96	<0.1
	96-144	<0.1
	小計	3.8(4.1)
呼気	0-72	<0.1
組織		<0.1
総回収率		93.5(100)

投与 144 時間後の総回収率は平均で 93.5%であった。吸収された放射能のほとんどが尿から投与後 24 時間以内に排泄され(87.3%)、糞(3.0%)からは少なかった。呼気からの排泄は<0.1%と少なく、組織中の残留(<0.1%)も非常に少なかった。

血中の半減期は短く、2 時間 12 分であった。

組織内分布：屠殺時の組織中の残留(表 2)は、肝臓および腎臓が最も高いが、すべて 0.02 ppm 以下であった。

表 2 組織中の残留放射能(ppm)

組織	残留濃度 ppm
筋肉	0.008
脂肪	検出限界以下
肝臓	0.016
腎臓	0.015
血液	検出限界以下

尿中放射能の特性：尿中放射能の抽出性を次表に示す。

尿沈渣中の放射能は投与量の 0.2%と少なかった。上清中の放射能のほとんどが抽出され(表 3)、TLC で 1 スポットのみ認められ、親化合物および/または(用いた溶媒系ではこれらの代謝物を分離できなかった)の Rf 値と一致していた。

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

表 3 尿中放射能の抽出性

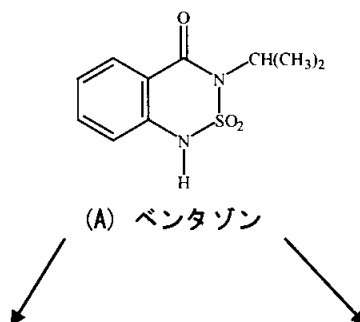
画分	0-24 時間尿	24-48 時間尿
抽出性 pH7	5.4	<0.1
抽出性 pH3	81.1	0.9
非抽出性	0.9	<0.1

尿中の代謝物: 別途投与した投与後 0~24 時間尿を用いて、放射性成分を単離し、GC で分析した結果、尿中放射能の 99%以上が未変化の親化合物であった。1%以下の代謝物が として同定された。これら は ではなく、 として、尿中に排泄された。

まとめとして、ウサギに単回強制経口投与したとき、吸収は速やかで、投与 6 日後までに回収された放射能 (93.5%) のうち、ほとんど (90.3%) が投与後 24 時間以内に糞および尿から排泄され、そのほとんどが尿 (89.7%) から排泄された。呼気中の排泄 (<0.1%) および組織中の残留 (<0.02 ppm) は少なかった。血中濃度の消失半減期は 2 時間 12 分であった。

尿中の放射性のほとんどは、未変化の親化合物で、微量の として尿中に排泄された。

想定代謝経路は以下のとおりである。



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

1-10 ベンタゾンのラットにおける経皮吸収試験 (資料 代-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書番号:

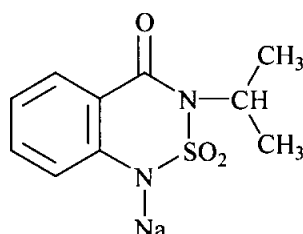
報告書作成年:

供試標識化合物: [  $^{14}\text{C}$ ]-標識ベンタゾン Na 塩

$^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン Na 塩の調製法: [  $^{14}\text{C}$ ]-標識ベンタゾンの を  
で希釈し、0.1N NaOH を pH が 6.5 になるまで添加して調製した。

化学名 (IUPAC): 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキ  
シド ナトリウム塩

構造式:



\* $^{14}\text{C}$ -標識位置

比放射能:

放射化学的純度:

供試動物: CD ラット、1 群 雄 4 匹 (体重 約 220 g)

試験方法:

経皮投与試験

適用方法および投与量:  $^{14}\text{C}$ -標識 Na 塩は水に溶解し、0.12、1.2、12 および 120 mg/kg  
(酸換算) を刈毛した背部に適用し、適用部位に接触しないようにナイロン製の  
メッシュで被覆した。

屠殺時期: 適用 0.5、1、2、4、10 および 72 時間後、各群から 4 匹ずつ屠殺。

試料の採取: 試料は以下のように採取/処理して分析に供した。

糞および尿 - 72 時間後屠殺以外の群は各屠殺時期までの排泄量を採取。72 時間後  
屠殺群は投与 0~10、10~24、24~48 および 48~72 時間に採取。

血液 - 各屠殺直前に採取し、遠心分離して血漿を得た。

除去後、 で洗浄。

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

適用部位 - 綿棒で拭き取った。

組織 - 適用部位の皮膚、肝臓、腎臓、眼、脳、胃腸管、残部体組織。

#### 経口投与試験

適用方法および投与量： $^{14}\text{C}$ -標識 Na は水に溶解して 4 mg/kg (酸換算) をラットに単回経口投与した。

屠殺時期：投与 0.5、1、2、4、10 および 72 時間後、各群から 4 匹ずつ屠殺。

試料の採取：試料は以下のように採取/処理して分析に供した。

糞および尿 - 72 時間後屠殺群は投与 0~6、6~12、12~24、24~48 および 48~72 時間に採取。

血液 - 各屠殺直前に採取し、遠心分離して血漿を得た。

組織 - 肝臓を摘出。

代謝物の分析：尿試料は TLC で分析した(結果は資料 代-4、抄録 代-24 頁参照)。

放射能の測定：以下のように処置した後、シンチレーターを添加して液体シンチレーションアナライザーまたは液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。

処理部位の皮膚/残部体組織：組織融解剤に融解した。

綿棒： で抽出し、抽出液を合わせた。

糞： を加えて均質化した後一部を、また、少量の糞をそのまま燃焼した後、発生した  $^{14}\text{CO}_2$  を捕集液に捕集した。

組織：細断し、均質化後、燃焼し、同様に  $^{14}\text{CO}_2$  を捕集した。

#### 試験結果：

経時的に吸収量は僅かに増加したが、いずれの用量群とも、吸収は少なく(平均で投与量の 2%以下)、大部分は処理した皮膚上に残っていた(表 1~4)。一方、4 mg/kg の経口投与の場合には、72 時間以内に放射能の 90%以上が吸収され、大部分は尿中(投与後 12 時間以内)に速やかに排泄された(表 5 および 8)。

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

表 1 投与量 0.12 mg/kg 群の経時的排泄および体内残留量(投与量に対する%)

屠殺時期(時間)		0.5	1	2	4	10	72
組織	肝臓	<0.04	<0.04	<0.04	<0.05	<0.03	<0.03
	腎臓	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	胃腸管	0.03	<0.07	<0.07	0.03	0.03	<0.05
	残部体組織	1.86*	<1.7	<1.6	<1.7	<1.6	<1.6
排泄物	糞	0.01	0.01	0.02	0.02	0.04	0.07
	尿	0.11	0.06	0.15	0.47	1.14	1.16
合計吸収量		0.14	0.07	0.18	0.52	1.20	1.23
ケージ洗液		0.09	<0.02	0.01	0.01	<0.03	0.08
適用皮膚の洗液		67.44	52.15	54.77	44.27	46.66	42.22
洗液		1.26	0.06	0.12	0.16	0.48	0.52
適用皮膚		27.83	51.91	48.45	57.95	54.70	61.64
収支		98.61	104.19	103.53	102.90	103.05	105.17

\* 1例が高い値を示したが、他の3例は検出限界以下であった。したがって、合計吸収量には加えなかった。

表 2 投与量 1.2 mg/kg 群の経時的排泄および体内残留量(投与量に対する%)

屠殺時期(時間)		0.5	1	2	4	10	72
組織	肝臓	0.04	0.04	0.02	0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.03	0.02	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	胃腸管	0.01	0.03	0.04	0.04	0.04	<0.01
	残部体組織	0.28	0.09	<0.35	<0.35	<0.35	<0.34
排泄物	糞	<0.01	0.01	0.01	0.02	0.05	0.14
	尿	0.09	0.21	0.24	0.42	0.68	1.77
合計吸収量		0.45	0.39	0.32	0.49	0.76	1.90
ケージ洗液		1.63	<0.01	0.04	<0.01	<0.01	0.06
適用皮膚の洗液		77.46	75.93	65.99	64.07	67.29	63.45
洗液		0.49	0.17	0.05	0.59	0.23	1.59
適用皮膚		20.01	22.33	37.39	34.18	29.71	27.94
収支		100.03	98.81	103.79	99.33	97.99	94.93

表 3 投与量 12 mg/kg 群の経時的排泄および体内残留量(投与量に対する%)

屠殺時期(時間)		0.5	1	2	4	10	72
組織	肝臓	0.01	0.04	0.04	0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	胃腸管	<0.02	0.02	0.07	0.05	0.06	<0.01
	残部体組織	<0.32	<0.32	0.35	<0.31	<0.32	<0.32
排泄物	糞	<0.01	<0.01	0.04	0.05	0.05	0.08
	尿	0.01	0.06	0.85	1.00	1.43	1.38
合計吸収量		0.03	0.14	1.37	1.11	1.54	1.46
ケージ洗液		<0.01	0.01	0.03	0.02	0.02	0.07
適用皮膚の洗液		91.37	92.82	80.40	81.29	90.18	89.05
洗液		0.09	0.05	0.03	0.01	0.04	0.02
適用皮膚		9.54	11.15	17.36	15.03	12.38	12.70
収支		101.02	104.16	99.18	97.47	104.15	103.29

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

表 4 投与量 120 mg/kg 群の経時的排泄および体内残留量 (投与量に対する%)

屠殺時期(時間)		0.5	1	2	4	10	72
組織	肝臓	0.03	0.04	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.02	0.03	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	胃腸管	0.01	0.03	0.02	0.02	0.02	<0.01
	残部体組織	0.56	0.30	<0.35	<0.35	<0.35	<0.34
排泄物	糞	0.01	<0.01	0.02	0.02	0.07	0.02
	尿	0.04	0.22	0.45	0.57	0.66	0.77
合計吸収量		0.68	0.61	0.51	0.62	0.74	0.79
ケージ洗液		<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.01	0.06
適用皮膚の洗液		92.62	97.56	100.86	96.77	97.53	99.39
洗液		0.11	1.12	0.02	0.06	0.02	0.01
適用皮膚		8.42	4.12	3.69	5.60	3.53	2.25
収支		101.82	103.42	105.10	103.04	101.82	102.49

表 5 <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン Na 塩の経皮投与および経口投与 72 時間後のラットにおける放射能の吸収・排泄 (平均%)

投与方法	経皮投与				経口投与
	0.12	1.2	12	120	
投与量(mg/kg)	0.12	1.2	12	120	4
糞中排泄量	0.07	0.14	0.08	0.02	1.75
尿中排泄量	1.16	1.77	1.38	0.77	90.35
合計吸収率	1.23	1.90	1.46	0.79	92.20

血漿中(表 6)および各組織中(表 7)の放射能: 経皮投与、経口投与のいずれにおいても少なく、経皮投与 (120 mg/kg) では投与 1 時間後に血漿中で 3.28 μg/mL、腎臓で 3.98 μg/g、肝臓で 1.11 μg/g と最高量となり、その後漸減した。また経口投与 (4 mg/kg) では投与 0.5 時間後に血漿中で 7.07 μg/mL、肝臓において 2.46 μg/g となり、以後減少した。

表 6 投与量に対する血漿中放射能の割合 (%/L)

投与経路		経皮				経口
用量(mg/kg)		0.12	1.2	12	120	4
投与後 時間	0.5	2.1	8.7	2.3	7.1(1.86)	804(7.07)
	1	2.9	7.8	7.0	12.7(3.28)	715(6.29)
	2	2.1	3.0	7.3	2.9(0.77)	393(3.46)
	4	2.1	1.4	1.0	1.4(0.35)	210(1.84)
	10	<2.0	0.6	0.8	0.7(0.18)	18.9(0.166)
	72	<2.0	<0.4	<0.4	<0.4(<0.10)	0.5(0.0041)

経皮投与 120 mg/kg および経口投与 4 mg/kg 群の括弧内の値は μg 酸当量/mL を示す。



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

表 7 臓器中の放射能の経時的推移 ( $\mu\text{g}$  酸当量/g)

屠殺時期 (投与後時間)		0.5	1	2	4	10	72
経皮 (120 g/kg)	腎臓	2.43	3.98	1.82	0.48	0.29	<0.23
	肝臓	0.64	1.11	0.36	0.27	0.27	<0.23
	眼	<0.54	0.52	<0.55	<0.58	<0.47	<0.53
	脳	<0.24	<0.24	<0.26	<0.24	<0.24	<0.23
	精巣	<0.25	0.6	0.27	<0.24	<0.25	<0.24
	胃腸管	0.31	0.41	0.28	0.33	0.32	<0.25
経口 (4 mg/kg)	肝臓	2.46	1.94	1.25	0.789	0.117	<0.009

