

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の 種類	供 試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
32	動物体内 運 命	ラット	P 標識体及び A 標識体 投与方法：単回投与（経口／静脈内） 用量：5 mg/kg 体重（低用量），50mg/kg 体重（高用量）		(1986 年)	運命-7
			<ul style="list-style-type: none"> ・排泄バランス ・体内分布（投与 1 日及び 7 日後） ・全身オートラジオグラフィ（ARG） ・組織高分子物質への取り込み ・血中薬物濃度及び薬物動態パラメータ ・尿・糞中代謝物 	<p>単回経口投与时（低用量）の吸収率は約 84% と推定された。投与放射能の 90% 以上が投与後 2 日以内に尿（主排泄経路）及び糞中に排泄された。</p> <p>特定臓器への貯留は認められなかったが、用量が増加すると貯留する傾向が認められた。ARG では、膀胱の黒化が認められた。</p> <p>A 標識体投与时に、肝臓、腎臓及び赤血球の粗蛋白質への放射能取り込みが認められた。</p> <p>吸収速度定数 $K_a(\text{hr}^{-1})$ は雄：0.478、雌：0.329 と比較的遅く、P 標識体及びその代謝物の組織への親和性は低かった。単回投与（低用量）時の血中からの消失は雌雄とも速やかであった（半減期：雄 5.14 hr、雌：6.51 hr）。</p> <p>親化合物は第一相反応及び第二相反応（抱合）を受け、投与放射能は主に尿中排泄された。主代謝物として、P 標識体投与群では代謝物及び代謝物が認められ、A 標識体投与群では代謝物が認められた。</p>		
			P 標識体 投与方法：反復（4 日間）経口投与 用量：5 mg/kg 体重（低用量），50mg/kg 体重（高用量）			
			<ul style="list-style-type: none"> ・排泄バランス ・体内分布（最終投与 1 日後） 	<p>単回経口投与时と比較して、低用量では排泄バランスに差は認められなかった。一方、高用量では排泄の遅延が認められた。</p> <p>臓器・組織内濃度及び分布率に、低用量では投与回数による差は認められなかったが、高用量では単回経口投与时と比較して増加が認められた。</p>		

*：下線____を付した試験成績は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No	試験の 種類	供 試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
39 補足	動物体内 運 命	ラット	P 標識体及び A 標識体 投与方法：単回投与（経口／静脈内） 用量：5 mg/kg 体重（低用量），50mg/kg 体重（高用量） ・体内分布（最高 血中濃度到達時 点又はその近 辺）	P 標識体投与群では血漿、腎臓及び肝 臓の順に高い放射能分布及び臓器・組 織内濃度が認められた。A 標識体投与 群の放射能分布率及び臓器・組織内濃 度は、P 標識体投与群の 程度 と。	(1986 年)	運命-31
			・膀胱及び膀胱内 残尿の放射能濃 度	資料 No.39 の ARG で認められた膀胱 への放射能分布は、切片を凍結乾燥す る過程で尿の一部が融解し、膀胱組織 に浸透したと考えられた。		
40	植物体内 運 命	稲幼植物 (3~3.5 葉期)	P 標識体及び A 標識体 水耕液法 (根部浸漬) 処理濃度： 0.32ppm ・吸収、移行及び 放射能分布 ・代謝 上耕法 (土壌混和処理) 処理量： 120 g ai/10a 相当 ・吸収、移行及び 放射能分布 ・代謝	24 時間の浸漬期間中に、植物体内に吸 収される放射能が増加し、浸漬終了時 点では処理放射能の 11.8%が植物体に 吸収された。吸収放射能の 90%以上が が根部に存在した。 主要代謝物として、代謝物 及び 代謝物 が認められ、代 謝物 は との抱合体を形 成すると考えられた。 植物体に吸収された処理放射能は、処 理後 21 日で 1.7%、40 日後で 2.7%で あり、吸収放射能の 3/4 は根部に留ま っていた。 代謝物 が認めら れ、また 代謝物 が 認められた。	(1986 年)	運命-38

*：下線を付した試験成績は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供 試 動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
41	土壌中 運 命	植 土 及び 植 壤 土	P 標識体 (1.6ppm) 及び A 標識体 (1.5ppm)		(1986 年)	運命-49
			灌水条件試験	親化合物及びその代謝物を含む抽出物及びその分配相 (有機相画分) の放射能は経時的に減少した。また 分配後の水相放射能は培養期間当初は増加傾向を示したが、その後は減少に転じた。土壌残渣画分も、最高値となった後は漸減した。灌水条件及び畑地条件を通じて、土壌残渣画分の生成量は 標識体処理土壌が多かった。		
			畑地条件試験	代謝分解物として、代謝物 (灌水条件及び畑地条件) が認められた。その他に 代謝分解物として代謝物が認められた。		
			¹⁴ CO ₂ 発生試験 (灌水条件及び畑地条件) (灌水条件については P 標識体のみを処理)	畑地条件では、両土壌とも ¹⁴ CO ₂ が経時的に増加し、その発生量は培養 100 日では P 標識体処理土壌で処理量の %、A 標識体で %であった。灌水条件での発生量は畑地条件よりも、培養 100 日で処理量の %であった。		
42	加水分解 運 命	Clark & Lubs 緩衝液 (0.05M, pH 4, 7, 9)	純品 (99.9%) OECD ガイドライン No.111 予備試験 (50°C、5 日間培養)	50°C で 5 日間培養した各緩衝液 (pH 4, 7 及び 9) において、クロメプロップの加水分解性は認められなかった。	(1999 年) (G.I.P)	運命-60
43	水中光 分解運命	緩衝液 (pH 7, 0.025M)	P 標識体 濃 度 : 0.0194mg/L 光強度 : 466W/m ² (290~800 nm)	実験条件下の DT ₅₀ 及び DT ₉₀ 値は、それぞれ 2.28 日及び 7.56 日と算出された。北緯 35 度の春期 (4~6 月) 太陽光条件下の DT ₅₀ 値は、15.4 日であった。 クロメプロップは、 [代謝分解物記号] を経て、各種の極性物質に光分解された。	(2005 年)	運命-61

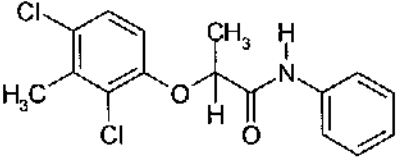
* : 下線___を付した試験成績は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の 種 類	供 試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
44	水中光 分解運命	自然水	P 標識体 濃 度 : 0.0188mg/L 光強度 : 529W/m ² (290~800 nm)	実験条件下の DT ₅₀ 及び DT ₉₀ 値は、それぞれ 2.67 日及び 8.87 日と算出された。北緯 35 度の春期 (4~6 月) 太陽光条件下の DT ₅₀ 値は、20.4 日であった。 クロメプロップは、 [代謝分解物記号] を経て、各種の極性物質に光分解された。	(2005 年)	運命-66
45	土 壤 吸着性	水溶解度に対し設定可能な検出限界が高すぎるため、試験の実施は不可能と考えられた。			(1988 年)	運命-71
46	土 壤 吸着性 (代謝物)	土壌 4 種類 ・ 米国土壌 (埴壤土, シ ルト質壤土) ・ 国内土壌 (埴壤土, 砂 土)	試験濃度 : 0.08, 0.2, 0.5, 2 及び 5 mg/L	Freundlich 吸着係数 1/n : 0.815~0.915 K _f : 1.15~47.32 相関係数 : 0.999~1.000 %oc : 1.23~11.0 K _{Foc} : 37.1~430	(2002 年) (GLP)	運命-72
47	生 物 濃縮性	コイ	試験濃度 : 0.2 及び 2 μg/L 暴露期間;28 日間	水中濃度 2 μg/L : BCF _{ss} 130 水中濃度 0.2 μg/L : BCF _{ss} =120	(2007 年) (GLP)	運命-74

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	クロメプロップ	(RS)-2-(2,4-ジクロロ- <i>m</i> -トリルオキシ)プロピオンア ニリド	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<代謝分解物一覧表> (続き)

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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1. 動物体内運命

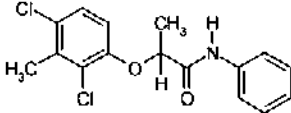
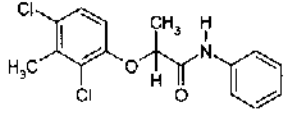
ラット体内における運命試験

(資料 No.39)

試験機関：

報告書作成年：1986年

供試標識化合物

標識化合物：	P 標識クロメプロップ (P 標識体)	A 標識クロメプロップ (A 標識体)
構造式：		
化学名：	2-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy) propionanilide	2-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy) propionanilide
比放射能：	4.43 mCi/mmole	7.78 mCi/mmole
放射化学的純度：	%	%

標識位置設定理由

クロメプロップは、

標識した。

供試動物

Fischer 344/DuCrj ラット 9 週齢 体重 雄：220±10 g、雌：147±10 g

試験方法

投与：

投与溶液は、P 標識体又は A 標識体に標識クロメプロップを加えてジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた後、コーン油で希釈して調製した。

低用量は 5 mg/kg 体重、高用量は 50 mg/kg 体重とし、強制経口投与又は静脈内投与した。

用量設定根拠

低用量 (5mg/kg 体重) はラット 90 日間反復経口投与試験 (資料 No. 12) の無毒性量に相当する。また、高用量 (50mg/kg 体重) は最小中毒量のおよそ 2.5~2.8 倍に相当し、且つ低毒性溶媒 (ジメチルスルホキシド/コーン油) を用いた溶液として投与し得る上限薬量に近い。

投与群及び試験項目：

次頁に投与群の構成と実施した試験項目を要約する。

なお予備試験の結果、呼気への放射能排泄が認められなかったため、本試験では呼気中排泄について検討しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与群の構成及び試験項目

投与群		P 標識体						A 標識体			
		低用量				高用量		低用量	高用量		
		単回 静脈内	単回 経口	反復 (4日間) 経口	(前投与 後)単回 経口	単回 経口	反復 (4日間) 経口	単回 経口	単回 経口		
報告書での投与群の略称		-PivL	-PpoL	*PpoL	+PpoL	-PpoH	*PpoH	-ApoL	-ApoH		
単 回 投 与	排泄バランス (単回投与後 7 日間)	○ [雌雄 各 5]	○ [雌雄 各 5]	/	○ [雌雄 各 5]	○ [雌雄 各 5]	/	○ [雌雄 各 5]	○ [雌雄 各 5]		
	体内分布	投与後 1 日	—	○ [雌雄 各 3]	/	—	○ [雌雄 各 3]	○ [雄 3]	—	○ [雄 3]	—
		投与後 7 日	—	○ [雌雄 各 5]	/	○ [雌雄 各 5]	○ [雌雄 各 5]	○ [雌雄 各 5]	○ [雌雄 各 5]	○ [雌雄 各 5]	
	血中濃度変化及び薬物動態パラメータ	—	○ [雌雄 各 8]	/	○ [雌雄 各 8]	○ [雄 7, 雌 6]	/	—	—		
	体内分布 (単回投与後 24 時間) 及び	—	○ [雌雄 各 3]	/	—	○ [雌雄 各 3]	/	○ [雄 3]	—	○ [雄 3]	—
	ARG による体内分布 (単回投与後 24 時間及び 96 時間)	—	○ [雌雄 各 2]	/	—	○ [雌雄 各 2]	/	○ [雌雄 各 2]	○ [雌雄 各 2]		
	尿・糞中代謝物の検索	—	○	/	○	○	/	○	○		
反 復 投 与	排泄バランス (4 日間反復投与)	/	/	○ [雄 3]	/	/	○ [雄 3]	/	/		
	体内分布 (最終投与後 24 時間)	/	/	○ [雄 3]	/	/	○ [雄 3]	/	/		

前投与：非標識クロメブロップを 2 週間にわたって反復経口投与（1 回/1 日）し、その後標識体を単回経口投与。

括弧[]内は動物数を示す。 ARG：全身オートラジオグラフィ、○：実施、—：非実施

試験方法の内容：

排泄バランス：

尿及び糞試料を所定期間にわたって 24 時間毎に採取し、放射能を測定した。
単回経口投与を行った動物の尿及び糞試料を、代謝物の検索に供した。

体内分布：

所定期間後（単回投与群：投与後 24 時間又は 7 日間、反復投与群：最終投与後 24 時間）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

に、エーテル麻酔下で後大静脈から採血し、屠殺して次の臓器／組織を採取した。血液は赤血球と血漿に分離した。

採取した臓器／組織

臓器：脳、下垂体*、ハーダー腺*、肺、胸腺*、心筋*、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎*、甲状腺*、唾液腺*、精巣、精巣上体、精囊、輸精管、卵巣及び子宮（*：投与後 24 時間での屠殺動物を除く）
組織：血液、血漿、赤血球、脂肪組織（腎臓周辺の白脂肪組織）、骨髓（大腿骨）、骨（上腕骨）、消化管（胃から腸、内容物を含む）

血中薬物濃度及び薬物動学的パラメータ：

単回投与された P 標識体の約 90%が排泄される期間を担保するため、次に示す 11 又は 12 時点で尾静脈穿刺により採血した。血液の放射能を測定し、薬物動態パラメータを算出した。

採血時点

- ・ P 標識体：低用量単回経口投与群及び低用量（前投与後）単回経口投与群
投与後 0.25、1.0、2.0、3.0、4.5、6.0、7.5、9.0、12.0、24.0 及び 30.0 時間
- ・ P 標識体：高用量単回経口投与群
投与後 1.0、3.0、6.0、9.0、12.0、24.0、28.5、33.0、48.0、52.5、57.0 及び 72.0 時間（雄を除く）

組織高分子物質への結合：

P 標識体低用量単回経口投与群及び同高用量単回経口投与群の投与後 24 時間に屠殺した動物の血液、肝臓及び腎臓試料の一部を用いて、組織高分子物質への放射能の取り込みを測定した。

全身オートラジオグラフィ（ARG）：

P 標識体又は A 標識体を単回経口投与し、投与後 24 時間及び 96 時間後に全身オートラジオグラフを作成した。

尿及び糞中代謝物の検索：

上述の「排泄バランス」で得た（単回投与後 3 日間の）試料をプールし、放射性成分の検索（定量、特徴付け及び同定）を行った。なお放射性成分の検索に用いたプール試料には、投与後 7 日間にわたって排泄された尿中又は糞中の総放射能の 95%以上が含まれていた。

親化合物クロマトグラフ及び代謝物の同定/特徴付けには、二次元薄層クロマトグラフィ（TLC）及び質量分析（MS）を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

放射能測定：

液体試料はシンチレーションカクテルに溶解し、固体試料及び血液（血漿）については燃焼処理により生成する $^{14}\text{CO}_2$ を吸収剤に吸収させ、それぞれ液体シンチレーションカウンタ（LSC）で放射能を測定した。

試験結果

排泄バランス及び吸収率：

低用量（5 mg/kg 体重）単回静脈内投与群の排泄バランス試験結果を表 1 に示す。静脈内投与後 7 日間の尿中排泄与放射能（累積値）は、約 86%（雄）及び約 89%（雌）であった。また糞中排泄放射能（累積値）は約 8%（雄）及び約 6%（雌）であった。

表 1：低用量単回静脈内投与群の排泄バランス試験結果（単回投与放射能に対する％，n=5 の平均値）

投与後 日 数	雄			雌		
	尿中放射能 （累積値）	糞中放射能 （累積値）	合計	尿中放射能 （累積値）	糞中放射能 （累積値）	合計
1	77.59	3.81	81.40	75.59	2.19	77.78
2	84.14	6.77	90.92	86.18	4.73	90.91
3	84.92	7.66	92.58	87.63	5.36	92.99
4	85.17	7.83	93.00	88.33	5.70	94.04
5	85.34	7.90	93.24	88.71	5.82	94.53
6	85.44	7.95	93.39	88.92	5.90	94.82
7	85.53 [91.5]	7.98	93.51	89.10 [93.8]	5.95	95.06

[]：尿排泄比（排泄放射能（計）に占める尿中排泄放射能の比率）

また後述する P 標識体の低用量単回経口投与群の尿排泄比（77%（雄）～79%（雌））との比較から、低用量（5 mg/kg 体重）経口投与時の吸収率は次のとおり算出された。

	雄	雌
吸収率（％）	84.2	84.1

単回又は反復経口投与時の排泄バランス結果を、表 2（P 標識体）及び表 3（A 標識体）にそれぞれ示す。また単回経口投与時の尿及び糞中への排泄放射能の推移を図 1（雄）及び図 2（雌）に示す。

単回経口投与群

単回経口投与群の雌雄では、標識位置及び用量に係わらず投与後 7 日間以内で急速かつほぼ定量的（処理放射能の 95～102%）に投与放射能が尿糞中に排泄された。7 日後の体内に残存する放射能は処理放射能に対して約 0.1～0.6%のみであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

何れの投与群においても尿中排泄放射能が糞中排泄放射能を大きく上回り、主排泄経路は雌雄とも尿であった。

低用量単回経口投与群では、P 標識体及び A 標識体とも投与後 1 日間で投与放射能の大部分 (P 標識体: 87.08% (雄) ~88.45% (雌)、A 標識体: 92.49% (雄) ~93.92% (雌)) が尿及び糞中に排泄され、投与後 2 日間で尿及び糞中排泄がほぼ終了した。

投与後 7 日間の尿及び糞中への排泄放射能 (累積値) は、雄で 98.96% (P 標識体) 及び 99.31% (A 標識体)、雌で 100.59% (P 標識体) 及び 99.35% (A 標識体) であった。主排泄経路である尿への 7 日間排泄放射能は、雄で 76.22% (P 標識体) 及び 82.06% (A 標識体)、雌で 79.29% (P 標識体) 及び 80.11% (A 標識体) であった。吸収率の推定に使用した P 標識体投与群の尿排泄比 (総排泄放射能に占める尿中排泄放射能の比率) は、77% (雄) ~79% (雌) と算出された。

体内に残存した投与放射能は僅かであり、雄で 0.39% (P 標識体) 及び 0.28% (A 標識体)、雌で 0.22% (P 標識体) 及び 0.24% (A 標識体) であった。

非標識親化合物を低用量で 14 日間反復経口投与 (前投与) し、同用量の P 標識体を単回経口投与した雌雄 (低用量 (前投与後) 単回経口投与群) では、前投与を行わなかった単回経口投与群と比して顕著な影響は認められなかった。

低用量 (前投与後) 単回経口投与群の雌雄も、投与後 2 日間で排泄がほぼ終了し、7 日間の尿中排泄放射能 (雄: 82.04%、雌: 85.99%) は糞中排泄放射能 (雄: 17.68%、雌: 16.36%) を大きく上回った。体内に残存した投与放射能は、雄で 0.14%、雌で 0.17% であった。

高用量 (50 mg/kg 体重) の P 標識体又は A 標識体を単回経口投与した雌雄では、低用量単回投与時と比較して排泄パターンに差が認められた。

P 標識体の高用量を単回投与した雌雄では、投与後 1 日間で投与放射能の 48.75% (雌) ~60.42% (雄) が尿及び糞中に排泄されたに止まった。同標識体を低用量単回投与時と比して排泄が遅延し、排泄の遅延は雌で顕著であった。A 標識体を高用量単回投与した雌雄では、P 標識体投与時に認められた排泄の遅延は雌のみで認められ、その遅延は軽微であった。

主排泄経路である尿への 7 日間排泄放射能は、雄で 73.66% (P 標識体) 及び 75.63% (A 標識体)、雌で 73.81% (P 標識体) 及び 79.53% (A 標識体) であった。

