

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

1-13-6 28日間混餌投与雄ラットにおける腎細胞の細胞増殖活性（S-期反応）試験

(資料 遍 22, 23)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体純度：

供試動物：CrI:CD(SD)ラット，1群雌雄各8匹，開始67-69日齢

試験開始時体重範囲（雄：328.3-371.7g，雌：215.6-253.9g）

試験目的：ラットの慢性毒性発がん性試験の高用量群雌において腎臓の腫瘍発生が観察されたことから，検体投与が腎臓細胞の増殖活性に及ぼす影響を検査した。

投与期間：28日間

試験方法：検体を0，120及び600ppmの濃度で飼料に混入し，28日間投与した。剖検の1週間前にBrdU（5-Bromo-2'-Deoxyuridine）の2mL（20mg/mL生理食塩水溶液）の入ったミニポンプをラットの背部にインプラントした。投与期間終了後動物を屠殺し，腎臓細胞の増殖活性（S-期反応の標識率）およびアポトーシスを検査した。

用量設定根拠：ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験（資料14）において，検体を0，20，120，及び600ppmの濃度で飼料中に混入して投与したところ600ppm群の雌において腎臓腫瘍の発生率の増加が見られたことから，本試験の高用量を600ppm、低用量を120ppmとした。

一般状態：一般状態は毎日観察した。

死亡および検体投与による一般状態の変化はみられなかった。

体重：体重は投与開始時およびその後は1週間毎に測定した。

雌の600ppm群において，体重（-7.4%）および増加量（-30.4%）の有意な低下が投与14日から28日まで認められた。これは初期の全身毒性に関連すると思われた。雄には検体投与による体重の有意な変化はみられなかった。

飼料摂取量および飲水量：飼料摂取は週毎に測定し，飲水量は飲水ビンを目視により毎日観察した。飼料摂取量および体重から摂餌効率も計算した。

飼料摂取量，飲水量および摂餌効率に検体投与による変化はみられなかった。

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

検体摂取量： 検体摂取量は飼料摂取量および飼料中の検体濃度から算出した。

表 2. 検体摂取量

用量群 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/日)	
	雄	雌
120	6.8	8.2
600	33.5	43.5

肉眼的病理検査および臓器重量： 投与期間終了後動物は麻酔下で屠殺し、肉眼的病理検査を実施し、肝臓および腎臓の臓器重量を測定した。

有意差のみられた項目を表 3 に示す。

表 3. 臓器重量

臓器 用量 (ppm)	雄		雌	
	120	600	120	600
最終体重			96%	↓ 92%
腎臓	絶対	↑ 109%	99%	↑ 112%
	対体重	↑ 109%	↑ 113%	104%
肝臓	絶対	109%	95%	98.9
	対体重	↑ 108%	↑ 125%	99%

表中の値は対照群値を 100%とした場合の割合。

統計検定： Kruskal-wallis-H + Wilcoxon (両側検定) ↓ ; p<=0.05, ↑ ; p<=0.01  
矢印のない数値は有意差なし。

雄の 600ppm 群にみられた腎臓および肝臓の有意な増加ならびに雌 600ppm 群の腎臓における対体重の有意な増加は、検体投与の影響と考えられた。雌の 600ppm 群の肝臓の比重量のわずかな増加は体重低下の影響と思われた。

組織病理学的検査： 腎臓は 4%ホルマリン溶液で固定後切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色、BrdU および TUNEL 免疫染色し、光学顕微鏡で組織病理学的検査を実施した。

1) BrdU を用いた腎臓の細胞増殖活性 (S-期反応) 検査結果を表 4 に示す。

表 4. 細胞増殖活性 (S-期反応)

臓器 用量 (ppm)	雄		雌	
	120	600	120	600
腎臓 (皮質)	98%	91%	79%	150%
腎臓 (OSOM)	↑ 161%	↑ 224%	114%	↑ 251%

OSOM： 髄質の外層の外帯

表中の値は対照群の LI (標識率) を 100%とした場合の割合。

統計検定： Wilcoxon (片側検定) ↑ ; p<=0.05, ↑ ; p<=0.01

OSOM 域での検体投与による有意な増加が 600ppm 群雌雄および 120ppm 群雄にみられた。

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

2) TUNEL 染色によるアポトーシスの検査結果を表 5 に示す。

表 5. アポトーシス

臓器	雄		雌	
	120	600	120	600
用量 (ppm)				
腎臓 (皮質)	↑ 147%	147%	81%	↑ 337%
腎臓 (OSOM)	200%	↑ 314%	83%	128%

OSOM: 髄質の外層の外帯

表中の値は対照群の LI (標識率) を 100% とした場合の割合。

統計検定: Wilcoxon (片側検定) ↑:  $p < 0.05$ , †:  $p < 0.01$

雄 120ppm 群皮質にみられた有意な増加は用量関連性がなかった。600ppm 群雄のアポトーシスの増加は皮質の尿細管塩基性上皮細胞の増加を平衡させるものと思われた。雌の皮質でのアポトーシスの増加は、有意ではないが細胞増殖活性の増加 (150%) を平衡させるものと思われた。

3) HE 染色による病理組織学的検査結果を表 5 に示す。

表 5. 腎臓

性別	雄			雌			
	用量 (ppm)	対照	120	600	対照	120	600
検査動物数		8	8	8	8	8	8
尿細管上皮細胞、塩基性		1	4	5			
瘢痕 皮質		1		1	†		1
嚢胞 皮質			1				
皮質/OSOM							1
空胞性変性							4
肥大 腎盂							1
腎盂炎						1	
好酸性小滴			1				
BrdU: (皮質/OSOM)							
びまん性 縞状 <sup>a)</sup>		8	8	8	8	8	4
							4

OSOM: 髄質の外層の外帯

表中の空欄は該当動物なし。<sup>a)</sup>: OSOM から皮質をとおり垂直方向に。

雄において塩基性の尿細管上皮細胞の増加がみられ、雌 600ppm では空胞性変性および BrdU の増殖活性化が縞状にみられた。

以上の結果から、ラットに 28 日間検体を飼料に混入して投与したところ、雄において塩基性の尿細管細胞の極軽度から軽度の増加、細胞増殖および二次的なアポトーシスがみられた。これら

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

には細胞毒性は共にみられず、ラットの慢性腎症の第一段階にあたる。慢性腎症はラットに特有の自然発生病変でありヒトには関連性のないものである<sup>\*<sup>1</sup></sup>。

一方、雌では 600ppm 群に体重増加の低下がみられ、腎臓の特異的な変性が細胞増殖活性の有意な増加とともにみられ、さらにアポトーシスも増加した。

---

\*<sup>1</sup> : Hard GC and Khan KN (2004). A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. *Toxicol. Pathol.* 32: 171-180.

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

## 2 製剤を用いた毒性試験

### 2-1 70%水和剤を用いた毒性試験

#### 2-1-1 急性毒性試験

##### 2-1-1-1 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 F-1)

試験機関:

報告書作成年: 1968 年

検 体: 70%水和剤

(組成)ジチアノン原体

界面活性剤

鉱物質微粉

試験動物: Wistar 系ラット、投与開始時平均体重 118g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5% CMC に懸濁し、単回強制経口投与した。

試験項目: 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肉眼的病理検査を実施した。

結 果:

投与方法	経 口
性	雄/雌
投与量 (mg/kg)	0, 200, 400, 500, 640, 800, 1600, 3200
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	610 (雌雄併合) (535~695)
死亡開始時間 及び終了時間	1 日 14 日
症状発現時期 及び消失時期	投与後数日間下痢
最大無作用量 (mg/kg)	200

中毒症状としては、雌雄に関係なく、下痢が認められた。体重は 400 mg/kg 以上の群の多くの雌雄で減少した。

肉眼的病理所見では、死亡動物で腸炎が認められた。生存動物では、腸炎が 1 例見られた以外、異常は認められなかった。

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

2-1-1-2 イヌにおける急性経口毒性試験

(資料 F-1)

試験機関:

報告書作成年: 1968 年

検 体: 70%水和剤

(組成)ジチアノン原体

界面活性剤

鉱物質微粉

試験動物: イヌ、投与開始時体重範囲 5~10 kg、1 群雌雄各 2 匹

試験期間: 7 日間観察

方 法: 検体をゼラチンカプセルに封入し、24 時間絶食させた動物に単回経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。

結 果:

投与方法	経 口
性	雄/雌
投与量 (mg/kg)	0, 10, 25, 50, 100
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>100
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	1 時間 1 日
最大無作用量 (mg/kg)	10

中毒症状として、25mg/kg 以上の群で嘔吐及び 100mg/kg 群で下痢が認められた。下痢は数時間続いた。

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

2-1-2 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 F-2)

試験機関： [GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検 体：70%水和剤

(組成)ジチアノン原体

鉱物質微粉等

試験動物：Wistar 系 SPF ラット(8 週齢)、投与開始時平均体重：雄 296g、雌 193g、  
1 群雌雄各 10 匹

試験期間：14 日間観察

方 法：検体を少量の水で温らせてきる剪毛した背部皮膚の 4 x 5cm の範囲に 24 時間閉塞  
貼付した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。全動物について、全例を剖検し、肉眼的検  
索を行った。

結 果：

投与方法	経 皮
性	雄/雌
投与量 (mg/kg)	1000、2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	中毒症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	2000

一般状態、投与部位の皮膚及び肉眼的病理検査所見に変化は認められなかった。

2-1-3 ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 F-3)

試験機関：

報告書作成年：1969 年

検 体：70%水和剤

(組成)ジチアノン原体

界面活性剤

鋳物質微粉

試験動物：SD 系ラット、1 群 8 匹

試験期間：6 時間暴露後 14 日間観察

方 法：検体を粉塵とし、6 時間にわたり鼻部暴露により吸入暴露させた。

設定濃度：1000mg/m<sup>3</sup>

粒子径分布：吸入可能粒子 98%、肺胞沈着可能粒子 84%

設定濃度(mg/m <sup>3</sup> )	1000
粒子径分布(%)	
1~5 μm	84
5~15	14
>15	2

試験項目：暴露中及び暴露後 14 日間にわたって、中毒症状及び生死を観察した。体重を週 2 回測定した。試験終了時の全動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸入(鼻部暴露)	
	雄	雌
投与量(mg/m <sup>3</sup> )	1000	
LD <sub>50</sub> 値(mg/m <sup>3</sup> )	>1000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	暴露 1 時間 2 日	
死亡例の認められなかつた 最高投与量(mg/m <sup>3</sup> )	>1000	

中毒症状としては、呼吸困難、嗜眠が認められた。

体重は、暴露 1 日後に減少が見られたが、試験終了時には対照群と比べ差は認められなかった。

肉眼的病理検査で、特記すべき変化は雌雄とも認められなかった。



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

(03)

#### 2-1-4 皮膚及び眼に対する刺激性

##### 2-1-4-1 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 F-1)

試験機関:

報告書作成年: 1968 年

検 体: 70%水和剤

(組成) ジチアノン原体

界面活性剤

鉱物質微粉

試験動物: New Zealand 白色種ウサギ、体重範囲 2~3kg

非擦過群及び擦過群: 各雄 2 匹、雌 1 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体 0.5g を蒸留水で湿らせ、2 cm<sup>2</sup>大の布に塗布し、剪毛した背部擦過及び非擦過皮膚の左側に 24 時間閉塞貼付した。被覆除去後、皮膚に残った検体は水で洗い流した。背部右側にはタルク粉末を同様に貼付して対照とした。

観察項目: 適用後 14 日間毎日、一般状態及び適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)について観察した。刺激性変化の評価は、Draize 法に準拠して行った。

結 果: 適用後 24 時間から、擦過皮膚では全 3 例で、非擦過皮膚では 3 例中 2 例で、適用部位に軽度な紅斑が認められたが、3 例中 2 例では 1 週間以内に、残りの 1 例も 10 日以内に完全に消失した。一般状態には何らの変化も認められなかった。

変 化	最高評点	適用後日数			
		1	3	7	14
非擦過皮膚	4	0.7	0.7	0.3	0
擦過皮膚	4	1.0	1.0	0.3	0.3
合 計	8	1.7	1.7	0.6	0.3

以上の結果から、ジチアノン 70%水和剤はウサギの皮膚に対して弱い刺激性があると思われる。

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

2-1-4-2 水和剤のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 F-1)

試験機関:

報告書作成年: 1968 年

検体: 70%水和剤

(組成)ジチアノン原体

界面活性剤

鋳物質微粉

試験動物: New Zealand 白色種ウサギ、体重範囲 2~3kg、非洗眼群; 雄 1 匹 雌 2 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体 0.1g を左眼の結膜嚢に適用した。無処理の右眼を対照とした。

観察項目: 適用後 14 日間にわたり、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。

刺激性変化の評価は、Draize らの方法に準拠して行った。なお、採点基準は以下のとおりである。

角 膜

混濁—混濁の程度(最も濃い部分で判定する)

0: 混濁を認めない

1: 散在性又は瀰漫性の混濁、虹彩の細部は明瞭に透視可能

2: 透明な部分は残っているが、虹彩の細部がやや不明瞭

3: 真珠様光沢部位あり、虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかろうじて識別できる

4: 不透明、虹彩が透視できない

混濁面積

1:  $0 < \sim \leq 1/4$

2:  $1/4 \sim \leq 1/2$

3:  $1/2 \sim \leq 3/4$

4:  $3/4 <$

虹 彩

0: 正常

1: 正常以上のひだ、充血、角膜周囲の充血、虹彩は光にまだ反応する

2: 対光反射消失、出血、肉眼的組織崩壊

結 膜

発 赤(眼瞼及び眼球結膜)

0: 血管正常

1: 一部の血管が明らかに充血

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

2: 瀰漫性の深紅色、個々の血管は見分けられない

3: 瀰漫性の牛肉様赤色

結膜浮腫

0: 腫脹なし

1: 正常を超える腫脹(瞬膜を含む)

2: 眼瞼の外反を伴う明らかな腫脹

3: 眼瞼の 1/2 未満の閉鎖を伴う腫脹

4: 眼瞼の 1/2 以上の閉鎖を伴う腫脹

分泌物

0: 分泌物認めず

1: 常量以上(正常動物の内眦に見られる少量は含まない)

2: 眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿润

3: 眼瞼及び眼瞼周囲の相当範囲を湿润

結果: 検体適用後、3 例全例で、結膜に紅斑、腫脹及び分泌物と虹彩に腫脹が認められた。角膜の変化は、3 例中 1 例で軽微であったが、2 例では角膜全体に混濁が広がり、その内 1 例では強度の充血を伴った。

結膜の紅斑及び腫脹は 3 例全例とも 1 週間以内に消失した。虹彩の腫脹は 3 例中 1 例で 1 週間後に完全に消失した。角膜の変化は、1 週間後に 3 例中 1 例で完全に消失し、3 例中 1 例ではかなり軽減し、2 週間後には淡い乳白色が残る程度まで回復したが残る 1 例では、2 週間後でも角膜の 1/4 に白濁が残り、白濁部の中心に小さな潰瘍が認められ、側副血管が肥大し、角膜の充血が見られた。

項目		最高 評点	適用後時間(3例の平均値)				
			1日	2日	3日	7日	14日
角膜混濁	程度	4	3.0	3.0	2.0	1.7	1.3
	面積	4	4.0	3.7	2.0	1.7	1.4
虹彩		2	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7
結膜	発赤	3	3.0	3.0	1.3	0.0	0.0
	浮腫	4	4.0	4.0	1.7	0.0	0.0
	分泌物	3	3.0	3.0	0.7	0.3	0.0
合計		110	85.0	81.7	42.3	24.0	16.7

以上の結果から、ジチアノン 70%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があると考えられる。

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

2-1-4-3 希釈液のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 F-4)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : 70%水和剤の 400 倍希釈液

(組成) ジチアノン原体

界面活性剤

鉱物質微粉

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ(体重 2.6~3.7kg)

非洗眼群 6 匹

試験期間 : 7 日間観察

方法 : 検体 0.1ml (0.1g) を片眼に投与した。

観察項目 : 投与後 1 時間、1、2、3、4 及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

角 膜

混濁—混濁の程度(最も濃い部分で判定)

0 : 潰瘍又は混濁を認めない

1 : 散在性又は瀰漫性の混濁(通常の光沢をもった軽度の曇りとは異なる)、虹彩の細部は明瞭に透視可能

2 : 透明な部分は残っているが、虹彩の細部はやや不明瞭

3 : 真珠様光沢部位あり、虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかるうじて識別可能

4 : 角膜不透明、混濁部を通して虹彩が透視できない

虹 彩

0 : 正常

1 : 明瞭な深いひだ、充血、腫張、中等度角膜周囲の充血、虹彩は光にまだ反応する(反応は遅く鈍い)

2 : 対光反射消失、出血、肉眼的組織崩壊

結 膜

発 赤(眼瞼及び眼球結膜)

0 : 血管正常

1 : 一部の血管が明らかに充血

2 : 瀰漫性の深紅色、個々の血管は見分けられない

3 : 瀰漫性の牛肉様赤色

結膜浮腫(眼瞼及び瞬膜)

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

- 0：腫脹なし
- 1：正常を超える腫脹(瞬膜を含む)
- 2：眼瞼の外反を伴う明らかな腫脹
- 3：眼瞼の1/2未満の閉鎖を伴う腫脹
- 4：眼瞼の1/2以上の閉鎖を伴う腫脹

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

項目		投与後時間					
		1時間	1日	2日	3日	4日	7日
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	0	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	0.7(1)	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	0.2(1)	0	0	0	0	0

( )内は最高値

角膜及び虹彩の刺激性変化は、認められなかった。結膜の刺激性変化は軽度の発赤及び軽度の浮腫が投与後1時間に認められたが、これらの変化は投与後1日後には消失した。

以上の結果から、ジチアノン水和剤の400倍希釈液は、ウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないものと思われる。

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

## 2-1-5 皮膚感作性試験

### 2-1-5-1 水和剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 F-5)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1988 年

検体の純度 : 72.0%水和剤

試験動物 : Hartley/Dunkin 系モルモット (雌)

1 群 (検体の対照群)	20 匹
2 群 (検体処理群)	20 匹
3 群 (陽性物質対照群)	10 匹
4 群 (陽性物質対照群)	10 匹

試験期間 : 72 時間観察

方法 : [Maximization 法]

感作 I : 剪毛した肩甲骨上の背側皮膚の左右に

(第 1 日) ① FCA + 注射用蒸留水 (50 : 50)

② 注射用蒸留水中、検体の 0.1%w/w 液

③ FCA + 注射用蒸留水 (50 : 50) 中、検体の 0.1%w/w 液  
を各々 0.1ml ずつ皮内注射した。

一方、陽性対照群には

① FCA + 注射用蒸留水 (50 : 50)

② 注射用蒸留水、ホルマリン 0.1%v/v 液

③ FCA + 注射用蒸留水 (50 : 50) 中、ホルマリン 0.1%v/v 液  
を検体の場合と同様に 0.1ml ずつ皮内注射した。

感作 II : 剪毛した同一肩甲骨上の背側部に、蒸留水中 50%w/w 液の検体をろ紙に飽和させ、

(第 8 日) 48 時間閉塞適用した。

陽性対照群には蒸留水中 10%v/v のホルマリンで飽和させたる紙を検体の場合と同様に適用した。

惹起 : 剪毛・剃毛した左側腹部の前方に蒸留水中 50%w/w で飽和させたる紙を、同部後方 (第 22 日) には蒸留水中 25%w/w で飽和させたる紙をそれぞれ 24 時間貼付した。

陽性対照群には蒸留水中 5%v/v のホルマリンを左側腹部前方に、蒸留水中 1%v/v のホルマリン液を同部後方に 24 時間局所適用した。

観察項目 : 惹起暴露部位を、ろ紙片除去の 24、48 および 72 時間後に紅斑、浮腫について、以下の基準に従い皮膚反応を評価した。

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

紅斑及び痂皮形成：

- 0：紅斑なし
- 1：非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)
- 2：はっきりした紅斑
- 3：中等度～重度の紅斑
- 4：重度の紅斑(ビート赤色)～軽度痂皮形成まで(深部傷害)

浮腫形成：

- 0：浮腫なし
- 1：非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)
- 2：軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
- 3：中等度の浮腫(約1mmの膨隆)
- 4：重度の浮腫(1mm以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

結果：各観察時間における感作皮膚反応が認められた動物数を次表に示す。

群	感作		惹起	観察時間	皮膚反応動物数/供試動物数							感作陽性率 (%)	
	皮内	経皮			皮膚反応評点(最高点 8*)								
					0	1	2	3	4	5	7		
検体	検体 0.1%	検体 50%	検体 50% (左前方)	24	3/20		6/20		11/20				85
				48	3/20		4/20		12/20	1/20			
				72	3/20		2/20		12/20	2/20	1/20		
			検体 25% (左後方)	24	2/20	1/20	7/20	1/20	9/20				
				48	2/20	1/20	5/20		17/20				
				72	2/20	1/20	5/20		10/20	2/20			
	蒸留水	蒸留水	検体 50% (左前方)	24	19/20	1/20							
				48	20/20								
				72	20/20								
			検体 25% (左後方)	24	18/20	2/20							
				48	20/20								
				72	20/20								
陽性 対照 ホルマリン	ホルマリン 0.1%	ホルマリン 10%	ホルマリン 5% (左前方)	24			2/10	1/10	6/10		1/10	100	
				48			2/10	2/10	5/10		1/10		
				72			2/10	2/10	5/10		1/10		
			ホルマリン 1% (左後方)	24		8/10	2/10						
				48		10/10							
				72									
	蒸留水	蒸留水	ホルマリン 5% (左前方)	24	9/10	1/10							
				48	9/10	1/10							
				72	9/10	1/10							
			ホルマリン 1% (左後方)	24	10/10								
				48	10/10								
				72	10/10								

\*：紅斑(4点)及び浮腫(4点)の合計評点。壊死がみられた例は4点として合計した。

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体処理群においては、20例中17例の動物(85%)で対照群と比較して陽性の皮膚反応を認めた。

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

一方、陽性対照ホルマリンでは、全 10 例の動物(100%)で陽性の皮膚反応を認めた。  
以上の結果から、ジチアノン 70%水和剤の皮膚感作性は陽性であると判断する。



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

## 2-2 40%フロアブル剤

### 2-2-1 40%フロアブル剤を用いた急性毒性試験

#### 2-2-1-1 ラットにおける 40%フロアブル剤の急性経口毒性試験 (資料 F-6)

試験機関： [GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：40%フロアブル剤

(組成)：ジチアノン(有効成分として)：

界面活性剤、増粘剤等：

凍結防止剤：

水：

試験動物：SD系(Jcl:SD)ラット(8週齢)、1群雌雄各5匹、

投与開始時体重範囲 雄：203~268g、雌：151~189g

試験期間：14日間観察

方法：検体は希釈せず、そのまま経口投与した。投与前1晩絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、その後毎週測定した。又、死亡発見時にも測定した。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。又、投与24時間以後に死亡した動物の肉眼的異常のみられた臓器の病理組織学的検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雌雄：311, 404, 525, 683, 888, 1154, 1500
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雄：539(433~671) 雌：492(386~628)
死亡開始時間 及び終了時間	雄：1日~5日後 雌：1日~4日後
症状発現時間 及び消失時間	雄：1時間~4日後 雌：1時間~3日後
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄：311

雌雄とも404mg/kg以上の用量群で投与1~5日後に死亡がみられた。

中毒症状として、崩壊、うずくまり姿勢、自発運動低下、よろめき歩行、呼吸緩徐、鼻周囲部赤色付着物、腹側被毛の汚れ及び下痢が認められた。

肉眼的病理所見として、途中死亡動物に脳うっ血、胃内水様性内容物及び盲腸内黄色内容物がみられた。生存動物に前胃漿膜肥厚がみられた。

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

肉眼的異常部位の病理組織学的所見として、脳(大脳・小脳・脳幹)では実質及び髄膜に軽度～中等度のうっ血性変化が、前胃では潰瘍、角化亢進及び粘膜下肉芽組織がみられた。

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

2-2-1-2 マウスにおける 40%フロアブルの急性経口毒性試験

(資料 F-7)

試験機関： [GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：40%フロアブル剤

(組成)：ジチアノン(有効成分として)：

界面活性剤、増粘剤等：

凍結防止剤：

水：

試験動物：ICR系(Crj)：CD-1)マウス(8週齢)、1群雌雄各5匹、

投与開始時体重範囲 雄：29.7~38.0g、雌：22.3~28.2g

試験期間：14日間観察

方法：検体は希釈せず、そのまま経口投与した。投与前3時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、その後毎週測定した。又、死亡発見時にも測定した。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。又、投与24時間以後に死亡した動物の肉眼的異常のみられた臓器の病理組織学的検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雌雄：770、1001、1302、1692、2200、2860
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1648(1387~1960) 雌：2129(1613~2810)
死亡開始時間 及び終了時間	雄：3時間~6日後 雌：3時間~2日後
症状発現時間 及び消失時間	雄：1時間~5日後 雌：1時間~1日後
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄：1001 雌：1302

途中死亡動物は、雄では1302mg/kg以上の用量群、雌では1692mg/kg以上の用量群で投与3時間~6日目までみられた。

中毒症状として、削瘦、うずくまり姿勢、腹臥姿勢、昏睡、自発運動低下、よろめき歩行、呼吸緩徐、腹側被毛の汚れ及び下痢が認められた。

肉眼的病理所見として、途中死亡動物で脳うっ血及び盲腸内黄色内容物がみられた。生存動物では特記すべき異常は認められなかった。

肉眼的異常部位の病理組織学的所見として、脳(大脳・小脳・脳幹)の実質及び髄膜に中等度のうっ血性変化がみられた。

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

2-2-2 ラットにおける 40%フロアブルの急性経皮毒性試験

(資料 F-8)

試験機関： [GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：40%フロアブル剤

(組成)：ジチアノン(有効成分として)：

界面活性剤、増粘剤等：

凍結防止剤：

水：

試験動物：SD系(Jcl:SD)ラット(8週齢)、1群雌雄各5匹、

投与開始時体重範囲 雄：236~262g、雌：173~200g

試験期間：14日間観察

方法：検体そのままを剃毛した背部中央の皮膚(4 x 5 cm<sup>2</sup>)に適用し、閉塞貼付した。曝露時間は24時間とし、皮膚に残った検体は微温湯で洗い落とした。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、その後毎週測定した。又、死亡発見時にも測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	雌雄：2000
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄：>2000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄ともに死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	雌雄とも症状なし
最大無毒性量	雌雄：2000
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄：2000

死亡動物、中毒症状は認められなかった。

試験終了時の肉眼的病理検査でも特記すべき異常は認められなかった。

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

## 2-2-3 40%フロアブルの皮膚及び眼に対する刺激性

### 2-2-3-1 ウサギにおける 40%フロアブルの皮膚一次刺激性試験

(資料 F-9)

試験機関： [GLP 対応]

報告書作成年： 1997 年

検体の純度： 40%フロアブル剤

(組成)： ジチアノン(有効成分として)：

界面活性剤、増粘剤等：

凍結防止剤：

水：

試験動物： 日本白色種(8~9 週齢)、雄 6 匹

投与開始時体重範囲 1.84~2.00 kg

試験期間： 6 日間観察

方法： 動物の背部を適用前日に剪毛し、2.5×2.5cm の試験部位を左右 2ヶ所に設けた。1ヶ所に検体 0.5ml をそのままリント布に均一に塗布して適用し、他の 1ヶ所はリント布のみ適用して閉鎖貼付した。曝露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水で洗浄した。

試験項目： 検体適用 1 時間から 6 日目まで適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)の有無を観察し、Draize(1944)に従って採点し、皮膚反応の評価は A.F.N.O.R. の刺激性強度基準に従って分類した。

結果： 観察された刺激性変化の採点結果は、下表のとおりである。

項 目		最高 評点	適用後観察時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	6 日
適用部位 (6 匹平均)	紅斑	4	2.00	2.00	2.00	2.00	1.67	0
	浮腫	4	2.33	2.00	1.00	1.00	0.33	0
	合計	8	4.33	4.00	3.00	3.00	2.00	0
無適用部位 (6 匹平均)	紅斑	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0	0	0

1 時間後に評点 2 の紅斑及び評点 2 又は 3 の浮腫が、24 時間後には評点 2 の紅斑、浮腫がそれぞれ全例にみられたが、6 日目にはすべての反応が消失した。

適用部位の皮膚一次刺激性指数(P.C.I.、72 時間までの合計値の平均)は 3.58 であった。

以上より、本検体は中等度の皮膚刺激性を有すると判断した。

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

2-2-3-2 40%フロアブルのウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 F-10)

試験機関: [GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度: 40%フロアブル剤

(組成): ジチアノン(有効成分として):

界面活性剤、増粘剤等:

凍結防止剤:

水:

試験動物: 日本白色種(8~9 週齢)、非洗眼群 雄 6 匹 洗眼群 雄 3 匹

投与開始時体重範囲 1.81~2.12kg

試験期間: 6 日間観察

方法: 検体 0.1ml を右眼下結膜嚢内に適用し、3 匹は適用 30 秒後に 30 秒間生理食塩液で洗淨した。6 匹については洗眼しなかった。各群とも左眼を無処置対照群とした。

試験項目: 検体適用 1 時間から 6 日目まで、角膜、虹彩及び結膜の刺激性の変化を観察し、Draize(1959)の判定基準に従って採点し Kay 及び Calandra の分類法に従って眼刺激性の程度を分類した。

結果: 観察された刺激性変化の採点結果は、下表のとおりである。

項目		最高 評点	適用後観察時期					
			1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	6 日
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜							
	汚濁	4	0	0	0	0	0	0
	範囲	4	—	—	—	—	—	—
	虹彩	2	0.33	0	0	0	0	0
	結膜							
	発赤	3	1.67	1.50	0.67	0.67	0.50	0
	浮腫	4	1.67	0.67	0.50	0.33	0.33	0
分泌物(F)	3	0.50	1.17	0	0	0	0	
合計	110	9.33	6.67	2.33	2.00	1.67	0	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜							
	汚濁	4	0	0	0	0	0	0
	範囲	4	—	—	—	—	—	—
	虹彩	2	0.33	0	0	0	0	0
	結膜							
	発赤	3	1.67	1.00	0.67	0.33	0	0
	浮腫	4	1.33	0.33	0	0	0	0
分泌物(F)	3	0.33	0.67	0	0	0	0	
合計	110	8.33	4.00	1.33	0.67	0	0	

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

1 時間後に非洗眼群、洗眼群ともに評点 1 の虹彩の充血、評点 1 又は 2 の結膜の発赤、評点 1~3 の浮腫、及び評点 1 の分泌物が観察された。合計評点は、非洗眼群で 9.33、洗眼群で 8.33 と算出された。その後、両群の眼反応は次第に回復し、非洗眼群では 6 日目に、洗眼群では 4 日目にすべての反応が消失した。

合計平均評点の最高値が 9.33 であったことから、Kay 及び Galandra の基準に従い、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性物質に分類される。

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

## 2-2-4 皮膚感作性試験

### 2-2-4-1 40%フロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 F-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体の純度：40%フロアブル

[組成] ジチアノン            ：  
水、界面活性剤等            ：

試験動物：Dunkin-Hartley 系モルモット(体重 397~498g)、1 群雌雄各 10 匹

試験期間：48 時間観察

方法：[Maximization 法]

投与量設定根拠：感作曝露において、0.005%~100%の範囲で 9 濃度の検体の注射用水を皮内注射した結果、0.005%で軽度~中等度の刺激性反応が認められた。又、未希釈(100%)及び 50%注射用水の 0.5mL を 8cm<sup>2</sup>の皮膚に 48 時間閉塞貼付した結果、未希釈では軽度~中等度の刺激性反応が、50%では 2/4 例に軽度の刺激性が認められた。惹起曝露において、100%及び 50%注射用水の 0.5mL を 4cm<sup>2</sup>の皮膚に 24 時間閉塞貼付した結果、100%では中等度、50%で刺激性がみられなかった。これらの結果から、感作には 0.005%の皮内注射及び未希釈検体の 0.5mL を貼付、惹起には 50%検体の注射用水 0.5mL の貼付とした。

感作：背部を刈毛し、注射用水で 50% (v/v) としたフロイントの完全アジュバント (FCA)、検体の 0.005% (v/v) 注射用水及び検体最終濃度を 0.005% とした FCA と検体の混合液のそれぞれ 0.1mL を皮内注射した。陽性対照群には、溶媒として 1,2-プロピレングリコールを用い、被験物質の代わりに 0.05% (w/w) の DNCB を上記と同一条件下で皮内注射した。

皮内注射の 7 日後に、皮内注射部位に未希釈検体 0.5mL を、陽性対照群には DCBN の 0.05% (w/w) 1,2-プロピレングリコール溶液 0.5mL を 48 時間閉塞貼布した。

惹起：最終感作の 21 日後に、検体処置群及び対照群について、左側腹部に検体の 50% (v/v) 注射用水を、右側腹部には水(溶媒)をいずれも 0.5mL を 24 時間閉塞貼布した。陽性対照群の場合は、左側腹部に DNCB の 0.05% (w/w) 1,2-プロピレングリコール溶液を同様に貼布した。

観察項目：惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑、浮腫等の有無を以下の Magnusson-Kligman の採点基準に従って行った。擬陽性に認められた対照群の 1 例及び陽性対



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

0310001

照群の 2 例について、病理組織学的検査を行い、アレルギー性の有無について判定した。

皮膚反応の採点基準

- 0：反応なし
- 1：軽度紅斑(かろうじて識別できる)
- 2：中等度紅斑(容易に識別できる)
- 3：浮腫を伴う高度紅斑

結果：各観察時間における感作皮膚反応が認められた動物数を次表に示す。

群	感作		惹起	観察時間	皮膚反応動物数/供試動物数				感作陽性率 (%)
	皮内	経皮			皮膚反応評点(最高点 4+)				
					0	1	2	3	
検体	検体 0.005%	検体 100%	検体 50%	24			1/20	19/20	100
				48			2/20	18/20	
	注射 用水	注射 用水	検体 50%	24	19/20	1/20 <sup>b</sup>			
				48	19/19				
陽性対照 DNCB <sup>a</sup>	DNCB 0.05%	DNCB 0.05%	DNCB 0.05%	24		2/19 <sup>b</sup>	13/19	4/19	100
				48		7/17	8/17	2/17	

