

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

(代謝分解試験一覧表)

資料No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁																																																																																																				
代-1 (GLP)	動物代謝に関する試験	ラット 雌雄	<p>試験項目：薬物動態</p> <p>試験方法：単回経口投与 用量：1, 40 mg/kg</p> <p>血液を投与後0.5、1、3、6、12、24、48、72、120、168時間で採取。全血、血漿、赤血球中の濃度及びヘマトクリット値を測定した。</p>	<p>全血、血漿、赤血球中の薬物動態パラメーターを以下に示す。</p> <p>低用量群(1 mg/kg)：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>性</th> <th>T_{max} (h)</th> <th>t_{1/2} (h)</th> <th>C_{max} (µg eq./mL)</th> <th>AUC_{0-∞} (µg eq.×h/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全血</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>3.0</td> <td>167</td> <td>0.449</td> <td>5.134</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>3.0</td> <td>150</td> <td>0.489</td> <td>5.407</td> </tr> <tr> <td>血漿</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>3.0</td> <td>5.0</td> <td>0.536</td> <td>3.922</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>3.0</td> <td>3.3</td> <td>0.573</td> <td>4.471</td> </tr> <tr> <td>赤血球</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>3.0</td> <td>50.5</td> <td>0.312</td> <td>5.438</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>3.0</td> <td>96.0</td> <td>0.360</td> <td>6.014</td> </tr> </tbody> </table> <p>高用量群(40 mg/kg)：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>性</th> <th>T_{max} (h)</th> <th>t_{1/2} (h)</th> <th>C_{max} (µg eq./mL)</th> <th>AUC_{0-∞} (µg eq.×h/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全血</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>3.0</td> <td>139</td> <td>15.92</td> <td>204.1</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>3.0</td> <td>44.1</td> <td>13.02</td> <td>211.7</td> </tr> <tr> <td>血漿</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>3.0</td> <td>5.1</td> <td>18.19</td> <td>156.7</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>3.0</td> <td>11.2</td> <td>14.72</td> <td>217.2</td> </tr> <tr> <td>赤血球</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>3.0</td> <td>46.5</td> <td>12.77</td> <td>225.5</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>3.0</td> <td>61.7</td> <td>10.84</td> <td>212.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>血漿中の放射能の排泄半減期は3.0時間で、速やかに消失した。全血及び赤血球中では放射能の排泄は、血漿よりもかなり緩やかであった。C_{max}及びAUCの増加は、ほぼ用量に比例していた。また、暴露パターンは雌雄間で類似していた。</p>	性	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg eq./mL)	AUC _{0-∞} (µg eq.×h/mL)	全血					雄	3.0	167	0.449	5.134	雌	3.0	150	0.489	5.407	血漿					雄	3.0	5.0	0.536	3.922	雌	3.0	3.3	0.573	4.471	赤血球					雄	3.0	50.5	0.312	5.438	雌	3.0	96.0	0.360	6.014	性	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg eq./mL)	AUC _{0-∞} (µg eq.×h/mL)	全血					雄	3.0	139	15.92	204.1	雌	3.0	44.1	13.02	211.7	血漿					雄	3.0	5.1	18.19	156.7	雌	3.0	11.2	14.72	217.2	赤血球					雄	3.0	46.5	12.77	225.5	雌	3.0	61.7	10.84	212.7		IX-9
			性	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg eq./mL)	AUC _{0-∞} (µg eq.×h/mL)																																																																																																			
全血																																																																																																										
雄	3.0	167	0.449	5.134																																																																																																						
雌	3.0	150	0.489	5.407																																																																																																						
血漿																																																																																																										
雄	3.0	5.0	0.536	3.922																																																																																																						
雌	3.0	3.3	0.573	4.471																																																																																																						
赤血球																																																																																																										
雄	3.0	50.5	0.312	5.438																																																																																																						
雌	3.0	96.0	0.360	6.014																																																																																																						
性	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg eq./mL)	AUC _{0-∞} (µg eq.×h/mL)																																																																																																						
全血																																																																																																										
雄	3.0	139	15.92	204.1																																																																																																						
雌	3.0	44.1	13.02	211.7																																																																																																						
血漿																																																																																																										
雄	3.0	5.1	18.19	156.7																																																																																																						
雌	3.0	11.2	14.72	217.2																																																																																																						
赤血球																																																																																																										
雄	3.0	46.5	12.77	225.5																																																																																																						
雌	3.0	61.7	10.84	212.7																																																																																																						
<p>試験項目：排泄・分布</p> <p>試験方法：単回経口投与 用量：1, 40 mg/kg</p> <p>尿、糞、呼気、ケージ洗液及び組織を経時的に採取。採取時点： 尿：投与後6、12、24、48、72、96、120、144、168時間 糞：投与後24、48、72、96、120、144、168時間 呼気：投与後6、12、24、48時間 ケージ洗液：投与後6、12、24、48、72、96、120、144、168時間 組織：低用量群では投与後3、12、168時間、高用量群では投与後3、24、168時間</p>	<p>ラットに経口投与された[¹⁴C]ダイアジノンは、投与後48時間までに、低用量群では約100~99%ADが排泄され、高用量群では約98~93%ADが排泄され、ダイアジノン及び代謝物の排泄は急速であった。放射能の主要排泄経路は、尿(+ケージ洗液)であり、91~95%ADが排泄され、糞には5~7%AD、呼気には0.3%AD未満であった。尿排泄率が、高いことから吸収率は少なくとも90%以上であった。</p> <p>組織中の放射能濃度は投与後3時間で最高濃度に達し、消化管以外の組織では、膀胱、腎臓、腸間膜リンパ節、前立腺、肝臓及び脂肪で高かった。しかしながら、投与168時間後の組織中濃度は低用量群では0.02 µg-eq./g未満、高用量群では0.40 µg-eq./g未満であった。</p>																																																																																																									

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

資料No.	試験の種類	供試動物等	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																																																																									
代-1 (GLP) 続き			<p>液体試料は直接LSC測定、固体試料は、可溶化あるいは焼後LSC測定した。</p> <p>尿及びケージ洗液は直接HPLC分析、糞は抽出液をHPLC分析して成分の定量及び同定/特徴付けを行った。</p>	<p>尿、ケージ洗液で検出された主要放射性成分は、 の成分であり、ダイアジノン は検出されなかった。</p> <p>糞中では、ダイアジノンが0.14~1.01%AD検出された。その他の成分は最大でも %ADであった。ダイアジノン及び (分の成分)を含むこの成分及びHPLC保持時間成分が、LC-MS/MS分析で同定された。</p>																																																																											
代-2 (GLP)	植物代謝に関する試験	りんご (Granny Smith)	<p>試験方法： [¹⁴C]ダイアジノンを1020 g a. i. /ha 相当濃度で4回(収穫前30、37、44、51日)、りんご樹に散布した。最終散布後14、30日に果実及び葉部試料を採取した。</p> <p>果実及び葉部試料はアセトンで表面洗浄し、均質化した。果実ホモジネートは遠心分離でジュースと絞りかすに分画し、絞りかす及び葉部ホモジネートをアセトン/水及びアセトン/水/酢酸混液で抽出した。表面洗浄液、ジュース、抽出液はLSC及びHPLC分析、抽出残渣は焼後、LSC測定した。</p> <p>放射性成分の同定/特徴付けは、HPLC及びTLCコクロマトグラフィーにより行った。</p> <p>抽出残渣は、酵素及び酸加水分解に供し、LC-MSで特徴付けた。</p>	<p>放射性総残留物(TRR)のレベル及び放射能の分布を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">果実</th> <th colspan="2">14日後</th> <th colspan="2">30日後</th> </tr> <tr> <th>ppm</th> <th>%TRR</th> <th>ppm</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗浄液</td> <td>0.035</td> <td>16.06</td> <td>0.026</td> <td>16.96</td> </tr> <tr> <td>ジュース</td> <td>0.069</td> <td>32.13</td> <td>0.057</td> <td>37.01</td> </tr> <tr> <td>絞りかす</td> <td>0.112</td> <td>51.80</td> <td>0.071</td> <td>46.03</td> </tr> <tr> <td>抽出性</td> <td>0.090</td> <td>41.77</td> <td>0.054</td> <td>35.21</td> </tr> <tr> <td>木抽出性</td> <td>0.022</td> <td>10.03</td> <td>0.017</td> <td>10.81</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>0.215</td> <td>100.0</td> <td>0.153</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">葉部</th> <th colspan="2">14日後</th> <th colspan="2">30日後</th> </tr> <tr> <th>ppm</th> <th>%TRR</th> <th>ppm</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗浄液</td> <td>6.018</td> <td>18.43</td> <td>3.938</td> <td>19.95</td> </tr> <tr> <td>ホモジネート</td> <td>26.64</td> <td>81.57</td> <td>15.81</td> <td>80.05</td> </tr> <tr> <td>抽出性</td> <td>22.31</td> <td>68.32</td> <td>12.84</td> <td>65.04</td> </tr> <tr> <td>木抽出性</td> <td>4.327</td> <td>13.25</td> <td>2.965</td> <td>15.02</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>32.66</td> <td>100.0</td> <td>19.74</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>りんご果実中のTRRは0.153~0.215 ppmであった。果実中の放射能の大部分は抽出性であり、結合残留物は10~11%TRRであった。</p> <p>また、りんご葉部中のTRRは14日後で32.66 ppm、30日後では19.74 ppmであった。18.43~19.95%TRR(3.938~6.018 ppm)が表面洗浄により除去され、洗浄後の葉部中の¹⁴C残留物は15.81~26.64 ppmであった。そのうち約65~68%TRRが溶媒抽出され、表面洗浄液と合わせて約85~87%TRRが抽出された。</p> <p>果実中の主要放射性成分は 及びダイアジノンであり、それぞれ であった。ダイアジノンは、表面洗浄液及び絞りかすに検出され、ジュースには検出されなかった。 は全画分に認められた。その他にHPLC保持時間 の放射性成分が最大 検出され、 あるいは のと同定された。</p> <p>葉部中の主要放射性成分はダイアジノン、 ならびにHPLC保持時間 の放射性成分であった。ダイアジノンは (14日後)~ (30日後)、 は あ るいは であつた。</p> <p>は であつた。</p>	果実	14日後		30日後		ppm	%TRR	ppm	%TRR	表面洗浄液	0.035	16.06	0.026	16.96	ジュース	0.069	32.13	0.057	37.01	絞りかす	0.112	51.80	0.071	46.03	抽出性	0.090	41.77	0.054	35.21	木抽出性	0.022	10.03	0.017	10.81	TRR	0.215	100.0	0.153	100.0	葉部	14日後		30日後		ppm	%TRR	ppm	%TRR	表面洗浄液	6.018	18.43	3.938	19.95	ホモジネート	26.64	81.57	15.81	80.05	抽出性	22.31	68.32	12.84	65.04	木抽出性	4.327	13.25	2.965	15.02	TRR	32.66	100.0	19.74	100.0		IX-27
果実	14日後		30日後																																																																												
	ppm	%TRR	ppm	%TRR																																																																											
表面洗浄液	0.035	16.06	0.026	16.96																																																																											
ジュース	0.069	32.13	0.057	37.01																																																																											
絞りかす	0.112	51.80	0.071	46.03																																																																											
抽出性	0.090	41.77	0.054	35.21																																																																											
木抽出性	0.022	10.03	0.017	10.81																																																																											
TRR	0.215	100.0	0.153	100.0																																																																											
葉部	14日後		30日後																																																																												
	ppm	%TRR	ppm	%TRR																																																																											
表面洗浄液	6.018	18.43	3.938	19.95																																																																											
ホモジネート	26.64	81.57	15.81	80.05																																																																											
抽出性	22.31	68.32	12.84	65.04																																																																											
木抽出性	4.327	13.25	2.965	15.02																																																																											
TRR	32.66	100.0	19.74	100.0																																																																											

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

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																																																																																								
代-3 (GLP)	植物代謝に関する試験	ダイコン (時無し)	<p>試験方法： [¹⁴C]ダイアジノンを茎葉散布と土壌処理の2種類の 方法で、それぞれ1714 g a. i. /ha 及び 3000 g a. i. /ha相当濃度で2回散布 した。茎葉散布は、最終 収穫前35日及び21日、土壌 処理は播種直前及び最終 収穫前21日に散布した。最 終散布後7日及び21日に根 部及び葉部を採取した。根 部及び葉部(散布区の葉部 はアセトニトリル洗浄後、 洗浄葉部)を、均質化した。 均質化物をアセトニトリ ル/水混液及びアセトニト リル/水/酢酸混液で抽出 し、抽出液と抽出残渣に分 画した。 洗浄液及び抽出液はLSC及 びHPLC測定、抽出残渣は燃 焼後LSC測定した。 放射性成分の同定/特徴付 けはHPLC及びTLCクロマト グラフィーで行った。</p>	<p>放射性総残留物(TRR)のレベル及び放射能の分 布を下表に示す。 散布施用区：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">根 部</th> <th colspan="2">7日後</th> <th colspan="2">21日後</th> </tr> <tr> <th>ppm</th> <th>%TRR</th> <th>ppm</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出性</td> <td>0.196</td> <td>94.8</td> <td>0.072</td> <td>82.9</td> </tr> <tr> <td>未抽出性</td> <td>0.011</td> <td>5.2</td> <td>0.015</td> <td>17.1</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>0.206</td> <td>100.0</td> <td>0.087</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>葉部</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>表面 洗浄液</td> <td>0.630</td> <td>12.3</td> <td>0.220</td> <td>7.7</td> </tr> <tr> <td>洗浄後葉 部</td> <td>4.485</td> <td>87.7</td> <td>2.632</td> <td>92.3</td> </tr> <tr> <td>抽出性</td> <td>4.299</td> <td>84.0</td> <td>2.460</td> <td>86.3</td> </tr> <tr> <td>未抽出性</td> <td>0.186</td> <td>3.6</td> <td>0.172</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>5.115</td> <td>100.0</td> <td>2.852</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>土壌処理区：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">根 部</th> <th colspan="2">7日後</th> <th colspan="2">21日後</th> </tr> <tr> <th>ppm</th> <th>%TRR</th> <th>ppm</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出性</td> <td>0.300</td> <td>79.9</td> <td>0.148</td> <td>80.3</td> </tr> <tr> <td>未抽出性</td> <td>0.075</td> <td>20.1</td> <td>0.036</td> <td>19.7</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>0.376</td> <td>100.0</td> <td>0.185</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>葉部</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>抽出性</td> <td>3.477</td> <td>93.8</td> <td>1.294</td> <td>91.0</td> </tr> <tr> <td>未抽出性</td> <td>0.231</td> <td>6.2</td> <td>0.128</td> <td>9.0</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>3.708</td> <td>100.0</td> <td>1.422</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>根部のTRRは両試験区で最終施用7日後では 0.206~0.376 ppm、21日後では0.087~0.185 ppm であった。抽出性放射能は両試験区で79.9~ 94.8%TRR(0.072~0.300 ppm)であり、未抽出性 放射能は5.2~20.1%TRR(0.011~0.075 ppm)で あった。</p> <p>葉部におけるTRRは、両試験区で最終施用7日後 は5.115~3.708 ppm、21日後で2.852~1.422 ppmであった。抽出性放射能は両試験区で91~ 96%TRRであり、未抽出性放射能は3.6~9.0% TRR(0.128~0.231 ppm)であった。</p> <p>根部では、ダイアジノンは7日後試料のみに認め られた(0.3~0.6%TRR)。主要放射性成分は (4.2~58.2%TRR、0.007~0.120 ppm)であった。 また、約14分(9.3~22.5%TRR、0.015~0.054 ppm)及び15分(6.8~13.6%TRR、0.012~0.049 ppm)に溶出する未知代謝物であった。</p> <p>葉部では、ダイアジノンは散布施用区試料のみに 認められた。主要放射性成分 は、 あるいは、または の、であった。</p>	根 部	7日後		21日後		ppm	%TRR	ppm	%TRR	抽出性	0.196	94.8	0.072	82.9	未抽出性	0.011	5.2	0.015	17.1	TRR	0.206	100.0	0.087	100.0	表面 洗浄液	0.630	12.3	0.220	7.7	洗浄後葉 部	4.485	87.7	2.632	92.3	抽出性	4.299	84.0	2.460	86.3	未抽出性	0.186	3.6	0.172	6.0	TRR	5.115	100.0	2.852	100.0	根 部	7日後		21日後		ppm	%TRR	ppm	%TRR	抽出性	0.300	79.9	0.148	80.3	未抽出性	0.075	20.1	0.036	19.7	TRR	0.376	100.0	0.185	100.0	抽出性	3.477	93.8	1.294	91.0	未抽出性	0.231	6.2	0.128	9.0	TRR	3.708	100.0	1.422	100.0		IX-36
根 部	7日後		21日後																																																																																											
	ppm	%TRR	ppm	%TRR																																																																																										
抽出性	0.196	94.8	0.072	82.9																																																																																										
未抽出性	0.011	5.2	0.015	17.1																																																																																										
TRR	0.206	100.0	0.087	100.0																																																																																										
表面 洗浄液	0.630	12.3	0.220	7.7																																																																																										
洗浄後葉 部	4.485	87.7	2.632	92.3																																																																																										
抽出性	4.299	84.0	2.460	86.3																																																																																										
未抽出性	0.186	3.6	0.172	6.0																																																																																										
TRR	5.115	100.0	2.852	100.0																																																																																										
根 部	7日後		21日後																																																																																											
	ppm	%TRR	ppm	%TRR																																																																																										
抽出性	0.300	79.9	0.148	80.3																																																																																										
未抽出性	0.075	20.1	0.036	19.7																																																																																										
TRR	0.376	100.0	0.185	100.0																																																																																										
抽出性	3.477	93.8	1.294	91.0																																																																																										
未抽出性	0.231	6.2	0.128	9.0																																																																																										
TRR	3.708	100.0	1.422	100.0																																																																																										

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

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															
代-4 (GLP)	土壌中動態に関する試験	畑地 土壌 (埼玉県農林総合研究センター久喜支場)	試験方法： [¹⁴ C]ダイアジンを3 ppm/乾土 (3000 g a. i. /haに基づく)で処理した。 非滅菌土壌及び滅菌土壌を用いて試験した。乾土約30 gを入れた土壌容器はデシケーターに入れ、デシケーターには揮発性物質捕集装置を接続し、25±2°C、暗所で好気的条件下、最大60日間インキュベートした。経時的に土壌及び捕集液を採取した。なお、滅菌土壌では、揮発性物質捕集装置は接続しなかった。 土壌試料は 及び で抽出し、抽出液と残渣に分画した。液体試料はLSC測定、固形物試料は燃焼後LSC測定した。抽出液はHPLC分析し、抽出液中の放射性成分の同定/特徴付けはHPLC及びTLCクロマトグラフィーで行った。	非滅菌土壌： 総平均物質収支は98.5%ARであった。 土壌中の抽出性放射能は徐々に減少(0日後の101.5%ARから60日後に12.6%AR)し、土壌結合性の放射能(31日後に最大34.8%AR、60日後では28.8%AR)が増加した。 ¹⁴ CO ₂ は3日後に1.1%AR検出され、60日後には最大54.9%ARとなった。揮発性有機物質は極微量であった(0.2%未満)。土壌中で同定された放射性成分はダイアジノン及びであった。ダイアジノンは0日後のから7日後にはと急速に減少し、60日後にはととなった。は3日後にの最大量となり、60日にはに減少した。その他の微量成分はすべて個々には以下であった。 滅菌土壌： 総平均物質収支は99.0%ARであった。 抽出性放射能は0日後の103.7%ARから31日後には66.6%ARとなった。結合残留物は0日後の0.1%ARから31日後では最大30.5%ARに増加した。 土壌中で同定された放射性成分はダイアジノン及びであった。ダイアジノンは0日後のから31日後にはに減少した。は14日後にが検出され、31日後にはに増加した。 ダイアジノンの半減期及びDT ₉₀ 値を下表に示す。 <table border="1" data-bbox="782 1122 1133 1236"> <thead> <tr> <th>土壌</th> <th>DT₅₀ (日)</th> <th>DT₉₀ (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非滅菌</td> <td>6.5</td> <td>40.3</td> </tr> <tr> <td>滅菌</td> <td>32.7</td> <td>108.6</td> </tr> </tbody> </table> 非滅菌土壌におけるの半減期及びDT ₉₀ 値を下表に示す。 <table border="1" data-bbox="782 1338 1133 1428"> <thead> <tr> <th>土壌</th> <th>DT₅₀ (日)</th> <th>DT₉₀ (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非滅菌</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> 非滅菌土壌中のダイアジノンは半減期6.5日で急速に分解された。代謝物も半減期日で分解した。	土壌	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	非滅菌	6.5	40.3	滅菌	32.7	108.6	土壌	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	非滅菌				IX-45
土壌	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)																			
非滅菌	6.5	40.3																			
滅菌	32.7	108.6																			
土壌	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)																			
非滅菌																					
代-5 (GLP)	水中動態に関する試験 (1)加水分解動態試験	緩衝液 (0.05 M pH 4.0、 pH 7.0、 pH 9.0)	試験方法： [¹⁴ C]ダイアジンを3 µg/mLとなるように各滅菌緩衝液に添加し、25±1°Cの暗所で最大30日間インキュベートした。 試験溶液を経時的に採取し、放射能及び分布をLSC及びHPLC分析して求めた。 試験液中の放射性成分の同定/特徴付けはHPLC及びTLCクロマトグラフィーで行った。	滅菌pH 4.0、pH 7.0及びpH 9.0加水分解試料の物質収支は96.1~102.5%ARであった。 滅菌pH 4.0の加水分解試料では、[¹⁴ C]ダイアジノンは、0日後の95.5%ARから7日後では6.0%ARに減少し、14日後及び30日後では検出されなかった。分解物としてが検出され、14日後に95.9%AR、30日後に95.8%ARであった。 滅菌pH 7.0の加水分解試料では、[¹⁴ C]ダイアジノンは、0日後の%ARから30日後では%ARに減少した。分解物としてが検出され、30日後にであった。 滅菌pH 9.0の加水分解試料では、[¹⁴ C]ダイアジノンは、0日後の95.7%ARから30日後では58.4%ARに減少した。分解物としてが検出され、30日後にであった。		IX-55															

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

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																											
代-5 (GLP) (続き)	水中動態に関する試験 (1)加水分解動態試験 (続き)	緩衝液 (0.05 M pH 4.0、 pH 7.0、 pH 9.0)		<p>ダイアジノンの半減期及びDT₉₀値を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>緩衝液</th> <th>DT₅₀ (日)</th> <th>DT₉₀ (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 4.0</td> <td>1.8</td> <td>5.9</td> </tr> <tr> <td>pH 7.0</td> <td>67.9</td> <td>225.8</td> </tr> <tr> <td>pH 9.0</td> <td>44.7</td> <td>148.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>[¹⁴C]ダイアジノンは、pH 4緩衝液中では急速に、pH 7及びpH 9緩衝液中では中程度に加水分解された。</p>	緩衝液	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	pH 4.0	1.8	5.9	pH 7.0	67.9	225.8	pH 9.0	44.7	148.6																	
緩衝液	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)																															
pH 4.0	1.8	5.9																															
pH 7.0	67.9	225.8																															
pH 9.0	44.7	148.6																															
代-6 (GLP)	水中動態に関する試験 (2)水中光分解動態試験	自然水 (池水) 緩衝液 (0.05 M pH 7)	<p>試験方法： [¹⁴C]ダイアジノンを3.0 µg/mlとなるように緩衝液及び自然水に添加(溶解補助剤：7-ヒトトリ40.3%)し、キセノン光を用い、25±2°Cで32.00 W/m² (300～400 nm)の光強度で最大11日間連続照射した。また、暗所対照区試料も暗所で同様にインキュベートした。別途照射用試料を調製し、揮発性物質捕集装置を接続して同様に照射した。</p> <p>経時的に試料を採取して放射能をLSC測定及びHPLC分析し、放射性成分の分布の調査及び定量を行った。さらにHPLC及びTLCクロマトグラフィーにより放射性成分を同定/特徴付けた。</p>	<p>自然水及び緩衝液光分解試料の物質収率は93.4～102.7%ARであった。</p> <p>照射区： 滅菌自然水光分解試料中の[¹⁴C]ダイアジノンは、0日後の92.4%ARから11日後に34.1%ARに減少した。分解物は0.25日後の %ARから1日後には最大 %ARに増加し、11日後に %ARに減少した。照射11日後で¹⁴CO₂は %ARに達し、 %ARは 検出された。</p> <p>滅菌pH 7緩衝液光分解試料中の[¹⁴C]ダイアジノンは、0日後の91.1%ARから11日後に35.5%ARに減少した。分解物は0.25日後の %ARから1日後には最大 %ARに増加し、11日後に %AR減少した。照射11日後で¹⁴CO₂は %ARに達し、揮発性有機物質は %AR検出された。</p> <p>暗所対照区： 滅菌自然水試料中の[¹⁴C]ダイアジノンは、0日後の92.4%ARから11日後に78.4%ARに減少した。分解物は0.25日後の %ARから11日後に最大 %ARに増加した。</p> <p>滅菌pH 7緩衝液試料中の[¹⁴C]ダイアジノンは、0日後の91.1%ARから11日後に76.8%ARに減少した。分解物は0.25日後の %ARから11日後に最大 %ARに増加した。</p> <p>キセノン光下におけるダイアジノンの半減期及びDT₉₀値を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>照射区</th> <th>DT₅₀(日)</th> <th>DT₉₀(日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自然水</td> <td>8.0</td> <td>26.5</td> </tr> <tr> <td>pH 7緩衝液</td> <td>7.9</td> <td>26.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>暗所対照区</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>暗所対照区</th> <th>DT₅₀(日)</th> <th>DT₉₀(日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自然水</td> <td>59.2</td> <td>196.8</td> </tr> <tr> <td>pH 7緩衝液</td> <td>49.1</td> <td>163.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>春の東京におけるダイアジノンの半減期及びDT₉₀値を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>照射区</th> <th>DT₅₀(日)</th> <th>DT₉₀(日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自然水</td> <td>23.1</td> <td>76.8</td> </tr> <tr> <td>pH 7.0緩衝液</td> <td>21.7</td> <td>72.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>光分解条件下で[¹⁴C]ダイアジノンは、半減期7.9～8.0日(春の東京の自然太陽光下で21.7～23.1日)で急速に、分解された。</p>	照射区	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	自然水	8.0	26.5	pH 7緩衝液	7.9	26.4	暗所対照区	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	自然水	59.2	196.8	pH 7緩衝液	49.1	163.3	照射区	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	自然水	23.1	76.8	pH 7.0緩衝液	21.7	72.2		IX-62
照射区	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)																															
自然水	8.0	26.5																															
pH 7緩衝液	7.9	26.4																															
暗所対照区	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)																															
自然水	59.2	196.8																															
pH 7緩衝液	49.1	163.3																															
照射区	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)																															
自然水	23.1	76.8																															
pH 7.0緩衝液	21.7	72.2																															