表 8 経口投与後放射能の経時的排泄率および投与 72 時間後の組織内残留

(投与量に対する%)

採取時期 (投与後時間)		0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	合計
組織	肝臓						<0.01
	残部体組織						<0.41
排泄物	糞	0.01	0.01	1.18	0.47	0.08	1.75
	尿	69.21	15.76	3.44	1.16	0.78	90.35
合計吸収量		69.22	15.77	4.62	1.63	0.86	92.20
ケージ洗液							0.54
収支							92.74

空欄は試料採取なし

まとめとして、 $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン Na 塩をラットに 0.12、1.2、12 および 120 mg/kg を経皮投与、また、4 mg/kg を経口投与して経時的排泄および体内への吸収量について試験した。その結果、経皮投与では吸収量は経時的に僅かに増加したが、いずれの用量群とも、吸収は平均で投与量の 2%以下と少なく、大部分は処理した皮膚上に残っていた。一方、4 mg/kg の経口投与の場合には、72 時間以内に放射能の 90%以上が吸収され、大部分は尿中に速やかに排泄された。

血中濃度は経皮投与では投与後 1 時間で、経口投与では 0.5 時間で最高に達した。

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

## 2. 植物代謝に関する試験

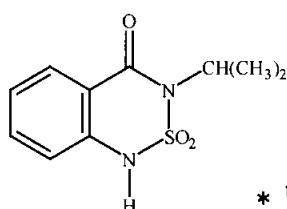
### 2-1 ベンタゾンの水稲及びミズガヤツリにおける代謝 (資料 代-8)

試験機関:

報告書作成年:

供試標識化合物:  $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン

化学名 (IUPAC): 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキ  
シド



比放射能:

放射化学純度

供試植物: イネ (*Oryza sativa* L.、品種: 日本晴)  
ミズガヤツリ (*Cyperus serotinus* Rottb.)

試験方法: 4~5 葉期に生育したイネおよびミズガヤツリを用い、 $^{14}\text{C}$ -標識体 3 ppm 水耕液に  
根部浸漬処理した。処理した植物を明条件 12 時間 (5000~7000 ルクス)、暗条件  
12 時間の人工気象室で栽培し、処理後の移行、吸収および代謝について経時的に  
調べた。

植物体内移行量の測定: 上記溶液に 5 日間根部を処理した後、葉、葉鞘、茎およ  
び根に分け、 で抽出し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放  
射能を計測した。抽出残渣は酸加燃焼後、放射能を捕集して LSC で計測した。

植物体への吸収量の測定: 根部を浸漬処理 1、2、4 および 7 日後に植物体を採取  
し、水耕液および植物体中の放射能を計測した。

代謝物の単離・同定: 根部を浸漬処理 1、2、4 および 7 日後に植物体を採取し、  
根部と茎葉部に分け、 で抽出し、TLC で  
を用いて展開した。 抽出物を と で分配後、 相を薄  
相クロマトグラフィー (TLC) で を用  
いて展開した。放射能が存在する部分のシリカゲルを掻き取り、 で溶  
出して LSC で放射能を計測した。水耕液も同様に展開して放射能を計測した。

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

7 日間根部処理をしたイネを用い、抽出で得た粗抽出物を および で洗浄後、残渣を に溶解して、分取用 TLC( )で展開して、放射能が存在する部分のシリカゲルを掻き取り、 で溶出して固形物質を得た。これを で加水分解して、 で抽出、TLC で展開して精製し、成分を単離した。これを GC/MS、NMR で同定した。また、固形物質を 加水分解して、 残基の同定も行った。

試験結果：

植物体内移行性について(表 1)

イネおよびミズガヤツリの両種植物とも、根から吸収されると容易に茎、葉鞘および葉に移行した。特に、イネでは茎の部分に多く検出され、葉における  $^{14}\text{C}$  濃度はイネとミズガヤツリの間には殆ど差はなかった。

表 1 5 日間根部浸漬処理した場合の植物体内における  $^{14}\text{C}$  の分布

分析部位	イネ		ミズガヤツリ	
	$^{14}\text{C}$ 抽出 $\times 10^4$ dpm	植物中 $^{14}\text{C}$ 濃度 dpm/mg	$^{14}\text{C}$ 抽出 $\times 10^4$ dpm	植物中 $^{14}\text{C}$ 濃度 dpm/mg
葉	2.1	250	7.0	320
葉鞘	3.4	550	7.6	250
茎	3.5	3890	3.1	650
根	7.0	1460	10.0	950

吸収について(表 2)

植物体内の  $^{14}\text{C}$  濃度は、ベンタゾンに対し感受性のミズガヤツリよりも耐性であるイネの方が高かった。

表 2 根部浸漬処理した場合の植物体への吸収量

処理日数	イネ				ミズガヤツリ			
	水耕液 %	植物体 %	回収率 %	植物中濃度 (dpm/mg 生重)	水耕液 %	植物体 %	回収率 %	植物中濃度 (dpm/mg 生重)
1 日後	77.8	14.5	92.3	526	85.5	9.0	94.5	195
2 日後	55.6	33.8	89.4	974	72.5	18.3	90.8	277
4 日後	41.5	46.7	88.2	1146	59.1	32.1	91.2	638
7 日後	16.4	70.4	86.8	1519	45.8	43.9	89.7	810

代謝、同定について(表 3)

イネにおける  $^{14}\text{C}$ -標識体の代謝速度は茎葉部より根部の方がやや速い。また、ミズガヤツリと比較してイネの方が代謝が急速であり、ミズガヤツリでは  $^{14}\text{C}$  の殆どがベンタゾンとして検出された。

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

による加水分解で が確認され、また、加水分解により酸残基は であることが GC/MS、NMR で確認された。したがって、主要代謝物は であつた。

表 3 根部浸漬処理した場合の代謝物の画分

分析部位	画 分	植物体中の代謝物の画分 (%)							
		イネ				ミズガヤツリ			
		1日後	2日後	4日後	7日後	1日後	2日後	4日後	7日後
茎葉部	抽出層	94.7	93.8	94.5	94.3	90.8	90.7	93.9	94.4
	ベンタゾン	25.2	13.1	9.4	8.5	85.0	84.1	81.4	78.3
	非水溶性代謝物	15.9	7.6	7.2	6.1	82.6	81.7	76.9	75.4
	抽出残渣	9.3	5.5	2.2	2.4	2.4	2.4	4.5	2.9
		69.5	80.7	85.1	85.8	5.8	6.6	12.5	16.1
根部	抽出層	5.3	6.2	5.5	5.7	9.2	9.3	6.1	5.6
	ベンタゾン	92.8	90.7	89.9	92.0	81.7	77.0	74.7	75.4
	非水溶性代謝物	20.8	7.2	5.4	5.9	73.1	67.1	59.7	54.8
	抽出残渣	12.9	3.8	3.9	4.1	64.4	59.7	53.7	51.4
		7.9	3.4	1.5	1.8	8.7	7.4	6.0	3.4
	72.0	83.5	84.5	86.1	8.6	9.9	15.0	20.6	
	7.2	9.3	10.1	8.0	18.3	23.2	25.3	24.6	

以上の結果より、<sup>14</sup>C-標識体含有水耕液にイネ(抵抗性植物)およびミズガヤツリ(感受性植物)の幼植物を根部浸漬処理した結果、両植物とも容易に茎葉部に移行し、<sup>14</sup>C-標識体はイネの方で に 代謝され、

を生成した。ミズガヤツリでは<sup>14</sup>C-標識体の殆どが親化合物のベンタゾンであつた。

想定代謝経路は次頁のとおりである。

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

代謝経路予想図

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

2-2 ベンタゾンとベンタゾン Na 塩の水稻における代謝の比較試験 (資料 代-9)

試験機関:

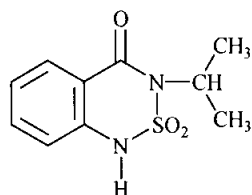
報告書作成年:

供試標識化合物: [  $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾンおよびベンタゾン Na 塩

[  $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン

化学名 (IUPAC): 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキシド

構造式:



比放射能: (非標識体で希釈して として使用)

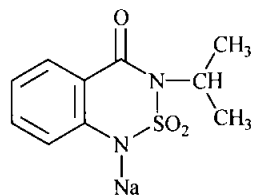
放射化学純度:

[  $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン Na 塩

Na 塩の調製法:  $^{14}\text{C}$ -標識酸を非標識体で希釈して比放射能を 10 mCi/mmol とした後、0.1N NaOH を添加して、pH を 7 として調製した。

化学名 (IUPAC): 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキシド ナトリウム

構造式:



供試植物: 水稻

供試土壌:

土 壤	粘土鉱物	炭素含量 (%)	pH	粘土含量 (%)	陽イオン置換容量 (mEq/100g)
土壌 (沖積層埴壤土)	カオリン	1.8	5.7	22	14.9
土壌 (火山灰性埴壤土)	アロフェン	9.2	6.4	18.4	35.3

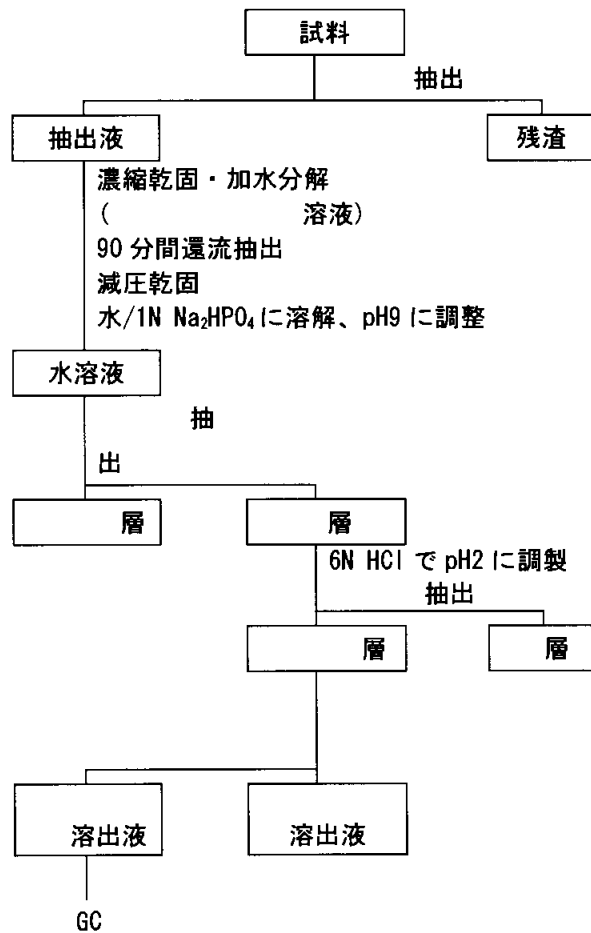
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。  
Bentazone

試験方法：二種の異なる土壌 700 g に、ベンタゾンとして 5.6 mg 相当の  $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾンまたは  $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン Na 塩を混和し、水稻種子を播種した。温度  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、白色人工灯 6000 ルクスで 1 日 12 時間照明の人工気象室で、播種後 4 週間栽培した後、稲を根部と茎葉部に分けて採取し、ミキサーで均質化して分析に供した。

放射能の計測：液体シンチレーション分光計または燃焼法により計測した。

放射性成分の抽出：茎葉部を で抽出し、薄相クロマトグラフィーで展開した。可溶性物質を以下のスキームに従って単離し、ガスクロマトグラフ法で定量した。

抽出スキーム



試験結果：播種 4 週後の植物体中における放射能の残留量および茎葉部の放射能の分画結果を次表に示す。

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

(単位 : ppm)

分析部位および画分	酸		Na 塩 *	
	土壌	土壌	土壌	土壌
播種 4 週後 <sup>14</sup> C 残留量				
茎 葉 部	9.33	10.61	9.69	12.56
根 部	39.20	47.62	47.27	53.94
茎葉部の分析画分に存在する <sup>14</sup> C				
抽出	4.16	4.85	4.32	6.03
加水分解				
抽出	0.92	1.09	1.10	1.12
抽出	1.66	1.94	1.73	2.41
抽出	0.80	0.88	0.79	1.11
ペンタゾン	0.35	0.10	0.26	0.10
抽出	0.63	0.84	0.73	1.11
層	1.27	1.70	1.34	2.09
抽出残渣	5.14	5.61	5.32	6.18

<sup>14</sup>C-標識ペンタゾン Na 塩を処理した根部には、<sup>14</sup>C-標識ペンタゾンを処理した場合よりもわずかながら高い残留が認められたが、茎葉部への吸収量には顕著な差は認められなかった。