<sup>a</sup>:試験開始 6 日目に 1 例が死亡した。

<sup>b</sup>:擬陽性の陽性対照群の 2 例及び対照群の 1 例は 24 時間後の評点後に屠殺し、皮膚の病理組織学的検査を実施した結果、陽性対照群の 2 例は刺激性及びアレルギー性の両変化がみられた。対照群の 1 例はアレルギーではなく、軽度の刺激性であった。

検体処置群及び陽性対照群の全例とも遅延型過敏反応を示す皮膚反応がみられた。

以上の結果から、ジチアノン 40%フロアブルの皮膚感作性は陽性であると判断される。

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

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁												
代 8		ラット (♂) <sup>14</sup> C-標識体	・糞尿排泄 ・代謝物検索 投与: 単回経口 μCi/kg	排泄: 46 時間までに殆ど排泄。投与 136 時間後、糞に 67%、尿に 33 %、計 100%排泄 代謝物: 糞に少量のジ 77/77(A)、尿/糞とも大部分は極性代謝物	(1970)	代 8												
代 10		ラット (♂, ♀) <sup>14</sup> C-標識体	・血中濃度 ・体内分布 ・排泄 (胆汁) ・投与: 単回経口 10, 50mg/kg 反復 10mg/kg	排泄: 120 時間までに尿から 31-33%、糞から 67-69%を排泄。排泄に雌雄差、用量差、単回/反復投与の差もなし。 胆汁: 48 時間までに雌 10-12%、雄 7%を胆汁経由で排泄。 血中濃度: C max は 6 時間 (10, 50mg/kg) 分布: 腎臓に比較的高い分布 (120hr) 吸収率: 10mg/kg 単回 44-46%、50mg/kg 単回 39-42% 代謝物: 尿では 個以上、糞では 個以上の画分が確認されたが、主要なものは 個程度。	(1989)	代 10												
代 24		ラット (♂, ♀) <sup>14</sup> C/ <sup>14</sup> C-標識体	・排泄 (糞尿) ・代謝物検索 ・投与: 単回経口 50mg/kg	排泄: 雄-糞に 61%、尿に 27%、ケージ洗液に 4% (計 86%) 雌-糞に 45%、尿に 22%、ケージ洗液に 4% (計 70%) 代謝物: 尿から、糞から、ケージ洗液から以上の画分を分離。尿から、糞から、ケージ洗液からを同定	(1984)	代 24												
代 31		ラット (♂, ♀) <sup>14</sup> C-標識体 (5, 10 位)	・排泄 (糞尿) ・肝、腎、血漿、骨髄 ・投与: 単回経口 10, 50mg/kg	排泄: 0-96 時間 雄-糞に 71%、尿に 27%、ケージ洗浄液に 1% (計 99%) 雌-糞に 68%、尿に 28%、ケージ洗浄液に 1% (計 96%) 肝、腎および血漿は <1%、骨髄からはほとんど検出されなかった。 多岐にわたる代謝物が同定され、特徴づけられたが、主要代謝物は尿中でのみであった。	(2009 年)	代 31												
代 48		ラット (♂) <sup>14</sup> C-標識体	経皮吸収率 6 時間半閉塞適用 適用後が「セ」で残余をぬぐった。 1) 低用量 0.16mg/cm <sup>2</sup> 2) 高用量 1.66mg/cm <sup>2</sup> 尿・糞・皮膚・血液	投与した総放射能に対する割合 (%) 適用終了時に検体を拭いたガーゼとその洗浄液より得た放射能は、低用量で総放射能の 95.6%、高用量 101%であった。処置皮膚から 2-3%が検出されたほか血中からは検出されず、吸収された放射能は低用量で 0.34%、高用量で 0.27%に過ぎなかった。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/cm<sup>2</sup></th> <th>mg/kgbw</th> <th>kBq</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低用量</td> <td>0.16</td> <td>8.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>高用量</td> <td>1.66</td> <td>79.0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		mg/cm <sup>2</sup>	mg/kgbw	kBq	低用量	0.16	8.0		高用量	1.66	79.0		(1998)	代 48
	mg/cm <sup>2</sup>	mg/kgbw	kBq															
低用量	0.16	8.0																
高用量	1.66	79.0																
代 52		ヤギ (♀) <sup>14</sup> C-標識体	強制経口 (5 日間) 0.6, 60mg/動物 ・分布: 乳、組織、糞、尿、血液、胆汁 ・同定: 高用量のみ	蓄積尿及び糞中の放射能分布は低用量及び高用量共に総放射能の約 78%、胆汁中濃度は最大で高用量の 2.885 μg/g (総放射能の 0.04%)、組織中で最も多く分布した腎臓では 0.489 μg/g (0.03%)、血中は 0.01%未満、乳汁は検出限界以下であった。 <sup>14</sup> C-ジ 77/77 は全ての試料中に検出され、糞中は 211ppb で、総放射能 <5% を超える成分はなかった。尿中は 217ppb であった。主要代謝物は尿中に最も多く検出された成分であり、親化合物又は代謝物と考えられた。その他代謝物は微量であることから同定・特徴づけは行わなかった。	(1990, 1992)	代 52												

資料 No. の網掛けは残留農薬安全性評価委員会に提出された資料を示す。

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

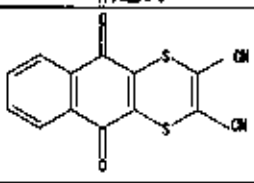
資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
通13 GLP	動物代謝	ニワトリ (♀) <sup>14</sup> C-標識体	強制経口 (5日間) 0, 0.36, 3.6 μg/動物 分布: 卵 (殻は除く)、 組織、糞、血液 同定: 高用量のみ	蓄積量中に最も多く放射能が検出され5日間の総投与放射能の約90%であった。組織で最も多く検出されたのは消化管であったが総放射能の3-5%であった。卵中にはほぼ検出されなかった。 糞以外の試料には親化合物は検出されず、複数の微量成分が確認された。糞中の放射能は77%が抽出され、個の成分が確認され、親化合物は0.3ppmであった。最も多い成分は1.71ppmであり、糞中の放射能の8.52%に過ぎなかった。代謝物はいずれも のため同定はできなかった。	(1990, 1992)	代58
代5 GLP	植物代謝	りんご <sup>14</sup> C-標識体	処理: 散布 部位: 果実&葉 処理量: 0.49mg/1個	処理葉からの浸透移行性殆どなし。 -6回処理(14日後) 果実:A(86%TRR)、 (14%TRR) -1回処理(3日後) 葉:A(95.7%TRR)、 (4.3%TRR)	(1970)	代64
代6 GLP		りんご <sup>14</sup> C-標識体	処理: 散布 部位: 果実&葉 処理量: 0.09mg/1個 又は1枝	-4回処理(21日後収穫) 果実:A(4.43ppm, 82.0%TRR) 葉:A(151ppm, 69.7%TRR) -5回処理(15日後) 果実:A(1.89ppm, 72.7%TRR) 葉:A(415ppm, 95.7%TRR) 放射能の大部分はAとして、果実及び葉の表面に存在した。	(1991)	代65
代7 GLP		オレンジ <sup>13</sup> C/ <sup>14</sup> C-標識体	処理: 散布 部位: 果実、樹木 処理量: 0.5mg/1個	-2回処理(28日後) 果実:A(4.2ppm, 80%TRR)、 果肉の放射能:0.07ppm以下(1.3%TRR) 放射能の大部分はAとして、果実の表面に存在した。残りの放射能は多数の成分よりなり、主要な代謝物はなかった。	(1994, 1996, 1998)	代70
代8 GLP		ほうれんそう <sup>13</sup> C/ <sup>14</sup> C-標識体	処理: 散布 部位: 茎葉 処理: 100g/10a 3回処理	-3回処理(20日後) 親化合物Aの他に 代謝物を同定した。 茎葉:A(143.9ppm, 96.2%TRR)、E&F(0.39ppm, 0.26%TRR)、G、他(0.64ppm, 0.42%TRR)、 H(0.80ppm, 0.54%TRR) 放射能の大部分はAとして、表面洗液に回収された。	(2000)	代75
代9 GLP		小豆 <sup>13</sup> C/ <sup>14</sup> C-標識体	処理: 散布 部位: 茎葉 処理: 150g/10a 2回処理	-2回処理(35日後) 茎葉:A(29.67ppm, 61.6%TRR) 穀粒:A(1.13ppm, 50.9%TRR) 穀殻:A(61.12ppm, 66.1%TRR) 放射能の大部分は、表面洗液に回収され、その大部分はAであった。残りの放射能は多数の成分よりなり、主要な代謝物はなかった。	(1994, 1996, 1998)	代83
代9 GLP		好氣的 土壌中動態	軽塩礫土 砂礫土 増塩土 微砂質礫土 <sup>13</sup> C/ <sup>14</sup> C-標識体	添加量: 1.4mg/kg 土壌(140g/10a相当量) 温度: 20/10°C 滅菌/非滅菌 120日後まで調査	物質収支: 98%以上 CO <sub>2</sub> は経時的に増加し、120日後には20°Cで処理量の25~43%、10°Cで22%となった。 結合残量は91日後に最大に達した(処理量の43~71%)、その後減少に転じた。 DT <sub>50</sub> : 20°Cで4~34日、10°Cで31日。軽塩礫土で滅菌により、20°CでDT <sub>50</sub> は10日から41日に延長。	(2001)

資料 No. の網掛けは残留農薬安全性評価委員会に提出された資料を示す。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
代 10 GLP	加水分解 動態	pH5, 7, 9 の 緩衝液 <sup>14</sup> C-標識体	添加濃度: 70ppm 温度 20°C 期間: 最大 30 日間	物質収支: 98 %以上 pH 5: DT <sub>50</sub> は 10.7 日 pH 7: DT <sub>50</sub> は 0.6 日, 7 日後には A は検出せず。 pH 9: DT <sub>50</sub> は 9.8 分, 6 時間後には A は検出せず。 分解物として が生成。未知物質の百分はいずれも混合物で、総放射能の 10% を超えるものはなかった。	(2001)	代 95
代 11 GLP	水中光分解 動態	緩衝液 pH4 自然水 <sup>14</sup> C-標識体 非標識体	光源: 紫外光、 <290nm をカット 光強度: 緩衝液: W/m <sup>2</sup> 自然水 (河川): W/m <sup>2</sup> 温度: 緩衝液: 20°C 自然水: 24.6-24.8 °C	t <sub>1/2</sub> : 緩衝液<1.2 時間 (pH4)、 自然水 (pH6, 37) 20.45 分 分解物 が最高 11.2~38.5%AR 生成し、 t <sub>1/2</sub> : 1.4~16 日で減衰した。	(2001) (2001)	代 99
代 12 GLP	水中光分解 動態	自然水 (pH8.3) <sup>14</sup> C-標識体	光源: 紫外光 (<290nm をカット) 光強度: W/m <sup>2</sup> 温度: 25±1°C	t <sub>1/2</sub> : 照射区 3.6 分 (18.28 分) 暗対照区 5.58 分 (28.34 分) * ( ) 内は日本の東京 (北緯 35 度) の春季 光に換算した値。 分解物 がそれぞれ最高 10.64 及び 62.53% AR 生成し、 は t <sub>1/2</sub> 84.3 時間で減衰 した。 の半減期は得られなかった。	(2005)	代 102
代 13 GLP	土壌吸着	壤質砂土 砂壤土 <sup>14</sup> C-標識体	試験液濃度 0.008~1mg/L	K <sub>d</sub> <sup>ad</sup> : 2163~2703	(1989)	代 109
資料 17 GLP	生物濃縮性	ニジマス	濃度: 0.4, 2.0 µg/L 取込期間: 3 日 排泄期間: 6 日 暴露条件: 流水式 温度: 15~16°C pH: 7.9~8.0 光周期: 16 時間明	取込期間における水中総放射能は、両用量 区で試験期間を通じて設定濃度に維持さ れ、平均水中総放射能は 0.55 および 1.98 µg/L であった。 魚体内への放射能の取込は極微量および少量 であり、総放射能に基づく全魚体での定常 状態における濃縮率は、低用量区および 高用量区においてそれぞれ 26 および 28 で あった。  ただし、ジチアノン は水中において極めて 不安定であり、低用量暴露水中において は試験開始時から親化合物は検出されず、 高用量区においても親化合物の割合は試験 開始時に水中総放射能の 8.2%、6 時間後 には未検出となった。したがって、本試験結 果は、親化合物ではなく代謝物の性質を表 しているといえる。	(1992)	代 111

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

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称	化学名	構造式
A	動物 植物 土壌 水 水中光	ジキリン D O	2,3-ジシリン-1,4-ジキリン ン	
B	動物			
C	動物			
D	動物			
E	植物			
F	植物			
G	植物			
H	植物 水中光 加水分解			
I	水中光 加水分解			
J	水中光 加水分解			

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

記号	由来	名称	化学名	構造式
K	動物			
L	動物			
M	動物			
N	動物			
O	動物			
P	動物			
Q	動物			
R	動物			

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

記号	由来	名称	化学名	構造式
S	動物			
T	動物			
U	動物			
V	動物			
X	動物			
Y	動物			
Z	動物			
AA	動物			

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

記号	由来	名称	化学名	構造式
AB	動物			
AC	動物			
AF	動物			
AG	動物			
AH	水中光			



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

## 1. 動物代謝に関する試験

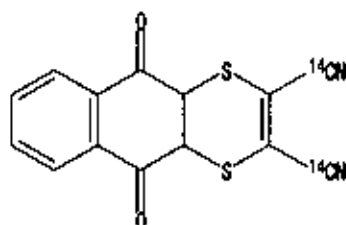
### 1-1. <sup>14</sup>C 標識ジチアノンを用いたラット体内における代謝試験

(資料 代 1)

試験機関:

報告書作成年: 1970 年

供試標識化合物: 2,3-ジシアノ (<sup>14</sup>C 標識) -1,4-ジチアアンスラキノン



比放射能:  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

供試動物: ウイスター系ラット 1 群雄 2 匹 体重約 350g

方法:  $\mu\text{Ci}$  の <sup>14</sup>C-ジチアノン溶液 0.75ml を各動物に経口投与し、22、46、70、94、116 及び 138 時間後に尿及び糞を採取した。

採取した尿中の放射能は直接、糞中の放射能は燃焼後、それぞれ液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

更に、ジチアノンの代謝物を確認するため、投与後 24 時間内に採取した尿を (95:5) および

で抽出した。抽出物をシリカゲルプレートを用い、

(90:10) を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーを行った。

結果:

尿及び糞中への排泄: 結果を下表に示す。

投与方法 及び 投与量	試料	排泄率(投与量に対する割合%)*						合計
		0~22 時間	22~46 時間	46~70 時間	70~94 時間	94~116 時間	116~ 138 時間	
$\mu\text{Ci}$ 1 回 経口投与	尿	27.9	2.8	0.9	0.6	0.7	0.2	33.1
	糞	—	60.9	0.4	4.5	0.4	0.4	66.6
	合計	27.9	63.7	1.3	5.1	1.1	0.6	99.7

\*: 反復試験の平均値

尿中の代謝物: 尿中の放射能の各種の溶媒に対する分配率は下表の通りであった。

溶媒	分配率(%)
	0.7
	3.8
	10.2
	60.6
	38.0
合計	113.3

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

投与量の 33.1%が、投与後 138 時間以内に尿中に排泄された。また、同一時間内に糞には 66.6%が排泄された。尿及び糞中への合計排泄率は投与 138 時間後で 99.7%であった。

尿中の放射能のほとんど大部分が極性溶媒に分配された。

糞を凍結乾燥した後、溶媒で抽出された糞中の放射能は、  
で 4%、  
で 11%、  
で 30%であった。

各溶媒により抽出された尿及び糞中の放射能を薄層クロマトグラフィーで検討した結果、少量のジチアノンが検出されたが、大部分の放射能は極性代謝物によるものであった。

以上のように、ラットに 1 回経口投与したジチアノンは、急速に代謝されほとんど大部分が投与後 24 時間以内に尿及び糞中に排泄された。

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

1-2. <sup>14</sup>C 標識ジチアノンを用いたラット体内における代謝試験

(資料 代 2)

試験機関:

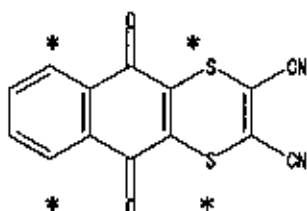
報告書作成年: 1989 年

供試標識化合物:

化学名: 5, 10-dihydro-5, 10-dioxonaphtho[2, 3-b]-1, 4-dithiin-2, 3-dicarbo-nitrile

一般名: ジチアノン

構造式:



\*印: <sup>14</sup>C 標識部位

投与用量、比放射能及び放射化学的純度

試験群	単回低用量	単回高用量	反復低用量 <sup>a</sup>	低用量 胆汁排泄	高用量 胆汁排泄	予備実験
投与用量 (mg/kg)	10	50	10	10	50	50, 200
比放射能 (μCi/mg) <sup>b</sup>						
放射化学的純度 <sup>c</sup>						
溶媒系 1	99.2	97.0	98.5	98.5	95.0	
溶媒系 2	96.5	97.3	97.3	97.3	96.7	
溶媒系 3	96.1	97.8	98.9	98.9	97.6	
試験目的	排泄/分布/ 血中動態	排泄/血中 動態	排泄/組織内 分布	胆汁排泄	胆汁排泄	排泄

a: 反復低用量: 非標識体 14 回投与+標識体 1 回投与

b: 比放射能 μCi/mg の標識体を、非標識体で希釈して記載の比放射能とした。

c: 以下の溶媒を用い TLC で測定した純度。溶媒系 1: (1:1)、溶媒系 2: (1:1)、溶媒系 3: (1:1)

供試動物: Sprague-Dawley 由来 CD 系ラット、体重約 200g、雄(46 匹)約 7 週齢、雌(40 匹)約 9 週齢

方 法: 1) 吸収、排泄、体内分布

1) 投与液の調製及び投与: 非標識体で希釈した標識体を 1%カルボキシメチルセルロースに懸濁し、その 1.0mL を経口投与して、用量 10 および 50mg/kg とした。

2) 排泄予備実験: 雌雄各 1 匹を用い、200mg/kg を投与したところ、重篤な下痢を示したので、さらに雌雄各 1 匹を用い、50mg/kg を投与した。

糞の採取: 投与 24 時間ごとに 5 日間

尿の採取: 投与 0~8 時間、8~24 時間、以降 24 時間ごとに投与後 5 日まで。

呼気の採取: 投与 24 時間ごとに 2 日間捕集液に捕集した。

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

3) 排泄/組織内分布実験(単回低用量又は高用量)一雌雄各 5 匹使用:

糞/尿の採取: 予備実験と同じ。

呼気の採取: 予備実験で呼気には放射能を検出しなかったため、採取しなかった。

採取組織: 投与終了(120 時間)後に以下の組織を採取。

血液、肝臓、腎臓、甲状腺、副腎、脳、肺、脾臓、卵巢/精巣、子宮、心臓、胃腸管、骨髄、筋肉、脂肪、残部体組織

4) 排泄/組織内分布実験(反復低用量)一雌雄各 6 匹使用:

低用量で非標識体を 14 日間反復経口投与後、15 日目に標識体を雌雄各 5 匹に単回経口投与した。雄 1 例が標識体投与 2 時間後に死亡した。

試料の採取: 上記 3) と同じ。

5) 胆汁排泄実験(単回低用量又は高用量)一雌雄各 3 匹使用:

胆管カニューレ挿入ラットに単回投与し、48 時間拘束下で胆汁を採取。

胆汁の採取: 3 時間ごとに投与 48 時間後まで。

糞/尿の採取: 24 時間ごとに投与 48 時間後まで。

組織の採取: 肝臓、胃腸管、残部体組織。

胆汁中の代謝物の同定のために、高用量を投与して、胆汁のみ 24 時間ごとに 48 時間まで採取した。

6) 血中の動態(単回低用量又は高用量)一雌雄各 5 匹使用:

尾静脈から以下の時期に採血し、遠心分離して、血漿を分析に供した。

採血: 投与前、投与後 15 及び 30 分、1、2、4、6、24、48、72、96、120、168 及び 240 時間

7) 定量的組織内分布実験(単回低用量)一雌雄各 1 匹/屠殺時期:

屠殺時期: 投与 6、24、48、96、168 時間後

採血時期: 屠殺直前

採取組織: 肝臓、腎臓、甲状腺、副腎、脳、肺、脾臓、卵巢/精巣、子宮、心臓、胃腸管、骨髄、筋肉、脂肪、残部体組織

8) 全身オートラジオグラフ実験(反復低用量)一雌 5 匹/屠殺時期:

標識体を 7 日間反復経口投与した。以下の時期に屠殺後冷凍し、腎臓と骨髄の間を通る 6 部位で縦断切片を作製し、全身オートラジオグラフを作製した。さらに、雄 1 例に単回経口投与し、24 時間後に屠殺して同様に作製した。

屠殺時期: 最終投与 6、24、48、96、168 時間後

9) 放射能の測定:

糞: 低用量の糞は倍量の水で均質化後、  
で抽出し(その他の糞は直接  
で抽出)、遠心分離後、抽出液と残渣に分けた。

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

組織試料：肝臓、腎臓、胃腸管、脳、精巣、筋肉、脂肪は細断して均質化してその一部を、その他の小さい組織は全量を燃焼した。残部体組織は融解液に融解させた。

放射能の測定：液体試料はシンチレーションカクテルを添加して、LSC で直接、個体試料は燃焼して、発生した  $^{14}\text{CO}_2$  を捕集して、LSC で放射能を計測した。

#### 10) 代謝物の同定：

##### 試料の調製：

尿：投与 0～8 時間、8～24 時間及び 24～48 時間尿試料を用いた(未処理試料)。又尿に酢酸を加えて pH を 5 に調整し(対照試料)、 $\beta$ -グルクロニダーゼ/スルファターゼを加えて、37°C で 24 時間インキュベートした(酵素処理試料)。

糞：0～24 時間及び 24～48 時間糞試料を用い で抽出し、溶媒を留去後、に再溶解した。

胆汁試料：0～24 及び 24～48 時間糞試料を用いた(未処理試料)。又、尿と同様に酢酸を加えて pH を 5 に調整し(対照試料)、酵素を加えて加水分解した(酵素処理試料)。

組織：肝臓及び腎臓の均質化試料を用い、 で抽出濃縮した。

##### 薄層クロマトグラフィー：

前記の調製試料を薄層板にスポットして、6 種の溶媒系を用いて展開し、オートラジオグラフィーで検出し、オートアナライザーで計測した。

#### 結果：

予備実験(50mg/kg 単回経口投与)：50mg/kg 単回投与後の放射能の排泄率を表 1 に示す。

表 1. 50mg/kg 単回投与後の放射能の排泄率

試料/採取時期	雄	雌	
尿	0-48 時間	33.140	29.52
	48-120 時間	0.36	0.78
	合計	33.53	30.30
ケージ洗液	0.09	0.08	
糞	0-48 時間	60.22	57.03
	48-0 時間	1.96	13.93
	合計	62.18	70.96
呼気	0-48 時間	ND	ND
合計回収率	95.8	101.34	

ND: 検出限界以下

投与 120 時間後の回収率は 96～101%であった。尿から 30～34%、糞から 62～71%が排泄され、それらの多くは投与 48 時間後までに排泄された。呼気には放射能は検出されなかった。この結果から、本試験では投与後 120 時間までの呼気を除く排泄物を採取した。

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

11-01001-1

排泄及び組織内分布： $^{14}\text{C}$ -標識体の低用量及び高用量の単回経口投与並びに低用量で非標識体を14回反復経口投与後、標識体を単回経口投与による排泄率を表2、及び投与120時間後の組織内分布を表3に示す。

表2  $^{14}\text{C}$ -標識体の単回経口投与による排泄率(投与量に対する%)

試料	投与後 経過時間	単回低用量(10mg/kg)		単回高用量(50mg/kg)		反復低用量(10mg/kg) <sup>a</sup>	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-8	9.22	7.29	3.90	5.19	9.38	9.77
	8-24	19.72	21.87	22.04	20.94	19.13	15.33
	24-48	1.41	1.50	3.05	3.96	1.78	1.00
	48-72	0.45	0.45	0.60	0.67	0.28	0.26
	72-96	0.15	0.18	0.22	0.38	0.13	0.15
	96-120	0.10	0.14	0.13	0.14	0.10	0.16
	合計	31.04	31.43	29.93	31.28	30.80	26.66
糞	0-24	55.29	49.83	43.65	40.20	51.67	62.10
	24-48	9.19	12.21	21.24	21.60	14.09	9.18
	48-72	1.25	1.51	1.53	3.03	0.95	0.65
	72-96	0.16	0.40	0.17	0.48	0.25	0.16
	96-120	0.09	0.09	0.07	0.13	0.08	0.06
	合計	65.98	64.03	66.67	65.44	67.04	72.15
ケージ洗液		0.11	0.16	0.60	0.68	0.27	0.37
組織合計		0.08	0.20	0.11	0.18	0.17	0.15
回収率		97.21	95.82	97.30	97.57	98.28	99.33

<sup>a</sup>：非標識体を14回+標識体を単回低用量で(10mg/kg)投与

回収率(表2)：総回収率は96~99%の範囲にあった。

排泄(表2)：総回収率を100%とした時、投与後120時間以内に投与量の31~33%が尿から、67~69%が糞から排泄され、その大部分は投与48時間以内に排泄された。排泄に雌雄差及び投与量(10及び50mg/kg)による差もなく、又低用量(10mg/kg)の単回及び反復投与による排泄に差も認められなかった。

組織残留(表3)：投与120時間後の組織中の総残留は少なく0.2%以下であった。比較的残留の多い組織は胃腸管(投与量に対し0.053%以下)、腎臓(投与量に対し0.014%)及び肝臓(投与量に対し0.009%以下)であった。その他の組織は0.002%以下と少なかった。

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

表 3. <sup>14</sup>C-標識体の単回経口投与 120 時間後の組織内分布

試料	単回低用量 (10mg/kg)		単回高用量 (50mg/kg)		反復低用量 (10mg/kg) *	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
濃度 (総化合物当量 $\mu\text{g/g}$ )						
副腎	<0.196	<0.149	<1.69	<1.02	<0.317	<0.135
骨髄	<0.093	<0.186	<0.707	<0.977	0.138	<0.216
脳	<0.010	<0.010	<0.074	<0.057	<0.010	<0.011
脂肪	<0.025	<0.029	<0.265	<0.170	<0.027	<0.032
胃腸管	0.046	0.053	0.145	0.228	0.049	0.043
心臓	0.013	0.014	0.086	0.082	0.013	0.014
腎臓	0.163	0.174	0.580	0.657	0.171	0.116
肝臓	0.013	0.018	0.074	0.082	0.016	0.011
肺	0.021	0.022	0.139	0.130	0.027	0.018
筋肉	<0.010	<0.010	<0.063	<0.056	<0.011	<0.012
卵巣	-	<0.052	-	<0.385	-	<0.060
脾臓	0.011	0.014	0.105	0.085	0.017	0.019
血漿	0.024	0.030	0.144	0.193	0.032	0.017
精巣	<0.010	-	<0.069	-	<0.014	-
甲状腺	<0.769	<0.658	<5.97	<5.71	<0.823	<0.971
子宮	-	0.019	-	0.091	-	0.014
全血	0.035	0.054	0.275	0.359	0.037	0.034

投与量に対する%

副腎	<0.0002	<0.0002	<0.0003	<0.0002	<0.0002	<0.0002
脳	<0.0007	<0.0007	<0.0012	<0.0008	<0.0007	<0.0009
胃腸管	0.0533	0.0428	0.0333	0.0330	0.0416	0.0363
心臓	0.0004	0.0004	0.0007	0.0005	0.0004	0.0005
腎臓	0.0139	0.0121	0.0112	0.0091	0.0142	0.0093
肝臓	0.0070	0.0070	0.0086	0.0066	0.0081	0.0050
肺	0.0009	0.0009	0.0015	0.0012	0.0012	0.0009
卵巣	-	<0.0002	-	<0.0002	-	0.0003
脾臓	0.0003	0.0004	0.0005	0.0004	0.0005	0.0006
精巣	<0.0010	-	<0.0015	-	<0.0014	-
甲状腺	<0.0002	<0.0002	<0.0003	<0.0002	<0.0002	<0.0002
子宮	-	0.0004	-	0.0004	-	0.0003
残部体組織	<0.1676	0.2035	0.1576	0.1892	0.1352	0.1924
合計	0.0754	0.2006	0.1092	0.1769	0.1682	0.1498

\* : 非標識体を 14 回+標識体を単回低用量で (10mg/kg) 投与

胆汁排泄及び生体内吸収率 : 胆管カニューレ挿入動物に <sup>14</sup>C-標識体の低用量及び高用量の単回経口投与を行い、投与 48 時間までの胆汁経由の排泄を表 4 に示す。

投与量に対して、低用量では胆汁中に約 10~12%が、尿中には 31~32%が、糞中に 47~48%が排泄された。高用量では胆汁中に約 7%が、尿中には 23~32%が、糞中に 53~58%が排泄された。吸収率 (胆汁排泄量 + 尿中排泄量 + 胃腸管を除く組織中残留量 + ケージ洗液) は 39~46%であった。

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

表 4.  $^{14}\text{C}$ -標識体の単回経口投与後の胆汁排泄及び回収率(投与量に対する%)

試料	投与後 経過時間	単回低用量(10mg/kg)				単回高用量(50mg/kg)			
		雄		雌		雄		雌	
		%	累積%	%	累積%	%	累積%	%	累積%
胆汁	0-3	0.62	0.62	1.34	1.34	0.48	0.48	0.52	0.52
	3-6	1.23	1.85	0.82	2.16	0.34	0.82	0.30	0.83
	6-9	1.58	3.43	0.46	2.62	0.36	1.18	0.36	1.18
	9-12	1.64	5.07	0.78	3.39	0.62	1.80	0.51	1.70
	12-15	1.12	6.19	1.45	4.84	0.75	2.55	0.65	2.35
	15-18	0.85	7.04	1.29	6.13	0.72	3.27	0.68	3.03
	18-21	0.64	7.68	0.77	6.90	0.74	4.01	0.69	3.72
	21-24	0.65	8.33	0.72	7.62	0.76	4.78	0.60	4.32
	24-27	0.74	9.07	0.67	8.28	0.79	5.56	0.69	5.01
	27-30	0.63	9.71	0.49	8.77	0.63	6.19	0.72	5.73
	30-33	0.51	10.21	0.28	9.05	0.43	6.62	0.63	6.36
	33-36	0.46	10.67	0.19	9.24	0.27	6.89	0.46	6.82
	36-39	0.35	11.03	0.13	9.37	0.16	7.05	0.30	7.11
	39-42	0.26	11.29	0.08	9.45	0.08	7.13	0.17	7.29
42-45	0.14	11.42	0.05	9.51	0.05	7.18	0.11	7.39	
45-48	0.17	11.59 (12)	0.02	9.52 (10)	0.03	7.21 (7)	0.10	7.49 (7)	
尿	0-24	20.01		22.22		21.82		12.61	
	24-48	11.37	31.38 (31)	7.88	30.10 (32)	11.20	33.02 (32)	10.93	23.54 (23)
糞	0-24	19.46		32.35		24.87		20.07	
	24-48	28.09	47.55 (48)	11.11	43.46 (47)	35.44	60.31 (58)	34.55	54.82 (53)
ケージ洗液		0.49		1.60		0.38		1.30	
組織	肝臓	0.05		0.03		0.02		0.03	
	胃腸管	6.17		5.79		2.22		8.85	
	残部体組織	2.36		2.64		1.11		6.53	
	合計		8.58		8.46		3.35		15.41
総回収率			99.59		93.13		104.27		102.36
吸収率			46		44		42		39

( )内の数値は総回収率を100%としたときの各排泄率%

血液中の動態： $^{14}\text{C}$ -標識体の低用量及び高用量の単回経口投与を行い、投与240時間後までの血液中の動態を表5に示す。

低用量では投与1時間後まで上昇し(雄0.813 $\mu\text{g/g}$ 、雌0.761 $\mu\text{g/g}$ )、2時間後にはやや下降した後、再度上昇に転じ、投与6時間後に最高血中濃度(雄0.992 $\mu\text{g/g}$ 、雌0.813 $\mu\text{g/g}$ )に達した。終末半減期は雄で55.8時間、雌で56.8時間であった。

高用量では投与6時間後に最高血中濃度(雄3.89 $\mu\text{g/g}$ 、雌3.81 $\mu\text{g/g}$ )に達するまで漸増した。終末半減期は雄で46.4時間、雌で56.7時間であった。



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

従って、血漿中濃度は最高血中濃度に達した後、急速に下降し、240 時間では検出限界以下となった。AUC は投与量に比例し、終末半減期は投与量に依存せず、又雌雄差も認められなかった。

表 5.  $^{14}\text{C}$ -標識体の単回投与後の血漿中の動態 (親化合物  $\mu\text{g/g}$ )