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

資料No.	試験の種類	供試動物等	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																														
代-7	土壌吸着試験	水田土壌	1)平衡化試験 0.933 µg/ml 2)高次試験 4.59, 1.84, 0.933, 0.373 µg/ml 3)物質収支 0.933 µg/ml (0.01M CaCl ₂ 溶液)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌群名</th> <th>吸着指数 1/n</th> <th>吸着平衡定数 K_{F^{ads}}</th> <th>相関係数 r</th> <th>有機炭素含有量 OC%</th> <th>有機炭素吸着係数 K_{F^{ads}OC}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>細粒強グライ土</td> <td>0.867</td> <td>63.3</td> <td>0.998</td> <td>3.37</td> <td>1880</td> </tr> <tr> <td>細粒灰色低地土</td> <td>0.903</td> <td>30.8</td> <td>1.000</td> <td>1.22</td> <td>2520</td> </tr> <tr> <td>洪積埴壤土</td> <td>0.836</td> <td>14.0</td> <td>1.000</td> <td>2.60</td> <td>538</td> </tr> <tr> <td>シラス混入灰褐色</td> <td>0.929</td> <td>7.02</td> <td>0.995</td> <td>1.75</td> <td>401</td> </tr> </tbody> </table>	土壌群名	吸着指数 1/n	吸着平衡定数 K _{F^{ads}}	相関係数 r	有機炭素含有量 OC%	有機炭素吸着係数 K _{F^{ads}OC}	細粒強グライ土	0.867	63.3	0.998	3.37	1880	細粒灰色低地土	0.903	30.8	1.000	1.22	2520	洪積埴壤土	0.836	14.0	1.000	2.60	538	シラス混入灰褐色	0.929	7.02	0.995	1.75	401		IX-72
土壌群名	吸着指数 1/n	吸着平衡定数 K _{F^{ads}}	相関係数 r	有機炭素含有量 OC%	有機炭素吸着係数 K _{F^{ads}OC}																															
細粒強グライ土	0.867	63.3	0.998	3.37	1880																															
細粒灰色低地土	0.903	30.8	1.000	1.22	2520																															
洪積埴壤土	0.836	14.0	1.000	2.60	538																															
シラス混入灰褐色	0.929	7.02	0.995	1.75	401																															
代-8	土壌吸着試験	畑地土壌 No. 11, 15, 18, 20	1)平衡化試験 0.933 µg/ml 2)高次試験 4.59, 0.933, 0.373, 0.093 µg/ml 3)物質収支 0.933 µg/ml (0.01M CaCl ₂ 溶液)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌群名</th> <th>吸着指数 1/n</th> <th>吸着平衡定数 K_{F^{ads}}</th> <th>相関係数 r</th> <th>有機炭素含有量 OC%</th> <th>有機炭素吸着係数 K_{F^{ads}OC}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>淡色黒ぼく土</td> <td>0.857</td> <td>7.79</td> <td>0.996</td> <td>2.56</td> <td>304</td> </tr> <tr> <td>灰色台地土</td> <td>0.918</td> <td>4.89</td> <td>0.996</td> <td>0.76</td> <td>643</td> </tr> <tr> <td>沖積鈣質土壌</td> <td>0.832</td> <td>6.05</td> <td>0.998</td> <td>1.15</td> <td>526</td> </tr> <tr> <td>砂丘未熟土</td> <td>0.881</td> <td>3.08</td> <td>0.999</td> <td>1.50</td> <td>205</td> </tr> </tbody> </table>	土壌群名	吸着指数 1/n	吸着平衡定数 K _{F^{ads}}	相関係数 r	有機炭素含有量 OC%	有機炭素吸着係数 K _{F^{ads}OC}	淡色黒ぼく土	0.857	7.79	0.996	2.56	304	灰色台地土	0.918	4.89	0.996	0.76	643	沖積鈣質土壌	0.832	6.05	0.998	1.15	526	砂丘未熟土	0.881	3.08	0.999	1.50	205		IX-75
土壌群名	吸着指数 1/n	吸着平衡定数 K _{F^{ads}}	相関係数 r	有機炭素含有量 OC%	有機炭素吸着係数 K _{F^{ads}OC}																															
淡色黒ぼく土	0.857	7.79	0.996	2.56	304																															
灰色台地土	0.918	4.89	0.996	0.76	643																															
沖積鈣質土壌	0.832	6.05	0.998	1.15	526																															
砂丘未熟土	0.881	3.08	0.999	1.50	205																															
代-9	水中光分解試験	人口光滅菌蒸留水 河川水	5 µg/ml 照射開始後7日間 推定半減期	<table border="1"> <thead> <tr> <th>供試水</th> <th>光照射区</th> <th>暗所対照区</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>滅菌蒸留水</td> <td>約40日</td> <td>約35日</td> </tr> <tr> <td>自然水</td> <td>約8日</td> <td>約12日</td> </tr> </tbody> </table>	供試水	光照射区	暗所対照区	滅菌蒸留水	約40日	約35日	自然水	約8日	約12日		IX-78																					
供試水	光照射区	暗所対照区																																		
滅菌蒸留水	約40日	約35日																																		
自然水	約8日	約12日																																		
代-10	加水分解試験	緩衝液、 pH 5, 7, 9	4 µg/ml 測定時期 pH 5: 添加後0, 3, 7, 14, 21, 28日 pH 7, 9: 添加後0, 30, 60, 90, 120, 150, 180日間	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>pH 5.0</th> <th>pH 7.0</th> <th>pH 9.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>推定半減期</td> <td>約7日</td> <td>約93日</td> <td>約65日</td> </tr> </tbody> </table>		pH 5.0	pH 7.0	pH 9.0	推定半減期	約7日	約93日	約65日		IX-79																						
	pH 5.0	pH 7.0	pH 9.0																																	
推定半減期	約7日	約93日	約65日																																	
代-11 [GLP]	生物濃縮性試験	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	40, 4 µg/ml流水暴露 定常状態における濃縮倍率 曝露開始後28日間	定常状態における濃縮倍率 第1濃度区(40 µg/ml) 78倍 第2濃度区(4 µg/ml) 65倍		IX-81																														

アンダーラインは前回の食品安全委員会の評価時に提出している資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

〈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			
B (M-7)	動物 植物 土壌 加水分解 水中光分解			
C (M-9)	動物 植物			
D (M-8)	動物			
E	動物			
F	動物			
G	動物			
H	植物			

() : 頁 X-19の〈ダイアジノン及び代謝関連化合物〉に記載した記号を付記した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
I	植物			
J	植物			
K	植物			
	動物 土壌 水中光分解			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

1. 動物代謝に関する試験

[¹⁴C] ダイアジノンを用いたラットにおける代謝試験

(資料No. 代-1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式：

*； ¹⁴Cの標識位置

化学名； *O, O*-diethyl *O*-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl
phosphorothioate (以下、[¹⁴C]ダイアジノン)

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由：

供試動物：

ラット

投与時週齢；9～10週齢、投与時体重；雄179-227 g、雌126-154 g

飼育環境：

入手後安楽死させるまで水道水及びラット飼育用固形飼料を自由に摂取させ、下記環境の動物室で飼育した。馴化期間は1(外科的施術をしたラットのみ)及び5日であった。

温度；19～25℃、湿度；30～70%、明暗サイクル；12時間、新鮮空気換気回数；10回/時。

ケージ：

投与後の全動物はガラス製代謝ケージに個別別に収容して無拘束飼育した。

試験方法：

投与量及び投与方法

オリーブオイルを用いて供試標識化合物を同位体希釈して投与液を調製し、2 ml/kgの容量で単回強制経口投与した。

投与量は、高用量群は40 mg/kg、低用量群は1 mg/kgとした。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

用量設定根拠

ラット90日間反復経口投与毒性試験等の結果を踏まえ、低用量は最大無作用量付近の1 mg/kgとし、高用量は明らかな毒性影響の認められる40 mg/kgと設定した。

試験群及び検討項目：検討項目及び試験群を下表に示す。

用量 (mg/kg)	回数・経路	動物数 (匹)	試験名(試験略称)	屠殺時点 (時間)
1	単回経口	雄2、雌2	薬物動態予備試験	120
40				
1	単回経口	雄4、雌4	薬物動態試験	168
40		雄4、雌9*		
1	単回経口	雄3、雌3	排泄/組織分布試験	3、12
		雄4、雌4		168
40		雄3、雌3		3、24
		雄4、雌4		168

*：ラット5匹に追加投与し、この追加ラットのデータを採用。

試料の採取及び放射能の分析：

(1) 薬物動態予備試験

外科的に頸静脈にカニューレを挿入したラットから下記の時点で約250 μ Lを採取した。血液試料は、一部をLSC測定、一部は遠心分離し、血漿を調製、またヘマトクリット値を測定した。

採取時点：投与後0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、120時間

各血液試料は燃焼後LSC測定、血漿は直接LSC測定。

(2) 薬物動態試験

下記時点で血液を採取し、薬物動態予備試験と同様に処理し、分析した。

採取時点：投与後0.5、1、3、6、12、24、48、72、120、168時間

(3) 排泄/組織分布試験

呼気、尿、糞、ケージ洗液、血液及び組織を下記時点で採取した。

呼気：投与後6、12、24、48時間

代謝ケージにCO₂捕集用の10%NaOH溶液2本を接続し、捕集した。捕集液の一部をLSC測定。

尿：投与後6、12、24、48、72、96、120、144、168時間

代謝ケージで個別採取。重量測定後、一部をLSC測定。

糞：投与後24、48、72、96、120、144、168時間

代謝ケージで個別採取。重量を測定後、約2倍量のHPLC水を加え、ホモジナイズした。ホモジネートの重量測定後、10%NaOH：メタノール：Triton X (8:1:1、v/v/v)を用い、60℃で可溶化後、LSC測定。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ケージ洗液：投与後6、12、24、48、72、96、120、144、168時間

尿・糞試料採取後に水でケージ内を洗浄し、ケージ洗浄液を回収した。投与後168時間の採取では、水で洗浄後、メタノールでも洗浄し、両洗液を合わせた。重量測定後、一部をLSC測定。

組織：低用量群では投与後3、12、168時間に、高用量群では投与後3、24、168時間に以下に示す組織を採取した。

全血、血球、血漿、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節、骨髓(大腿骨)、副腎、脳下垂体、甲状腺/上皮小体、骨(大腿骨)、骨格筋、心筋、中枢神経系(脳、脊髄)、前立腺(雄)、精巢上体(雄)、精巢(雄)、子宮(雌)、卵巣(雌)、眼球、脂肪組織、毛、皮膚、腎臓、肝臓、膀胱、消化管、肺、膵臓、カーカス

消化管は内容物を水で洗浄して内容物を採取後、食道、胃、小腸、盲腸/大腸を採取した。各組織試料(消化管内容物を含む)は重量測定、可溶化後、LSC測定した。血液試料は燃焼後LSC測定した。

放射性成分の分析：

呼気中のCO₂：塩化バリウム沈殿法により分析

尿及びケージ洗液：各動物の0-6、6-12、12-24及び24-48時間の採取試料を一定割合で混合し、各採取期間のプール試料を調製した。プール試料を直接HPLC/RAD分析に供した。

糞：各動物の0-24及び24-48時間の採取試料を一定割合で混合し、各採取期間のプール試料を調製した。プール試料を3倍量のアセトニトリル次いでアセトニトリル：水混液で抽出し、各抽出液をLSC分析した。抽出液を濃縮後、HPLC/RAD分析に供した。

放射性成分の同定/特徴付け：

ダイアジノン及び の標準品をHPLC/UV/RAD及びLC-MS/MSで分析し、保持時間及びフラグメントパターンを比較した。また、尿及び糞中の放射性成分は、LC/MS及びLC/MS/MS分析により、同定及び特徴付けた。

結果：

1. 吸収・排泄

(1) 薬物動態予備試験

薬物動態予備試験を実施し、全血、血漿及び赤血球の薬物動態パラメーター(T_{max}、半減期(t_{1/2})、C_{max}、AUC)を求めた。結果を下表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

試料	用量 (mg/kg)	性	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (μg eq./mL)	AUC ₀₋₁ (μg eq. × hr/mL)	AUC _{0-∞} (μg eq. × hr/mL)
全血	1	雄	2.0	21.8	0.522	4.245	4.496
		雌	2.0	17.1	0.551	4.844	4.992
	40	雄	2.0	20.3	16.081	166.215	174.164
		雌	8.0	39.3	12.153	205.838	211.163
血漿	1	雄	2.0	17.1	0.587	4.346	4.370
		雌	2.0	4.8	0.617	5.022	5.029
	40	雄	2.0	3.26	18.794	159.815	161.255
		雌	8.0	14.5	14.771	221.468	223.554
赤血球	1	雄	2.0	34.2	0.437	4.052	4.941
		雌	2.0	24.4	0.452	4.597	5.125
	40	雄	2.0	31.1	12.347	169.943	198.921
		雌	4.0	47.9	8.582	179.867	196.306

全血、血漿及び赤血球における放射能のT_{max}は、雄では両用量群の全試料で2.0時間であった。一方、雌では低用量群の全試料で2.0時間、高用量群の全血、血漿及び赤血球ではそれぞれ8.0、8.0及び4.0時間であった。また血漿における放射能の半減期は、低用量群で4.8～17.1時間、高用量群で3.3～14.5時間であった。全血及び赤血球における放射能の排泄は血漿よりもかなり緩やかであった。全血、血漿及び赤血球におけるAUCの増加はほぼ用量に比例し、暴露パターンは雌雄間で類似していた。

(2) 薬物動態試験

全血、血漿及び赤血球中の放射能濃度及び薬物動態パラメーターを表1～3に示す。

表1 全血、血漿及び赤血球中の放射能濃度(μg eq./mL)

時間 (hr)	全血				血漿				赤血球			
	1 mg/kg		40 mg/kg		1 mg/kg		40 mg/kg		1 mg/kg		40 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.5	0.169	0.221	5.050	6.396	0.202	0.250	6.160	7.580	0.125	0.179	3.548	4.942
1	0.311	0.384	8.658	9.584	0.400	0.496	10.550	11.103	0.190	0.224	6.080	7.459
3	0.449	0.489	15.917	13.017	0.536	0.573	18.186	14.719	0.312	0.360	12.774	10.844
6	0.240	0.284	9.938	12.746	0.286	0.333	11.797	14.219	0.159	0.206	7.157	10.472
12	0.056	0.070	3.400	7.972	0.063	0.080	3.968	8.939	0.043	0.051	2.514	6.330
24	0.009	0.009	0.477	0.873	0.006	0.007	0.292	0.745	0.015	0.012	0.774	1.119
48	0.006	0.006	0.251	0.261	0.001	<0.001	0.049	0.158	0.015	0.017	0.559	0.469
72	0.007	0.005	0.245	0.158	ND	ND	ND	0.038	0.018	0.018	0.673	0.396
120	0.007	0.005	0.262	0.082	ND	ND	ND	ND	0.019	0.013	0.779	0.213
168	0.004	0.004	0.177	ND	ND	ND	ND	ND	0.011	0.009	0.444	ND

数値は4匹、又は5匹(高用量雌)の平均値、ND:検出せず。

赤血球中濃度(RBC) : [血液中濃度 - 血漿中濃度 × (1 - ヘマトクリット値)] / ヘマトクリット値
ヘマトクリット値は雄で平均0.39～0.40、雌で0.37～0.39であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

RBC濃度の算出には各時点における各動物の値を用いた。

表2 血液/血漿比

時間 (hr)	血液の対血漿濃度比			
	1 mg/kg		40 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
0.5	0.840	0.889	0.819	0.845
1	0.778	0.772	0.822	0.864
3	0.841	0.856	0.872	0.885
6	0.843	0.853	0.847	0.897
12	0.884	0.869	0.851	0.893
24	1.683	1.270	1.830	1.180
48	3.375	NC	1.169	1.697
72	NC	NC	NC	3.383
120	NC	NC	NC	NC
168	NC	NC	NC	NC

NC: 算出せず。

表3 全血、血漿及び赤血球における薬物動態パラメーター

試料	用量 (mg/kg)	性	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (µg eq./mL)	AUC _{0-t} (µg eq. × hr/mL)	AUC _{0-∞} (µg eq. × hr/mL)
全血	1	雄	3.0	167	0.449	4.170	5.134
		雌	3.0	150	0.489	4.543	5.407
	40	雄	3.0	139	15.917	168.715	204.135
		雌	3.0	44.1	13.017	206.460	211.671
血漿	1	雄	3.0	5.0	0.536	3.915	3.922
		雌	3.0	3.3	0.573	4.438	4.471
	40	雄	3.0	5.1	18.186	156.375	156.738
		雌	3.0	11.2	14.719	216.561	217.174
赤血球	1	雄	3.0	50.5	0.312	4.637	5.438
		雌	3.0	96.0	0.360	4.768	6.014
	40	雄	3.0	46.5	12.774	195.766	225.526
		雌	3.0	61.7	10.844	193.765	212.711

全血、血漿及び赤血球における放射能のT_{max}は、両用量群及び両性で全て3時間であった。低用量群の放射能の消失半減期は、全血では150~167時間、血漿では3.3~5.0時間及び赤血球では50.5~96.0時間であった。一方高用量群での半減期は、全血では44.1~139時間、血漿では5.1~11.2時間及び赤血球では46.5~61.7時間であった。全血及び赤血球における放射能の排泄は血漿よりもかなり緩やかであった。

40倍の用量増加に対し、全血、血漿及び赤血球におけるC_{max}の増加は、全血では27~35倍、血漿では26~34倍及び赤血球では30~41倍であり、ほぼ用量に比例した。また、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

全血、血漿及び赤血球における $AUC_{0-\infty}$ の増加は、全血では39～40倍、血漿では40～49倍及び赤血球では35～41倍であり、AUCの増加はほぼ用量に比例し、暴露パターンは雌雄間で類似していた。

(3) 排泄/分布試験

① 排泄

放射能の総回収率は投与後168時間における尿、ケージ洗液、糞、呼気、カーカス中の放射能の合計として求めた。各採取時点における累積放射能の結果を表4に示す。

ラットに投与された放射能の総回収率は、低用量群では100.65～101.07%であり、高用量群では97.76～99.66%であった。投与放射能の大部分は尿及びケージ洗液を経て排泄された。ケージ洗液中の放射能はそのHPLCプロファイルから、尿由来のものであった。従って尿及びケージ洗液の合量を尿排泄量とみなした。

低用量群では、投与後168時間における尿及びケージ洗液への放射能の排泄量は雌雄ともに投与量(AD)の約95%であり、糞へは約5%AD、呼気へは0.3%AD未満であった。また、投与後168時間における組織及びカーカス中の放射能は0.5%AD未満であった。

高用量群では、投与後168時間における尿及びケージ洗液への放射能の排泄量は約91～92%ADであり、糞へは約6～7%AD、呼気へは0.3%AD未満であった。また投与後168時間における組織及びカーカス中の放射能は0.6%AD未満であった。

ラットに投与された放射能は、投与後48時間までに、低用量群では約99～100%ADが排泄され、高用量群では約93～98%ADが排泄され、 $[^{14}C]$ ダイアジノン及び代謝物の排泄が速やかであることが示唆された。

② 吸収率

尿排泄率が高いことから、吸収率は少なくとも低用量群では>95%、高用量群では>90%と推定された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表4 投与放射能の排泄(累積量)

用量	投与量% (%AD)										
	性	採取 時点	尿	ケージ 洗液	尿+ケ ージ洗液	糞	呼気	小計	組織	カーカス	総計
1 mg/kg	雄	6	27.81	14.30	42.11	NS	0.04	42.16			
		12	50.79	24.88	75.67	NS	0.09	75.76			
		24	56.95	35.48	92.43	4.54	0.14	97.12			
		48	58.09	36.29	94.38	5.26	0.16	99.79			
		72	58.26	36.49	94.75	5.29	NS	100.04			
		96	58.33	36.58	94.91	5.31	NS	100.22			
		120	58.36	36.67	95.03	5.33	NS	100.37			
		144	58.39	36.71	95.10	5.34	NS	100.44			
		168	58.41	36.74	95.15	5.35	(0.16)	100.49	0.05	0.37	101.07
	雌	6	20.02	16.66	36.69	NS	0.09	36.78			
		12	46.17	28.31	74.48	NS	0.18	74.65			
		24	55.42	37.06	92.48	4.09	0.26	96.83			
		48	56.69	37.72	94.41	4.79	0.26	99.45			
		72	56.89	37.84	94.73	4.83	NS	99.56			
		96	56.96	37.94	94.89	4.88	NS	99.77			
		120	57.01	37.99	95.00	4.89	NS	99.89			
		144	57.04	38.03	95.07	4.90	NS	99.97			
		168	57.06	38.08	95.15	4.91	(0.26)	100.06	0.04	0.29	100.65
40 mg/kg	雄	6	17.66	23.03	40.68	NS	0.05	40.74			
		12	42.32	33.40	75.72	NS	0.07	75.79			
		24	48.65	39.94	88.59	6.02	0.11	94.73			
		48	49.68	41.12	90.80	6.94	0.12	97.87			
		72	50.00	41.44	91.43	7.02	NS	98.45			
		96	50.06	41.59	91.65	7.08	NS	98.73			
		120	50.11	41.67	91.78	7.10	NS	98.87			
		144	50.14	41.71	91.85	7.11	NS	98.96			
		168	50.16	41.75	91.91	7.12	(0.12)	99.03	0.04	0.47	99.66
	雌	6	6.33	14.86	21.19	NS	0.14	21.33			
		12	17.56	28.78	46.34	NS	0.17	46.51			
		24	32.15	47.76	79.91	4.64	0.24	84.79			
		48	36.93	50.55	87.47	5.56	0.28	93.32			
		72	38.21	51.27	89.48	5.75	NS	95.23			
		96	38.75	51.57	90.32	5.85	NS	96.17			
		120	38.97	51.75	90.72	5.89	NS	96.61			
		144	39.08	51.87	90.94	5.91	NS	96.86			
		168	39.12	51.98	91.11	5.93	(0.28)	97.03	0.05	0.40	97.76

数値は4匹の平均値、呼気：168時間後の()内数値は48時間までの総排泄量。
NS：試料採取せず。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

③ 体内分布

組織試料はT_{max}時点(3時間)を含み、低用量群では投与後3、12及び168時間に、高用量群では投与後3、24及び168時間後に採取した。各組織中の濃度測定結果を表5及び6に示す。

表5-1 低用量群における放射能の分布(µg eq./mL or g)