体内に残存した投与放射能は、雄で 0.39% (P 標識体) 及び 0.28% (A 標識体)、雌で 0.56% (P 標識体) 及び 0.26% (A 標識体) であり、雌では標識位置による残存放射能の差が認められた。

反復経口投与群

低用量 (5 mg/kg 体重) を反復投与した雄では、同用量単回投与時の雄と比較して尿及び糞中排泄放射能に差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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

高用量（50 mg/kg 体重）を反復投与した雄では、同用量単回投与時の雄と比較して尿中排泄率、糞中排泄率及び総排泄率（何れも4日間の累積値）が低下した。

表2：P 標識体投与群の排泄バランス（単回投与又は累積投与放射能に対する%，n=5の平均値）

投与群	投与後 日数 (*)	雄					雌					
		排泄放射能（累積値）			体内	回収率	排泄放射能（累積値）			体内	回収率	
		尿	糞	計			尿	糞	計			
単 回 投 与 群	低用量 単回経口 投与群	1	69.68	17.40	87.08	/	/	69.67	18.78	88.45	/	/
		2	75.49	22.18	97.67	/	/	78.60	21.02	99.61	/	/
		3	75.86	22.53	98.39	/	/	79.03	21.19	100.21	/	/
		4	76.02	22.63	98.64	/	/	79.14	21.24	100.38	/	/
		5	76.12	22.68	98.80	/	/	79.21	21.27	101.48	/	/
		6	76.18	22.71	98.89	/	/	79.25	21.29	100.54	/	/
		7	76.22 [77]	22.73	98.96	0.30	99.26	79.29 [79]	21.30	100.59	0.22	100.80
	低用量 (前投与後) 単回経口 投与群	1	75.32	12.46	87.77	/	/	74.72	12.49	87.21	/	/
		2	80.95	16.87	97.82	/	/	84.20	15.81	100.01	/	/
		3	81.33	17.39	98.73	/	/	84.83	16.09	100.92	/	/
		4	81.52	17.49	99.01	/	/	85.18	16.17	101.35	/	/
		5	81.70	17.55	99.26	/	/	85.45	16.24	101.69	/	/
		6	81.90	17.61	99.52	/	/	85.76	16.29	102.05	/	/
		7	82.04	17.68	99.71	0.14	99.85	85.99	16.36	102.34	0.17	102.51
	高用量 単回経口 投与群	1	48.05	12.37	60.42	/	/	39.19	9.57	48.75	/	/
		2	69.46	20.93	90.39	/	/	65.32	19.69	85.01	/	/
		3	73.07	21.83	94.90	/	/	72.61	20.63	93.24	/	/
		4	73.36	21.99	95.35	/	/	73.42	20.80	94.22	/	/
		5	73.53	22.06	95.59	/	/	73.64	20.87	94.51	/	/
		6	73.61	22.08	95.70	/	/	73.75	20.90	94.65	/	/
		7	73.66	22.10	95.77	0.39	96.16	73.81	20.92	94.74	0.56	95.30
反 復 投 与 群	低用量 反復 (4日間) 経口投与群	1	68.9	20.2	89.1	/	/	/	/	/	/	
		2	73.8	20.9	94.7	/	/	/	/	/	/	
		3	74.5	20.0	94.5	/	/	/	/	/	/	
		4	79.0	17.7	96.7	/	/	/	/	/	/	
	高用量 反復 (4日間) 経口投与群	1	46.6	17.2	63.8	/	/	/	/	/	/	
		2	55.7	17.8	73.5	/	/	/	/	/	/	
		3	63.0	16.8	79.8	/	/	/	/	/	/	
		4	69.1	16.0	85.1	/	/	/	/	/	/	

[]：尿排泄比（排泄放射能（計）に占める尿中排泄放射能の比率）

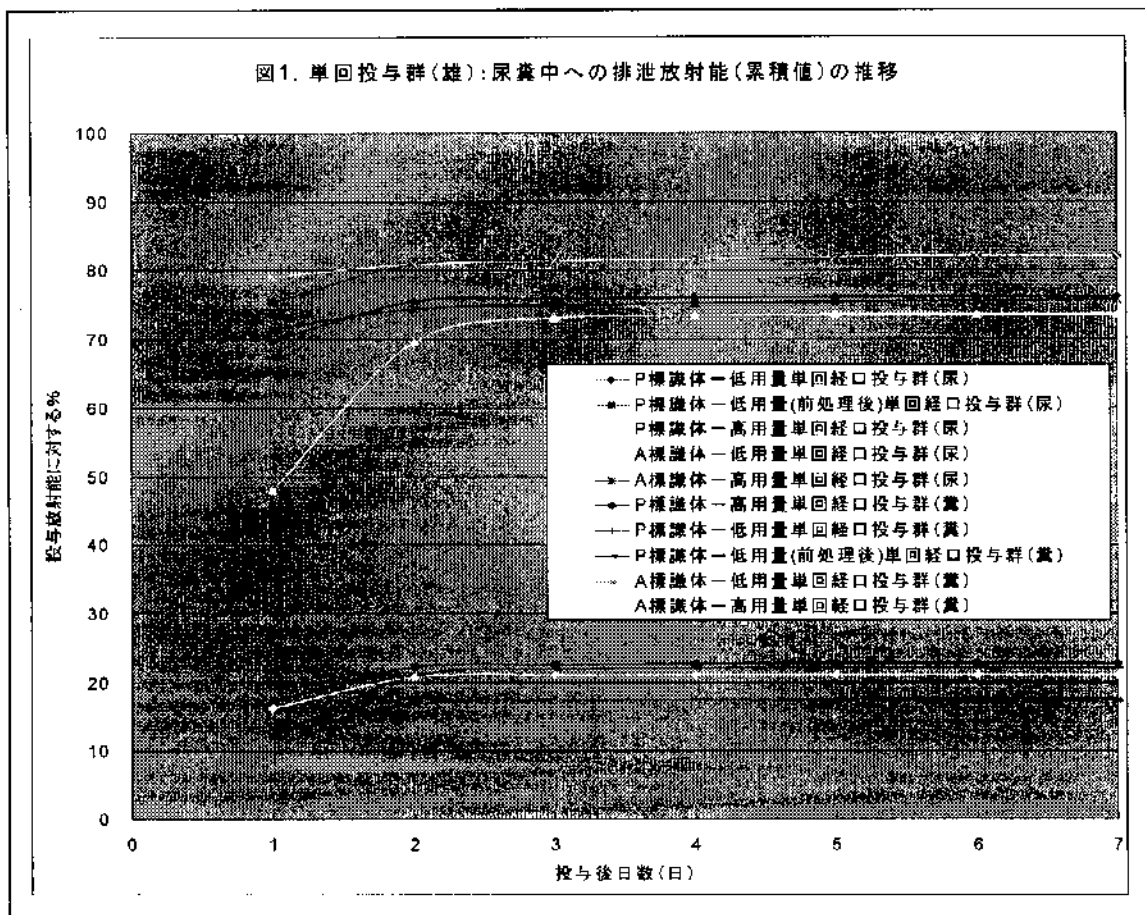
(*)：反復経口投与群については、第1回投与後の経過日数。

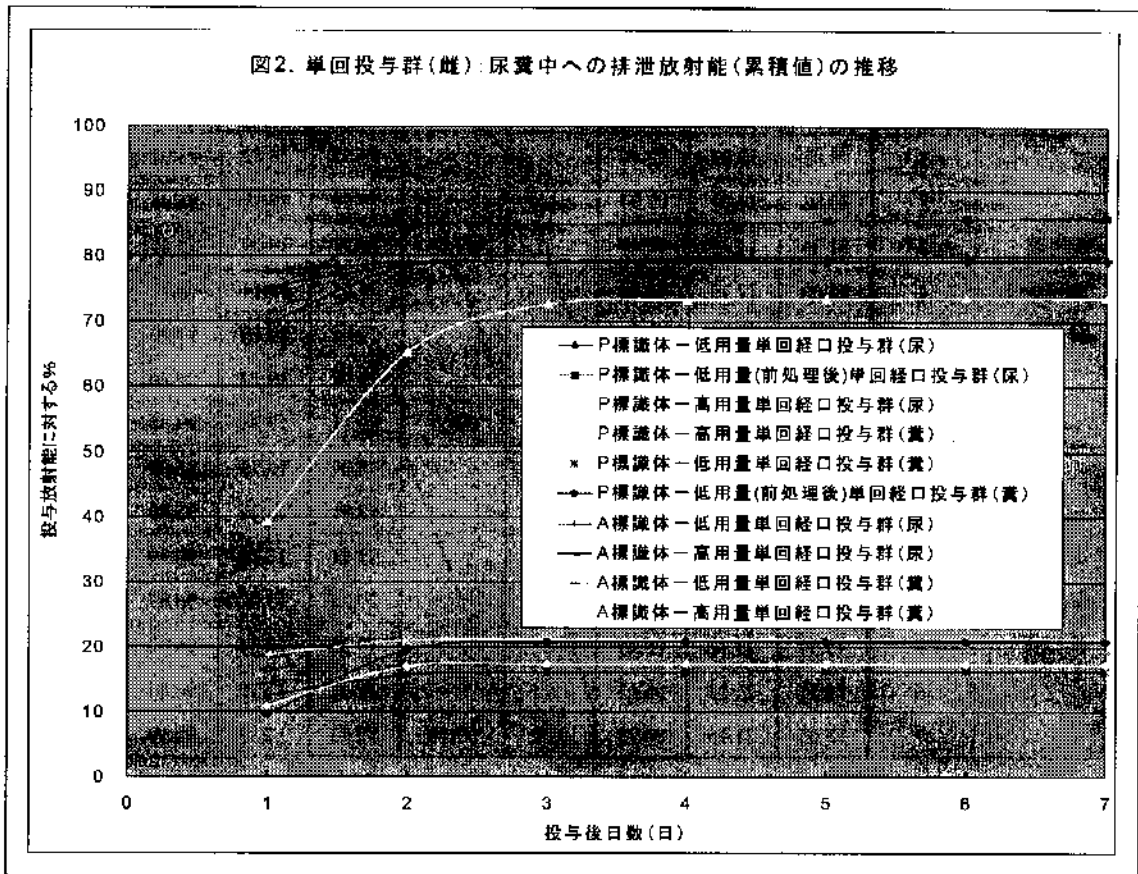
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表3：A標識体投与群の排泄バランス (単回投与投与放射能に対する%, n=5の平均値)

投与群	投与後 日数	雄					雌				
		排泄放射能(累積値)			体内	回収率	排泄放射能(累積値)			体内	回収率
		尿	糞	計			尿	糞	計		
単回投与群 低用量 単回経口 投与群	1	79.02	13.47	92.49	/	/	77.50	16.42	93.92	/	/
	2	80.93	17.01	97.94	/	/	79.08	18.97	98.05	/	/
	3	81.34	17.15	98.49	/	/	79.37	19.09	98.45	/	/
	4	81.60	17.19	98.79	/	/	79.62	19.14	98.77	/	/
	5	81.79	17.22	99.01	/	/	79.84	19.19	99.03	/	/
	6	81.93	17.24	99.17	/	/	79.98	19.22	99.20	/	/
	7	82.06	17.25	99.31	0.28	99.59	80.11	19.24	99.35	0.24	99.59
単回投与群 高用量 単回経口 投与群	1	71.51	16.15	87.66	/	/	75.09	10.79	85.88	/	/
	2	74.38	20.78	95.16	/	/	78.81	16.99	95.80	/	/
	3	74.94	21.06	96.00	/	/	79.11	17.28	96.39	/	/
	4	75.15	21.11	96.26	/	/	79.25	17.32	96.57	/	/
	5	75.34	21.12	96.47	/	/	79.38	17.34	96.72	/	/
	6	75.51	21.14	96.65	/	/	79.47	17.36	96.83	/	/
	7	75.63	21.15	96.79	0.32	97.10	79.53	17.37	96.90	0.26	97.16

図1. 単回投与群(雄):尿糞中への排泄放射能(累積値)の推移





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血中濃度変化及び薬物動学的パラメータ：

P 標識体単回投与後の血中濃度推移及び血中薬物濃度曲線を表 4 及び図 3 にそれぞれ示し、薬物動態パラメータを表 5 に示す。

低用量単回経口投与群の血中濃度は、雄で投与後 3～6 時間、雌では投与後 6～7.5 時間に最高値に到達し、その後は測定終了時点（投与後 30 時間）まで 1 相性の 1 次減衰曲線を描いて低下した。消失パターンは 1 コンパートメントモデルに対応していた。

低用量単回投与群について得られた薬物動学的パラメータから、次のことが示された。

- ・ P 標識体の速度は比較的遅く（吸収速度定数 K_a (hr^{-1})：雄 0.478、雌 0.329）、投与量の 90% が吸収されるのに雄で約 5 時間、雌で約 7 時間を要した。
- ・ P 標識体及びフェノキシ部分を有した代謝物は、総体として雌雄とも組織への親和性が低かった（みかけの分布容積 V_{db} ($kg\ blood/kg\ bw$)：雄 0.747、雌 0.420）。また血中からの消失は雌雄とも速やかであった（半減期 (hr)：雄 5.14、雌 6.5）。
- ・ 吸収速度、排泄速度及びみかけの分布容積に性差が認められたため、血中薬物濃度曲線下面積（AUC）は、雌で高くなった。

低用量（前投与後）単回経口投与群の雌雄では、得られたパラメータに前投与の影響は認められなかった。

高用量単回経口投与群の雌雄では、血中濃度は投与後 12 時間前後に最高値となり、非線形の消失パターンが示された。また血中薬物濃度曲線下面積（AUC）は単回経口投与群と比較して用量の増加率（10 倍）を上回って増加し、消失が非線形であることが示された。

消失速度は血中濃度に依存し、半減期は時間の経過とともに短縮したことから、用量の増加とともに排泄能又は代謝への転換能が飽和する可能性が示唆された。

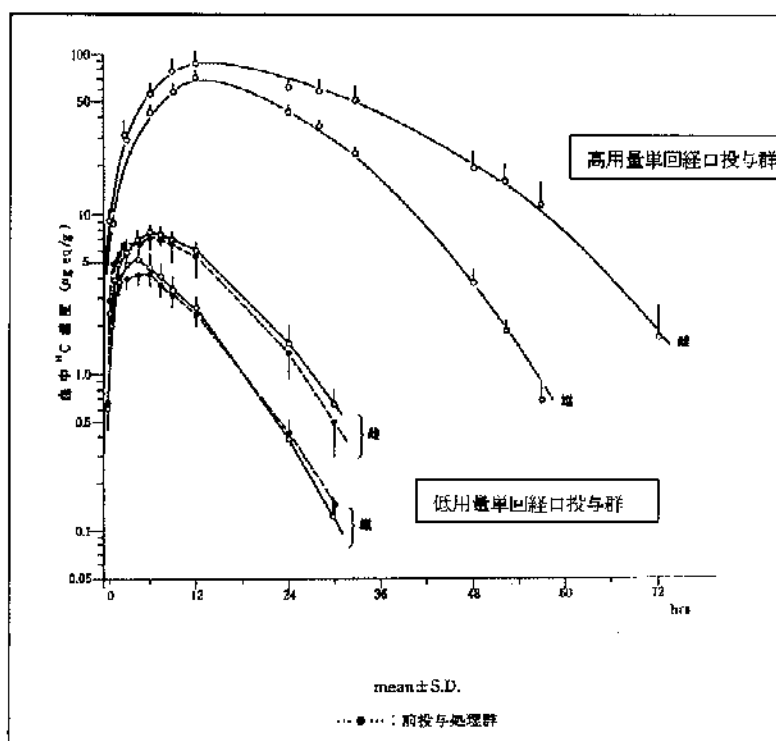
低用量（前投与処理）単回経口投与の蓄積率（ R_{ac} ($\mu g\ eq \cdot hr$)：雄 1.03、雌 1.07）が示すとおり、低用量反復投与時の蓄積率（ R_{ac} ）は雌雄何れにおいても極めて低く、P 標識体及び/又はその代謝物が体組織全体に有意に蓄積する恐れはないものと考えられた。一方、高用量反復投与時には消失パターンが非線形になること等の理由により蓄積する可能性があることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4 : P 標識体単回投与後の血中濃度推移 (単位: $\mu\text{g eq/g}$)

投与群 投与後 時間(hr)	P 標識体					
	低用量				高用量	
	単回経口		(前投与後)単回経口		単回経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.25	0.63	0.70	0.63	0.71	—	—
1.0	2.17	2.51	2.07	2.89	8.60	9.69
2.0	3.56	4.90	3.85	4.93	—	—
3.0	3.96	5.89	5.13	6.44	27.56	30.03
4.5	4.18	6.90	5.45	6.99	—	—
6.0	4.23	7.68	4.83	7.04	41.76	55.58
7.5	3.46	7.58	4.16	7.10	—	—
9.0	3.03	7.03	3.46	6.57	56.43	77.63
12.0	2.37	5.87	2.70	5.53	70.43	87.48
24.0	0.42	1.58	0.42	1.34	42.66	60.92
28.5	—	—	—	—	34.33	57.32
30.0	0.14	0.65	0.13	0.49	—	—
33.0	—	—	—	—	23.75	50.05
48.0	—	—	—	—	3.77	18.60
52.5	—	—	—	—	1.81	15.05
57.0	—	—	—	—	0.68	11.07
72.0	—	—	—	—	—	1.72

図 3 : 血中薬物濃度曲線



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表5：薬物動態パラメータ

PK パラメータ	投与群	P 標識体					
		低用量				高用量	
		単回経口		(前投与後)単回経口		単回経口	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
半減期	[hr]	5.14	6.51	4.75	5.95	3.12	4.38
K	[hr ⁻¹]	0.136	0.108	0.147	0.117	—	—
Ka	[hr ⁻¹]	0.478	0.329	0.484	0.355	—	—
Vdb	[kg blood / kg bw]	0.747	0.420	0.611	0.432	—	—
AUC(inf)	[µg eq · hr / g]	58.32	130.2	67.11	121.6	1694	2778
Rac (24hr)	[µg eq · hr]	1.04	1.09	1.03	1.07	—	—
MBL(24hr)	[µg eq / g]	2.09	4.73	2.39	4.40	—	—
AF		0.029	0.238	0.137	0.220	—	—
Vm	[µg eq / g / hr]	—	—	—	—	2.68	2.18
Km	[µg eq / g]	—	—	—	—	12.38	14.21
γ		—	—	—	—	0.968	0.934

K：排泄速度定数、Ka：吸収速度定数、Vdb：みかけの分布容積、AUC：血中薬物濃度曲線下面積、
 Rac：蓄積率、MBL：時間間隔で反復投与後の定常状態における平均血中濃度、
 AF：パラメータに基づく濃度-時間曲線と実測曲線の相関値、Vm：最大速度、Km：ミカエリス定数

尿排泄に基づく放射能の体内半減期：

尿排泄（一日当たりの尿排泄率）を基にした放射能の体内半減期を表6に示す。

P 標識体高用量単回経口投与群を除く全ての投与群で、尿排泄率の減衰曲線は2相性を示した。P 標識体高用量単回経口投与群を除く全ての投与群では、単回投与後3日目（第1相）までの半減期は0.16～0.25日と速やかに減衰し、単回投与後4日以降は半減期が1.6～4.1日と遅い減衰を示した。

一方、P 標識体高用量単回経口投与群では、尿排泄率の減衰曲線は逆シグモイド状となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 6：尿排泄を基にした放射能の体内半減期