両標識体の代謝物は抽出物の TLC および加水分解処理において、少量であるが、親化合物とが同定された。

以上、ペンタゾンを土壌混合した土壌に水稻を播種 4 週間後に植物を採取して、吸収および代謝について検討した結果、<sup>14</sup>C-標識ペンタゾンと <sup>14</sup>C-標識ペンタゾン Na 塩で植物への吸収および代謝にほとんど差は認められず、代謝物としてが同定された。

\* 数値はペンタゾンとして表示



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

2-3 稲の籾および藁中のベンタゾン Na 塩の代謝試験

(資料 代-10)

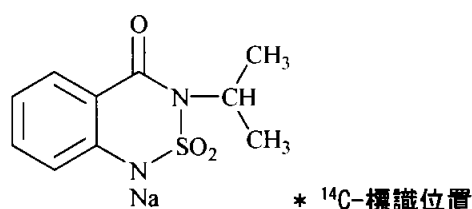
試験機関 :

報告書作成年 :

供試標識化合物 : [  $^{14}\text{C}$  ]-標識ベンタゾン Na 塩

化学名 (IUPAC) : 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキ  
シド ナトリウム

構造式 :



比放射能 :

供試植物 : 稲 (品種 LABELLE)

試験方法 : 試験圃場に水稻を播種し、5 葉期 (高さ 20 cm) に、所定濃度の  $^{14}\text{C}$ -標識 Na 塩水  
溶液を 1 試験区 (4.6 m<sup>2</sup>) に 112 および 225 g/10a 相当量を全面に散布した。

処理直後、2、4、8 および 9.5 週間後に収穫し、最終収穫試料は稲藁、枝梗および  
籾に分けて分析に使用した。さらに、籾は籾殻と玄米に、玄米は精米して糠、穀粉  
(polish) および白米に分け、各画分も分析した。

籾および稲藁中の放射能の分析は、それぞれについて必要な前処理を行った後、液  
体シンチレーションカウンターにより実施した。

抽出物については、ガスクロマトグラフ法で分析した。

また、非抽出性残渣については、各種の方法で抽出後、溶出量を測定し  
た。

試験結果 :

最終収穫試料籾および稲藁中の放射能 : 籾中の残留放射能は 112 g/10a 区で 0.342 ppm、  
225 g/10a 区で 0.351 および 0.529 ppm ベンタゾン当量であった。また、稲藁中の  
残留放射能は 225g/10a 区で 4.17 ppm ベンタゾン当量であった。代謝については  
0.529 ppm 含有籾を用いて行った。

表 1 粃および稲藁中の総残留放射能

ベントゾン処理量	112 g/10a	225 g/10a	
粃	0.342	0.351	0.529
稲藁	—	4.17	—

粃からの放射能の抽出性：種々の溶媒を用いて連続抽出した結果を表 2 に示す。

溶媒抽出性の放射能は残留放射能の約 6%のみで、大部分 (94%) は抽出できなかった。このことは、放射能の大部分が高分子成分中に取り込まれていることを示している。

表 2 種々の溶媒を用いた放射能の抽出性

粃	0.529	(100)
連続抽出による抽出物	0.033	( 5.88)
抽出物	0.021	( 3.7)
抽出物	0.003	( 0.6)
抽出物	0.007	( 1.3)
抽出物	0.002	( 0.3)
非抽出物	0.496	(94.12)
抽出物 (常温抽出)	微量	
抽出物 (煮沸還流抽出)	0.002	( 0.3)

注：( ) 内の数字は 0.529 ppm に対する指数

ガスクロマトグラフ法による代謝物の分析：分析結果では、粃中に 0.002 ppm のベントゾン、稲藁中には ppm の が検出され、およびベントゾンは検出限界 (0.05 ppm) 以下であった。

粃中の 不溶性物質の特性：各種の方法で抽出した結果は、以下のとおりであった。

- で処理：不溶物の 80% が溶出
- による還流煮沸処理：不溶物の 90% 以上が溶出
- による還流煮沸処理：不溶物の 83% が溶出
- で分解：不溶物の約 88% が溶出

これらの処理によって、植物組織中の に不溶の高分子化合物、例えば 等が溶出されることが知られていることから、粃中の放射能は、これらの高分子化合物に由来するものと考えられる。

また、加水分解物を で抽出し、 で処理して得られたグルコサゾンの比放射能は、100% が炭水化物であるとした場合の粃

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

Bentazone

に相当するものであり、米の主成分である澱粉が放射ラベルされたことを示している。また、粳中においては、下表に示されるごとく、処理の方法に係りなく同程度の比放射能が得られたことから、放射能がすべての構成成分に均一に分布しているといえる。

不溶解分	対粳重量 (%)	抽出 $^{14}\text{C}$ (%)	比放射能 (dpm/mg)
粳	100.0	—	21.2
不溶分	85.3	5.0	24.3
連続有機溶媒抽出の不溶分	79.1	5.6	25.6
水還流煮沸不溶分	77.6	5.9	24.7
不溶分	16.5	85.6	19.9
不溶分	7.6	95.7	17.1
不溶分	15.3	87.9	24.0
グルコース* (オサゾンより)	—		24.3

\*算出法 : (12.2 dpm/mg グルコサゾン) × (358 mg グルコサゾン/mM/180 mg グルコース/mM)  
=24.3 dpm/mg

粳の放射能の分布 : 精米画分がおおよそ同一の比放射能で、その値は粳や各種溶媒を用いて得られた不溶解物とほとんど同じであった。このことは、放射能が構成成分中に均一に分布していることを示している。

画分	対粳重量 (%)	比放射能 (dpm/mg)	ppm*	対粳 $^{14}\text{C}$ (%)	対粳 (ppm*)
粳**	100.0	26.48	0.663	100.0	0.663
粳殻	22.2	16.60	0.415	14.4	0.092
玄米	77.8	28.23	0.706	85.5	0.550
糠	6.5	37.59	0.941	9.6	0.061
穀粉	0.9	33.50	0.838	1.1	0.007
白米	70.4	26.95	0.674	74.8	0.475

\* : ppm はベンタゾン相当量

\*\* : 水分含有量 16%にまで風乾

以上より、稲藁から                    の                    が検出され、                    およびベンタゾンは検出限界 (0.05 ppm) 以下であった。粳から 0.002 ppm のベンタゾンが検出されたのみで、粳に残留する放射能のほとんど (94%) が抽出されず、天然の生体反応系に入り込んでいた。

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

2-4 2種トウガラシによるベンタゾンの取込み、移行および代謝 (資料 代-11)

出典 : Weed Science, 1984. VI. 32:258-263

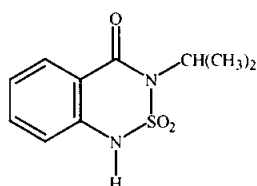
試験実施機関 :

試験目的 :

供試標識化合物 : [  $U-^{14}C$  ]-標識ベンタゾン

化学名 (IUPAC) : 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジノン-4(3H)-オン-2,2-ジオキ  
シド

構造式 :



\* :  $^{14}C$ -標識位置

比放射能 :

試験方法

供試作物 :

シントウガラシ (*Capsicum chinense* L.) 品種: Bohemian Chili (ベンタゾン抵抗性)  
ピーマン (*Capsicum annuum* L.) 品種: Keystone Resistant Giant (ベンタゾン感受  
性)

処理時の植物の大きさ : 第6本葉期の均一な苗を使用 (温室で砂耕)

処理量 :  $0.25 \mu Ci$  を含む 50% (v/v) エタノール溶液  $40 \mu L$  / 植物を処理。

なお、 $^{14}C$  処理直前に非標識体 28g 成分/10a を散布した。

処理部位 : 第3および第4本葉の中央に処理 ( $20 \mu L$  / 葉)

オートラジオグラフィ用植物には処理量  $0.05 \mu Ci$  の  $^{14}C$ -標識ベンタゾン Na 塩  $10 \mu L$  を第3本葉の中央に処理した。

取り込みおよび移行実験 : 処理1、4および8日間経過後、処理葉を で洗浄  
し、葉の表面に残留する  $^{14}C$  を除去した。ついで、この植物は処理葉、処理葉の上  
部および下部に分離した。部位別湿重量を測定後、細断して を用い  
て均質化し、抽出した。吸引濾過後の濾液 (

で脱色) および処理葉の洗液に、シンチレーション液を加えてシンチレー

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

シオン分光光度計で放射能を計測した。抽出後の抽出残渣は燃焼して放射能を計測した。蓄積  $^{14}\text{C}$  放射能は処理葉 2 枚の合計とした。

オートラジオグラフ用の植物は および の方法に従って処理した。

代謝実験：取り込みおよび移行実験に示した方法と同様に抽出して得られた 濾液を蒸発乾固させ、残渣を に溶解した。この試料を薄層クロマトグラフ[展開溶媒： ]で展開した。放射能領域を掻き採り、シンチレーション液を加えて、シンチレーション分光光度計で放射能を計測した。

さらに、代謝物を同定するために、処理 4 日後の植物の 抽出液を用いて上述のようにクロマトグラフで展開した。放射能領域を掻き採り、に溶解後、吸引濾過し、濾液を蒸発乾固させた。これに を含む 0.1M 酢酸緩衝液 (pH5) を加え、 $37^{\circ}\text{C}$  水浴中に加温静置後、 を添加し、酵素反応を終了させた。反応液を蒸発乾固し、残渣を に溶解した。この試料を の標準液とともに上述のように薄層クロマトグラフで展開した。

代謝物の分析には、ベンタゾン処理をしていない全ての葉を 1 試料として用いた。蓄積  $^{14}\text{C}$  放射能は処理葉 2 枚の合計とした。根への移行は吸収総放射能の 1% のみであったので、代謝物の分析には使用しなかった。

## 結果

取り込みおよび移行：

植物に処理した  $^{14}\text{C}$  の回収率は、すべての実験を平均して 95% であった。 $^{14}\text{C}$  の約 90% が処理葉の洗液および 抽出液から得られた。残りの 5% は 不溶性画分にあった。

両種ともほぼ同程度に処理葉に放射能の蓄積がみられ、処理後の時間経過とともに蓄積量も増加した。このことは、2 種トウガラシにおける除草剤取り込み速度が同程度であることを示唆している (図 1)。

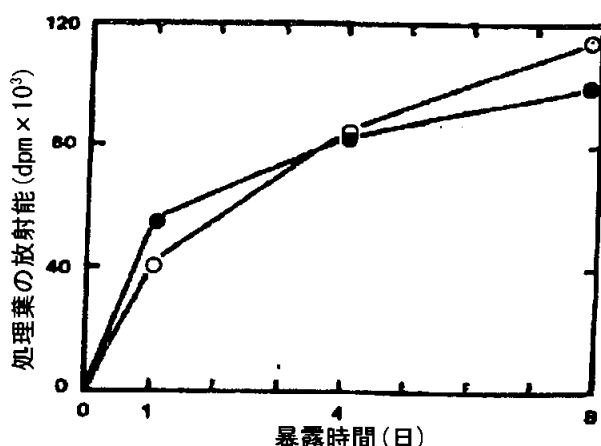


図 1. 0.25  $\mu$ Ci の <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン処理後、ピーマン(●-●)およびシシトウガラシ(○-○)の処理葉における <sup>14</sup>C の総蓄積量。データは処理葉 2 枚の <sup>14</sup>C-蓄積量の合計。LSD 0.05 =  $28 \times 10^3$ dpm。

ピーマンと比較してシシトウガラシの湿重量当り放射能の蓄積量が同程度か、時には高値であることは、吸収量でもってシシトウガラシのベンタゾン抵抗性を説明できないことを示している(表 1)。2 種トウガラシにおいて、蓄積した放射能濃度は植物が生長し、茎葉の湿重量が増加したことによって希釈されたため、処理葉から未処理部位(根は除く)に蓄積した放射能の総量は時間経過と共に増加しなかった(表 1)。

表 1. ピーマンおよびシシトウガラシ植物の湿重量 100mg 当り <sup>14</sup>C-蓄積量の経時変化

植物	経過時間 (日)	<sup>14</sup> C の蓄積 (dpm/100mg 湿重量)			
		処理葉 <sup>b)</sup>	処理葉の上部	処理葉の下部	根
ピーマン	1	975	1628	654	108
	4	15039	890	444	61
	8	16570	607	720	198
シシトウガラシ	1	18875	863	728	115
	4	72614	1025	679	105
	8	49557	735	713	210
LSD 0.05		13005	923	NS	99

a) 2 種トウガラシには、0.25  $\mu$ Ci の <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン処理前に、市販用製剤のベンタゾン(0.28kg/ha)を全面処理した。

b) データは処理葉 2 枚の <sup>14</sup>C-蓄積量の合計である。

2 種トウガラシにおいて、処理葉から、他植物部位への移行量は時間経過とともに増加した(図 2)。

処理 8 日後、放射能は処理葉から求頂的および求基的に移行したが、移行した総放射能は検出総放射能の 12~15%のみであった(表 2)。移行した放射能は上位葉において、下位葉よりわずかに多かった。