投与量		1 mg/kg					
性別		雄			雌		
組織		3時間	12時間	168時間	3時間	12時間	168時間
血管/ リンパ	血液	0.352	0.054	0.005	0.390	0.045	0.004
	血漿	0.382	0.056	ND	0.436	0.048	ND
	赤血球	0.293	0.048	0.008	0.329	0.041	0.007
	脾臓	0.479	0.079	ND	0.862	0.067	ND
	胸腺	0.498	0.071	0.001	0.606	0.069	0.001
	腸間膜リンパ節	1.503	0.610	0.003	2.561	0.480	0.003
	骨髄	0.521	0.684	ND	0.357	0.041	ND
内分泌腺	副腎	0.785	0.110	0.001	0.810	0.106	0.002
	脳下垂体	0.509	0.059	ND	0.811	0.053	ND
	甲状腺/上皮小体	0.541	0.194	0.003	0.578	0.079	0.003
骨格/ 筋肉	骨	0.453	0.109	<0.0005	0.635	0.065	ND
	骨格筋	0.560	0.104	0.002	0.626	0.060	<0.0005
	心臓	0.514	0.079	0.002	0.647	0.070	ND
中 枢 神経系	脳	0.453	0.065	0.001	0.546	0.058	ND
	脊髄	0.442	0.062	ND	0.671	0.056	ND
生殖	前立腺	2.783	0.238	0.002	NA	NA	NA
	精巣上体	0.658	0.090	0.004	NA	NA	NA
	精巣	0.613	0.085	ND	NA	NA	NA
	子宮	NA	NA	NA	0.619	0.089	0.001
	卵巣	NA	NA	NA	0.717	0.082	0.001
眼球	眼球	0.496	0.093	0.002	0.564	0.083	0.001
脂肪	脂肪	0.382	0.066	ND	0.412	0.051	ND
皮膚	皮膚	0.966	0.145	0.011	0.705	0.071	0.008
排泄/ 代謝	腎臓	2.205	0.345	0.002	1.275	0.138	ND
	肝臓	1.110	0.193	0.001	1.040	0.137	0.001
	膀胱	25.953	4.680	0.005	2.647	0.344	0.004
消化管	消化管内容物	2.549	0.302	ND	1.128	0.217	ND
	食道	0.620	0.163	ND	0.717	0.075	ND
	胃	4.432	0.244	ND	5.591	0.200	<0.0005
	小腸	2.141	0.263	<0.0005	2.362	0.167	ND
	大腸	5.324	1.130	0.001	1.288	0.439	ND
呼吸	肺	0.656	0.272	0.001	0.993	0.105	0.001
分泌	唾液	0.483	0.118	ND	1.071	0.089	ND
残留物	カーカス	0.528	0.117	0.008	0.731	0.069	0.005

数値は3匹、又は4匹(168時間後)の平均値、ND:検出せず、NA:適用なし。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表5-2 低用量群における放射能の分布(投与量%、%AD)

投与量		1 mg/kg					
性別		雄			雌		
組織		3時間	12時間	168時間	3時間	12時間	168時間
血管/ リンパ	血液	2.33	0.36	0.04	2.58	0.30	0.03
	血漿	1.59	0.23	ND	1.81	0.20	ND
	脾臓	0.07	0.01	ND	0.13	0.01	ND
	胸腺	0.05	0.01	<0.005	0.09	0.01	<0.005
	腸間膜リンパ節	0.38	0.15	<0.005	0.55	0.11	<0.005
	骨髄	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	ND
内分泌腺	副腎	0.02	<0.005	<0.005	0.03	<0.005	<0.005
	脳下垂体	<0.005	<0.005	ND	<0.005	ND	ND
	甲状腺/上皮小体	0.03	0.01	<0.005	0.03	0.01	<0.005
骨格/ 筋肉	骨	0.18	0.06	<0.005	0.36	0.03	ND
	骨格筋	0.52	0.08	<0.005	0.69	0.05	<0.005
	心臓	0.15	0.02	<0.005	0.19	0.02	ND
中枢 神経系	脳	0.23	0.03	<0.005	0.38	0.04	ND
	脊髄	0.01	<0.005	ND	0.01	<0.005	ND
生殖	前立腺	0.38	0.02	<0.005	NA	NA	NA
	精巣上体	0.13	0.01	<0.005	NA	NA	NA
	精巣	0.51	0.07	ND	NA	NA	NA
	子宮	NA	NA	NA	0.24	0.03	<0.005
	卵巣	NA	NA	NA	0.04	0.01	<0.005
眼球	眼球	0.04	0.01	<0.005	0.06	0.01	<0.005
脂肪	脂肪	0.06	0.01	ND	0.09	0.02	ND
皮膚	皮膚	0.51	0.16	<0.005	1.20	0.09	0.01
排泄/ 代謝	腎臓	1.02	0.16	<0.005	0.60	0.07	ND
	肝臓	2.73	0.46	<0.005	2.32	0.31	<0.005
	膀胱	1.06	0.21	<0.005	0.07	0.01	<0.005
消化管	消化管内容物	20.84	4.84	ND	17.34	2.94	ND
	食道	0.01	<0.005	ND	0.02	<0.005	ND
	胃	2.53	0.13	ND	3.23	0.12	<0.005
	小腸	4.01	0.52	<0.005	5.88	0.37	ND
	大腸	7.37	1.50	<0.005	2.10	0.60	ND
呼吸	肺	0.26	0.10	<0.005	0.44	0.04	<0.005
分泌	膵臓	0.05	0.01	ND	0.14	0.01	ND
	組織計	45.47	8.95	0.06	38.80	5.21	0.04
残留物	カーカス	22.58	5.45	0.37	32.63	3.65	0.29
	総回収	68.05	14.40	0.43	71.43	8.86	0.34

数値は3匹、又は4匹(168時間後)の平均値、ND:検出せず、NA:適用なし。
血液及び血漿の値は、屠殺時体重に基づき動物全体への外挿値。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表6-1 高用量群における放射能の分布(μg eq./mL or g)

投与量		40 mg/kg					
性別		雄			雌		
組織		3時間	24時間	168時間	3時間	24時間	168時間
血管/ リンパ	血液	17.707	0.401	0.193	14.839	0.766	0.192
	血漿	19.961	0.311	ND	16.827	0.739	ND
	赤血球	15.614	0.580	0.326	12.723	0.859	0.326
	脾臓	34.923	0.320	ND	16.349	0.994	ND
	胸腺	15.000	0.268	0.034	20.343	0.612	0.012
	腸間膜リンパ節	55.322	2.858	0.064	115.400	13.306	0.085
	骨髄	24.288	ND	ND	305.457	1.267	ND
内分泌腺	副腎	17.738	0.418	0.038	82.105	6.047	0.030
	脳下垂体	17.164	ND	ND	22.089	0.392	ND
	甲状腺/上皮小体	17.862	0.459	0.044	22.962	1.322	0.065
骨格/ 筋肉	骨	18.039	0.303	0.008	19.120	0.828	0.015
	骨格筋	15.282	0.312	0.051	18.031	2.239	0.073
	心臓	16.619	0.287	ND	18.369	0.686	ND
中枢 神経系	脳	14.665	0.231	0.052	15.700	0.540	0.014
	脊髄	17.327	0.226	0.013	17.617	0.565	ND
生殖	前立腺	43.551	0.907	0.033	NA	NA	NA
	精巣上体	18.878	0.410	0.093	NA	NA	NA
	精巣	17.510	0.279	ND	NA	NA	NA
	子宮	NA	NA	NA	36.266	21.961	0.111
	卵巣	NA	NA	NA	51.667	11.685	0.077
眼球	眼球	13.561	0.436	0.028	13.455	0.881	0.029
脂肪	脂肪	5.300	0.835	0.020	60.943	40.844	0.145
皮膚	皮膚	16.449	0.844	0.304	34.008	7.201	0.209
排泄/ 代謝	腎臓	50.010	0.988	0.034	32.748	2.648	0.009
	肝臓	28.903	0.788	0.020	30.004	1.343	0.013
	膀胱	508.234	11.087	0.163	31.205	3.896	0.043
消化管	消化管内容物	34.112	1.966	ND	21.298	0.927	ND
	食道	19.258	0.286	ND	16.571	0.867	ND
	胃	128.186	0.557	0.022	173.153	2.152	0.007
	小腸	71.429	1.198	ND	59.501	1.844	ND
	大腸	42.587	4.547	0.018	41.768	5.742	0.059
呼吸	肺	21.463	0.546	0.071	29.444	0.950	0.053
分泌	膵臓	18.532	0.679	ND	49.360	3.630	ND
残留物	カーカス	17.808	0.614	0.195	21.776	2.535	0.185

数値は3匹、又は4匹(168時間後)の平均値、ND:検出せず、NA:適用なし。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表6-2 高用量群における放射能の分布(投与量%、%AD)

投与量		40 mg/kg					
性別		雄			雌		
組織		3時間	24時間	168時間	3時間	24時間	168時間
血管/ リンパ	血液	3.16	0.07	0.02	2.66	0.14	0.02
	血漿	2.24	0.03	ND	1.90	0.08	ND
	脾臓	0.23	<0.005	ND	0.11	0.01	ND
	胸腺	0.07	<0.005	<0.005	0.11	<0.005	<0.005
	腸間膜リンパ節	0.48	0.03	<0.005	1.36	0.12	<0.005
	骨髄	<0.005	<0.005	ND	0.01	<0.005	<0.005
内分泌腺	副腎	0.02	<0.005	<0.005	0.09	0.01	<0.005
	脳下垂体	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	ND
	甲状腺/上皮小体	0.06	<0.005	<0.005	0.07	<0.005	<0.005
骨格/ 筋肉	骨	0.56	0.01	<0.005	0.63	0.02	<0.005
	骨格筋	0.76	0.01	<0.005	0.87	0.10	<0.005
	心臓	0.19	<0.005	ND	0.22	0.01	ND
中 枢 神経系	脳	0.35	0.01	<0.005	0.53	0.02	<0.005
	脊髄	0.01	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005
生殖器	前立腺	0.21	<0.005	<0.005	NA	NA	NA
	精巣上体	0.15	<0.005	<0.005	NA	NA	NA
	精巣	0.68	0.01	ND	NA	NA	NA
	子宮	NA	NA	NA	0.47	0.35	<0.005
	卵巣	NA	NA	NA	0.14	0.02	<0.005
眼球	眼球	0.05	<0.005	<0.005	0.08	<0.005	<0.005
脂肪	脂肪	0.06	0.01	<0.005	0.56	0.16	<0.005
皮膚	皮膚	0.96	0.04	0.01	1.95	0.51	0.01
排泄/ 代謝	腎臓	1.03	0.02	<0.005	0.70	0.06	<0.005
	肝臓	3.22	0.09	<0.005	3.02	0.14	<0.005
	膀胱	0.57	0.02	<0.005	0.03	0.01	<0.005
消化管	消化管内容物	20.99	1.11	ND	16.32	0.67	ND
	食道	0.02	<0.005	ND	0.02	<0.005	ND
	胃	3.01	0.01	<0.005	4.19	0.04	<0.005
	小腸	6.03	0.11	ND	6.29	0.20	ND
	大腸	2.88	0.26	<0.005	2.56	0.35	<0.005
呼吸器	肺	0.38	0.01	<0.005	0.57	0.02	<0.005
分泌	膵臓	0.10	<0.005	ND	0.35	0.02	ND
	組織計	46.24	1.84	0.04	43.95	3.29	0.05
残留物	カーカス	36.48	1.34	0.47	45.01	6.17	0.40
	総回収	82.72	3.18	0.51	88.96	9.45	0.44

数値は3匹、又は4匹(168時間後)の平均値、ND:検出せず、NA:適用なし。
血液及び血漿の値は、屠殺時体重に基づき動物全体への外挿値。

低用量群では、雄の骨髄(投与後12時間)を除く全組織で投与後3時間に最高濃度となった。投与後3時間において濃度の高い組織は、膀胱(雄: 25.953 µg eq./g、雌: 2.647 µg eq./g)、大腸(雄: 5.324 µg eq./g、雌: 1.288 µg eq./g)、胃(雄: 4.432 µg eq./g、雌: 5.591 µg eq./g)、小腸(雄: 2.141 µg eq./g、雌: 2.362 µg eq./g)、腎臓(雄:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2. 205 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌：1. 275 $\mu\text{g eq. /g}$ ）、前立腺(雄：2. 783 $\mu\text{g eq. /g}$)、腸間膜リンパ節(雄：1. 503 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌2. 561 $\mu\text{g eq. /g}$)及び肝臓(雄：1. 110 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌：1. 040 $\mu\text{g eq. /g}$)などであった。膀胱の濃度が高い要因は残存尿であると考えられる。投与後168時間の全組織中の濃度は0. 02 $\mu\text{g eq. /g}$ 未満であった。放射能の回収率は、投与後3、12及び168時間において、それぞれ68. 05% (雄)及び71. 43% (雌)、14. 40% (雄)及び8. 86% (雌)、0. 43% (雄)及び0. 34% (雌)であった。投与後3時間のカーカス及び消化管内容物で高い回収放射能が認められた。

高用量群では、全組織で投与後3時間に最高濃度となった。投与後3時間において濃度の高い組織は膀胱(雄：508. 234 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌：31. 205 $\mu\text{g eq. /g}$)、大腸(雄：42. 587 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌：41. 768 $\mu\text{g eq. /g}$)、胃(雄：128. 186 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌：173. 153 $\mu\text{g eq. /g}$)、小腸(雄：71. 429 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌：59. 501 $\mu\text{g eq. /g}$)、腸間膜リンパ節(雄：55. 322 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌：115. 400 $\mu\text{g eq. /g}$)、腎臓(雄：50. 010 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌：32. 748 $\mu\text{g eq. /g}$)、前立腺(雄：43. 551 $\mu\text{g eq. /g}$)、脂肪(雄：5. 300 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌：60. 943 $\mu\text{g eq. /g}$)及び肝臓(雄：28. 903 $\mu\text{g eq. /g}$ 、雌：30. 004 $\mu\text{g eq. /g}$)であった。膀胱の濃度が高い要因は残存尿であると考えられる。投与後168時間の全組織中の濃度は0. 40 $\mu\text{g eq. /g}$ 未満であった。放射能の回収率は、投与後3、24及び168時間において、それぞれ82. 72% (雄)及び88. 96% (雌)、3. 18% (雄)及び9. 45% (雌)、0. 51% (雄)及び0. 44% (雌)であった。投与後3時間のカーカス及び消化管内容物で高い回収放射能が認められた。

2. 代謝

① 尿及びケージ洗液中の放射性成分の分布及び定量

尿及びケージ洗液のそれぞれ0-6、6-12、12-24及び24-48時間のプール試料をHPLCで分析し、放射性成分を測定した。表7に0-48時間(0-6、6-12、12-24及び24-48時間の含量)の結果をまとめる。

尿では低用量群及び高用量群とも $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノンは検出されず、主要成分として保持時間 に放射性成分が認められた。

及び の放射性成分は、低用量群雄ではそれぞれ 、 及び %ADであり、雌では 、 及び %ADであった。一方、高用量群雄ではそれぞれ 、 及び %ADであり、雌では 、 及び %ADであった。その他の成分は個々では %AD未満であった。

ケージ洗液では低用量群及び高用量群とも $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノンは検出されず、主要成分として保持時間 に放射性成分が認められた。

の放射性成分は、低用量群雄ではそれぞれ 、 及び %ADであり、雌では 、 及び %ADであった。一方、高用量群雄ではそれぞれ 、 及び %ADであり、雌では 、 及び %ADであった。その他の成分は個々では %AD未満であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

尿及びケージ洗液中の放射性成分のプロファイルは類似しており、ケージ洗液中の成分は尿に由来すると判断した。尿及びケージ洗液中の各成分の含量は、 ^{14}C ダイアジノン是非検出、保持時間 の放射性成分は、低用量群雄ではそれぞれ 、 及び %ADであり、雌では 、 及び %ADであった。さらに雌では の成分が %ADとなった。一方、高用量群雄ではそれぞれ 、 及び %ADであり、雌では 、 及び %ADであった。その他の成分は個々では %AD未満であった。

表 7-1 低用量群(1 mg/kg)の尿及びケージ洗液中の放射性成分の分布(%AD)

投与量	1 mg/kg					
	雄			雌		
性別						
測定対象	尿	ケージ洗液	尿+ケージ洗液	尿	ケージ洗液	尿+ケージ洗液
その他						
計						

表 7-2 高用量群(40 mg/kg)の尿及びケージ洗液中の放射性成分の分布(%AD)

投与量	40 mg/kg					
	雄			雌		
性別						
測定対象	尿	ケージ洗液	尿+ケージ洗液	尿	ケージ洗液	尿+ケージ洗液
その他						
計						

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

② 糞中の放射性成分の分布及び定量

糞のそれぞれ0-24及び24-48時間のプール試料をHPLCで分析し、放射性成分を測定した。表8に0-48時間(0-24及び24-48時間の合量)の結果をまとめる。

[¹⁴C]ダイアジノンが低用量群の雌及び高用量群の雄で検出され、それぞれ %AD 及び %ADであった。その他の最大成分は高用量群雄で認められた保持時間の成分であった(%AD)。

表8 糞中の放射性成分の分布(%AD)

投与量	1 mg/kg		40 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
その他				
未抽出性				
計				

③ 放射性成分の同定

HPLC保持時間34.13分及び 分の成分は参照標準品(ダイアジノン及び)のHPLC保持時間及びフラグメントパターンと比較し、同定した。HPLC保持時間 、 、 、 及び 分の放射性成分は尿又は糞試料のLC-MS分析、LC-MS/MS分析から得られるフラグメントパターン及びHPLCの保持時間から構造式を推定し同定した。表9に各成分のフラグメントイオン及び生成イオンを表10に推定フラグメント経路及び化学名を示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表 9 放射性成分のLC-MS及びLC-MS/MS分析の結果

HPLC保持時間 (min)	LC-MS分析	LC-MS/MS分析	
		主要生成イオン	微量生成イオン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表10 放射性成分の推定フラグメント経路及び化学名

HPLC保持時間 (min)	推定フラグメント経路	化学名

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表10 放射性成分の推定フラグメント経路及び化学名(続き)

HPLC保持時間 (min)	推定フラグメント経路	化学名

以上の結果から、ラットに投与されたダイアジノンはその大部分が吸収され、主として尿を経て速やかに排泄され、体内に残留する可能性はないと判断される。吸収されたダイアジノン及び未吸収のダイアジノンは広範囲に代謝され、その経路は
である。

さらにこれらの経路が組み合わさり、多くの代謝物が生成される。
図1にダイアジノンのラットにおける推定代謝経路を示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

図1 ダイアジノンのラットにおける推定代謝経路

2. 植物体内における代謝

(1) りんごにおける代謝試験

(資料No. 代-2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式：

*; ¹⁴Cの標識位置

化学名； *O, O*-diethyl *O*-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl
phosphorothioate (以下、[¹⁴C]ダイアジノン)

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の選定理由：

供試植物：りんご(品種；Granny Smith)

直径約10-12フィート、高さ10フィートの樹木(樹齢約19年)

過去3年間ダイアジノンの散布歴のない健全な樹木

品種選定根拠；りんごの一般的実用品種であるため。

試験方法：試験設計の概略を下表に示す。

栽培場所	所有の果樹園()
栽培土壌	過去3年間ダイアジノンの散布歴なし
栽培条件	慣行栽培
試験区画	面積；約10 ft ² (0.929 m ²) 植物体数及び区画数；各1本/区画(処理区及び無処理区) 無処理区は処理樹の51フィート風上に設置
施用液	製剤白試料に同位体希釈した[¹⁴ C]ダイアジノン(比放射能 81416 dpm/μg)を加えて31%WP製剤とし、水で懸濁して調製
処理量	94.76 mg/樹(0.929 m ²)/1回 設定根拠；慣行施用量(1020 g a. i./ha, 3000 L/ha)に準じた
施用回数 及び時期	4回(収穫前30、37、44、51日)
施用法	葉面散布(散布後1週間、雨よけ対策を実施)
採取部位	果実及び葉部
採取時期	最終施用14及び30日後

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

分析方法：収穫後、で試料の表面を洗浄し、洗浄液をLSC分析した。
表面洗浄液及び表面洗浄試料は採取後5日以内にに
冷蔵状態で送付して処理し、分析した。放射性総残留物 (TRR) 及び放射能分布
を測定し、代謝物の同定・特徴づけを行った。分析法の概要を以下に示す。

1) 試料の処理

果実及び葉部の処理操作を図1及び図2に示す。

図1 果実及び葉部試料の処理操作

図2 搾りかす及び葉ホモジネートの抽出法

2) 試料中の放射能の測定

液体試料：表面洗浄液、ジュース、搾りかす/葉部ホモジネートの各抽出液は
LSCで測定した。

固形試料：搾りかす、葉部ホモジネート及び抽出後固形物 (PES) を燃焼後、
LSCで測定した。

3) 放射性総残留物 (TRR)

下記画分中の放射能の合計としてTRRを求めた。

果実のTRR = 表面洗浄液 + ジュース + 搾りかすの抽出液 + 抽出後固形物

葉部のTRR = 表面洗浄液 + 葉部ホモジネート抽出液 + 抽出後固形物

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) 放射能の分布

表面洗浄液、ジュース及び抽出液を による固相抽出で精製し、
HPLCで分析して¹⁴C残留物のプロファイルを求めた。

5) 代謝物の単離、精製、特徴付け

果実搾りかす及び葉部ホモジネートの抽出液からHPLC注入して放射能領域を分
取し、代謝物の分画を単離した。

6) 未抽出性残留物の特徴付け

果実搾りかす及び葉部ホモジネートのPESを

7) 回収率及び保存安定性

対照区の果実搾りかす及び葉部試料を用いて、 [¹⁴C]ダイアジノンの添加回収
試験を行ったところ、回収率は95%であった。またHPLCカラムからの回収率は
98%であった。

また、中間採取時の果実搾りかす及び最終収穫時のジュース試料を約15ヶ月間
凍結保存し、保存前後の¹⁴C残留物の分布をHPLCで比較したところ、分布プロ
ファイルはほぼ類似していた。

結 果：

- 1) 施用液の放射化学的純度； % (HPLC) であった。
- 2) 実際施用量；施用時期及び施用量を表 1 に示す。

表 1 施用時期及び施用量

処理回数	第1回	第2回	第3回	第4回
施用時期(収穫前日数)	51日	44日	37日	30日
目標施用濃度(mg/試験区)	94.76			
実際施用量(mg/試験区)	100.52	101.31	100.31	94.28

3) 放射性総残留物(TRR)及び放射能分布

果実及び葉部のTRRならびに放射能の分布を表 2 及び表 3 に示す。

表2 りんご果実のTRR及び放射能分布

収穫時期	14日後		30日後	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
表面洗浄液	0.0346	16.06	0.0260	16.96
ジュース	0.0692	32.13	0.0568	37.01
搾りかす	0.1116	51.80	0.0706	46.03
抽出性	0.0900	41.77	0.0540	35.21
未抽出性	0.0216	10.03	0.0166	10.81
果実合計 (TRR)	0.2154	100.00	0.1534	100.00

表3 りんご葉部のTRR及び放射能分布

収穫時期	14日後		30日後	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
表面洗浄液	6.0184	18.43	3.9381	19.95
ホモジネート	26.6395	81.57	15.8060	80.05
抽出性	22.3120	68.32	12.8410	65.04
未抽出性	4.3274	13.25	2.9650	15.02
合計 (TRR)	32.6579	100.00	19.7441	100.00

りんご果実中のTRRは低レベル(0.1534~0.2154 ppm)であった。果実中の放射能の大部分は抽出性であり、結合残留物は10~11%であった。

また、りんご葉部中のTRRは最終施用14日後で32.6579 ppm、30日後では19.7441 ppmであった。18.43~19.95%TRR(3.9381~6.0184 ppm)が表面洗浄により除去され、洗浄後の葉部中の¹⁴C残留物は15.8060~26.6395 ppmであった。そのうち約65~68%TRRが溶媒抽出され、表面洗浄液と合わせて約85~87%TRRが抽出された。

4) 放射性残留物の分布

果実:

最終施用14日後及び30日後の収穫果実における¹⁴C残留物のプロファイルを表4に示す。

表4 りんご果実の放射性残留物の分布

収穫時期	14日後		30日後	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出性残留物				
同定物質, 計				
ダイアジノン				
表面洗浄液				
搾りかす				
ジュース				
表面洗浄液				
搾りかす				
ジュース				
12.7分 ¹				
表面洗浄液				
搾りかす				
ジュース				
13.3分 ¹				
表面洗浄液				
搾りかす				
ジュース				
14.4分 ¹				
表面洗浄液				
搾りかす				
ジュース				
未同定マイナー代謝物 ² , 計				
未抽出性残留物				
TRR				

--- 検出せず

¹
(集部試料で同定)

²

主要¹⁴C残留物として、及びダイアジノンが認められ、それぞれ ~ ppm(~ %TRR)及び ~ ppm(~ %TRR)であった。

ダイアジノンは、表面洗浄液及び搾りかすに約 ~ %TRR及び約 ~ %TRRが検出されたが、ジュースには検出されなかった。

は、表面洗浄液、搾りかす及びジュースに、それぞれ約 %TRR、 %TRR及び ~ %TRRが検出された。

HPLC保持時間 に未知代謝物が検出された(集部試料で同定)。集部試料の各化合物のHPLC保持時間と比較して あるいは と特定し、その量は検出限界以下

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(<LD)から ppm(<LD～ %TRR)であった。

その他、多数のマイナーな¹⁴C残留物が認められたが、個々の割合は未満であった。

リンゴ果実中の同定物質は約 ～ %TRRであった。

葉部：

最終施用14日後及び30日後の葉部における¹⁴C残留物のプロファイルを表5に示す。

表5 リンゴ葉部の放射性残留物の分布

収穫時期	14日後		30日後	
	ppm	% TRR	ppm	% TRR
抽出性残留物				
同定物質, 計				
ダイアジノン				
表面洗浄液				
ホモジネート				
表面洗浄液				
ホモジネート				
12.7分 ¹				
表面洗浄液				
ホモジネート				
13.3分 ¹				
表面洗浄液				
ホモジネート				
14.4分 ¹				
表面洗浄液				
ホモジネート				
未同定マイナー代謝物 ² , 計				
未抽出性残留物				
TRR				