投与群		性別	半減期 1 (単位：日)		半減期 2 (単位：日)
			第一相	第二相	
P 標識体	低用量単回経口投与群	雄	0.22	1.55	0.26
		雌	0.24	1.81	0.27
	低用量 (前投与後) 単回経口投与群	雄	0.24	3.59	0.26
		雌	0.25	4.09	0.29
	高用量単回経口投与群	雄	0.36	1.14	0.32
		雌	0.34	1.24	0.39
A 標識体	低用量単回経口投与群	雄	0.19	2.56	0.26
		雌	0.16	3.52	0.24
	高用量単回経口投与群	雄	0.23	3.10	0.28
		雌	0.22	2.56	0.25

半減期 1：1 次 2 コンパートメントモデルに基づく。半減期 2：1 次 1 コンパートメントモデルに基づく。

体内分布：

① 単回経口投与時の体内分布

単回経口投与時における放射能の分布率及び臓器・組織内濃度を、表 6 及び表 7 (P 標識体投与群) そして表 8 及び表 9 (A 標識体投与群) に示す。

P 標識体投与群

・単回投与 1 日後

低用量単回投与群の雌雄体内 (消化管及びその内容物を除く) には、投与放射能の約 3.7% (雄) 及び 5.8% (雌) が残存し、その主たる部分はカーカスに認められた。一方、高用量単回投与群の雌雄体内 (消化管及びその内容物を除く) には、投与放射能の約 17% (雄) 及び 22% (雌) が認められた。

消化管 (含む内容物) 及びカーカスを除く臓器・組織では、最も高い放射能分布率が認められた臓器・組織は血液 (血漿) であり、低用量群で投与量の約 0.7% (雄) ~1.5% (雌)、高用量群で約 4.4% (雄) ~6.4% (雌) が分布した。血漿中放射能濃度は低用量群で 0.53µg eq/g 組織 (雄) ~1.13µg eq/g 組織 (雌)、高用量群で 56.6µg eq/g 組織 (雄) ~77.4µg eq/g 組織 (雌) であった。

低用量及び高用量群とも、血漿中濃度と同水準又はそれ以上の放射能が認められた臓器は腎臓のみであり、その他の大部分の臓器・組織内濃度は血漿中濃度の約 1/3 以下であった。また調査した大部分の臓器・組織内において、雌と比して雄の臓器・組織内濃度が低かった (雌>雄)。

・単回投与 7 日後

単回投与 7 日後では、何れの投与群でも臓器・組織内濃度は極めて低く、また前投与による顕著な分布の変動も認められなかった。しかしながら、用量が増大すると脂肪組織及び骨髄に貯留する傾向が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

低用量単回経口投与群の体内残存放射能は、雄で約0.3%、雌で約0.2%であり、その大部分がカーカスに認められた。臓器・組織への放射能分布率は、雌の脂肪組織（0.033%：中央値）を最高として、その他の臓器・組織では雌雄とも0.01%以下であった。雌雄とも臓器・組織内濃度は低く、大部分の臓器・組織で検出限界以下であった。雄ではカーカス（0.018 $\mu\text{g eq/g}$ 組織）及び骨髄（0.015 $\mu\text{g eq/g}$ 組織）に放射能濃度が認められ、その他の臓器・組織では0.006 $\mu\text{g eq/g}$ 組織以下であった。雌では、カーカスに雄とほぼ同じ濃度（0.013 $\mu\text{g eq/g}$ 組織）が認められ、カーカスと同水準又は上回る濃度が骨髄（0.048 $\mu\text{g eq/g}$ 組織）、脂肪組織（0.032 $\mu\text{g eq/g}$ 組織）、腎臓及び卵巣（0.014 $\mu\text{g eq/g}$ 組織）に認められた。

低用量（前投与後）単回経口投与群では、低用量単回経口投与群と比して臓器・組織内濃度及び分布率に顕著な差は認められなかった。

高用量単回経口投与群の臓器・組織内濃度は、低用量単回経口投与群と比して10～20倍の範囲で高くなった。高用量単回経口投与時に著しい増加率が認められた臓器・組織は脂肪組織及び骨髄であり、低用量単回投与群と比して脂肪組織では35倍（雌）～72倍（雄）、骨髄では23倍（雄）～39倍（雌）となった。雌雄における放射能の分布率は、消化管を除く体内残存放射能の90%以上がカーカスに認められた。

A 標識体投与群

・単回投与1日後

単回投与1日後の雄における体内残存放射能は、何れの用量でもP標識体投与群と比して低く、低用量投与群で投与放射能の1.52%、高用量投与群で1.38%であった。体内残存放射能の大部分はP標識体投与群と同様にカーカスに認められた。また臓器・組織内濃度及び分布率は、低用量及び高用量ともP標識体投与群の1/3～1/100の範囲にあり、消化管及びカーカスを除くと血液（赤血球）で高かった。用量が増大しても臓器・組織への分布率はほぼ一定（血漿を除く）であった。

・単回投与7日後

単回投与7日後では、低用量及び高用量とも大部分の臓器・組織内濃度は極めて低かった。P標識体投与群と比較して、赤血球への貯留が認められた。

低用量単回経口投与時の雌雄では、赤血球に最も高い臓器・組織内濃度及び分布率が認められ、赤血球は体内残存放射能の約57～59%を占める主要貯留組織であった。

高用量単回経口投与時の雌雄では、低用量単回経口投与時と同様に赤血球で最も高い臓器・組織内濃度及び分布率が認められた。赤血球に分布した放射能は、体内残存放射能の約32%（雄）～39%（雌）を占めた。またP標識体高用量単回経口投与群と比して、脂肪組織及び骨髄への分布率が低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表6：単回経口投与時の臓器・組織への放射能分布率（P標識体投与群）

（表中の数値は平均値、但し括弧（ ）内の数値は中央値）

投与群 臓器・組織	P標識体（単位：投与放射能に対する％）											
	低用量						高用量					
	単回経口				(前投与後)単回経口		単回経口					
	雄		雌		雄	雌	雄		雌			
	1日	7日	1日	7日	7日	7日	1日	7日	1日	7日		
血液	0.681	(0.003)	1.45	(0.003)	(0.003)	(0.003)	4.43	0.003	6.35	0.007		
赤血球	0.125	(0.001)	0.29	0.002	0.002	0.002	0.65	0.002	0.82	0.003		
血漿	0.599	(<0.002)	1.21	(<0.002)	(0.001)	(0.001)	3.64	0.001	4.97	0.003		
脂肪組織	0.130	(0.006)	0.23	0.033	(0.006)	0.038	0.56	0.048	0.88	0.119		
副腎	—	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	—	(<0.001)		
骨	0.183	(<0.005)	0.24	0.010	(<0.006)	(0.008)	1.00	0.010	1.52	0.033		
骨髓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
脳	—	(<0.001)	—	(<0.003)	(<0.003)	(<0.001)	—	(<0.001)	—	(<0.006)		
ハタ腺	—	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	—	(<0.001)		
心筋	—	(<0.003)	—	(<0.003)	(<0.002)	(<0.003)	—	(<0.001)	—	(<0.001)		
腎臓	0.469	0.001	0.38	0.002	0.001	0.002	0.82	0.001	1.07	0.002		
肝臓	0.559	0.004	0.62	0.003	0.005	0.003	2.05	0.009	2.47	0.008		
肺	0.028	(<0.003)	0.06	(<0.001)	(<0.001)	(<0.002)	0.26	(<0.001)	0.41	(0.001)		
脾臓	—	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.002)	(<0.002)	—	(<0.001)	—	(0.001)		
下垂体	—	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	—	(<0.001)		
唾液腺	—	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.003)	(<0.003)	—	(<0.001)	—	(<0.001)		
骨格筋	0.551	(<0.025)	0.84	(<0.003)	(<0.016)	(<0.004)	2.76	(<0.005)	4.58	(0.013)		
脾臓	0.005	(<0.003)	0.01	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	0.03	(<0.001)	0.05	(<0.001)		
胸腺	—	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	—	(<0.001)		
甲状腺	—	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	—	(<0.001)		
精巣上体	0.010	(<0.001)	/		(<0.001)	/		0.04	(0.001)	/		
輸精管	0.003	(<0.001)			(<0.001)			0.02	(<0.001)			
精囊	0.006	(<0.003)			(<0.001)			0.03	(<0.001)			
精巣	0.026	(<0.001)			(<0.002)			0.18	(<0.001)			
卵巣	/		0.01	(<0.001)	/		/		0.03	(<0.001)	/	
子宮			0.02	(<0.001)					(<0.001)	0.06		
消化管(*)	5.31	0.013	2.52	(<0.014)	0.029	0.028	7.49	0.012	7.62	0.019		
カーカス	2.24	0.289	4.03	0.199	0.101	0.130	11.16	0.362	14.87	0.500		
全体 [B]	8.99	0.304	8.31	0.215	0.137	0.169	24.13	0.393	29.42	0.557		
[B]- 消化管	3.69	0.295	5.80	0.212	0.108	0.141	16.64	0.381	21.80	0.538		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 7 : 単回経口投与時の臓器・組織内放射能濃度 (P 標識体投与群)

(表中の数値は平均値、但し括弧 () 内の数値は中央値)

投与群 臓器 ・組織	P 標識体 (単位: $\mu\text{g eq/g}$ 組織)										
	低用量						高用量				
	単回経口				(前投与後)単回経口		単回経口				
	雄		雌		雄	雌	雄		雌		
	1日	7日	1日	7日	7日	7日	1日	7日	1日	7日	
血液	0.53	(0.002)	1.13	(0.002)	(0.002)	(0.002)	34.7	0.024	49.4	0.045	
赤血球	0.21	(0.002)	0.45	0.003	0.002	0.003	10.3	0.031	12.8	0.043	
血漿	0.86	(<0.003)	1.87	(<0.003)	(0.002)	0.002	56.6	0.016	77.4	0.048	
脂肪組織	0.13	(0.006)	0.23	0.032	(0.005)	0.035	5.7	0.431	8.9	1.114	
副腎	—	(<0.012)	—	(<0.010)	(<0.013)	(<0.012)	—	0.128	—	0.175	
骨	0.08	(<0.002)	0.11	0.004	(<0.002)	(0.004)	4.7	0.040	7.0	0.142	
骨髄	0.22	(0.015)	0.47	0.048	0.016	0.040	14.2	0.347	22.9	1.863	
脳	—	(<0.002)	—	(<0.002)	(<0.002)	(<0.002)	—	(<0.006)	—	(<0.006)	
ハート腺	—	(<0.004)	—	(<0.006)	(<0.004)	(<0.006)	—	(<0.013)	—	(<0.023)	
心筋	—	(<0.001)	—	(<0.002)	(<0.001)	(<0.002)	—	(0.006)	—	0.015	
腎臓	2.88	0.006	2.22	0.014	0.007	0.013	52.5	0.079	64.4	0.149	
肝臓	0.67	0.005	0.78	0.004	0.005	0.003	24.7	0.099	29.7	0.092	
肺	0.33	(<0.002)	0.63	(<0.002)	(<0.002)	(<0.002)	26.3	0.020	33.8	0.042	
膵臓	—	(<0.003)	—	(0.005)	(<0.003)	(<0.004)	—	0.045	—	0.108	
下垂体	—	(<0.091)	—	(<0.068)	(<0.109)	(<0.091)	—	(<0.423)	—	(<0.282)	
唾液腺	0.07	(<0.002)	—	(<0.003)	(<0.002)	(<0.003)	—	0.044	—	0.080	
骨格筋	0.10	(<0.003)	0.11	(<0.003)	(<0.002)	(<0.002)	3.5	(<0.006)	5.8	(0.015)	
脾臓	—	(<0.002)	0.21	(<0.003)	(<0.002)	(<0.003)	5.9	0.017	8.8	0.017	
胸腺	—	(<0.002)	—	(<0.002)	(<0.002)	(<0.002)	—	0.029	—	0.032	
甲状腺	—	(<0.036)	—	(<0.032)	(<0.030)	(<0.045)	—	(<0.121)	—	(<0.169)	
精巣上体	0.24	0.003	/		(0.003)	/		11.1	0.110	/	
輸精管	0.23	(<0.004)			(<0.005)			17.2	0.113		
精囊	0.12	(<0.001)			(<0.002)			5.8	0.014		
精巣	0.12	(<0.002)			(<0.002)			7.7	(<0.007)		
卵巣	/		0.44	(0.014)	/		/		25.4	0.229	
子宮			/						0.53	(0.005)	/
カーカス	0.15	0.018	0.26	0.013	0.006	0.008	7.4	0.214	9.7	0.305	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 8 : 単回経口投与時の臓器・組織への放射能分布率 (A 標識体投与群)

(表中の数値は平均値、但し括弧 () 内の数値は中央値)

臓器・ 組織	A 標識体 (単位: 投与放射能に対する%)					
	低用量 単回経口			高用量 単回経口		
	雄		雌	雄		雌
	1 日後	7 日後	7 日後	1 日後	7 日後	7 日後
血液	0.177	0.155	0.138	0.202	0.117	0.096
赤血球	0.151	0.166	0.132	0.159	0.102	0.103
血漿	0.015	0.001	0.001	0.039	0.001	0.001
脂肪組織	0.016	0.004	(0.003)	0.032	(0.003)	0.004
副腎	—	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)
骨	0.035	0.008	0.007	0.046	0.008	0.008
骨髓	—	—	—	—	—	—
脳	—	(<0.001)	(0.001)	—	(<0.001)	(0.001)
ハート腺	—	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)
心筋	—	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)
腎臓	0.012	0.003	0.003	0.020	0.003	0.003
肝臓	0.059	0.016	0.023	0.094	0.013	0.016
肺	0.003	0.002	0.003	0.006	0.002	0.003
脾臓	—	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)
下垂体	—	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)
唾液腺	—	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)
骨格筋	0.055	0.013	(0.010)	0.074	(<0.107)	(0.024)
脾臓	0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.001
胸腺	—	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)
甲状腺	—	(<0.001)	(<0.001)	—	(<0.001)	(<0.001)
精巣上体	0.001	(<0.001)		0.001	(<0.001)	
輸精管	<0.001	(<0.001)		<0.001	(<0.001)	
精囊	0.001	(<0.001)		0.001	(<0.001)	
精巣	0.002	(<0.001)		0.004	(<0.107)	
卵巣			(<0.001)			(<0.001)
子宮			(<0.001)			(<0.001)
消化管 (*)	1.92	0.024	0.035	5.38	0.027	0.012
カーカス	1.36	0.169	0.115	1.15	0.222	0.186
全体 [B]	3.44	0.279	0.237	6.76	0.318	0.262
[B]-消化管	1.52	0.255	0.237	1.38	0.290	0.250

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表9：単回経口投与時の臓器・組織内放射能濃度（A 標識体投与群）

（表中の数値は平均値、但し括弧（ ）内の数値は中央値）

臓器・ 組織	A 標識体（単位：μg eq/g 組織）					
	低用量 単回経口			高用量 単回経口		
	雄		雌	雄		雌
	1日後	7日後	7日後	1日後	7日後	7日後
血液	0.14	0.113	0.098	1.63	0.824	0.711
赤血球	0.29	0.257	0.200	3.05	1.533	1.627
血漿	0.02	0.001	0.002	0.54	0.012	0.017
脂肪組織	0.02	0.004	(0.003)	0.33	(<0.023)	0.041
副腎	—	(0.010)	0.015	—	(<0.082)	0.129
骨	0.02	0.003	0.003	0.22	0.036	0.038
骨髓	0.03	0.016	0.009	0.47	(0.070)	0.117
脳	—	0.003	0.002	—	0.018	0.023
ハート腺	—	0.009	0.016	—	0.115	0.199
心筋	—	0.007	0.007	—	0.075	0.063
腎臓	0.08	0.018	0.020	1.32	0.165	0.205
肝臓	0.07	0.018	0.025	1.31	0.144	0.204
肺	0.04	0.024	0.029	0.69	0.188	0.282
脾臓	—	(0.003)	0.003	—	0.027	0.030
下垂体	—	(<0.062)	(<0.039)	—	(<0.592)	(<0.329)
唾液腺	—	0.003	(0.002)	—	0.020	0.027
骨格筋	0.01	(0.001)	(0.001)	0.10	(<0.014)	(0.014)
脾臓	0.03	0.024	0.021	0.43	0.175	0.156
胸腺	—	0.004	0.003	—	(0.020)	0.031
甲状腺	—	0.118	(0.041)	—	0.355	(<0.370)
精巣上体	0.01	0.002	/	0.31	0.018	/
輸精管	0.02	(<0.003)		0.31	(<0.026)	
精囊	0.02	0.002		0.24	0.023	
精巣	0.01	(0.001)		0.17	(<0.008)	
卵巣	/		(0.007)	/		(<0.060)
子宮			(0.002)			0.031
カーカス	0.09	0.010	0.007	0.77	0.136	0.122

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

② 全身オートラジオグラフィック (ARG)

P 標識体及び A 標識体をそれぞれ低用量又は高用量単回経口投与し、投与後 24 時間及び 96 時間で ARG を作成した。その ARG の結果は、A 標識体投与群で認められた膀胱への放射能分布を除き上記「① 単回経口投与時の体内分布」の結果と同様であった。

膀胱への放射能分布は、ARG 作成時における人工的生成物 (アーティファクト、膀胱内の残尿による) であることが補足試験 (資料 No.39 補足) により判明した。

③

④ 反復経口投与時の体内分布

P 標識体を低用量又は高用量で (4 日間) 反復経口投与した雄の体内分布を、表 11 (臓器・組織内濃度及び臓器・組織への放射能分布率) に示す。また表 11 には、比較のために低用量又は高用量単回経口投与時の値も記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

低用量反復投与時及び同用量単回経口投与時の放射能の臓器・組織内濃度及び分布率に差は認められなかった。

しかしながら、高用量反復経口投与時の臓器・組織内濃度及び分布率は、高用量単回経口投与時と比較して増大した。

表 11：最終投与後 24 時間における放射能の臓器・組織内濃度及び分布率

臓器・組織	低用量 (平均値)				高用量 (平均値)			
	雄				雄			
	濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 組織)		分布率 (投与放射能に対する%)		濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 組織)		分布率 (投与放射能に対する%)	
	単回	反復	単回	反復	単回	反復	単回	反復
血液	0.53	0.38	0.681	0.526 [0.132]	34.7	53.2	4.43	7.02 [1.76]
赤血球	0.21	0.12	0.125	0.074 [0.019]	10.3	8.5	0.65	0.52 [0.13]
血漿	0.86	0.60	0.599	0.455 [0.114]	56.6	83.2	3.64	5.93 [1.49]
脂肪組織	0.13	0.36	0.130	0.379 [0.094]	5.7	12.1	0.56	1.23 [0.31]
骨	0.08	0.07	0.183	0.152 [0.038]	4.7	8.1	1.00	1.78 [0.45]
骨髓	0.22	0.24	—	—	14.2	25.9	—	—
腎臓	2.88	2.07	0.469	0.347 [0.087]	52.5	73.1	0.82	1.24 [0.31]
肝臓	0.67	0.45	0.559	0.435 [0.109]	24.7	36.0	2.05	3.58 [0.90]
肺	0.33	0.24	0.028	0.020 [0.005]	26.3	30.5	0.26	0.27 [0.07]
骨格筋	0.07	0.05	0.551	0.381 [0.095]	3.5	5.7	2.76	4.65 [1.16]
脾臓	0.10	0.08	0.005	0.004 [0.001]	5.9	7.8	0.03	0.03 [0.01]
精巣上部	0.24	0.20	0.010	0.008 [0.002]	11.1	19.8	0.04	0.08 [0.02]
輸精管	0.23	0.21	0.003	0.003 [<0.001]	17.2	24.5	0.02	0.03 [0.01]
性嚢	0.12	0.12	0.006	0.006 [0.002]	5.8	9.0	0.03	0.04 [0.01]
精巣	0.12	0.12	0.026	0.030 [0.008]	7.7	11.9	0.18	0.28 [0.07]
消化管 (*)	—	—	5.31	1.98 [0.50]	—	—	7.49	7.41 [1.85]
カーカス	0.15	0.18	2.24	1.98 [0.50]	7.4	12.7	11.16	19.54 [4.89]
全体 [B]	—	—	8.99	5.98 [1.50]	—	—	24.13	35.84 [8.97]
[B]-消化管	—	—	3.69	4.00 [1.00]	—	—	16.64	28.43 [7.12]