投与後経過時間	単回低用量 (10mg/kg)		単回高用量 (50mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0.25 時間	0.276	0.367	1.05	0.955
0.5	0.590	0.623	1.52	1.24
1	0.813	0.761	1.88	1.37
2	0.737	0.574	2.01	1.76
4	0.794	0.601	2.97	3.67
6	0.992	0.813	3.89	3.81
24	0.275	0.362	2.60	3.63
48	0.107	0.166	0.857	1.43
72	0.066	0.141	0.502	0.810
96	0.046	0.073	0.308	0.451
120	0.040	0.066	0.273	0.386
168	0.032	0.059	0.135	0.223
240	<0.030	<0.033	<0.122	<0.129
最高血漿中濃度到達時間(時間)	6	6	6	6
最高血漿中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	0.992	0.813	3.89	3.81
終末半減時(時間)	55.8	56.8	46.4	56.7
AUC ( $\mu\text{g/mL/時間}$ )	25.4	31.6	155.7	209.8

定量的組織内分布: 低用量を単回投与後 6(最高濃度到達時間)、24、48、96、168 時間後に  
おける組織内分布を表 6 に示す。

表 6.  $^{14}\text{C}$ -標識体を単回経口投与後の組織内分布の推移 (親化合物  $\mu\text{g/g}$ )

NS: 該当なし

性別	雄					雌				
	6	24	48	96	168	6	24	48	96	168
屠殺時期 (時間)										
副腎	0.290	<0.398	<0.178	<0.105	<0.227	<0.257	0.183	<0.009	<0.155	<0.073
骨髄	0.337	<0.151	<0.231	<0.173	<0.178	<0.523	0.255	<0.275	<0.357	<0.229
脳	<0.016	<0.011	<0.012	<0.010	<0.010	0.018	0.016	<0.010	<0.010	<0.008
眼	0.087	0.045	<0.023	0.020	<0.017	0.057	0.066	<0.020	0.016	<0.021
脂肪	0.067	<0.040	<0.028	<0.026	<0.031	<0.034	<0.032	<0.025	<0.023	<0.019
消化管	97.0	3.00	0.307	0.085	0.028	110	11.8	1.03	0.271	0.059
心臓	0.327	0.052	0.018	0.018	0.022	0.164	0.074	0.031	0.020	<0.011
腎臓	2.73	0.813	0.359	0.268	0.127	2.01	0.757	0.438	0.219	0.149
肝臓	0.558	0.101	0.037	0.023	0.010	0.585	0.133	0.048	0.025	0.012
肺	0.241	0.097	0.038	0.030	0.023	0.325	0.116	0.051	0.030	0.017
筋肉	0.060	0.022	<0.012	<0.009	<0.008	0.054	0.030	0.012	<0.009	<0.010
卵巣	NS	NS	NS	NS	NS	0.549	0.269	0.117	<0.085	<0.070
脾臓	0.156	0.050	0.031	0.025	0.026	0.135	0.098	0.025	0.024	<0.012
血漿	0.757	0.175	0.056	0.033	0.010	0.754	0.239	0.096	0.035	<0.011
脾臓	0.085	0.034	0.018	<0.015	0.015	0.108	0.058	0.029	0.027	0.019
精巣	0.102	0.031	0.015	0.013	<0.008	NS	NS	NS	NS	NS
甲状腺	<1.51	<0.959	<0.503	<0.804	<0.608	0.805	<1.83	<0.714	<1.19	<1.42
全血	0.549	0.154	0.067	0.048	0.026	0.519	0.225	0.114	0.066	0.041
子宮	NS	NS	NS	NS	NS	0.256	0.116	0.036	0.019	<0.015

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

投与 6 時間後の最高血中濃度到達時に血中濃度は、雌雄ともほぼ同じで(全血 0.519 ~0.549  $\mu\text{g/g}$ 、血漿 0.754~0.757  $\mu\text{g/g}$ )、全血より残留の高い組織は消化管(内容物を含む)、腎臓、肝臓、血漿及び卵巣(雌)のみであった。その後残留は速やかに低下し、消化管(内容物を含む)及び腎臓は投与 168 時間後まで全血より高かったが、肝臓では投与後 24 期間、血漿では 48 時間、又卵巣では 96 時間以降、全血より低かった。

排泄物中の放射性成分の分布:

尿中の成分の分布:低用量及び高用量単回投与の放射性成分の分布割合を表 7 及び 8 に、低用量で非標識体を 14 回投与後、さらに標識体を 1 回経口投与したときの放射性成分の分布割合を表 9 に示す。

尿中代謝物について、採取したままの尿(未処理尿)に、酢酸を加えて pH を 5 に調整した尿(対照)及び pH 調整後酵素処理した尿を薄層クロマトグラフィーで展開した結果、14 個以上の多くの成分が存在しており、そのうち、主要な成分は Rf 値が 0.98、0.55 及び 0.36 の 3 つであった。極性の高い 2 物質は酵素により加水分解され、Rf0.98 の比率が増加した。pH5 の尿中でも加水分解するものがあった。

採取したままの尿(未処理尿)、酢酸を加えて pH を 5 に調整した尿のラジオスキャン並びに  $\beta$ -glucuronidase/sulphatase 処理などにより尿中代謝物を検索したが、主代謝物は同定されなかった。

糞中の代謝物について、TLC で代謝物を分画した結果、少なくとも 7 つに分画されたが、投与量の 10%以上存在する画分は 3 つであった。

また、 $^{14}\text{C}$ -ジチアノン は投与量に依存せず尿中に投与量の約 30%が、糞中に約 65-70%が排泄されたが、その大部分は投与後 48 時間以内であり、5 日以内には投与された殆ど全てが排泄され、蓄積は認められなかった。

また、非標識ジチアノン 14 日間連続投与後の投与においても単回投与と同じであった。

胆汁排泄の検討から、糞中排泄の 7-10%は胆汁を介したもので、残りの約 60%は未吸収のジチアノンであると判明した。

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

表 7. <sup>14</sup>C-標識体を単回低用量(10mg/kg)投与後の尿中における TLC による放射性成分の割合(投与量に対する%)

性別	成分	Rf 値	投与後 0-8 時間			投与後 8-24 時間		
			未処理 a	対照 b	酵素処理 c	未処理 a	対照 b	酵素処理 c
雄	1	0.98	0.65	1.14	1.99	1.48	3.06	4.54
	2	0.96						
	3	0.83	1.31	0.34	0.53	0.37	NR	NR
	4	0.78						
	5	0.73	0.91	0.63	1.28	2.03	2.03	3.06
	6	0.63						
	7	0.55	1.07	1.20	0.46	1.58	1.32	2.35
	8	0.49	0.88	0.77	0.73	1.32	2.66	
	9	0.44				1.10		
	10	0.36	0.89	0.76		4.48	2.98	0.83
	11	0.24	2.19	1.99	1.29	3.21	3.29	2.84
	12	0.20						
	13	0.09	2.05	0.80	0.81	3.88	3.17	1.12
	14	0.00						
	その他	-	-	-	0.01	0.26	-	0.47
雌	1	0.98	1.03	1.24	2.06	2.03	2.62	4.96
	2	0.96						
	3	0.83	0.74	0.35	0.49	0.77	0.70	1.71
	4	0.78						
	5	0.73	0.68	0.64	1.04	1.40	1.79	3.24
	6	0.63						
	7	0.55	0.95	0.95	0.69	1.73	1.42	0.98
	8	0.49	0.92	0.28		0.69	2.21	3.06
	9	0.44			1.29		1.20	2.38
	10	0.36	0.47	0.34	3.19	1.73	1.12	
	11	0.24	1.40	1.15	0.93	2.52	3.13	2.25
	12	0.20						
	13	0.09	0.74	0.47	0.45	2.03	2.06	0.83
	14	0.00	0.55	0.85		0.78	1.84	1.55
	その他		0.16	0.20	0.09	1.07	1.31	1.03

使用溶媒系:

(70:30:3:3 容量比)

a: 採取したままの未処理試料。

b: 酢酸を加えて pH を 5 に調整した試料。

c: pH5 に調整後 β-グルクロニダーゼ/スルファターゼで処理した試料。

NR: 分離せず。

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

表 8.  $^{14}\text{C}$ -標識体を単回高用量 (50mg/kg) 投与後の尿中における TLC による放射性成分の割合 (投与量に対する%)

性別	成分	Rf 値	投与後 0-8 時間			投与後 8-24 時間		
			未処理 a	対照 b	酵素処理 c	未処理 a	対照 b	酵素処理 c
雄	1	0.98	0.38	0.71	1.35	1.72	5.51	10.73
	2	0.96						
	3	0.83	0.13	0.14	0.23	0.55	0.73	0.37
	4	0.78	0.10	0.11	0.23	1.12	0.44	2.16
	5	0.73					0.37	
	6	0.63	0.30	0.34	0.29	1.59	1.63	
	7	0.55	0.17	0.17		1.19	1.12	
	8	0.49	0.13		0.75	1.12		1.48
	9	0.44	0.23	0.21		0.52	8.13	5.18
	10	0.36						
	11	0.24	0.76	0.80	0.52	1.10	1.81	1.21
	12	0.09	0.62	0.46	0.26	3.55	2.60	1.68
	13	0.00	0.31	0.64	0.27	0.66	1.26	1.92
	その他		0.78	0.33	-	1.30	1.39	2.49
雌	1	0.98	0.59	1.08	1.99	2.35	3.71	9.72
	2	0.96						
	3	0.83	NR	NR	NR	0.71	0.69	1.13
	4	0.78	0.21	0.73	0.44	0.31	0.34	
	5	0.73				0.88	0.61	
	6	0.63	0.42	0.31	0.29	1.68	1.53	
	7	0.55	0.38			0.50	1.24	
	8	0.49	0.40	0.26	0.25	0.69		4.48
	9	0.44	0.39			0.81	0.77	7.16
	10	0.36						
	11	0.24	0.39	0.81	0.77	1.21	1.72	1.59
	12	0.09	1.40	0.72	0.39	3.29	4.94	2.62
	13	0.00	0.46	0.38	0.39	0.96	1.70	1.74
	その他		0.66	0.90	0.75	1.19	-	1.63

使用溶媒系: (70:30:3 容量比)

a: 採取したままの未処理試料。

b: 酢酸を加えて pH を 5 に調整した試料。

c: pH5 に調整後  $\beta$ -グルクロニダーゼ/スルファターゼで処理した試料。

NR: 分離せず。ND: 検出せず。

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

表 9. 非標識体を 14 回+標識体を単回低用量で (10mg/kg) 投与後の尿中における TLC による放射性成分の割合 (投与量に対する%)

性別	成分	Rf 値	投与後 0-8 時間			投与後 8-24 時間		
			未処理 a	対照 b	酵素処理 c	未処理 a	対照 b	酵素処理 c
雄	1	0.98	1.20	1.59	2.40	2.43	2.72	3.52
	2	0.96						
	3	0.83	0.28	0.42	0.39	0.88	0.67	1.19
	4	0.78						
	5	0.73	1.33	ND	1.49	1.55	2.10	2.98
	6	0.63						
	7	0.55	0.62	1.14	1.32	1.65	0.99	0.46
	8	0.49						
	9	0.44	0.33	0.72	0.66	1.43	0.94	1.30
	10	0.36						
	11	0.24	1.31	1.69	1.26	0.82	2.64	1.30
	12	0.20						
	13	0.09	1.38	0.63	0.71	1.63	2.24	0.94
	14	0.00	0.66	0.86	1.15	1.34	1.24	2.98
その他		0.40	0.35	-	-	0.29	0.82	
雌	1	0.98	1.23	0.84	3.19	1.73	2.84	3.56
	2	0.96						
	3	0.83	0.31	0.19	0.66	0.61	0.44	0.66
	4	0.78	1.23	1.09	1.15	1.09	2.15	2.79
	5	0.73						
	6	0.63	0.21	0.35	1.89	1.53	1.38	1.53
	7	0.55						
	8	0.49	0.67	0.84	1.02	1.12	1.47	1.64
	9	0.44						
	10	0.36	1.13	1.12	1.58	1.98	1.01	1.01
	11	0.24						
	12	0.20	1.34	1.82	1.02	3.11	1.56	1.09
	13	0.09						
	14	0.00	2.41	0.65	0.70	0.97	1.43	
その他		0.24	-	-	0.05			0.02

使用溶媒系:

(70:30:3 容量比)

a: 採取したままの未処理試料。

b: 酢酸を加えて pH を 5 に調整した試料。

c: pH5 に調整後  $\beta$ -グルクロニダーゼ/スルファターゼで処理した試料。

NR: 分離せず。 ND: 検出せず。

表 10. <sup>14</sup>C-標識体を経口投与後の糞中の放射性成分の推移 (TLC によるクロマトグラム中の成分の割合%)

群	成分	Rf 値	雄		雌	
			0-24 時間糞	24-48 時間糞	0-24 時間糞	24-48 時間糞
単回低用量 (10mg/kg)	1	0.98-0.96	32.4	33.0	36.0	25.0
	2	0.78	16.0	15.3	14.1	13.2
	3	0.44	6.5	6.0	5.6	6.3
	4	0.36	4.1	2.7	NR	3.5
	5	0.20	4.8	3.4	1.4	2.3
	6	0.09	5.8	4.0	5.3	4.4
	7	0.00	3.6	3.1	6.5	10.1
	その他		26.8	32.5	31.1	35.2
単回高用量 (50mg/kg)	1	0.98-0.96	22.2	17.3	30.7	24.5
	2	0.83	8.8	9.4	8.3	9.5
	3	0.78	26.5	26.7	10.4	16.5
	4	0.44	10.3	5.1	6.6	5.5
	5	0.36		4.8	3.8	3.6
	6	0.09	12.0d	11.8	9.2	12.3
	7	0.00				
	その他		20.2	24.9	31.0	28.1
反復低用量 (10mg/kg)	1	0.98-0.96	27.6	22.3	18.3	15.6
	2	0.83	8.8	10.6	10.3	8.5
	3	0.78	14.5	14.6	19.3	16.7
	4	0.44	4.6	4.1	6.4	5.8
	5	0.36	2.8	4.9	4.3	5.5
	6	0.09	3.5	5.9	9.6	2.7
	7	0.00	7.5	9.6	6.0	17.4
	その他		30.7	28.0	25.8	27.6

使用溶媒系: (70:30:3:3 容量比)

NR: 分離せず。

表 11. <sup>14</sup>C-標識体を単回高用量 (50mg/kg) 経口投与後の 0-120 時間糞の均質化物の抽出液中の TLC による放射性成分の割合%

群	成分	Rf 値	雄		雌	
			クロマトグラム中の割合	投与量に対する割合	クロマトグラム中の割合	投与量に対する割合
単回低用量 (10mg/kg)	1	0.48	4.3	0.17	10.4	0.72
	2*	0.37	5.8	0.23	7.7	0.53
	3	0.28	4.8	0.19	9.8	0.68
	4	0.1	5.7	0.22	5.9	0.41
	5	0.00	69.3	2.71	59.2	4.09
	その他		10.1	0.40	7.0	0.48

\* 試験化合物の標品と同じ Rf 値

使用溶媒系:

表 12. <sup>14</sup>C-標識体を単回低用量 (10mg/kg) 経口投与 6 時間後の雄ラットから採取した腎臓の抽出液中の放射性成分の割合

群	成分	Rf 値	雄	
			クロマトグラム中の成分の割合%	親化合物当量 $\mu\text{g/g}$
単回低用量 (10mg/kg)	1	0.98-0.88	12.5	0.17
	2	0.78	13.4	0.19
	3	0.55	12.8	0.18
	4	0.36	6.9	0.10
	5	0.1	16.7	0.23
	6	0.00	6.9	0.10
	その他	-	30.8	0.43

表 13. <sup>14</sup>C-標識体を単回高用量 (50mg/kg) 経口投与後の 0-24 時間胆汁 a 中の放射性成分の割合%

動物番号	成分	Rf 値	未処理		対照		酵素処理	
			クロマトグラム中の割合	投与量に対する割合	クロマトグラム中の割合	投与量に対する割合	クロマトグラム中の割合	投与量に対する割合
81 雄	1	0.98-0.90	5.6	0.34	13.3	0.81	15.9	0.97
	2	0.78	10.6	0.65	7.1	0.43	8.9	0.54
	3	0.55	5.1	0.31	NR	-	NR	-
	4	0.22	NR	-	NR	-	8.9	0.54
	5	0.10-0.00	58.3	3.56	54.6	3.33	44.4	2.71
	その他		20.4	1.24	25.0	1.53	21.9	1.34
82 雌	1	0.98-0.90	7.5	0.59	9.2	0.73	13.6	1.07
	2	0.78	4.8	0.38	6.8	0.54	9.6	0.76
	3	0.55	NR	-	NR	-	NR	-
	4	0.22	NR	-	9.0	0.71	11.6	0.92
	5	0.10-0.00	57.3	4.53	56.6	4.47	46.4	3.67
	その他		30.4	2.40	18.4	1.45	18.8	1.49

a: 投与後 0-24 時間の間に胆汁中に 6.1% (81 雄) 67.9% (82 雌) が排泄された。

NR: 分離せず

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

ibf110300

表 14. 組織内分布

投与量	単回投与 10mg/kg		単回投与 50mg/kg		連続 10mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
組 織						
副 腎	<0.196	<0.149	<1.69	<1.02	<0.317	<0.135
骨 髄	<0.093	<0.186	<0.707	<0.977	0.138	<0.216
脳	<0.010	<0.010	<0.074	<0.057	<0.010	<0.011
脂 肪	<0.025	<0.029	<0.265	<0.170	<0.027	<0.032
消化管	0.046	0.053	0.145	0.228	0.049	0.043
心 臓	0.013	0.014	0.086	0.082	0.013	0.014
腎 臓	0.163	0.174	0.580	0.657	0.171	0.116
肝 臓	0.013	0.018	0.074	0.082	0.016	0.011
肺	0.021	0.022	0.139	0.130	0.027	0.018
筋 肉	<0.010	<0.010	0.063	<0.056	<0.011	<0.012
卵 巢	—	<0.052	—	<0.385	—	<0.060
脾 臓	0.011	0.014	0.105	0.085	0.017	0.019
血 漿	0.024	0.030	0.144	0.193	0.032	0.017
辜 丸	<0.010	—	0.069	—	<0.014	—
甲状腺	<0.769	<0.658	5.97	<5.71	<0.823	<0.971
子 宮	—	0.019	—	0.091	—	0.014
全 血	0.035	0.054	0.275	0.359	0.037	0.034

最終投与 120 時後の放射能

<sup>14</sup>C-ジチアノン相当平均  $\mu\text{g/g}$



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

1-3.  $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$  標識ジチアノンを用いたラット体内における代謝試験

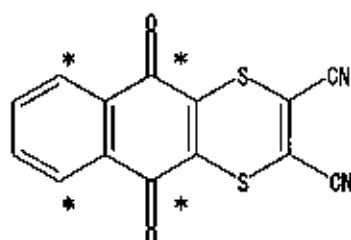
(資料 代 3)

試験機関：

報告書作成：1994 年

試験の目的：先のラットにおける代謝試験(資料 代 2)で十分な代謝物の同定ができなかったの  
で、代謝物の同定を主たる目的として、本試験を行った。動物への投与及び試料の  
採取は で行った。

供試標識化合物： $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$  標識 5, 10-ジヒドロ-5, 10-ジオキサナフト[2, 3-b]-1, 4-ジチイン-  
2, 3-ジカルボニトリル( $^{14}\text{C}$  標識ジチアノン)を用いた。



\*： $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$  標識部位

比放射能： $^{14}\text{C}$  標識体—  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度： $^{14}\text{C}$  標識体— %以上 ( $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ -ジチアノンで希釈後 %以上)

$^{13}\text{C}$  標識体— %以上

供試動物：CD 系ラット(雄約 5 週齢、雌約 9 週齢)、雌雄各 5 匹(体重約 200g)

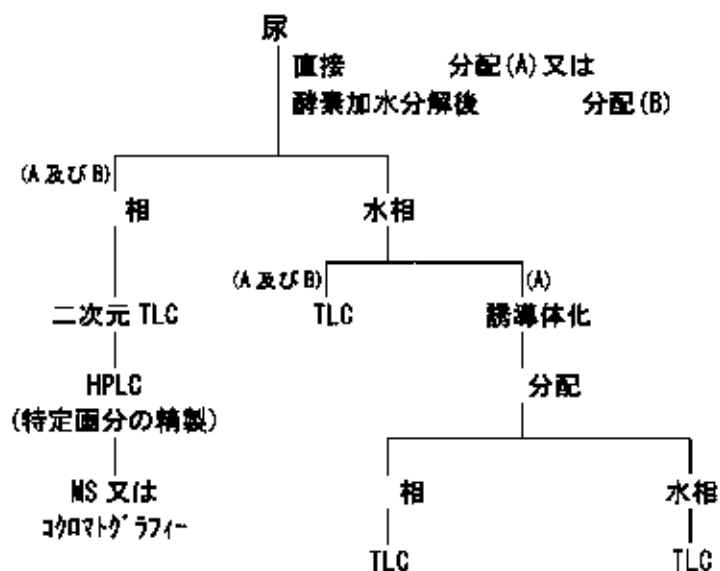
方 法：

- 1) 投与液の調製及び投与： $^{14}\text{C}$  標識ジチアノンを非標識及び  $^{13}\text{C}$  標識ジチアノンと混合し、1%  
CMC-Na 水溶液に懸濁させ、50mg/kgの用量でラットに単回経口投与した。
- 2) 排泄物/組織の採取：投与後 120 時間後まで採取。  
排泄物の採取：尿—投与後 0~6、6~24 時間及びその後は 24 時間間隔  
糞—投与後 24 時間間隔  
臓器の採取：肝及び腎を投与 120 時間後に屠殺し採取した。  
ケージ洗液：試験終了時に洗浄し、洗液を採取した(投与 24 時間以内に下痢のため、  
ケージ汚染が認められた)。
- 2) 放射能の測定：糞抽出物、尿及びケージ洗浄液は直後、固体試料は燃焼後液体シンチレー  
ションカウンターで放射能を計測した。
- 3) 代謝物の抽出/同定：  
尿：凍結乾燥後、酸性(pH5.0)に溶解した。以下のスキームに従い、放射能濃度が高  
い 6~24 時間尿を、直接、又は  $\beta$ -グルクロニダーゼ/アリルスルファターゼで酵素  
加水分解後、 で抽出、分画し、直接または誘導体化(アセチル化、シ  
リル化、エステル化、アルキル化)した後、薄層クロマトグラフィー(FLC)及び高速液

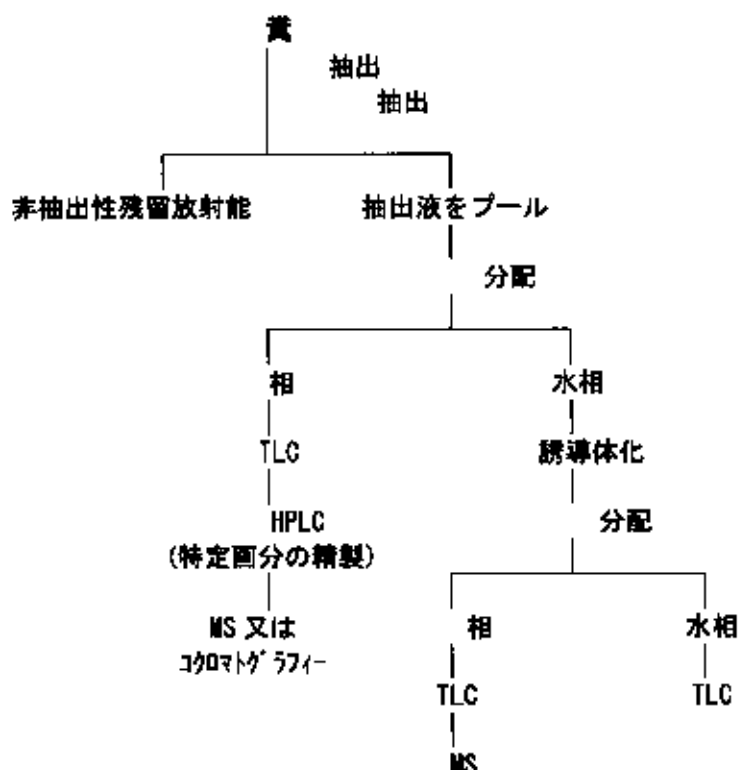
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Dithiazon

体クロマトグラフィー (HPLC) による標品とのコクロマトグラフィーならびに質量分析 (MS) で代謝物を同定した。



糞：凍結乾燥後、粉碎した後、以下のスキームに従い、放射能が高い 0~24 時間糞試料を (4:1) (いずれも酢酸で pH5 に調整) で抽出、分画し、直接または誘導体化した後、尿試料と同様に分析した。



結果：

(1) 排泄：経時的排泄率を表 1 に示す。

表 1 放射能の経口的排泄率(投与量に対する割合、%)

投与後時間	雄		雌	
	糞	尿	糞	尿
0-6	48.6	2.9	26.6	6.3
6-24		14.9		11.5
24-48	11.2	1.9	16.8	3.0
48-72	0.9	0.4	1.3	0.4
72-96	0.3	0.3	0.3	0.2
96-120	0.1	0.2	0.1	0.1
小計	61.1	20.6	45.1	21.5
ケージ洗浄液	4.2		3.5	
合計	86.0		70.3	

太字は代謝プロフィールの検索に用いた試料

雌雄とも、放射能は主として糞経由で排泄された。尿中に排泄された放射能は投与後 6~24 時間で最も多く排泄された(雄: 14.9%、雌: 11.5%)。糞中に排泄された放射能のほとんどは、0~24 時間で排泄された(雄: 48.6%、雌: 26.6%)。

ケージ洗液中の放射能が比較的多かったが、これは投与後 24 時間以内に下痢を免症したためであり、これが低い総回収率(雄 86%、雌 70%)に関連していると考えられる。

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

Pillicinam

(2) 代謝物のプロフィール：尿及び糞中の代謝物の TLC 又は HPLC による分画結果をそれぞれ表 2 及び 3 に示す。

表 2 尿中の代謝物のプロフィール (TLC による分画)

相別	画分	試料中の割合 (%)		投与量に対する割合 (%)	
		雄	雌	雄	雌
相 <sup>a</sup>	U01	2.6	3.5	<0.1	<0.1
	U02	1.5	5.6	<0.1	0.1
	U03	4.0	7.9	0.1	0.1
	U04	12.1	21.9	0.2	0.2
	U05	4.3	5.2	0.1	0.1
	U06	14.5	19.2	0.3	0.2
	U07	31.0	21.5	0.6	0.2
	U08	15.4	10.6	0.3	0.1
	U09	13.0	4.6	0.2	0.1
	計	11.9	9.7	1.8	1.1
水相 <sup>b</sup>	UW1	41.6	31.6	5.5	3.3
	UW2	17.5	23.9	2.3	2.5
	UW3	11.2	11.7	1.5	1.2
	UW4	4.8	9.3	0.6	1
	UW5	17.6	12.8	2.3	1.3
	UW6	7.3	10.7	1.0	1.1
	計	88.1	90.3	13.0	10.4

<sup>a</sup> : 一次元溶媒: (4:1)、二次元溶媒: (9:1)による展開

<sup>b</sup> : (9:1)による展開

表3 糞中の代謝物のプロフィール(TLC/HPLCによる分画)

相別	画分	試料中の割合(%)		投与量に対する割合(%)		
		雄	雌	雄	雌	
相*	F00	11.1		0.9		
	F01		14.9		1.1	
	F02	13.7		1.2		
	F03	11.5	5.1	1.0	0.4	
	F03.1	19.1	18.2	0.2	0.1	
	F03.2	40.9	31.7	0.4	0.1	
	F03.3	40.0	50.1	0.4	0.2	
	F04	8.2	7.5	0.7	0.6	
	F05	23.3	26.1	2.0	2.0	
	F05.1	27.4	10.0	0.5	0.2	
	F05.2	60.8	81.2	1.2	1.6	
	F05.2.1	11.3	8.5	0.1	0.1	
	F05.2.2	16.8	28.2	0.2	0.5	
	F05.2.3	71.9	63.3	0.9	1.0	
	F05.3	11.8	8.8	0.2	0.2	
	F06	10.3	16.8	0.9	1.3	
	F07	22.0	29.7	1.9	2.2	
	F07.1	6.8	5.7	0.1	0.1	
	F07.2	58.2	63.3	1.1	1.4	
	F07.2.1	30.3	30.6	0.3	0.4	
	F07.2.2	13.8	16.3	0.2	0.2	
	F07.2.3	16.6	17.4	0.2	0.2	
	F07.2.4	25.4	23.1	0.3	0.3	
	F07.2.5	13.8	12.5	0.2	0.2	
F07.3	35.0	31.0	0.7	0.7		
合計	45.7	57.9	8.4	7.5		
水槽	誘導体 化後 相	FW1	24.4	15.7	1.4	0.5
		FW2	13.6	12.4	0.8	0.4
		FW3	5.4	5.9	0.3	0.2
		FW4	9.5	11.1	0.6	0.4
		FW5	6.3	6.7	0.4	0.2
		FW6	17.0	19.4	1.0	0.6
		FW7	12.1	13.2	0.7	0.4
		FW8	11.7	15.6	0.7	0.5
	計	58.8	60.5	5.9	3.3	
	誘導体 化後 水相	FW9	6.5	4.0	0.3	0.1
		FW10	13.4	14.2	0.5	0.3
		FW11	37.1	42.3	1.5	0.9
		FW12	21.0	21.2	0.9	0.5
		FW13	22.1	18.3	0.9	0.4
計		41.2	39.5	4.1	2.2	
合計	54.3	42.1	10.0	5.5		

\*: 相中の試料中の割合は左側の数値は TLC [ (90:10:2) ] で展開後の各画分の糞中における割合、欄の中央の数値は特定の画分を TLC [ F03: (95:5)、F05 及び 7: (7:3) ] で展開後、分画し、その特定の試料中における割合、右側の数値は特定の画分を HPLC [ F05.2 は溶媒 A: (250:0.25)、溶媒 B: (50:200:0.25)、F07.2 は溶媒 A: (250:0.25)、溶媒 B: (100:150:0.25) によるグラジエント ] で分析し、その特定の試料中における割合。

6-24 時間尿から、15 の代謝物画分が分離された。これらのうち僅か 2~3 画分が投与量の 1.5% を超えていた。雌雄とも、放射能の最も多い画分は極性の最も高い画

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

D-11-1 a-10

分(UW1)に存在しており(雄:投与量の 5.5%、雌:投与量の 3.3%)、この画分は数種類の化合物からなると考えられる。

0-24 時間糞からは、25 以上の代謝物画分が分離され、いずれの画分も雄では投与量の 1.5%以下、雌では投与量の 1.3%以下であった。

TLC 及び HPLC で分離されたいずれの画分も複数の代謝物を含む混合物であった。

(3) 代謝物の同定: ラット雄及び雌の尿中の可溶性代謝物 U07 は、MS ならびに TLC 及び HPLC によるクロマトグラフィーにより、と同定した。

分離した尿及び糞の画分を精製し、HPLC/MS で分析したところ、種類の代謝物が期待した特異的質量二重線(及び誘導体化後は)を示した。

これら種類の化合物はいずれも部分または少なくともその主要な部分(<sup>13</sup>C 標識した 4 個の炭素を含む)を含んでいるものと考えられる。

質量二重線( )を示した 2 化合物(F05. 2. 2 及び F07. 2. 2)は、それぞれ

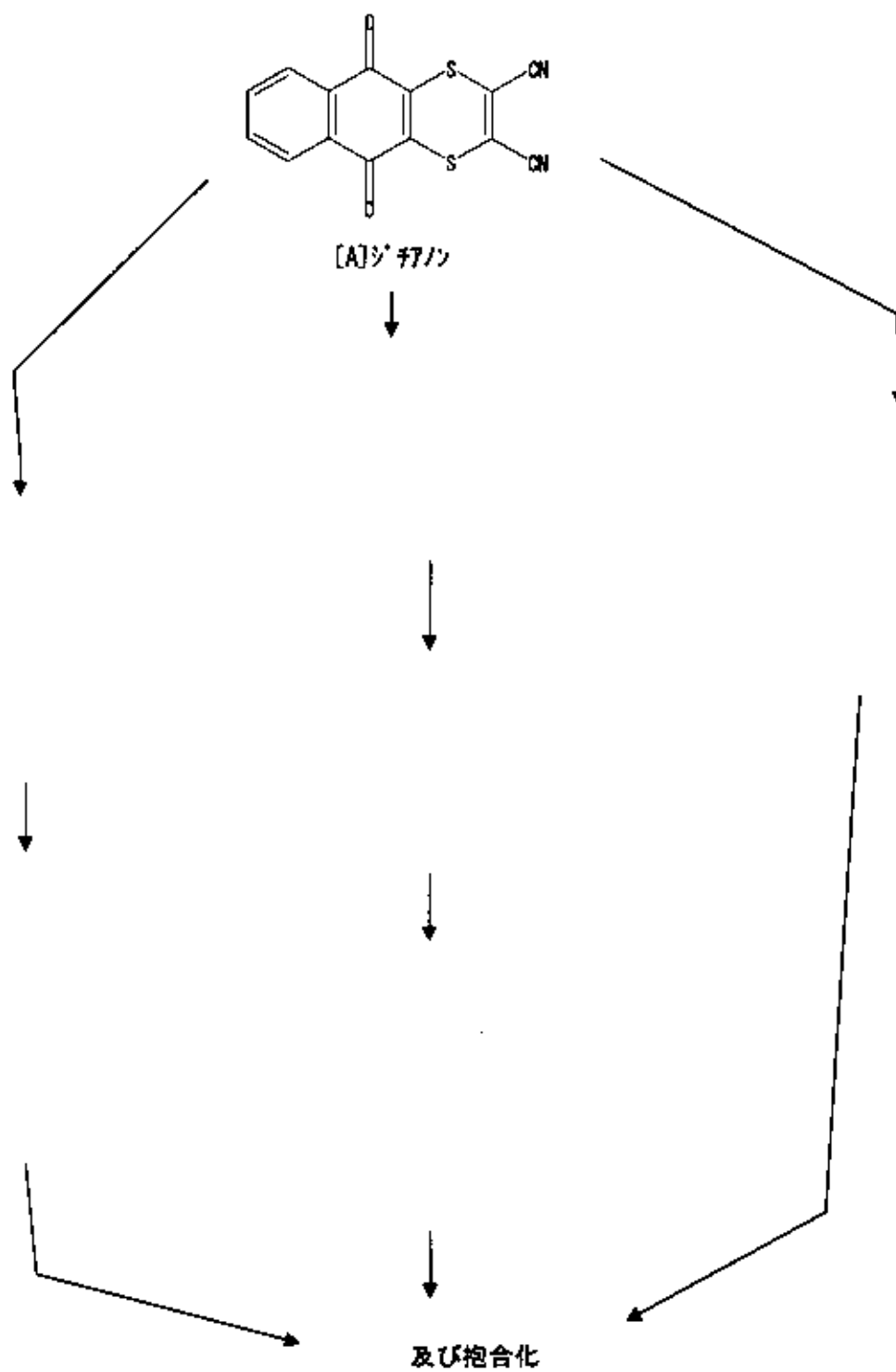
と同定された。質量二重線

の存在を示唆していた。

以上の結果から、ジチアノンには各種の官能基(CO、CN、S)を持っているため、分子中の様々な部位で化学的及び酵素的分解を受けるので、速やかに代謝され、きわめて多くの極性代謝物を生成する。代謝分解の第 1 段階はジチン環で起こり、代謝物 D8、D33 及び が生成し、さらに及び抱合化が起こるものと考えられる。