--- 検出せず

1

2

主要¹⁴C残留物として、ダイアジノン、 ならびにHPLC保持時間の未知代謝物が認められた。

ダイアジノンは、14日後に %TRR検出され、30日後には %TRRとなった。 は ～ %TRRであった。ダイアジノン及び は、葉部の表面洗浄により、それぞれ約 ～ %TRR及び約 ～ %TRRが除去された。

の未知成分は、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

は ～ %TRRであった。

りんご葉部の同定物質は65.00～66.19%TRRであった。

多数の未同定放射性残留物が18.80～21.75%TRRあったが、個々の割合は10%TRR未満であった。

5) 放射性残留物の特徴付け及び同定

ダイアジノン及び は、参照標準品とのHPLC保持時間の比較及びコクロマトグラフィー (HPLC/TLC) により同定し、HPLC保持時間のピークは、葉部試料からの単離物を、LC-MSにより同定した。

同定代謝物を表6に示す。

表6 りんご果実及び葉部における同定代謝物

同定化合物	構造式	根拠
ダイアジノン[A]		

--	--	--

6) 未抽出性残留物の加水分解による特徴付け

30日後の果実搾りかす及び葉部ホモジネートの抽出後固形物(PES)を
 を行ない、特徴付けを行なった。
 結果を表7に示す。

表7 抽出後固形物中の放射能の分布

試料部位 単位	搾りかす		葉部	
	ppm	% TRR	ppm	% TRR
PES				
結合固形物				

--- 実施せず

果実搾りかすのPESから
 , それぞれ %TRR、 %TRR、 %TRR及び %TRRが抽出
 された。結合残留物は %TRRであった。

葉部のPESからは
 により、それぞれ %TRR、 %TRR、 %TRR及び %TRRが抽出され
 た。結合残留物は %TRRであった。

7) りんごにおけるダイアジノンの推定代謝経路

ダイアジノンのりんごにおける主要代謝経路は、
 の形成である。 され、 れた。
 は として存在し、また、さらに代謝されて結合残留物を形
 成した。
 りんごにおける推定代謝経路を図3に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

図3 ダイアジノンのりんごにおける推定代謝経路

(2) ダイコンにおける植物代謝試験

(資料No. 代-3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式：

*； ¹⁴Cの標識位置

化学名； *O, O*-diethyl *O*-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl
phosphorothioate (以下、¹⁴C]ダイアジノン)

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の選定理由：

供試植物：ダイコン(品種；時無し)

品種選定根拠；ダイコンの一般的品種であるため。

試験方法：試験設計の概略を下表に示す。

栽培場所	()の圃場内の立入制限区域		
栽培土壌	栽培場所の圃場で過去に放射性物質の散布歴のない区域の土壌		
試験容器	直径0.3048 mの円形ポット		
栽培条件	慣行栽培		
試験区	無処理区	散布施用区	土壌処理区
ポット数	3	5	5
植物体数	3植物体/ポット		
施用液	-	同位体希釈 ¹⁴ C]ダイアジノン溶液(36.46 mg/mL)	
施用製剤	-	下記2種類の製剤用白試料に施用液を加えて調製	
		40%乳剤	5%粒剤
処理量	-	12.5122 mg/ポット (1714 g a. i./ha)	21.9 mg/ポット (3000 g a. i./ha)
処理量の根拠	-	慣行施用量に準拠	
処理回数	-	2	2
施用時期	-	最終収穫35日前及び21日前(2007/6/14, 28)	播種直前及び最終収穫21日前(2007/3/8, 6/28)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

施用法	-	葉面散布(散布後1週間、雨よけ措置)	土壌表面に処理後、深さ2 cmまで混和(2回目の処理では製剤の植物体への接触を回避)
採取部位	葉部及び根部		
採取時期	2007/6/25、 2007/6/26	最終施用7日後(中間収穫、2007/7/5) 及び21日後(最終収穫、2007/7/19)	

分析方法：試料は収穫後、根部及び葉部を採取した。栽培場所が無処理区及び散布施用区の葉部を500 mLのアセトニトリルで2回洗浄後、洗浄液と洗浄後葉部に分画した。根部、洗浄後葉部及び葉部(土壌処理区)は冷凍保存後、洗浄液は冷蔵保存後、ドライアイスを入れて栽培場所から分析場所()に送付した。根部、洗浄後葉部及び葉部は均質化後抽出し、また洗浄液は直接LSC分析して放射性総残留物(TRR)、放射能の分布、代謝物の同定/特徴づけを行った。分析法の概要を以下に示す。

1) 試料の処理

根部及び葉部の処理操作を図1に示す。

図1 根部及び葉部試料の処理操作

2) 試料中の放射能の測定

液体試料は直接LSC測定し、固形物試料は燃焼後、LSC測定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) 放射性総残留物 (TRR)

下記画分中の放射能の合計としてTRRを求めた。

根部： 抽出液 + 抽出後固形物 (PES)

葉部： 散布施用区；洗浄液 + 抽出液 + PES

 土壌処理区；抽出液 + PES

4) 放射能の分布

表面洗浄液及び抽出液をHPLCで分析して放射性残留物の分布を求めた。

5) 代謝物の同定及び/または特徴付け

既知代謝物は参照標準品とのHPLC保持時間の比較及びHPLC/TLCクロマトグラフィーにより同定した。未知代謝物は葉部試料から単離し、ダイアジノンのリンゴにおける代謝試験(資料No. 代-2)で同定された代謝物とのHPLCクロマトグラフィーで同定するか、あるいは

で特徴づけた。

6) 根部PES中の放射能(未抽出性残留物)の特徴付け

土壌処理区7日後の根部PESを、順次

し、特徴付けた。

7) 回収率及び保存安定性

根部試料の $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノンの添加回収率を測定し、抽出率は101.4%であり、抽出液のHPLC分析結果からダイアジノンは安定であった。また根部の均質化試料及び抽出液をそれぞれ約12ヶ月間及び約13ヶ月間凍結保存後、同様に分析し、HPLCクロマトグラムを比較した結果、HPLCプロファイルは類似しており、試料中の代謝物は安定であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結果：

- 1) 施用液の放射化学的純度； >95% (HPLC)
- 2) 実際施用量；目標施用量及び実際施用量を表1に示す。

表1 施用時期及び施用量

処理区	散布施用区		土壌処理区	
	第1回	第2回	第1回	第2回*
目標施用量(mg)	62.561/5ポット		109.5/5ポット	87.6/4ポット
実際施用量(mg)	61.982/5ポット	62.057/5ポット	110.504/5ポット	88.576/4ポット
目標施用濃度 (g a. i. /ha)	1714		3000	
実際施用濃度 (g a. i. /ha)	1698	1700	3028	3033

* 第2回処理前に1ポットのダイコンが枯れたため、残り4ポットに処理した。

- 3) 放射性総残留物(TRR)及び放射能分布
散布施用区及び土壌処理区における根部及び葉部中のTRRと抽出性、未抽出性放射能の分布を表2に示す。

表2 根部及び葉部のTRR及び放射能分布

処理区	散布施用区				土壌処理区				
	7日後		21日後		7日後		21日後		
単位	PPM	%TRR	PPM	%TRR	PPM	%TRR	PPM	%TRR	
根部	抽出性	0.196	94.8	0.072	82.9	0.300	79.9	0.148	80.3
	未抽出性(PES)	0.011	5.2	0.015	17.1	0.075	20.1	0.036	19.7
	TRR	0.206	100.0	0.087	100.0	0.376	100.0	0.185	100.0
葉部	表面洗浄液	0.630	12.3	0.220	7.7	NA	NA	NA	NA
	洗浄後葉部又は葉部								
	抽出性	4.299	84.0	2.460	86.3	3.477	93.8	1.294	91.0
	未抽出性(PES)	0.186	3.6	0.172	6.0	0.231	6.2	0.128	9.0
	葉部合計	4.485	87.7	2.632	92.3	3.708	100.0	1.422	100.0
TRR	5.115	100.0	2.852	100.0	3.708	100.0	1.422	100.0	

NA = 該当なし

根部：

根部中のTRRの量は少なく、両試験区で最終施用7日後では0.206～0.376 ppm、21日後では0.087～0.185 ppmであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

根部中の全抽出性放射能は、にのみ検出され、両
試験区で79.9～94.8%TRR(0.072～0.300 ppm)であった。
未抽出性放射能は5.2～20.1%TRR(0.011～0.075 ppm)であった。

葉部：

葉部におけるTRRは、散布施用区の最終施用7日後で5.115 ppm、21日後で2.852 ppmであった。土壌処理区では、最終施用7日後で3.708 ppmであり、21日後では1.422 ppmに減少した。

散布施用区では、葉部表面の放射性残留物は7.7～12.3%TRR(0.220～0.630 ppm)であり、洗浄後葉部の溶媒

抽出により84.0～86.3%TRRが抽出された。従って約94～96%TRRが抽出性放射能であった。同様に土壌処理区では約91～94%TRRが葉部の抽出性放射能であった。

未抽出性放射能は3.6～9.0%TRR(0.128～0.231 ppm)であった。

4) 放射性残留物の分布

根部：

最終施用7日及び21日後の根部の抽出液のHPLC分析結果を
表3に要約する。

表3 $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノン処理ダイコン根部における放射性残留物の分布

処理区	散布施用区				土壌処理区			
	7日後		21日後		7日後		21日後	
経過日数	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出性残留物								
同定物質の計								
ダイアジノン								
未同定微量代謝物 ² の計								
未抽出性残留物(PES)								
TRR								

---検出せず

注：散布施用区7日後におけるこれらの同定物質のHPLC保持時間ははHPLC保持時間に基づく(申請者
分及び分)
² 個の微量代謝物(個々は10%TRR未満)を含む。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン¹は中間収穫試料でのみ、ごく微量(%TRR)検出された。
 両試験区における主要成分は %TRR、 ppm)であった。
 また、 (TRR、 ppm)及び (%TRR、
 ~ ppm)に溶出する未知代謝物及び微量残留物(約 ~ %TRR)が検
 出された。
 約14分のピークは 同定された。また約
 15分のピークは2成分からなり、 及び
 の と同定された。
 未同定微量代謝物の個々の成分は 未満であった。

葉部：

散布施用区(表面洗浄液及び抽出液)及び土壌処理区(抽出液)における最終施用
 7日後及び21日後のHPLC分析結果を表4に要約する。

表4 [14C]ダイアジノン処理ダイコン葉部における放射性残留物の分布

処理区	散布施用区				土壌処理区			
	7日後		21日後		7日後		21日後	
経過日数	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出性残留物								
同定物質の計								
ダイアジノン								
未同定微量 代謝物 ² の計								
未抽出性 残留物(PES)								
TRR								

---検出せず

¹ あるいは または
 (申請者注：土壌処理区21日後以外における の同定物質のHPLC保持時間は、
 土壌処理区21日後の の同定物質のHPLC保持時間は)

² 個の微量代謝物(個々には6%TRR未満)を含む。

ダイアジノンは散布施用区の表面洗浄液中にのみ認められ、 未満であっ
 た。

主要代謝物は ~ %TRR)、 あるいは
 または (~ %TRR)であった。
 その他 種の微量代謝物が検出された(計 ~ %TRR)が、個々は
 TRR未満であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) 放射性残留物の特徴づけ及び同定

同定された代謝物と同定根拠を表5に示す。

HPLC保持時間約 分のピークは測定条件の異なるHPLC分析で2成分(と)に分離し、各単離物を同定及び/又は特徴付けを行なった。

表5 ダイコン根部及び葉部における同定代謝物

同定化合物	構造式	根拠

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

- 6) 未抽出性残留物の加水分解による特徴付け
土壌処理区の最終施用7日後の根部試料のPES中の放射性残留物(約20.1%TRR、0.075 ppm)を により、特徴付けを行なった。
結果を表6に示す。

表6 抽出後固形物(PES)中放射能の分布

試料部位	根部(土壌処理、最終施用7日後)		
	単位	ppm	%TRR
PES		0.075	20.1
		0.008	2.1
		0.021	5.7
		0.015	4.0
結合残留物		0.031	8.3

- 7) ダイコンにおけるダイアジノンの推定代謝経路
ダイアジノンのダイコンにおける主要代謝経路は、
による である。 は を経て されていた。
は として存在し、また、さらに代謝され結合残留物を形成した。
ダイコンにおける推定代謝経路を図2に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

図2 ダイアジノンのダイコンにおける推定代謝経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3. 土壌中動態に関する試験

好氣的土壌中動態試験

(資料No. 代-4)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式：

* ; ¹⁴Cの標識位置

化学名； *O, O*-diethyl *O*-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl
phosphorothioate (以下、[¹⁴C]ダイアジノン)

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の選定理由：

供試土壌：土壌の仕様及び物理化学的特性を表1に示す。

土壌は、使用前に2 mmの篩に通した。

表1 供試土壌の物理化学的特性

人手先		
採取年月日 / 人手年月日		2007年4月25日 / 2007年6月21日
pH(水)		6.9
pH(KCl)		5.6
pH(CaCl ₂)		6.2
陽イオン交換容量(cmolc/kg)		13.6
有機炭素(腐植)(%)		0.86 (1.48)
最大容水量(%)		52.22
粘土鉱物		クロライト, パーミキュライト
粒径, 重量%	砂礫 (2.0 - 1.0 mm)	0.1
	粗砂 (1.0 - 0.5 mm)	0.6
	中砂 (0.5 - 0.25 mm)	2.8
	細砂 (0.25 - 0.10 mm)	16.0
	微粒砂 (0.10 - 0.05 mm)	22.3
	シルト (0.05 - 0.002 mm)	45.2
	粘土 (<0.002 mm)	13.0
土性(USDA分類)		壤土

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

方法：試験は非滅菌土壌及び滅菌土壌を用いた試験系で行った。

試験系を通気装置付きのデシケーターに入れ、CO₂フリーの加湿空気を通気して25±2℃、暗所でインキュベートした。非滅菌土壌の試験系でのみ、揮発性物質捕集用の捕集液(エチレングリコール捕集液1本、NaOH捕集液2本)を接続した。土壌試料及び/又は揮発性物質捕集液を経時的に採取し、採取試料中の放射能を測定した。

下表に試験設計を概略する。

処理区	非滅菌土壌試験系	滅菌土壌試験系	
試験容器	プラスチック製広口瓶	ガラス製広口瓶	
土壌量	乾土30 g 相当(土壌層1.75 cm)		
土壌の滅菌処理	なし	オートクレーブ滅菌 (1回/日×3日)	
土壌水分量の調整 ¹⁾	最大容水量の50%		
平衡化期間	施用前4週間(25±2℃, 暗所, CO ₂ フリーの加湿空気を通気)		
施用液	[¹⁴ C]ダイアジノンの91.2 µg/26 µL アセトニトリル溶液		
名目施用濃度	3 ppm(年間最大施用量3000 g a. i. /haに基づく)		
施用方法	施用液26 µLを各容器に添加 (91.2 µg/容器/30.3 g乾土)		
施用濃度実測値	3.01 µg/g		
捕集装置の接続	有	無	
インキュベーション	25±2℃, 暗所, CO ₂ フリーの加湿空気を通気		
	60日間	31日間	
採取 時点	土壌試料	施用直後, 3, 7, 14, 31 及び60日後	施用直後, 14及び31日後
	捕集液 ²⁾	3, 7, 14, 31及び60日後	適用なし

¹⁾ 試験期間中、水分量をモニタリングして初期値に調整

²⁾ 採取後、新溶液と交換

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

1) 分析方法

揮発性物質捕集液はLSC分析した。

土壌試料は採取後、図1に示す抽出操作を行い、分析した。

図1 抽出操作の概要

また、図2に示す方法により、

放射能を測定した。

図2 土壌腐植の分画

$^{14}\text{C O}_2$ の確認；塩化バリウム沈殿法により確認した。

分解物の特徴づけ及び同定；

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) 半減期の算定方法

以下の式を用い、親化合物及び代謝物のDT₅₀及びDT₉₀を推定した。

非線形回帰式；非滅菌土壤中ダイアジノンの分解速度算出に用いた。

$$C = C_0 (1 + \beta t)^{-\alpha} \text{(Gustafson式)}$$

ここで C：任意の時間における土壤中の被験物質濃度

C₀：被験物質の初期濃度

α：定数（無次元），β：定数（日⁻¹）

t：時間（日）

線形回帰式；非滅菌土壤中のIMP及び滅菌土壤中ダイアジノンの分解速度算出に用いた。

$$\ln (C/C_0) = -k \times t$$

$$\text{または} \ln (C) = -k \times t + \ln (C_0)$$

ここで C：任意の時間における土壤中の被験物質濃度

C₀：0時点での被験物質濃度

k：速度定数

t：日単位の時間

結 果：

1) 土壤の微生物活性

プレート培養法を用いて土壤中の微生物活性を測定した。試験期間中、微生物活性が維持されていたことが確認された。

2) 物質収支

好氣的土壤における物質収支を表2に示す。

表2 [14C]ダイアジノン施用の好氣的土壤における物質収支

試料	採取時点 (日)	回収率 (%AR)		平均 (%AR)	総平均 (%AR)
非滅菌土壤	0	101.39	101.70	101.55	98.5
	3	94.50	103.05	98.77	
	7	97.90	98.22	98.06	
	14	94.85	97.74	96.30	
	31	99.24	100.87	100.06	
	60	96.71	96.24	96.47	
滅菌土壤	0	103.39	104.14	103.77	99.0
	14	97.51	94.49	96.00	
	31	99.23	95.00	97.12	

非滅菌土壤における物質収支は施用放射能(AR)の94.5~103.1%であり、総平均回収率は98.5%ARであった。滅菌土壤試料の物質収支は94.5~104.1%ARであり、総平均回収率は99.0%ARであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) 分布

非滅菌及び滅菌土壌における分布を表3(%AR)及び表4(ppm)に示す。

表3 $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノン施用好気土壌における放射能分布(%AR)

滅菌/ 非滅菌	経過 日数	抽出 液1 ¹⁾	抽出 液2 ²⁾	抽出 液3 ³⁾	抽出性 放射能	結合 残留物	CO ₂	揮発性 物質	総回収
非滅菌									
滅菌									

表中の数値は2反復の平均値(*は申請者計算値) na=該当なし

1)

2)

3)

表4 $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノン施用好気土壌における放射能分布(ppm)

滅菌/ 非滅菌	経過 日数	抽出 液1 ¹⁾	抽出 液2 ²⁾	抽出 液3 ³⁾	結合 残留物	CO ₂	揮発性 物質	総回収
非滅菌	0							
	3							
	7							
	14							
	31							
	60							
滅菌	0							
	14							
	31							

na=該当なし

1)

2)

3)

申請者注：2連結果を基に申請者にて平均値を計算した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

非滅菌土壌では土壌中の抽出性放射能は徐々に減少し、土壌結合性の放射能が増加した。抽出性放射能は0日後で %ARであったが、その後減少して7日後で %AR、60日後で %ARであった。¹⁴C O₂は3日後に %AR検出され、徐々に増加して60日後には最大 %ARとなった。結合残留物は31日後に最大 %ARとなり、60日後では %ARに僅かに減少した。揮発性有機物質は極微量であった(0.2%未満)。

滅菌土壌では抽出性放射能は0日後で %ARであったが、その後減少して14日後で %AR、31日後で %ARであった。結合残留物は0日後の %ARから31日後では最大 %ARに増加した。

4) 抽出性放射能の特徴付け

土壌抽出液をHPLCで分析し、ダイアジノン及びその代謝分解物を定量した。結果を表5に示す。

表5 土壌抽出液中のダイアジノン及び代謝物の分布(2反復の平均)

滅菌/ 非滅菌	経過 日数	ダイ ジノン								
%AR										
非滅菌										
滅菌										
非滅菌										
滅菌										

非滅菌土壌では、ダイアジノンは0日後の から7日後には と急速に減少し、60日後には となった。 は3日後に %ARの最大量となり、60日には %ARに減少した。その他の微量成分はすべて個々には

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表8 好氣的土壤におけるダイアジノンのDT₅₀及びDT₉₀値

試料	Gustafson パラメーター	DT ₅₀	DT ₉₀	r ²
非滅菌好氣的土壤	$\alpha = 1.4907$ $\beta = 0.0915$	6.5日	40.3日	0.9933
試料	速度定数(日 ⁻¹)	DT ₅₀	DT ₉₀	r ²
滅菌好氣的土壤	0.0212	32.7日	108.6日	0.9088

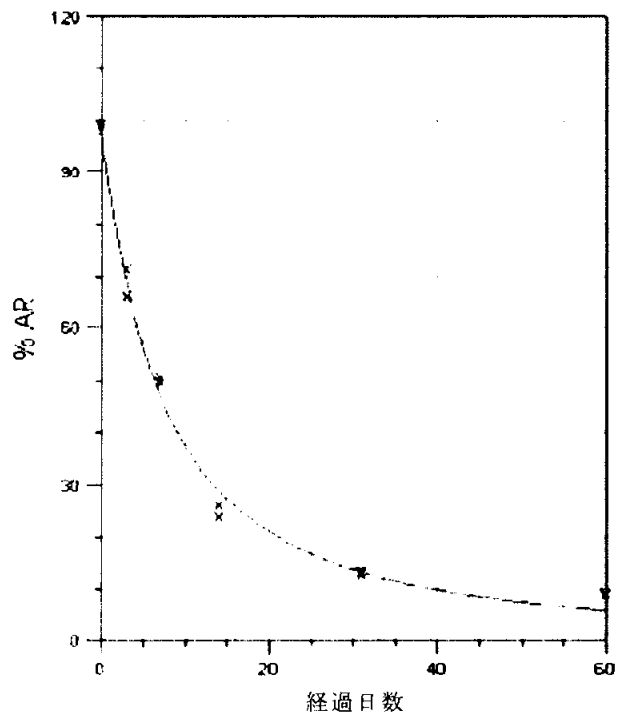


図3 非滅菌好氣的土壤におけるダイアジノンの減衰

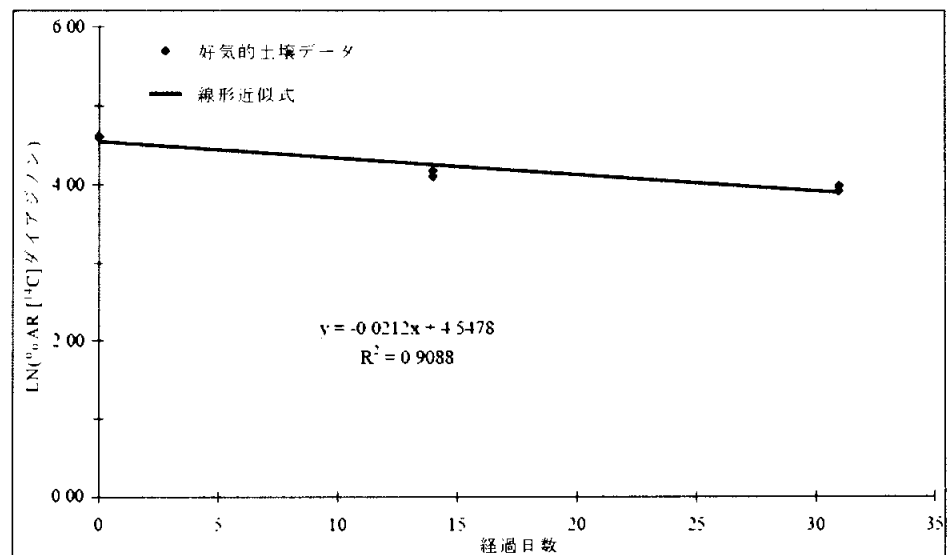


図4 滅菌好氣的土壤におけるダイアジノンの減衰

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

非滅菌及び滅菌好氣的土壤中のダイアジノンの半減期 (DT_{50}) はそれぞれ6.5日及び32.7日であった。

また、非滅菌好氣的土壤における の分解速度及び減衰曲線をそれぞれ表9及び図5に示す。分解速度を一次線形回帰分析により3及び60日後(土壤抽出液及び の の和)のデータを用いて求めた。 の半減期は47.1日であった。

〈申請者注〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

8) 推定代謝経路

非滅菌好氣的土壤条件下で、ダイアジノン¹は急速に分解され、主要分解物は
及び ²であった。以上のことからダイアジノンは、主に
により、
を生成し、さらに分解して ³されるか、または土壤結
合性残留物として取り込まれる。好氣的土壤における推定分解経路を図6に示
す。