括弧 []内の数値は累積 (反復) 投与放射能(に対する%)。 (*) : 内容物を含む。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

代 謝：

尿及び糞中代謝物の代謝物プロファイルを表 12 (P 標識体投与群) 及び表 13 (A 標識体投与群) に示す。また代謝された親化合物に対する個々の代謝物が占める百分率を表 14 に示す。

未変化の親化合物 [A] は、何れも投与群においても糞中にのみ認められた (投与放射能に対する%として P 標識体投与群 雄：8.59～13.71%、雌：10.26～16.04%、A 標識体投与群 雄：12.46～14.41%、雌：10.95～14.12%)。

P 標識体投与群では、雌雄とも投与放射能は非抱合体の形で尿及び糞中に排泄された。認められた P 標識体投与群の尿中代謝物は、何れも親化合物の によるものであった。

P 標識体投与群の雌雄では、代謝物として代謝物 ()、投与放射能に対して雄： 、雌：) が最も多く認められ、その大部分は から回収された。また 代謝物 ()、投与放射能に対して雄： 、雌： %) も主要代謝物として認められた。

表 14 において低用量単回投与群と高用量単回経口投与群を比較すると、代謝物 は用量の増加とともに雌雄で し、中でも雌では低用量単回投与時の %から高用量単回経口投与時の %へと した。一方、代謝物 は用量の増加とともに雌雄とも した。

A 標識体投与群では、未変化の親化合物 [A] が投与放射能に対して雄：12.46～14.41%、雌：10.95～14.12%の存在量で糞中のみから認められた。投与放射能の主たる部分は で加水分解される各種抱合体として尿中に排泄された。各種抱合体のアグリコンは代謝物 と認められた。代謝物 の尿 (アグリコンとして) 及び糞中における合計存在量は、投与放射能に対して雄： %、雌： %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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 12 -1 : P 標識体投与群 (雄) の尿/糞中代謝物プロファイル

	P 標識体 (単位 : 投与放射能に対する%)								
	低用量			低用量			高用量		
	単回経口			(前投与後)単回経口			単回経口		
	尿	糞	計	尿	糞	計	尿	糞	計
親化合物 [A]	—	9.97	9.97	—	13.71	13.71	—	8.59	8.59
合計	87.69	17.00	104.69	70.73	21.76	92.49	76.71	20.58	96.96

表 12-2 : P 標識体投与群 (雌) の尿/糞中代謝物プロファイル

	P 標識体 (単位 : 投与放射能に対する%)								
	低用量			低用量			高用量		
	単回経口			(前投与後)単回経口			単回経口		
	尿	糞	計	尿	糞	計	尿	糞	計
親化合物 [A]	—	10.26	10.26	—	16.04	16.04	—	11.82	11.82
合計	87.69	16.45	105.72	81.20	21.19	102.39	71.48	20.25	92.06

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-1 : A 標識体投与群 (雄) の尿/糞中代謝物プロファイル

	A 標識体 (単位: 投与放射能に対する%)					
	低用量			高用量		
	単回経口			単回経口		
	尿	糞	計	尿	糞	計
親化合物 [A]	—	14.41	14.41	—	12.46	12.46
合計	71.00	19.14	90.14	75.57	15.61	91.18

表 13-2 : A 標識体投与群 (雌) の尿/糞中代謝物プロファイル

	A 標識体 (単位: 投与放射能に対する%)					
	低用量			高用量		
	単回経口			単回経口		
	尿	糞	計	尿	糞	計
親化合物 [A]	—	14.12	14.12	—	10.95	10.95
合計	73.51	17.60	93.17	74.30	15.71	90.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 14：尿/糞中代謝物プロファイルー代謝されたクロメプロップに対する%

	P 標識体						A 標識体				
	低用量				高用量		低用量		高用量		
	単回経口投与群		(前投与後) 単回経口投与群		単回経口投与群		単回経口投与群		単回経口投与群		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

ラット体内において、次の第一相反応及び第二相反応を経てクロメプロップは代謝されると考えられた。

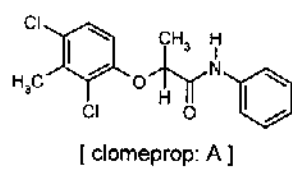
第一相反応

第二相反応

次頁にラット体内における推定代謝経路を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

クロメプロップのラット体内における推定代謝経路



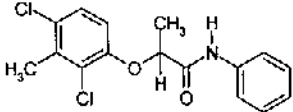
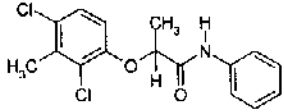
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。
ラット体内における運命試験（補足試験）

(資料 No.39 補足)

試験機関：

報告書作成年：1986年

供試標識化合物

標識化合物：	P 標識クロメプロップ (P 標識体)	A 標識クロメプロップ (A 標識体)
構造式：		
化学名：	2-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy) propionanilide	2-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy) propionanilide
比放射能：	4.43 mCi/mmole	7.78 mCi/mmole
放射化学的純度：	%	%

供試動物

Fischer 344/DuCrj ラット 9 週齢

試験方法

投与：

P 標識クロメプロップ又は A 標識クロメプロップに標識クロメプロップを加えてジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた後、コーン油で希釈して調製した。

低用量は 5 mg/kg 体重、高用量は 50 mg/kg 体重とし、強制経口投与した。

投与群及び試験項目：

以下に投与群の構成と実施した試験項目を要約する。

標識体	投与群	供試動物数	屠殺時点	試験項目
P 標識体	低用量単回経口投与群	雌雄各 3 匹	投与後 4.5 時間	・屠殺時点の体内分布 ・膀胱及び膀胱中の残尿の放射能濃度 (P 標識体投与群の雌を除く) ・血漿中代謝物の同定 (低用量：投与後 4.5 時間、高用量：投与後 6 時間)
	高用量単回経口投与群	雄 6 匹	投与後 6 及び 96 時間	
雌 2 匹		投与後 6 時間		
A 標識体	低用量単回経口投与群	雄 2 匹、 雌 (*)	投与後 4.5 時間	
	高用量単回経口投与群	雄 6 匹、 雌 (*)	投与後 6 及び 96 時間	

(*) 投与は行ったが試験項目の調査は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

屠殺時点の設定理由

試験方法の内容：

体内分布及び膀胱への蓄積性（膀胱内残尿における濃度）：

所定期間後に、ネンプタール麻酔下で後大静脈から採血し、屠殺して次の臓器／組織を採取した。血液は赤血球と血漿に分離した。

採取した臓器／組織

臓器：脳、下垂体*、ハーパー氏腺*、肺*、胸腺*、心筋*、肝臓、腎臓*、脾臓*、腎臓*、副腎*、甲状腺*、唾液腺*、精巣*、精巣上体*、精嚢*、輸精管*、卵巣*、子宮*及び膀胱（*：投与後 96 時間での屠殺動物を除く）

組織：血液、血漿、赤血球、脂肪組織（腎臓周辺の白脂肪組織）*、骨髄（大腿骨）*、骨（上腕骨）*、消化管（胃から腸、内容物を含む）*（*：投与後 96 時間での屠殺動物を除く）

また P 標識体及び A 標識体投与群の雄について屠殺時点での膀胱内残尿を採取し、放射能濃度を測定した。

血漿中代謝物の分析

放射能測定：

液体試料はシンチレーションカクテルに溶解し、固体試料及び血液（血漿）については燃焼処理により生成する $^{14}\text{CO}_2$ を吸収剤に吸収させ、それぞれ液体シンチレーションカウンタ（LSC）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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果

放射能分布：

体内分布パターンを表 1（P 標識体投与群）及び表 2（A 標識体投与群）にそれぞれ示す。

P 標識体単回投与群の体内分布パターン（低用量：投与後 4.5 時間、高用量：投与後 6 時間）は、資料 No.39 の投与後 24 時間の結果と基本的に同一であった。

投与後 4.5 時間又は 6 時間では、用量及び性別に係わらず血漿に最も高い放射能濃度が認められ、また腎臓及び肝臓においても高かった（血漿＞腎臓＞肝臓）。また体内分布率では、消化管（内容物を含む）を除くとカーカス、血漿、血液、肝臓及び腎臓の順に高い放射能分布率が認められた。

投与後 96 時間で屠殺した高用量単回投与群の雄では、肝臓で最も放射能濃度が高かった（0.254 $\mu\text{g eq/g}$ 組織）。赤血球及び血漿の放射能濃度はそれぞれ 0.073 $\mu\text{g eq/g}$ 組織及び 0.067 $\mu\text{g eq/g}$ 組織であり、同レベルであった。

A 標識体単回投与群（雄）の体内分布パターン（低用量：投与後 4.5 時間、高用量：投与後 6 時間）は、放射能分布率及び濃度は P 標識体投与群の 1/5～1/12 程度と低かった。放射能濃度は腎臓で最も高く（低用量：4.6 $\mu\text{g eq/g}$ 組織、高用量：16.8 $\mu\text{g eq/g}$ 組織）、血漿（低用量：1.8 $\mu\text{g eq/g}$ 組織、高用量：6.4 $\mu\text{g eq/g}$ 組織）を上回った。分布率は消化管（含む内容物）及びカーカスを除くと骨格筋（投与放射能に対して低用量：約 1.0%、高用量：約 1.2%）において高かった。

投与後 96 時間で屠殺した高用量単回投与群の雄では、赤血球で最も放射能濃度が高く（1.971 $\mu\text{g eq/g}$ 組織）、対して血漿の放射濃度は 0.040 $\mu\text{g eq/g}$ 組織であった。

膀胱への蓄積性及び膀胱内残尿中の放射能濃度

表 1 及び表 2 に示すとおり、膀胱内残尿と比較して膀胱組織中の放射能濃度は 1/20～1/100 のレベルであった。

投与後 4.5 時間（低用量単回投与群）又は 6 時間（高用量単回投与群）における膀胱組織中の放射能濃度は、同時点の血漿濃度と比較してそれ以下（P 標識体投与群、表 1）又は 2 倍以下（A 標識体投与群、表 2）であり、肝臓と同程度であった。

また投与後 96 時間（高用量単回投与群、雄）における膀胱組織中の放射能濃度は「< 0.1 $\mu\text{g eq/g}$ 組織」であり、肝臓中濃度の 1/2 以下であった。

従って、投与放射能が分布並びに貯留しやすい傾向は認められなかった。

資料 No.39 の全身オートラジオグラフィー（ARG）で膀胱に高濃度の放射能が検出されたのは、ARG 作成時に切片を凍結乾燥する過程で尿の一部が融解し、膀胱組織に浸透したと推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1：P 標識体投与群（雄）の体内分布

臓器・組織	P 標識体投与									
	低用量単回経口投与群				高用量単回経口投与群					
	雄		雌		雄				雌	
	4.5 時間		4.5 時間		6 時間		96 時間		6 時間	
	%	濃度	%	濃度	%	濃度	%	濃度	%	濃度
血液	9.561	7.4	9.822	7.6	4.869	42.6	—	0.074	6.322	49.3
赤血球	1.115	1.7	1.139	1.7	0.409	7.6	—	0.073	0.726	11.9
血漿	9.003	13.9	8.428	13.6	4.731	78.6	—	0.067	5.620	84.1
脂肪組織	1.193	1.9	0.898	0.9	0.404	4.6	—	—	0.540	5.5
副腎	0.010	1.8	0.020	3.1	0.005	17.8	—	—	0.013	18.2
骨	2.121	1.0	2.331	1.1	1.335	7.0	—	—	1.523	7.1
骨髄	—	1.9	—	2.9	—	12.0	—	—	—	17.7
脳	0.032	0.2	0.049	0.2	0.020	1.3	—	—	0.034	1.5
ハーダー腺	0.022	1.6	0.028	1.9	0.021	12.5	—	—	0.023	14.6
心筋	0.140	2.3	0.182	2.7	0.100	16.0	—	—	0.139	19.6
腎臓	1.751	11.3	1.358	8.3	0.684	47.9	—	—	0.632	36.5
肝臓	3.474	4.3	3.850	4.5	2.084	27.7	—	0.254	2.375	29.2
肺	0.252	3.3	0.396	4.2	0.172	22.5	—	—	0.263	27.9
脾臓	0.038	1.5	0.064	1.8	0.028	9.9	—	—	0.041	11.9
下垂体	0.001	3.0	0.002	3.0	0.001	25.2	—	—	0.002	22.9
唾液腺	0.059	1.6	0.078	1.8	0.037	11.1	—	—	0.052	11.3
骨格筋	5.895	0.7	5.983	0.8	3.452	4.9	—	—	4.491	5.7
脾臓	0.080	1.5	0.102	1.7	0.041	8.7	—	—	0.050	9.5
胸腺	0.032	1.1	0.046	1.3	0.021	7.3	—	—	0.035	10.5
甲状腺	0.003	2.4	0.006	3.2	0.002	19.5	—	—	0.003	17.9
膀胱	0.020	3.7	0.033	3.9	0.020	28.2	—	0.089	0.022	22.4
膀胱中の残尿 (a)	—	298.9	—	—	—	805.8	—	5.6	—	—
精巣上体	0.069	2.2	/		0.032	12.6	—	—	/	
輸精管	0.021	2.4			0.013	15.0	—	—		
精囊	0.076	1.9			0.025	8.4	—	—		
精巣	0.273	1.3			0.173	8.8	—	—		
卵巣	/		0.042	3.5	/				0.025	24.5
子宮			0.198	4.4					0.108	25.5
消化管 (*)	37.71	—	36.77	—	59.62	—	—	—	65.32	—
カーカス	20.39	1.4	24.34	1.7	13.61	10.0	—	—	14.64	10.1
全体 (#)	67.3	—	70.4	—	78.2	—	—	—	85.7	—
(#) -カーカス	29.6	—	33.6	—	18.6	—	—	—	20.4	—

(*)：内容物を含む。%：投与放射能に対する%。濃度：μg eq./g 組織、但し(a)膀胱中の残尿は μg eq./mL。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2 : A 標識体投与群の体内分布

臓器・組織	投与群		A 標識体投与群					
			低用量単回経口投与群		高用量単回経口投与群			
			雄		雄			
			4.5 時間		6 時間		96 時間	
	%	濃度	%	濃度	%	濃度		
血液	0.535	1.5	0.668	5.2	—	0.969		
赤血球	0.217	1.2	0.224	3.6	—	1.971		
血漿	0.331	1.8	0.442	6.4	—	0.040		
脂肪組織	0.178	0.6	0.140	1.4	—	—		
副腎	0.001	1.2	0.001	2.9	—	—		
骨	0.278	0.5	0.335	1.6	—	—		
骨髓	—	0.7	—	2.6	—	—		
脳	0.014	0.3	0.020	1.3	—	—		
ハート腺	0.003	0.8	0.004	2.8	—	—		
心筋	0.013	0.8	0.014	2.4	—	—		
腎臓	0.199	4.6	0.255	16.8	—	—		
肝臓	0.503	2.3	0.481	6.0	—	0.271		
肺	0.030	1.4	0.029	4.1	—	—		
脾臓	0.004	0.7	0.007	2.6	—	—		
下垂体	<0.001	0.8	<0.001	3.1	—	—		
唾液腺	0.008	0.8	0.010	3.0	—	—		
骨格筋	0.910	0.4	1.178	1.5	—	—		
脾臓	0.012	0.8	0.012	2.6	—	—		
胸腺	0.004	0.5	0.005	1.8	—	—		
甲状腺	0.001	1.5	0.001	4.7	—	—		
膀胱	0.006	3.5	0.006	9.9	—	<0.048		
膀胱中の残尿(a)	—	706.6	—	1507	—	3.9		
精巣上体	0.007	0.8	0.009	2.7	—	—		
輸精管	0.003	0.9	0.002	2.7	—	—		
精囊	0.011	0.7	0.010	2.0	—	—		
精巣	0.037	0.6	0.038	1.9	—	—		
消化管 (*)	48.17	0.8	64.56	3.5	—	—		
カーカス	3.52	—	5.17	—	—	—		
全体 (#)	52.7	—	70.8	—	—	—		
(#) -カーカス	4.6	—	6.3	—	—	—		

(*) : 内容物を含む。% : 投与放射能に対する%。濃度 : $\mu\text{g eq/g}$ 組織、但し(a)膀胱中の残尿は $\mu\text{g eq/ml}$ 。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血漿中の代謝物：

血漿中の代謝物として、P 標識体投与群では代謝物 [] 及び代謝物 [] が認められ、A 標識体投与群では代謝物 [] が認められた。

血漿中代謝物の組成を表 3 (P 標識体投与群) 及び表 4 (A 標識体投与群) に示す。

P 標識体投与群

P 標識体投与群の雌雄では、低用量及び高用量とも TLC への処理放射能に対して代謝物 [] が [] を占め、代謝物 [] 傾向が認められた。代謝物 [] が TLC への処理放射能に対して [] 認められ、低用量及び高用量とも [] 。

代謝物 [] の血漿中濃度は、低用量では雌雄とも [] であったが、高用量では [] 。

一方、代謝物 [] の血漿中濃度は低用量及び高用量とも [] となった。

また代謝物 B が第一相/第二相反応を受けた放射能画分 [] も、 [] 。

表 3：P 標識体投与群の血漿中代謝物

投与群 臓器・組織		P 標識体							
		低用量単回経口投与群				高用量単回経口投与群			
		雄		雌		雄		雌	
		4.5 hr				6 hr			
		%	濃度	%	濃度	%	濃度	%	濃度

% : TLC への処理放射能に対する%、濃度 : µg eq./g 血漿

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

A 標識体投与群

A 標識体投与群（雄）では、高用量単回投与群のみ代謝物が認められ、TLC への処理放射能に対して認められた。主たる放射性画分はであり、TLC への処理放射能に対して認められた。画分の血漿中濃度は、高用量投与時で。

表 4 : A 標識体投与群の血漿中代謝物

投与群 臓器・組織		A 標識体			
		低用量単回経口投与群		高用量単回投与群	
		雄			
		4.5 hr		4.5hr	
		%	濃度	%	濃度

% : TLC への処理放射能に対する%、濃度 : $\mu\text{g eq/g}$ 血漿、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 植物体内運命

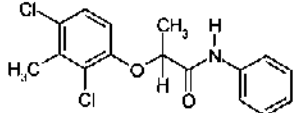
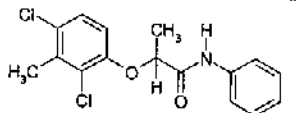
稲における代謝試験

(資料 No.40)

試験機関：

報告書作成年： 1986年

供試標識化合物：

標識化合物：	P 標識クロメプロップ (P 標識体)	A 標識クロメプロップ (A 標識体)
構造式：		
化学名：	2-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy) propionanilide	2-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy) propionanilide
比放射能：	4.43 mCi/mmole	7.78 mCi/mmole
放射化学的純度：	%	%