これらの結果に基づいて想定した代謝分解経路は、以下の通りである。

想定した代謝分解経路



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

1-4.  $^{14}\text{C}$  標識ジチアノンを用いたラットにおける代謝試験

(資料 追 24)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

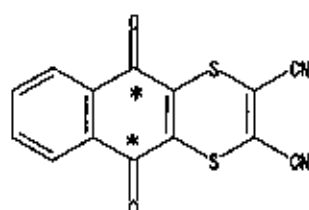
試験の目：  $^{14}\text{C}$  標識ジチアノンをラットに単回経口投与することにより代謝経路を検討した。

供試標識化合物：

化学名： 5,10-dihydro-5,10-dioxonaphtho[2,3-b]-1,4-dithiin-2,3-dicarbonitrile

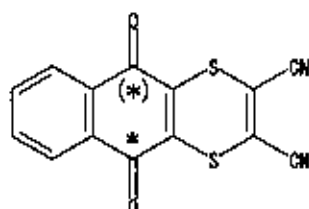
一般名： ジチアノン

構造式：  $^{14}\text{C}$ -標識体



\* 印： $^{14}\text{C}$  標識部位 (5-位および 10-位)

$^{13}\text{C}$ -標識体



\* 印： $^{13}\text{C}$  標識部位 (5-位または 10-位)

供試化合物	$^{14}\text{C}$ -標識体	$^{13}\text{C}$ -ジチアノン	非標識体
バッチ番号	903-1032	902-1007	AC11126-8
比放射能		—	—
放射科学的純度	% (Radio-HPLC)	—	—
化学的純度	%	%	%
標識位置	2 箇所 (5 および 10 位)	1 箇所 (5 または 10 位)	—

供試動物： SD(Cr1:CD(SD)系)ラット、体重、雌雄各 18 匹



試験設計：

用量群	DX群 (50mg/kg)		V群 (10mg/kg)		W群 (50mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与経路/回数	単回経口	単回経口	単回経口	単回経口	単回経口	単回経口
動物数	10	10	4	4	4	4
達成濃度 (平均: mg/kg)	50.48	53.35	10.23	10.48	50.08	50.83
投与液の比放射能 (dpm/ $\mu$ g)	20385	21102	70639	70639	84638	84638
採取時間、組織	24, 48, 72, 96hr 後 尿・糞		6hr 後 肝、腎、血漿、骨髓			

投与液：

投与液の調製： 目的の非放射能を得るため、 $^{14}$ C-標識体を  $^{13}$ C-および非標識体の等量混合物に混合し、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (1% Cremophor 含有) に懸濁した。

方法：

① 尿および糞中排泄試験 (DX)

24, 48, 72 および 96 時間後に採取した尿および糞は性および時間ごとプールした。糞試料はドライアイス上に採取し、ホモジナイズ後測定まで  $-18^{\circ}\text{C}$  で保存した。尿試料はそのまま  $-18^{\circ}\text{C}$  で保存した。試験終了時に動物は二酸化炭素により屠殺し、カーカスを  $-18^{\circ}\text{C}$  で保管した。ケージ洗浄液も採取し、これらサンプルは放射能測定に供した。尿サンプルは水で希釈後、ギ酸で pH3-4 に調整し、

で分配し、各分配相および水相の放射能を測定し、HPLC でプロファイル調べた。0-24 時間の尿サンプルを用いて各放射能の同定および特徴付けを行い、0-48 時間までのサンプルについて定量した。同定および特徴付けには LC-MS または LC-MS/MS を用い、参照物質との保持時間および原子量で確認した。

糞試料は図 1 のスキームで抽出して各相の放射能を測定し、HPLC でプロファイル調べた。雌雄のプロファイルが同じことから 0-24 時間の雄サンプルの相について HPLC で 8 つの画分に於いて LC-MS/MS で同定および特徴付けを行った。各代謝物の定量は 0-48 時間までのサンプルについて実施した。

② 肝、腎、血漿および骨髓 (V, W)

投与 6 時間後に動物を Narcoren の麻酔下で放血屠殺し、各サンプルを採取し、骨髓を除き  $-18^{\circ}\text{C}$  で保存した。骨髓は組織溶解液で溶解し、冷蔵保存した。

肝臓および腎臓はホモジナイズし、血漿はそのまま用い、これらを図 2 のスキームで抽出し、各相の放射能を測定し HPLC でプロファイル調べた。代謝物の同定は尿および糞で確認された代謝物の保持時間を基に暫定的に行った。

図 1

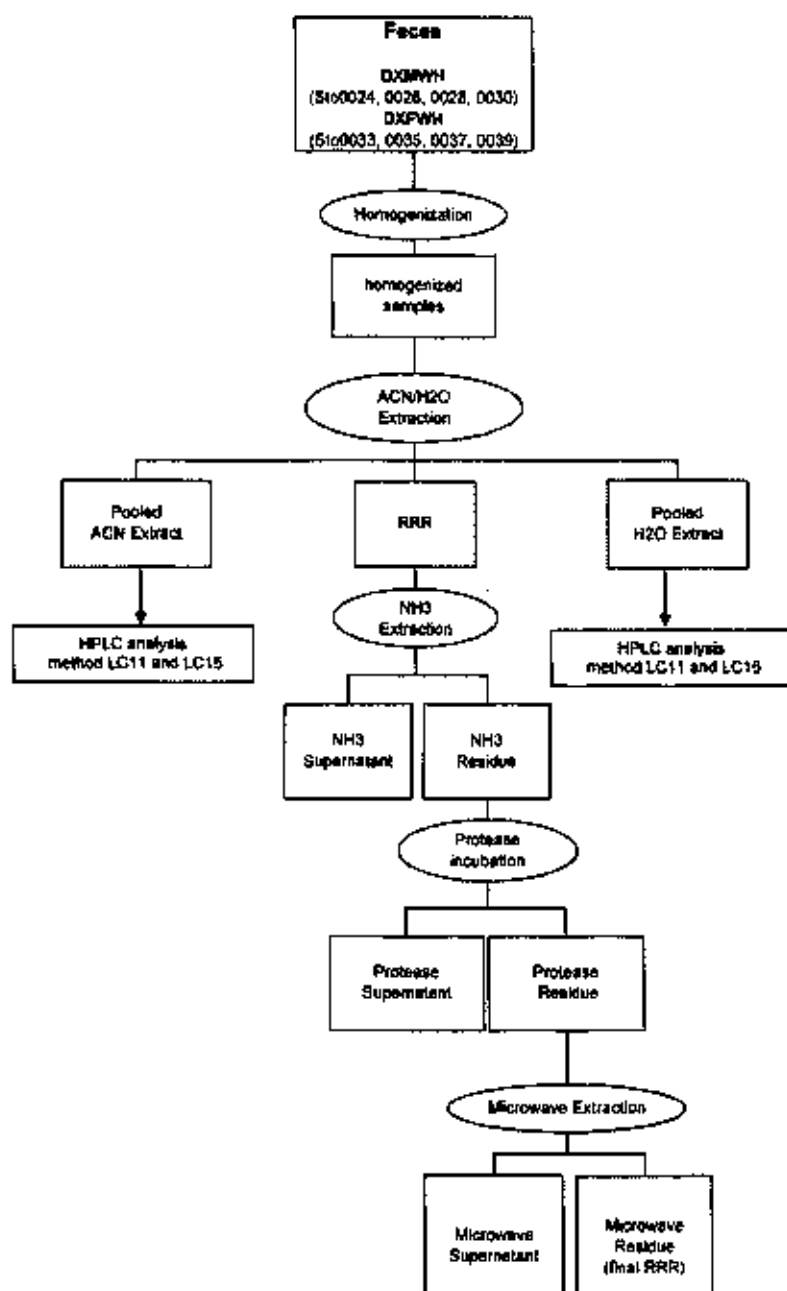
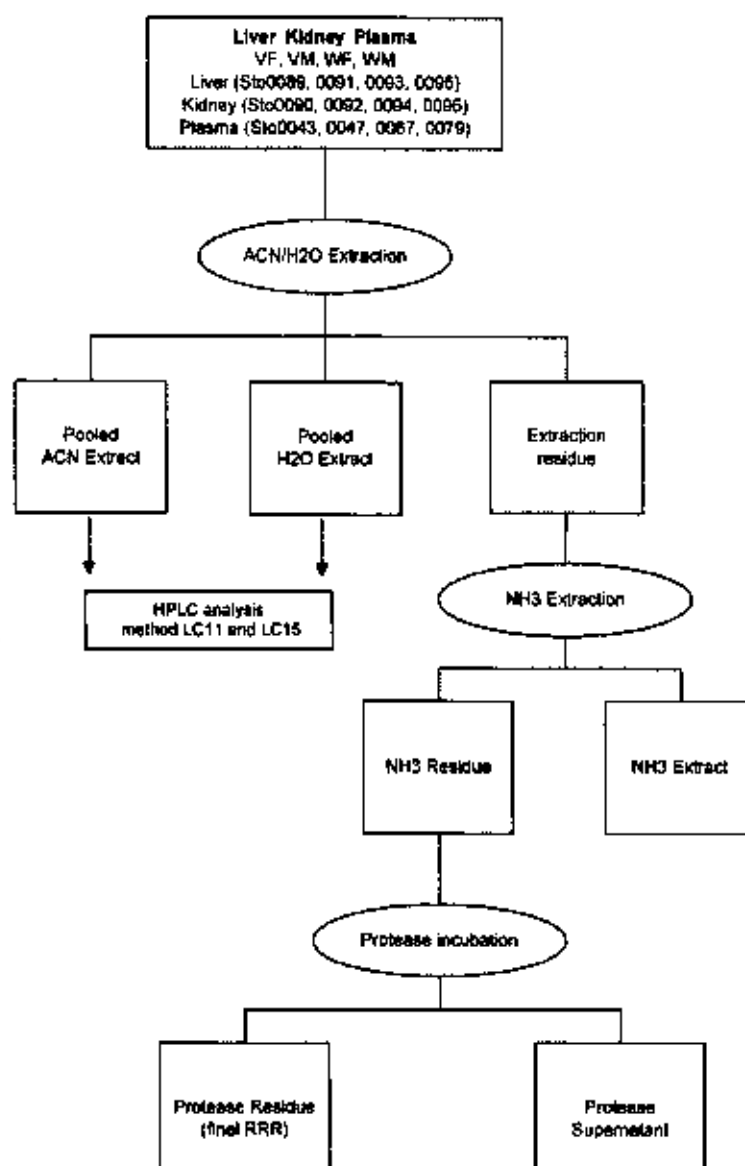


図 2



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

結果： 以下に結果を示す。

1) DX 群の尿および糞の経時的放射能を表 1 に示す。

表 1

試料	時間 (h)	投与群	
		DX (50mg/kg)	
		雄	雌
尿	0-24	18.62	21.09
	24-48	7.36	6.29
	48-72	0.61	0.55
	72-96	0.33	0.16
	合計	26.92	28.09
糞	0-24	31.80	30.36
	24-48	36.14	34.02
	48-72	2.43	2.79
	72-96	0.27	0.34
	合計	70.64	67.51
ケージ洗浄液		1.22	0.46
総合計		98.78	96.06

表中の数値は投与量に対する割合 (%)

物質収支は良好で投与 48 時間後には尿および糞中に約 95%近くが排泄された。

2) V (10mg/kg) および W (50mg/kg) 群の組織への分布 (投与 6 時間後) を表 2 に示す。

表 2

組織	投与群			
	V (10mg/kg)		W (50mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
肝臓	0.304	0.267	0.111	0.137
腎臓	0.425	0.353	0.120	0.105
骨髄	0.00011	0.00013	0.00005	0.00006
血液	0.132	0.061	0.027	0.042
合計	0.861	0.681	0.258	0.284

表中の数値は投与量に対する割合 (%)

先に実施した試験で得られた  $T_{max}$  (6 時間後) での組織分布はいずれも非常に少ない値であった。特に骨髄はほとんど検出されなかったため、その後の検討は行わなかった。

3) 尿中放射能の抽出の分布を表 3 に示す。

いずれの時間においても 88-99%の放射能が抽出され、主に水相に分布した。0-48 時間では 相にも多く分布した。

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

Dithianon

表 3

試料	投与量に対する割合(%)					総回収率
<b>雄</b>						
0-24h	18.62	8.38 (1.56)	25.61 (4.77)	2.84 (0.53)	53.95 (10.05)	90.78 (16.91)
24-48h	7.36	9.26 (0.68)	15.20 (1.12)	3.68 (0.27)	63.14 (4.65)	91.28 (6.72)
48-72h	0.61	7.54 (0.05)	1.79 (0.01)	1.14 (0.01)	83.39 (0.52)	96.86 (0.59)
72-96h	0.33	5.61 (0.02)	2.32 (0.01)	1.90 (0.01)	81.00 (0.27)	90.84 (0.30)
<b>雌</b>						
0-24h	21.09	12.70 (2.68)	21.35 (4.50)	5.58 (1.18)	49.20 (10.37)	88.82 (18.73)
24-48h	6.29	10.1 (0.63)	9.95 (0.63)	3.74 (0.24)	66.26 (4.17)	89.96 (5.66)
48-72h	0.55	4.67 (0.03)	1.93 (0.01)	1.35 (0.01)	91.23 (0.51)	99.18 (0.55)
72-96h	0.16	5.33 (0.01)	2.35 (0.00)	0.89 (0.00)	80.58 (0.13)	89.15 (0.14)

表中の上段の数値はその試料中の全放射能を 100 とした場合の割合(%)

表中の下段の( )内の数値は投与量に対する割合(%)

4) 糞中放射能抽出の分布を表 4 に示す。

いずれの時間においても 92-101%の放射能が抽出され、主に水相に分布した。

相および

表 4

時間	TRR		水相	RRR	回収率
<b>雄</b>					
0-24h	965.38 (31.80)	116.79 (5.34)	216.16 (9.89)	327.06 (14.96)	660.01 (30.18)
	100	16.79	31.08	47.03	94.91
24-48h	576.98 (36.14)	89.93 (5.63)	169.46 (10.61)	306.57 (19.20)	565.96 (35.45)
	100	15.59	29.37	53.13	98.09
48-72h	41.04 (2.43)	4.51 (0.27)	12.21 (0.72)	23.02 (1.36)	39.72 (2.35)
	100	10.98	29.75	56.10	96.83
72-96h	5.06 (0.27)	0.62 (0.03)	1.43 (0.08)	2.61 (0.14)	4.66 (0.25)
	100	12.24	28.26	51.63	92.14

TRR : 総残留放射能, RRR : 抽出残渣の放射能

表中上段の数値は糞化合物に換算した濃度 (mg/kg)

表中中段の( )内の数値は投与量に対する割合(%)

表中下段の数値はその試料中の全放射能を 100 とした場合の割合(%)

表 4 つづき

時間	TRR		水相	RRR	回収率
雌					
0-24h	889.34 (30.36) 100	143.11 (4.89) 16.09	280.29 (9.57) 31.52	419.14 (14.31) 47.13	842.54 (28.77) 94.74
24-48h	630.68 (34.02) 100	97.90 (5.28) 15.52	164.84 (8.89) 26.14	377.67 (20.37) 59.88	640.41 (34.54) 101.54
48-72h	47.46 (2.79) 100	5.48 (0.32) 11.54	14.56 (0.85) 30.68	26.42 (1.55) 55.67	46.46 (2.73) 97.89
72-96h	6.21 (0.34) 100	0.95 (0.05) 15.30	1.99 (0.11) 31.98	3.05 (0.17) 49.08	5.98 (0.33) 96.36

TRR : 総残留放射能, RRR : 抽出残渣の放射能

表中上段の数値は親化合物に換算した濃度 (mg/kg)

表中中段の ( ) 内の数値は投与量に対する割合 (%)

表中下段の数値はその試料中の全放射能を 100 とした場合の割合 (%)

抽出残渣についてはさらに追加の抽出を行い、表 5 の結果を得た。

最終的な非抽出残留放射能は投与量の約 5% となった。

表 5

	雄				雌			
	0-24h	24-48h	48-72h	72-96h	0-24h	24-48h	48-72h	72-96h
上清	6.94 (21.84)	9.06 (25.08)	0.58 (23.93)	0.02 (8.54)	7.30 (24.03)	9.54 (28.04)	0.63 (22.70)	0.04 (11.05)
残渣	7.56 (23.78)	10.66 (29.79)	0.75 (30.71)	0.07 (27.14)	7.66 (25.23)	11.35 (33.36)	0.86 (30.60)	0.10 (27.96)
回収率 (%)	96.99	102.69	97.40	69.11	104.52	102.54	96.11	79.47
γ-放射線照射								
上清	1.51 (4.74)	1.71 (4.74)	0.10 (4.12)	0.01 (3.71)	1.29 (4.26)	1.61 (4.72)	0.11 (4.12)	0.01 (4.25)
残渣	5.96 (18.75)	8.51 (23.55)	0.66 (27.11)	0.06 (24.03)	6.16 (20.27)	8.62 (25.34)	0.75 (26.84)	0.08 (22.05)
回収率 (%)	98.78	95.95	101.69	102.19	97.23	90.11	100.51	94.10
マイクロ波抽出								
上清	2.59 (8.15)	2.80 (7.74)	0.24 (9.86)	0.03 (11.92)	2.58 (8.49)	3.43 (10.07)	0.35 (12.72)	0.04 (11.50)
残渣	1.77 (5.55)	5.75 (15.91)	0.39 (16.20)	0.03 (11.59)	3.50 (11.51)	4.99 (14.68)	0.39 (14.01)	0.04 (11.55)
回収率 (%)	73.09	100.44	96.11	97.88	98.68	97.66	99.59	104.53

上段の数値は投与量に対する割合 (%)

下段の ( ) 内の数値は TRR に対する割合 (%)

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

Dithranon

5) 血漿、肝臓および腎臓の抽出放射能の分布は以下の表 6 および表 7 に示す。

表 6 低用量(10mg/kg)

試料	TRR				プロテアゼ 上清	RRR	回収率(%)
<b>雄</b>							
血漿	1.990 (0.132) 100	1.398 (0.092) 70.24	0.443 (0.029) 22.25	0.133 (0.009) 6.70	0.039 (0.003) 1.98	0.001 (0.000) 0.03	2.014 (0.133) 101.19
肝臓	0.815 (0.304) 100	0.320 (0.119) 39.25	0.285 (0.106) 34.91	0.048 (0.018) 5.87	0.135 (0.050) 16.54	0.008 (0.003) 0.93	0.795 (0.296) 97.50
腎臓	5.674 (0.425) 100	1.630 (0.122) 28.73	2.279 (0.171) 40.17	0.421 (0.031) 7.41	0.614 (0.046) 10.82	0.081 (0.006) 1.42	5.025 (0.376) 88.56
<b>雌</b>							
血漿	1.359 (0.061) 100	0.735 (0.033) 54.07	0.437 (0.020) 32.15	0.095 (0.004) 6.97	0.069 (0.003) 5.08	0.004 (0.000) 0.30	1.339 (0.061) 98.56
肝臓	0.826 (0.267) 100	0.336 (0.109) 40.66	0.152 (0.049) 18.42	0.113 (0.037) 13.74	0.162 (0.053) 19.66	0.007 (0.00) 0.86	0.771 (0.249) 93.34
腎臓	5.317 (0.353) 100	1.355 (0.090) 25.49	1.737 (0.115) 32.67	0.314 (0.021) 5.91	0.433 (0.029) 8.15	0.064 (0.004) 1.20	3.903 (0.259) 73.41

表 7 高用量(50mg/kg)

試料	TRR				プロテアゼ 上清	RRR	回収率(%)
<b>雄</b>							
血漿	2.168 (0.027) 100	1.216 (0.015) 56.10	0.509 (0.006) 23.49	0.166 (0.002) 7.63	0.078 (0.001) 3.61	0.000 (0.000) 0.01	1.970 (0.025) 90.84
肝臓	1.477 (0.111) 100	0.543 (0.041) 36.76	0.516 (0.039) 34.93	0.123 (0.009) 9.33	0.319 (0.024) 21.62	0.012 (0.001) 0.79	1.513 (0.114) 102.43
腎臓	8.422 (0.120) 100	2.120 (0.030) 25.17	3.194 (0.045) 37.93	0.842 (0.012) 10.00	0.634 (0.009) 7.53	0.051 (0.001) 0.61	6.841 (0.097) 81.23
<b>雌</b>							
血漿	3.441 (0.042) 100	1.854 (0.023) 53.89	1.033 (0.013) 30.03	0.288 (0.004) 8.38	0.066 (0.001) 1.93	0.000 (0.000) 0.01	3.243 (0.040) 94.22
肝臓	1.991 (0.137) 100	0.718 (0.049) 36.08	0.700 (0.048) 35.16	0.117 (0.008) 5.88	0.232 (0.016) 11.66	0.020 (0.001) 1.02	1.788 (0.123) 89.80
腎臓	8.076 (0.105) 100	2.251 (0.029) 27.87	3.100 (0.040) 38.39	0.789 (0.010) 9.52	1.086 (0.014) 13.44	0.173 (0.002) 2.15	7.379 (0.096) 91.36

TRR: 総残留放射能, RRR: 抽出残渣の放射能

表中上段の数値は親化合物に換算した濃度 (ng/kg)

表中中段の( )内の数値は投与量に対する割合(%)

表中下段の数値はその試料中の全放射能を 100 とした場合の割合(%)

6) 代謝物の同定

A) 尿中の同定または特徴付けられた放射能を表 8 に示す。

表 8

代謝物同定	時間 (h)	投与群 (DX)	
		尿[投与量に対する割合 (%)]	
		雄	雌
<b>同定放射能</b>			
	0-24	0.50	0.49
	24-48	0.38	0.36
	0-24	1.28	1.69
	24-48	0.42	0.30
	0-24	10.06	9.00
	24-48	2.86	0.92
	0-24	1.09	1.29
	24-48	0.71	0.76
	0-24	0.52	1.11
	24-48	0.28	0.41
	0-24	0.96	ND
	24-48	0.20	ND
	0-24	ND	1.08
	24-48	ND	0.39
	0-24	ND	0.49
	24-48	0.21	0.38
	0-24	0.20	ND
	24-48	ND	ND
	0-24	ND	0.35
	24-48	ND	0.12
<b>総同定放射能</b>	<b>0-48</b>	<b>19.67</b>	<b>19.14</b>
<b>HPLC による特徴付</b>			
極性物質 (0-20min)	0-24	2.92	ND
	24-48	0.86	0.12
長極性物質 (20-40min)	0-24	1.09	5.32
	24-48	1.44	2.53
非極性物質 (>40min)	0-24	ND	0.27
	24-48	ND	ND
<b>総特徴付放射能</b>	<b>0-48</b>	<b>6.31</b>	<b>8.24</b>
<b>総同定および特徴付放射能</b>	<b>0-48</b>	<b>25.98</b>	<b>27.38</b>

0-48 時間サンプルのみ (48 時間以降は全抽出の 1%未満)。

ND: 非検出

尿中にもっとも多く検出された代謝物は  で投与 0-24 時間では投与量の約 9-10%が、0-48 時間までに約 11-13%であった。

B) 糞中の同定または特徴付けられた放射能を表 9 に示す。

糞中に最も多く検出された代謝物は  であったが、投与量の 3%ほどであった。



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

表 9

代謝物同定	時間 (h)	投与群 (DX)	
		糞 [投与量に対する割合 (%)]	
		雄	雌
<b>同定放射能</b>			
	0-24	0.14	0.07
	24-48	0.04	0.04
	0-24	0.13	ND
	24-48	ND	0.06
	0-24	0.47	0.37
	24-48	0.55	0.45
	0-24	0.33	0.13
	24-48	0.32	0.35
	0-24	0.18	0.16
	24-48	0.09	0.13
	0-24	0.14	0.07
	24-48	0.08	ND
	0-24	0.28	0.18
	24-48	0.18	0.30
	0-24	0.69	0.28
	24-48	0.78	0.38
	0-24	0.99	1.12
	24-48	1.95	1.73
<b>総同定放射能</b>	<b>0-48</b>	<b>7.34</b>	<b>5.82</b>
<b>HPLCによる特徴付 ( )</b>			
極性物質 (0-20min)	0-24	0.09	ND
	24-48	ND	ND
中極性物質 (20-40min)	0-24	0.44	0.36
	24-48	0.37	0.15
非極性物質 (>40min)	0-24	1.46	2.14
	24-48	1.27	0.70
<b>抽出による特徴付</b>			
水抽出相	0-24	9.89	9.57
	24-48	10.61	8.89
抽出相	0-24	6.94	7.30
	24-48	9.06	9.54
ブロー-セ' インキュベ' ション 上清	0-24	1.51	1.29
	24-48	1.71	1.61
マイクロ波抽出相	0-24	2.59	2.58
	24-48	2.80	3.43
<b>総特徴付放射能</b>	<b>0-48</b>	<b>48.74</b>	<b>48.56</b>
<b>総同定および 特徴付放射能</b>	<b>0-48</b>	<b>56.08</b>	<b>54.38</b>
<b>最終残渣 (FR)</b>	<b>0-48</b>	<b>7.52</b>	<b>8.49</b>

0-48 時間サンプルのみ (48 時間以降は全抽出の 3.2%未満)。

ND: 非検出

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

Dithuron

① 血漿、腎臓および肝臓における同定または特徴付けられた放射能を表 10 および 11 に示す。

低用量および高用量ともに同定され、特徴付けられた放射能は同様のプロファイルを示し、雌雄の差もみられなかった。もっとも多く検出された代謝物は腎臓におけるであったが、もともとの組織残留濃度からみても非常に少ない量であった。

表 10

代謝物同定	投与量(10mg/kg) [V]					
	肝臓[%投与量]		腎臓[%投与量]		血漿[%投与量]	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
同定(相)						
	0.006	0.004	0.006	ND	0.005	ND
	0.011	0.007	ND	ND	ND	ND
	ND	0.005	0.004	0.008	0.010	0.001
	0.009	0.006	ND	ND	ND	ND
	ND	0.003	ND	ND	ND	ND
	0.013	0.011	0.004	0.006	ND	0.004
	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	0.059	0.020	0.034	ND
	ND	ND	0.009	ND	0.013	ND
	ND	ND	0.010	0.003	ND	ND
	ND	ND	0.004	0.003	ND	ND
総同定放射能	0.039	0.036	0.096	0.040	0.062	0.005
HPLCによる特徴付						
抽出 (含他のピーク)	0.080	0.073	0.026	0.050	0.030	0.028
抽出による特徴付						
水抽出相	0.106	0.049	0.171	0.115	0.029	0.020
総特徴付放射能	0.186	0.122	0.197	0.165	0.059	0.048
同定および特徴付け放射能	0.225	0.158	0.293	0.205	0.121	0.053
最終残渣 (RRR)	0.003	0.002	0.006	0.004	0.000	0.000

ND: 非検出

表 11

代謝物同定	投与量 (50mg/kg) [W]					
	肝臓 [%投与量]		腎臓 [%投与量]		血漿 [%投与量]	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
同定 (相)						
	0.002	ND	ND	ND	ND	0.001
	0.003	0.003	ND	ND	ND	ND
	0.004	0.002	ND	0.002	0.001	0.001
	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	0.002	ND	ND	ND	ND
	0.005	0.004	ND	0.001	0.002	0.002
	ND	0.003	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	0.021	0.014	ND	ND
	ND	ND	0.004	0.014	ND	ND
	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	0.003	0.001	ND
総同定放射能	0.014	0.014	0.025	0.024	0.004	0.004
HPLCによる特徴付						
抽出 (含他のドーク)	0.027	0.035	0.005	0.005	0.011	0.019
抽出による特徴付						
水抽出相	0.039	0.048	0.045	0.040	0.006	0.013
総特徴付放射能	0.088	0.083	0.050	0.045	0.017	0.032
同定および特徴付 け総放射能	0.080	0.097	0.075	0.069	0.021	0.036
最終残渣 (RRR)	0.001	0.001	0.001	0.002	0.000	0.000

ND: 非検出

以上の結果より、ジチアノン は速やかに吸収されまた、48 時間以内には投与の約 95%が尿および糞中に排泄される。Tmax (投与 6 時間後)における血漿、腎臓および肝臓中の放射能は高用量および低用量ともに、いずれも投与量の 1%未満であった。

尿中サンプルで同定された代謝物の総量は投与量の約 19%で雌雄ともにそのプロファイルおよび量は同等であった。尿中の主要な代謝物は で 0-24 時間のサンプルで投与量の約 10%を占め、0-48 時間では約 11-13%であった。この代謝物は糞中には検出されなかった。糞中でもっとも多く検出された代謝物は (異性体を含む)であり 0-48 時間後で投与量の約 3%であった。

血漿、腎臓および肝臓では同定された代謝物の合計はいずれも投与量の 0.1%未満であり量的に有意な臓器はなく、プロファイルは雌雄とも同等であった。肝臓中で検出された最も多い代謝物は で投与量の 0.004-0.005%に過ぎなかった。腎臓でもっとも多く検出された代謝物は で投与量の 0.014-0.021%であった。血漿中では で投与量の 0.002%とごく微量であった。親化合物はいずれのサンプルからも検出されなかった。

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

Orthion

以上、ジチアノン<sup>®</sup>はラットの体内で多くの代謝物に速やかに分解される。主な代謝物は尿中で投与量の 11-13%を占めたが、Tmax 時の血漿、腎臓、肝臓および骨髄での検出量は投与量の 0.1%未満とわかれて低かった。

本試験の結果は先に実施した試験(資料 代 2, 3)と同等なものであった。

代謝の主要なステップは、

- ・ 2位の酸化
- ・ 2位の置換し、2位の置換基(環構造のキノン部に様々な置換基を有する)の生成。
- ・ 2位の置換基が分解し、2位の置換基となりグルクロニル抱合体を形成。
- ・ 親化合物の 2位の置換基への置換

以下に想定代謝経路(図 3)を示す。また用いた参照物質を記載した(表 12)。

図 3 想定代謝経路



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

Dithocron

表 12 参照物質

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

Dethiener

表 12 参照物質 (つづき)

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

Dithianon

表 12 参照物質 (つづき)



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

1-5.  $^{14}\text{C}$ -標識ジチアノンの雄ラットにおける経皮吸収

(資料 追 11)

試験実施機関：

[GLP対応]

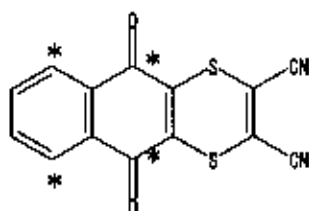
報告書作成年： 1998 年

供試標識化合物：

化学名：5,10-dihydro-5,10-dioxonaphtho[2,3-b]-1,4-dithiin-2,3-dicarbonitrile

一般名：ジチアノン

構造式：



\*印： $^{14}\text{C}$  標識部位

放射化学的純度： 96

比放射能： $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

供試動物： Sprague-Dawley 由来 CD 系雄ラット、1 群 4 又は 6 匹

投与時：39-54 日齢、体重：233.1-271.8g。

試験方法：

投与液の調製： $^{14}\text{C}$ -ジチアノンをアセトンに溶解し、NBq/g の原液を調製した。

この原液を指定量の非放射性ジチアノンに加え、アセトンを添加してよく溶解した後、窒素流気下で蒸発乾固させ、さらに段階的に 1%カルボキシメチルセルロース (CMC) を加えて低用量 1 用量及び高用量 2 用量を調製した。

投与：前日に動物の側部の被毛を剃り、投与部位をアセトンで拭いた。投与直前に接着剤でシリコンゴムの鞍を適用部に装置し、ピペットを用いて投与液を滴下し、ステンレススチールガーゼで多い、テープで固定して 8 時間半閉塞適用とした。

試験群の構成を次頁の表 1 に示す。

表 1

群	投与量 (mg/cm <sup>2</sup> )	投与用量 (mg/kg b.w.)	動物数
1 低用量	0.16	8.0	4
2* 高用量	1.66	79.0	5

\*: 最初に調製した投与液は1例の動物(動物番号5)に投与したが、目標の投与量に達しなかったため、調製し直して別の5例に投与した。

投与後動物を直ちに個別に代謝ケージに收容した。適用終了時に残渣の未吸収の投与液を1% Tween 80 で拭い取った。

試料採取: 投与後以下の試料を採取した。

表 2

サンプル	採取時間								
	4	8	24	48	72	96	120	144	168
尿	X	X	X	X	X	X	X	X	X
糞	X	X	X	X	X	X	X	X	X
皮膚									X
ケージ洗浄液	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液									X