図6 ダイアジノンの好氣的土壤における推定分解経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4. 水中動態に関する試験

(1) [^{14}C]ダイアジノンを用いた加水分解動態試験 (資料No. 代-5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式；

*； ^{14}C の標識位置

化学名； *O, O*-diethyl *O*-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl
phosphorothioate (以下、 ^{14}C]ダイアジノン)

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の選定理由：

試験方法：pH 4、7及び9の滅菌緩衝液を用いて $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所で試験した。

供試水溶液の調製；下記のようにpH 4、7及び9の緩衝液を調製し、窒素ガスを通じて溶解酸素を除去した後、 $0.2 \mu\text{m}$ のフィルターでろ過滅菌した。

0.05 M pH 4緩衝液：0.05 M酢酸溶液410 mL及び0.05 M酢酸ナトリウム溶液90 mLを混合し、酢酸又は水酸化ナトリウムでpH調整を行い、0.05 M pH 4.0(± 0.1)緩衝液を調製した。

0.05 M pH 7.0緩衝液：0.1Mリン酸二水素カリウム溶液500 mL及び0.1 M水酸化ナトリウム溶液296 mLを混合し、HPLC用水で1000 mLとした。1.0 N塩酸あるいは水酸化ナトリウムでpH調整を行い、0.05 M pH 7.0(± 0.1)のリン酸緩衝液を調製した。

0.05 M pH 9.0緩衝液：0.1 Mホウ酸/0.1 M塩化カリウム溶液約500 mLと0.1 M水酸化ナトリウム溶液213 mLを混合し、HPLC用水で1000 mLとした。1.0 N塩酸あるいは水酸化ナトリウムでpH調整を行い、0.05 M pH 9.0(± 0.1)のホウ酸緩衝液を調製した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

試験溶液の調製；各緩衝液100 mLに、ダイアジノンの濃度が約3 µg/mLとなるように、^[14C]ダイアジノンのアセトニトリル溶液340 µLを添加して試験溶液を調製した。試験溶液4 mLを褐色バイアルに分取し、25±1°Cの暗所でインキュベートした。

pH 4、7及び9の試験溶液における実測濃度は、それぞれ、2.992、2.910及び3.042 µg/mLであった。

試料採取時点；pH 4の試験溶液では添加直後(0日後)、0.25、1、3、7、14及び30日後に、pH 7及び9の試験溶液では、添加直後(0日後)、1、3、7、14、21及び30日後に試料を2点ずつ採取した。

分析方法；

- 1) 滅菌性の確認；0及び30日後の試験溶液を用いて微生物培養法により微生物の生育の有無を確認した。
- 2) pHの確認；ダイアジノン添加前の緩衝液、添加後の0日の試験溶液及び30日後の試験溶液でpHを測定し、確認した。
- 3) 試験溶液；採取後、1分間超音波処理次いで混合後、全量をメスフラスコに移し、試験容器をアセトニトリル1 mLで洗浄した。試験溶液と洗浄液を合わせて5 mLとし、その一部をLSCで分析した。放射性成分の特徴付けと同定は、参照標品とのHPLCクロマトグラフィー及びTLCクロマトグラフィーで行った。なお、HPLCカラムからの放射能の回収率は90～100%であった。

半減期の推定；緩衝液中のダイアジノンの添加放射能に対する割合(%AR)から、次式における速度定数kを求め、 $DT_{50} = \ln(2)/k$ 、 $DT_{90} = \ln(10)/k$ により、半減期及び90%消失時間を算出した。

$$\ln(C/C_0) = -k \times t$$

$$\text{または} \ln(C) = -k \times t + \ln(C_0)$$

ここで C：任意の時間における緩衝液中のダイアジノン濃度

C₀：0時点におけるダイアジノン濃度

k：速度定数

t：日単位の時間

結 果：

- 1) 滅菌状態の維持

0及び30日後の試料で滅菌性を確認し、試験期間中滅菌状態が維持されていたことが確認された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) pHの確認

ダイアジノン添加前、添加直後及び30日後のpH 4、pH 7及びpH 9緩衝液のpHはそれぞれ下表の通りであった。

pH	添加前	添加直後(0日後)	30日後
4	3.95	3.95	3.92
7	6.97	6.96	6.95
9	8.95	8.92	8.92

3) 分布及び分解

① 物質収支

加水分解試料の物質収支を下表に示す。

pH 4、pH 7及びpH 9加水分解試料の物質収支は96.1~102.5%の範囲であった。

[¹⁴C]ダイアジノンの加水分解試料における物質収支

経過 日数	%AR			µg/mL		
	pH 4	pH 7	pH 9	pH 4	pH 7	pH 9
0	100.3	101.6	100.1	3.002	2.957	3.046
0.25	99.3	—	—	2.972	—	—
1	99.0	101.2	97.4	2.963	2.944	2.964
3	99.3	102.0	96.6	2.972	2.967	2.939
7	98.2	101.6	97.0	2.939	2.957	2.952
14	97.8	101.6	97.3	2.926	2.956	2.959
21	—	101.9	96.7	—	2.967	2.943
30	97.9	101.8	96.1	2.930	2.961	2.924

表中の数値は2反復の平均値 — : 採取せず

② pH 4滅菌緩衝液中の放射能の分布

各採取時点における[¹⁴C]ダイアジノン及び分解物の分布を下表に示す。

[¹⁴C]ダイアジノンのpH 4加水分解試料における放射能の分布

経過 日数	%AR				µg/mL			
	ダイ ジノン				ダイ ジノン			
0								
0.25								
1								
3								
7								
14								
30								

表中の数値は2反復の平均値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

pH 4滅菌緩衝液中の ^{14}C ダイアジノン^①は、0日後の95.5%ARから7日後では6.0%ARに減少し、14日後及び30日後では検出されなかった。

主要分解物として、が検出され、
14日後に %AR、30日後に %ARであった。

HPLC保持時間 の領域に微量ピークが検出された（0日後： %AR、30日後： %AR）。

③ pH 7滅菌緩衝液中の放射能の分布

各採取時点における ^{14}C ダイアジノン及び分解物の分布を下表に示す。

^{14}C ダイアジノンのpH 7加水分解試料における放射能の分布

経過 日数	%AR					μg/mL				
	ダイ ジ ン					ダイ ジ ン				
0										
1										
3										
7										
14										
21										
30										

表中の数値は2反復の平均値

pH 7滅菌緩衝液中の ^{14}C ダイアジノン^①は、0日後の97.6%ARから30日後の70.8%ARに減少した。

主要分解物 が検出され、30日後に %ARであった。

HPLC保持時間約 の領域に微量ピークが検出された（30日後： 及び %AR）。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

④ pH 9滅菌緩衝液中の放射能の分布

各採取時点における¹⁴C]ダイアジノン及び分解物の分布を下表に示す。

[¹⁴C]ダイアジノン処理pH 9加水分解試料における放射能の分布

経過 日数	%AR				µg/mL				
	ダイ ジノン				ダイ ジノン				
0									
1									
3									
7									
14									
21									
30									

表中の数値は2反復の平均値

pH 9滅菌緩衝液中の¹⁴C]ダイアジノンは、0日後の95.7%ARから30日後では58.4%ARに減少した。

主要分解物 が検出され、30日後に %ARであった。

HPLC保持時間 の領域に微量ピークが検出された(30日後：
及び %AR)。

4) ダイアジノン及び分解物の同定

[¹⁴C]ダイアジノン及び¹⁴C] の同一性は、 及び
確認した。

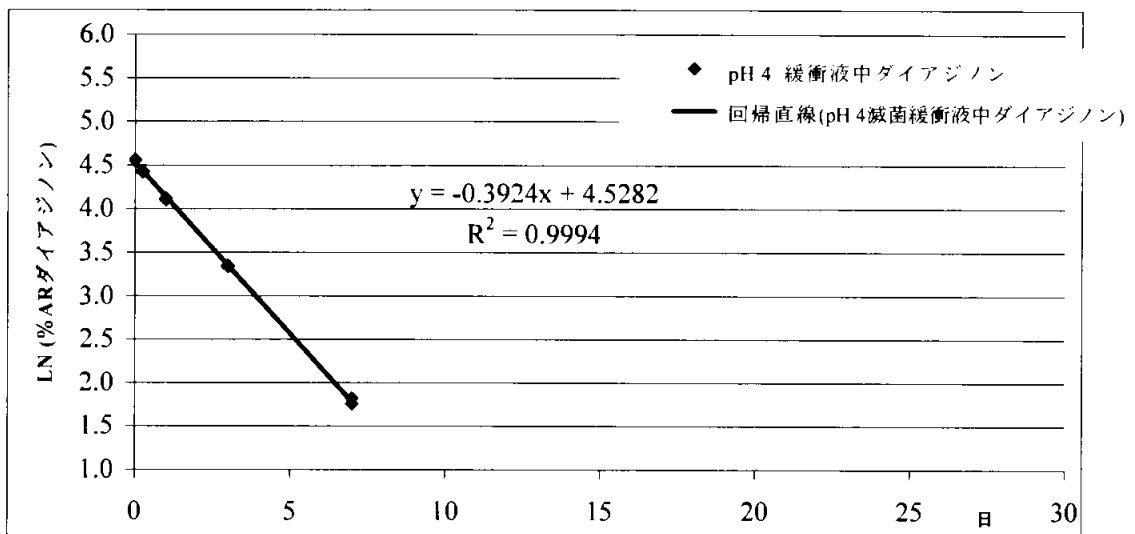
5) 推定半減期

pH 4、7及び9の滅菌緩衝液試料中のダイアジノンの全てのデータを用いて、直線回帰分析を実施し、ダイアジノンの加水分解条件下におけるDT₅₀値(半減期)及びDT₉₀値を求めた。結果を下表に、各減衰曲線を次頁の図に示す。

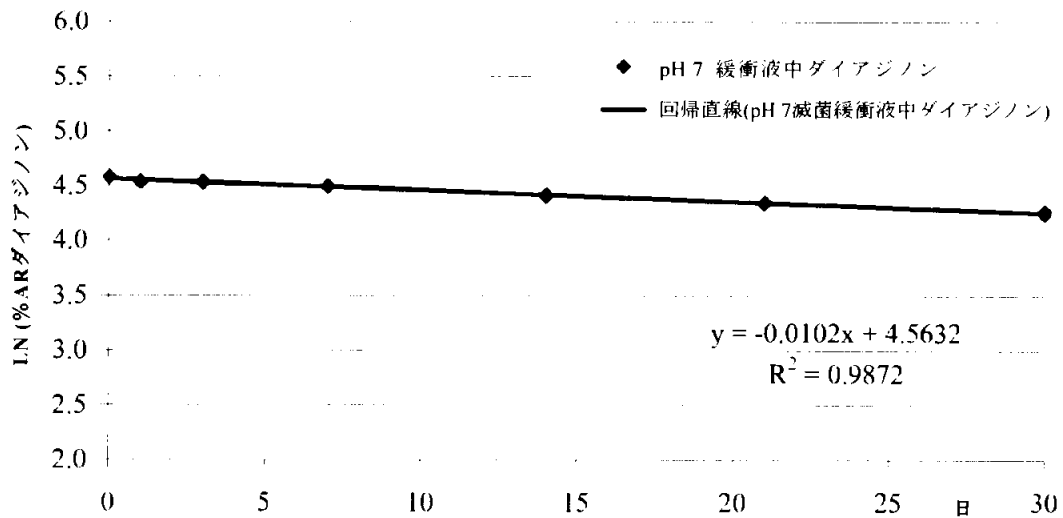
pH	速度定数(日 ⁻¹)	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	r ²
4	0.3924	1.8	5.9	0.9994
7	0.0102	67.9	225.8	0.9872
9	0.0155	44.7	148.6	0.9896

25℃におけるpH 4、7及び9滅菌緩衝液中のダイアジノンの半減期はそれぞれ1.8日、67.9日及び44.7日であった。

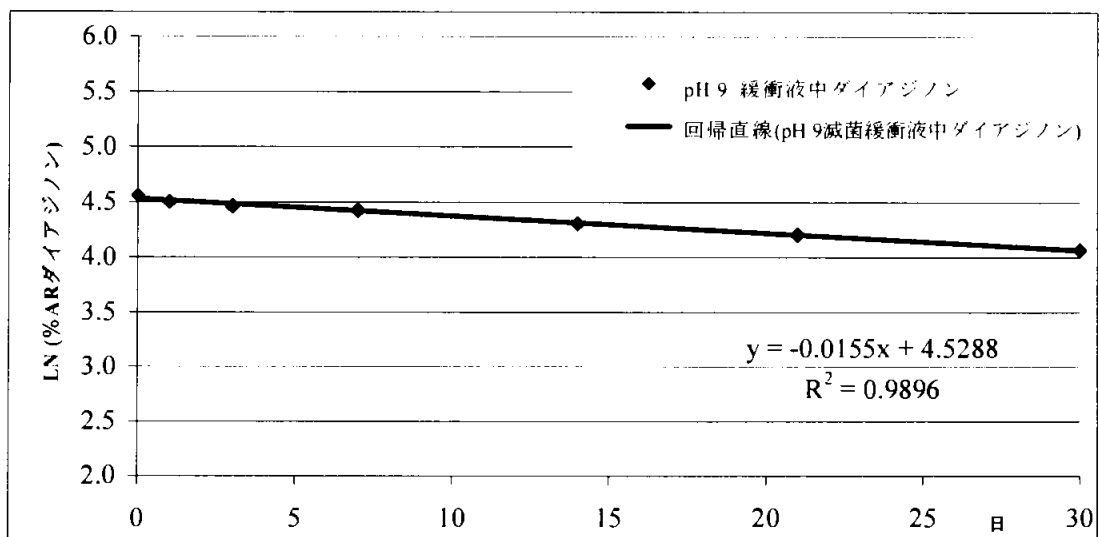
本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。



pH 4加水分解試料中の $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノンの減衰曲線



pH 7加水分解試料中の $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノンの減衰曲線



pH 9加水分解試料中の $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノンの減衰曲線

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) 推定加水分解経路

ダイアジノン¹は、pH 4滅菌緩衝液中では急速に、pH 7及びpH 9滅菌緩衝液中では中程度に² された。主要³ は、⁴ により生じた⁵ であった。⁶ は比較的安定であり、25℃のpH 4滅菌緩衝液中では分解が認められなかった。その他、各滅菌緩衝液中において、マイナーな未知加水分解物が認められたが、いずれも30日後で %AR未満であった。

ダイアジノンの滅菌緩衝液中の推定分解経路を図4に示す。

滅菌緩衝液中のダイアジノンの推定加水分解経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) [¹⁴C]ダイアジノンを用いた水中光分解動態試験

(資料No. 代-6)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式：

*； ¹⁴Cの標識位置

化学名； *O, O*-diethyl *O*-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl
phosphorothioate (以下、 [¹⁴C]ダイアジノン)

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の選定理由：

供試水：試験に用いた供試水について、次表にその特性をまとめる。

供試水	滅菌自然水(池水)	pH 7滅菌緩衝液
供試水の調製方法	から採取	0.05 M pH 7リン酸緩衝液 (0.1 Mリン酸二水素カリウム溶液 500 mL + 0.1 M 水酸化ナトリウム溶液 296 mL) /HPLC用水1000 mL
採取日	2007年1月5日	調製日未記載
pH	7.4	7.0 ± 0.1
溶存酸素	9.1 mg/L	未測定
電気伝導率	0.39 mmhos/cm	7.71 mmhos/cm
全蒸発残渣	86 ppm	未測定
全懸濁物質	4 ppm	未測定
滅菌	0.2 μmのフィルターでろ過滅菌	

光源：キセノンアークランプ

光照射装置；サンテストXLS+, Enhanced Model Tabletop Xenon Exposure System

光学フィルター；290 nm未満の波長をカットするフィルターを使用

光強度(波長範囲300~400 nm)：32.00 W/m²放射照度；2.765 MJ/m²/day,

東京・春における太陽光(0.672 MJ/m²/day)へ換算する際の換算数は4.114

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

試験方法：

試験温度；25±2℃

試験期間；11日間

試験溶液の調製；調製に用いた施用液及び試験溶液を以下にまとめる。

供試水	自然水	pH 7緩衝液
施用液	[¹⁴ C]ダイアジノン/アセトニトリル溶液	
施用液量	658 µl.	
施用放射能量		
試験溶液調製液量	200 mL	
試験溶液濃度	(名目)	3.0 µg/ mL
	(実測)	2.93 µg/ mL 3.09 µg/mL
溶解補助剤濃度	0.3% (アセトニトリル)	

試験容器；

試験区	試験液量 (mL)	試験容器
照射区	8	直径6 cm, 高さ2 cmの石英製蓋付容器, 試験系は密封
	30	直径10 cm, 高さ5 cmの揮発性物質捕集用石英製容器, 試験系は通気装置接続
暗所対照区	4	直径6 cm, 高さ2 cmの石英製蓋付容器, 試験系は密封

揮発性物質の捕集；

エチレングリコール捕集液(100 mL), 2個の1 N NaOH溶液(100 mL)の捕集剤を順次接続し, 加湿空気を通気して揮発性物質を捕集した。

1日後以降の各採取時点で捕集液を回収し, 新しい捕集液に交換した。

採取試料及び採取時点；

試験溶液(照射区)	施用直後(0日後), 0.25, 1, 2, 4, 7, 11日
試験溶液(暗所対照区)	施用直後(0日後), 0.25, 1, 2, 4, 7, 11日
揮発性物質(照射区)	施用後1日, 2, 4, 7, 11日

分 析；

- 1) 滅菌性の確認；0日後及び11日後の試験溶液を用いて, 微生物培養法により微生物の生育の有無を確認した。
- 2) pHの確認；0日後及び11日後の試験溶液でpHを測定し, 確認した。
- 3) 試験溶液；各採取時点の試験溶液の一部をLSC及びHPLCで分析した。放射性成分の特徴付けと同定は参照標品とのHPLCクロマトグラフィー及び1-D TLCクロマトグラフィーで行なった。本分析法におけるHPLC回収率は90~100%であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

- 4) CO₂ : 水酸化ナトリウム溶液の代表試料をLSC分析してCO₂を測定した。¹⁴C₂の存在は、BaCl₂によりBa¹⁴CO₃の沈殿が生成することで確認した。

半減期の算定 :

ダイアジノンの分解速度を一次反応式とみなし、次式により算出した。

$$\ln(C/C_0) = -k \times t$$

$$\text{または } \ln(C) = -k \times t + \ln(C_0)$$

ここで C : 任意の時間における緩衝液中のダイアジノン濃度

C₀ : 0時点におけるダイアジノン濃度

k : 速度定数

t : 日単位の時間

よって、DT₅₀ = ln(2)/k 及び DT₉₀ = ln(10)/kにより半減期及び90%消失時間を求めた。

また、暗所対照区の結果より求めた加水分解速度定数(k_{加水分解})を減じた補正光分解速度定数(k_{補正})を次式により求めた。

$$k_{\text{補正}} = k - k_{\text{加水分解}}$$

k_{補正}を用いてDT_{50補正}を算出し、さらにこのk_{補正}を用いて春の東京における光分解速度定数(k_{推定})を次式により求め、春の東京におけるDT_{50推定}及びDT_{90推定}を算出した。

$$k_{\text{推定}} = k_{\text{補正}} / C_F(4.114) + k_{\text{加水分解}}$$

$$DT_{50\text{推定}} = \ln(2) / k_{\text{推定}}$$

$$DT_{90\text{推定}} = \ln(10) / k_{\text{推定}}$$

結 果 :

- 1) [¹⁴C]ダイアジノンの放射化学的純度 : 実測値

- 2) 滅菌状態の維持

0日後及び11日後の試料で滅菌性を確認し、試験期間中滅菌状態が維持されていたことが確認された。

- 3) pHの確認

0日後及び11日後の滅菌自然水及びpH 7滅菌緩衝液のpHはそれぞれ7.1~7.4及び7.0~7.1であった。

- 4) 分布及び分解

- ①物質収支

物質収支を施用放射能に対する放射能の回収率(%AR)として表1に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表1 放射能の物質収支

処理区	物質収支(%AR)	
	平均	範囲
照射区滅菌自然水	99.3	96.3~102.7
照射区pH 7滅菌緩衝液	97.2	95.5~ 98.9
暗所対照区滅菌自然水	98.8	96.2~101.1
暗所対照区pH 7滅菌緩衝液	96.7	93.4~100.9

照射区及び暗所対照区における滅菌自然水及びpH 7滅菌緩衝液の総放射能回収率は93.4~102.7%ARの範囲であった。

②放射能の分布

各採取時点における放射能の分布を表2に示す。

照射区の滅菌自然水及びpH 7滅菌緩衝液で11日後に、¹⁴CO₂は平均6.2%ARに達し、揮発性有機物質は2.6~3.7%AR検出された。

表2-1 滅菌自然水及びpH 7滅菌緩衝液における放射能の分布(%AR)

処理区	インキュベーション期間(日)	試験溶液中放射能(%AR)							
		滅菌自然水				pH 7滅菌緩衝液			
		試験溶液	¹⁴ CO ₂	揮発性有機物質	計	試験溶液	¹⁴ CO ₂	揮発性有機物質	計
照射区	0								
	0.25								
	1								
	2								
	4								
	7								
	11								
暗所対照区	0								
	0.25								
	1								
	2								
	4								
	7								
	11								

na : 適用なし。試験液は2反復の平均値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表2-2 滅菌自然水及びpH 7滅菌緩衝液における放射能の分布 (mg/L)

処理区	インキュベーション期間 (日)	試験溶液中放射能 (mg/L)							
		滅菌自然水				pH 7滅菌緩衝液			
		試験溶液	¹¹ C0 ₂	揮発性有機物質	計	試験溶液	¹¹ C0 ₂	揮発性有機物質	計
照射区	0								
	0.25								
	1								
	2								
	4								
	7								
	11								
暗所対照区	0								
	0.25								
	1								
	2								
	4								
	7								
	11								

na : 適用なし。試験液は2反復の平均値

③ 試験溶液中の放射能の分布

照射区試料では分解生成物として

が、暗所対照区では

のピークが検出された。を除く分解生成物は、いずれも個々には

施用放射能のであった。

滅菌自然水

結果を表3に示す。

照射区：ダイアジノンは0日後の92.4%ARから2日後に75.2%ARに減少し、11日後には34.1%ARとなった。は、0.25日後に%AR認められ、1日後には平均で最大%ARに増加し、11日後には%ARに減少した。

暗所対照区：ダイアジノンは0日後の92.4%ARから11日後に78.4%ARに減少した。は0.25日後の%ARから11日後に最大のARに増加した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表3 滅菌自然水における放射能の分布
(2反復の平均, 上段 : %AR / 下段 : mg/L)

インキュベーション 期間(日)	滅菌自然水						
	ダイア ジノン						
(%AR)							
照射区	0						
	0.25						
	1						
	2						
	4						
	7						
	11						
暗所対照区	0						
	0.25						
	1						
	2						
	4						
	7						
	11						
(mg/L)							
照射区	0						
	0.25						
	1						
	2						
	4						
	7						
	11						
暗所対照区	0						
	0.25						
	1						
	2						
	4						
	7						
	11						

nd : 検出せず

pH7滅菌緩衝液

結果を表4に示す。

照射区 : ダイアジノンは0日後の91.1%ARから2日後に74.1%ARに減少し、11日後には35.5%ARとなった。 は0.25日後に %AR認められ、1日後には平均で最大 %ARに増加し、11日後には %ARに減少した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

暗所対照区：ダイアジノンは0日後の %ARから11日後に % ARに減少した。
 は0.25日後の %ARから11日後に最大の %ARに増加した。

表4 pH 7滅菌緩衝液における放射能の分布
 (2反復の平均, 上段：%AR/下段：mg/L)

インキュベーション 期間(日)	pH 7滅菌緩衝液						
(%AR)							
照射区	0						
	0.25						
	1						
	2						
	4						
	7						
	11						
暗所対照区	0						
	0.25						
	1						
	2						
	4						
	7						
	11						
照射区	0						
	0.25						
	1						
	2						
	4						
	7						
	11						
暗所対照区	0						
	0.25						
	1						
	2						
	4						
	7						
	11						

nd : 検出せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ダイアジノン及び分解物の同定/特徴づけ

及び

同定された放

射性物質は $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノン及び $[^{14}\text{C}]$ であった。

照射区試料中で検出された極性領域の放射能は種々のHPLC測定条件により、複数の放射性成分に分離し、個々の成分がいずれも5%AR未満であることを確認/特徴付けた。

6) 推定半減期

照射区試料及び暗所対照区試料の0日後から11日後までのデータについて、それぞれ一次反応の線形回帰分析を実施し、速度定数(k)、 DT_{50} 及び DT_{90} 値を求めた。さらに、光分解の補正速度定数($k_{\text{補正}}$)、 $\text{DT}_{50\text{補正}}$ 値及び $\text{DT}_{90\text{補正}}$ 値も求めた。