表 2. 処理8日後のピーマンおよびシシトウガラシ中の<sup>14</sup>C分布a)

植物の部位	<sup>14</sup> C-蓄積量(処理放射能に対する%)		LSD (0.05)
	ピーマン	シシトウガラシ	
処理葉 <sup>b)</sup>	85	88	NS
処理葉の上部	10	8	NS
処理葉の下部	4	3	NS
根	1	1	NS

a) 2 種トウガラシには、0.25 μCi の <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン処理前に、市販用製剤のベンタゾン (0.28kg/ha) を全面処理した。

b) データは処理葉 2 枚の <sup>14</sup>C-蓄積量の合計である。

これらの結果は処理 4 日後の植物を用いてオートラジオグラフで確認され、処理葉から移行した放射能は、無処理葉の葉身全体に均一に分布し、茎、葉柄および葉脈には僅かに多く、また、根にもかろうじて目視できる程度に分布していた。頂芽部および腋芽部の展葉中の幼葉への移行がわずかに多いことは、これらの組織の分裂活性が高いことに起因していることも考えられる。

代謝：

処理 1 および 4 日後、処理葉中の放射能のうち、ピーマンに比較してシシトウガラシにおいて <sup>14</sup>C-代謝物がより高い割合で検出された。処理 1 日後、処理葉中で検出された放射能のうち、シシトウガラシでは %、ピーマンでは %が代謝物として検出され、  
の代謝速度が速かった(図 4)。

処理葉の放射能  
(総放射能に対する割合 (%))

暴露時間(日)

図 4. 0.25 μCi の <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン処理したシシトウガラシおよびピーマンの処理 2 葉中の、<sup>14</sup>C 総蓄積量に占める <sup>14</sup>C-ベンタゾン(ピーマン●-●; シシトウガラシ▲-▲)と <sup>14</sup>C-代謝物(ピーマン○-○; シシトウガラシ△-△)の割合。  
(データは処理葉 2 枚中の <sup>14</sup>C 蓄積量の合計。LSD 0.05=12%)。

2 種トウガラシの抽出液の薄層クロマトグラフィーで、親化合物の他に Rf 値が同じ代謝物を単離した。代謝物の Rf 値は 0、代謝物の Rf 値は 0.2、<sup>14</sup>C-ベンタゾンの Rf 値は 0.6 であった (表 3)。

表 3. ピーマンおよびシシトウガラシの処理葉中における総 <sup>14</sup>C 蓄積量に対する処理後の経過時間別 <sup>14</sup>C 代謝物の割合

植物	分離代謝物 (Rf 値)	<sup>14</sup> C 回収率 (総放射能に対する%)		
		処理後経過時間 (日)		
		1	4	8
ピーマン	代謝物 (0)			
	代謝物 (0.2)			
シシトウガラシ	代謝物 (0)			
	代謝物 (0.2)			
LSD 0.05		12	3	5

a) 2 種トウガラシには、0.25 μCi の <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン処理前に、市販用剤のベンタゾン (0.28 kg/ha) を全面処理した。データは処理葉 2 枚の <sup>14</sup>C 蓄積量の合計である。

代謝物 および代謝物を の標品とともにクロマトグラフィーで展開したが。この 2 代謝物をそれぞれ で処理したが、加水分解物を検出できなかったことから、トウガラシのベンタゾン代謝物は、または とするよりほかの植物構成成分との である可能性を示唆している。

結論：

<sup>14</sup>C-標識ベンタゾンを葉面処理後、感受性のピーマンおよび抵抗性のシシトウガラシにおける放射能の取込みおよび移行は類似していた。両種において、吸収された放射能は、僅かに求頂的および求基的に移行していたが、ほとんどが処理葉に残存していた。したがって、除草剤の取込みおよび分布ではベンタゾンに対するシシトウガラシの抵抗性を説明できない。

ベンタゾン処理 1 および 4 日後、ピーマンと比較してシシトウガラシで明らかに代謝速度が速かった。未同定代謝物が 2 種トウガラシの抽出液から単離され、 とするより他の植物構成成分との である可能性が示唆された。



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

2-5 ベンタゾンの大豆における代謝試験

(資料 代-12, 13)

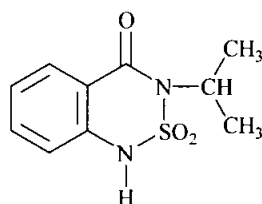
試験機関：

報告書作成年： (代 12)

(代 13)

供試標識化合物：  $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン

化学名 (IUPAC) : 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキシド



\*  $^{14}\text{C}$ -標識位置

比放射能：

放射化学純度

供試植物： 大豆幼苗

試験方法：

1. 植物体内への葉面処理における移行性 (代 12)

水耕栽培した植物の2葉期に、一枚の葉に0.2%  $^{14}\text{C}$ -標識体の水溶液を塗布し、経時的にオートラジオグラフィーを行った。栽培条件は、1日14時間蛍光灯照射、湿度45~60%、温度 $23\pm 2^\circ\text{C}$ とした。

2. 水耕法による植物体内への取り込みおよび移行性 (代 12)

2~3葉期の植物を $^{14}\text{C}$ -標識体10ppm溶液で水耕栽培した。8日後にオートラジオグラフィーを行った。28日後には総放射能を測定し、  
で抽出し抽出液を濃縮後、濃縮物を、次いでで抽出し放射能を測定後、TLC分析に供した。栽培条件は上記と同様とした。

3. 土壌栽培植物体への茎葉処理における植物体内での代謝 (代 12)

土壌で栽培した植物体の3~4葉期に0.2%  $^{14}\text{C}$ -標識体の水溶液を散布し、処理直後及び処理50日後に分析した。栽培条件は上記と同様とした。

各時点での試料の総放射能を測定し、50日後の試料は  
で抽出し抽出液を濃縮後、濃縮物を、次いでで抽出した。

及び残留分（層）はそれぞれ放射能を測定後、TLC 分析に供した。

及び層は で70°C、2時間の加水分解に供し、反応液の 抽出液を TLC 分析に供した。

4. 土壌栽培植物体への葉面処理における植物体内での代謝（代13）

土壌で栽培した植物体の3~4葉期に0.2% <sup>14</sup>C-標識体の水溶液を散布し、処理35日後に分析した。栽培条件は1日14時間蛍光灯照射、湿度45~60%、温度22±2°Cとした。

35日後の試料を で抽出し、抽出液を濃縮後、 で抽出した。  
層、 層及び残留分（層）は放射能を測定し、 層はそのまま TLC 及び GC 分析に供した。 層は精製濃縮後、一部を TLC 分析に供し、検出された未知物質群は 化及び 化に供した。未知物質群は による穏やかな加水分解にも供し、GC 分析を実施した。

試験結果：

1. 植物体内への葉面処理における移行性（代12）

処理35日後のオートラジオグラフィ結果より、葉面処理した全 <sup>14</sup>C の98.2%が処理葉に、1.8%が処理葉以外の部分に観察された。処理葉 <sup>14</sup>C の1/4が洗浄により得られ、それは全て未変化のベンタゾンであった。植物体中での移行はわずかで胚珠には移行しないことから、大豆の種子形成前の茎葉処理では、子実中に残留するおそれはないものといえる。

2. 水耕法による植物体内への取り込みおよび移行性（代12）

8日後のオートラジオグラフィ結果より、ベンタゾンは根部より吸収され、葉脈を経由して植物体内に移行することが判明した。

28日後の植物体において、 で抽出された放射能は総放射能の73%、そのうち 抽出分、 抽出分および層は、それぞれ1.3%、70.0%及び28.7%であった。各画分のTLC分析結果は下記に示す茎葉処理結果と同様で層に含まれる放射能は全て未変化のベンタゾンであった。水耕液処理でのベンゼン抽出分は、茎葉処理のそれに比し少なく、根から吸収されたベンタゾンは茎葉処理のそれに比べより早く代謝されることが予測された。

3. 土壌栽培植物体への茎葉処理における植物体内での代謝（代12）

処理直後及び処理50日後の植物体の総残留放射能はそれぞれ318ppm及び110ppmであった。

で抽出された放射能は総放射能の96.5%、そのうち 抽出分、

抽出分及び 層はそれぞれ 53%、24%及び 23%であった。水耕処理の結果で示した通り、 層に含まれた放射能は全て未変化のペンタゾンであった。 層及び 層の加水分解反応液には、親化合物及び が存在した。これらは GC 分析及びコクロマトグラフィーを用いて同定されたが、後の研究（代 13 参照）により、 は加水分解操作によるものと判明した。

4. 土壌栽培植物体への茎葉処理における植物体内での代謝（代 13）

で抽出された放射能は総放射能の約 90% (18.7ppm)、そのうち抽出分及び 層はそれぞれ 7.3ppm 及び 10.9ppm であった。 抽出分は全て未変化のペンタゾンであった。

による穏やかな加水分解により 代謝物が生成した。つまり、ペンタゾンは大豆植物体内では 、さらに と抱合体を形成する。また、 層で検出された未知物質群の 化及び 化反応の結果より、これら抱合体は ではない事が判明した。

表 2 茎葉処理における 抽出性代謝物の で抽出後の 層の酵素加水分解物

画 分	加水分解		非 加水分解
	濃度 (ppm)	残留総放射能 (%)	濃度 (ppm)
層	7.3	36.0	7.3
層	10.9	53.8	10.9
層	9.4	46.5	9.4
ペンタゾン	4.3	21.3	4.3
未同定	1.5	7.4	5.1
抽出残渣	1.5	7.4	1.5

以上より、大豆の幼苗を用い、葉面処理、水耕液による根部処理による吸収移行性、および代謝について試験した結果、葉面処理した放射能の 98%は処理部位に残存し、2%のみが吸収され、胚珠には移行しなかった。根部処理で、根部から吸収され、葉脈を経由して植物体内に移行した。ペンタゾンを茎葉処理した土壌栽培大豆植物体内では残留総放射能の約 60%が未変化のペンタゾンであり、代謝物としては が生成し、これら 抱合体を形成する。

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

## 2.6 ベンタゾンの小麦における代謝試験

(資料 代-34)

試験機関：

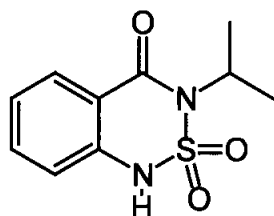
[GLP 対応]

報告年：

供試化合物：

1. <sup>14</sup>C-標識

3-isopropyl-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide



放射化学的純度：

比放射能：

標識位置設定理由：

2. 代謝物同定用対照化合物：本試験に使用した対象化合物を末尾に記載した。

試験方法：

試料の調整：

本試験における供試作物、栽培方法、処理方法、散布方法並びに試料採取は以下のとおりである。

供試作物	春小麦（品種：Thassos）
栽培方法	のファイトロンで春小麦の条件で栽培。土質：シルトローム砂土
散布方法	1 処理区当たり 0.365×0.56 m のプラスチックポット 10 個使用；0.2044 m <sup>2</sup> /処理区。所定量の標識化合物を通常の栽培形態で処理。
散布濃度及び時期	1000 g ai/ha(約 0.893 lb/A)を BBCH スケールによるステージ 31/32 で処理
最終散布から試料採取までの日数	茎葉部及び乾牧草は半数の試料から処理 20 日後(20DAT)に、わら、籾殻及び穀粒は残りの半数より処理後 83 日(83DAT)で採取し、直ちに-18℃以下で保存。なお、茎葉部の半分は室温で乾燥させ乾牧草とした。

試料の処理：

燃焼分析は、一部の試料を秤量し、紙カップに入れドラフト内にて室温にて乾燥した。その後、自動試料燃焼機で燃焼し、発生した  $^{14}\text{CO}_2$  を捕集し、液体シンチレーションカウンターで測定した。回収率は 91%~103%であった。対照放射活性は、乾牧草、わら、穀粒を同一条件で燃焼し、求めた。定量下限値は対照放射活性の 2 倍レベルであった。液体の試料は液体シンチレーションカウンターを用いて定量分析を行った。