標識位置設定理由

供試植物：稲 幼植物 (3~3.5 葉期) (*Oryza sativa L. Nihonbare*)

試験方法：

本試験は「水耕液による試験」、「土耕法による試験」及び「オートラジオグラフによる移行試験」で構成されている。

水耕液による試験 (水耕液法)：

吸収/移行性試験：P 標識体を含む水耕液 (クロメプロップ濃度：0.32ppm) に稲植物体の根部を人工光型グロスチャンパー内で最長 24 時間にわたって浸漬した。浸漬期間中及び浸漬後に植物体を経時的に採取した。採取後に根部を洗浄し、根部と茎葉部の放射能を測定した。

代謝試験：P 標識体又は A 標識体を含む水耕液 (クロメプロップ濃度：0.32ppm) に稲植物体の根部を人工光型グロスチャンパー内で 2 時間浸漬した (P 標識体及び A 標識体とも 120 本/L)。浸漬後、クロメプロップを含まない新鮮水耕液中で培養し経時的 (浸漬後 0、4、20、24 及び 68 時間) に植物体を採取し、根部及び茎葉部に分割して分析に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

土耕法による試験（土耕法）：

吸収／移行及び代謝試験：稲幼植物 3 本を a/5000 ワグネルポットに移植し、P 標識体のアセトン溶液を水面に滴下し、土壌表面を軽く攪拌した（処理量：120 g 有効成分/10a）。処理後 21 日及び 40 日に稲植物試料を採取し、根部及び茎葉部に分割して分析に供した。

オートラジオグラフによる移行試験：

P 標識体の処理溶液（処理放射能：2 μ Ci）を植物の葉身又は茎基部に滴下し、処理後 1 日及び 4 日にオートラジオグラムを作成した。また P 標識体の処理溶液（処理放射能 0.22 μ Ci）に植物の根を浸漬し、浸漬後 1 日、2 日及び 4 日にオートラジオグラムを作成した。

代謝試験（水耕液法及び土耕法）における代謝物の分析

次頁に示す抽出操作フローチャートに従い、根部及び茎葉部試料を有機相、水相、残渣の各画分に分画し、各画分中の放射能を測定した。

有機相中の代謝物の同定/特徴付け及び定量は、薄層クロマトグラフィー（TLC）による想定代謝物の合成標準品とのコクロマトグラフィーで行った。

また水相中の代謝物を同定/特徴づけるため、水相を酸（塩酸）／酵素（ β -グルクロニダーゼ）で加水分解後にジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン相を TLC で分析した。

定量は放射活性スポット部位を切り取り、液体シンチレーションスペクトロメーター（LSC）により放射活性を測定した。

放射能の測定

液体試料は、その一定量を測定用バイアルに秤取り、液体シンチレーションカクテルを加えて LSC で測定した。固体試料は、乾燥後に燃焼させ、発生する放射能を LSC で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

試験結果：

吸収及び移行性

水耕液法による吸収／移行試験

表 1 に P 標識体を含む水耕液からの根部を介した吸収移行の結果を示す。浸漬時間とともに植物体に吸収された放射能は経時的に増加する傾向を示し、24 時間浸漬期間終了時に最多で処理放射能の約 11.8% が吸収された。吸収放射能（24 時間浸漬期間終了時）の分布率は、茎葉部：8.5%、根部：91.5%であった。

表 1：根部を介した水耕液中放射能の吸収移行

浸漬時間 (hr)	植物体の吸収放射能 (処理放射能に対する%)	放射能分布		
		茎葉部	根部	計
1	3.56	0.04 [1.1]	3.52 [98.9]	3.56 [100.0]
2	4.92	0.08 [1.6]	4.84 [98.4]	4.92 [100.0]
4	5.61	0.20 [3.6]	5.41 [96.4]	5.61 [100.0]
8	5.01	0.41 [8.2]	4.60 [91.8]	5.01 [100.0]
24	11.8	1.00 [8.5]	10.8 [91.5]	11.8 [100.0]

括弧[]の数値は植物体に吸収された放射能の分布率

土耕法による吸収／移行試験

表 2 に P 標識体を用いた土壌からの吸収／移行試験の結果を示す。植物体に吸収された放射能は、処理後 21 日及び 40 日でそれぞれ処理放射能の 1.7% 及び 2.7% であり、吸収放射能の約 3/4 は根部に留まっていた。

表 2：根部を介した水耕液中放射能の吸収移行

処理後 経過日数 (day)	植物体の吸収放射能 (処理放射能に対する%)	放射能分布		
		茎葉部	根部	計
21	1.7	0.43 [25]	1.28 [75]	3.56 [100.0]
40	2.7	0.73 [27]	1.97 [73]	4.92 [100.0]

括弧[]の数値は植物体吸収放射能の分布率

オートラジオグラフィ

オートラジオグラフィによる結果は、水耕液及び土耕法の場合と同様な移行性を示し、移行した放射能は茎葉全体に均一に分布した。また葉身又は茎基部に処理した場合でも、吸収された放射能は茎葉全体に均一に分布した。クロメプロップは稲幼植物体において上方移行性のみならず下方移行性をも有すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

植物体内放射能の抽出性

水耕液法及び上耕法における植物体内放射能の抽出性を、表3（水耕液法：吸収／移行試験）、表4（水耕液法：代謝試験）及び表5（土耕法：代謝試験）に示す。

水耕液法（表3及び表4）

P 標識体を根部浸漬処理した直後（0 時間後）では、茎葉部及び根部の抽出性放射能の 90%以上が有機相画分として回収された。しかしながら、処理後経過時間とともに有機相画分として回収される抽出性放射能が減少する一方、水相画分として回収される抽出放射能及び非抽出性放射能（残渣）が増加した（表3）。

A 標識体を根部浸漬処理した場合も、P 標識体処理時と同様の傾向が認められた。しかしながら、P 標識体浸漬処理と比較して根部及び茎葉部とも水相画分として回収される放射能が少なく、非抽出性放射能画分として認められる比率が著しく増加した（表4）。

表3：水耕法による試験での植物体内放射能の抽出性（数値は稲植物体吸収放射能に占める％）

供 試 標識体	処理後 経過時間	植物 部位	抽出性放射能		非抽出性 放射能	計
			有機相画分	水相画分		
P 標識体	0 hr	茎葉部	5.7 [98.3]	0.1 [1.7]	0.0 [0.0]	5.8 [100.0]
		根部	88.5 [93.9]	4.4 [4.7]	1.3 [1.4]	94.2 [100.0]
	4 hr	茎葉部	1.7 [81.0]	0.4 [19.0]	0.0 [0.0]	2.1 [100.0]
		根部	78.5 [80.3]	16.4 [16.8]	2.9 [3.0]	97.8 [100.1]
	24 hr	茎葉部	1.8 [58.1]	1.3 [41.9]	0.0 [0.0]	3.1 [100.0]
		根部	51.7 [53.4]	40.0 [41.3]	5.2 [5.4]	96.9 [100.1]
	68 hr	茎葉部	1.4 [23.7]	4.1 [69.5]	0.4 [6.8]	5.9 [100.0]
		根部	30.0 [31.8]	51.9 [55.1]	12.3 [13.1]	94.2 [100.0]

括弧 []内の数値は稲植物部位からの回収放射能に占める％

表4：水耕法による試験での植物体内放射能の抽出性（数値は稲植物体吸収放射能に占める％）

供 試 標識体	浸漬後 経過時間	植物 部位	抽出性放射能		非抽出性 放射能	計
			有機相画分	水相画分		
P 標識体	0 hr	茎葉部	0.4 [66.7]	0.2 [33.3]	0.0 [0.0]	0.6 [100.0]
		根部	97.7 [98.3]	1.4 [1.4]	0.2 [0.2]	99.4 [99.9]
	20 hr	茎葉部	1.4 [22.2]	4.6 [73.0]	0.3 [4.8]	6.3 [100.0]
		根部	50.3 [53.7]	40.2 [42.9]	3.2 [3.4]	93.7 [100.0]
A 標識体	0 hr	茎葉部	0.5 [71.4]	0.1 [14.3]	0.1 [14.3]	0.7 [100.0]
		根部	89.2 [89.7]	2.3 [2.3]	7.8 [7.8]	99.3 [99.8]
	20 hr	茎葉部	1.4 [19.2]	3.2 [43.8]	2.7 [37.0]	7.3 [100.0]
		根部	53.1 [57.3]	6.9 [7.4]	32.7 [35.3]	92.7 [100.0]

括弧 []内の数値は稲植物部位からの回収放射能に占める％

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

土壌法（表 5）

処理後 21 日では茎葉部の抽出放射能は有機相画分及び水相画分からほぼ同程度の比率（稲植物体吸収放射能に占める％として有機相画分：11.2%、水相画分：10.5%）で回収された。根部では、抽出性放射能は主として水相から回収された（稲植物体吸収放射能に占める％として有機相画分：19.5%、水相画分：52.4%）。

処理後 21 日及び 40 日を比較すると、茎葉部及び根部とも有機相画分として抽出される放射能が減少する一方、非抽出性放射能（残渣）画分が増加した。

表 5：土耕法による試験での植物体内放射能の抽出性（数値は稲植物体吸収放射能に占める％）

供 試 標識体	処理後 経過日数	植物 部位	抽出性放射能				非抽出性 放射能	計		
			有機相画分		水相画分					
P 標識体	21 day	茎葉部	11.2	[45.2]	10.5	[42.3]	3.1	[12.5]	24.8	[100.0]
		根部	19.5	[25.9]	52.4	[69.7]	3.3	[4.4]	75.2	[100.0]
	40 day	茎葉部	5.9	[21.8]	15.0	[55.4]	6.2	[22.9]	27.1	[100.1]
		根部	9.3	[12.8]	50.8	[70.0]	12.6	[17.4]	72.7	[100.2]

括弧 [] 内の数値は稲植物体部位からの回収放射能に占める％

代謝物の同定/特徴付け

水耕液法：

P 標識体又は A 標識体処理とも、根部抽出画分（有機相画分：P 標識体及び A 標識体、水相画分：P 標識体のみ）を TLC で分離した。

P 標識体では有機相画分から親化合物の他に の TLC スポットが検出され、代謝物

が認め

られ、ラジオオートグラムの黒化度から主代謝物と考えられた。また、代謝物

の存在が推定された。

水相画分では（酸又は酵素）加水分解後に代謝物

が主代謝物と認められ、また微量代謝物として代謝物

が認められた。

A 標識体では有機相画分から親化合物の他に の TLC スポットが検出され、P 標識体と同様に代謝物

が認

められ、代謝物

の存在が推定された。

放射性成分の経時的消長

稲植物体根部における放射性成分の経時的消長を、表 6（P 標識体：水耕液法）及び表 7（P 標識体：土耕法）にそれぞれ示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

水耕液法（根部、表 6）

処理終了直後（0 時間）及び処理後 4 時間では、根部の抽出性放射能の大部分は有機相画分（稲植物体吸収放射能に対する％として直後：88.5％及び 4 時間後：78.5％、表 3）として回収された。一方、処理後 68 時間では、根部の抽出性放射能は主として水相画分として回収された（稲植物体吸収放射能に対する％として 68 時間後：51.9％、表 3）。

有機相画分における未変化の親化合物クロメプロップは、稲植物体吸収放射能に対して処理直後の 79％から処理後 68 時間の 10.8％へと減少した。また、代謝物を含めた代謝物

は処理後 4 時間に稲植物体吸収放射能に対して最大値 88.5％を占め、以後は減少し処理後 68 時間には 10.8％となった。

一方、代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップは経時的に増加し、処理後 68 時間に稲植物体吸収放射能に対して最大値 51.9％に到達した。

処理後 68 時間の水相画分の（酸又は酵素）加水分解の結果、代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップが稲植物体吸収放射能に対して 51.9％と認められ、代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップと認められた。

処理後 68 時間の抽出性放射能（有機相画分と水相画分の合計では、抱合体を含めた代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップが最多であり、その生成量は稲植物体吸収放射能に対して 88.5％であった。次いで未変化の親化合物クロメプロップが稲植物体吸収放射能に対して 79％と認められた。

上壤処理（茎葉部及び根部、表 7）

茎葉部では、代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップが主代謝物として処理後 21 日に代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップが認められた。処理後 21 日における代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップの生成量は、稲植物体吸収放射能に対して 88.5％であり、抽出性放射能（有機相画分と水相画分の合計）の 88.5％を占めた。次いで代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップが稲植物体吸収放射能に対して 51.9％と認められた。処理後 40 日の茎葉部では、代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップが稲植物体吸収放射能に対して 51.9％、次いで代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップが認められた。

根部でも、抱合体を含めた主代謝物として代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップが認められた。代謝物 4-ヒドロキシクロメプロップの生成量は、稲植物体吸収放射能に対して処理後 21 日で 88.5％及び処理後 40 日で 88.5％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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 6 : P 標識体を水耕処理した稲根部の放射性成分

	根部 (稲植物体吸収放射能に占める%)						
	有機相画分				水相画分		合計 有機相画分(68 時間)+水相画 分(68 時間)
	処理後				処理後 68 時間		
	直後 (0 時間)	4 時間	24 時間	68 時間	塩酸加水 分解後	酵素加水 分解後	
親化合物 A	79.0 [89.3]	58.9 [75.0]	31.8 [61.5]	10.8 [36.0]	- [-]	- [-]	10.8
合計	88.5 [100.0]	78.5 [100.0]	51.7 [99.9]	30.0 [100.0]	51.8	51.9	81.8~81.9

括弧[]内の数値は画分放射能に占める%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表7：P 標識体を土壌処理した稲根部及び茎葉部の放射性成分

(表中の数値は稲植物体吸収放射能に占める%)

	茎葉部						根部					
	処理後 21 日			処理後 40 日			処理後 21 日			処理後 40 日		
	画分 (相)			画分 (相)			画分 (相)			画分 (相)		
	有機	水*	計	有機	水*	計	有機	水*	計	有機	水*	計
親化合物 A	0.5 [4.5]	0.1 [1.1]	0.6 (2.8)	0.1 [1.7]	0.1 [0.8]	0.2 (1.0)	3.0 [15.4]	0.1 [0.2]	3.1 (4.3)	0.4 [4.3]	0.1 [0.3]	0.5 (0.8)
合 計	11.2 [100.0]	10.5	21.7 (100.0)	5.9 [100.0]	15.0	20.9 (100.0)	19.5 [99.9]	52.4	71.9 (100.0)	9.3 [100.0]	50.8	60.1 (100.0)

括弧[]内の数値は有機相画分（水和の値については、加水分解後の有機相）放射能に占める%

括弧()内の数値は部位（根部又は茎葉部）からの回収放射能に占める%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

代謝経路

クロメプロップは次の主代謝経路で代謝されたと考えられた。

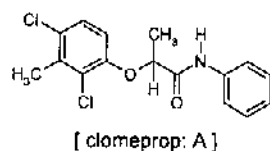
また代謝物

接 され、

が認められたことから、親化合物クロメプロップが直
される副経路の存在も推定された。

次頁に稲におけるクロメプロップの推定代謝経路を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。
稲におけるクロメプロップの代謝経路



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 土壤中運命試験

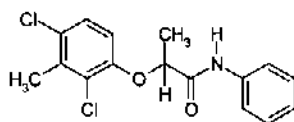
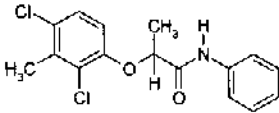
好氣的湛水土壤中運命試験及び好氣的土壤中運命試験

(資料 No.41)

試験機関：

報告書作成年： 1986年

供試標識化合物：

標識化合物：	P 標識クロメプロップ (P 標識体)	A 標識クロメプロップ (A 標識体)
構造式：		
化学名：	2-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)propionanilide	2-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)propionanilide
比放射能：	4.43 mCi/mmole	7.78 mCi/mmole
放射化学的純度：	%	%

標識位置設定理由

供試土壌：次の2種類の上壤を用いた。礫や植物体を除き、5m/m メッシュの篩を通した生土を供試した。

供試土壌	土性	pH (H ₂ O)	総炭素含有量 (%)	カチオン交換容量 (me/100g)	粘土含有量 (%)	最大容水量
愛知土壌	水田土壌 埴土	6.1	0.76	15.8	38.2	100
栃木土壌	水田土壌 埴壤土	6.2	9.20	32.0	16~19	194

試験方法：

本試験は「湛水条件試験」、「畑地条件試験」及び「¹⁴CO₂ 発生試験 (湛水条件及び畑地条件)」で構成されている。

処理量：湛水条件試験、畑地条件試験及び¹⁴CO₂ 発生試験とも、次のとおり共通の処理量とした。

	P 標識体	A 標識体
乾土当たり処理量	1.6 ppm	1.5 ppm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

・ 灌水条件試験：

供試土壌 30g (乾土相当量) を 100mL 容三角フラスコに取り、2cm 深の灌水状態とした。フラスコ口をアルミホイル箔で覆い、27℃の暗条件で 2 週間前培養した。P 標識体又は A 標識体のアセトン溶液 0.1mL を灌水面に滴下し、土壌表面に混和処理した。水分の蒸発損失分を補充しながら、27℃暗条件下で 200 日間培養した。

・ 畑地条件試験：

供試土壌 30g (乾土相当量) を 100mL 容三角フラスコに取り、水分含量を最大保水量の 45~50% に調整した。灌水条件試験と同様に前培養を行い、P 標識体又は A 標識体のアセトン溶液 0.1mL を土壌に混和処理した。水分の蒸発損失分を補充しながら、27℃暗条件下で 200 日間培養した。土壌試料の採取は灌水条件試験と同様に行った。

試料の採取 (灌水条件試験及び畑地条件試験)：両試験とも次の時点で土壌試料を採取した。

	試料採取時点 (処理後日数)								
	1	3	5	10	20	30	50	100	200
P 標識体処理	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A 標識体処理	○(*)	×	○	×	×	×	○	○	○

○：採取、×：採取せず、(*)：灌水条件試験の愛知土壌は採取せず。

抽出及び分画 (灌水条件試験及び畑地条件試験)：灌水条件試験の土壌にはアセトン 100mL、畑地条件土壌には水 50mL 及びアセトン 100mL を加え、次頁に示す手順で親化合物及び代謝物の抽出を行った。

代謝物の同定/特徴付け及び定量 (灌水条件試験及び畑地条件試験)：抽出操作で得た有機相画分を用い、薄層クロマトグラフィー (TLC) 及びオートラジオグラフィ (ARG) により代謝物の同定/特徴付けを行った。