この $k_{\text{補正}}$ を用いて、東京、春における光分解のみに換算した速度定数に加水分解を加味して、東京、春の水中での分解速度定数($k_{\text{推定}}$)を算出し、東京、春における $\text{DT}_{50\text{推定}}$ 値及び $\text{DT}_{90\text{推定}}$ 値を算出した。

結果を以下の表5及び6に要約し、減衰曲線を図1～4に示す。

表5 ダイアジノンの DT_{50} 及び DT_{90} 値

試料	速度定数k (日 ⁻¹)	DT_{50} (日)	DT_{90} (日)	r^2
照射区滅菌自然水	0.0868	8.0	26.5	0.9681
照射区pH7滅菌緩衝液	0.0872	7.9	26.4	0.9694
暗所対照区滅菌自然水	0.0117	59.2	196.8	0.7920
暗所対照区pH 7滅菌緩衝液	0.0141	49.1	163.3	0.7975
試料	速度定数 $k_{\text{補正}}$ (日 ⁻¹)	$\text{DT}_{50\text{補正}}$ (日)	$\text{DT}_{90\text{補正}}$ (日)	—
照射区滅菌自然水	0.0751	9.2	30.7	—
照射区pH7滅菌緩衝液	0.0731	9.5	31.5	—

$$k_{\text{補正}} = k - k_{\text{加水分解}}$$

表6 東京の春の太陽光下におけるダイアジノンの DT_{50} 及び DT_{90} 推定値

試料	速度定数 $k_{\text{推定}}$ (日 ⁻¹)	$\text{DT}_{50\text{推定}}$ (日)	$\text{DT}_{90\text{推定}}$ (日)
照射区滅菌自然水	0.0300	23.1	76.8
照射区滅菌pH7緩衝液	0.0319	21.7	72.2

人工太陽光の1日照射量に相当するのは東京では4.114日であり、これを相関係数として使用。

$$k_{\text{推定}} = k_{\text{補正}} / C_F (4.114) + k_{\text{加水分解}}$$

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

照射区滅菌自然水，照射区pH 7滅菌緩衝液，暗所対照区滅菌自然水及び暗所対照区pH 7滅菌緩衝液における，ダイアジノンの分解半減期はそれぞれ8.0，7.9，59.2及び49.1日であった

また，東京の春の太陽光下におけるダイアジノンの推定半減期は滅菌自然水試料で23.1日，pH 7滅菌緩衝液試料で21.7日であった。

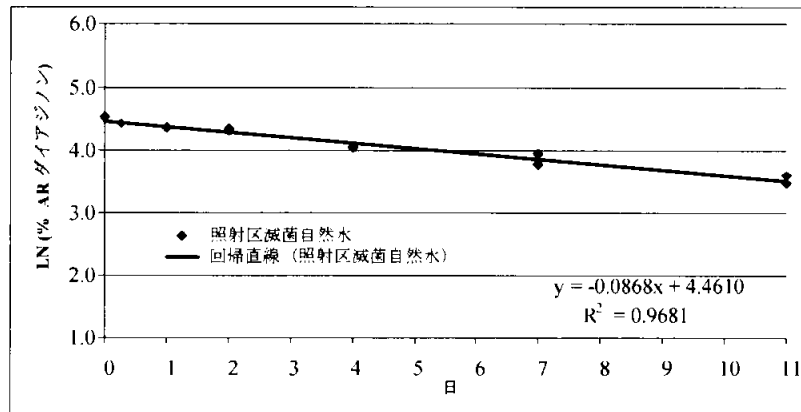


図1 照射区滅菌自然水における $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノンの減衰曲線

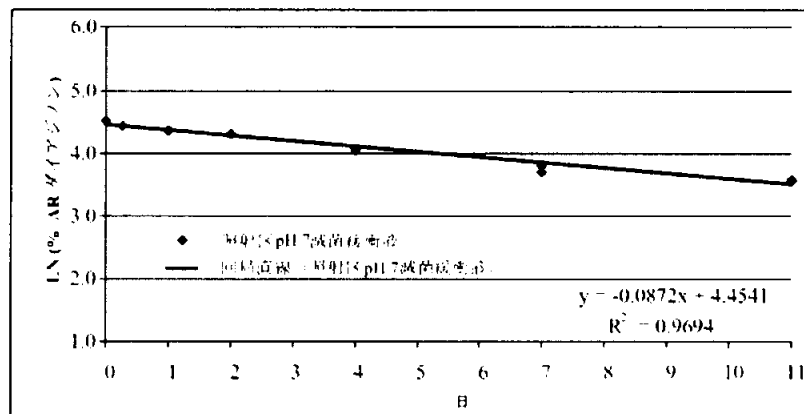


図2 照射区pH 7滅菌緩衝液における $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノンの減衰曲線

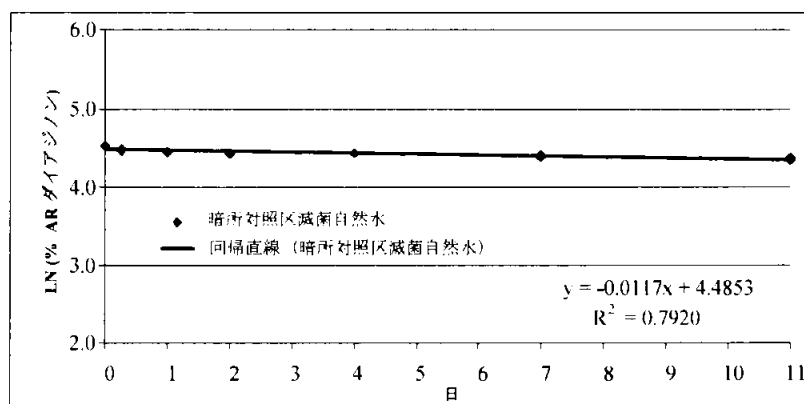


図3 暗所対照区滅菌自然水における $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノンの減衰曲線

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

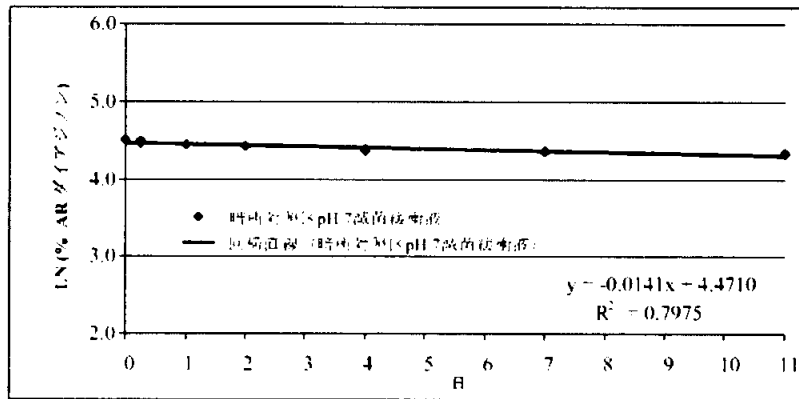


図4 暗所対照区pH 7滅菌緩衝液における $[^{14}\text{C}]$ ダイアジノンの減衰曲線

7) 推定光分解経路

光分解条件下で、ダイアジノンは急速に分解され、

により が生成し、さらに分解されて多数の極性分解物が生成された。その後、徐々に無機化されて CO_2 が生成された。

ダイアジノンの推定光分解経路を図5に示す。

図5 ダイアジノンの推定光分解経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5. 土壌吸着試験

(1) 水田土壌における土壌吸着係数試験

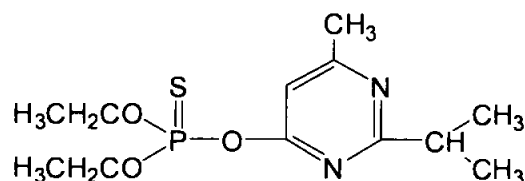
(資料No. 代-7)

試験機関：

報告書作成年

供試化合物：

構造式：



化学名；(2-イソプロピル-4-メチルピリミジン-6)-ジエチルチオホスフェート

純度；

供試土壌：

土壌の種類	水田土壌			
	No. 2	No. 4	No. 6	No. 10
採取場所				
土壌群名	細粒強グライ土	細粒灰色低地土	洪積埴壤土	シルト混入灰褐色
土性	LiC	LiC	LiC	SL
砂%	14.0	45.8	28.0	71.7
シルト%	44.1	25.6	35.4	13.6
粘土%	41.9	28.6	36.6	14.7
有機炭素含有率%	3.37	1.22	2.60	1.75
有機炭素測定法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	アリソン式重量法
pH H ₂ O	5.7	6.8	6.7	6.2
KCl	4.9	5.7	6.0	5.5
陽イオン交換容量 (me/100g)	27.7	24.9	21.5	8.9
リン酸吸収係数	830	800	820	430
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 モンモリロナイト	モンモリロナイト イライト	カオリン鉱物 モンモリロナイト	ハロイサイト
水分(%)	4.9	7.2	9.5	2.8

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

試験方法：本試験は「OECD試験指針-106-吸着/脱着」に基づき実施した。

試験溶液調製；検体を0.01M塩化カルシウム溶液に溶解し、4.59、1.84、0.933及び0.373 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験溶液を調製した。

① 平衡化試験；遠沈管に各試験土壌(風乾細土)を5 g量りとり、純水5 mLを加え、室温で一夜放置した。0.933 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験溶液20 mLを加え、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、遮光下で4、6、8、16及び24時間振とうした。振とう終了後、遠心分離し、上澄液15 mLを分取して、ヘキサン抽出後、で精製し、ガスクロマトグラフィーで定量し、水相濃度を求めた。

② 高次試験；遠沈管に各試験土壌(風乾細土)を5 gを量りとり、純水5 mLを加え、室温で一夜放置した。上記4種類の試験溶液をそれぞれ20 mL加え、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、遮光下で16時間振とうした。振とう終了後、遠心分離し、上澄液15 mLを分取して、で精製し、

③ 物質収支；高次試験で保存した0.933 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験溶液を添加した遠沈管及び空試験の遠沈管内の残土を

で土壌中の検体量を求め、水相及び土壌中の検体量を加え、初期添加量で除して物質収支を算出した。

結果：

① 平衡化時間；16時間

土壌番号	初期添加量 (μg)	振とう後の水相中残存率(%)				
		4時間	6時間	8時間	16時間	24時間
No. 2	18.66	4.51	4.48	4.38	4.04	3.66
No. 4	18.66	10.6	10.8	11.0	10.7	9.78
No. 6	18.66	20.4	20.4	18.2	17.8	16.6
No. 10	18.66	31.0	28.8	27.0	28.9	26.6

表中の数値は $n = 2$ の平均値

〈申請者注〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

② 吸着等温試験；

土壌番号	吸着指数 $1/n^{1)}$	吸着平衡 定数 $K_{F^{ads}}$	相関係数 $r^{1)}$	有機炭素 含有量 0C% ²⁾	有機炭素 吸着係数 $K_{F^{ads}_{oc}}^{3)}$
No. 2	0.867	63.3	0.998	3.37	1880
No. 4	0.903	30.8	1.000	1.22	2520
No. 6	0.836	14.0	1.000	2.60	538
No. 10	0.929	7.02	0.995	1.75	401

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) $K_{F^{ads}}$ を土壌の0C%で除して求めた有機炭素吸着係数

$$(K_{F^{ads}_{oc}} = K_{F^{ads}} \times 100 / 0C\%)$$

土壌の有機炭素含有率(0C%)と有機炭素吸着係数($K_{F^{ads}_{oc}}$)の相関係数は、0.594と低く、0C%と $K_{F^{ads}_{oc}}$ の間に相関は認められなかった。

③ 物質収支；56.6～87.9%

土壌番号	初期添加量 (μg)	平衡後の吸着量 (μg)	水相中の量 (μg)	回収率(%)	
					平均
No. 2	18.66	13.25	0.9545	76.1	81.2
	18.66	15.24	0.8434	86.2	
No. 4	18.66	13.25	2.384	83.8	83.3
	18.66	13.03	2.423	82.8	
No. 6	18.66	12.12	4.230	87.6	87.9
	18.66	12.14	4.322	88.2	
No. 10	18.66	3.286	7.140	55.9	56.6
	18.66	3.273	7.449	57.4	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) 畑地土壌における土壌吸着係数試験

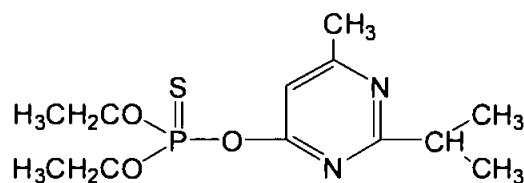
(資料No. 代-8)

試験機関：

報告書作成年

供試化合物：

構造式：



化学名；(2-イソプロピル-4-メチルピリミジン-6)-ジエチルチオホスフェート

純度；

供試土壌：

土壌の種類	畑地土壌			
土壌番号	No. 11	No. 15	No. 18	No. 20
採取場所				
土壌群名	淡色黒ぼく土	灰色台地土	沖積鈹質土壌	砂丘未熟土
土性	Cl	SCL	LiC	S
砂%	57.1	68.0	47.6	87.1
シルト%	21.5	14.5	27.2	5.7
粘土%	21.4	17.5	25.2	7.2
有機炭素含有率%	2.56	0.76	1.15	1.50
有機炭素測定法	アリソ式重量法	アリソ式重量法	アリソ式重量法	アリソ式重量法
pH H ₂ O	6.2	7.1	7.2	7.2
KCl	5.8	6.0	6.4	6.3
陽イオン交換容量 (me/100g)	11.7	7.9	10.2	7.0
リン酸吸収係数	1330	290	370	660
粘土鈹物の種類	アロフェン パーミキュライト	カオリン鈹物 イライト	クロライト イライト	ハロイサイト
水分(%)	8.5	1.7	1.5	2.0

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

試験方法：本試験は「OECD試験指針-106-吸着/脱着」に基づき実施した。

試験溶液調製；検体を0.01M塩化カルシウム溶液に溶解し、4.59、0.933、0.373及び0.093 $\mu\text{g/mL}$ の試験溶液を調製した。

- ① 平衡化試験；遠沈管に各試験土壌(風乾細土)を5 gを量りとり、純水5 mLを加え、室温で一夜放置した。0.933 $\mu\text{g/mL}$ の試験溶液20 mLを加え、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ 、遮光下で4、6、8、16及び24時間振とうした。振とう終了後、遠心分離し、上澄液15 mLを分取して、

で定量し、水相濃度を求めた。

- ② 高次試験；遠沈管に各試験土壌(風乾細土)を5 g量りとり、純水5 mLを加え、室温で一夜放置した。上記4種類の試験溶液をそれぞれ20 mL加え、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ 、遮光下で16時間振とうした。振とう終了後、遠心分離し、上澄液15 mLを分取して、

で定量し、水相濃度を求めた。

- ③ 物質収支；高次試験で保存した0.933 $\mu\text{g/mL}$ の試験溶液を添加した遠沈管及び空試験の遠沈管内の残上をアセトンで抽出後、

で土壌中

の検体量を求め、水相及び土壌中の検体量を加え、初期添加量で除して物質収支を算出した。

結 果：

- ① 平衡化時間；16時間

土壌番号	初期添加量 (μg)	振とう後の水相中残存率(%)				
		4時間	6時間	8時間	16時間	24時間
No. 11	18.66	36.5	31.6	26.0	24.6	23.6
No. 15	18.66	43.4	43.9	44.6	43.4	37.8
No. 18	18.66	39.8	38.4	35.6	35.4	32.2
No. 20	18.66	51.0	40.4	39.2	41.4	36.4

表中の数値は $n = 2$ の平均値

〈申請者注〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

② 吸着等温試験；

土壌番号	吸着指数 $1/n^{1)}$	吸着平衡 定数 $K_{F^{ads}}$	相関係数 $r^{1)}$	有機炭素 含有量 0C% ²⁾	有機炭素 吸着係数 $K_{F^{ads}_{0C}}^{3)}$
No. 11	0.857	7.79	0.996	2.56	304
No. 15	0.918	4.89	0.996	0.76	643
No. 18	0.832	6.05	0.998	1.15	526
No. 20	0.881	3.08	0.999	1.50	205

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) $K_{F^{ads}}$ を土壌の0C%で除して求めた有機炭素吸着係数

$$(K_{F^{ads}_{0C}} = K_{F^{ads}} \times 100 / 0C\%)$$

土壌の有機炭素含有率(0C%)と有機炭素吸着係数($K_{F^{ads}_{0C}}$)の相関係数は0.584と低く、0C%と $K_{F^{ads}_{0C}}$ の間に相関は認められなかった。

③ 物質収支；78.8～87.0%

土壌番号	初期添加量 (μg)	平衡後の吸着量 (μg)	水相中の量 (μg)	回収率(%)	
					平均
No. 11	18.66	7.783	6.276	75.3	78.8
	18.66	8.813	6.520	82.2	
No. 15	18.66	6.272	9.666	85.4	87.0
	18.66	6.553	9.964	88.5	
No. 18	18.66	7.982	7.412	82.5	83.5
	18.66	8.188	7.580	84.5	
No. 20	18.66	4.742	11.00	84.4	85.2
	18.66	5.068	10.97	85.9	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6. 水中光分解試験

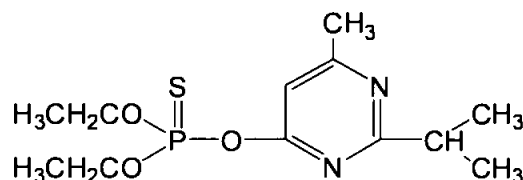
(資料No. 代-9)

試験機関：

報告書作成年

供試化合物：

構造式：



化学名；(2-イソプロピル-4-メチルピリミジニル-6)-ジエチルチオホスフェート

純度；

供試水：滅菌蒸留水；試験直前に滅菌したものを使用した。

自然水；河川水(pH 7.2、BOD 1.3 mg/L)

採取場所 荒川()

採取日 年1月31日

試験開始まで冷蔵保存後、浮遊物をガラス繊維ろ紙でろ過して使用した。

光源、光量：蛍光ケミカルランプ(東芝 FL-20BL 20W)を4本使用し、光学フィルターは使用しなかった。紫外線強度計により測定した照射強度は25.5 W/m²(測定波長域310~400 nm)であった。

試験方法：あらかじめ検体の1000 mg/Lのアセトニトリル溶液を調製し、その2.5 mLを滅菌蒸留水及び自然水500 mLに各々加えて5 µg/mLの試験溶液を調製した。光照射区試料は10 mL容の石英製ガラス試験管に各試験溶液を分取、密栓し、光照射板上に逆さの状態に静置した。対照区試料は同様に試験管に分取、密栓後、試験管立てに逆さの状態にし、低温恒温器(25±1℃、暗室)内に収納した。添加直後、照射開始1、2、3、4及び7日後に試料を採取し、ヘキサン抽出後、ガスクロマトグラフィーで定量して検体の残存濃度を求めた。

結果：推定半減期

供試水	光照射区	暗所対照区
滅菌蒸留水	約40日	約35日
自然水	約8日	約12日

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

7. 加水分解試験

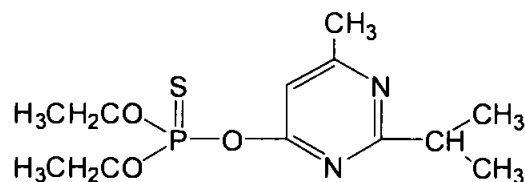
(資料No. 代-10)

試験機関：

報告書作成年

供試化合物：

構造式：



化学名；(2-イソプロピル-4-メチルピリミジン-6)-ジエチルチオホスフェート

純度；

供試水溶液：

pH	緩衝溶液
5.0	0.1M フタル酸水素カリウム緩衝液
7.0	0.1M リン酸一カリウム緩衝液
9.0	0.1M ほう酸/0.1M 塩化カリウム緩衝液

試験方法：OECDテストガイドライン 111 法「加水分解」に準じて実施した。

予備試験；検体の1000 mg/Lアセトニトリル溶液2 mLを各pHの滅菌緩衝液500 mLに添加した後、軽く攪拌して4 µg/mLの試験溶液を調製し、50°Cの恒温槽中に5日間保管した。

各pHにおける初期濃度と5日後の濃度をガスクロマトグラフで分析を行い、分解率を算出した。

本試験；検体の1000 mg/Lアセトニトリル溶液2 mLを各pHの滅菌緩衝液500 mLに添加した後、軽く攪拌して4 µg/mLの試験溶液を調製し、25±1°Cの恒温槽中に5日間保管した。各pHにおける試料採取時点は以下の通りとした。

採取した試料中の濃度をガスクロマトグラフで分析を行い、分解率を算出した。

試料採取時点

pH 5.0 添加直後、3日後、7日後、14日後、21日後、28日後

pH 7.0 添加直後、30日後、60日後、90日後、120日後、150日後、180日後

pH 9.0 添加直後、30日後、60日後、90日後、120日後、150日後、180日後

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結果：予備試験；各pHにおける測定結果及び推定半減期は下表の通りであった。

pH	初期濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5日後 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	推定半減期
5.0	3.24	0.18	1年以内
7.0	3.51	1.64	1年以内
9.0	3.55	0.40	1年以内

本試験；各pHにおける測定結果及び推定半減期は下表の通りであった。

経過時間	測定結果($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	pH 5.0	pH 7.0	pH 9.0
添加直後	3.84	3.66	3.50
3日後	2.96	—	—
7日後	1.98	—	—
14日後	0.90	—	—
21日後	0.47	—	—
28日後	0.24	—	—
30日後	—	3.28	2.74
60日後	—	2.36	1.93
90日後	—	1.67	1.21
120日後	—	1.39	0.92
150日後	—	1.48	0.83
180日後	—	1.02	0.53
推定半減期	約7日	約93日	約65日

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

8. 生物濃縮性試験

(資料No. 代-11)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

被験物質：ダイアジノン原体(純度 %)

供試生物：コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

濃度区各28尾、対照区12尾、全長：6.7~9.0 cm、年齢：当才魚

方 法：曝露条件 連続流水式
 曝露期間 28日間曝露(28日間で定常状態に達したため)
 試験濃度区 第1濃度区 40 µg/L
 第2濃度区 4 µg/L
 試験液の調製 第1濃度区 被験物質2.00 gとHCO-40 2.00 gをジメチルスルホキシドに溶解して1 Lに定容し、被験物質濃度として2000 mg/Lの原液を調製した。
 第2濃度区 被験物質200 mgとHCO-40 2.00 gをジメチルスルホキシドに溶解して1 Lに定容し、被験物質濃度として200 mg/Lの原液を調製した。
 対照区 HCO-40 2.00 gをジメチルスルホキシドに溶解して1 Lに定容し、HCO-40濃度として2000 mg/Lの原液を調製した。
 試験水量 原液0.04 mL/分及び試験用水2000 mL/分の割合で2880 L/日を試験水槽に供した。
 試験水槽 70 L容ガラス製水槽

設定濃度	被験物質濃度	分散剤濃度	
		HCO-40	ジメチルスルホキシド
第1濃度区	40 µg/L	40 µg/L	20 µL/L
第2濃度区	4 µg/L	40 µg/L	20 µL/L
対照区	—	40 µg/L	20 µL/L

環境条件

試験区 (µg/L)	試験温度 (°C)	溶存酸素濃度 (mg/L)	pH
40	24.3~24.8	7.8~8.0	7.7, 7.8
4	24.2~24.6	7.8~8.1	7.7, 7.8
0	24.2~24.7	7.8~8.1	7.7, 7.8

(申請者注)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

照明時間 白色蛍光灯による人工照明、14時間明/10時間暗

供試魚の観察 供試魚の健康状態等を1日に2回(休日は1回)目視観察した。

魚体中の被験物質濃度分析 第1及び第2濃度区は曝露期間中に5回(曝露7日後、14日後、21日後、25日後及び28日後)、1回当たり採取尾数は4尾とし、2群(2尾1群)に分けて行った。
対照区は試験開始前及び試験完了後の2回、1回当たり採取尾数は4尾とし、2群(2尾1群)に分けて行った。

試験水中の被験物質濃度分析 第1及び第2濃度区では曝露開始前、曝露当日(0日後)及び魚体中の被験物質濃度分析と同時に行った。

魚体中及び試験水中の被験物質分析方法 試験水中及び魚体中の被験物質分析は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により行った。

魚体中の脂質含量 第1及び第2濃度区について、魚体中の被験物質濃度分析と同一試料について測定を行った。対照区は試験開始前及び試験完了後に行った。

結 果

(1) 魚体中の被験物質濃度(単位 ng/g)

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	取込期間(日後)				
	7	14	21	25	28
40	2890	3580	2170	5440	2590
	3170	3190	2390	2900	3240
平均*	3030	3385	2280	4170	2915
4	218	243	313	248	242
	223	255	272	254	239
平均*	221	249	293	251	241

* : 申請者が算出した平均値

魚体中の被験物質濃度は、第1濃度区では2170~5440 ng/g、第2濃度区では218~313 ng/gであった。

(2) 試験水中の被験物質濃度(単位 $\mu\text{g/L}$)