放射性成分の抽出及び同定：

植物試料はホモジナイズ後、燃焼分析にて放射能を測定した。ホモジナイズした試料は、  
と で抽出した。全残留放射能 (TRR) は、溶解放射能 (ERR) と固体放射能 (RRR) 値を合算した。小麦茎葉部の TRR 値は 4.461 mg/kg。小麦乾牧草は最大残留を示し 30.913 mg/kg、次いで小麦わらで 17.315 mg/kg であった。小麦籾殻には、1.555 mg/kg、最少は小麦穀粒の 1.112 mg/kg であった。

溶解残留放射能は小麦茎葉部では TRR の 88.6%。小麦乾牧草と小麦わらでは、82.6% 及び 71.5% を TRR より抽出された。小麦籾殻および小麦穀粒は、20.5% 及び 9.5% が TRR の  
、 より得られた。全ての放射活性物は、  
部位より見られた。但し小麦籾殻では  
、 に放射活性物質が認められた。

非溶解残留放射能は溶媒抽出後の RRR で小麦茎葉部、乾牧草、わらでそれぞれ TRR の 11.4%、17.4%、28.5% であった。小麦籾殻、穀粒では、TRR の 79.5%、90.5% であった。全ての RRR 化合物は、  
、  
(穀粒を除く)、  
で溶解できた。

穀粒の RRR は、  
で追加処理を行った。これらの処理後の上澄み液は放射能検出装置により HPLC で分析した。ベンタゾンおよび代謝物の追加処理区は、  
、 の不完全混合または溶解しない植物体 (  
、  
) であった。

溶解ステップの試料最高回収率は、乾牧草、わら、籾殻で、  
(TRR の % 以上)そして  
(TRR の % 以上)であった。穀粒では、相当な量が  
(TRR の %) そして  
(TRR の %) により処理可能であった。

中と酵素処理最終残留物は、茎葉部、乾牧草で TRR の % 及び % であった。わら、籾殻、穀粒の残留値は、多く認められ (TRR の %、%、%)、更なる特徴づけには  
、  
又は  
で処理した。全ての場合において  
水溶液画分が最も高い放射活性を示した (TRR で、  
わら： %、籾殻： %、穀粒： %)。

代謝物の確認は、LC/MS か LC/MS/MS 分析で行い、さらに乾牧草中の  
可溶解物は標準品とのコクロマトグラムで行った。他の試料のピークの同定は、LC/MS、LC/MS/MS、コクロマトグラムで行った。

試料の定量は放射能検出による HPLC 分析から算出することで行った。

小麦茎葉部は、未変化のベンタゾンと  
である

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

Bentazone

が主要な可溶化物であった。二つの化合物で mg/kg (TRRで %)、  
mg/kg (TRRで %)を占めていた。その他少量の代謝物が認められ、これらは  
、共溶出物である  
、  
は  
である。その他、  
、共溶出物の代謝物として  
代謝物として  
これらは

が観察された。これらの 代謝物は TRR の 以下であった。  
またベンタゾン及び が と 溶液から検出  
された (各々 TRR)。  
小麦乾牧草では、ベンタゾンと が主要放射活  
性体で定量値は 11.627 mg/kg (37.6%TRR)と mg/kg ( TRR)であった。  
1つのピークとして溶出する  
は合わせて TRR であった。また、  
は同一保持時間で溶出して、合計で TRR であった。  
ベンタゾン及び が と 溶液から検出され  
た (各々 TRR)。

小麦わらの と 抽出物は、親化合物が主化合物で 8.453 mg/kg (48.8%TRR)  
であった。また、  
及び他の共通  
溶出物である が検出され ~ TRR であった。  
可溶化物と酵素抽出物の分析では、 と 抽出物と同じものが認められ  
~ TRR であった。

小麦もみ殻では、同じ代謝物が認められた。親化合物は 0.065 mg/kg (4.2%TRR)であ  
り、  
及び他の共通流出物  
が検出され ~ TRR であった。  
可溶化物と 抽出物で一つのピークが 保持時間に見られ、これは  
mg/kg ( TRR)以下であり同定出来なかったが、その溶出の挙動によって特徴づ  
けられた。

可溶化物と酵素抽出物では、 と 抽出物と同じ化合物が認め  
られ TRR 以下であった。

小麦穀粒中の放射活性代謝物は、葉面散布後の代謝物及び親化合物の移行性が低く、  
検出されなかった。1つの 及び数種の 化合物は 及び 抽出  
物の中にそれぞれ検出された ( TRR 以下)。

未同定極性化合物はクロマトグラフィーで特徴づけられた。しかしこの化合物は  
と類推され、穀類の RRR の 中でも認められた。また 抽出後、高放射活  
性 ( TRR) が認められた。

可溶解物と 抽出で RRR (固形部分) より TRR が見つかった。  
穀粒の場合、最も多く抽出される画分は、 であり、

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

( ) (TRR) である。抽出物の上澄み液に存在する主要化合物は、 ( ) で ( ) mg/kg ( ) (TRR)。その他の化合物は、RRR (固形部分) より検出されておりその量は、 ( ) TRR より低かった。

可溶解物と抽出物又は可溶化物から得られる多数のピークは、同定出来なかった。しかしクロマトグラフィーの挙動から特徴付けた ( ) (TRR を超えない)。

#### 代謝物の代謝経路

親化合物は、収穫までの各生育ステージで検出されている。全残留放射能で約 39% から 56% の間に、茎葉部、乾牧草、わら中に未代謝の親化合物として検出される。主要な定量可能な代謝物は、 ( ) である。その

他の代謝物は、 ( ) 代謝物として検出され、 ( ) であった。また ( ) であった。この ( ) は、 ( ) が結合している。収穫物の溶解度の減少は、 ( ) と ( ) に変換をされることを示唆していた。放射活性 ( ) が特に穀粒において、 ( ) が代謝を受け、 ( ) の再同化及び ( ) の生合成前駆体への代謝と考えられた。

#### 保存安定性

抽出性の比較及び代謝物パターンの HPLC クロマトグラムについて ( ) 変化は認められなかった。

#### 小麦試料中の抽出性残留放射能

試料	日数	TRR	TRR	溶解		溶解		ERR		RRR	
		計算値	燃焼値	[mg/kg]	%TRR	[mg/kg]	%TRR	[mg/kg]	%TRR	[mg/kg]	%TRR
茎葉部	20	4.461	4.579	3.803	85.2	0.151	3.4	3.954	88.6	0.508	11.4
乾牧草	20	30.913	31.697	22.695	73.4	2.840	9.2	25.535	82.6	5.378	17.4
わら	83	17.315	18.009	8.932	51.6	3.451	19.9	12.383	71.5	4.931	28.5
籾殻	83	1.555	1.669	0.219	14.1	0.100	6.4	0.319	20.5	1.236	79.5
穀粒	83	1.112	1.144	0.058	5.3	0.047	4.2	0.105	9.5	1.007	90.5

DAT : 最終散布よりの日付  
TRR (計算値) = ERR + RRR  
ERR : 抽出可能放射能  
RRR : 溶媒抽出後の非抽出性放射能

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

残留放射能の ERR 部分

茎葉部 (20 日)	抽出				合計 (抽出分)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
TRR					4.461	100.0
確認						
BAS 351 H	2.424	54.3	0.071	1.6	2.496	55.6
計					3.929	88.1
特徴付け						
計					0.033	0.8
全確認及び特徴付け (ERR)					3.962	88.8
RRR					0.508	11.4
ERR 中の RRR と全確認及び特徴づけ					4.47	100.2

乾牧草 (20 日)	抽出				合計 (抽出分)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
TRR					30.913	100.0
確認						
BAS 351 H	10.674	34.5	0.953	3.1	11.627	37.6
計					25.780	83.4
特徴付け						
計					0.419	1.4
全確認及び特徴付け (ERR)					26.200	84.8
RRR					5.378	17.4
ERR 中の RRR と全確認及び特徴づけ					31.578	102.1



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

Bentazone

わら (83 日)	抽出				合計 (抽出分)	
					mg/kg	%TRR
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR		
TRR					17.315	100.0
確認 (ERR)						
BAS 351 H	7.302	42.2	1.150	6.6	8.453	48.8
計					10.570	61.0
特徴						
計					2.503	14.5
全確認及び特徴付け (ERR)					13.073	75.5
RRR					4.931	28.5
ERR 中の RRR と全確認及び特徴づけ					18.004	104.0

籾殻 (83 日)	抽出				合計 (抽出分)	
					mg/kg	%TRR
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR		
TRR					1.555	100.0
確認 (ERR)						
BAS 351 H	0.057	3.7	0.007	0.5	0.065	4.2
計					0.143	9.2
特徴付け (ERR)						
計					0.168	10.8
全確認及び特徴付け (ERR)					0.311	20.0
RRR					1.236	79.5
ERR 中の RRR と全確認及び特徴づけ					1.547	99.4

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

穀粒 (83 日)	抽出				合計 (抽出分)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
TRR					1.112	100.0
確認 (ERR)						
	0.000	0.0	0.000	0.0	0.000	0.0
計					0.000	0.0
特徴付け (ERR)						
計					0.104	9.3
全確認及び特徴付け (ERR)					0.104	9.3
RRR					1.007	90.5
ERR 中の RRR と全確認及び特徴づけ					1.111	99.8

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

残留放射能の性格付け (RRR 分)

分画	作物構成									
	茎葉部		乾牧草		わら		籾殻		穀粒	
	[mg/kg]	[%TRR]	[mg/kg]	[%TRR]	[mg/kg]	[%TRR]	[mg/kg]	[%TRR]	[mg/kg]	[%TRR]
RRR	0.508	11.4	5.378	17.4	4.931	28.5	1.236	79.5	1.007	90.5
溶解	0.100	2.2	1.623	5.2	1.450	8.4	0.045	2.9	0.097	8.7
残留	0.402	9.0	4.045	13.1	3.516	20.3	1.232	79.2	0.906	81.4
上澄	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0.104	9.4
残留	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0.763	68.6
上澄	0.140	3.1	1.131	3.7	1.113	6.4	0.136	8.7	0.495	44.5
残留	0.243	5.4	2.806	9.1	2.184	12.6	1.041	66.9	0.257	23.1
上澄	0.049	1.1	0.752	2.4	0.245	1.4	0.020	1.3	n. a.	n. a.
残留	0.174	3.9	1.981	6.4	1.909	11.0	1.012	65.0	n. a.	n. a.
上澄	0.017	0.4	0.218	0.7	0.078	0.5	0.018	1.2	0.143	12.8
残留	0.152	3.4	1.644	5.3	1.886	10.9	0.997	64.1	0.100	9.0
可溶性放射性残留の合計	0.306	6.9	3.725	12.0	2.887	16.7	0.218	14.0	0.838	75.4
回収率[%]	90.3		99.8		96.8		98.3		93.2	
溶解	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0.510	2.9	0.447	28.7	0.041	3.7
残留	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1.304	7.5	0.482	31.0	0.051	4.6
溶解	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1.790	10.3	0.494	31.8	0.081	7.2
残留	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0.521	3.0	0.482	31.0	0.028	2.5
抽出	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0.743	4.3	0.311	20.0	0.051	4.6
残留	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1.283	7.4	0.675	43.4	0.052	4.7

被験物質の小麦における代謝について試験を行った。試料は、BBCH ステージ 39 (茎葉部、乾牧草) と成熟期 (わら、籾殻、穀粒) から得た。この結果、総残留放射能 (TRR) 乾牧草、わら、茎葉部、籾殻、穀粒の順で高く、それぞれ 30.913 mg/kg、17.315 mg/kg、4.461 mg/kg、

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

1.555 mg/kg、1.112 mg/kg であった。

と の残留放射能は、茎葉部で 88%TRR 以上、乾牧草とわらでそれぞれ TRR の 82.6%、71.5%が抽出された。籾殻と穀粒では 20.5%と 9.5%が抽出された。

HPLC、MS、又は MS/MS 分析の結果、親化合物が茎葉部、乾牧草、わらよりそれぞれ TRR の 55.9%、37.6%、48.8%検出された。茎葉部及び乾牧草中では、主要代謝物として

が認められ、それぞれ TRR として と が検出された。  
わらと籾殻中の はそれぞれ TRR として 以下で検出された。他の代謝物として、  
が認められ、こ

これらの TRR の合計は 以下で検出された。これら代謝物は には検出されなかった。

残留放射活性 (RRR) は 、 、

、 と

で特徴づけられた。

TRR の 6.9%~16.7%は、茎葉部、乾牧草、わらと籾殻より抽出された。ベンタゾンから変換された化合物は と で構成されていた。 と

画分で穀粒中に TRR の約 57%の RRR が認められた。

と 処理後に得られた上清画分は、放射能検出 HPLC で分析した。茎葉部、乾牧草、わらと籾殻中の上清画分には、 可溶化物及び 抽出物に微量代謝物が TRR の 以下で認められた。穀粒では、 素処理後の上清画分に が TRR の約 58%検出された。