X: 採取

その他に適用時に使用したシリコンゴム、ガーゼパッチ、適用終了時に拭ったコットンなども保存した。

これらの試料は分析時まで約-20°Cのフリーザーに保管した。

分析: 採取した上記試料及び投与液の放射活性を液体シンチレーションカウンター、オキシダイザー等を用いて測定し、分布、回収率を求めた。

## 結 果:

表 3. 投与液の放射化学的純度、濃度及び投与量

	再精製後の 放射化学的純度	比放射能 (kBq/mg)	投与放射能 (kBq/mg)	ジチアノン 投与量 (mg/kg)	ジチアノン 投与量 (mg/cm <sup>2</sup> )
低用量 (n=4)	98.20			8.05	0.16
高用量* (n=1) 動物番号5	98.40			50.63	1.04
高用量 (n=5)	98.53			78.76	1.66

\*: 先に調製した高用量投与液は、投与量が目標に達していなかったため、調製をなおした。この高用量投与液を投与した動物番号5は結果から除いた。

物質収支: 高用量及び低用量の物質収支を次頁の表4に示す。

表 4. 物質収支(投与放射能に対する割合(%))

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

01101a-1

用量		低用量 (n=4)	高用量 (n=5)
(kBq) (mg/cm <sup>2</sup> )			
サンプル		0.16±0.00	1.66±0.01
時間 (hr)			
尿	0-4	0.00	0.00
	4-8	0.01	0.00
	8-24	0.02	0.01
	24-48	0.03	0.01
	48-72	0.03	0.01
	72-96	0.02	0.01
	96-120	0.02	0.01
	120-144	0.01	0.01
	144-168	0.01	0.00
計		0.14±0.04	0.04±0.01
糞	0-4	0.00	0.00
	4-8	0.00	0.00
	8-24	0.01	0.01
	24-48	0.02	0.01
	48-72	0.03	0.01
	72-96	0.02	0.01
	96-120	0.02	0.01
	120-144	0.01	0.01
	144-168	0.01	0.01
計		0.14±0.01	0.08±0.01
ケージ洗浄液	0-4	0.00	0.00
	4-8	0.01	0.11
	8-24	0.00	0.01
	24-48	0.01	0.00
	48-72	0.00	0.00
	72-96	0.00	-
	96-120	0.00	-
	120-144	0.00	-
	144-168	0.00	-
計		0.02±0.01	0.12±0.17
組織	皮膚(無処置)	0.01	0.01
	カーカス	0.03	0.01
	血液	0.00	0.00
計		0.04±0.04	0.02±0.02
小計 [吸収率(%)]		0.34±0.08	0.27±0.20
組織	皮膚(処置)	3.14	1.91
	小計	3.14±0.67	1.91±0.46
ガーゼ洗浄液	8	4.84	3.21
	168	0.91	0.39
計		5.76	3.60±2.74
皮膚を拭ったコットン	8	89.9	97.4
小計 [非吸収率(%)]		95.6±7.5	101±4.22
総回収率(%)		99.1±8.0	103±4.01

表中の数値： 群平均値 又は 群平均値 ± 標準偏差

0.00： <0.005%

-： バックグラウンドの範囲内

経皮的に吸収されたジチアノン尿は尿、糞、血液、ケージ洗浄液及び処置した皮膚を除いたカーカスから検出された放射活性を合計したものであり、低用量で 0.34%

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

Diethionon

高用量で0.27%であった。大部分のジチアノン投与部位に残留しており、投与終了時に拭き取られた。

**結 論：** 以上、本試験条件下において、8時間適用したジチアノン原体はそのほとんどが経皮吸収されず投与部位に残留した。用量に係らず吸収率は投与量の約0.3%と小さかった。

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

1-6.  $^{14}\text{C}$ -標識ジチアノンのヤギへの5日間反復投与代謝試験

(資料 追12)

試験実施機関:

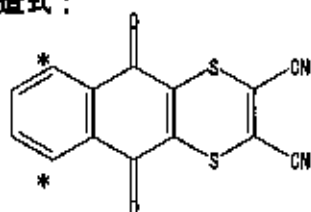
[GLP]

報告書作成年: 1990年, 1992年

試験の目的: 本試験はヤギに5日間 $^{14}\text{C}$ -標識ジチアノンを投与し、その分布及び排泄を調べ、代謝物の同定及び特徴づけを行うために実施した。

供試標識化合物:  $^{14}\text{C}$ -標識ジチアノン

構造式:



\*印:  $^{14}\text{C}$  標識部位

比放射能: mCi/mole

放射化学的純度: % (TLC方法)

供試動物: ヤギ 雌 1群1頭

試験開始時週齢: 4~5歳 (少なくとも2回目の経産時)

試験開始 -3日体重: 49-57kg

方法: 適当量の標識検体及び非標識検体を秤量してジクロロメタンに溶解し、最終濃度 15.9mg ジチアノン/L の溶液を調製した。この試験液を用量に合わせて適当量秤量してゼラチンカプセルに入れ、封入前にエバポレーターでジクロロメタンを取り除いた。このカプセルを1日1回5日間強制経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみ投与した。動物は代謝ケージで飼育した。

試験設計

群	$^{14}\text{C}$ -ジチアノン投与用量/日		供試動物数	飼料中濃度換算 <sup>*</sup>
	mg/動物	mCi/動物		
1(対照群)	0	0	1	0 ppm
2	6	0.3	1	3 ppm
3	60	3.0	1	30 ppm

\*: 摂餌量 2.0kg/日とした場合。

試験項目及び結果:

臨床症状: 毎日観察した。

動物に異常は認められなかった。

体重: 試験開始 -10、-3及び4日(屠殺時)に測定した。

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

Date: 2008

投与による変化は見られなかった。

摂餌量： 試験開始 -5 から 4 日(最終投与日)の摂餌量を毎日記録した。

摂餌量に投与による変化はみられなかった。

試料採取： 試料は以下のとおり採取した。

1) 乳及び排泄物

試料	採取頻度	採取方法
乳	1日2回	朝6時及び夕方4時に搾乳。性状を確認。
排泄物 (尿・糞)	1日2回	午前・午後の搾乳後に採取。採取した糞尿の合計重量を採取ごとに記録した。 尿試料は混合し一部を分析に供した。糞および残りの尿は保存した。
ケージ 洗浄液	屠殺後	試験終了時、ケージを 1%リン酸 3Na 溶液で洗浄し、重量を測定して分析に供した。

2) 最終投与の約 5 時間後に動物の静脈より血液を採取しヘパリン処理をした。動物は銃殺後放血し、以下の組織を採取した。

筋肉(大腿部)、肝臓(全葉)、腎臓(両側)、脂肪(腎臓)、脂肪(大網)、  
胆汁(胆管より)、尿(膀胱より)、消化管、  
消化管内容物(ジチアノン投与動物のみ)

3) 放射能の測定： 採取した試料は以下のように処理し、放射能を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。

- ・ 組織：凍結下でホモジナイズし、3 部分試料を秤量、燃焼し、 $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。
- ・ 糞：ほぼ等量の脱イオン水でホモジナイズし、3 部分試料を秤量、燃焼し、 $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。
- ・ 血液及び胆汁：試料を均一にし、3 部分試料を秤量、燃焼し、 $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。
- ・ 尿、乳、及びケージ洗浄液：試料を均一にし、3 部分試料を秤量し、直接 LSC で測定した。

物質収支を表 1 に、乳中の放射能結果を表 2 に示す。

表 1. 物質収支

	5 日間の総放射能に対する割合 (%)			
	動物 No. 180 (6 mg/動物/日)		動物 No. 176 (60 mg/動物/日)	
	総放射能に対する割合 (%)	試料中の放射能濃度 (μg/g)	総放射能に対する割合 (%)	試料中の放射能濃度 (μg/g)
胆汁	< 0.01	0.332	0.04	2.885
血液	ND	ND	< 0.01	0.162
脂肪 (大綱)	ND	ND	< 0.01	0.014
脂肪 (腎臓)	< 0.01	0.003	< 0.01	0.013
糞	50.2	-	53.7	-
腎臓	0.04	0.063	0.03	0.489
肝臓	0.07	0.019	0.07	0.174
乳 <sup>a</sup>	0.03	-	0.07	-
筋肉 (round)	ND	ND	< 0.01	0.013
尿 <sup>b</sup>	27.9	-	24.2	-
合計	78.2	-	78.1	-

ND: 不検出。

-: データなし。

<sup>a</sup>: 各測定 of dpm を合計して計算。

<sup>b</sup>: 代謝ケージの洗浄液を含む。

表 2. 乳中の放射能

		投与放射能に対する割合 (%)			
		動物 No. 180 (6 mg/動物/日)		動物 No. 176 (60 mg/動物/日)	
		投与放射能に対する割合 (%)	各試料中の放射能濃度 (μg/g)	投与放射能に対する割合 (%)	各試料中の放射能濃度 (μg/g)
乳	0 日 a. m.	ND	ND	< 0.01	ND
	0 日 p. m.	ND	ND	< 0.01	0.021
	1 日 a. m.	ND	ND	< 0.01	0.018
	1 日 p. m.	< 0.01	0.002	< 0.01	0.030
	2 日 a. m.	ND	ND	< 0.01	0.021
	2 日 p. m.	< 0.01	0.002	< 0.01	0.029
	3 日 a. m.	< 0.01	< 0.001	< 0.01	0.022
	3 日 p. m.	< 0.01	0.003	< 0.01	0.027
	4 日 a. m.	ND	ND	< 0.01	0.019
	4 日	< 0.01	0.002	< 0.01	0.024
合計		0.03	-	0.07	-

-: データなし。

表より、投与したジチアノン標識体は約 78%が排泄された。乳への残留もほぼ検出限界以下であった。排泄は一定の割合で、用量による差、蓄積性はなかった。

#### 4) 代謝物の同定及び特徴づけ

高用量 (60mg) を投与した動物の試料について、放射能の特徴づけを行った。

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

各試料は 及び (さらに 及び ) で抽出し、HPLC 及び TLC 分析にかけた。

放射活性の低さより、脂肪及び筋肉は分析を実施しなかった。

表 3. 放射能の分離

組織	放射能濃度		組織における総放射能を 100 とした場合の割合 [%] ( $\mu\text{g}^{14}\text{C}$ - $\gamma$ 771/換算/g)					
	dpm/g	ppm*	抽出			非抽出	合計	
			水/メノール相	アセトリル相	ヘキサン相			
肝臓		0.174	49.4 (0.080)	32.5 (0.057)	9.01 (0.016)	7.40 (0.016)	54.7 (0.095)	104 (0.175)
腎臓		0.489	52.4 (0.256)	46.8 (0.229)	4.79 (0.023)	1.70 (0.008)	73.6 (0.360)	126 (0.616)
筋肉 1		0.013	32.0 (0.004)	24.4 (0.003)	7.59 (0.001)	-	95.2 (0.012)	127 (0.016)
筋肉 2			27.9 (0.004)	18.8 (0.003)	9.05 (0.001)	-	89.2 (0.012)	117 (0.016)
乳		0.024	76.8 (0.018)	48.0 (0.011)	16.3 (0.004)	6.08 (0.001)	20.2 (0.005)	97.0 (0.023)
尿		12.8	103 (13.2)	102 (13.1)	0.916 (0.117)	ND	-	103 (13.2)
胆汁 1		2.89	105 (3.04)	92.2 (2.67)	12.8 (0.370)	-	-	105 (3.03)
胆汁 2			109 (3.15)	96.5 (2.79)	12.3 (0.356)	-	-	109 (3.15)
糞		5.18	49.2 (2.55)	27.5 (1.42)	13.0 (0.672)	1.04 (0.054)	49.1 (2.54)	98.3 (5.09)
血液		0.162	ND	ND	-	-	88.0 (0.143)	88.0 (0.143)

\*: 比放射能 dpm/ $\mu\text{g}$  として計算。

放射能の回収は 88~127%であった。

抽出相について HPLC 分析でピークを分離し、保持時間から暫定的に代謝物を A-1~A-8、B-1~B-8 とし、定量した。標準品の Rf 値、保持時間も同条件下で分析し、同定に用いた。



表 4.

相	代謝物 ピーク	組織中の $^{14}\text{C}$ の割合 [%]					
		肝	腎	乳	胆汁*	糞	尿*
有 機 溶 媒 相	A-1	ND	2.60 (12.7)	ND	ND	ND	4.36 (558)
	A-2	3.87 (6.73)	6.74 (33.0)	9.34 (2.24)	16.8 (486)	1.28 (66.3)	21.1 (2701)
	A-3	9.56 (16.6)	6.23 (30.5)	10.4 (2.50)	12.1 (350)	2.34 (121)	37.0 (4736)
	A-4	12.1 (21.1)	3.39 (16.6)	7.17 (1.72)	30.8 (890)	3.89 (202)	4.48 (573)
	A-5	7.18 (12.5)	3.80 (18.8)	4.85 (1.16)	18.3 (529)	4.74 (246)	4.95 (634)
	A-6	1.27 (2.21)	1.48 (7.24)	ND	5.38 (156)	2.73 (141)	2.37 (303)
	ジチアノン	ND	2.32 (11.4)	ND	2.19 (63.3)	3.27 (169)	1.70 (217)
	A-7	ND	ND	ND	ND	3.85 (199)	1.36 (174)
A-8	ND	ND	ND	ND	1.05 (54.0)	0.425 (54.4)	
水 相	B-1	0.878 (1.53)	-	4.47 (1.07)	ND	ND	-
	B-2	2.06 (3.58)	-	1.48 (0.552)	ND	0.593 (30.7)	-
	ジチアノン	0.980 (1.67)	-	8.20 (1.972)	ND	0.810 (42.0)	-
	B-3	0.766 (1.33)	-	ND	6.14 (178)	0.887 (48.0)	-
	B-4	0.395 (0.687)	-	ND	5.79 (167)	0.832 (43.1)	-
	B-5	ND	-	ND	ND	1.37 (71.0)	-
	B-6	ND	-	ND	ND	1.19 (61.6)	-
	B-7	ND	-	ND	ND	2.45 (127)	-
B-8	ND	-	ND	ND	1.68 (87.0)	-	

ND: 検出せず。 -: 分析なし。 \*: 試料を直接機器に注入して分析した。

( )内の数値:  $\mu\text{g}^{14}\text{C}$ -ジチアノン換算/g

$^{14}\text{C}$ -ジチアノンは全ての試料中に少量検出された。

**肝臓:** 代謝物はいずれも少なく、最大で A-4 の 21.1ppb であった。保持時間からジチアノンと同定された成分は 1.67ppb であった。

**腎臓:** 最も多い代謝物は A-2 及び A-3 であった。ジチアノンは 11.4ppb であった。

**乳:** 放射性成分はいずれも 10ppb を下回った。ジチアノンは 1.97ppb であった。

**胆汁:** 主要代謝物は A-2、A-3、A-4 及び A-5 (胆汁中の総放射能の 12.1~30.8%) であった。ジチアノンは 63.3ppb であった。

**糞:** 糞中の総放射能の 5%を超える成分はなかった。ジチアノンは 211ppb であった。

**尿:** 主要代謝物は A-2 及び A-3 であった。ジチアノンは 217ppb であった。

さらに、尿試料についてはアリルスルファターゼ及び $\beta$ -グルクロニダーゼを添加して酵素加水分解をしてさらに特徴づけを行った。

表 5. 尿試料の特徴づけ

代謝物 ピーク	組織中の <sup>14</sup> C の割合 [%]				
	尿*	$\beta$ -グルクロニダーゼ 添加	対照	スルファターゼ添加	対 照
A-1	4.36	1.44	2.35	3.43	3.91
A-2	21.2	9.42	13.5	17.7	14.1
A-3	37.0	16.0	28.3	19.7	27.1
A-4	4.48	12.0	6.28	11.0	19.4
A-5	4.95	13.9	5.23	10.6	6.90
A-6	2.37	6.74	2.77	5.66	3.01
ジチアノン	1.70	9.75	1.96	4.03	2.48
A-7	1.36	3.93	1.79	2.46	1.67
A-8	0.425	2.75	ND	2.14	ND

\*: 試料を直接機器に注入して分析した。

$\beta$ -グルクロニダーゼ添加により A-2 及び A-3 が減少したことよりこの 2 つの成分は親化合物または代謝物のグルクロン酸抱合体と考えられた。

スルファターゼ添加によるプロファイルの顕著な変化がなかったことより硫酸抱合体はないと考えられた。

以上、雌ヤギに対しジチアノンの 5 日間反復投与において、主要な排泄経路は糞尿中であり、投与放射活性の約 76% が排泄された。乳及び可食部位の残留放射能は少なく、組織中で最も多く分布した組織は腎臓で  $0.489 \mu\text{g/g}$  であり、総放射能の 0.03% に過ぎなかった。

放射成分の同定・特徴づけでは、全ての試料から <sup>14</sup>C-ジチアノンが少量検出された。その他、各試料中からは様々な放射活性成分が検出された。主要代謝物は A-2 及び A-3 でこれらはグルクロン酸抱合体と考えられる。

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

1-7.  $^{14}\text{C}$ -標識ジチアノンの産卵ニワトリへの 5 日間反復投与代謝試験

(資料 追 13)

試験実施機関：

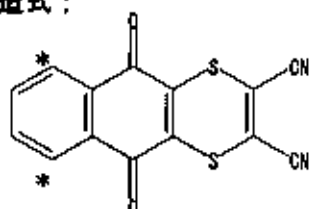
[GLP]

報告書作成年： 1990 年, 1992 年

試験の目的： 本試験は産卵ニワトリに 5 日間  $^{14}\text{C}$ -標識ジチアノンを投与し、その分布及び排泄を調べ、代謝物の同定及び特徴づけを行うために実施した。

供試標識化合物： $^{14}\text{C}$ -標識ジチアノン

構造式：



\*印： $^{14}\text{C}$  標識部位

比放射能： mCi/nmole

放射化学的純度： %

供試動物： 産卵ニワトリ 雌 1 群 5 羽

試験開始時週齢： 27 週齢, 試験開始 -7 日体重： 1307~1488g

方法： 標識検体 (28.6mg) 及び非標識検体 (92.3mg) を秤量してジクロロメタンに溶解した。この試験液を用量に合わせて適量秤量してゼラチンカプセルに入れ、封入前にエバポレーターでジクロロメタンを取り除いた。このカプセルを 1 日 1 回 5 日間強制経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみ投与した。投与開始日を試験 0 日とした。

試験設計

群	投与用量/日		供試動物数	飼料中濃度換算*
	$\mu\text{g}$ /動物	$\mu\text{Ci}$ /動物		
1(対照群)	0	0	5	0 ppm
2	0.36	18	5	3 ppm
3	3.6	180	5	30 ppm

\*：摂餌量 120g/日とした場合。

試験項目及び結果：

臨床症状： 毎日観察した。

動物に異常は認められなかった。

体重： 試験開始-13、-7 日及び試験第 4 日(屠殺時)に測定した。

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

Diflufenor

投与による変化は見られなかった。増加又は減少は小さく、この週齢の産卵ニワトリとして典型的であった。

摂餌量： 試験開始 -7 から -2 日及び試験第 0~4 日(最終投与日)の摂餌量を記録した。

各群とも同等で摂餌量に変化はみられなかった。

産卵数： 産卵数を馴致期間および試験期間毎日記録した。

各群とも同等で産卵数に変化はみられなかった。

試料採取： 試料は以下のとおり採取した。

1) 卵及び排泄物

試料	採取日	採取方法
卵	1日2回 午前・午後	午後の卵は翌朝の卵と一緒にし、卵黄と白身に分けて別々に保存した。殻は廃棄した。
排泄物	1日1回 午前	ケージのトレーに敷いたシートから抽出した。

2) 最終投与の 6 時間後に動物の心臓から血液を採取し、二酸化炭素で屠殺した。動物からは以下の組織を採取した。

胸部筋肉、大腿部筋肉、肝臓(全葉)、腎臓(両側)、脂肪(腹部)、皮膚(脂肪を含む)、消化管、消化管内容物、卵管の卵殻形成卵(あれば)

3) 放射能の測定： 採取した試料は以下のように処理し、放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

- ・組織：凍結下でホモジナイズし、3 部分試料を秤量、燃焼し、 $^{14}\text{CO}_2$  を捕集した。
- ・排泄物：ほぼ等量の脱イオン水でホモジナイズし、3 部分試料を秤量、燃焼し、 $^{14}\text{CO}_2$  を捕集した。
- ・消化管内容物：全血を種やかに振とうして均一とし、3 部分試料を秤量、燃焼し、 $^{14}\text{CO}_2$  を捕集した。
- ・卵(卵黄及び白身)：床敷の紙の洗浄液をホモジナイズし、3 部分試料を測定して直接液体シンチレーションカウンターで測定した。

物質収支を表 1 に示す。

表 1. 物質収支

	5 日間の総放射能に対する割合 (%)			
	群 2 (0.36 mg/動物/日)		群 3 (3.6 mg/動物/日)	
	5 日間投与の 総放射能に 対する割合 (%)	5 日間投与の 各試料中の 放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	5 日間投与の 総放射能に 対する割合 (%)	5 日間投与の 各試料中の 放射能濃度
血液	0.02	0.025	0.02	0.261
卵	白身	ND	(ND)	< 0.01 (0.015)
	黄身	< 0.01	(0.008)	< 0.01 (0.154)
排泄物*	90.0	-	89.2	-
脂肪 (腹部)	ND	ND	< 0.01	0.014
消化管	0.56	0.138	0.57	1.519
消化管内容物	3.35	0.387	4.79	5.537
腎臓	0.02	0.042	0.02	0.339
肝臓	0.03	0.017	0.03	0.178
筋肉 (胸部)	< 0.01	0.002	< 0.01	0.013
筋肉 (大腿部)	< 0.01	0.002	< 0.01	0.022
皮膚 (脂肪を含む)	0.01	0.005	< 0.01	0.039
合 計	94.0	3.99	94.6	5.43

ND: 不検出。

-: データなし。

\*: 床式紙の洗浄液を含む。

表中 ( ) 内の数値: 各日の dpm を合計して濃度を算出した。

表より、投与したジチアノン標識体は 90% が排泄された。卵中にはほぼ検出されず、筋肉中の濃度も低かった。排泄は一定の割合で、用量による差はなかった。

#### 4) 代謝物の同定及び特徴づけ

高用量 (3.6 mg/kg) を投与したニワトリの試料について放射能の特徴づけを行った。

採取した臓器、卵黄、血液及び排泄物は 及び (さらに ) で抽出し、HPLC 及び TLC 分析にかけた。残渣は燃焼して  $^{14}\text{CO}_2$  を捕集し、物質収支をみた。

表 2. 放射能の分布

組織	放射能濃度		組織における総放射能を 100 とした場合の割合 [%] ( $\mu\text{g}^{14}\text{C}$ -ジチリン換算/g)					合計	
	dpm/g	ppm	抽出	有機溶媒			非抽出		
				水/メタノール相	メタノール相*	ヘキサン相			
肝臓	1	0.186	75.4	56.5 (0.106)	15.6 (0.029)	8.78 (0.016)	6.49 (0.012)	24.6 (0.046)	100
	2 1ヶ月後		75.2	61.4 (0.114)	13.8 (0.026)	13.5 (0.025)	4.74 (0.025)	34.6 (0.064)	110
	3 5ヶ月後		59.0	44.5 (0.083)	14.5 (0.027)	9.79 (0.018)	4.70 (0.018)	40.4 (0.075)	99.4
	4 8ヶ月後		54.4	43.6 (0.081)	10.8 (0.020)	6.26 (0.012)	3.82 (0.012)	50.3 (0.094)	106
腎臓	1	0.378	73.7	67.1 (0.254)	6.63 (0.025)	3.29 (0.012)	3.09 (0.012)	33.3 (0.126)	107
	2 6ヶ月後		48.5	42.1 (0.159)	6.36 (0.024)	3.51 (0.013)	2.57 (0.013)	51.4 (0.194)	98.9
筋肉 (もも)		0.022	68.3	55.7 (0.012)	12.6 <sup>b</sup> (0.003)	NA	NA	35.0 (0.008)	103
皮膚・ 脂肪		0.041	75.6	84.8 (0.027)	10.8 (0.004)	5.40 (0.002)	3.71 (0.002)	27.7 (0.011)	103
卵黄		0.078	46.9	34.5 (0.027)	12.4 (0.010)	2.75 (0.002)	10.1 (0.002)	53.5 (0.042)	100
血液	1	0.275	45.3	39.8 (0.109)	5.48 <sup>b</sup> (0.15)	NA	NA	50.1 (0.138)	95.4
	2 1ヶ月後		42.3	37.6 (0.182)	4.73 <sup>b</sup> (0.13)	NA	NA	58.8 (0.162)	101
糞	1	20.1	77.0	68.0 (13.7)	8.99 <sup>b</sup> (1.81)	NA	NA	35.5 (7.14)	113
	2 4.5ヶ月後		62.6	55.3 (11.1)	7.27 <sup>b</sup> (1.46)	NA	NA	41.3 (8.30)	104

\*: 相を に分離抽出した。個々のラベルで測定した。

b: との分離抽出を行わなかった。

NA: 該当なし。

放射能の回収は 95.4~113%であった。

抽出相の放射能について HPLC 分析で各ピークを分離し、各成分は暫定的に C-1~C-15 とした。C-1~C-9 は有機溶媒抽出の成分であり、C-10~C-15 は 抽出相の成分である。

標準品も同条件で分析し、Rf 値及び保持時間を指標に同定に用いた。

試料から抽出される放射能が経時的に減少し、非抽出の放射能が増加した。このことは-20°Cでの保管において変化していることを示していた。

表 3. 放射成分のプロファイル

放射成分	肝		腎		皮膚・脂肪	卵黄	血液	糞	
	1	4	2	2a				1	2
C-1	0.189 ( < 1 )	0.275 ( < 1 )	0.177 ( < 1 )	0.139 ( < 1 )	- ( NA )	- ( NA )	ND ( NA )	0.183 ( 37 )	ND ( NA )
C-2	ND ( NA )	ND ( NA )	0.155 ( < 1 )	ND NA	- ( NA )	- ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	0.111 ( 22 )
C-3	1.42 ( 3 )	0.618 ( 1 )	0.519 ( 2 )	0.305 ( 1 )	- ( NA )	- ( NA )	ND ( NA )	1.90 ( 382 )	0.537 ( 108 )
C-4	1.20 ( 2 )	1.27 ( 2 )	0.720 ( 3 )	0.474 ( 2 )	- ( NA )	- ( NA )	3.08 ( 8 )	1.65 ( 332 )	1.01 ( 203 )
C-5	1.32 ( 2 )	0.312 ( < 1 )	0.655 ( 2 )	0.055 ( < 1 )	- ( NA )	- ( NA )	0.412 ( 1 )	0.641 ( 129 )	0.209 ( 42 )
C-6	0.353 ( < 1 )	0.364 ( < 1 )	ND ( NA )	0.060 ( < 1 )	- ( NA )	- ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )
C-7	0.220 ( < 1 )	0.155 ( < 1 )	ND ( NA )	ND ( NA )	- ( NA )	- ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )
C-8	ND ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	- ( NA )	- ( NA )	ND ( NA )	0.593 ( 119 )	0.347 ( 69 )
C-9	ND ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	0.852 ( 3 )	- ( NA )	- ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )
C-10	- ( NA )	18.9 ( 35 )	11.1 ( 42 )	- ( NA )	36.0 ( 15 )	5.72 ( 4 )	28.2 ( 78 )	- ( NA )	6.39 ( 1280 )
C-11	- ( NA )	1.13 ( 2 )	0.711 ( 3 )	- ( NA )	ND ( NA )	2.16 ( 2 )	ND ( NA )	- ( NA )	3.16 ( 635 )
C-12	- ( NA )	ND ( NA )	5.14 ( 19 )	- ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	- ( NA )	5.64 ( 1130 )
C-13	- ( NA )	1.59 ( 3 )	ND ( NA )	- ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	- ( NA )	4.30 ( 864 )
C-14	- ( NA )	ND ( NA )	7.27 ( 27 )	- ( NA )	3.51 ( 1 )	10.5 ( 8 )	ND ( NA )	- ( NA )	8.52 ( 1710 )
ジチuron	ND ( NA )	ND ( NA )	ND ( NA )	- ( NA )	- ( NA )	- ( NA )	ND ( NA )	0.435 ( 87 )	1.52 ( 306 )

上段の数値：組織中の総放射能に対する割合(%)。

下段( )内数値：ppb<sup>14</sup>C-ジチuron相当量。

-：分析せず。 ND：検出せず。 NA：該当せず。 a：再測定

有機溶媒相に検出された主要代謝物はC-3、C-4及びC-5であった。C-10は全ての試料中に検出された。

**肝臓：** 6個の代謝物が有機溶媒中から検出された。経時的に抽出される放射能が減少していたが、2つの試料のプロファイルは同様であった。

**腎臓：** 5個の代謝物が検出された。再現性に欠けたが、C-9は他の資料中からは検出されなかった。

**皮膚・脂肪：** 相にのみ代謝物が検出された。

**卵黄：** 最も多い代謝物はC-14であったが、<sup>14</sup>C-ジチuronとして8ppbに過ぎなかった。

**血液：** 相に唯一認められた代謝物はC-10であった。

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

Dith anon

糞： 最も多い代謝物は C-14 であり、全試料中で最も多かったが、1.71ppm であった。

また、ヤギを用いたジチアノンの 5 日間反復投与代謝試験で得られた代謝物とのプロファイルをクロマトグラフィーで比較したところ、C-14 (ニワトリ) は A-2 (ヤギ) と、及び C-10 (ニワトリ) は A-3 (ヤギ) と同じものであることが確認された。HPLC 分析において CN 結合を示す部分に吸光が認められなかったことから CN-基はジチアノンの代謝にかかわっていると考えられた。

以上、産卵ニワトリを用いたジチアノンの 5 日間反復投与において、主要な排泄経路は糞中であり、投与放射活性の 90%が排泄された。組織中で消化管の分布が最も高かったが投与放射活性の 3-5%に過ぎなかった。また卵にはほぼ検出されなかった。検出された放射性成分のうち、抽出されたものの最大は糞中に検出された成分で 1.71ppm で、他の代謝物も少量で同定できなかった。親化合物は糞中のみに認められ、0.306ppm に過ぎなかった。



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

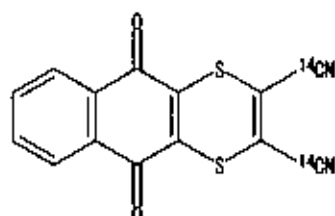
## 2. 植物代謝に関する試験

### 2-1. ジチアノンのりんごにおける代謝試験

(資料 代 4)

試験機関：  
報告書作成年：1970年

供試標識化合物：2,3-ジシアノ ( $^{14}\text{C}$  標識) - 1,4-ジチアンスラキノン



比放射能：mCi/mmol

方法：

#### (1) ジチアノンの浸透移行性試験

りんご品種 (Roter Boskoop) の 1 樹から 4 葉を選び、葉身の半分に  $^{14}\text{C}$  標識ジチアノンを処理し、3 日後に処理葉を採取し、処理部分と無処理部分に分け、それぞれ塩化メチレンで 2 回洗い、更にメチルアルコールで抽出した。残渣は燃焼し、発生した  $\text{CO}_2$  をエタノールアミン/メチルアルコール液に吸収させた。抽出物及び残渣中の  $^{14}\text{C}$  放射能をシンチレーションカウンターで測定した。

抽出物中の代謝物を TLC で分離し、調査した。

#### (2) 圃場試験

$^{14}\text{C}$  標識ジチアノンを開花後 4 週間から収穫前 14 日まで約 14 日間隔で 6 回果実に処理した。果実 1 個当たりのジチアノン処理量は  $490.9 \mu\text{g}$  であった。

最終処理 14 日後に 5 個の果実を採取し、塩化メチレンで 2 回、ついでメタノールで 1 回表面を洗った後、果皮及び果肉をそれぞれメタノールで抽出し、残渣を燃焼し、生じた  $\text{CO}_2$  をエタノールアミン液に吸収させた。シンチレーションカウンターで  $^{14}\text{C}$  放射能を測定した。TLC 及びゲルクロマトグラフィーを用い、抽出物中の代謝物を調査した。

結果：

#### (1) 浸透移行性試験

処理 3 日後に処理量の 85% が葉から回収され、15% は処理葉の下に設けた受器から回収された。また回収された放射能の 99.01% は葉の処理部分から、0.09% は葉の未処理部分から回収された。従ってジチアノンは浸透移行性がないことが明らかとなった。

葉身から回収された放射能を TLC で調査した結果、95.7% は未変化のジチアノンであり、4.3% が代謝物であった。

#### (2) 圃場試験

収穫前 14 日までの 3 ヶ月間に 6 回処理したジチアノンはその 73.3% が回収された。

総回収放射能の 86% は未変化のジチアノンで、14% は代謝物であった。

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

Dithianon

代謝物について TLC 及びゲルクロマトグラフィーで調査したが、きわめて多数の分解物より成っており、代謝物の同定はできなかった。

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

2-2.  $^{14}\text{C}$ -標識ジチアノンを用いたりんごにおける代謝試験

(資料 代5)

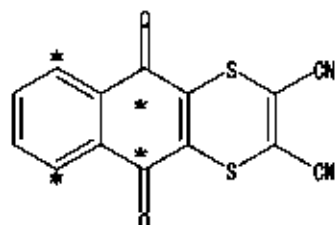
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

供試標識化合物:

構造式:



\*:  $^{14}\text{C}$ -標識位置

化学名 (IUPAC 名): 5,10-ジヒドロ-5,10-ジオキソナフト[2,3-b]-1,4-ジチイン-2,3-ジカルボニトリル (以下  $^{14}\text{C}$ -標識ジチアノンと略称する)

比放射能: mCi/g

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由: 代謝的に安定と思われるナフトキノン環の5,6,9,10位を  $^{14}\text{C}$  で標識した。