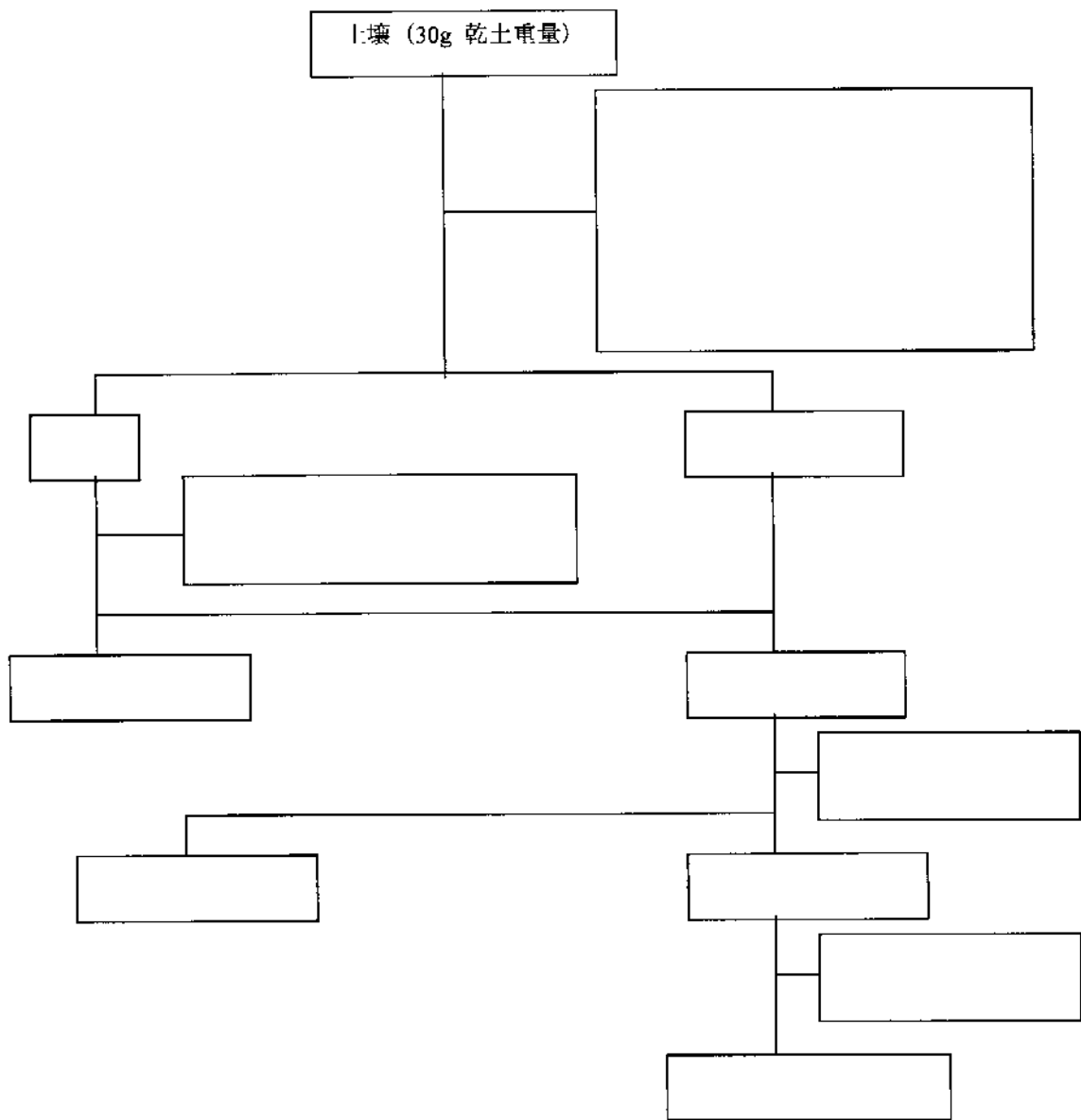
・ $^{14}\text{CO}_2$ 発生試験 (灌水条件及び畑地条件)：

供試土壌 50g (乾土相当量) を 200mL 容三角フラスコに取り、灌水条件では 2cm 深灌水、畑地条件では水分含量を最大保水量の 45~50% に調整した。フラスコ口をゴム栓で密栓し、27℃暗条件下で 2 週間前培養した。前培養期間中、1 日 1 回ゴム栓を取り自然換気 (15 分) を行った。P 標識体又は A 標識体のアセトン溶液 0.16 をフラスコ内に処理 (灌水条件：土壌灌水面に混和処理、畑地条件：混和処理) し、8N 水酸化ナトリウム溶液 3mL を入れた小試験管をフラスコ内に入れ、密栓後に 27℃暗条件下で 100 日間培養した。培養期間中、5~10 日ごとに水酸化ナトリウム溶液を採取し、更新した。

放射能の測定：液体試料は測定用バイアルに採取し、液体シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーション計測 (LSC) で測定した。固体試料は燃焼させ、生成する $^{14}\text{CO}_2$ を吸収剤に捕集し LSC で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

湛水条件試験及び畑地条件試験における抽出手順



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果：

放射能分布（湛水条件試験及び畑地条件試験）：

湛水条件試験及び畑地条件試験における抽出放射能の推移を、表1（湛水条件試験）及び表2（畑地条件試験）に示す。

湛水条件試験（表1）

P 標識体を処理した愛知（埴土）及び栃木（埴壤上）土壌では、アセトン抽出画分及び有機相画分として回収された放射能が経時的に減少した。処理後 200 日において愛知土壌でアセトン抽出画分が約 8%AR（%AR：処理放射能に対する%）、有機相画分が約 3%AR であったのに対し、栃木土壌ではアセトン抽出画分が 53%AR、有機相画分が 39%AR とアセトン抽出画分及び有機相画分として回収される放射能の消失は緩慢であった。

両土壌ではアセトン抽出画分及び有機相画分放射能の減少に伴い、培養初期から土壌残渣画分及び水相画分が増加した。土壌残渣画分は両土壌とも処理後 100 日で最大値（愛知土壌：25%AR、栃木土壌：12%AR）に到達し、以後は減少に転じた。

A 標識体を処理した両土壌では、P 標識体処理時と比較して培養初期からアセトン抽出画分及び有機相画分の放射能が速やかに減少し、対して土壌残渣画分及び水性相画分放射能が増大した。

土壌残渣画分の放射能は、P 標識体処理時と比較して A 標識体処理時に多くなる傾向が示され、フェノキシ環を有する分解物と比較してアニリン部分を有する分解物が土壌により強く吸着するためと考えられた。

表 1：湛水条件試験における抽出放射能の推移

		処理後日数（数値の単位は対処理放射能%、%AR）									
		1	3	5	10	20	30	50	100	200	
P 標 識 体	愛 知 土 壌	アセトン抽出画分 (①)	98	95	87	89	78	67	56	31	7.7
		有機相画分	93	86	78	77	66	53	50	19	2.8
		水相画分	0.9	2.1	3.4	3.8	5.2	10	6.4	8.8	0.7
		土壌残渣画分 (②)	1.4	6.6	11	8.9	15	20	21	25	10
		合計 (①+②)	99	102	98	98	93	87	77	56	18
	栃 木 上 壤	アセトン抽出画分 (①)	90	91	84	86	84	83	86	68	53
		有機相画分	89	85	77	80	78	75	73	50	39
		水相画分	0.1	0.8	0.6	1.0	1.0	2.0	2.0	1.9	1.4
		土壌残渣画分 (②)	3.7	4.2	3.7	6.8	7.7	8.4	5.8	12	4.4
		合計 (①+②)	94	95	88	93	92	91	92	80	57

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1(続き)：湛水条件試験における抽出放射能の推移

		処理後日数(数値の単位は対処理放射能%、%AR)									
		1	3	5	10	20	30	50	100	200	
A 標 識 体	愛 知 上 壤	アセトン抽出画分(①)	—	—	37	—	—	—	18	20	12
		有機相画分	—	—	16	—	—	—	8.4	14	5.8
		水相画分	—	—	11	—	—	—	5.4	3.8	4.2
		土壌残渣画分(②)	—	—	48	—	—	—	59	42	51
		合計(①+②)	—	—	85	—	—	—	77	62	63
A 標 識 体	栃 木 土 壤	アセトン抽出画分(①)	86	—	28	—	—	—	20	14	7.6
		有機相画分	83	—	23	—	—	—	17	10	6.3
		水相画分	2.2	—	2.8	—	—	—	1.9	0.8	0.5
		土壌残渣画分(②)	9.5	—	56	—	—	—	33	27	21
		合計(①+②)	96	—	84	—	—	—	53	41	29

畑地条件試験(表2)

P標識体を処理した愛知(埴土)及び栃木(埴壤土)土壌では、培養直後から速やかなアセトン抽出画分及び有機相画分として回収される放射能の減少が認められた。湛水条件試験と同様に、アセトン抽出画分及び有機相画分として回収される放射能の減少は、栃木土壌において緩慢であった。また、アセトン抽出画分及び有機相抽出画分として回収された放射能の経時的減少は、両土壌とも湛水条件試験と比較して速やかであった。

両土壌では、アセトン抽出画分及び有機相画分放射能の減少に伴い培養初期から土壌残渣画分及び水相画分が増加した。土壌残渣画分は愛知土壌において処理後20日以降は30%AR以上となり、栃木土壌では処理後50日に最大値(35%AR)を示した後は減少し、処理後200日には29%ARとなった。

表2：畑地条件試験における抽出放射能の推移

		処理後日数(数値の単位は対処理放射能%、%AR)									
		1	3	5	10	20	30	50	100	200	
P 標 識 体	愛 知 土 壤	アセトン抽出画分	98	86	86	75	52	32	22	16	11
		有機相画分	95	82	83	63	38	20	12	8.8	6.4
		水相画分	0.5	1.3	1.6	5.2	5.0	5.8	5.6	3.7	3.0
		土壌残渣画分	4.1	6.5	8.7	16	31	33	32	35	34
		合計	102	93	95	91	83	65	54	51	45
P 標 識 体	栃 木 土 壤	アセトン抽出画分	97	102	95	86	80	66	46	31	14
		有機相画分	97	101	91	82	68	55	34	20	8.5
		水相画分	0.1	0.3	0.3	0.8	1.0	1.1	1.3	1.3	0.8
		土壌残渣画分	5.1	6.1	8.4	14	19	25	35	27	29
		合計	102	108	103	100	99	91	81	58	43

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2 (続き) : 畑地条件試験における抽出放射能の推移

		処理後日数 (数値の単位は対処理放射能%、%AR)									
		1	3	5	10	20	30	50	100	200	
A 標 識 体	愛 知 土 壤	アセトン抽出画分	99	—	69	—	—	—	23	22	25
		有機相画分	92	—	59	—	—	—	12	10	15
		水相画分	2.6	—	6.9	—	—	—	5.8	5.6	4.7
		土壌残渣画分	11	—	28	—	—	—	56	51	47
		合計	110	—	97	—	—	—	79	73	72
	栃 木 土 壤	アセトン抽出画分	85	—	55	—	—	—	17	11	7.4
		有機相画分	81	—	50	—	—	—	15	8.5	7.2
		水相画分	1.5	—	2.5	—	—	—	1.2	0.8	0.6
		土壌残渣画分	17	—	38	—	—	—	57	51	28
		合計	102	—	93	—	—	—	74	62	35

代謝分解物の放射能分布 (湛水条件試験及び畑地条件試験) :

P 標識体処理土壌 (湛水状態試験及び畑地状態試験) の TLC オートラジオグラムの結果から、未変化の親化合物 [A] の他に代謝物

が認められた。

一方、A 標識体処理土壌 (湛水状態試験及び畑地状態試験) の TLC オートラジオグラムでは、未変化の親化合物 [A] 以外に代謝物

が認められ

た。

代謝分解物の経時的消長 (湛水条件試験及び畑地条件試験) :

湛水条件試験及び畑地条件試験における代謝分解物の経時的推移を、表 3 (湛水条件試験) 及び表 4 (畑地条件試験) に示す。

湛水条件試験 (表 3)

P 標識体を処理した愛知 (埴土) 土壌では、親化合物 [A] が速やかに消失し、それに対応して 代謝物 が生成した。また 代謝物

が認められたが、その生成量は何れの時点においても であった。代謝物 並びに 代謝物

の最大生成量は に認められ、以降は経時的に減少し、処理後 200 日では何れも 1%AR 以下となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

P 標識体を処理した栃木（埴壤土）土壌では、親化合物 [A] の消失は速やかであったが、処理後 10 日以降は愛知（埴土）土壌と比較して緩やかであった。一方、
代謝物 は処理後初期に速やかに増加したがその後は緩慢に減少し、処理後 200 日では となった。

代謝物 の生成量は、何れの時点においても であった。

A 標識体を処理した愛知（埴土）及び栃木（埴壤土）土壌において親化合物 [A] の消失は速やかであり、また 10%AR 以上生成した代謝分解物は認められなかった。

湛水条件試験における親化合物クロメプロップの半減期は、標識位置及び供試土壌に係わらず 5 日以内であった。

表 3：湛水条件試験における代謝分解物

		処理後日数（数値の単位は対処理放射能%、%AR）									
		1	3	5	10	20	30	50	100	200	
P 標 識 体	愛 知 土 壌	親化合物 A	52	32	13	4.9	4.1	4.0	2.7	1.6	0.6
		合 計	93	86	78	77	66	54	50	19	2.8
	栃 木 土 壌	親化合物 A	72	49	32	21	19	16	15	6.5	9.4
		合 計	89	84	78	80	78	75	73	50	39

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイオクロップサイエンス株式会社にある。

表3（続き）：湛水条件試験における代謝分解物

		処理後日数（数値の単位は対処理放射能%、%AR）									
		1	3	5	10	20	30	50	100	200	
A 標 識 体	愛 知 上 壤	親化合物 A	—	—	9.1	—	—	—	3.9	11	3.2
		合計	—	—	16	—	—	—	8.4	14	5.8
	栃 木 土 壤	親化合物 A	79	—	21	—	—	—	15	8.2	5.5
		合計	82	—	23	—	—	—	17	10	6.3

畑地条件試験（表4）

P 標識体を処理した愛知（埴土）及び栃木（埴壤土）土壤では、親化合物 [A] は速やかに消失し、代謝物が認められた。代謝物の生成量は処理後 日に両土壤において最大値（ ）となり、以降は経時的に減少した。また 代謝物

が認められたが、その生成量は何れの時点においてもであった。

A 標識体を処理した愛知（埴土）及び栃木（埴壤土）土壤では、親化合物 [A] は速やかに減少し、また何れの時点においても 以上生成した代謝物は無かった。

畑地条件試験における親化合物クロメプロップの半減期は、標識位置及び供試土壤に係わらず7日以内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4 : 畑地条件試験における代謝分解物

		処理後日数 (数値の単位は対処理放射能%、%AR)									
		1	3	5	10	20	30	50	100	200	
P 標 識 体	愛 知 土 壤	親化合物 A	83	57	52	25	27	11	5.0	4.2	3.8
		合 計	95	82	83	64	38	20	12	8.7	6.4
	栃 木 上 壤	親化合物 A	—	74	56	38	25	22	16	6.2	6.1
		合 計	—	102	91	83	68	55	33	20	8.4
A 標 識 体	愛 知 土 壤	親化合物 A	90	—	55	—	—	—	6.2	7.8	13
		合 計	93	—	59	—	—	—	12	10	15
	栃 木 土 壤	親化合物 A	79	—	48	—	—	—	14	7.4	2.8
		合 計	81	—	50	—	—	—	15	8.6	7.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

$^{14}\text{CO}_2$ 発生試験（湛水条件及び畑地条件）：

$^{14}\text{CO}_2$ 発生試験（湛水条件及び畑地条件）の結果を表 5 に示す。

$^{14}\text{CO}_2$ の発生量に、処理条件、標識位置及び土壌の種類により差が認められた。

湛水条件下の $^{14}\text{CO}_2$ 発生量は、処理後 101 日に愛知（埴土）土壌で 17%AR と比較的多かったが、栃木（埴壤土）土壌では 1.1%AR と少なかった。またより好気的な畑地条件における $^{14}\text{CO}_2$ の発生量は経時的に増加し、処理 100 日後には P 標識体処理で 23%AR（栃木土壌）～29%AR（愛知土壌）、A 標識体処理で 17%AR となった。

これら $^{14}\text{CO}_2$ 発生の経時的累積量は、微生物関与を示唆するシグモイド型のパターンを示した。

表 5： $^{14}\text{CO}_2$ 発生試験（湛水条件及び畑地条件）における $^{14}\text{CO}_2$ 発生量

試験条件	標識体	土壌	処理後日数（数値の単位は対処理放射能%の累積値、累積%AR）										
			5	10	20	31	41	50	60	70	80	90	101
湛水条件	P 標識体	愛知土壌	0.9	2.2	3.9	6.4	—	6.2	—	—	—	—	17
		栃木土壌	<0.1	0.5	0.6	0.5	—	0.6	—	—	—	—	1.1
畑地条件	P 標識体	愛知土壌	0.8	1.7	6.9	11	16	21	23	25	27	28	29
		栃木土壌	0.2	0.8	2.8	5.1	8.9	12	15	18	20	22	23
	A 標識体	愛知土壌	1.1	2.6	7.0	8.5	10	12	13	14	15	16	17

代謝分解経路：

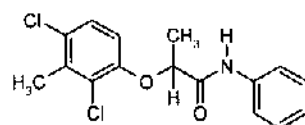
クロメプロップの代謝分解経路は以下に要約する。

親化合物クロメプロップ [A] は

次頁にクロメプロップの想定代謝経路を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

クロメプロップの土壌中代謝分解経路



[clomeprop: A]

4. 水中運命

加水分解性試験

(資料 No. 42)

試験機関:

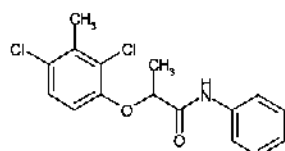
報告書作成年: 1999年 [GLP]

申請者注:

クロメプロップの加水分解運命試験成績の必要性を判断するため、OECD ガイドライン No.111 に基づく 50°C (pH 4, 7 及び 9) における予備試験が実施された。

供試化合物: クロメプロップ標準品

化学名: (RS)-2-(2,4-ジクロロ-*m*-トリルオキシ)プロピオンアニリド (IUPAC)



純度: 99.9%

供試緩衝液: 0.05M 無菌 Clark and Lubs の緩衝液 (pH 4, 7 及び 9)

(試験水中のクロメプロップ濃度: 0.015 mg/L、溶解助剤としてアセトニトリル < 1.0% v/v を含む。)

試験方法: 容存酸素を排除した pH 4, 7 及び 9 供試緩衝液を 50mL 共栓付き三角フラスコに入れ、アルミホイルで覆った恒温水槽 (50±0.1°C) に静置して 5 日間培養した。5 日後のクロメプロップ濃度を測定し、残存率を算出した。

分析方法: 供試緩衝液をジクロロメタンで 2 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水後に溶媒を留去した。分析は高速液体クロマトグラフィーにより行った。

試験結果: 50°C、5 日間培養後の緩衝液中のクロメプロップ残存率を以下に示す。
pH 4, 7 及び 9 のクロメプロップの残存率は、それぞれ 99.3%、104.3% 及び 100.7% であった。

	pH 4.0	pH 7.0	pH 9.0
pH (測定値)	4.03	6.99	9.00
初期濃度 (C0) (mg/L)	0.0145	0.0140	0.0147
5 日後の濃度 (Ct) (mg/L)	0.0144	0.0146	0.0148
分解率	0.7%	-4.3%	-0.7%

この予備試験においてクロメプロップの加水分解性は認められなかった。

水中光分解運命試験（緩衝液）

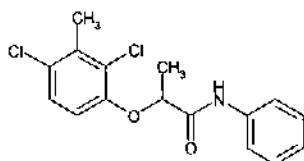
（資料No. 43）

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP]

供試標識化合物：14C標識クロメプロップ（P標識体）

化学名：(RS)-2-(2,4-ジクロロ-m-トリルオキシ)プロピオンアニリド（IUPAC）



*：標識位置

放射化学的純度： %（HPLCによる確認）

試験水：0.025M リン酸二水素カリウム緩衝液（pH 7）

試験水中のクロメプロップ実測濃度は0.0194mg/L、共存溶媒としてアセトニトリル0.2% v/vを含む。

光源及び光強度

光源：キセノンランプ

光強度：測定した光強度の測定結果を次に示す。

測定波長 [nm]	光強度 [W/m ²]
290～800	466

試験方法：

試験装置：Haraeus Suntest CPS+

試験系：本試験系は光照射実験と非照射実験（暗所対照区）から構成されている。

・ 光照射実験

試験温度：25±2℃

試験容器：密閉可能な石英製光分解容器（最大容積：18mL）

光照射：キセノンランプを組み込んだ試験装置内において、光（290nm以下の波長を除去）を119時間にわたって連続的に照射した。この照射期間は、春期太陽光（東京、北緯35度）の33.4811間に相当する。