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	取込期間(日後)						平均 (標準偏差)
	0	7	14	21	25	28	
40	39.2	37.7	40.7	40.5	39.0	39.5	39.5 (1.12)
4	4.01	4.02	4.01	4.00	3.96	4.08	4.01 (0.039)

試験水中の被験物質濃度は、第1濃度区では37.7~40.7 $\mu\text{g/L}$ 、平均で39.5 $\mu\text{g/L}$ であった。第2濃度区では3.96~4.08 $\mu\text{g/L}$ 、平均で4.01 $\mu\text{g/L}$ であった。試験水中の被験物質濃度は、設定値の94%以上が保持され、また、被験物質濃度の変動は測定値の平均に対して $\pm 20\%$ 以内に保たれた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(3)濃縮係数

①濃縮倍率

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	取込期間(日後)				
	7	14	21*	25*	28*
40	75	91	55	140	65
	82	81	60	72	81
平均	79	86	58(76)	100(84)	73(72)
4	54	60	78	62	60
	55	63	68	64	60
平均	55	62	73	63	60

* : 定常状態

()内の数値は脂質含量で補正した濃縮倍率

第一濃度区については、21、25及び28日後における濃縮倍率の変動が20%を超えた。そこで、脂質含量で補正した濃縮倍率を求めたところ、その変動率が20%以内であったため、定常状態に達したと判断した。

第二濃度区については、21、25及び28日後における濃縮倍率の変動が20%以内であったため、定常状態に達したと判断した。

②BCF_{ss}

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	魚体中濃度(Cf)				水中濃度(Cw)			
	21	25	28	平均	21	25	28	平均
40	2280	4170	2915	3122	40.5	39.0	39.9	39.8
4	293	251	241	262	4.00	3.96	4.08	4.01

定常状態における濃縮倍率

第1濃度区 78倍

第2濃度区 65倍

(4)観察

供試魚の外観観察等では異常は認められなかった。

(5)脂肪含量(単位 %)

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	試験 開始前	取込期間(日後)					試験 完了後
		7	14	21	25	28	
40	/	3.26	4.04	2.83	6.26	3.80	/
		3.87	4.30	3.08	3.35	4.10	
4	/	4.07	3.19	5.15	3.95	4.34	/
		3.90	4.24	4.45	4.23	3.61	
0	3.57	/	/	/	/	/	4.30

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

代謝分解のまとめ

ダイアジノンの動物、植物及び土壌における代謝分解、加水分解及び水中光分解における代謝分解の概要を以下にまとめ、結果の概要を表1 (IX-94)に、推定代謝分解経路を図1 (IX-99)に示す。

1. 動物代謝(資料No. 代-1)

[¹⁴C]ダイアジノンの低用量(1 mg/kg)及び高用量(40 mg/kg)で単回経口投与を行い、投与後168時間までの薬物動態、排泄バランス(尿、糞、呼気排泄)、体内分布及び代謝を調査した。

薬物動態

[¹⁴C]ダイアジノンの経口単回投与後の全血、血漿、赤血球中の薬物動態パラメーターを下表に示す。

試料	用量 (mg/kg)	性	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg eq./mL)	AUC _{0-t} (µg eq. ×h/mL)	AUC _{0-∞} (µg eq. ×h/mL)
全血	1	雄	3.0	167	0.449	4.170	5.134
		雌	3.0	150	0.489	4.543	5.407
	40	雄	3.0	139	15.917	168.715	204.135
		雌	3.0	44.1	13.017	206.460	211.671
血漿	1	雄	3.0	5.0	0.536	3.915	3.922
		雌	3.0	3.3	0.573	4.438	4.471
	40	雄	3.0	5.1	18.186	156.375	156.738
		雌	3.0	11.2	14.719	216.561	217.174
赤血球	1	雄	3.0	50.5	0.312	4.637	5.438
		雌	3.0	96.0	0.360	4.768	6.014
	40	雄	3.0	46.5	12.774	195.766	225.526
		雌	3.0	61.7	10.844	193.765	212.711

全血、血漿及び赤血球における放射能のT_{max}は、両用量群及び両性で全て3時間であった。低用量群の放射能の消失半減期は、全血では167～150時間、血漿では5.0～3.3時間及び赤血球では50.5～96.0時間であった。一方高用量群での半減期は、全血では139～44.1時間、血漿では5.1～11.2時間及び赤血球では46.5～61.7時間であった。全血及び赤血球における放射能の排泄は血漿よりもかなり緩やかであった。全血、血漿及び赤血球におけるAUCの増加はほぼ用量に比例し、暴露パターンは雌雄間で概して類似していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

排泄

168時間の排泄/分布試験を行った。ラットに投与された[¹⁴C]ダイアジノン¹は、投与後48時間までに、低用量群では100～99%ADが排泄され、高用量群では98～93%ADが排泄され、ダイアジノン及び代謝物の排泄は急速であった。放射能の主要排泄経路は、尿(+ケージ洗液)であり、168時間で91～95%ADが排泄され、糞には5～7%AD、呼気には0.3%AD未満であった。

吸収率

経口投与排泄/分布試験において尿排泄率が、高いことから吸収率は少なくとも低用量群では>95%、高用量群では>90%と推定された。

体内分布

[¹⁴C]ダイアジノンの経口投与後3、12(又は24)168時間における臓器・組織中の残留濃度を調査した。

経口投与後の組織中濃度はほとんどの組織で、3時間後に最大濃度を示した。消化管以外の組織では、膀胱(低用量群：25.953～2.647 µg-eq./g、高用量群：508.234～31.205 µg-eq./g)、腎臓(低用量群：2.205～1.275 µg-eq./g、高用量群：50.010～32.748 µg-eq./g)、腸間膜リンパ節(低用量群：1.503～2.561 µg-eq./g、高用量群：55.322～115.400 µg-eq./g)、前立腺(低用量群：2.783 µg-eq./g、高用量群：43.551 µg-eq./g)、肝臓(低用量群：1.110～1.040 µg-eq./g、高用量群：28.903～30.004 µg-eq./g)及び脂肪(高用量群：5.300～60.943 µg-eq./g)で高かった。しかしながら、投与168時間後の組織中濃度は低用量群では0.02 µg-eq./g未満、高用量群では0.40 µg-eq./g未満であった。

代謝

投与後0～48時間の尿、ケージ洗液及び糞で同定された代謝物は、ダイアジノン(A)、

(B)、代謝物C(HPLC保持時間 分)、代謝物D(HPLC保持時間 分)、代謝物E(HPLC保持時間 分)、代謝物F(HPLC保持時間 分)及び代謝物G(HPLC保持時間 分)であった。尿及びケージ洗液中の代謝物のプロファイルは類似しており、ケージ洗液中の放射能は尿由来のものであると判断されたので、尿及びケージ洗液の含量を尿中放射能とした。

尿(ケージ洗液を含む)中に検出された放射性成分は代謝物B、C、D、E、F、Gであり、ダイアジノン(A)は検出されなかった。主要放射性成分は、代謝物B、C及びDであり、低用量群では雄で 及び %ADが、雌では 及び %ADが、高用量群では 及び %ADが、雌では 及び %ADが検出された。

糞中には、ダイアジノン(A)及び代謝物B、C、D、E、F、G及びHPLC保持時間4.13分の未同定物質が認められたが、何れも %AD以下であった。 [¹⁴C]ダイアジノンは低用量群の雌(AD)及び高用量群の雄(AD)で検出された。

代謝物C、D、E、F及びGの化学名は以下のように確定された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

代謝物C:

代謝物D:

代謝物E:

代謝物F:

代謝物G:

以上の結果より、経口投与されたダイアジノン¹⁴Cは速やかに排泄され、主要排泄経路は尿であった。ダイアジノン¹⁴Cは吸収後に速やかにかつ広範囲に代謝分解を受け、尿中に主として排泄され、組織中への残留は認められなかった。また、暴露パターンに顕著な性差は認められなかった。

2. 植物代謝(資料No. 代-2及び3)

(1) りんご(資料No. 代-2)

[¹⁴C]ダイアジノンを1020 g a. i. /ha 相当濃度で4回(収穫前30、37、44、51日)、りんご樹に散布した。最終散布後14、30日に果実及び葉部試料を採取した。

果実及び葉部試料はアセトンで表面洗浄し、洗液と洗浄後試料とに分画した。洗浄後試料は均質化し、果実ホモジネートは遠心分離でジュースと絞りかすに分画した。絞りかす及び葉部ホモジネートを で順次抽出した。表面洗浄液、ジュース、抽出液はLSC分析及びHPLC分析して放射能及び成分の定量をした。抽出残渣は燃焼後、LSC測定した。放射性成分の同定/特徴付けは、HPLC及びTLCクロマトグラフィにより行った。

さらに葉部試料のHPLC単離物を に供し、LC-MSで同定した。また抽出残渣は により特徴付けた。

放射性総残留物 (TRR) のレベル及び放射能の分布

結果を下表に要約する。

収穫時期	14日後		30日後	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
果実				
表面洗浄液	0.0346	16.06	0.0260	16.96
ジュース	0.0692	32.13	0.0568	37.01
搾りかす	0.1116	51.80	0.0706	46.03
抽出性	0.0900	41.77	0.0540	35.21
未抽出性	0.0216	10.03	0.0166	10.81
果実合計 (TRR)	0.2154	100.00	0.1534	100.00

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) ダイコン(資料No. 代-3)

[¹⁴C]ダイアジノン(資料No. 代-3)を茎葉散布と土壌処理の2種類の 방법으로、それぞれ1714 g a. i./ha及び3000 g a. i./ha相当濃度で2回散布した。茎葉散布は、最終収穫前35日及び21日、土壌処理は播種直前及び最終収穫前21日に散布した。最終散布後7日及び21日に根部及び葉部を採取した。根部及び葉部(散布区の葉部はアセトニトリル洗浄後、洗浄葉部)を均質化した。均質化物を 及び で抽出し、抽出液と抽出残渣に分画した。洗浄液及び抽出液はLSC及びHPLC測定して放射能及び放射性成分の定量を行った。抽出残渣は燃焼後LSC測定した。放射性成分の同定/特徴付けはHPLC及びTLCクロマトグラフィーで行った。さらにHPLC単離物を酵素及び酸加水分解に供し、LC-MSで同定した。また土壌処理区根部の抽出残渣は、 により特徴付けた。

放射性総残留物(TRR)のレベル及び放射能の分布

結果を次表に要約する。

根部のTRRは両試験区で最終施用7日後では0.206~0.376 ppm、21日後では0.087~0.185 ppmであった。抽出性放射能は両試験区で79.9~94.8%TRR(0.072~0.300 ppm)であり、未抽出性放射能は5.2~20.1%TRR(0.011~0.075 ppm)であった。

葉部のTRRは、両試験区で最終施用7日後は5.115~3.708 ppm、21日後で2.852~1.422 ppmであった。抽出性放射能は両試験区で91~96%TRRであり、未抽出性放射能は3.6~9.0%TRR(0.128~0.231 ppm)であった。

処理区		散布施用区				土壌処理区			
経過日数		7日後		21日後		7日後		21日後	
単位		PPM	%TRR	PPM	%TRR	PPM	%TRR	PPM	%TRR
根 部	抽出性	0.196	94.8	0.072	82.9	0.300	79.9	0.148	80.3
	未抽出性(PES)	0.011	5.2	0.015	17.1	0.075	20.1	0.036	19.7
	TRR	0.206	100.0	0.087	100.0	0.376	100.0	0.185	100.0
葉 部	表面洗浄液	0.630	12.3	0.220	7.7	NA	NA	NA	NA
	洗浄後葉部 (又は葉部)	4.485	87.7	2.632	92.3	3.708	100.0	1.422	100.0
	抽出性	4.299	84.0	2.460	86.3	3.477	93.8	1.294	91.0
	未抽出性(PES)	0.186	3.6	0.172	6.0	0.231	6.2	0.128	9.0
	TRR	5.115	100.0	2.852	100.0	3.708	100.0	1.422	100.0

NA = 該当なし

代謝

根部では、ダイアジノン(A)は7日後試料のみに認められた(~ %TRR)。主要放射性成分は (~ %TRR、 ~ ppm)であった。また、 の (~ %TRR、 ~ ppm)及び あるい

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

は の (~ %TRR、 ~ ppm)であった。その他の成分は個々には10%TRR未満であった。

葉部では、ダイアジノン(A)は散布施用区試料のみに認められた(~ %TRR)。主要放射性成分は (~ %TRR)、あるいは または の (~ %TRR)であった。その他の成分は個々には10%TRR未満であった。

土壌処理区の根部試料は、 処理で %TRRが、 処理で %TRRが、さらに で %TRRが遊離した。結合残留物は %TRRであった。

以上の結果に基づき、ダイアジノンのりんご及びダイコンにおける主要代謝経路は による である。 は されていた。 は として存在し、また、さらに することが明らかとなった。

3. 土壌中動態

(1) 好氣的土壌中動態(資料No. 代-4)

[¹⁴C]ダイアジノンの好氣的畑地土壌における代謝・分解性を調査した。

[¹⁴C]ダイアジノンを3 ppm/乾土(3000 g a. i./haに基づく)で処理した。非滅菌土壌及び滅菌土壌を用いて試験した。乾土約30 gを入れた土壌容器はデシケーターに入れ、デシケーターには揮発性物質捕集装置を接続し、25±2°C、暗所で好氣的条件下、最大60日間インキュベートした。経時的に土壌及び捕集液を採取した。なお、滅菌土壌では、揮発性物質捕集装置は接続しなかった。

土壌試料は で順次抽出し、抽出液と残渣に分画した。液体試料はLSC測定、固形物試料は燃焼後LSC測定した。抽出液はHPLC分析して放射性成分の分布を調査し、定量した。抽出液中の放射性成分の同定/特徴付けは で行った。残渣中の放射能は 次いで で特徴付けた。

物質収支

非滅菌土壌及び滅菌土壌でそれぞれ施用放射能の94.5~103.1%AR(平均98.5%AR)及び94.5~104.1%AR(平均99.0%AR)であった。

放射能の分布

非滅菌土壌中の抽出性放射能は徐々に減少し、0日後の101.5%ARから60日後には12.6%ARとなった。それに伴い土壌結合性の放射能が31日後に最大34.8%ARに増加し、60日後では28.8%ARとなった。¹⁴CO₂は3日後に1.1%ARが検出され、60日後には最大54.9%ARとなった。揮発性有機物質は極微量であった(0.2%未満)。

滅菌土壌では、抽出性放射能は0日後の103.7%ARから31日後には66.6%Aとなった。結合残留物は0日後の0.1%ARから31日後では最大30.5%ARに増加した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

代謝

土壌抽出液中で同定/特徴付けられた放射性成分は 及び であった。

非滅菌土壌では、 は0日後の %ARから7日後には %ARと急速に減少し、60日後には %ARとなった。分解物Bは3日後に %ARの最大量となり、60日には %ARに減少した。その他の微量成分はすべて個々には %AR以下であった。

滅菌土壌では、 は0日後の %ARから31日後には %ARに減少した。 は14日後に %ARが検出され、31日後には %ARに増加した。その他の成分は個々には %AR未満であった。

土壌残渣中の放射能を 次いで腐植分画法で特徴付け、により、 %ARの放射能が抽出された。また 及び にそれぞれ %AR、 %AR及び %ARが存在した。 を で分析した結果主要残留物は (%AR)であった。

半減期及びDT₉₀値

ダイアジノン(A)及び の半減期(DT₅₀)並びにDT₉₀値を下表に示す。

試料	ダイアジノン			
	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)		
非滅菌土壌	6.5	40.3		
滅菌土壌	32.7	108.6		

ダイアジノン(A)は、非滅菌土壌において半減期6.5日で急速に分解・消失し、中間分解物である も半減期47.1日で分解した。

以上の結果から、非滅菌好気的土壌条件下で、ダイアジノンは急速に分解され、主要分解物は 及び であった。ダイアジノンは、主に により、 を生成し、さらに分解して まで されるか、または として取り込まれることが明らかとなった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4. 水中動態(資料No. 代-5及び6)

(1) 加水分解(資料No. 代-5)

[¹⁴C]ダイアジノンの加水分解性を調査した。

[¹⁴C]ダイアジノンを3 µg/mL となるように0.05 M pH 4.0、7.0及び9.0の滅菌緩衝液に添加し、25±1°Cの暗所で最大30日間インキュベートした。試験溶液を経時的に採取し、放射能及び分布をLSC及びHPLC分析して求めた。試験液中の放射性成分の同定/特徴付けはHPLC及びTLCコクロマトグラフィーで行った。

物質収支

pH 4、7及び9の加水分解試料の物質収支は施用放射能(AR)の96.1~102.5%の範囲であった。

分解

pH 4.0滅菌緩衝液；加水分解試料中で同定された化合物はダイアジノン(A)及び であった。親化合物Aは、0日後の95.5%ARから7日後では6.0%ARに減少し、14日後及び30日後では検出されなかった。 は14日後に %AR、30日後に %ARであった。その他の成分は個々には10%AR未満であった。

pH 7.0滅菌緩衝液；加水分解試料中で同定された化合物はダイアジノン(A)及び であった。親化合物Aは、0日後の97.6%ARから30日後では70.8%ARに減少した。、30日後に %AR検出された。その他の成分は個々には %AR未満であった。

pH 9.0滅菌緩衝液；加水分解試料中で同定された化合物はダイアジノン(A)及び であった。親化合物Aは、0日後の95.7%ARから30日後では58.4%ARに減少した。は、30日後に %ARであった。その他の成分は個々には %AR未満であった。

半減期及びDT₉₀値

ダイアジノン(A)の半減期(DT₅₀)及びDT₉₀値を下表に示す。

緩衝液	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)
pH 4.0	1.8	5.9
pH 7.0	67.9	225.8
pH 9.0	44.7	148.6

[¹⁴C]ダイアジノン(A)は、25±1°CのpH 4の滅菌緩衝液中では急速に、pH 7及び9の滅菌緩衝液中では中程度に加水分解された。

以上の結果から、ダイアジノンは、 により を形成する。

は比較的安定であり、25°CのpH 4.0緩衝液中では分解が認められなかった。その他、各滅菌緩衝液中において、マイナーな未知加水分解物が認められたが、いずれも個々には

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

%AR未満であった。

(2) 水中光分解(資料No. 代-6)

[¹⁴C]ダイアジノンの水中での光分解性を調査した。

[¹⁴C]ダイアジノンを3.0 µg/mLとなるように0.05 M pH 7滅菌緩衝液及び滅菌自然水(池水)に添加(溶解補助剤:アセトニトリル0.3%)し、キセノン光を用い、25±2°Cで32.00 W/m² (300~400 nm)の光強度で最大11日間連続照射した。また、暗所対照区試料も暗所で同様にインキュベートした。別途照射用試料を調製し、揮発性物質捕集装置を接続して同様に照射した。

経時的に試料を採取してLSC測定及びHPLC分析して放射性成分の分布の調査及び定量を行った。さらにHPLC及びTLCコクロマトグラフィーにより放射性成分を同定/特徴付けた。

物質収支

照射区及び暗所対照区における滅菌自然水及びpH 7滅菌緩衝液の総放射能回収率は93.4~102.7%ARの範囲であった。

分解

光照射区:

光照射区試料中でダイアジノン(A)及び が同定された。以下にその概要を示す。

滅菌自然水; 親化合物Aは0日後の %ARから11日後に %ARに減少した。 は0.25日後の %ARから1日後には最大 %ARに増加し、11日後に %ARに減少した。照射11日後で は %ARに達し、 は %AR検出された。その他の成分は個々には %AR未満であった。

pH 7滅菌緩衝液; 親化合物Aは0日後の %ARから11日後に %ARに減少した。

は0.25日後の %ARから1日後には最大 %ARに増加し、11日後に %ARに減少した。照射11日後で は %ARに達し、 は %AR検出された。その他の成分は個々には %AR未満であった。

暗所対照区:

暗所対照区試料中でダイアジノン(A)及び が同定された。以下にその概要を示す。

滅菌自然水; 親化合物Aは0日後の %ARから11日後に %ARに減少した。 は0.25日後の %ARから11日後に最大 %ARに増加した。その他の成分は個々には %AR未満であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

pH 7滅菌緩衝液；親化合物Aは0日後の %ARから11日後に %ARに減少した。
は0.25日後の %ARから11日後に最大 %ARに増加した。その他の成分は
個々には %AR未満であった。

半減期及びDT₉₀値

ダイアジノン(A)のキセノン光下における半減期及びDT₉₀値を下表に示す。

照射区	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)
滅菌自然水	8.0	26.5
pH 7滅菌緩衝液	7.9	26.4
暗所対照区	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)
滅菌自然水	59.2	196.8
pH 7滅菌緩衝液	49.1	163.3

春の東京におけるダイアジノンの半減期及びDT₉₀値を下表に示す。

照射区	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)
滅菌自然水	23.1	76.8
pH 7滅菌緩衝液	21.7	72.2

滅菌自然水及び滅菌緩衝液中のダイアジノンは、光分解条件下で急速に分解した(春の東京における半減期：21.7～23.1日)。

以上の結果から、光分解条件下で、ダイアジノンは急速に分解され、

により が生成し、さらに分解されて多数の が生成された。その後、徐々に されて が生成された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表1. 代謝分解の概要

代謝分解物			投与量またはTRRに対する回収率%												投与量又はTRRに対する回収率(%)			
			A ダイアジン										未同定	非抽出物			その他揮発物	回収放射能の合計
動物	尿	単回経口投与 (1 mg/kg) 0~48時間	雄															
		雌																
	ケージ洗液	単回経口投与 (1 mg/kg) 0~48時間	雄															
		雌																
	尿+ケージ洗液	単回経口投与 (1 mg/kg) 0~48時間	雄															
		雌																
	糞	単回経口投与 (1 mg/kg) 0~48時間	雄															
		雌																
	尿	単回経口投与 (40 mg/kg) 0~48時間	雄															
		雌																
	ケージ洗液	単回経口投与 (40 mg/kg) 0~48時間	雄															
		雌																
	尿+ケージ洗液	単回経口投与 (40 mg/kg) 0~48時間	雄															
		雌																
	糞	単回経口投与 (40 mg/kg) 0~48時間	雄															
		雌																

空欄：検出せず、-：適用なし、未同定：個々の成分は10%AR未満

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

代謝分解物				投与量またはTRRに対する回収率%、()内は濃度[$\mu\text{g eq. / mL or g}$]										投与量又はTRRに対する回収率(%)					
				A ダイアジノン											未同定	非抽出物		その他揮発物	回収放射能の合計
植物	りんご・4回施用	果実	14日後	表面洗浄液															
				ジュース															
				絞りかす															
		果実全体																	
		30日後	表面洗浄液																
			ジュース																
	絞りかす																		
	葉部	14日後		表面洗浄液															
				ホモジネート															
				葉部全体															
		30日後		表面洗浄液															
				ホモジネート															
葉部全体																			

空欄：検出せず、－：適用なし、未同定：個々の成分は10%TRR未満

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

代謝分解物				投与量またはTRRに対する回収率%、()内は濃度[$\mu\text{g eq. / mL or g}$]											投与量又はTRRに対する回収率(%)							
				A ダイアジノン												未同定	非抽出物		その他揮発物	回収放射能の合計		
植物	ダイコン・2回施用	根部	散布区	7日後																		
				21日後																		
		土壌処理区	7日後																			
			21日後																			
		葉部	散布区	7日後																		
				21日後																		
	土壌処理区	7日後																				
		21日後																				

空欄：検出せず、—：適用なし、同定：個々の成分は10%TRR未満

代謝分解物				投与量またはTRRに対する回収率%											投与量又はTRRに対する回収率(%)						
				A ダイアジノン												未同定	非抽出物		その他揮発物	回収放射能の合計	
土壌	畑地土壌	非滅菌土壌	0日後																		
			3日後																		
			7日後																		
			14日後																		
			31日後																		
			60日後																		
	壇土	滅菌土壌	0日後																		
			14日後																		
			31日後																		

空欄：検出せず、—：適用なし、未同定：個々の成分は10%AR未満

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

代謝分解物		投与量またはTRRに対する回収率%											投与量又はTRRに対する回収率(%)				
		A ダイアジノン									未同定	非抽出物			その他揮発物	回収放射能の合計	
水中 加水分解	pH 4	0日後															
		0.25日後															
		1日後															
		3日後															
		7日後															
		14日後															
		30日後															
	pH 7	0日後															
		1日後															
		3日後															
		7日後															
		14日後															
		21日後															
		30日後															
	pH 9	0日後															
		1日後															
		3日後															
		7日後															
		14日後															
		21日後															
		30日後															