供試植物: 半矮性台に接ぎ木し、コンテナで2~3年間、次いで圃場に移植して網で囲い約3年間栽培したりんご樹木(品種: Worcester Pearmain)3本を供した。

方法:

試験溶液の調製: 高放射能の標識体は非標識体で希釈し、低放射能の標識体はそのままを用い、製剤用白試料を加えて、乳鉢で磨砕して乳剤とした。次いで、水を加え、超音波処理して均質化し、試験溶液とした。

試料調製\*: 試験溶液をシリンジで果実及び葉の表面に2週間間隔で4及び5回処理した(1個あるいは1枚当り、0.09mg/100 $\mu\text{L}$ )。

生育条件が悪く、1本の果実は収穫前に落下し、残りの2本も成熟前に落下が予想されたので、1本は4回処理後の最終処理21日また、残りは5回処理後の最終処理15日後に各処理区から果実3~4個、及び葉3~6枚を採取した。また、無処理の果実は処理区の樹木から処理果実及び葉より上の枝から採取した。試料明細を下表に示した。

試験溶液処理		試料採取	
回数	月日	月日	経過日数
1*	7/10	7/10	1時間
4	7/10, 7/24, 8/7, 8/21	9/11	21日
5	7/10, 7/24, 8/7, 8/21, 9/4	9/19	15日

\*: 回収率の検討用

\* 同じ樹木の葉および果実に処理を行った。処理回数については報告書に記載がない。

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

Dilution

放射能の抽出：操作中におけるジチアノンの分解を防ぐため、全ての抽出溶媒に酢酸を 0.1% 添加した。

果実及び葉をクロロホルムに数分間浸漬して洗液を採取し(3 回繰り返し)、次いでアセトンに数分間浸漬して洗液を採取し(1 回)、両洗液を合わせて表面洗液とした。次いで、果実は果肉と果皮に分け、葉はそのままアセトンで磨砕抽出した。

回収率及び保存安定性(予備試験)：1 回処理 1 時間後に 6 個の果実を採取し、3 個は直ちに、残り 3 個は暗所(21~25°C)で 14 日間保存した後に抽出した。

放射能の測定：液体試料は直接、固体試料は燃焼して発生した  $^{14}\text{CO}_2$  を LSC で測定した。

代謝物の分析：表面洗液中のジチアノン及び代謝物は標品(5 種)と共に、下記の 3 溶媒系を用いて次元薄層クロマトグラフィーで同定・定量した。

- 溶媒系 1 ジクロロメタン
- 溶媒系 2 クロロホルム：シクロヘキサン (50 : 50 v/v)
- 溶媒系 3 クロロフォルム：メタノール：氷酢酸(90 : 10 : 2 v/v)

## 結 果：

回収率及び保存安定性(予備試験)：処理量に対する回収率%を次表に示す。

		処理 1 時間後	保存 14 日後
表面洗液		95.63	98.41
果皮	抽出性	0.32	0.81
	残渣	1.01	6.18
果肉	抽出性	0.26	1.05
	残渣	0.18	0.6
回収率		97.39	107.05

回収率は採取直後で 97%、及び 14 日間保存で 107%であった。処理放射能の 96~98%は表面洗浄液に回収され、未変化体ジチアノンが処理 1 時間後で 83~91%、14 日間保存で 85~87%を占め、回収率及び保存安定性は良好であった。

放射能の分布：処理量及び総残留放射能に対する各画分の割合(%)を次表に示した。

果実に 1 回処理(1 時間後)で処理放射能の 92.0%が残存し、4 回処理(21 日後)及び 5 回処理(15 日後)ではそれぞれ 69.6%及び 61.3%に減少した。いずれの試料とも放射能の大部分は果皮(表面洗液+洗浄後果皮)に存在し、果肉+果皮への残留割合は試料中放射能の 10~16%と少なかった。収穫果実中の残留濃度は 2.6~5.4ppm であった。また、無処理の果実(処理果実及び葉より上の枝から採取)にも微量の放射能(0.02~0.03ppm)が検出されたが、直接処理果実と比べて、果肉+果皮への残留割合が多かった(約 70~80%)。

また、葉の場合も果実同様に 1 回処理(1 時間後)で処理放射能の 93.0%が残存し、4 回処理(21 日後)及び 5 回処理(15 日後)ではそれぞれ 49.3%及び 41.2%に減少した。収穫時の葉中の残留濃度は 217~485ppm で、その大部分は表面洗液に存在した。

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

Dilibrano

処理量及び総残留放射能に対する各画分の割合(%)

画分	処理量に対する割合(%)			総残留放射能に対する割合%				
	処理試料					無処理試料		
	1回処理 (1時間後)	4回処理 (21日後)	5回処理 (15日後)	4回処理 (21日後)	5回処理 (15日後)	4回処理 (21日後)	5回処理 (15日後)	
果実	果実表面洗液							
	クロロホルム	89.49			89.7	81.4		
	アセトン	0.62			0.5	2.8		
	計	90.12			90.2	84.2	17.7 28.8	
	果肉磨砕抽出						82.3	71.2
	アセトン	0.13			1.3	2.3		
	残渣	0.35			1.1	1.3		
果皮磨砕抽出								
アセトン	0.23			1.3	2.7			
残渣	1.12			6.2	9.4			
合計 ( $\mu\text{g}$ 相当/g試料)	91.95	69.6	61.3	100 (5.4)	100 (2.6)	100 (0.02)	100 (0.03)	
葉	表面洗液							
	クロロホルム	90.13			90.3	94		
	アセトン	0.46			0.7	0.2		
	計	90.58			91.0	94.2		
	磨砕抽出							
アセトン	0.31			1.0	0.6			
残渣	1.78			8.1	5.1			
合計 ( $\mu\text{g}$ 相当/g試料)	92.66	49.3	41.2	100 (217)	100 (485)			
分析 試料数	果実 葉	n=3 n=2	n=4 n=6	n=3 n=3	n=4 n=6	n=3 n=3		

代謝物の分析：表面洗液の TLC 分析結果(溶媒系 1 及び 2) 及び各画分中の親化合物当量の残留量を次表に示した。

果実及び葉ともに表面洗液中の主要成分は、未変化体ジチアノン(A)であり、総残留放射能の 70~86%を占めていた。A は果実に 4 回処理(21 日後)で 4.43ppm、5 回処理(15 日後)で 1.89ppm 残留した。A 以外に標品(5 種)とコクロマトグラフィーで一致する代謝物は存在しなかった。磨砕抽出液及び残渣中の放射能濃度は低く、分析を実施しなかった。

表面洗液の TLC 分析結果及び各画分の総残留放射能に対する割合

代謝物、画分 (抄録中記号)	4 回処理 (21 日後)		5 回処理 (15 日後)	
	親化合物 μg 当量/g	総残留放射能に 対する割合%	親化合物 μg 当量/g	総残留放射能に 対する割合%
果実表面洗液 <sup>a</sup>				
ジチアノン (A)	4.43	82.0	1.89	72.7
その他	0.08	1.6	0.08	1.8
原点物質 1 <sup>b</sup>	0.09		0.03	
原点物質 2 <sup>b</sup>	0.24	6.1	0.14	6.7
果肉磨砕抽出液				
抽出液	0.07		0.06	
残渣	0.06		0.03	
果皮磨砕抽出液				
抽出液	0.07		0.07	
残渣	0.33		0.24	
果実合計	5.37	100	2.58	100
葉表面洗液 <sup>c</sup>				
ジチアノン (A)	151	69.7	415	85.7
その他	5	2.4	8	2.7
原点物質 1 <sup>b</sup>	29		24	
原点物質 2 <sup>b</sup>	10	18.2	4	5.7
葉磨砕抽出液				
抽出液	2		3	
残渣	18		25	
葉合計	215	100	479	100

<sup>a</sup> ジクロロメタンで 3 回洗浄した最初の 2 回の洗液を用いた。溶媒系 1 及び 2 使用。

<sup>b</sup> 原点物質 1 は溶媒系 3 で原点に留まった物質、2 は溶媒系 2 及び 3 で原点にとどまった物質の差。

<sup>c</sup> ジクロロメタンによる洗液のみ使用 (4 回目のアセトンによる洗液は含まず)。

以上の結果より、りんご果実及び葉に処理したジチアノンは、収穫時に処理した果実及び葉の表面に処理放射能の大部分 (果実: 84~90%、葉: 91~94%) が存在し、ジチアノン (A) は総残留放射能の 70~86% を占めていた。4 回処理 (21 日後) 及び 5 回処理 (15 日後) の収穫期の果実におけるジチアノン相当総残留量は 5.4 及び 2.6ppm であったが、果肉中の残留量は 0.1ppm と少なかった。葉の総残留放射量は 4 回処理 (21 日後) 及び 5 回処理 (15 日後) でそれぞれ、217 及び 485ppm であった。果実及び葉における代謝物は、親化合物以外は量が少なく同定できなかった。

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

2-3.  $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -標識ジチアノンを用いたオレンジにおける代謝試験 (資料 代 6)

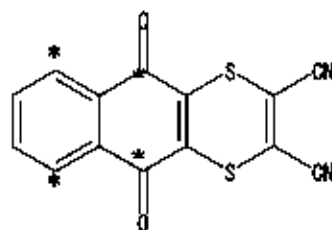
試験機関： -散布液の調製、散布液の濃度分析  
-試験用試料の調製  
-試料の化学分析

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年(オレンジに存在する代謝物の特徴付け。散布液の調製、散布及サンプリング含む)  
：1996 年(1994 年報告書の数値チェック及び図表の修正)  
：1998 年(1994 年報告書で用いたオレンジの代謝物の追加検討)

供試標識化合物：(以下  $^{14}\text{C}$ -標識体と略称する)

構造式：



\* :  $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -標識位置

化学名 (IUPAC 名) : 5,10-ジヒドロ-5,10-ジオキソナフト[2,3-b]-1,4-ジチイン-2,3-ジカルボニトリル

比放射能及び純度：

	$^{14}\text{C}$ -標識体	$^{13}\text{C}$ -標識体	非標識体
比放射能	mCi/mmol ( $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ )	-	-
放射化学的純度 (%)			
化学的純度 (%)			
安定同位体存在率 (%)			

標識位置の設定理由：安定と考えられるナフトキノン環の 5、6、9、10 位を  $^{13}\text{C}$  及び  $^{14}\text{C}$  で標識した。

供試植物：果樹園に植栽され、周囲 (6.7 × 6.7m) をシートで囲ったオレンジ (品種：Valencia) 成木 1 樹 (果実：30 個/樹)。

方 法：

試験溶液の調製： $^{12}\text{C}$ -及び  $^{13}\text{C}$ -標識体の比率を 1 : 1、比放射能が  $30 \mu\text{Ci}/\text{mg}$  になるように  $^{14}\text{C}$ -標識体と混合した。その約 190mg ( $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ) に製剤用白試料 400  $\mu\text{L}$  を添加して磨砕・混合し、フロアブル剤とした。この製剤に水 (120mL) を添加して、混合・希釈し、有効成分約 0.14% 散布液 (通常使用量の 2~3 倍) とした。2 回目散布液も同様に調製した。

試料調製：設定散布量を有効成分 440g/10a とし、散布液をスプレーガンで薬液が流れ落ちる程度に果実に散布し (20~40mL)、残りの試験溶液を樹木全体に散布した。1 ヶ月後に 2 回目を同様に散布した。散布量は、果実 1 個当り、0.5mg (15  $\mu\text{Ci}$ ) / 100  $\mu\text{L}$  に相

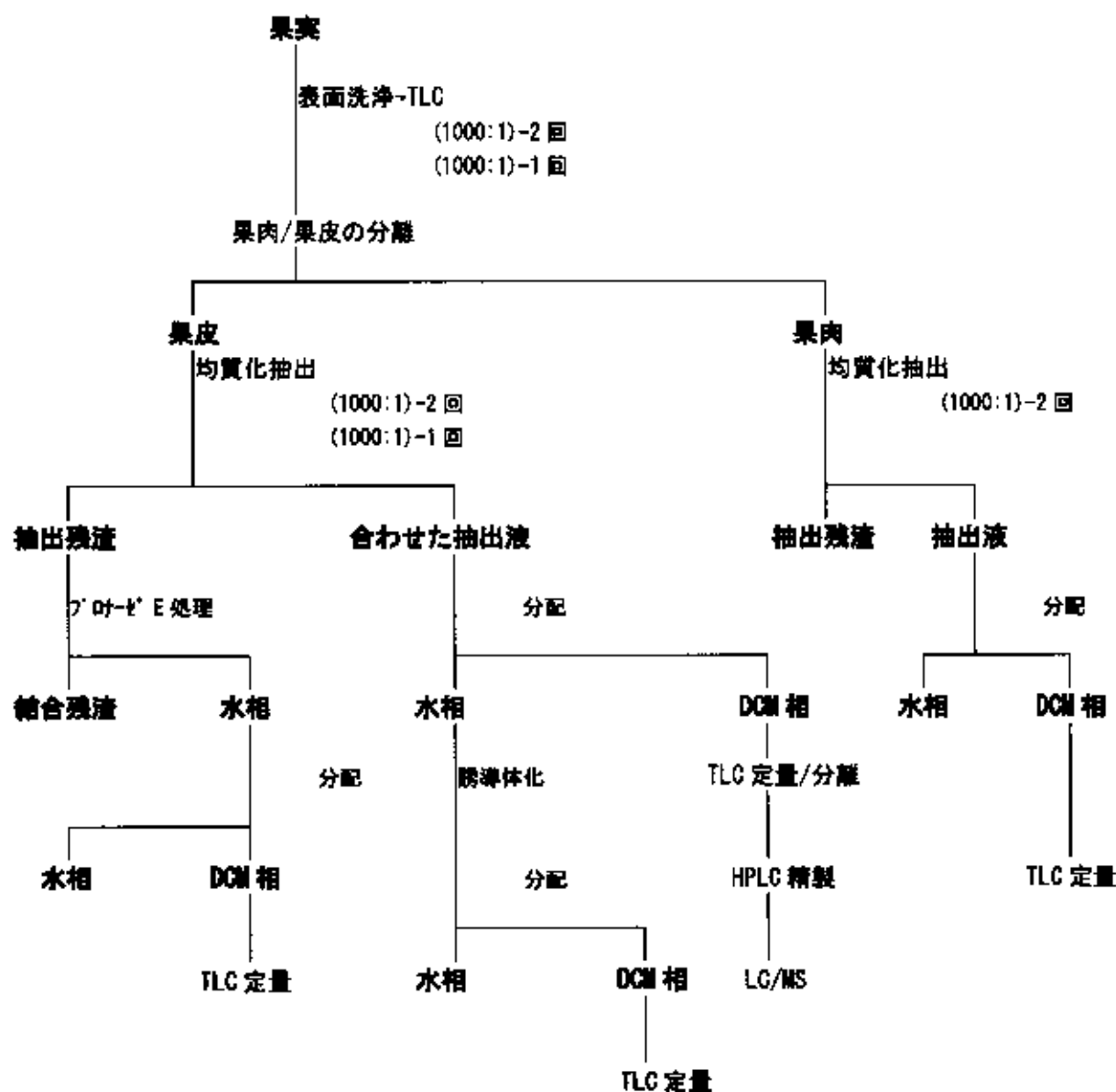
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Dithionite

当した。2 回散布後 14 日に数個の果実、及び 28 日に残りの果実を採取し、冷凍(-15°C)で分析機関に送付した。分析機関では分析日まで-18°C以下で保存した。試料明細を次頁に示した。

試験溶液処理		試料採取	
回数	月日	月日	経過日数
2	2/10、3/10	3/24	14 日
2	2/10、3/10	4/7	28 日

放射能の抽出・分画：操作中におけるジチアノンの分解防止として、各抽出溶媒に酢酸を 0.1%添加した。抽出のスキームを以下に示す。



果実表面の洗浄：果実を-20°Cに冷却した処理で表面の放射能を洗浄した。同様に

中で 2 回、5 分間の超音波で 1 回、洗浄した。表面洗液を溶媒



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

果皮：洗浄後、果皮と果肉に分け、果皮は均質化後 (2 回抽出) 及び (1 回抽出) で 5 分間の超音波処理して抽出し、抽出液を溶媒ごとに合わせた。極性代謝物分画と低極性代謝物分画を分離するために、等量の果皮抽出液と 3 回目の果実表面洗液 ( ) を合わせて、濃縮し、ついで、酸性脱イオン水で希釈した。これを で抽出 (3 回) し、抽出液を合わせた。有機相は TLC と HPLC を用いて分画した。水相は臭化ペンタフルオロベンジルを用いて誘導体を生成させ、 を用いて分配後、有機層を TLC で分画した。残渣はプロナーゼ E を用いて酵素処理 (37°C/15~18 時間) を行い、水相を で分配後、TLC で分画した。

果肉：果皮と同じ方法で、 で 2 回抽出した。合わせた抽出液を を用いて分配し、有機相をさらに TLC で分画した。未抽出残留は燃焼した。

精製・分離：1998 年に凍結保存された果実を用いて、果皮の抽出液中代謝物を詳細に検討する目的で、下記の分離・精製操作を行った。

- 1) 固相抽出 (RP18 カートリッジ) 及び HPLC
- 2) ゲルクロマトグラフィー (Sephadex, TSKgel)
- 3) 逆相 TLC

放射能の測定：液体試料はそのまま、固体試料は燃焼して生成した <sup>14</sup>C<sub>2</sub> を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

代謝物の分析：表面洗液中の放射能は標品との一次元薄層クロマトグラフィー (TLC) 及び HPLC で同定・定量した。一部の試料については LC/MS 分析を行った。

## 結 果：

放射能の分布：放射性残留の分布を表 1 に示した。

表 1 放射能の分布

最終処理後収穫時期 (分析試料数)		2 週間 (N=2)		4 週間 (N=5)		4 週間 (N=3)	
分析時期		4 ヶ月以内に分析		4 ヶ月以内に分析		28 ヶ月保存後再分析	
		親化合物相当 mg/kg	総残留放射能に対する割合%	親化合物相当 mg/kg	総残留放射能に対する割合% (ジチ 7/10 の割合%)	親化合物相当 mg/kg	総残留放射能に対する割合% (ジチ 7/10 の割合%)
表面洗液	1	4.161	93.03	4.505	85.63	4.61	82.2
	2	0.052	1.17	0.085	1.62 (80)	0.11	2.02 (81)
	3	0.038	0.86	0.115	2.18	0.13	2.34
果皮抽出	1	0.032	0.71	0.158	3.0	0.15	2.62
	2					0.02	0.35
	3	0.052	1.16	0.09	1.71	0.12	2.07
	抽出残渣	0.121	2.71	0.27	5.12	0.4	7.05
果肉抽出		0.009	0.21	0.016	0.30	0.02	0.44
	抽出残渣	0.007	0.15	0.024	0.45	0.05	0.90
合計		4.472	100	5.261	100	5.61	100

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

Dithianon

総残留放射能は 4.472 (2 週後) 及び 5.261 または 5.61 当量 ppm (4 週後) であり、大部分 (総残留放射能の 84~94%) が による表面洗液に回収された。

洗浄後、果実を果皮と果肉に分けると、総残留放射能 5~12% が果皮に存在し、果肉には総残留放射能の 0.36~1.34% が残留するにすぎなかった。

収穫後 28 ヶ月間凍結保存試料中の残留の分布は収穫後 4 ヶ月以内に分析された試料に比し、実質的に差は認められなかった。従って、保存期間中安定であったと考えられる。

#### 代謝物の特性：

表面抽出液 (表 1)：最終処理 4 週間後の果実における 表面洗液の内、  
収穫後 4 ヶ月以内及び 28 ヶ月保存後の分析で、約 92% (4.2ppm) 及び 97% (4.6ppm) が  
ジチアノン (MS で同定) で、総残留放射能の 80 及び 81% を占めていた。

果皮及び果肉：果皮及び果肉中における放射能の分画結果を表 2 に示す。

果皮：果皮抽出液を液々分配後、 層に移行した放射能は、TLC で 6  
回分 (いずれも総残留放射能の 1% 以下、0.055 当量 ppm 以下) に分離した。このうち  
主要な 2 回分 (Pe01, 03) をさらに条件の異なる TLC で分析した結果、それぞれ少  
なくとも 4 または 2 個以上の代謝物を含んでいた。Pe05 は HPLC で、さらに 8 個の  
成分に分離し、その内の Pe05.4 は総残留放射能の 0.2% (0.014ppm) を占め、MS でジ  
チアノンと同定された。

水相は臭化ペンタフルオロベンジルを用いて誘導体を生成させ、 で  
分配後、有機層を TLC で 6 回分に分離できたが、いずれも総残留放射能の 0.8% 以下  
であった。

結合残渣はプロナーゼ E を用いて酵素処理し、 で分配後、TLC で 5  
回分に分離できたが、いずれも総残留放射能の 0.1% 以下であった。

果肉：果肉の 抽出液から 4 回分を分離できたが、いずれも総残留放射能の  
0.1% 以下であった。

28 ヶ月間冷凍保存試料を用いて、同じ方法で果皮中の代謝物の抽出、単離/同定を  
固相抽出 (PR-18)、ゲルクロマトグラフィー、HPLC、逆相 TLC 等を用いて試みたが、果  
皮成分との分離は不可能であった。

以上の結果より、オレンジに 2 回散布された果実に残留する放射能の大部分 (87% TRR 以上) は  
果実表面より洗浄され、主に未変化体のジチアノン (4.2~4.6ppm) が占めていた。残りの放射  
能は極性の多数の成分より構成されており、主要な代謝物は存在しなかった。果肉には少量  
(0.07 当量 ppm 以下) の放射能が認められたにすぎなかった。

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

Dithranol

表 2 果皮及び果肉中における放射能の分画(最終処理 4 週間後収穫、4 ヶ月以内に分析)

面分		総残留放射能に対する割合%			親化合物相当 mg/kg			
		LSC	TLC	HPLC	LSC	TLC	HPLC	
果皮合計		12.0			0.632			
果皮抽出液*	合計	6.88			0.362			
	有機相( )	計	4.2			0.218		
		Pe01 (>4)		1.04			0.055	
		Pe02		0.61			0.032	
		Pe03 (>2)		0.97			0.051	
		Pe04		0.68			0.036	
		Pe05		0.64			0.034	
		Pe05.1			0.05			0.003
		Pe05.2			0.04			0.002
		Pe05.3			0.02			0.001
		Pe05.4 (ジチラン)			0.26			0.014
		Pe05.5			0.03			0.002
		Pe05.6			0.06			0.003
		Pe05.7			0.10			0.006
		Pe05.8			0.05			0.003
Pe06			0.19		0.010			
合計(誘導体化)		2.7			0.144			
水相	有機相( )	計	1.5		0.080			
	PeW1		0.85			0.045		
	PeW2		0.13			0.007		
	PeW3		0.17			0.009		
	PeW4		0.17			0.009		
	PeW5		0.13			0.007		
	PeW6		0.04			0.002		
水相		1.2			0.064			
結合残渣	合計(酵素処理)	5.1			0.270			
	有機相( )	計	0.2			0.010		
		PeE1		0.08			0.005	
		PeE2		0.03			0.002	
		PeE3		0.01			0.001	
PeE4		0.02			0.002			
PeE5		0.01			0.001			
水相		3.0			0.157			
結合残渣		2.0			0.104			
果肉合計		0.8			0.039			
抽出液	合計	0.3			0.015			
	有機相( )	計	0.1			0.005		
		Pu01		<0.1			0.002	
		Pu02		<0.1			0.001	
		Pu03		<0.1			0.001	
Pu04		<0.1			<0.001			
水相		0.2			0.010			
結合残渣		0.5			0.024			

\* 果皮の抽出液及び果実表面の洗液はともに殆どが極性物質であったので合わせて分析した。( )内の数値は代謝物の数。

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

2-4.  $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -標識ジチアノンを用いたほうれんそうにおける代謝試験 (資料 代7)

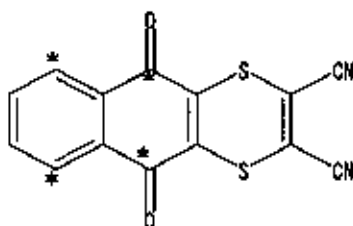
試験機関： - 試料の調製  
(収穫物の表面洗浄及び洗液の放射能測定を含む)  
- 化学的分析

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

供試標識化合物： $^{14}\text{C}$ -標識体という。

構造式：



\*： $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -標識位置

化学名 (IUPAC 名)；5, 10-ジヒドロ-5-ジオキソナフト[2, 3-b]-1, 4-ジチイン-2, 3-ジカルボニトリル

比放射能及び純度：

	$^{14}\text{C}$ -標識体	$^{13}\text{C}$ -標識体	非標識体
比放射能	$\mu\text{Ci}/\text{mg}$	-	-
放射化学的純度 (%)			
化学的純度 (%)			
安定同位体存在率 (%)			

標識位置の設定理由；代謝的に安定と考えられるナフトキノンの 5、6、9、10 位を  $^{13}\text{C}$  及び  $^{14}\text{C}$  で標識した。

供試植物：ほうれんそう種子 (品種；Matador) を、微砂質壤土を入れた 3 個のプラスチック製容器 (0.35 $\text{m}^2$ ) に、15g/容器の割合で播種した。3~7 日間隔で定期的に散水し、温室内で栽培した。

方 法：

試験溶液の調製： $^{13}\text{C}/^{12}\text{C} : ^{14}\text{C}$  の比率が 1 : 1 になるように各ジチアノンを混合し、比放射能を  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  とした。その 105 mg に製剤用白試料 400  $\mu\text{L}$  を添加して磨砕・混合し、フロアブル剤とした。この製剤に水 (90mL) を添加して、希釈した。

試料調製：通常使用量 (有効成分 52.5g/10a) の約 2 倍に相当する 100g/10a を、2 容器の生育中のほうれんそうに散布した (35mg/30mL/容器)。他の 1 容器には、賦形剤のみを散布した。この散布を 3 回行った。散布 1 時間後に、ほうれんそうの茎葉を 5 本/容器で採取した。試験終了日の 3 回散布後 20 日には、残りのほうれんそうを全て収穫した。試料明細を下表に示した。

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

Dithiuron

試験溶液散布			試料採取			
回数	葉期*	月日	播種後	月日	経過日数**	試料名称
1	6葉初期	11/30	38日	11/30	1時間	DAT-0
2	6~8葉期	11/30, 12/13	51日	12/13	1時間	DAT-13
3	8葉期	11/30, 12/13, 12/23	61日	12/23	1時間	DAT-23
3	8葉期	11/30, 12/13, 12/23	81日	01/12	20日	DAT-43

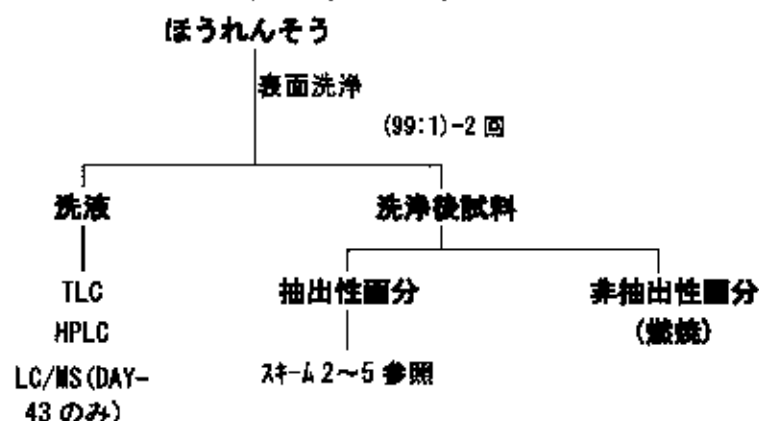
\*: 最終散布日での葉期、 \*\*: 最終散布日から

試料の抽出: ジチアノンの分解防止のため、酢酸酸性とした溶媒を用いた。

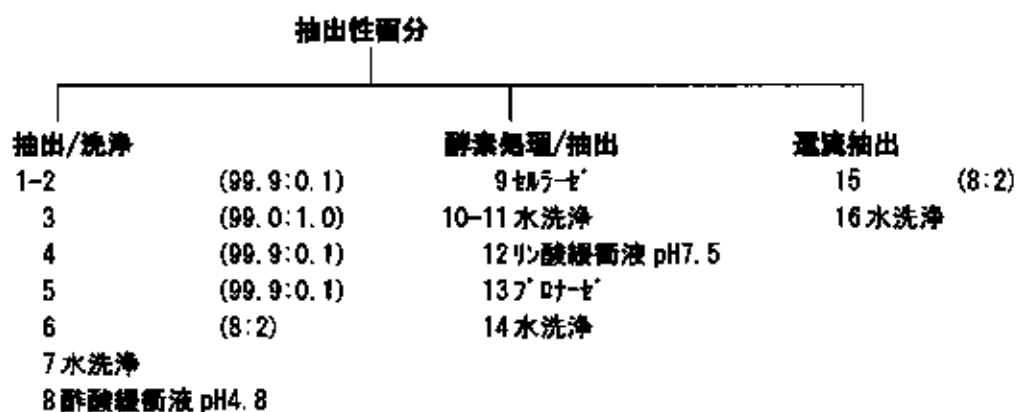
以下の抽出スキームに従って抽出した。

残渣を酵素処理(40°C/22時間)または還流抽出(100°C/22時間)を行った。

スキーム1(試料表面の洗浄): 試料を-18°C以下の \_\_\_\_\_ に浸漬し、表面を洗浄した。次いで、磨砕、抽出した。



スキーム2(DAT-0 試料:1回散布1時間後収穫): 磨砕、抽出後の抽出性画分を抽出洗浄し、残渣を酵素処理(40°C/22時間)または還流抽出(100°C/22時間)を行った。

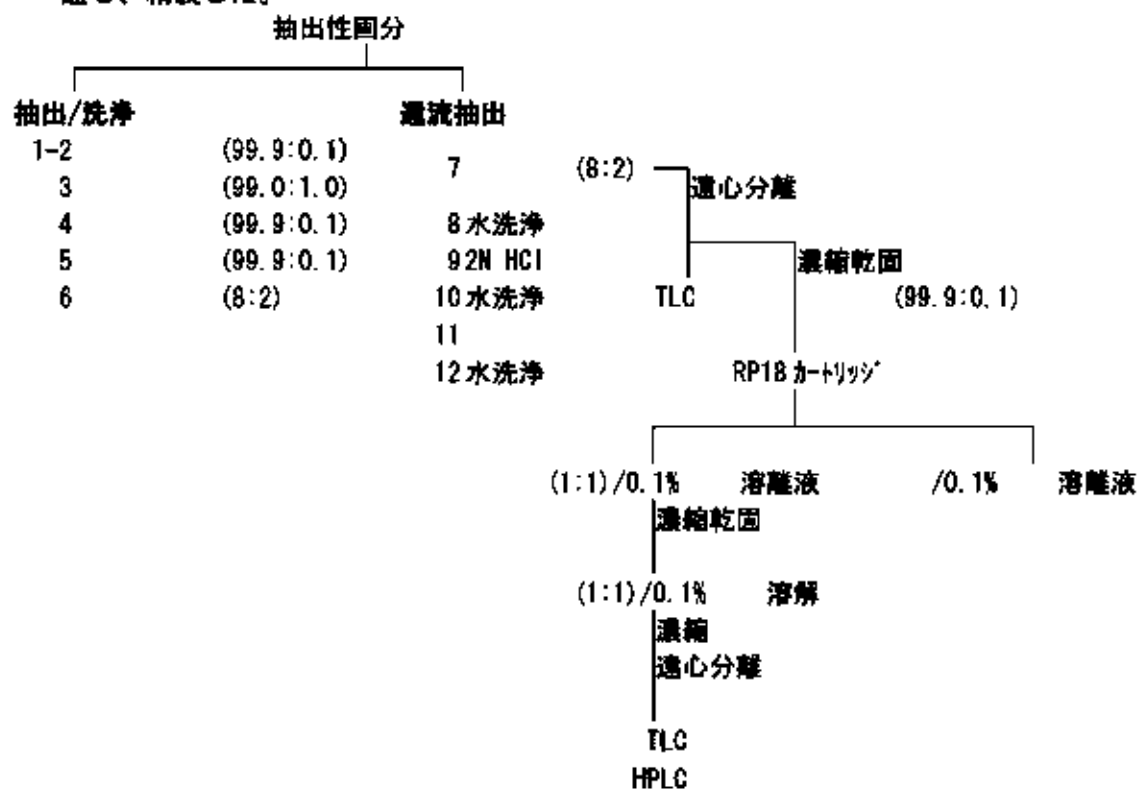


(注:  
以下のすべてのスキームに共通)