確認した代謝物より小麦中のベンタゾンは

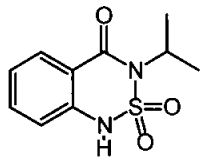
の後、 に代謝  
された。 はさらに

に代謝された。

小麦における推定代謝経路

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

(代謝物同定用対照化合物)

試験品及び参考品		
構造式	分子量	記号 社内番号 化合物名称 IUPAC 名
	240.28 (unlabeled)	bentazon phenyl-3-isopropyl-1 <i>H</i> -2,1,3-benzothiadiazin-4(3 <i>H</i> )-one 2,2-dioxide

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

--	--	--

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

2-7 ベンタゾン代謝研究への大豆およびイチビ懸濁培養細胞の利用 (資料 代-14)

出典: Weed Science. 1988. Volume 36:558-565

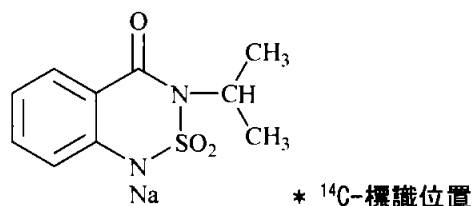
試験実施機関:

試験目的:

供試標識化合物: [  $^{-14}\text{C}$  ]- 標識ベンタゾン

化学名 (IUPAC): 3-イソプロピル-1H-2,1,3-ベンゾチアジノン-4(3H)-オン-2,2-ジオキ  
シド

構造式:



比放射能:

試験方法および結果

1) ベンタゾンに対する植物の感受性

供試植物: 大豆 [*Glycine max*] 品種: Corsoy 79 (抵抗性種)

イチビ (*Abutilon theophrasti*) (感受性種)

処理時の植物の大きさ:

大豆: 第3小葉期

イチビ: 第2本葉期

処理量: ベンタゾン 0、0.56、1.12 または 4.48 kg 有効成分/ha を、それぞれ散布水

量 186 L/ha で処理した。

収穫および重量測定：処理 14 日後に植物を収穫して、湿重量を測定した。

結果：大豆の湿重量はベンタゾン 0.56 kg/ha 処理で減少しなかったが、1.12 および 4.48 kg/ha では、それぞれ 5 および 16 %減少した。イチビの湿重量はベンタゾン 0.56、1.12 および 4.48 kg/ha 処理でそれぞれ 37、76 及び 84%減少した。従って、大豆よりイチビの幼植物で、ベンタゾン処理により湿重量が減少した。

表 1. 発芽後 14 日の大豆およびイチビの実生にベンタゾンを処理し、処理 14 日後の大豆およびイチビ植物の湿重量

ベンタゾンの処理量 <sup>a</sup> (kg/ha)	大豆 (無処理区に対する%) <sup>b</sup>	イチビ
0.00	100	100
0.56	98	63
1.12	95	24
4.48	84	16
LSD(0.05)	3	

a 各処理区には Crop oil Concentrate 2.3 L/ha を添加して処理した。

b 種とベンタゾン処理量間の交互作用の F-値は 5 %水準で有意であった。処理 14 日後の無処理区の幼植物 1 本当りの湿重量は大豆で 3.8 g、イチビで 0.7 g であった。

## 2) 細胞培養

培地：大豆培地(培地 A)：2,4-D(2,4-ジクロロフェノキシ酢酸)、NAA(1-ナフタレン酢酸)およびカイネチンをそれぞれ 0.40、4.65 および 2.15 mg/L 添加した Phillips および Collons PC-L2。

イチビ培地(培地 B)：カイネチン、IAA(インドール-3-酢酸)、ピクロラム(4-アミノ-3,5,6-トリクロロ-2-ピリジンカルボン酸)およびミオイノシトールをそれぞれ 0.3、2.0、0.6 および 100 mg/L を添加した Gamborg B5 主要および微量の塩および蔗糖 25 g/L。

細胞懸濁液の調製：大豆およびイチビの発芽 7 日後の実生の胚軸切片を寒天固形培地に載せ、カルスを生長させた。

細胞増殖の比較：カルスは培地 A (NAA およびカイネチン無添加)あるいは培地 B に懸濁し、細胞懸濁培養液を調製した。これを 2 ヶ月に 1 回植え継いで培養した。培養細胞の生育段階は培養液の一部を定期的に採取して細胞重量を測定して調べた。

結果：新鮮培地に細胞を植え継いだ後、湿重量の増加パターンは培地 A あるいは B



で培養した両種とも同様であった。最初の誘導期(約 0~3 日)の後に、対数増殖期(約 3~9 日)、線形期(約 9~18 日)および定常期(約 18~20 日)となる。細胞を培地 B で増殖させたとき、両種とも増殖サイクル中に湿重量がさらに増加した(図 2)。

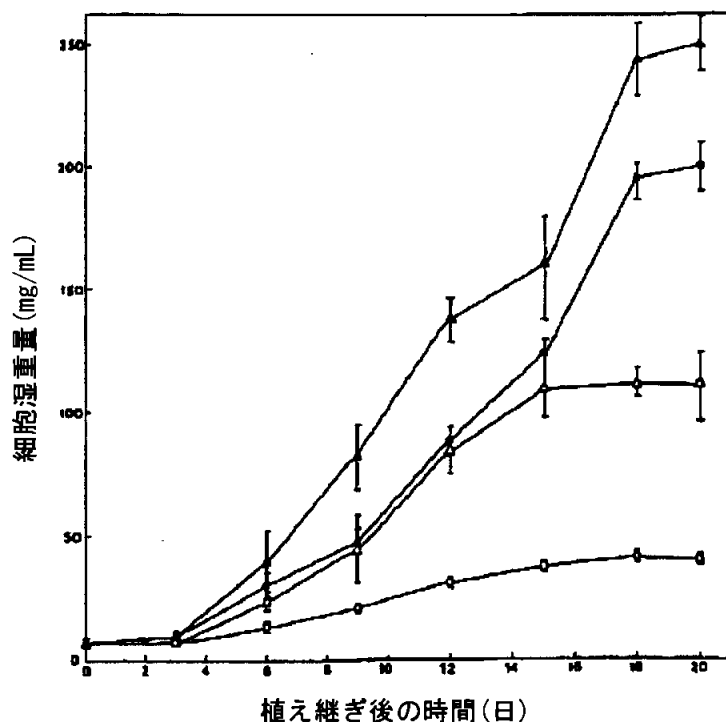


図 2. 培地 A(△)あるいは B(▲)で培養したイチビ細胞および培地 A(○)あるいは B(●)で培養した大豆細胞の増殖。値は 6 反復の平均±標準偏差である。

### 3) ベンタゾンに対する細胞感受性

試験方法：細胞は新鮮培地(大豆は培地 A または B、イチビは培地 B)に植え継ぎ、対数増殖期(植え継ぎ約 3 日後)に、ベンタゾン(99.5%)を加えて、最終濃度 0、1、10、50 または 100  $\mu\text{M}$  とした。7 日間培養後、細胞を濾取して重量を測定し、フルオレスセイン二酢酸染色法で細胞生存率を調べた。

結果：培地中のベンタゾンの濃度増加につれて、大豆およびイチビの細胞増殖の抑制がみられた。ベンタゾン 1  $\mu\text{M}$  で処理した全ての細胞培養で細胞増殖の抑制はみられなかった。100  $\mu\text{M}$  では、培地 B におけるイチビおよび大豆細胞の増殖はそれぞれ 18 および 58 % まで減少した。培地 B で培養した大豆細胞に比し、培地 A で培養した大豆細胞はベンタゾンに対してさらに感受性であった。ベンタゾン約 10  $\mu\text{M}$  で、培地 A 中の大豆細胞の増殖は 21 % 以上抑制され

た。培地 A 中の細胞増殖は約 50  $\mu\text{M}$  でみられなかった。約 100  $\mu\text{M}$  で培地 A における大豆細胞重量の正味減少がみられ(図 3)、この減少は細胞死(表 2) および 7 日間の処理期間中における崩壊のためであった。

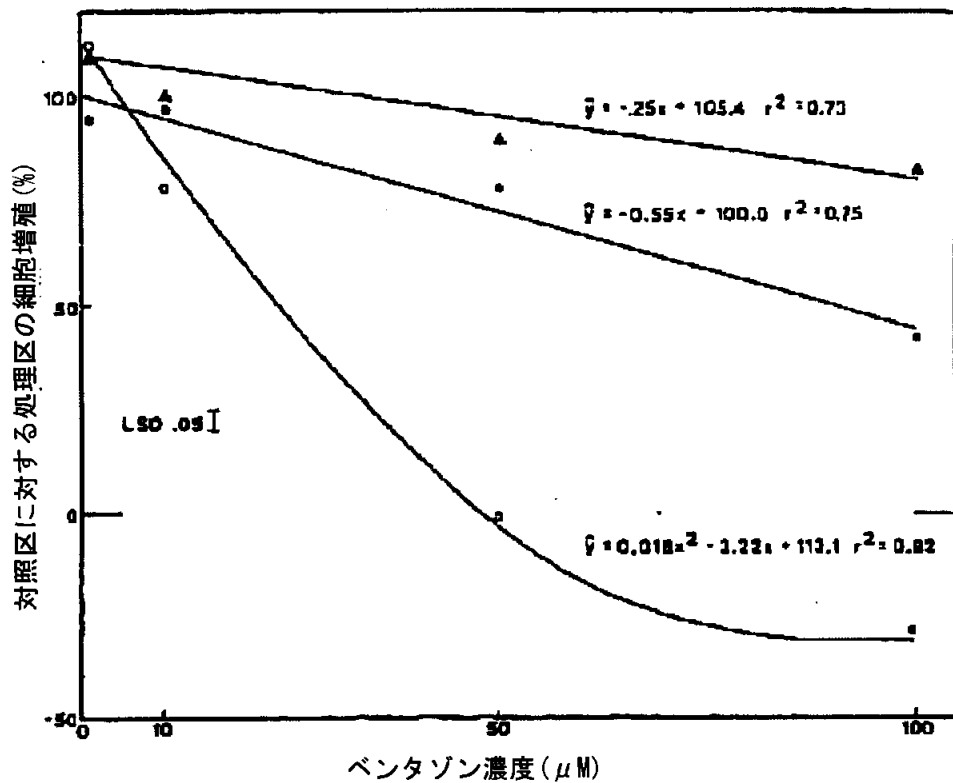


図 3. ベンタゾンの種々の濃度で 7 日間培養した細胞の相対的増殖。培地 B(▲)で培養したイチビ細胞の増殖および培地 A(○)あるいは B(●)で培養した大豆細胞の増殖を比較した。培地中の種とベンタゾン濃度間の交互作用の F-値は 1%水準で有意であった。

培地 A で増殖した大豆細胞の生存率は 50 および 100  $\mu\text{M}$  でそれぞれ 30 および 99%減少した。培地 B では 100  $\mu\text{M}$  でのイチビを除いてベンタゾン処理によって減少しなかった(表 2)。

表 2. フルオレセイン二酢酸を処理したときの蛍光に対する細胞の染色能で測定したベンタゾン処理細胞の生存率

種	培地	ベンタゾン濃度 ( $\mu\text{M}$ )			
		1	10	50	100
		(無処理区に対する%) <sup>a</sup>			
大豆	A	89	87	70	1
	B	99	99	89	97
イチビ	B	90	93	88	85
LSD (0.05)		10			

a 培地 A または B 中の種とベンタゾン濃度間の交互作用の F-値は 5%水準で有意であった。無処理細胞の 95~98% が蛍光を有していた。

#### 4) ベンタゾンの取り込みおよび代謝実験

ベンタゾン  $10\mu\text{M}$  は少なくとも 7 日間でいずれの細胞系に対しても毒性がなかったため、この濃度を用いて全てのベンタゾンの取り込みおよび代謝実験を行った。また、その後の全ての実験について、大豆およびイチビの両細胞は培地 B で増殖させた。

#### <sup>14</sup>C-ベンタゾンと胚軸切片および懸濁細胞の培養

イチビおよび大豆は暗所で 6 日間生育させ、その実生の胚軸から横断切片 (厚さ  $1.5\sim 2.0\text{mm}$ ) を作製した。大豆およびイチビの懸濁細胞は培地 B で増殖させ、対数増殖期に植え継いだ。

培地 B に細胞あるいは胚軸切片を入れ <sup>14</sup>C-ベンタゾン  $1\mu\text{M}$  ( $10.5\mu\text{Ci}/\mu\text{mol}$ ) を添加して 6 時間培養した。培養後、細胞を濾取して洗浄し、原形質外放射能標識体を除き、重量を測定した。同様に胚軸切片も洗浄し、重量を測定した。懸濁細胞の放射能は液体シンチレーション分光光度計 (LSS) で直接定量した。