・ 非照射実験

試験温度：25±1℃

試験容器：密閉可能なガラス製筒型シリンダー

処理溶液の調製及び処理：

P標識体0.93mgをアセトニトリル100mLに溶解し、処理溶液を調製した。この処理溶液36μLを、光照射実験及び非照射実験の容器中の試験水18mLに処理し、各容器を密閉した。光照射実験試料を試験装置内に設置し、光照射を開始した。非照射実験試料に関しては、暗室において試験容器を黒色のプラスチックカバーで覆った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

被験物質が高揮発性であるため本試験では捕集装置を使用せず、密閉可能な試験容器（最大容積18mL）を試験水18mLで充填した。

試料採取及び試料の処理：

光照射開始後、下表に示す時点で二反復の容器内の試験水を採取した。

	照射開始後								
	0hr	4hr	6hr	24hr	28hr	48hr	72hr	95hr ^(*)	119hr
光照射実験	○	○	○	○	○	○	○	○	○
非照射実験	×	○	×	○	×	×	○	×	○

○は採取を、×は非採取を示す。

(*)：一反復は第94時間に、その他の反復は第95時間に採取した。

採取した容器中の試験水をガラス製保管容器（アセトニトリル3mLを含有）に移して水/アセトニトリル混合液とした。容器をアセトニトリルで3回洗浄し、洗浄液を水/アセトニトリル混合液と合わせた。

またアセトニトリルによる洗浄後、容器をヘキサンで洗浄した。

試料の分析：上記で得られた水/アセトニトリル混合液及びヘキサン洗浄液中の放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

試験水/アセトニトリル混合液に含まれる放射性成分の測定として、水/アセトニトリル混合液の一部を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に注入し、1分間毎の画分として収集した。その後、各画分をLSCで定量した。なお、水/アセトニトリル混合液のHPLCへの注入に先立ち、¹⁴Cの参照物質（¹⁴C標識体及び非標識体）をHPLCでのマーカーとして使用した。

極性物質の分離及び特徴付け：

上記のHPLCで相対保持時間0.08～0.10に溶出された極性域の放射能を収集し、濃縮後に極性成分の分離に適した薄層クロマトグラフィー（TLC）に供した。TLCプレート上の放射能測定は、放射線解析装置で行った他、TLCプレート上のシリカを掻き取り、LSCで測定した。

また、極性域の放射能が溶存放射性二酸化炭素である可能性を検討するため、当該画分に塩化バリウムを処理し、炭酸バリウムとして沈殿させた後の放射能を測定した。

滅菌の維持の確認：

各時点での採取試料の一部を栄養培地で数日間培養し、コロニー生育の有無を調査した。試験期間を通じて滅菌が維持されていることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果

物質収支：

表1に、光照射実験及び非照射実験における物質収支（放射能回収率）を示す。

光照射実験及び非照射実験の各採取時点における回収率は、何れも処理放射能に対して90%以上であった。また、試験期間を通じた平均回収率は、光照射実験で97.54%、非照射実験で101.39%と良好であった。

光照射実験及び非照射実験とも、回収された放射能の大部分が水/アセトニトリル混合液から回収された。ヘキサン洗浄液から回収された放射能は、処理放射能に対して光照射実験で2%以下、非照射実験では0%であった。

表 1：光照射実験および非照射実験における放射能回収率

試料採取時点	処理放射能に対する% (%AR, n=2の平均値)					
	光照射実験			非照射実験		
	水/アセトニトリル 混合液	ヘキサン 洗浄液	総回収率	水/アセトニトリル 混合液	ヘキサン 洗浄液	総回収率
0hr	100.84	0.23	101.07	—	—	—
4hr (0.17day)	101.58	0.37	101.95	102.26	0.00	102.26
6hr (0.25day)	102.35	0.20	102.55	—	—	—
24hr (1.00day)	98.66	0.54	99.20	100.96	0.00	100.96
28hr (1.17day)	98.01	1.93	99.94	—	—	—
48hr (2.00day)	92.05	0.30	92.35	—	—	—
72hr (3.00day)	97.49	0.00	97.49	101.87	0.00	101.87
95hr ^(*) (4.00day)	91.50	1.05	92.54	100.48	0.00	100.48
119hr (5.00day)	90.81	0.16	90.97			
平均	—	—	97.54	—	—	101.39

試料採取時点の括弧()は、北緯35度(日本)の太陽光に換算した日数を示す。
n/a：分析せず。(*)：一反復は第94時間に、その他の反復は第95時間に採取した。

HPLCにおける放射性成分の構成および定量：

光照射実験（表2）

クロメブロップは、照射開始直後（0時間）の100.84%AR（%AR：処理放射能に対する%）から照射終了時（照射開始後119時間）の21.54%ARへと光分解された。

光分解物として、が照射開始後に認められた。の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

生成量は、照射開始後48時間の値を除いて経時的に増加し、照射終了時（照射開始後119時間）には最高値が認められた。

合計で未知物質が認められた。未知物質2及び3は、微量分解物であった。

相対保持時間0.09と高極性域に溶出した未知物質1は、照射開始後に認められ、経時的に増加して照射終了時にはとなった。

表 2：光照射実験における試験水中の放射性成分の構成及び定量

採取時点	放射性成分（表中の数値は処理放射能に対する%：%AR、n=2の平均値）			
	クロメプロップ [1.00] [A]			計
0 hr	100.84			100.84
4 hr	101.58			101.58
6 hr	100.80			102.35
24 hr	84.60			98.66
28 hr	78.96			98.01
48 hr	64.99			92.05
72 hr	39.75			97.49
95 hr ^(*)	29.16			91.50
119 hr	21.54			90.81

括弧 [] 内の数値は、相対保持時間（RRT）を示す。

(*)：一反復は第94時間に、その他の反復は第95時間に採取した。

非照射実験

暗所対照である非照射実験において、照射開始後96時間まで親化合物クロメプロップの分解は認められず、照射開始後119時間にが認められた。

未知物質1の同定/特徴付け：

光照射実験で認められた未知物質1を含む画分を、TLC分析に供した。

高揮発性の極性物質であると考えられた。

クロメプロップの光分解半減期：

半減期及び90%消失期間を表3に示す。

実験条件下でのクロメプロップ半減期は、2.28日と算出された。北緯35度、春期（4～6月）の太陽光条件に換算した半減期は、15.4日と算出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表3：クロメプロップの半減期

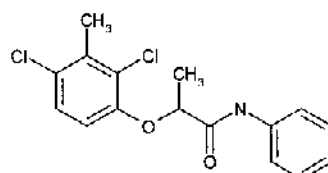
	実験条件下 [日]	環境条件下 [日] (*)
DT ₅₀	2.28	15.4
DT ₉₀	7.56	51.0

(*)：環境条件下のDT値の算出：Suntest装置の1日は、北緯35度(日本)の春期(4~6月)太陽光の6.75日に相当する。

クロメプロップの光分解経路：

親化合物クロメプロップは、緩衝液中において光分解を受け、
が生じた。

緩衝液中における光分解経路



クロメプロップ



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

水中光分解運命試験（自然水）

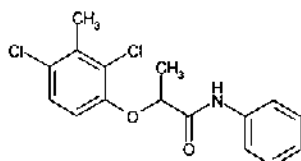
（資料No. 44）

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP]

供試標識化合物：14C標識クロメプロップ（P標識体）

化学名：(RS)-2-(2,4-ジクロロ-m-トリルオキシ)プロピオンアニリド（IUPAC）



*：標識位置

放射化学的純度： %（HPLCによる確認）

試験水：滅菌自然水

〔採取場所：Reservoir池（英国Essex州Ongar, Fyfield Road）、

採取年月日：2004年11月3日、pH 7.8、溶存酸素：飽和濃度の92%〕

設定濃度としてクロメプロップ0.0188mg/L、共存溶媒としてアセトニトリル0.15%v/vを含む。

光源及び光強度

光源：キセノンランプ

光強度：測定した光強度の測定結果を次に示す

測定波長 [nm]	光強度 [W/m ²]
290~800	529

試験方法：

試験装置：Haracus Suntest CPS+

試験系：本試験系は光照射実験と非照射実験（暗所対照区）から構成されている。

・ 光照射実験

試験温度：25±2℃

試験容器：密閉可能な石英製光分解容器（最大容積：18mL）

光照射：キセノンランプを組み込んだ試験装置内において、光（290nm以下の波長を除去）を96時間にわたって連続的に照射した。この照射期間は、春期太陽光（東京、北緯35度）の30.64日間に相当する。

・ 非照射実験

試験温度：25±1℃

試験容器：密閉可能なガラス製筒型シリンダー

処理溶液の調製及び処理：P標識体1.0mgをアセトニトリル100mLに溶解し、処理溶液を調製した。

この処理溶液27μLを、光照射実験及び非照射実験の容器中の試験水18mLに処理し、各容器を密閉した。

光照射実験試料を試験装置内に設置し、光照射を開始した。非照射実験試料に関して

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

は、暗室において試験容器を黒色のプラスチックカバーで覆った。

被験物質が高揮発性であるため本試験では捕集装置を使用せず、密閉可能な試験容器（最大容積18mL）を試験水18mLで充填した。

試料採取及び試料の処理：

光照射開始後、以下に示す時点で容器内の試験水を採取した。

	照射開始後							
	0 hr	4 hr	6 hr	24 hr	28 hr	48 hr	72 hr	96 hr
光照射実験	○	○	○	○	○	○	○	○
非照射実験	×	○	○	○	×	×	×	○

○は採取を、×は非採取を示す。

各採取時点において、光照射実験及び非照射実験とも二反復の試料を採取した。採取した容器中の試験水をガラス製保管容器（アセトニトリル3mLを含有）に移して水/アセトニトリル混合液とした。容器をアセトニトリルで3回洗浄し、洗浄液を水/アセトニトリル混合液と合わせた。

またアセトニトリルによる洗浄後、容器をヘキサンで洗浄した。

試料の分析：上記で得られた水/アセトニトリル混合液及びヘキサン洗浄液中の放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

試験水/アセトニトリル混合液に含まれる放射性成分の測定として、水/アセトニトリル混合液の一部を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に注入し、1分間毎の画分として収集した。その後、各画分をLSCで定量した。なお、水/アセトニトリル混合液のHPLCへの注入に先立ち、の参照物質（¹⁴C標識体及び非標識体）をHPLCでのマーカーとして使用した。

極性物質の分離及び特徴付け：上記のHPLCで溶出開始後3～5.5分に溶出された極性域の放射能を収集し、濃縮後に極性成分の分離に適したTLCに供した。TLCプレート上の放射能測定は、放射線解析装置で行った他、TLCプレート上のシリカを掻き取り、LSCで測定した。

また、極性域の放射能が溶存放射性二酸化炭素である可能性を検討するため、当該画分に塩化バリウムを処理し、炭酸バリウムとして沈殿させた後の放射能を測定した。

滅菌の維持の確認：各時点での採取試料の一部を栄養培地で数日間培養し、コロニー生育の有無を調査した。試験期間を通じて滅菌が維持されていることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果

物質収支：

表1に、照射実験及び非照射実験における物質収支（放射能回収率）を示す。

照射実験及び非照射実験の各採取時点における回収率は、何れも処理放射能に対して94%以上であった。また、試験期間を通じた平均回収率は、照射実験で98.95%、非照射実験で96.44%と良好であった。

照射実験及び非照射実験とも、回収された放射能の大部分が水/アセトニトリル混合液から回収された。ヘキサン洗浄液から回収された放射能は、処理放射能に対して1%以下であった。

表 1：照射実験および非照射実験における放射能回収率

試料採取時点	処理放射能に対する% (%AR, n=2の平均値)					
	照射実験			非照射実験		
	水/アセトニトリル 混合液	ヘキサン 洗浄液	総回収率	水/アセトニトリル 混合液	ヘキサン 洗浄液	総回収率
0hr (0.00day)	99.54	-	99.54	-	-	-
4hr (1.28day)	101.58	0.29	101.87	99.38	0.00	99.38
6hr (1.92day)	102.14	0.00	102.14	-	-	-
24hr (7.66day)	93.70	0.30	94.01	94.57	0.00	94.57
28hr (8.94day)	99.80	0.00	99.80	-	-	-
48hr (15.32day)	95.66	0.73	96.38	-	-	-
72hr (22.98day)	99.63	0.49	100.12	-	-	-
96hr (30.64day)	97.77	0.00	97.77	95.37	0.00	95.37
平均	-	-	98.95	-	-	96.44

試料採取時点の括弧()は、北緯35度(日本)の太陽光に換算した日数を示す。

HPLCにおける放射性成分の構成および定量：

照射実験（表2）

クロメプロップは、照射開始直後（0時間）の97.41%AR（%AR：処理放射能に対する%）から照射終了時（照射開始後96時間）の39.23%ARへと光分解された。

主要光分解物として、
 が認められた。
 は照射開始後 に最高値 となり、それ以降は の水準にあった。

合計で の未知物質が認められた。未知物質 は、微量分解物であった。
 に溶出した未知物質1は、照射開始後 に認められ、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

経時的に増加して照射終了時（照射開始後96時間）には となった。

表 2：光照射実験における試験水中の放射性成分の構成及び定量

採取時点	放射性成分（表中の数値は処理放射能に対する%：%AR、n=2の平均値）				計
	クロメプロップ [1.00] [A]				
0 hr	97.41				99.54
4 hr	97.58				101.58
6 hr	95.12				102.14
24 hr	71.36				93.70
28 hr	78.17				99.80
48 hr	45.91				92.63
72 hr	50.93				99.63
96 hr	39.23				97.76

成分に付した括弧〔 〕内の数値は、相対保持時間（RRT）を示す。

非照射実験

暗所対照である非照射実験において、クロメプロップは安定であった。

未知物質1の同定/特徴付け：

未知物質1については、高揮発性の極性物質であると考えられた。

クロメプロップの光分解半減期：

半減期及び90%消失期間を表3に示す。

実験条件下でのクロメプロップ半減期は、2.67日と算出された。北緯35度、春期（4～6月）の太陽光条件に換算した半減期は、20.4日と算出された。

表3：クロメプロップの半減期

	実験条件下 [日]	環境条件下 [日] (*)
DT ₅₀	2.67	20.4
DT ₉₀	8.87	67.9

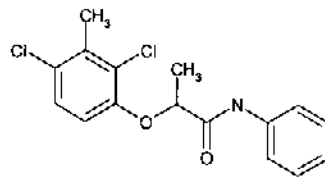
(*)：環境条件下のDT値の算出：Suntest装置の1日は、北緯35度(日本)の春期（4～6月）太陽光の7.66日に相当する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

クロメプロップの光分解経路：

クロメプロップは自然水中において光分解を受け、
を生じた。

自然水中における光分解経路



クロメプロップ



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

5. 土壌吸着性

土壌吸着性試験

(資料 No. 45)

試験機関:

報告書作成年: 1988年

土壌吸着性試験の実施に際して、技術的に可能なクロメプロップの検出限界は0.002ppmと算出された。

OECDガイドライン No.111 に従った土壌吸着平衡定数の測定には、三段階以上の濃度設定で試験を行う必要がある。また、土壌への吸着による水溶液の濃度低下等を考えると、対水溶解度 (3.5×10^{-5} g/L (20°C)) の 1/500 まで分析することが必要と考えられた。

クロメプロップの検出限界は対水溶解度の約 1/17 と上記条件を満たしておらず、土壌吸着平衡定数の測定は不可能と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

代謝物の 土壤吸着性試験

(資料 No. 46)

試験機関:

報告書作成年: 2002年 [GLP]

供試化合物

化学名:

構造式:

純度: %

供試土壤

以下に示す米国及び国内土壤を使用した。

	米国土壤		国内	
	Hatzenbeler	Oregon	栃木	宮崎
土性 (USDA)	壇壤土	シルト質壤土	壇壤土	砂土
砂	32%	22%	31.0%	86.0~90.1%
シルト	36%	60%	44.5%	5.2~7.1%
粘土	32%	18%	24.5%	4.7~6.9%
有機炭素含有率	3.1%	2.2%	11.0%	0.96~1.5%
pH (0.01 mol/L CaCl ₂)	7.1	5.5	4.6	4.6~5.4
陽イオン交換容量 (me/100g)	18.9	13.1	16.8	6.4~9.7
リン酸吸収係数	740	910	2590	510~1030
粘土鉱物の種類	イライト, クロライト	クロライト	アロフェン	アロフェン, ハロイサイト
OECD 土壤タイプ	タイプ 2	タイプ 3	タイプ 4	タイプ 5

試験方法:

乾土 10g 相当の土壤を遠沈管に秤とり、0.01mol/L 塩化カルシウム水溶液を加えて密栓し、室温で 12 時間以上振とうして土壤の予備平衡化を行った。

予備検討

土/水比の設定

初期設定水中濃度が 5mg/L になるよう予備平衡化した試料に被験物質のメタノール溶液を加えた。25℃で 24 時間振とうし、遠心分離により上澄み液兩分と土壤画分に分割した。上澄み液中の被験物質濃度から吸着率及び吸着係数を算出し、吸着率が 20% 以上となることを目安に土/水比 (1/5) を設定した。

吸着平衡時間の設定及び物質収支

土/水比を 1/5 (10g/50mL) 及び試験濃度 (初期水中濃度) を 5mg/L とし、上述の「土/水比の設定」の手順で 4、8、16、24 及び 48 時間振とうした。各時点における上澄み液及び土壌中の被験物質濃度から吸着率及び物質収支を算出し、その経時変化をプロットして吸着平衡時間を設定した。吸着平衡時間は「連続する 2 時点の濃度差が 10% 以内」と規定し、次のとおり設定された。

	Hatzenbeler 土壌	Oregon 土壌	栃木土壌	宮崎土壌
吸着平衡化時間	24 時間	24 時間	4 時間	24 時間

各土壌について、吸着平衡時間における物質収支 (上澄み液及び土壌画分に存在する合計被験物質質量 ÷ 処理した被験物質質量) を算出した。

吸着等温線の作成

試験濃度 (初期水中濃度) を 0.08、0.2、0.5、2 及び 5 mg/L の 5 段階とし、上述の吸着平衡化時間にわたって「土/水比の設定」と同様に振とうした。上澄み液中の被験物質濃度を測定し、吸着等温線を作成した。

試験結果:

Freundlich の吸着係数

吸着等温線から得られた Freundlich の吸着係数を以下に示す。

供試土壌	1/n	$K_F^{(1)}$	相関係数 ⁽¹⁾	% oc ⁽²⁾	$K_{Foc}^{(3)}$
Hatzenbeler 土壌	0.915	1.15	1.000	3.1	37.1
Oregon 土壌	0.882	1.61	0.999	2.2	73.2
栃木土壌	0.905	47.32	1.000	11.0	430
宮崎土壌	0.815	2.00	1.000	1.23	163

(1): Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数。

(2): 土壌中の有機炭素含有率

(3): 有機炭素含有率で補正した Freundlich 吸着係数

物質収支

供試土壌における物質収支を以下に示す。

供試土壌	吸着平衡化時間	物質収支
Hatzenbeler 土壌	24 時間	104%
Oregon 土壌	24 時間	100%
栃木土壌	4 時間	86%
宮崎土壌	24 時間	103%