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

Dith:anon

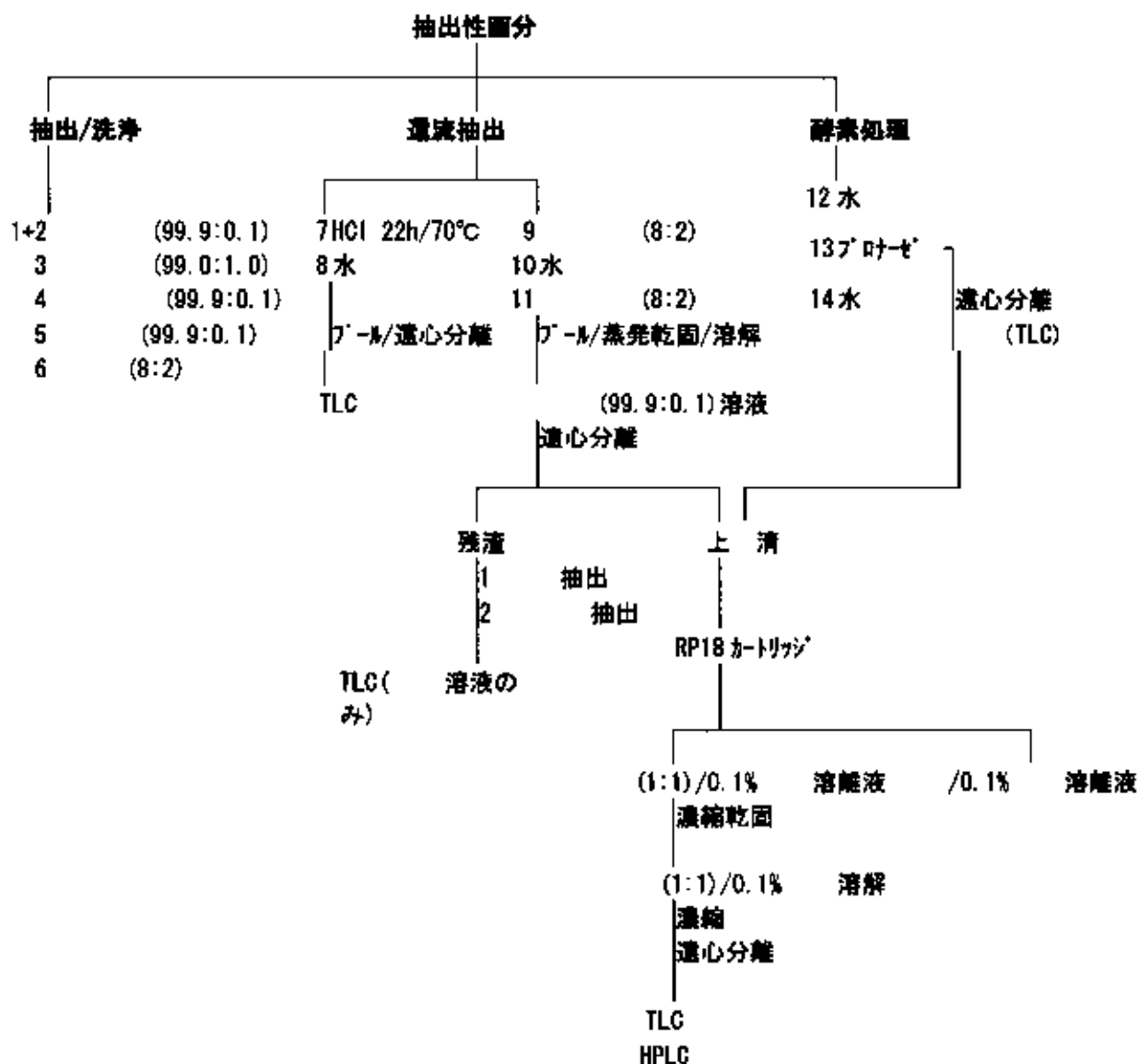
スキーム 3 (DAT-13 試料: 2 回散布 1 時間後収穫) : 磨砕、抽出後の抽出性固分を抽出洗淨し、残渣を還流抽出 (100°C/22 時間) し、その一部抽出液を固相カートリッジに通し、精製した。



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

Dithyranon

スキーム 4 (DAT-23 試料: 3 回散布 1 時間後収穫) : 磨砕、抽出後の抽出性固分を抽出洗浄し、残渣を酵素処理 (40°C/22 時間) または還流抽出 (100°C/22 時間) を行った。その一部抽出液を固相カートリッジに通し、精製した。

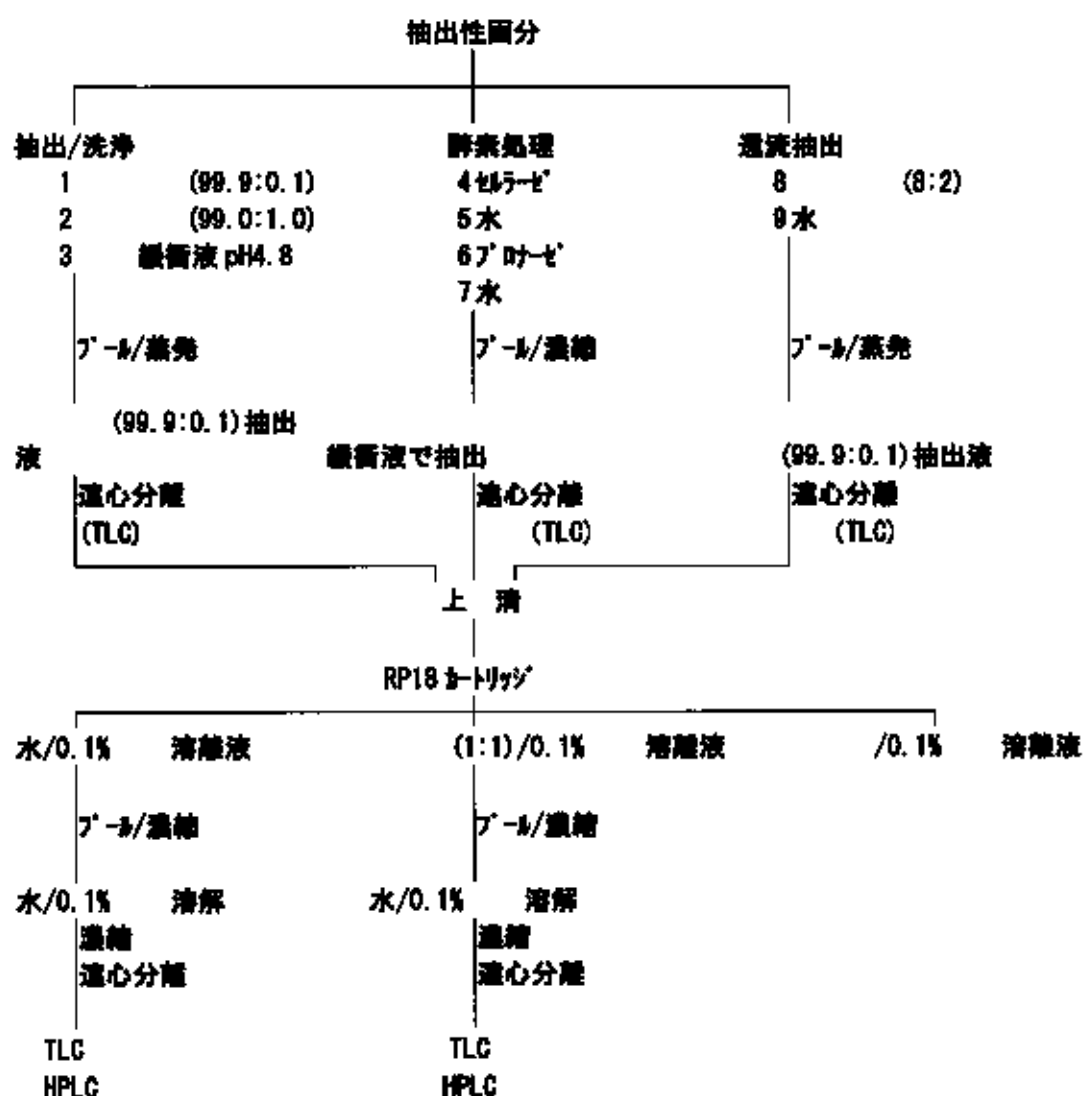


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Dilution

スキーム 5 (DAT-43 試料:3 回散布 20 日後収穫): スキーム 2~4 による抽出操作による経験に基づき、DAT-43 試料は以下のように抽出した。

磨砕、抽出後の抽出性画分を抽出洗浄し、残渣を酵素処理(40°C/22 時間)または還流抽出(100°C/22 時間)を行った。各抽出液のブール試料を固相カートリッジに通し、精製した。



放射能の測定: 液体は直接、固体試料は燃焼法により発生した  $^{14}\text{CO}_2$  を LSC で測定した。  
 放射性物質の分析: 抽出液は標品とのクロマトグラフィーにより、TLC 及び HPLC で同定・定量した。未変化体ジチアノンの同定には、LC/MS を用いた。

結果: 各画分の残留放射能濃度を下表に示した。



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

残留放射面分	残留濃度、ジチアノン当量 ppm (総残留放射能に対する割合%)							
	1 回散布 1 時間後採取		2 回散布 1 時間後採取		3 回散布 1 時間後採取		3 回散布 20 日後採取	
	面分 No.	DAT-0 試料	面分 No.	DAT-13 試料	面分 No.	DAT-23 試料	面分 No.	DAT-43 試料
植物表面洗浄		86.44 (94.6)		103.10 (91.5)		292.88 (95.8)		143.87 (96.2)
植物組織中計		4.93 (5.39)		9.58 (8.50)		12.89 (4.21)		5.67 (3.79)
抽出計		4.86 (5.10)		8.42 (7.47)		11.88 (3.88)		5.10 (3.41)
磨砕抽出	1-8	1.16 (1.27)	1-6	1.25 (1.11)	1-6	2.07 (0.67)	1-3 <sup>a</sup>	1.56 (1.04)
酵素処理計	9-14	2.88 (3.15)			12-14 12 13 <sup>b</sup> 14	3.58 (1.17) 0.40 (0.13) 2.63 (0.86) 0.55 (0.18)	4-7 <sup>c</sup>	2.18 (1.48)
還流抽出計	15-16	0.62 (0.68)	7-12 7 <sup>a</sup> 8-12	7.17 (6.36) 5.30 (4.70) 1.87 (1.66)	7-11 9-11 <sup>a</sup> 7-8	6.23 (2.04) 4.65 (1.52) 1.58 (0.52)	8-9 <sup>a</sup>	1.36 (0.91)
残渣		0.27 (0.29)		1.16 (1.03)		1.01 (0.33)		0.57 (0.38)
合計		91.36 (100)		112.68 (100)		305.77 (100)		149.53 (100)

面分 No. は各抽出スキーム 2~5 に示した番号を示す。

<sup>a</sup> RP18 カートリッジで精製後 HPLC で分析。

<sup>b</sup> ブローキ処理後、RP18 カートリッジで精製後 HPLC で分析。

<sup>c</sup> セラゼ/ブローキ処理後、RP18 カートリッジで精製後 HPLC で分析。

ジチアノン当量 ppm で表した残留濃度は、1 及び 2 回散布後 1 時間で、各々 91.36 及び 112.68 ppm であった。3 回散布では、最終散布 1 時間後に 305.77 ppm であったが、最終散布 20 日後には 149.53 ppm に減衰した。残留の殆どは表面洗浄液に局在していた(総残留放射能の 91.5~96.2%)。

植物組織中に残留する放射能(総残留放射能の 3.79~8.50%)は、磨砕抽出、酵素処理及び還流抽出により多くは遊離し(3.41~7.47%)、組織残留は少なかった(0.29~1.03%)。

代謝物の分析；2 回散布後 1 時間後(DAT-13 試料)、3 回散布後 1 時間後(DAT-23 試料)及び 3 回散布 20 日後(DAT-43 試料)における代謝物の分析結果を次表に示した。

表面洗浄液中の放射能は、MS により全て未変化体ジチアノン(A)と同定された。植物組織中から抽出、酵素、還流処理等により遊離した放射能は、少なくとも 14 の面分に分離された。それらの内で、TLC 及び HPLC で標品と一致した代謝物として、

(E)、 (F)、 (G) 及び (H)

が確認された。

代謝物、画分	記号	残留濃度、ジチアノン当量 ppm(総残留放射能に対する割合%)		
		2回散布1時間後採取	3回散布1時間後採取	3回散布20日後採取
		DAT-13 試料	DAT-23 試料	DAT-43 試料
ジチアノン、D0	A	103.1 (91.5)	292.9 (95.8)	143.9 (96.2)
S1		0.11 (0.09)	0.13 (0.04)	0.16 (0.11)
S2		0.08 (0.07)		0.15 (0.05)
S3			0.09 (0.08)	
S4				
S5				
S6 R1	E	0.22 (0.19)	1.96 (0.64)	0.39 (0.26)
S7 D15	F	0.09 (0.08)		
S8		0.07 (0.07)		
S9		0.14 (0.12)		0.20 (0.14)
S10				0.23 (0.15)
S11				0.34 (0.23)
S12		0.61 (0.55)		0.13 (0.08)
S13 D21	G	0.95 (0.84)	0.42 (0.14)	0.64 (0.42)
S14 R2 a	H	2.26 (2.00)	0.29 (0.10)	0.80 (0.54)
その他画分		0.88 (0.80)b	1.46 (0.47)c	0.91 (0.59)d

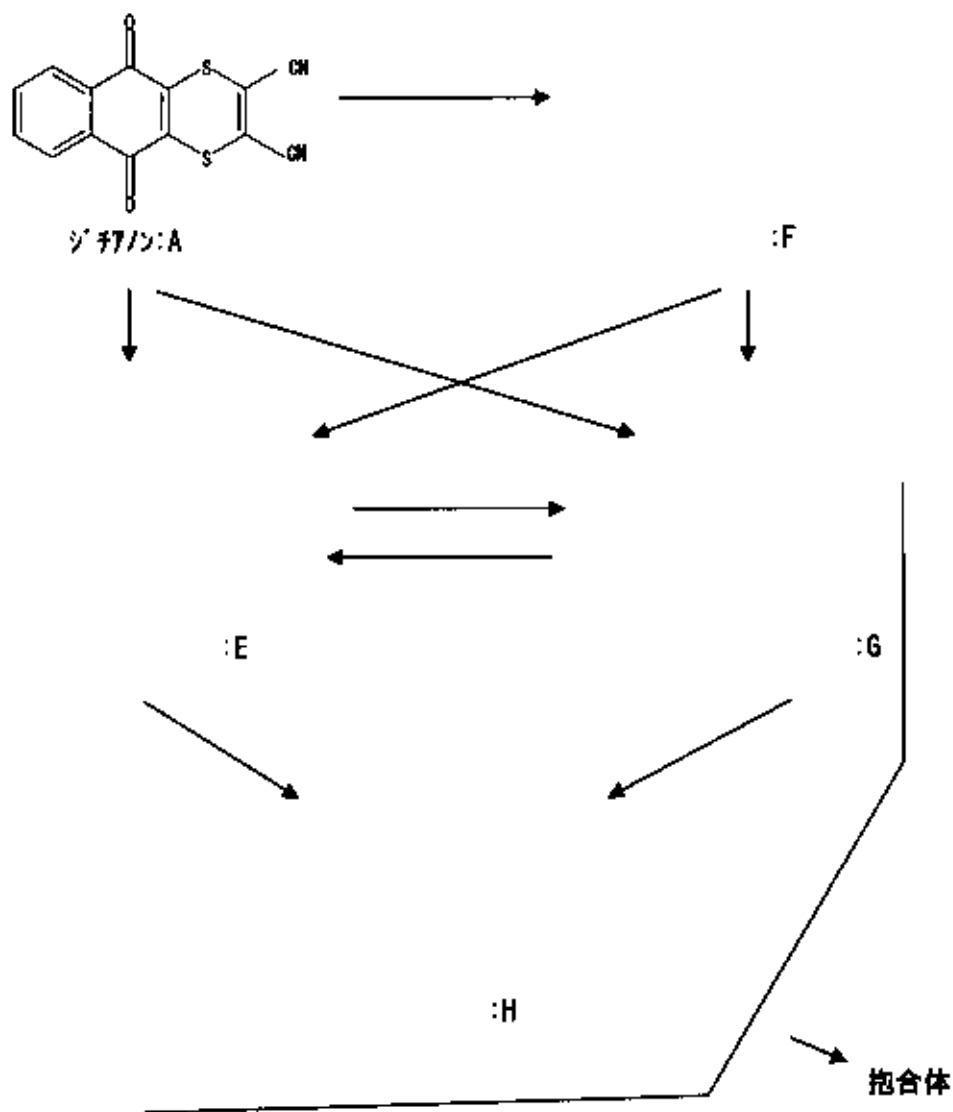
a: 少量の他画分を含む、b: 保持時間の異なる6画分の合計、c: 8画分の合計、d: 12画分の合計

以上の結果より、ほうれんそうに散布したジチアノンは、3回散布1時間後に残留濃度は305.8当量 ppm であり、20日後には149.5当量 ppmに減衰した。総残留放射能の90%以上は植物表面洗浄液に局在し、親化合物(A)が全てを占めていた。表面洗浄後の植物組織中から、抽出・酵素・還流等の処理により、4種の代謝物(E、F、G及びH)が遊離・抽出された。主要代謝経路はニトリル基のアミド基への加水分解によるF( )の生成、ジチン環の開裂によるE( )及びG( )の生成、ならびにキノン環の開裂によるH( )の生成であり、次いでこれらの抱合化を経る経路が考えられた。

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

Diltra.com

想定代謝経路を下图に示す。



ほうれんそうにおける想定代謝経路

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

2-5.  $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -標識ジチアノンを用いた小麦における代謝試験

(資料 代 8)

試験機関：

- 散布液の調製及び濃度分析、試料の調製
- 試料の化学分析

[GLP 対応]

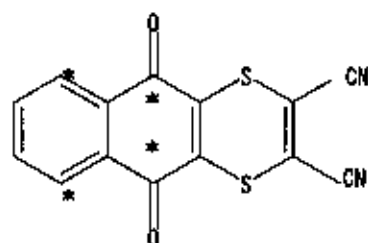
報告書作成年：1994 年(小麦で生成する代謝物の特徴付け。含む散布液の調製、散布及びサンプリング)

：1996 年(1994 年報告書の数値のチェック及び図表の修正)

：1998 年(1994 年報告書の残留物を確認し、代謝物の追加検討)

供試標識化合物：

構造式：



\* :  $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -標識位置

比放射能及び純度：

	$^{14}\text{C}$ -標識体	$^{13}\text{C}$ -標識体	非標識体
比放射能	$\text{mCi}/\text{mmol}$ ( $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ )	-	-
放射化学的純度(%)			
化学的純度(%)			
安定同位体存在率(%)			

標識位置の設定理由：安定と考えられるナフトキノン環の 5、6、9、10 位を  $^{13}\text{C}$  及び  $^{14}\text{C}$  で標識した。

供試植物：土壌を詰めた 3 個のプラスチック製容器(深さ 50×77×30 cm、合計面積は 150×77 cm、約 1.2 $\text{m}^2$ )に、春小麦の種子(品種 Axona)を約 5000 個/ $\text{m}^2$  の割合で播種した(1992 年 3 月 17 日)。

方法：

試験溶液の調製：非標識体及び  $^{13}\text{C}$ -標識体の比率を 1 : 1、比放射能が  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  になるように  $^{14}\text{C}$ -標識体と混合した。これに製剤用白試料(350  $\mu\text{L}$ )を添加して磨砕・混合し、フロアブル剤とした。この製剤に水(35mL)を添加して、混合・希釈し、散布溶液とした。2 回目散布用も同様に調製した。

処理方法：この散布溶液を生育中の小麦に約 2 週間の間隔で、150g/10a 相当量を 2 回散布した(散布時の小麦の生育段階：1 回目は Zadok 59、2 回目は Zadok 61)。散布量は実散布量の約 2 倍に相当する。

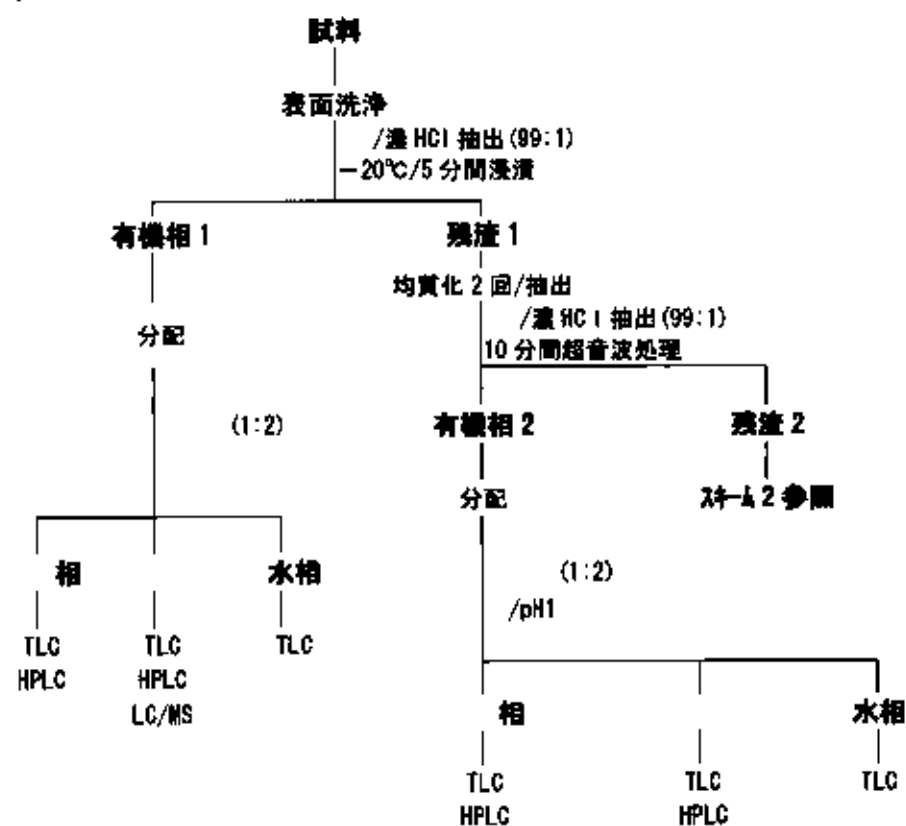
試料採取：最終散布 2 時間後(回収率検討用)及び 20 日並びに 35 日後に地際部で刈り取り収穫した。試料の調製明細を次表に示した。試料はそれぞれ区分後、冷凍(-15 $^{\circ}\text{C}$ )で分析機関に送付した。

試験溶液散布		試料採取		
回数	散布月日	採取月日	最終散布後経過日数	試料の区分
2	6/24, 7/7	7/7	2 時間	茎葉、種
2	同上	7/27	20 日	茎葉、種
2	同上	8/11	35 日	穀粒、初穀、麦莖

放射能の抽出・分画；以下のスキーム 1~2 に従って抽出/分画した。

まず、試料を冷却アセトニトリル/濃塩酸に浸漬して表面洗浄した(有機相 1)。次いで室温で同一の溶媒で均質化し抽出した。ろ過後、残渣を有機相 2 で洗浄し、抽出液と合わせた(有機相 2)。抽出液の一部を水で希釈し、有機相 2 で 3 回分配した。水層中の有機相 2 を留去後、水層を有機相 2 で洗浄し、抽出液と合わせた(有機相 2)。抽出液の一部を水で希釈し、有機相 2 で 3 回分配した(スキーム 1)。

スキーム 1



抽出残渣 2 はスキーム 2 に従って抽出した。

酸開裂；残渣 2 は塩酸酸性で加熱還流後、ろ液を有機相 2 で 3 回分配した(1994 年)。

以下の抽出は 35 日後の麦莖についてのみ行った。

塩基開裂；残渣 2 は pH10 の緩衝液で加熱還流後、ろ過した(1994 年)。

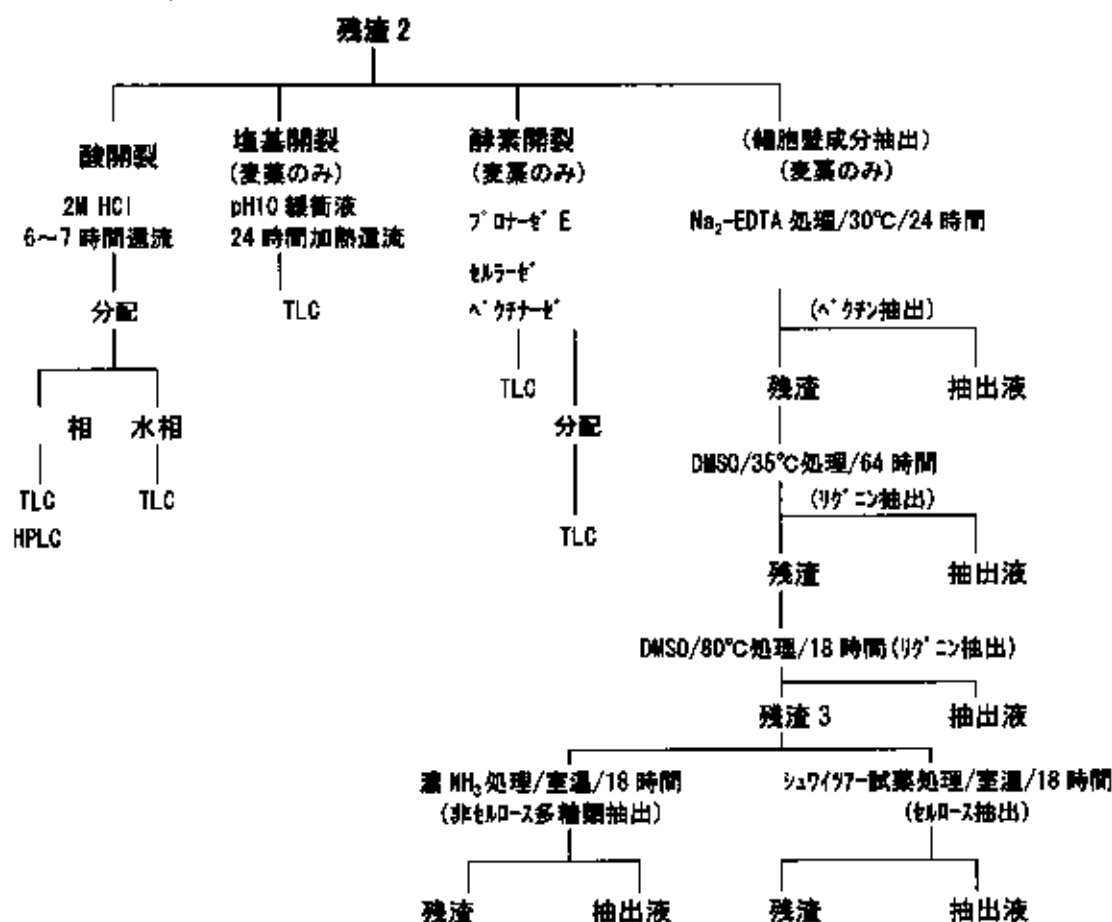
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Dithianon

酵素開裂；残渣 2 はプロナーゼ (pH7.5、37°C/22 時間)、セルラーゼ (pH4.8、50°C/1.5 時間) 及びペクチナーゼ (pH4.6、35°C/16 時間) で順次処理し、ろ液を抽出した (1994 年)。

細胞壁成分の分画；残渣 2 からペクチン、リグニン、非セルロース多糖類及びセルロース成分を抽出した (1998 年)。

## スキーム 2



放射能の測定；液体試料はそのまま、及び固体試料は燃焼して発生した  $^{14}\text{CO}_2$  を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

代謝物の分析；抽出及び有機溶媒に分配された放射能は、代謝物標品との TLC、HPLC 及び一部は LC/MS を用いて同定・定量した。

### 保存安定性試験

保存条件下 ( $\leq -18^\circ\text{C}$ ) での残留物の安定性に関する情報を得るため、2 回目散布 35 日後に収穫し、収穫約 3~4 ヶ月以内に分析した試料と同じ保存試料を前記と同じ方法で収穫後 685 日に再び分析した。

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

結果：

放射能の抽出/保存時安定性：長期保存後(≤-18℃)の再分析及び収穫後約3~4ヶ月以内の分析における抽出性、分布を表1~3に示した。

表1 収穫後約3~4ヶ月及び長期保存後試料の抽出性の比較

抽出画分		麦藁 <sup>a</sup>				穀粒 <sup>a</sup>			
		107日後分析		685日後分析		111日後分析		685日後分析	
		総残留に 対する%	ジ77/ソ 画分% <sup>b</sup>	総残留に 対する%	ジ77/ソ 画分% <sup>b</sup>	総残留に 対する%	ジ77/ソ 画分% <sup>b</sup>	総残留に 対する%	ジ77/ソ 画分% <sup>b</sup>
表面洗浄	有機相1	57.3	55.2	56.8	52.5	55.9	52.8	61.5	53.1
均質化後抽出	有機相2	12.8	6.7	14.3	6.7	8.4	1.4	16	2.8
抽出可能残留計		70.1	61.9	71.1	59.2	64.3	54.2	77.5	55.9
非抽出性残留		残渣2		28.9		35.7		22.5	

<sup>a</sup> 2回目散布35日後試料

<sup>b</sup> ジ77/ソ画分：標品とのTLCコクロマトグラフィーで定量。

表2 収穫後約3~4ヶ月以内の分析による残留放射能の分布

(残留濃度ジテアノン当量 ppm)

画分	2時間後収穫		20日後収穫		35日後収穫			
	麦藁	種	麦藁	種	麦藁	穀粒	穀殻	
有機相1(表面洗液)	49.06 (80.5)	45.39 (87.4)	48.75 (65.1)	45.09 (66.7)	39.02 (57.3)	1.07 (55.9)	30.77 (50.8)	
	21.85 (35.9)	25.11 (48.3)	17.30 (23.1)	23.05 (34.1)	16.50 (24.2)	0.41 (21.4)	14.36 (23.7)	
	27.03 (44.4)	20.12 (38.7)	31.23 (41.7)	21.90 (32.4)	21.98 (32.3)	0.63 (33.0)	16.05 (26.5)	
水	0.18 (0.3)	0.17 (0.3)	0.23 (0.3)	0.14 (0.2)	0.55 (0.8)	0.03 (1.5)	0.37 (0.6)	
有機相2(摩砕抽出)	5.68 (9.3)	2.28 (4.4)	6.24 (8.3)	9.72 (14.4)	8.75 (12.8)	0.16 (8.4)	9.81 (16.2)	
	1.52 (2.5)	0.28 (0.5)	1.18 (1.6)	2.45 (3.6)	1.97 (2.9)	0.03 (1.4)	2.32 (3.8)	
	3.93 (6.4)	1.90 (3.7)	4.79 (6.4)	7.01 (10.4)	6.46 (9.4)	0.12 (6.3)	6.98 (11.5)	
水	0.23 (0.4)	0.10 (0.2)	0.27 (0.4)	0.25 (0.4)	0.33 (0.5)	0.01 (0.8)	0.51 (0.8)	
可溶性計	54.73 (89.8)	47.67 (91.8)	54.99 (73.4)	54.81 (81.1)	47.77 (70.1)	1.23 (64.3)	40.59 (67.0)	
非可溶性	残渣2	6.22 (10.2)	4.25 (8.2)	19.94 (26.6)	12.79 (18.9)	20.35 (29.9)	0.68 (35.7)	20.03 (33.0)
残留合計		60.95 (100.0)	51.92 (100.0)	74.93 (100.0)	67.6 (100.0)	68.11 (100.0)	1.91 (100.0)	60.61 (100.0)

( ) : 総残留放射能に対する割合(%TRR)

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

表 3 長期保存後試料の分析による残留放射能の分布 (残留濃度ジチアノン当量 ppm)

画分	2 時間後収穫		20 日後収穫		35 日後収穫		
	茎葉	穂	茎葉	穂	茎葉	穀粒	総穀
有機相 1 (表面洗液)	36.25 (71.5)	47.61 (82.5)	52.58 (65.9)	56.02 (70.5)	29.71 (61.7)	1.25 (56.7)	57.08 (61.8)
	17.14 (33.8)	3.97 (6.9)	35.60 (44.6)	27.41 (34.5)	9.86 (20.5)	0.40 (18.2)	17.45 (18.9)
	18.94 (37.3)	43.49 (75.4)	16.30 (20.43)	28.36 (35.7)	19.58 (40.7)	0.81 (36.8)	39.04 (42.2)
水	0.17 (0.3)	0.15 (0.3)	0.68 (0.9)	0.24 (0.3)	0.27 (0.6)	0.04 (1.8)	0.59 (0.6)
有機相 2 (摩砕抽出)	9.93 (19.6)	5.66 (9.8)	4.99 (6.3)	12.26 (15.4)	3.02 (6.3)	0.34 (15.4)	14.63 (15.8)
	3.09 (6.09)	1.43 (2.5)	0.64 (0.80)	3.51 (4.4)	0.67 (1.4)	0.04 (1.95)	1.98 (2.1)
	6.54 (12.9)	4.01 (7.0)	4.16 (5.21)	8.19 (10.3)	2.24 (4.7)	0.27 (12.6)	11.96 (12.9)
	0.30 (0.6)	0.21 (0.4)	0.20 (0.2)	0.55 (0.7)	0.11 (0.2)	0.02 (0.9)	0.69 (0.7)
可溶性計	46.19 (91.1)	53.26 (92.3)	57.57 (72.2)	68.27 (85.9)	32.73 (68.0)	1.59 (72.1)	71.71 (77.6)
非可溶性 残渣 2	4.54 (8.9)	4.41 (7.7)	22.20 (27.8)	11.16 (14.1)	15.41 (32.0)	0.61 (27.9)	20.72 (22.4)
残留合計	50.72 (100)	57.67 (100)	79.78 (100)	79.43 (100)	48.14 (100)	2.20 (100)	92.43 (100)

( ) : 総残留放射能に対する割合 (%TRR)

総残留放射能及びジチアノンの抽出率は両分析で、同等で、標準的な分析の変動範囲内にあった。又、クロマトグラムパターンも同様であることから、残留は保管条件下で安定であったと判断される。

総残留放射能は散布 2 時間後の茎葉及び穂で各々 51~61 及び 52~58 当量 ppm であり、20 日後には、各々 75~80 及び 68~79 当量 ppm と増加した。これは、麦の成熟による植物体の水分の減少に起因するものと考えられた。35 日後には、茎葉の濃度は 48~68 当量 ppm と減少した。また、総穀には 61~92 当量 ppm 残留したが、可食部の穀粒には 1.91~2.20 当量 ppm と残留量は少なかった。