#### 抽出およびクロマトグラフィー

均質化した胚軸切片および懸濁細胞から を用いて  
可溶性放射性物質を抽出した。抽出後の細胞塊中の放射能は燃焼して LSS で定量した。この回収率は  $93\pm 2\%$  であった。取り込み培地の放射能標識物質は、濃塩酸で pH2.0 に調整後、で抽出した。 相中の放射能は 2% 以下であった。

胚軸、細胞および培地抽出液は濃縮し、それぞれ C18 逆相 HPLC カラムに 2 回ずつ注入し、  
の移動相を用い  $1.5\text{mL}/\text{分}$  で送液して溶離した。最初の注入で溶離した画分

(0.3mL)をカラムから分取して LSS で定量した。

放射能標識画分の保持時間は既知標品(ベンタゾン、  
)の保持時間と比較した。初回注入で得られた保持時間に基づき、2回  
目注入で得た対応放射能標識分画を分取して、 を蒸発・留去し、  
得られた濃縮液を 定容し、pH5.0 に調整した。 を加え  
て、この試料を加水分解した。ついで、C18 カラムに再注入して、  
で溶離した。放射能標識  
画分は LSS で定量した。

### 細胞の齢およびベンタゾンの代謝

培養増殖サイクルの異なる時期で細胞によるベンタゾンの取り込みおよび  
代謝について検討するために、細胞は新鮮培地に2~3日ごとに植え継いだ。  
それぞれの細胞の湿重量を測定して細胞増殖を調べた。また、細胞液に <sup>14</sup>C-  
標識 Na(1 μM)を添加して6時間培養後、細胞を採取して抽出し、放射性物質  
を分離し、前述のように定量した。

### 結果：

回収率：各実験について、抽出、濃縮および HPLC カラムから溶離を経た大豆お  
よびイチビ細胞およびそれぞれの取り込み培地からの <sup>14</sup>C の総回収率は処理  
総放射能の92%以上であった。徹底的に洗浄後、両種の細胞残渣中の放射能  
は、細胞中総放射能の10%以下であった。

放射能標識ピークの同定：HPLC カラムから溶離した放射能標識ピークと既知標  
品の保持時間(分)は以下のとおりであった。保持時間の比較で代謝物を同定  
した。

試料	移動相	ベンタゾン				
標品	A	14.0				
	B	14.9				
大豆 細胞	A	14.0				
	B	14.9				

移動相： A:

B:

移動相(A)は を、また  
移動相(B)では を分離で  
きなかつた。

そこで、移動相Aで、まず溶離した3つの放射能標識画分は個別に分取して、  
で処理し、移動相Bで再度溶離した。

で処理後、移動相Aから分取したベンタゾンのピークは移動相Bでベン  
タゾンとして、移動相Aから分取した は移動相Bで

として単一成分で溶離した。また、移動相 A から分取した  
は移動相 B で として単一成分で溶離した。  
は として得られたので、これらは  
主に の であると考えられる。

ベンタゾンの取り込みおよび代謝

1 μM のベンタゾンに 6 時間処理した後、大豆およびイチビ細胞は同程度の量のベンタゾンを吸収した。イチビ細胞から抽出された放射能標識物質は全てベンタゾンであった。しかし、大豆細胞抽出液では放射能標識物質の 21 % のみがベンタゾンであった。総抽出放射能の および がそれぞれ および であった。大豆細胞からの抽出液は量または割合 (%) のいずれかで表したとき、 としてより、 としてより多くの放射能を含んでいた(表 3)。

表 3. 培養増殖サイクルの対数増殖期に植え継ぎ、<sup>14</sup>C-標識 Na 塩を 6 時間処理した大豆およびイチビ細胞によるベンタゾンの取り込みおよび代謝

種	総 <sup>14</sup> C	<sup>14</sup> C-分布
		ベンタゾン
		(無処理区に対する%) a
大豆	5.86	1.24 (21)
イチビ	6.00	6.00 (100)
F-値	NS	* (*)

a 括弧内の数値は対応する種の細胞中に存在する総放射能に対する割合%。大豆の放射能標識物質 およびベンタゾンの間の LSD (0.05)=0.52 nmol/g/6 時間 (2 %)。

細胞を培養後の培地から抽出した放射能標識物質はベンタゾンそのものであり、代謝物はこの培地中には認められなかった。

胚軸切片(表 4)および懸濁細胞(表 3)によるベンタゾンの吸収および代謝は同様であった。イチビ胚軸切片の <sup>14</sup>C-標識体の吸収は大豆胚軸切片よりも少なかった。さらに、イチビの切片はベンタゾンを代謝しなかった。これに対し、大豆切片は吸収した <sup>14</sup>C-標識体の および % をそれぞれ および に変換した。大豆胚軸切片によって代謝されたベンタゾンの量は大豆懸濁細胞によって代謝された量より少なかったが、 ベンタゾン代謝物のそれぞれに変換された吸収ベンタゾンに対する割合はほとんど同じであった。

表 4.  $^{14}\text{C}$ -標識ベンタゾン进行处理し、6 時間培養した大豆およびイチビ胚軸切片によるベンタゾンの取り込みおよび代謝

種	総 $^{14}\text{C}$	$^{14}\text{C}$ -分布		
				ベンタゾン
(nmol/g 湿重量/6 時間) a				
大豆	1.47			0.56 (38)
イチビ	1.10			1.10 (100)
F-値	*			* (*)

a 括弧内の数値は対応する種の胚軸切片中に存在する総放射能に対する割合%。大豆の放射能標識物質 およびベンタゾンとの間の LSD (0.05)=0.16 nmol/g/6 時間 (10%)。

増殖初期で大豆細胞を比較したとき、定常期(植え継ぎ 18 日後)で大豆細胞は吸収ベンタゾンの多くを および に代謝し、また吸収ベンタゾンに対する割合も多かった。 として存在する  $^{14}\text{C}$  の量および割合とも、増殖の全時期で よりも一貫して多かった。(表 5)

表 5. 大豆細胞を植え継ぎ所定時間経過後、ベンタゾン进行处理し 6 時間培養した大豆細胞によるベンタゾンの代謝

植え継ぎ後時間 (日)	総 $^{14}\text{C}$	$^{14}\text{C}$ -分布		
				ベンタゾン
(nmol/g 湿重量/6 時間) a				
2	3.45			1.49 (43)
6	2.88			1.08 (38)
12	3.19			0.84 (26)
18	4.43			0.34 ( 8)
LSD (0.05)	0.69			0.46 ( 6)

a 括弧内の数値は細胞を植え継ぎ所定時間経過後細胞中に存在する総放射能に対する割合%。放射能標識物質( およびベンタゾン)と植え継ぎ後経過時間の間の交互作用の F-値は 5%水準で有意であった。LSD (0.05)=0.49 nmol/g/6 時間 (2%)。

## 結論

ベンタゾンの発芽後処理に対して大豆(植物体)は抵抗性であり、イチビ(植物体)は感受性であったが、大豆およびイチビの懸濁細胞の増殖は、ともにベンタゾンの処理濃度が増すにつれて抑制され、植物体で見られた感受性の差は見られなかった。

$1\mu\text{M}$  の  $^{14}\text{C}$ -ベンタゾンで 6 時間培養後、培養増殖サイクルの対数期における大豆およびイチビの細胞は同濃度の  $^{14}\text{C}$  が含まれていた(6 nmol/g 生重)。大豆細胞中の総  $^{14}\text{C}$  の %は および の として存在し、残りはベンタゾンで、その割合は培養増殖サイクル

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

の段階に依存していた。

ベンタゾンの代謝は増殖の定常期で最大であった。

大豆胚軸縦断薄片は大豆懸濁細胞が代謝したように、ベンタゾンを同じ

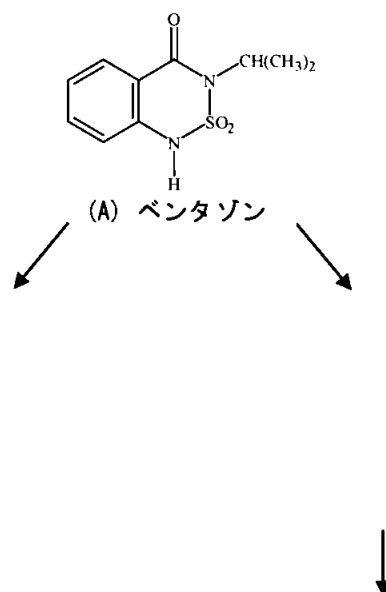
に代謝し、これは植物体での代謝物と同じであった。胚軸切片および懸濁細胞とも常にの方がよりも多く生成した。

イチビ細胞、イチビ胚軸切片あるいは大豆またはイチビの培地中では、代謝物は検出されなかった。

結果として、大豆の懸濁細胞はベンタゾンの研究するのに有益な試験系であると考えられた。

無毒性化を研

#### 想定代謝経路



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

## 2-8 植物培養細胞によるベンタゾン代謝の差異およびベンタゾン代謝物の貯留

(資料 代-15)

出典 : PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY 34, 39-48 (1989)

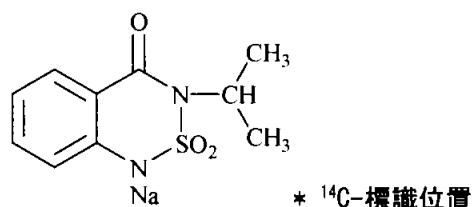
試験実施機関 :

試験目的 :

供試標識化合物 : [  $^{-14}\text{C}$  ]- 標識ベンタゾン

化学名 (IUPAC) : 3-ソプロピル-1H-2, 1, 3-ベンゾチアジノン-4(3H)-オン-2, 2-ジオキシ  
ド

構造式 :



比放射能 :

試験方法

### 培養細胞および培地

大豆 [*Glycine max*(L.) Merr. 品種: Corsoy 79, Clark 63, L79-1308, PI 229.342, L78-3263] の懸濁培養細胞は改良 Gamborg B5 培地(培地 B)で培養

イチビ (*Abutilon theophrasti* Medic.) の懸濁培養細胞は改良 Gamborg B5 培地(培地 B)で培養

アルファルファ (*Medicago sativa* L. c. v. Regen-S) の懸濁培養細胞はカルスから確立して改良 Gamborg B5 培地(培地 B)で培養

稲 (*Oryza sativa* L. subsp. *japonica* 品種 Calrose 76 および subsp. *indica* 品種 IR54) の細胞は N6 塩を含む培地に 1.0 mg/L のチアミン-HCl、0.5 mg/L のピリドキシニン-HCl、0.5 mg/L のニコチン酸および 1.0 mg/L の(2, 4-ジクロロフェノキ



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

シ) 酢酸 (2, 4-D) および 3% (w/v) の蔗糖を添加して培養

ニンジン (*Daucus carota* L. 品種 I<sub>5</sub>493) およびタバコ [*Nicotiana tabacum* L. 品種 Bright Yellow(9)] の細胞は、1.0 mg/L のチアミン-HCl、0.5 mg/L のピリドキシン-HCl、0.5 mg/L のニコチン酸および 0.2 mg/L の 2, 4-D および 2% (w/v) の蔗糖を添加した Murashige と Skoog (MS) 塩の培地で培養

トウモロコシ [*Zea mays* L. 品種 Black Mexican Sweet (BMS)] の細胞は培地に 1.0 mg/L のチアミン HCl、150 mg/L の L-アスパラギン、2.0 mg/L の 2, 4-D および 2% (w/v) の蔗糖を添加した MS 塩で培養

ばれいしょ (*Solanum tuberosum* L. 品種 Superior) 細胞は、マニトールを含まない改良 Lams 培地で培養

コムギ (*Triticum aestivum* L. 品種 Koga II) 細胞は、2.0 mg/L の 2, 4-D を添加した Gamborg B5 塩で培養

TM 1066 のコムギ細胞系 [*T. monococcum* L.)] は、C8 I 培地で培養

細胞は週 1 回 5 倍希釈して新鮮な培地に移植して継代培養した。

#### 細胞の [<sup>14</sup>C] ベンタゾンとの培養

継代培養 7 日後に、試験用に懸濁細胞を培地 B に再懸濁し、pH 5.6 に調整した。これに 1 $\mu$ M の <sup>14</sup>C-標識 Na を加え、所定期間培養した。培養後、細胞を濾取・洗浄して秤量した。