栃木土壌の物質収支は 86% であり、指針における推奨値 (90%) を下回った。しかしながら本試験条件において上澄み液中の被験物質濃度に基づく吸着等温線が作成可能であったことから、吸着性に対する評価は可能と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

生物濃縮性に関する試験

魚類濃縮性試験

(資料 No.47)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

被験物質：クロメプロップ原体 (純度 %)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

4 匹/群/分析時点(対照群および高濃度群については脂質含量測定用として別に 10 匹/群)、体長：6.2~8.0cm、体重：2.78~5.65g、年齢：当歳魚、

方法：試験水槽：70L 容ガラス製水槽

暴露条件；流水式 (流量 2880L/日)

試験期間；28 日間 (曝露期間)

設定濃度；高濃度 2 μ g/L、低濃度 0.2 μ g/L および溶媒対照

試験液の調製；所定量の被験物質を DMSO に溶解し適量の HCO-40 を添加して所定濃度 (高濃度用 100mg/L、低濃度用 10.0mg/L、溶媒対照用は溶媒のみ) の試験原液を調製した。各試験原液 0.04ml/分、試験用水 2000ml/分の流量、各試験水槽に供した。

試験液における助剤の最終濃度は高濃度および溶媒対照区は DMSO 20 μ L/L、

HCO-40 100 μ g/L、低濃度区は DMSO 20 μ L/L、HCO-40 10 μ g/L であった。

環境条件；水温 24.5~24.8 $^{\circ}$ C、溶存酸素濃度 7.8~8.0mg/L、pH7.7~7.9

水中濃度測定；曝露開始前、曝露直後 (0 日)、曝露開始 5、12、19、25 および 28 日後に各 1 点試料を採取し被験物質濃度を測定した。

魚体中濃度測定；曝露開始 5、12、19、25 および 28 日後に各水槽から 4 尾ずつ採取し 2 群 (2 尾/群) に分けて分析した。

脂質含量；溶媒対照群から、実験開始前および実験完了後に別途 6 尾を採取し脂質含量を測定した。

結果：

(1) 魚体中の総残留量 (μ g/kg)

濃度区 (μ g/L)		5 日後	12 日後	19 日後	25 日後	28 日後	19~28 日後の平均
2	個体値	255	192	274	260	245	232.0
		282	277	207	190	216	
	平均	268.5	234.5	240.5	225	230.5	
0.2	個体値	35.1	48.9	24.6	20.7	29.0	23.3
		30.0	37.2	21.7	20.0	23.9	
	平均	32.55	43.05	23.15	20.35	26.45	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

魚体中の被験物質濃度は、高濃度区においては 192～282 $\mu\text{g/L}$ 、低濃度区においては 20.0～48.9 $\mu\text{g/L}$ の範囲で推移した。定常状態（19 日～28 日後）における魚体中平均濃度は高濃度区では 232.0 $\mu\text{g/L}$ 、低濃度区では 23.3 $\mu\text{g/L}$ であった。

(2) 水中の総残留量 ($\mu\text{g/L}$)

濃度区 ($\mu\text{g/L}$)	0 日後	5 日後	12 日後	19 日後	25 日後	28 日後	0～28 日後の平均
2	1.97	1.86	1.93	1.94	2.07	2.01	1.96
0.2	0.210	0.199	0.194	0.205	0.175	0.197	0.197

試験水中の被験物質濃度は、高濃度は 1.86～2.07 (平均 1.96) $\mu\text{g/L}$ 、低濃度区においては 0.175～0.205 (平均 0.197) で推移し、設定濃度の 88%以上が保持され、その変動は測定値の平均に対して $\pm 20\%$ 以内に保たれた。なお、暴露開始前の試験水中の被験物質濃度は高濃度区で 1.97 $\mu\text{g/L}$ 、低濃度区では 0.198 $\mu\text{g/L}$ であった。

(3) 濃縮係数

①BCFss

濃度区 ($\mu\text{g/L}$)		5 日後	12 日後	19 日後	25 日後	28 日後	19～28 日後の平均	5～19 日後の平均
2	個体値	130	100	140	30	120	120	130*
	平均	140	120	130	110	110		
0.2	個体値	170	240	120	110	150	120	
	平均	160	210	120	110	140		

* 申請者による計算

各採取日における濃縮倍率は上表のとおり計算された。19、25 および 28 日後における濃縮倍率の平均値に対して変動が 20%以内であったため、定常状態に達していると判断した。この期間の濃縮係数は低高濃度区とも 120 と計算された。

** なお、2ppm 区においては 5～19 日後に濃縮倍率の変動が 20%以内であったため定常状態に達したと判断し、この期間における濃縮係数を 130 と判断した。(申請者による考察)

(4) 観察

異常は認められなかった。

(5) 脂質含量

供試魚中の平均脂質含量は以下の 2.79～2.92%であった。

代謝分解のまとめ

クロメプロップの動物（ラット）、植物（稲）、土壌及び水中における運命の要約は下記のとおりであり、結果の概要を「運命－81～83」頁に、代謝分解経路を「運命－84」頁に示す。

動物体内運命（ラット、資料 No.39 及び 39 補足）

吸収及び排泄（資料 No.39）

低用量（5 mg/kg 体重）の単回経口投与時及び静脈内投与時の尿排泄比の比較から、単回経口投与時の吸収率は雌雄とも約 84%と推定された。また後述する薬物動態パラメータにおいて、吸収速度定数（ K_a ）は雄で 0.478 hr^{-1} 、雌で 0.329 hr^{-1} と比較的遅く、投与量の 90%が吸収されるのに雄で約 5 時間、雌で約 7 時間を要した。

低用量単回投与時の雌雄では、雄：投与後 3～6 時間及び雌：投与後 6～7.5 時間に最高血中薬物濃度が認められた。高用量単回経口投与時の雌雄では、投与後 12 時間前後に最高血中薬物濃度が認められた。

単回投与された放射能は、低用量及び高用量（50 mg/kg 体重）投与群とも投与後 7 日間でその大部分が尿及び糞中に排泄され、体内残存放射能は投与放射能に対して約 0.1～0.6%のみであった。しかしながら、排泄速度に用量間差が認められ、低用量単回経口投与群では投与後 2 日間で尿及び糞中排泄がほぼ終了したのに対し、高用量単回経口投与群では排泄の遅延が中でも雌に認められた。

4 日間反復投与時の雄の排泄放射能に、用量差が認められた。単回投与時の雄と比較して、尿排泄率、糞中排泄率及び総排泄率に低用量投与群では差は認められなかったが、高用量投与群では低下した。

また P 標識体高用量単回経口投与群以外の全投与群で、尿排泄率の減衰曲線は 2 相性を示した。これらの投与群では、単回投与後 3 日日（第 1 相）までの半減期は 0.16～0.25 日と速やかに減衰し、単回投与後 4 日以降は半減期が 1.6～4.1 日と遅い減衰を示した。一方、P 標識体の高用量単回経口投与群では、尿排泄率の減衰曲線は逆シグモイド状となった。

分布（資料 No.39 及び No.39 補足）

放射能の体内分布及び臓器・組織内濃度について、資料 No.39 では最終投与後 1 日及び 7 日に屠殺して測定した。また資料 No.39 補足では、最高血中薬物濃度近辺となる時点（低用量投与群：投与後 4.5 時間、高用量投与群：投与後 6 時間）及び高用量投与群の雄は投与後 4 日でも屠殺し、放射能の体内分布及び臓器・組織内濃度を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与後 4.5 時間（低用量）又は 6 時間（高用量）で屠殺した P 標識体投与群の雌雄では、血漿に最も高い放射能濃度が認められ、一方、A 標識体投与群の雄で P 標識体投与群の雄と比較して赤血球の放射能分布率及び濃度が高かった。

投与後 4 日で屠殺した P 標識体高用量投与群の雄では肝臓の放射能濃度が最も高く、一方、A 標識体投与群の雄では赤血球の放射能濃度が最も高かった。

（以上、資料 No.39 補足）

低用量又は高用量単回投与後 1 日の雌雄において、消化管を除くと P 標識体投与群では血漿に高い放射能分布率及び臓器・組織内濃度が認められ、対して A 標識体投与群では赤血球が高かった。

単回投与後 7 日の雌雄では、P 標識体高用量投与群の雌雄の脂肪組織及び骨髄に放射能が貯留する傾向が認められ、A 標識体高用量投与群では赤血球に高い放射能分布率及び濃度が認められた。

P 標識体を低用量又は高用量で雄に 4 日間反復投与した。単回経口投与時と比較して、高用量では調査した臓器・組織の放射能分布及び濃度が増大したが、低用量では差は認められなかった。

A 標識体を低用量又は高用量単回投与後 1 日の雄において、肝臓、腎臓及び赤血球の組織高分子物質（粗蛋白質）への放射能取り込みが認められたが、その濃度は低用量群で 0.019～0.037 $\mu\text{g eq. / g}$ 組織、高用量群で 0.22～0.44 $\mu\text{g eq. / g}$ 組織と極低レベルにすぎなかった。

（以上、資料 No.39）

代謝（資料 No.39 及び No.39 補足）

クロメプロップ [A] の代謝は、
系で代謝物

を、後者は

主代謝
に分解される。前者は
を受け、それぞれ代謝物

を生成する。副経路として

が認められた。これらの代謝物は

として尿糞中へ排泄された。

（以上、資料 No.39）

（以上、資料 No.39 補足）

血中薬物濃度曲線及び薬物動態パラメータ (資料 No.39)

低用量を単回経口投与した雌雄の血中薬物濃度曲線は、最高血中濃度に達した後、ほぼ 1 相性の 1 時減衰曲線となった。一方、高用量を単回経口投与した雌雄の血中濃度曲線 (消失曲線) は凸型となり、非線形であった。

クロメプロップの薬物動態パラメータは次のとおり算出された。

投与群 PK パラメータ	P 標識体					
	低用量 (5 mg/kg 体重)				高用量 (50 mg/kg 体重)	
	単回経口		(前投与後) 単回経口		単回経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
半減期 [hr]	5.14	6.51	4.75	5.95	3.12	4.38
K [hr ⁻¹]	0.136	0.108	0.147	0.117	—	—
Ka [hr ⁻¹]	0.478	0.329	0.484	0.355	—	—
Vdb [kg blood / kg bw]	0.747	0.420	0.611	0.432	—	—
AUC(inf) [µg eq · hr / g]	58.32	130.2	67.11	121.6	1694	2778
Rac (24hr) [µg eq · hr]	1.04	1.09	1.03	1.07	—	—
MBL(24hr) [µg eq / g]	2.09	4.73	2.39	4.40	—	—
AF	0.029	0.238	0.137	0.220	—	—
Vm [µg eq / g / hr]	—	—	—	—	2.68	2.18
Km [µg eq / g]	—	—	—	—	12.38	14.21

K: 排泄速度定数、Ka: 吸収速度定数、Vdb: みかけの分布容積、

AUC: 血中薬物濃度曲線下面積、Rac: 蓄積率、

MBL: 時間間隔 τ で反復投与後の定常状態における平均血中濃度、

AF: パラメータに基づく濃度-時間曲線と実測曲線の相関値、

Vm: 最大速度、Km: ミカエリス定数

みかけの分布容積 (Vdb (kg blood / kg bw) : 雄 0.747、雌 0.420) が示すとおり、
は、総体として雌雄とも組織への親和性が低かった。また血中からの消失は雌雄とも速やかであった (半減期 (hr) : 雄 5.14、雌 6.5)。

低用量 (前投与処理) 単回経口投与の蓄積率 (Rac (µg eq · hr) : 雄 1.03、雌 : 1.07) が示すとおり、低用量反復投与時の蓄積率 (Rac) は雌雄何れにおいても極めて低く、P 標識体及び/又はその代謝物が体組織全体に有意に蓄積する恐れはないものと考えられた。一方、高用量反復投与時には消失パターンが非線形になること等の理由により蓄積する可能性があること示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

植物体内運命（稲、資料 No.40）

稲幼植物を用いて吸収移行性を調べた結果、根から吸収されたクロメプロップの大部分は根部に留まり、茎葉部への移行性は少なかった。

稲植物体に吸収された親化合物クロメプロップは、代謝物 を生成し、さらに 代謝物 が生成した。これら代謝物 は稲植物体における主代謝物であると考えられた。

代謝物 を受け、さらに一部は非抽出性代謝物へ代謝される経路が推定された。また 代謝物として代謝物 が認められたことから、親化合物クロメプロップが される副経路の存在も推定された。

土壌内運命（埴土及び埴壤土、資料 No.41）

2 種類の土壌において、親化合物クロメプロップの分解と分解生成物について室内試験により検討した。

クロメプロップの好氣的湛水土壤及び好氣的土壤における主たる代謝・分解要因は酸化的分解であり、好氣的土壤では、好氣的湛水土壤と比較して分解が速やかに進行した。

クロメプロップは土壌中で 代謝物 を生成した。さらに、代謝物 である代謝物 及び代謝物 へと変換された。

また 代謝物として代謝物 が認められたことから、親化合物クロメプロップが される副経路の存在も推定された。

その後、水溶性代謝物、非抽出性代謝物へ代謝されるが最終的には酸化的分解で CO₂ にまで分解され消失していくものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

水中運命（加水分解運命及び水中光分解運命、資料 No.42～44）

加水分解運命（資料 No.42）

OECD ガイドライン No.111 に基づく予備試験の結果、クロメプロップの加水分解性は認められなかった。

水中光分解運命（資料 No.43 及び 44）

緩衝液及び自然水を用いた水中光分解運命試験では、クロメプロップは
へと光分解された。

実験条件下での光分解 DT₅₀ 値は 2.28 日（緩衝液）～2.67 日（自然水）と速く、対応する北緯 35 度の春期（4～6 月）太陽光条件下の光分解 DT₅₀ 値は、15.4 日（緩衝液）～20.4 日（自然水）と算出された。

土壌吸着性（資料 No.45 及び 46）

クロメプロップの土壌吸着性試験は、水溶解度に対し設定可能な検出限界が高すぎるため試験の実施は不可能と考えられた。（資料 No.45）

一方、土壌中運命試験で認められた代謝物の Freundlich の吸着係数は次のとおり算出された。（資料 No.46）

供試土壌	1/n	K _F ⁽¹⁾	相関係数 ⁽¹⁾	% oc ⁽²⁾	K _{Foc} ⁽³⁾
Hatzenbeier 土壌	0.915	1.15	1.000	3.1	37.1
Oregon 土壌	0.882	1.61	0.999	2.2	73.2
栃木土壌	0.905	47.32	1.000	11.0	430
宮崎土壌	0.815	2.00	1.000	1.23	163

(1) : Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数。

(2) : 土壌中の有機炭素含有率

(3) : 有機炭素含有率で補正した Freundlich 吸着係数

生物濃縮性（資料 No.47）

クロメプロップのコイを用いた生物濃縮性試験の結果、水中濃度 2 μg/L では BCF-130、水中濃度 0.2 μg/L では BCF-120 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バイエル薬品株式会社にあり、

(投与放射能に対する%)

代謝分解物の概要

動物(ラット)	試験\代謝分解物	親 A		合計
		尿	糞	
P 標識体	高用量単回経口群 (雄)	尿	—	76.71
		糞	8.59	20.25
	高用量単回経口群 (雌)	尿	—	96.96
		糞	11.82	71.48
	低用量(前投与後) 単回経口群 (雄)	尿	—	20.58
		糞	11.82	92.06
	低用量(前投与後) 単回経口群 (雌)	尿	—	70.73
		糞	13.71	21.76
	低用量単回経口群 (雄)	尿	—	92.49
		糞	16.04	81.20
	低用量単回経口群 (雌)	尿	—	21.19
		糞	16.04	102.39
A 標識体	高用量単回経口群 (雄)	尿	—	87.69
		糞	9.97	17.00
	高用量単回経口群 (雌)	尿	—	104.69
		糞	10.26	87.69
	高用量単回経口群 (雄)	尿	—	16.45
		糞	10.26	105.72
	高用量単回経口群 (雌)	尿	—	71.00
		糞	14.41	19.14
	高用量単回経口群 (雄)	尿	—	90.14
		糞	14.41	74.30
	高用量単回経口群 (雌)	尿	—	15.71
		糞	10.95	90.01
低用量単回経口群 (雄)	尿	—	75.57	
	糞	12.46	15.61	
低用量単回経口群 (雌)	尿	—	91.18	
	糞	12.46	75.57	
低用量単回経口群 (雄)	尿	—	15.61	
	糞	14.12	91.18	
低用量単回経口群 (雌)	尿	—	75.57	
	糞	14.12	15.61	
低用量単回経口群 (雄)	尿	—	91.18	
	糞	14.12	75.57	

低用量：5 mg/kg 体重、高用量：50 mg/kg 体重

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(植物: 吸収放射能に対する%, 土壌: 処理放射能に対する%)

代謝分解物の概要 (続き)

試験\代謝分解物		親 A	合計
植物 (種)	P 標識体 土耕法 21 日後 (120g 有効成分 /10a)	0.6	21.7
	根 部	3.1	71.9
植物 (種)	P 標識体 土耕法 40 日後 (120g 有効成分 /10a)	0.2	20.9
	根 部	0.5	60.1
土 壤 (好氣的連水土壤)	P 標識体 植 土 (愛知土壤) 乾土当り 処理量: 1.6ppm	13	89
	P 標識体 植壌土 (栃木土壤) 乾土当り 処理量: 1.6ppm	2.7	71
	P 標識体 植 土 (愛知土壤) 乾土当り 処理量: 1.5ppm	32	78
	P 標識体 植壌土 (栃木土壤) 乾土当り 処理量: 1.5ppm	15	74
A 標識体	A 標識体 植 土 (愛知土壤) 乾土当り 処理量: 1.5ppm	9.1	44
	A 標識体 植壌土 (栃木土壤) 乾土当り 処理量: 1.5ppm	3.9	47
A 標識体	A 標識体 植 土 (愛知土壤) 乾土当り 処理量: 1.5ppm	21	61
	A 標識体 植壌土 (栃木土壤) 乾土当り 処理量: 1.5ppm	15	74

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(処理放射能に対する%)

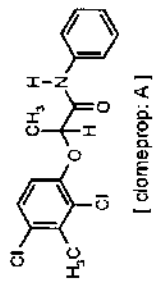
代謝分解物の概要 (続き)

試験\代謝分解物		親 A	合計
P 標識体	堆土 (愛知土壤) 乾土当り 処理量: 1.6ppm	52	92
	堆土 (栃木土壤) 乾土当り 処理量: 1.6ppm	5.0	44
A 標識体	堆土 (愛知土壤) 乾土当り 処理量: 1.6ppm	56	99
	堆土 (栃木土壤) 乾土当り 処理量: 1.5ppm	16	68
水中光分解	堆土 (愛知土壤) 乾土当り 処理量: 1.5ppm	55	87
	堆土 (栃木土壤) 乾土当り 処理量: 1.5ppm	6.2	68
加水分解 運命			88
P 標識体	緩衝液 (0.0194mg/L) (466 W/m ² , 290~800nm)	84.6	98.66
	自然水 (0.0188mg/L) (529 W/m ² , 290~800nm)	39.75	97.49
水中光分解	24 時間	71.36	93.70
	72 時間	50.93	99.63

OECD ガイドライン No.111 の予備試験の結果、加水分解性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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

クロメプロップの代謝分解経路図



クロメプロップの開発年表

	1976	78	80	82	84	86	88	1990	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	01	02	03	04	06	
化合物選択																								
特許																								
物理的・化学的性質																								
水陸動植物影響試験																								
適用作物等																								
毒性																								
薬命																								
製造																								