空欄：検出せず、－：適用なし、未同定：個々の成分は10%AR未満

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

X. 参照資料1 ダイアジノン %原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
参照 1-1 [GLP]	急性毒性 %原体 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ ♀ 0、450、 750、1250	♂ 882 ♀ 968		X-2
参照 1-2 [GLP]	急性毒性 %原体 14日間観察	ウサギ	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000		X-3
参照 1-3 [GLP]	急性毒性 %原体 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	[mg/m ³] ♂ ♀ 820、 2330、4300	[mg/m ³] ♂ >4300 * ♀ >4300 * *申請者による記載		X-4
参照 1-4 [GLP]	皮膚刺激性 %原体 3日間観察	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	局所適用	0.5 mL/6 cm ²	刺激性なし		X-6
参照 1-5 [GLP]	眼刺激性 %原体 3日間観察	ウサギ	♂ 非洗眼 6	点眼	0.1 mL/左眼	軽度の刺激性あり		X-7
参照 1-6 [GLP]	皮膚感作性 %原体 Buehler法 48時間観察	モルモット	♂ 5 ♀ 5 陽性対照 ♂ 2 ♀ 2	感作： (3回) 惹起：	100%検体 局所適用(7日間隔) 最終感作14日後； 50%検体7セツン溶液 局所適用	感作性なし		X-9
参照 1-7 [GLP]	反復経口投与 毒性(42日間)	ラット	♂ 30 ♀ 30	経口 (混餌)	♂ ♀ [ppm] 0, 0.2, 0.5, 2.0, 20, 100, 300 摂餌量から求めた 平均摂取量* (mg/kg/日) ♂ 0, 0.02, 0.05, 0.2, 1.8, 9.1, 27 ♀ 0, 0.02, 0.05, 0.2, 2.0, 9.8, 30	♂ 0.4 * ♀ 0.4 * *赤血球のAChE 阻害率20%を 指標とし申請 者が算出した。 *申請者による記載		X-11

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(1)急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(参照資料 No. 1 - 1)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物： 系ラット、若齢、
体重 雄 316.0～396.9 g、雌 231.5～275.0 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を4%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁し、体重100g当り1mLを胃内に投与した。

なお、投与液は純度換算して調製した。

絶食期間：21～22時間

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：	投与方法	経口
	投与量 (mg/kg)	0、450、750、1250
	LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 882 (587～1326) 雌 968 (731～1283)
	死亡開始時間及び終了時間	雄 投与1日後から開始 投与5日後に終了 雌 投与2日後から開始 投与4日後に終了
	症状発現時間及び消失時間	投与1時間前後から発現 雄1250 mg/kg投与群では観察期間中は症状を認めた。 その他投与群では投与4～13日後に消失。
	死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 450 雌 750

中毒症状としては、軽度沈うつ/沈うつ、被毛粗剛、尿汚れ、流涎、円背姿勢、鼻/眼における赤色汚れ、運動失調、振せんが観察された。

剖検所見では、死亡動物において、いくつかの臓器で変色が、また、消化器官内容物の異常(投与検体様物質、黄色液体、赤色液体あるいは暗赤色物質)が認められた。生存動物においては、異常所見は認めなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) ウサギにおける急性経皮毒性試験

(参照資料 No. 1 - 2)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物： ウサギ、成獣、体重 雄 2251~2374 g、雌 2110~2158 g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：適用約24時間前にウサギの背部を剪毛した。動物の全体表面の10%相当面積に、
検体をそのまま刈毛した皮膚表面に直接塗布(塗布面積不明)し、非吸収性バイ
ンダーで塗布部位を覆った。適用時間は24時間とした。
なお、投与検体は純度換算して必要量を投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

結果：	投与方法	経皮
	投与量 (mg/kg)	2000
	LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄ともに2000以上
	死亡開始時間及び終了時間	雄 投与1日後から開始 投与3日後に終了 雌 死亡例なし
	症状発現及び消失時間	投与1日後から発現 雄 投与11日後に消失 雌 観察期間中は症状を認めた
	死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — 雌 2000

中毒症状としては、軽度沈うつ/沈うつ、軟便、尿汚れ、鼻/眼における赤色汚
れ、食欲不振、削瘦、体重減少が観察された。

剖検所見では、死亡動物において、下痢及び流涎の証拠が、また、様々な臓器
で変色が認められた。生存動物においては、異常所見は認めなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(参照資料 No. 1 - 3)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物： 系ラット、雄 49～55日齢、雌 60～62日齢
体重 雄 225.4～275.6 g、雌 191.6～215.7 g、1群雌雄各5匹

観察期間：15日間観察

暴露方法：検体をそのまま、定量ポンプを用いて一定量をアトマイザーに送り、検体エアゾールを発生させ、4時間全身暴露させた。

全群の空気力学的質量中位径が1.97～2.56 μmであったことから、ラットが吸入可能であった。

なお、投与検体は純度換算して必要量を供試した。

暴露条件：	設定濃度 (mg/L) (目標濃度(mg/L) (87%原体として))	6.93 (0.75)	37.4 (2.5)	107 (5.0)
	実際濃度 (mg/L) (有効成分分析値)	0.820±0.0840	2.33±0.071	4.30±0.183
	空気力学的質量中位径 (μm)	1.97～2.56		
	チャンバー容積 (L)	100		
	チャンバー内通気量 (L/分)	26.8	26.8	31.1
	暴露条件	エアゾール 4時間 全身暴露		

観察・検査項目：中毒症状及び生死を15日間観察し、暴露前、暴露後8日及び15日に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結 果 :	投与方法	吸入
	暴露濃度 (mg/L)	0.820、2.33、4.30
	LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	雄 6.76 (0.189~242) 雌 >4.30 両性 9.36 (0.355~247)
	死亡開始時間及び終了時間	雄 暴露2日から開始 暴露5日に終了 雌 暴露2日から開始 暴露3日に終了
	症状発現時間及び消失時間	暴露期間中から発現 投与15日に消失
	死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

中毒症状としては、雌雄に関係なく、分泌反応の増加、呼吸困難、神経筋機能障害、貧弱な状態、被毛の検体付着が認められた。

剖検所見では、死亡動物において、気管内分泌物の増加、肺、胃及び鼻甲介の暗色領域、肺の崩壊に至る障害が認められた。生存動物においては、異常所見は認めなかった。

[申請者注]

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2)皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(参照資料 No. 1 - 4)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物： 種ウサギ、1群 雌雄各3匹

観察期間：72時間

投与方法：検体0.5 mLを剪毛及び剃毛した背部皮膚(6 cm²)に適用し、ガーゼパッチ、非吸収性バインダー及び透明テープを用いて閉塞貼付した。曝露時間は4時間とし、暴露終了後、ガーゼで皮膚を拭った後、水道水を用いて洗い流した。

観察項目：パッチ除去後1, 24, 48及び72時間後に刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)の有無を観察し、Draize法にしたがって採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

動物番号	性別	項目	最高評点	曝露後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
1	雄	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
2		紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
3		紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
4	雌	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
5		紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
6		紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	
	浮腫	24	0	0	0	0	
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	

パッチ除去後、いずれの観察においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果より、ダイアジノン 原体は、ウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(参照資料 No. 1 - 5)

試験機関：

[G L P]

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物： ウサギ 非洗眼群 雄6匹

観察期間：72時間

投与方法：検体0.1 mLを左眼にそのまま投与し、洗眼は行わなかった。右眼を無処置対照とした。

観察項目：投与後1, 24, 48及び72時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法にしたがって採点した。また、投与眼と非投与眼の両方にフルオレセインを点眼し、検体投与24時間後にフルオレセインの取り込み量を測定した。

結果：観察した刺激性変化の評点は、以下の表の通りである。なお、個体別の評点は次頁に示した。

項目		最高 評点		適用後経過時間							
				1時間		24時間		48時間		72時間	
角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
	面積	4		0		0		0		0	
虹彩		2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜	発赤	3	20	1.2	6.7	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4		1.0		0		0		0	
	分泌物	3		1.2		0		0		0	
合計		110		6.7		0		0		0	

表中の数値は6匹の平均値(申請者が算出した。)

投与眼では、投与1時間後に5匹に軽度および1匹に中度の結膜の発赤および分泌物が、また、6匹に軽度の結膜の充血がみられたが、投与後24時間までにすべて消失した。試験期間中、その他の刺激性変化は観察されなかった。フルオレセイン点眼検査では24時間後のすべての投与眼において、フルオレセインの角膜への取り込みは認められなかった。

以上の結果より、ダイアジノン %原体は、ウサギの眼粘膜に対して、一時的ではあるが、軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン %原体の眼刺激性試験 個別別評点

動物 番号	項目		最高 評点	適用後経過時間								
				1時間		24時間		48時間		72時間		
1	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4		0		0		0		0	
	虹彩		2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	20	1	6	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4		1		0		0			
		分泌物	3		1		0		0			
	合計			110	6		0		0		0	
2	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4		0		0		0		0	
	虹彩		2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	20	1	6	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4		1		0		0			
		分泌物	3		1		0		0			
	合計			110	6		0		0		0	
3	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4		0		0		0		0	
	虹彩		2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	20	2	8	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4		1		0		0			
		分泌物	3		1		0		0			
	合計			110	8		0		0		0	
4	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4		0		0		0		0	
	虹彩		2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	20	1	8	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4		1		0		0			
		分泌物	3		2		0		0			
	合計			110	8		0		0		0	
5	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4		0		0		0		0	
	虹彩		2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	20	1	6	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4		1		0		0			
		分泌物	3		1		0		0			
	合計			110	6		0		0		0	
6	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4		0		0		0		0	
	虹彩		2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	20	1	6	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4		1		0		0			
		分泌物	3		1		0		0			
	合計			110	6		0		0		0	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(3)皮膚感作性

ウサギを用いた皮膚感作性試験

(参照資料 No. 1 - 6)

試験機関：

[G L P]

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：

モルモット、雄 346.8~485.2 g、雌 333.6~485.2 g

検体処置群(A群)及び検体処置群に対する対照群(B群) 1群雌雄各5匹

陽性対照群(C群) 雌雄各2匹

観察期間：72時間

試験操作：〔Buehler法〕

投与量設定根拠；

感作； 処理24時間前に全動物の背部を剃毛し、検体処置群(A群)では0.5 mlの検体を、陽性対照群(C群)では0.5 mlの2, 4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB) 0.15%溶液(w/v 80%メタノール)を左背部に処理し、綿パット及びゴムシートで閉塞貼付した。6時間後、綿パット及びゴムシートを除去し、残余の検体はガーゼで拭き取った。感作は1週間毎に計3回実施した。

惹起； 最終感作より2週間後に惹起経皮貼付を実施した。処理22時間前に脱毛剤を用い、全例の背部の毛を除去し、右背部に検体処置群(A群)および対照群(B群)には50%検体溶液を、陽性対照群(C群)には0.05%DNCB溶液を感作と同様に処理した。

観察項目； 惹起経皮貼付除去24, 48及び72時間後に、惹起適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結果：観察した皮膚反応は、下表のとおりである。

投与群	投与薬物		供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数															陽性率 (%)			
					24時間					48時間					72時間								
	感作	惹起			皮膚反応評点					皮膚反応評点					皮膚反応評点								
					0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	0	1	2		3	4	計
A	100% 検体×3	50% 検体	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0
				浮腫	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	
B	無処理	50% 検体	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0
				浮腫	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	
C	0.15% DNCB	0.05% DNCB	4	紅斑	0	2	2	0	0	4/4	0	2	2	0	0	4/4	0	4	0	0	0	4/4	100
				浮腫	3	1	0	0	0	1/4	4	0	0	0	0	0/4	0	0	0	0	0	0/4	

検体処置群(A群)及び検体処置群に対する陰性対照群(B群)では、全例において肉眼的に変化は認められなかった(評点0)ため、検体の皮膚感作率は0%と算出した。一方、陽性対照群(C群)においては、全動物に紅斑が、一部に浮腫が認められた。

以上の結果より、ダイアジノン %原体は、モルモットに対して皮膚感作性が陰性であると判断する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(4) 反復経口投与毒性(42日間)

ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験 (参照資料 No. 1-7)

試験機関:

[GLP]

報告書作成年 年

検体の純度:

供試動物: 系ラット、1群雌雄各30匹、
衛星群: 1群雌雄各10匹(AChE活性の初期値測定のみ)、開始時6週齢
投与開始後14日、28日及び42日に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。
開始時平均体重 雄 162~210 g、雌 140~190 g

投与期間: 42日間(6週間)

投与方法: 検体を有効成分として、0、0.2、0.5、2.0、20、100及び300 ppmの濃度になる
ように純度換算して飼料に混入し、42日間にわたって随時摂取させた。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般症状を毎日、生死を1日2回午前と午後に観察した。

試験期間中に観察された変化を下表に示した。

検体投与に関連したと考えられる有意な変化は認められなかった。

また、検体投与群及び対照群とも死亡はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

一般状態の観察所見 (表中の数値は、変化の観察された動物数/検査動物数)

雄		投与群 (ppm)						
所見	部位	0	0.2	0.5	2.0	20	100	300
軟便					1/30			1/30
血涙	両眼		1/30					
	右眼							1/30
脱毛	全脚部			1/30				
	前脚部				3/30	2/30	1/30	
	左前脚部			1/30	1/30			
	左後脚部					1/30		
皮膚の炎症	右肩部				1/30			

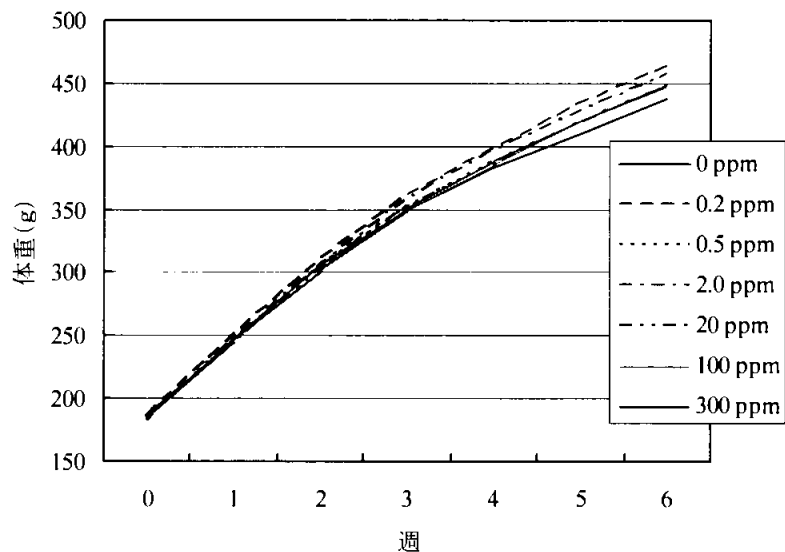
雌		投与群 (ppm)						
所見	部位	0	0.2	0.5	2.0	20	100	300
血涙	右眼	1/30						
脱毛	腹側部		1/30					
	前肢						1/30	1/30
	右前肢						1/30	
	前脚部	5/30	1/30	1/30		1/30	1/30	2/30
	右前脚部		1/30	1/30				
	左前脚部	1/30						
皮膚の裂傷	前脚部					1/30		
皮膚の炎症	右前肢			1/30			1/30	
	右肩部						1/30	
	左肩部				1/30			
	頭部							1/30

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

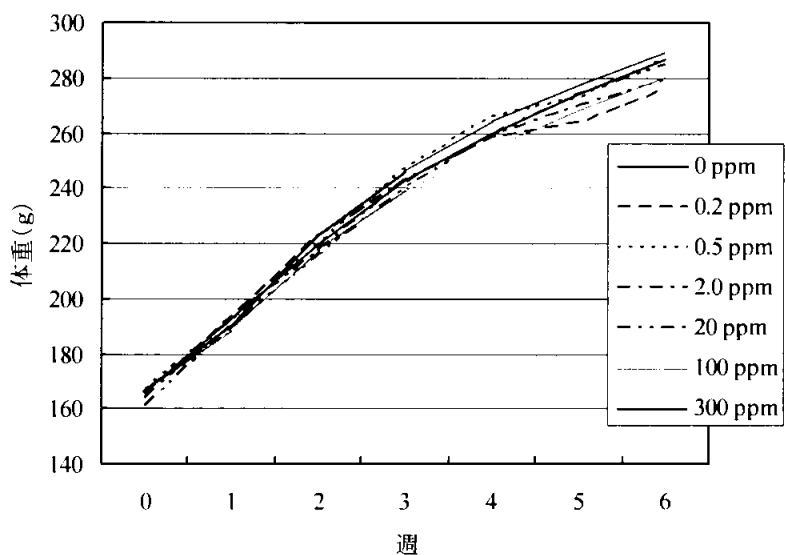
体重変化；試験開始前及び試験開始後、毎週1回すべての動物の体重を測定した。

検体投与に伴う変化はなかった。

投与期間中における各群の体重変化を以下に示す。



投与期間中における雄ラットの体重変化



投与期間中における雌ラットの体重変化

摂餌量及び摂餌効率；毎週1回飼料摂餌量を個体毎に測定した。

2.0 ppm群の雄で、投与1～2週の累積摂餌量が有意に高かったが、偶発的なものと考えられた。その他には、検体投与群と対照群との間に著明な差は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、以下の通りであった(申請者算出)。

投与量(ppm)		0.2	0.5	2.0	20	100	300
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.02	0.05	0.20	1.8	9.1	27
	雌	0.02	0.05	0.20	2.0	9.8	30

なお、0.2、0.5及び2.0 ppm群の第5週の飼料中の検体分析結果から、検体が混入されていなかったことが判明したが、本試験の結果には悪影響を及ぼさないものと考えられた。

飲水量；飲水量は測定しなかった。

臨床病理学的検査(AChE活性測定)；血漿及び赤血球のAChE活性は、投与開始前に衛星群の雌雄各10匹について測定し、投与開始後は14日後、28日後及び42日後に各群の雌雄各10匹について測定した。脳のAChE活性は、投与開始前に衛星群の雌雄各10匹及び投与開始後42日の雌雄各10匹について測定した。

その結果を下表に示した。

(数値は対照群に対する比率%)

雄 投与量 (ppm)	血漿AChE活性 阻害率(%)				赤血球AChE活性 阻害率(%)				脳AChE活性 阻害率(%)
	14日	28日	42日	平均 [‡]	14日	28日	42日	平均 [‡]	42日
0.2	0	-5	-5	-3	4	-2	-12	-3	-2
0.5	4	-5	-5	-2	4	4	-2	2	-2
2.0	8	5	5	6	5	6	-5	2	2
20	38*	41*	40*	40	46*	55*	51*	51	1
100	63*	68*	65*	65	86*	88*	86*	87	7
300	79*	77*	75*	77	89*	92*	91*	91	14*

雌 投与量 (ppm)	血漿AChE活性 阻害率(%)				赤血球AChE活性 阻害率(%)				脳AChE活性 阻害率(%)
	14日	28日	42日	平均 [‡]	14日	28日	42日	平均 [‡]	42日
0.2	0	-6	-5	-4	-2	-7	4	-2	-3
0.5	-6	12	15	7	-4	2	4	1	-1
2.0	32*	32*	53*	39	6	7	4	6	-6
20	74*	75*	81*	77	50*	58*	61*	56	-6
100	85*	84*	90*	86	88*	84*	88*	87	35*
300	89*	90*	94*	91	96*	91*	90*	92	70*

*：統計学的有意差(ダネットの検定)の認められた値(P≤0.05)

‡：申請者が算出した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

300 ppm投与群においては、雌雄とも血漿、赤血球及び脳のAChE活性について有意な阻害が認められた。

100 ppm投与群においては、雌雄の血漿及び赤血球ならびに雌の脳のAChE活性について有意な阻害が認められたが、雄では脳のAChE活性については阻害が認められなかった。

20 ppm投与群においては、雌雄とも血漿及び赤血球のAChE活性について有意な阻害が認められたが、脳のAChE活性については阻害が認められなかった。

2.0 ppm投与群においては、雌のみで血漿AChE活性について有意な阻害が認められたが、雄では阻害が認められなかった。また、雌雄とも赤血球及び脳のAChE活性については阻害が認められなかった。

0.5 ppm以下の投与群においては、雌雄とも血漿、赤血球及び脳のAChE活性について阻害が認められなかった。

血液学的検査；血液学的検査は行わなかった。

血液生化学的検査；血液生化学的検査は行わなかった。

尿検査；尿検査は行わなかった。

臓器重量；試験終了時のすべての生存動物を対象として解剖し、以下の臓器について重量を測定した後、10%中性ホルマリン溶液に保存した。

脳(含む脳幹、ただし左脳のみ)、肺、心臓、卵巣、腎臓、脾臓、
肝臓、精巣(含む前立腺)

右脳は、脳AChE活性の測定に供した。

各臓器について、同時に対体重比及び対脳重量比を算出した。

その結果、2.0 ppm投与群の雄で、肝臓の対体重比の平均値について、有意な増加(ダネットの検定)が認められた。しかしながら、用量相関性はなく、雄のみの変化であったことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。その他に、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に、すべての生存動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

観察された変化を下表に示した。

検体投与に関連したと考えられる有意な変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

肉眼的病理検査所見 (表中の数値は、変化の観察された動物数/検査動物数)

雄		投与群 (ppm)						
臓器	所見	0	0.2	0.5	2.0	20	100	300
脾臓	薄膜様被膜		1/10					
肝臓	暗調化				1/10		1/10	
	変形						1/10	
	肥厚性葉						1/10	
	淡色化			1/10				
腎臓	腎盂拡張			1/10			1/10	
	腎盂液体貯留			1/10			1/10	
皮膚	脱毛				1/10	1/10		

雌		投与群 (ppm)						
臓器	所見	0	0.2	0.5	2.0	20	100	300
腎臓	腎盂拡張		1/10	1/10	1/10		1/10	
卵巣	嚢胞			1/10				
皮膚	尾部の塊化			1/10				
	炎症			1/10				
	脱毛	2/10	2/10	1/10				2/10

病理組織学的検査；肉眼的病理検査の結果、検体投与に関連した変化を認めなかったため、病理組織学的検査は行わなかった。

以上の結果から、ダイアジノン87%原体のラットを用いた42日間飼料混入投与による反復経口投与試験における影響としては、20 ppm以上の投与群雄及び2.0 ppm以上の投与群雌における血漿コリンエステラーゼ活性の低下、20 ppm以上の投与群雌雄における赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、300 ppm投与群の雄及び100 ppm以上の投与群雌における脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。

従って、本試験における

最大無作用量は 雄 2.0 ppm (0.2 mg/kg/日) 雌 0.5 ppm (0.05 mg/kg/日)

最小中毒量は 雄 20 ppm (1.8 mg/kg/日) 雌 2.0 ppm (0.2 mg/kg/日)

と判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

〈申請者注〉

近年、WHOの専門家会議等においては、血漿におけるAChE活性阻害作用ではなく、赤血球及び脳におけるAChE活性阻害作用が有機リン系化合物特有の毒性作用であると捉えられている。

この考え方に基づき、用量-AChE活性曲線をプロットし、AChE活性阻害率20%となる用量を算出すると、以下の通りであった。

測定項目	アセチルコリンエステラーゼ活性阻害率20%	
	雄	雌
血漿AChE	5.2 ppm (0.5 mg/kg/日)	0.9 ppm (0.1 mg/kg/日)
赤血球AChE	4.7 ppm (0.4 mg/kg/日)	3.8 ppm (0.4 mg/kg/日)
脳AChE	> 300 ppm (> 27 mg/kg/日)	55 ppm (5 mg/kg/日)

この結果に基づき、赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害率20%となる用量に基づき、本試験における最大無毒性量を、雄雌とも0.4 mg/kg/日と判定した。

本資料に掲載している情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

X. 参照資料 2 動植物および土壌等における代謝分解性に関する文献

(代謝分解試験の一覧表)

資料(頁)	試験の種類	供試動植物等	投与方法および処理量	試験項目および試験期間等	試験場所(報告年)	報 告 文 献
参照 2-1 (X-20)	動物体内に おける代謝					
参照 2-2 (X-21)	動物体内に おける代謝					
参照 2-3 (X-23)	動物体内に おける代謝					
参照 2-4 (X-26)	植物体 おける代謝					
参照 2-5 (X-28)	植物体 おける代謝					
参照 2-6 (X-31)	植物体 おける代謝					
参照 2-7 (X-33)	植物体 おける代謝					
参照 2-8 (X-34)	土壌中 おける代謝、 分解					
参照 2-9 (X-36)	土壌中 おける代謝					
参照 2-10 (X-38)	光分解					
参照 2-11 (X-40)	魚体 おける代謝					

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2. ダイアジノンとエトキシ-¹⁴C-ダイアジノンを用いた
ラットにおける代謝試験

(参照 2 - 2)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3. ダイアジノンを用いた乳牛における代謝試験

(参照 2 - 3)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4. ダイアジノンを用いた水稻における代謝試験 (参照 2 - 4)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6. ダイアジノンを用いたトマト、ほうれんそう、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

7. コールド・ダイアジノンを用いたケールにおける残留試験

(参照 2 - 7)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

8. ^{14}C -ダイアジノンを用いた畑地土壌における代謝分解試験 (参照 2-8)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

9. ^{14}C -ダイアジノンを用いた水田土壌における代謝分解試験 (参照2-9)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

10. ^{14}C -ダイアジノンを用いた土壌表面における光分解試験

(参照 2-10)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

11. ダイアジノンの淡水魚における体内取り込みと排泄試験

(参照 2-11)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。