#### ベンタゾンおよびその代謝物の抽出および分離

細胞は無水メタノールを用い均質化して抽出した。遠心分離後、各植物種の細胞残渣には、細胞中総 <sup>14</sup>C の 10% 未満が残っていた。放射能標識体は培養培地からも抽出した。抽出液は濃縮・濾過して C<sub>18</sub> 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) カラムに注入した。分取した各画分中の放射能は、液体シンチレーション分光光度計で定量した。および  
は保持時間に基づいて同定した。

#### <sup>14</sup>C-標識化合物の細胞外への流出

大豆 Corsoy 79 の細胞は、1 $\mu$ M の <sup>14</sup>C-標識 Na 含有培地 B で 24 時間培養した。培養終了後に細胞を採取し、ベンタゾンを含まない培地 B で洗浄し、ベンタゾンを含まない培地 B に再懸濁した。再懸濁後、15 秒~36 時間の間の連続 19 時点で、培養液の一部を分取して濾過し、細胞を採取して抽出し、上記のように HPLC で代謝物を測定した。

細胞外への流出時間  $t=0$  における細胞中に存在する各代謝物の分布を、その後の各流出経過時間で細胞内に残存する代謝物の分布と比較した。

#### 結果

数種植物の培養細胞によるベンタゾンの取込みおよび代謝

6 時間における [<sup>14</sup>C]ベンタゾンの吸収量は各培養細胞系で異なっていた(表 1)。L 78-3263 大豆、PI 229.342 大豆およびイチビの細胞から抽出された全ての放射能はベンタゾンであった。しかし、その他の培養細胞系から抽出された放射能の %は であつた。 の他に、Clark 63、Corsoy 79 および L 79-1308 大豆の細胞から抽出された放射能の %は であつた。これらの大豆品種における に対する の比率は、Corsoy 79 細胞中で最大、L 79-1308 大豆細胞中で最小であり、常に 1 より大きかつた。

表 1. <sup>14</sup>C-標識ベンタゾン中で 6 時間培養した細胞から抽出した放射能の分布

細胞培養		総 <sup>14</sup> C	<sup>14</sup> C 分布 <sup>a</sup>			
植物種	品種				ベンタゾン	N <sup>b</sup>
nmol/新鮮重 g/6 時間						
大豆	Clark 63	7.81±0.68			0.69±0.09 (9)	8
	Corsoy 79	6.12±0.87			1.06±0.12 (25)	16
	L 79-1308	5.13±0.74			0.53±0.08 (11)	6
	L 78-3263	1.42±0.21			1.42±0.21 (100)	6
	PI 229.342	3.81±0.51			3.81±0.51 (100)	6
イチビ	—	6.00±0.60			6.00±0.60 (100)	6
アルファルファ	Regen-S	87.63±2.64			4.89±0.41 (6)	4
ニンジン	I <sub>5</sub> 493	12.14±3.54			11.78±3.51 (97)	8
タバコ	NT	2.32±0.21			1.07±0.15 (46)	4
ばれいしょ	Superior	10.98±1.13			0.06±0.06 (1)	4
トウモロコシ	BMS	55.30±2.07			4.17±1.48 (7)	4
稲	IR54	15.35±2.94			1.08±0.20 (7)	7
	Calrose 76	49.82±9.68			0 (0)	5
コムギ	Koga 11	11.42±0.37			0.53±0.07 (5)	6
	TM 1066	63.00±2.72			0 (0)	4

<sup>a</sup> 各数値

は、N 反復の平均±SE を表す。括弧内の数値は相当する細胞系内に存在する総 <sup>14</sup>C に対する割合

<sup>b</sup> N は相当する細胞系における反復回数

ベンタゾンの 、すなわち、 または は、細胞抽出液または培養培地のいずれからも検出されなかつた(表 2)。

大豆の種々品種の培養培地中には、ベンタゾンの 代謝物は 6 時間では検出 、24 時間では培地中放射能の僅か %が 代謝物として存在していた。Calrose 76 稲および BMS トウモロコシの培養培地中に 6 時間の時点で残っている少量の放射能のうち、それぞれ および %が であつた。残りはベンタゾンであつた。IR54 稲、イチビまたは L 78-3263 大豆細胞の培地中にはベンタゾンの代謝物は検出されなかつた。

表 2. 全ての細胞培養系における [<sup>14</sup>C] ベンタゾンの分布

細胞培養		期間 (時間)	細胞外		細胞内	
植物種	品種			ベンタゾン		ベンタゾン
全系中の総 <sup>14</sup> C に対する% (各数値は、4 反復の平均±SE)						
大豆	Corsoy 79	6		92.7±2.5		2.4±0.1
		24		34.4±1.5		5.4±1.2
	L 78-3263	6		91.0±1.5		9.0±1.5
		24		92.1±0.7		7.9±0.7
イチビ	-	6		53.7±12.0		46.3±12.0
		24		52.2±11.0		47.8±11.0
トウモロコシ	BMS	6		0.8±0.1		1.9±1.9
稲	Calrose 76	6		3.2±0.7		0
	IR54	6		40.7±4.4		3.1±1.4

### ベンタゾンの取込み動態

放射能標識体の蓄積パターンを、Clark 63 大豆、L 78-3263 大豆、Calrose 76 稲およびイチビの培養細胞間で比較したところ、ベンタゾンおよびその代謝物の蓄積能力はそれぞれ異なっていた。L 78-3263 大豆およびイチビの細胞による <sup>14</sup>C-標識体の取込みは、それぞれ 1 および 2 時間までに平衡に達した (図 1)。L 78-3263 大豆細胞はイチビ細胞よりも <sup>14</sup>C-標識体の吸収が少なく、ベンタゾンの代謝物は培養細胞の抽出液中に。Corsoy 79 および Clark 63 大豆および Calrose 76 稲の細胞は、4 時間の間 <sup>14</sup>C-標識体を吸収し続けた。Corsoy 79 および Clark 63 大豆細胞は各時間にほぼ同量の <sup>14</sup>C を蓄積していたが、稲細胞はいずれの大豆品種よりも常に多くの <sup>14</sup>C を蓄積した。

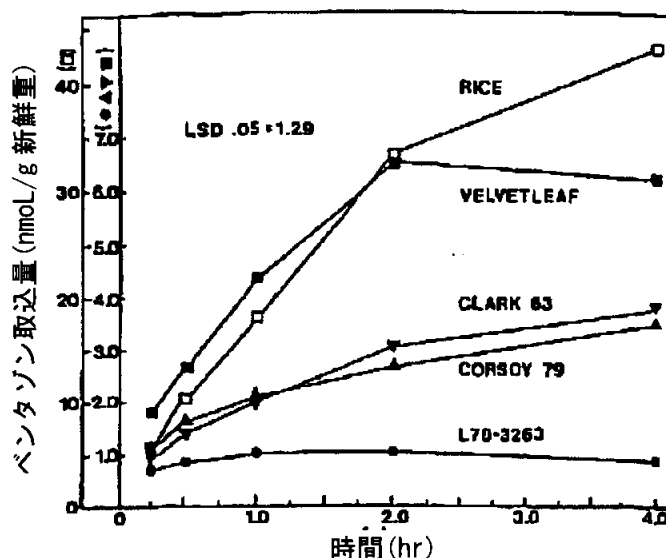


図 1. [<sup>14</sup>C] ベンタゾン含有培地で培養した細胞に取込まれた <sup>14</sup>C の経時変化

(0.25~4.0 時間) 各数値は 6 反復の平均を表す。

4 時間では、稲の細胞はいずれの大豆培養細胞が蓄積した  $^{14}\text{C}$  量の約 12 倍を蓄積していた。

稲および大豆の細胞による  $^{14}\text{C}$  の蓄積は、  
によるものであった(図 2)。

Corsoy 79(図 2A) および Clark 63(図 2B)大豆細胞中のベンタゾン濃度は、1 時間までは漸増したが、その後は低下した。 および は時間の経過と共に蓄積したが、4 時間までに培地中放射能の を取込んでいるに過ぎなかった。

Calrose 76 稲細胞(図 2C)では、ベンタゾンの濃度は 2 時間までは一定していたが、その後低下した。ベンタゾンは、4 時間で稲細胞中に存在する総放射能の僅か 1%を占めるに過ぎなかった。 は 時間まで したが、その後はした。稲の細胞は  $^{14}\text{C}$ -標識体の約 70%を 2 時間までに、約 91%を 4 時間までに取込んでいた。

$^{14}\text{C}$  の性質 (nmol/g 新鮮重)

時間 (hr)

図 2. [ $^{14}\text{C}$ ]ベンタゾン含有培地で培養した細胞から抽出したベンタゾンおよび代謝物の間の  $^{14}\text{C}$  分布の経時変化 (0.25~4.0 時間)  
(A) Corsoy 79 大豆、(B) Clark 63 大豆、(C) Calrose 76 稲

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

各数値は、6 反復の平均±SE を表す。

Corsoy 79 および Clark 63 のダイズ細胞は、ベンタゾンと同一速度で代謝したが、4 時間までに培養培地からベンタゾンの顕著な消失がみられなかったため、Corsoy 79 細胞を用い時間を延長して試験した。

Corsoy 79 細胞は 24 時間にわたって培養培地から  $^{14}\text{C}$ -標識体を吸収し続けた (図 3A)。Corsoy 79 細胞による総  $^{14}\text{C}$  の蓄積は、ベンタゾンの

蓄積に起因していた (図 3B)。12~24 時間の間は、Corsoy 79 細胞中のベンタゾン濃度は比較的安定していた。Corsoy 79 細胞は 24 時間までに培養培地から  $^{14}\text{C}$ -標識体の約 60% を取込んでいた (表 2)。大豆細胞培養培地中に残っている  $^{14}\text{C}$  の  
および nmol がそれぞれ および であった。

L 78-3263 大豆およびイチビの細胞によるベンタゾンの取込みおよび代謝も、  
検討するために、時間を延長して測定した。

細胞内のベンタゾン濃度は L 78-3263 およびイチビの両細胞中で 6 時間までは比較的安定しており (図 3A)、24 時間までは一定に保たれていた。短時間経過と同様に (図 1)、L 78-3263 細胞はイチビ細胞よりも  $^{14}\text{C}$ -標識体の蓄積が少なく、また L 78-3263 大豆またはイチビの細胞の細胞抽出液または培地から および 時間  
において ベンタゾンの代謝物は (表 1 および 2)。

ベンタゾンの取込量  
(nmol/g 新鮮重)

$^{14}\text{C}$  の性質  
(nmol/g 新鮮重)

時間 (hr)

図 3. [ $^{14}\text{C}$ ]ベンタゾン含有培地で培養した細胞に取込まれた  $^{14}\text{C}$  の経時変化 (1~24 時間)

(A) 総放射能、(B) Corsoy 79 大豆細胞中の  $^{14}\text{C}$  分布  
各数値は、6 反復の平均±SE を表す。

### ペンタゾン代謝物の流出

ペンタゾン代謝物が 時間後の Corsoy 79 大豆細胞の培養培地および 時間後の稲細胞の培養培地に存在したことから、Corsoy 79 大豆細胞からペンタゾン代謝物の流出を測定した。

予め  $^{14}\text{C}$ -標識体含有培地中で 24 時間培養した Corsoy 79 細胞中に存在した総  $^{14}\text{C}$  量は、流出時間経過中に対数的に減少した(図 4)。細胞外に拡散した放射能の大部分はペンタゾンであった。細胞内の  $^{14}\text{C}$ -標識体は流出時間の経過中にたため、2 時間後の細胞内に残っているペンタゾンの割合は となった。細胞内に存在する および の割合は流出期間 時間 ことから、 と結論できる。

細胞当たり  $^{14}\text{C}$ -ペンタゾン  
(初期時における細胞内総  $^{14}\text{C}$  量  
に対する割合%)

流 失 時 間

図 4. [ $^{14}\text{C}$ ]ペンタゾンを 24 時間処理した Corsoy 79 大豆細胞からの  $^{14}\text{C}$ -化合物の流出の経時変化  
流出の t=0 における細胞中の含有量 11.4 nmol  $^{14}\text{C}$ /g 新鮮重=100%、

### 結論

ペンタゾンは、アルファルファ、ニンジン、トウモロコシ、ばれいしょ、稲、タバコおよびコムギの懸濁培養細胞により、 に代謝された。大豆植物ではペンタゾンに抵抗性のある大豆品種の培養細胞は、ペンタゾンを の他に に代謝した。植物レベルでペンタゾンに感受性のイチビおよび大豆品種の懸濁培養細胞は、ペンタゾンを代謝しなかった。稲および大豆におけるペンタゾンの代謝は、それぞれ および 時間にわたって 進行していた。稲におけるペンタゾンの代謝速度は、大豆におけるペンタゾンの 代謝速度の約