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

代謝物の分析：表面洗浄及び磨砕抽出液の分析結果を次表に示す(1998年報告書)。

代謝物	記号	残留濃度(ジチアノン当量 ppm)						
		2時間後		20日後		35日後		
		茎葉	穂	茎葉	穂	茎葉	穀粒	籾殻
ジチアノン	A	40.46 (79.8)	48.21 (83.5)	52.46 (65.7)	60.75 (76.5)	29.67 (61.6)	1.13 (50.9)	61.12 (66.1)
未同定代謝物類		5.74 (11.2)	5.06 (8.7)	5.11 (6.5)	7.52 (9.4)	3.05 (6.3)	0.46 (21.2)	10.59 (11.4)
	表面洗浄	3.29 (6.4)	2.99 (5.2)	2.90 (3.3)	2.94 (3.0)	1.52 (3.2)	0.28 (12.9)	4.61 (5.0)
	磨砕抽出	2.45 (4.8)	2.07 (3.5)	2.51 (3.2)	5.11 (6.4)	1.54 (3.2)	0.18 (8.3)	5.98 (6.5)
	M1	nq	0.20 (0.4)	0.38 (0.5)	0.66 (0.8)	0.21 (0.4)	0.02 (0.8)	0.61 (0.7)
	M2	nq	nq	nq	0.28 (0.4)	nq	0.01 (0.6)	nq
	M3	0.5 (1.0)	0.79 (1.4)	0.42 (0.5)	1.08 (1.4)	0.27 (0.6)	0.07 (3.3)	1.02 (1.1)
	M4	nq	nq	nq	0.38 (0.5)	nq	nq	nq
残渣		4.54 (8.9)	4.41 (7.7)	22.20 (27.8)	11.16 (14.1)	15.41 (32.0)	0.61 (27.9)	20.72 (22.4)
合計		50.72 (100)	57.67 (100)	79.78 (100)	79.43 (100)	48.14 (100)	2.20 (100)	92.43 (100)

( ) : 総残留放射能に対する割合(%TRR)      nq=定量限界以下

散布 2 時間後の茎葉及び穂において、総残留放射能の約 80%は未変化体ジチアノン (A) であり、20 及び 25 日後には A の割合は減少した。収穫時の穀粒には A が 1.13ppm で、総残留放射能の 51%を占めていた。表面洗浄及び磨砕抽出液に含まれる未同定代謝物類は、穀粒で 0.46 当量 ppm(総残留放射能の 21.3%)、その他は総残留放射能の 6.3(茎葉)~11.4(籾殻)%であり、TLC 上で幾つものピークに分離した。

磨砕抽出液を HPLC で分析すると、標品とは一致しない未同定の M1~M4 がピークとして、1.08~0.01ppm が確認された。

酸、アルカリ、酵素処理：残渣中の放射能を可溶化し、層に移行する放射能の特徴付けを試みた(1994年報告書)。結果を次表に示した。

酸処理により、残渣中放射能の 17~57%が可溶化され、更にその 25~59%が

層に移行したが、TLC 上で多数の固分に分離した。茎葉(35 日後)は塩基処理により約 30~40%が可溶化されたが、TLC 分析より原点に留まる極性の高い代謝物類であった。3 種の酵素処理により、茎葉(35 日後)の残渣中放射能は、10~20%が可溶化されたが、酵素を含まない緩衝液(pH4.8 及び 7.5)でもほぼ 1/2 程度が可溶化される放射性成分であった。これら可溶化した放射能もまた TLC 分析より原点に留まる極性の高い代謝物固分であった。

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

可溶化処理	抽出後残渣						
	2 時間後		20 日後		35 日後		
	麦葉	穂	麦葉	穂	麦葉	穀粒 初殻	
酸/環流 5-7 時間 可溶化	18%	21%	41%	27%	17%	57%	24%
層 <sup>a</sup>	39%	40%	59%	28%	29%	50%	25%
水層 <sup>a</sup>	61%	60%	41%	72%	71%	50%	75%
7M/環流 7 時間 可溶化	(検査せず)				39%	(検査せず)	
7M/環流 24 時間 可溶化					32%		
7M/α-E 可溶化					20%		
層 <sup>a</sup>					3%		
水層 <sup>a</sup>					97%		
7M/α-E 可溶化					13%		
層 <sup>a</sup>					7%		
水層 <sup>a</sup>					93%		
7M/α-E 可溶化					10%		
層 <sup>a</sup>					5%		
水層 <sup>a</sup>	95%						

<sup>a</sup> 可溶化成分の分配率

非抽出性残留の特性：非抽出性残留の特性を検討するために、散布 35 日後収穫試料(長期保存試料)を用いて、抽出後残渣を連続抽出した。

表 4 散布 35 日後収穫試料の非抽出性残留の特性

[総残留放射能に対する割合%、( )内はジチアノン当量 ppm] (1996 年報告書)

溶媒	画分	麦葉	穀粒
		画分の割合%	画分の割合%
残渣 2		29.9 (20.35)	35.7 (0.68)
Na2-EDTA	ペクチン	2.48 (1.69)	14.61 (0.28)
DMSO 35°C	リグニン	8.23 (5.60)	12.06 (0.23)
DMSO 80°C	リグニン	2.74 (1.87)	3.48 (0.07)
残渣 3		16.45 (11.19)	5.55 (0.10)
NH3	非セルロース性多糖類	4.57 (3.11)	2.22 (0.04)
	残渣	11.88 (8.08)	3.33 (0.06)
シュウワア- 試薬	セルロース	3.01 (2.05)	2.39 (0.04)
	残渣	13.44 (9.14)	3.16 (0.06)

穀粒の残渣中放射能はペクチン画分(0.28ppm)及びリグニン画分(0.30ppm)に多く、麦葉ではリグニン画分(7.47ppm)、非セルロース多糖類(3.11ppm)の順であった。麦葉のこれら画分の TLC 分析では極性の高い数成分が分離した。穀粒では放射能が少なく、分析できなかった。

以上の結果より、2 週間間隔で 2 回散布後 35 日に収穫した小麦の麦葉、穀粒及び初殻には、48.14、2.20 及び 92.43 当量 ppm の放射能が残留していた。未変化体ジチアノン(A)が総残留放射能の 50~66%を占め、残留濃度は麦葉、穀粒及び初殻でそれぞれ 29.67、

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

Dithianon:

1.13 及び 61.12ppm であった。他に、微量な多数の極性代謝物画分が確認されたが、主要な代謝物は存在しなかった。

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

### 3. 土壌中動態に関する試験

#### 3.1 好氣的土壌中動態試験

(資料 代 9)

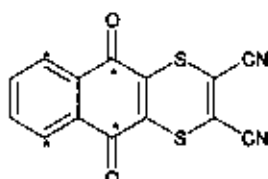
試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

供試標識化合物：ナフトキノン環 5, 6, 9, 10-<sup>14</sup>C 位標識体 (以下 <sup>14</sup>C-標識体という)

構造式：



\* : <sup>14</sup>C-標識位置

化学名 (IUPAC 名) : 5, 10-ジ'ヒ'ロ-5, 10-ジ'チ'オキサ[2, 3-b]-1, 4-ジ'チ'ン-2, 3-ジ'カル'ニトリル

比放射能及び純度：

	<sup>14</sup> C-標識体	<sup>13</sup> C-標識体	非標識体
比放射能	μ Ci/mg	-	-
放射化学的純度 (%)			
化学的純度 (%)			
安定同位体存在率 (%)			

標識位置の設定理由：安定と考えられるナフトキノン環の 5, 6, 9, 10 位を <sup>14</sup>C で標識した (<sup>13</sup>C-標識体はナフトキノン環の 5 または 6 位を <sup>13</sup>C で標識)。

供試土壌：試験にはドイツ国内の 4 地点から採取された次表の土壌を使用した。

採取地		Ulm	Offebach	Bergen	Schwalbach	
土性		軽塩壌土	砂壌土	塩壌土	微砂質壤土	
陽イオン置換容量 (meq Ba/100 g)		15	11	20	13	
有機炭素量 (%)		1.31	0.71	2.95	1.19	
有機物量 (%)		2.26	1.22	5.09	2.05	
pH	水	-	-	8.4	6.0	
	0.01M CaCl <sub>2</sub>	6.8	6.5	7.6	5.1	
最大容水量 (g/100g)		45.5	37	49.8	50.4	
粒子径分布* (mm)	砂	0.05~2 (0.063~2)	30.1 (27.9)	7.4	(15.3)	(10.1)
	シルト	0.002~0.05 (0.002~0.063)	42.2 (44.4)	26.5	(40.9)	(68.2)
	粘土	<0.002 (<0.002)	27.7 (27.7)	66.2	(43.8)	(21.7)
微生物活性 (mg 炭素/100g 乾土)		試験開始時	33	23	25	25
		試験終了時	26/20°C (13/10°C)	19	21	17

- : 実施せず、\* : USDA 規格、( )内は DIN 規格

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

111111

## 方 法

試験溶液の調製； $^{14}\text{C}$ -標識体処理液はアセトンで希釈して調製、同定のための $^{14}\text{C}$ -標識体および $^{13}\text{C}$ -標識体の混合処理液は $^{14}\text{C}$ -標識体処理液を $^{14}\text{C}$ 対 $^{13}\text{C}$ の比率が1:1 (w:w) になるように $^{13}\text{C}$ -標識体のアセトン溶液と混合して調製した (0.14 mg ジチアノン/100  $\mu\text{l}$ )。

土壌の処理；2 mm の篩を通した乾燥重量 100 g 相当の土壌 (最大容水量の 45%に調整) を、1 L 容の代謝フラスコに入れた (土壌層：約 2cm)。土壌に $^{14}\text{C}$  標識体又は $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$  標識体の混合物 1:1 (w:w) のアセトン溶液 (0.14 mg/100  $\mu\text{l}$ =1.4mg/kg 土壌) を添加し、混和した。処理量は1回最大使用量である 140 g ai/10aに相当する量とした。

試験区；4 土壌を用い、20°Cの非滅菌暗条件下で静置した。なお、軽塩土についてはオートクレーブ滅菌(121°C/15 分間) 区及び 10°Cの非滅菌区も設けた。

試験区は以下の通りである。

試験系		代謝フラスコ数	供試標識化合物
軽塩土	20°C	非滅菌	20+予備 4
		滅菌	6
	10°C	非滅菌	20+予備 4
		滅菌	4
砂塩土	20°C	非滅菌	20+予備 4
		滅菌	4
塩土	20°C	非滅菌	20+予備 4
		滅菌	4
微砂質塩土	20°C	非滅菌	20+予備 4
		滅菌	4

揮発性物質は 2N NaOH 及び 2-メトキシエタノールに捕集した。

非滅菌/滅菌ろ過水を通させた炭酸ガス除去空気を各フラスコに通気した。フラスコの重量が 10%以上低下した場合は非滅菌/滅菌水を補充した。滅菌区の無菌性の確認は、試験開始時及び終了時に行った。

試料の採取時期；試料の採取は 2 反復とした。

非滅菌区土壌： 処理直後 (0 日)、1、2、4、7、14、30、60、91 及び 120 日

滅菌区土壌： 7、30 及び 120 日

トラップ： 各土壌採取時あるいは 2 週間間隔で採取・交換

放射能の抽出；ジチアノンの分解を防ぐため、濃塩酸で pH 0.5 に調整したアセトンを用い、最終抽出で処理放射能の 2%未満になるまで抽出を繰り返した。

放射能の測定；抽出液は直接、又、抽出残渣は燃焼法により生成した $^{14}\text{CO}_2$ を LSC で放射能を計測した。

代謝物の分析；抽出液は順相及び逆相 TLC で分析し、標品とのクロマトグラフィーにより、同定・確認した。NaOH 捕集液中の放射能は、塩化バリウム溶液を添加して、 $^{14}\text{CO}_2$ であることを確認した。

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

土壌結合残渣の放射能；残渣は 0.5 N NaOH による抽出分画により、ヒューミン、腐植酸及びフルボ酸に分けた。

試験結果：

物質収支及び代謝物の分析；各採取時点における、物質収支、抽出液、炭酸ガス及び残渣の放射能の分析結果(処理放射能(AR)に対する割合%)を次表に示す。

試験系	放射能の分布	処理放射能に対する割合 (%)										
		0日	1日	2日	4日	7日	14日	30日	60日	91日	120日	
経 植 壤 土	20℃	物質収支	104	98.6	98.0	100	101	98.9	99.2	99.7	98.0	98.3
		抽出液	99.7	87.3	82.8	80.9	75.5	62.0	50.3	43.5	14.4	19.8
		ジチアノン	99.7	81.8	72.6	67.9	56.0	39.9	19.8	10.7	2.8	
		Rf 0.02-0.05		1.8		2.3	2.7	9.3	16.6	19.2	0.9	
		Rf 0.00-0.02		1.9	3.1	3.7	4.1	7.4	7.9	9.2	7.6	18.3
		その他合計		2.0	7.4	7.2	12.9	5.7	6.1	4.6	3.2	1.6
	炭酸ガス		0.3	0.7	1.4	2.7	4.9	9.5	15.3	21.4	24.5	
	残渣	4.3	11.0	14.5	18.2	23.2	32.0	38.4	41.0	62.2	54.0	
	減 菌	物質収支					104		102			103
		抽出液					100		84.9			48.1
		ジチアノン					92.5		62.8			7.9
		Rf 0.03-0.05					2.6		11.5			2.1
Rf 0.00						2.8		6.9			30.8	
その他合計						2.6		3.9			7.6	
炭酸ガス							0.1	0.3	0.8	2.1		
残渣					3.6		17.0			52.6		
10℃	物質収支	103	103	103	103	104	104	101	99.2	104	104	
	抽出液	98.4	96.1	95.0	94.4	92.2	81.4	79.6	62.5	35.3	40.2	
	ジチアノン	98.4	92.5	87.3	84.7	81.5	67.2	56.1	26.6	10.0	11.5	
	Rf 0.00-0.01		1.3	2.0	2.6	2.6	4.0	7.0	9.3	16.8	18.2	
	Rf 0.03-0.05		1.2	1.4	1.6	1.6	6.5	9.6	9.0		2.6	
	その他合計		1.3	4.7	5.7	6.5	4.0	7.0	17.7	8.7	7.9	
	炭酸ガス		0.2	0.5	0.9	1.6	2.9	5.7	11.2	16.9	21.9	
	残渣	4.5	7.2	7.3	7.8	10.0	19.8	16.1	25.5	51.4	41.8	
	非 減 菌	物質収支	104	99.6	101	103	102	100	99.5	99.2	97.8	101
		抽出液	102	90.4	92.2	91.6	83.4	58.7	47.8	34.9	16.3	17.6
		ジチアノン	102	87.4	84.2	81.3	71.7	39.0	23.5	14.4	2.4	2.3
		Rf 0.03-0.05				1.9	2.6	9.1	12.0	8.8	1.6	1.6
Rf 0.00-0.02			1.0	1.5	1.8	3.7	6.8	6.5	6.9	10.0	9.5	
その他			2.2	6.7	6.7	5.5	3.9	5.9	4.9	2.4	4.3	
炭酸ガス			0.4	0.9	1.9	4.1	9.2	16.8	29.7	38.1	42.6	
残渣		2.1	8.8	8.2	9.3	14.4	32.3	34.9	34.6	43.4	40.5	
20℃		物質収支	102	99.1	97.8	98.2	100	102	99.7	98.8	100	98.8
		抽出液	97.5	79.9	66.6	66.3	56.0	42.0	23.1	10.7	5.7	6.1
		ジチアノン	93.2	69.2	54.2	53.2	41.9	24.5	8.7	2.3	1.2	1.5
		Rf 0.00-0.02	4.5	7.7	7.1	6.6	6.2	5.3	10.8	4.7	3.3	3.7
	Rf 0.03-0.05			2.3	2.4	2.8	6.5		1.5	0.5		
	その他		3.1	3.0	4.3	5.2	5.8	3.7	2.3	0.7	0.9	
	炭酸ガス		0.1	0.6	1.3	2.4	5.3	10.2	18.8	24.3	28.1	
	残渣	5.0	18.1	30.6	30.6	41.9	54.4	66.5	69.3	70.5	64.6	
	シル ト 質 壤 土	物質収支	102	103	102	103	103	103	101	101	102	100
		抽出液	97.7	95.5	91.4	92.8	91.3	79.0	69.5	57.8	35.7	38.1
		ジチアノン	97.7	92.6	88.9	91.1	82.8	66.9	53.2	35.7	13.8	16.8
		Rf 0.00-0.02		2.1	1.0	1.0	3.4	4.2	5.2	7.0	14.1	9.3
Rf 0.03-0.06			1.0	0.8	0.8	3.3	4.5	5.8	8.3	1.9	5.9	
その他				0.8		2.0	3.6	5.4	6.9	6.1	6.1	
炭酸ガス			0.4	0.8	1.6	3.1	5.6	10.1	17.7	23.8	28.0	
残渣		4.0	7.2	9.4	8.8	8.5	18.4	21.7	25.3	42.5	34.3	

空欄：定量限界以下(処理放射能に対し炭酸ガスは<0.1%、他は<0.2%)。揮発性有機物は全て処理放射能の<0.1%であり省略した。

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

120 日間の試験期間中、物質収支はいずれの時点でも平均 98 %AR 以上であった。

非滅菌土壌において、 $^{14}\text{CO}_2$  生成量は時間の経過とともに増加し、処理 120 日後には 20°C で 25~43%AR、10°C で 22 %AR となった。僅かであるが、滅菌土壌でも 2%検出された。炭酸ガス以外の揮発性物質は全ての試料で検出されなかった（検出限界<0.1% AR）。

アセトン抽出液中の未同定代謝物を、TLC の Rf 値で示したが、処理放射能の 10%を超えるものも多数の少量のピークを含んでいた。

土壌結合残渣の放射能；放射能が最も多かった抽出残渣を分画した結果を次表に示した。

試験系				処理放射能に対する割合 (%)			
				抽出残渣	フルボ酸	腐植酸	ヒューミン
軽塩土	20°C	非滅菌	91 日	62.2	10.4	6.0	45.6
		滅菌	120 日	52.6	9.1	7.6	35.0
	10°C			51.4	10.4	7.2	34.0
砂土	20°C	非滅菌	91 日	43.4	9.0	5.3	29.0
塩土				70.5	9.2	1.5	59.1
微砂質土				42.5	7.8	7.8	26.5

土壌結合残渣は処理 91 日後に最大に達し、その後減少に転じた。結合残留の最大値は処理量の 71%(塩土/処理 91 日後)であった。

残渣中放射能の大部分 (27~59 %AR) は、生物的に利用される可能性の低いヒューミン画分に存在した。

ジチアノンの消失速度；各試験系におけるジチアノンの消失速度 ( $DT_{50}$  及び  $DT_{90}$ ) を次表に示した。

試験系			ジチアノンの消失速度 (日)	
			$DT_{50}$	$DT_{90}$
軽塩土	20°C	非滅菌	10.0	47.7
		滅菌	40.7	135.1
	10°C	非滅菌	30.8	111.4
砂土	20°C	非滅菌	12.1	61.5
塩土		非滅菌	4.1	28.5
微砂質土		非滅菌	33.7	166.3

非滅菌土壌におけるジチアノンの半減期は 20°C で 4~34 日、及び 10°C で 31 日と算出された。軽塩土の場合、土壌を滅菌することにより、20°C での半減期は 10 日から 41 日に延長した。

以上の結果より、ジチアノンは未同定の幾つかの中間代謝物を経て、土壌成分と結合して残留し、処理 91 日後に最大となり、その後減少に転じた。又、非滅菌土壌において有意な炭酸ガスの生成 (処理放射能の 22%以上) が認められ、ジチアノンが微生物により無機化されることを示唆していた。

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

#### 4. 水中動態に関する試験

##### 4.1 加水分解動態試験

(資料 代 10)

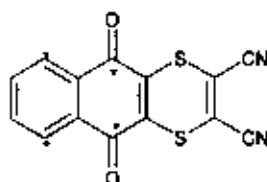
試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

供試標識化合物：ナフトキノン環 5, 6, 9, 10-<sup>14</sup>C 位標識体(以下 <sup>14</sup>C-標識体という)

構造式：



\* : <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 (IUPAC 名) : 5, 10-ジシトロ-5, 10-ジオキソナフト[2, 3-b]-1, 4-ジオキソ-2, 3-ジカルボニル

比放射能 :  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度 : %

水溶解度 : 0.27mg/L (20°C)

標識位置の設定理由 : 安定と考えられるナフトキノン環の 5, 6, 9, 10 位を <sup>14</sup>C で標識した。

供試緩衝液 : 各緩衝液をろ過滅菌して用いた。

pH 5 : 0.02M クエン酸-カリウム+水酸化ナトリウム

pH 7 : 0.02M リン酸二水素カリウム+水酸化ナトリウム

pH 9 : 0.02M ホウ酸+水酸化ナトリウム

試験方法：

試験溶液 : <sup>14</sup>C 標識体をアセトニトリルに溶解し、0.07 mg/L になるように緩衝液に添加し (アセトニトリルの最終濃度は 0.1%)、試験溶液とした。250 mL 容の滅菌褐色ガラス瓶に、試験溶液 200 mL を入れて密閉した。試験は 2 反復で行った。

試験温度 : 20±2°C に設定した恒温暗室内で試験した。

試験期間 : 30 日間

分析方法 : 測定操作中におけるジチアノンの分解を防ぐため、試料の pH を確認後、直ちに試料を 1N 塩酸で、pH を 4 に調整した。又、全ての溶出液の pH も必要に応じて pH4 に調整した。次いで、試料の無菌性を確認した。

試料中の分解物の抽出、精製は固相抽出で行った。即ち、予めメタノール及び水でコンディショニングした C-18 カートリッジに試料全量を注ぎ吸着させ、非吸着画分 (pH 4 の水で洗浄)、アセトニトリル及びアセトン溶出画分、並びに溶出しない結合画分



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

Dethuana

に分画した。溶出画分を濃縮後、標品と共に TLC で分画し、単離した。単離画分を異なる溶媒系を用いて、再度、標品とクロマトグラフィーを行い、Rf 値の比較により同定/定量した。一部は LC/MS 分析に供した。

採取時期：各溶液の採取時期を次表に示した。

試験溶液の pH	試料採取時期
pH 5	0、1、3、7、14 及び 30 日
pH 7	0、3、6、12 時間、1、3、7、14 及び 30 日
pH 9	0、2、4、6、8、10 分、1、6 時間、1、3、7、14 及び 30 日

放射能の計測：放射能は液体シンチレーションカウンターで計測した。

半減期の算出：濃度（自然対数）と時間の回帰直線から得られた一次反応曲線より、速度定数 (k) を求めた。半減期  $t_{1/2}$  は式、 $t_{1/2} = \ln 2/k$  により算出した。

#### 試験結果：

物質収支及び分解物の分析：代表的な採取時期における物質収支、固相抽出の画分及び溶出画分の TLC 分析結果 (添加放射能に対する割合%) の概要を次表に示した。

物質収支はいずれの pH 及び試料採取時期とも、処理放射能 (AR) に対し 98 % 以上であった。pH 5 では、分解物として (H) が 3 日から、(I) が 30 日に生成した。

pH 7 では、ジチアノンの分解が速まり、7 日後にはジチアノンは検出されなかった。分解物として新たに (J) が生成した。

pH 9 では分解が更に速まり、6 時間後にはジチアノンは検出されなかった。(I) が 14 日で 62.3 %AR に達した。TLC で分離された未知物質の画分はいずれも分解物の混合物であり、処理放射能の 10% を超える未知分解物は存在しなかった。

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

緩衝液	物質収支、画分、 分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)											
			0	10分	1時間	6時間	1日	3日	7日	14日	30日			
pH 5	物質収支		99.5	/					98.4	99.5	99.5	98.9	100	
	カトリック非吸着		0.7						0.8	3.7	1.5	1.6	1.8	
	溶出		94.3						94.8	94.0	94.5	93.3	94.8	
	ジチアノン	A	94.3						89.7	84.0	69.3	42.7	13.8	
		H								3.3	6.0	6.1	8.0	
		I											9.0	
	未知分解物類-1								1.6	3.6	4.6	7.2	6.1	
	その他未知物質								3.5(2)	3.1(2)	4.6(4)	37.3(8)	57.9(8)	
カトリック結合		4.4	2.8	1.7	3.4	4.0	3.7							
pH 7	物質収支		99.1	/					101	98.5	102	98.3	98.6	98.6
	カトリック非吸着		1.4						7.8	3.1	54.2 <sup>a</sup>	3.0	6.6	4.0
	溶出		94.9						91.5	92.4	43.4 <sup>a</sup>	93.9	88.2 <sup>b</sup>	90.8 <sup>b</sup>
	ジチアノン	A	94.0						71.0	31.4	3.0			
		H							5.2	9.1	15.1	7.2	23.0	28.9
		I								5.8	8.7	8.9	22.3	23.6
		J									1.5	2.5	31.0	15.1
	未知分解物類-2		1.0						3.5	8.2	7.0	14.2 <sup>d</sup>		
	未知分解物類-3								7.0	8.4	4.4	23.4 <sup>d</sup>		
	未知分解物類-4									6.3		12.5 <sup>d</sup>		
	その他未知物質								4.8(3)	23.2(5)	57.9(12)	25.2(5)	11.9(4)	23.2(5)
カトリック結合		2.7	2.1	2.9	4.1	1.4	3.9	3.8						
pH 9	物質収支		101	101	103	103	103	102	98.5	104	104			
	カトリック非吸着		0.8	1.7	2.2	2.9	9.5 <sup>a</sup>	89.3 <sup>a</sup>	24.2 <sup>a</sup>	24.2 <sup>a</sup>	24.9 <sup>a</sup>			
	溶出		95.4	95.5	98.0	96.6 <sup>b</sup>	89.4 <sup>b</sup>	11.0 <sup>b</sup>	70.7 <sup>b</sup>	75.8 <sup>b</sup>	74.4 <sup>b</sup>			
	ジチアノン	A	89.3	42.2	1.3									
		H	2.9	8.0	13.8	31.3	31.6	26.4	23.3	30.5	29.3			
		I		7.0	13.7	23.1	30.8	50.5	55.2	62.3	54.0			
		J		1.4		15.3	11.5							
	未固定分解物類-5		3.3	7.4	10.1 <sup>d</sup>		5.5	4.8(3)	5.8	2.1	1.7			
	未固定分解物類-6			9.1	16.4 <sup>d</sup>									
	未固定分解物類-7			8.0	15.9 <sup>d</sup>									
	未固定分解物類-8			7.0	14.7(3)									
その他未知物質			5.4(3)	12.1(4)	26.9(4)	19.5(3)	8.6(2)	10.5(2)	5.1(1)	14.3(2)				
カトリック結合		4.3	3.3	2.3	3.3	7.7	2.1	3.6	3.8	4.4				

空欄は検出されず。( )内の数値はTLCで分画された画分数を示す。

<sup>a</sup>: 溶媒系 D を用いて TLC で分画後、各画分を溶出の同じ画分に含めた。

<sup>b</sup>: pH7 の 14、30 日後及び pH9 の 1~30 日の TLC 分析には溶媒系 D を使用。その他は溶媒系 A を使用。

<sup>c</sup>: 溶媒系 A を用いてそれぞれ TLC で展開後、各画分を合わせた。

<sup>d</sup>: これらの画分を合わせて溶媒系 E を用いて TLC で展開。pH7 の画分は 7 画分、pH9 の画分は 8 画分に分画された。

未知分解物類 -1: Rf 値 0.00~0.02 の画分      -2: Rf 値 0.00~0.04 の画分      -3: Rf 値 0.10~0.13 の画分

-4: Rf 値 0.15~0.21 の画分      -5: Rf 値 0.00~0.02 の画分      -6: Rf 値 0.08~0.10 の画分

-7: Rf 値 0.14~0.18 の画分      -8: Rf 値 0.61~0.68 の画分

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

Diflufenon

加水分解速度；濃度 0.07 mg/mL 及び 20°Cにおけるジチアノンの推定半減期 ( $DT_{50}$ ) 及び 90%消失期間 ( $DT_{90}$ ) を下表に示した。

緩衝液	半減期 ( $DT_{50}$ )	90%消失期間 ( $DT_{90}$ )
pH 5	10.7 日	35.6 日
pH 7	0.6 日	2.0 日
pH 9	9.8 分	32.6 分

ジチアノンの pH 5、7 及び 9 の緩衝液中における  $DT_{50}$  は、各々10.7 日、0.6 日及び 9.8 分であった。

以上の結果より、ジチアノンは 20°C、pH 5、7 及び 9 の緩衝液中で加水分解され、分解は pH の上昇に伴い促進した。分解物として (H)、(I) 及び

(J) の生成が確認された。複数の未知分解物も認められたが、いずれも少量であり、処理放射能の 10%を超えるものはなかった。想定分解経路を下图に示した。

#### ジチアノンの想定加水分解経路

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

Dithianon

#### 4.2 水中光分解動態試験

(資料 代11)

試験機関：

(緩衝液中の分解)

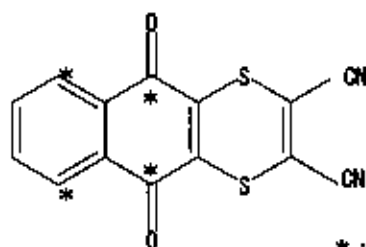
(自然水中の分解)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001年(緩衝液中の分解)、  
2001年(自然水中の分解)

供試化合物：ナフトキノン環 5, 6, 9, 10-<sup>14</sup>C 位標識体 (以下 <sup>14</sup>C-標識体という)

構造式：



\* : <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 (IUPAC 名) ; 5, 10-ジヒドロ-5, 10-ジオキソナフト [2, 3-b]-1, 4-ジチイン-2, 3-ジカルボニトリル

標識化合物 (緩衝液) : 比放射能 ; mBq/g ( mCi/g)、放射化学的純度 ; %

非標識化合物 (自然水) : 純度 ; %

供試水 : 緩衝液 ; クエン酸-カリウム+水酸化ナトリウム (pH4)、滅菌

自然水 ; 2001年1月24日採取、pH6.37、非滅菌

光源 ; キセノンアークランプ、UV フィルター (290nm 以下をカット)、290~800nm

光強度 ; 緩衝液 ; 765W/m<sup>2</sup> (290~800nm)、自然水 ; 600W/m<sup>2</sup> (290~800nm)

試験方法 :

(緩衝液)

試験溶液 ; <sup>14</sup>C-標識体のアセトニトリル溶液を添加して 0.13mg/mL の試験液を調製した (アセトニトリルの最終濃度 : 0.1%)。試験溶液 40mL を容器に入れ、石英ガラスプレートで密閉した。

試験温度 ; 20±2°C

試験期間 ; 0、15、30、45、60、120、240 及び 320 分、1 及び 7 日

分析方法 ; 試験溶液 35mL を固相抽出カートリッジに吸着させ、溶離液を濃縮し、一次元 TLC で分離・定量した。分解物は LC/MS で標準品とスペクトルを比較し、同定した。

(自然水)

試験溶液 ; 非標識体のメタノール溶液を自然水に添加して 0.1036 mg/L の試験液を調製した (メタノールの最終濃度 : 1.0%)。試験溶液 10mL を 10mL 容の石英ガラス製試験管に入れて密閉した。

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

試験温度 ; 24.6~24.8°C

試験期間 ; 5.0、10.0、15.0 及び 20.0 分

分析方法 ; 試験溶液をサンプリング後、その 50 µL を直接 HPLC に注入して分析した。

半減期の算出 ; HPLC による定量値 (2 連の平均値) を用い、時間 (t) に対して濃度 (lnC) をプロットし、一次反応速度式を用いて、ジチアノンの速度定数 (k) を求めた。

半減期は式、 $t_{1/2} = \ln 2 / k$  により求めた。

試験結果 :

(緩衝液)

分布 ; 照射区における代表的な採取時点における、物質収支、固相抽出の画分の TLC 分析結果、ならびに暗所対照区については、ジチアノンの分析結果を示した。

物質収支、画分、分解物	記号	分解物濃度 : 添加濃度に対する% (% AR)									
		0分	15分	30分	45分	60分	120分	240分	320分	1日	7日
炭酸ガス		—	—	—	—	—	—	—	0.2	3.6	24.5
揮発性有機物		—	—	—	—	—	—	—	<0.1	<0.1	0.4
カートリッジ非吸着		0.2	1.4	1.3	3.3	5.0	4.3	4.9	2.5	4.9	21.7
溶出		93.7	92.1	92.1	90.0	92.6	88.6	90.0	92.8	86.0	48.3
ジチアノン	A	90.3	76.1	69.0	56.3	53.5					
	H		5.5	2.8	5.5	8.0	20.4	20.2	38.5	31.9	34.4
	I			3.0	3.8	6.6	9.3	8.8	11.2	7.7	2.8
	J			2.7		1.1	7.6	8.6	15.3	20.9	8.9
未知分解物 Rf:0.83-0.95		1.1	2.8	7.2	8.5	6.4	30.9	30.5			
未知分解物 Rf:0.65-0.71									16.9	18.2	11.7
未知分解物 Rf:0.85-0.91									5.6	7.5	12.4
カートリッジ結合		4.1	4.7	4.6	3.8	0.7	4.4	4.3	5.5	4.6	3.5
物質収支		98.8	98.1	98.0	98.0	98.5	97.4	99.2	101	98.7	97.6
対照区	ジチアノン	A	94.6	—	—	—	—	—	—	91.7	87.4

— : 測定せず、空間は検出されず。

試験期間を通して、物質収支は処理放射能の 97% 以上であった。

主要な分解物として、(H)、(I) 及び

(J) が生成した。これら分解物は処理放射能に対し 7 日後には、H が 34.4%、I が 2.8% 及び J が 8.9% となった。未知分解物類を 3 画分に分けて示したが、これら画分は更に TLC で多数の成分に分離し、処理放射能の 10% 以上生成した未知分解物は存在しなかった。

(自然水)

自然水 (pH6.37) 中における親化合物の減衰は次表のとおりであった。

照射又は遮光時間(分)	照射区 (mg/L)	遮光区 (mg/L)
0	0.094	0.094
5	0.075	0.082
10	0.064	0.077
15	0.054	0.073
20	0.047	0.066

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

Dithioner

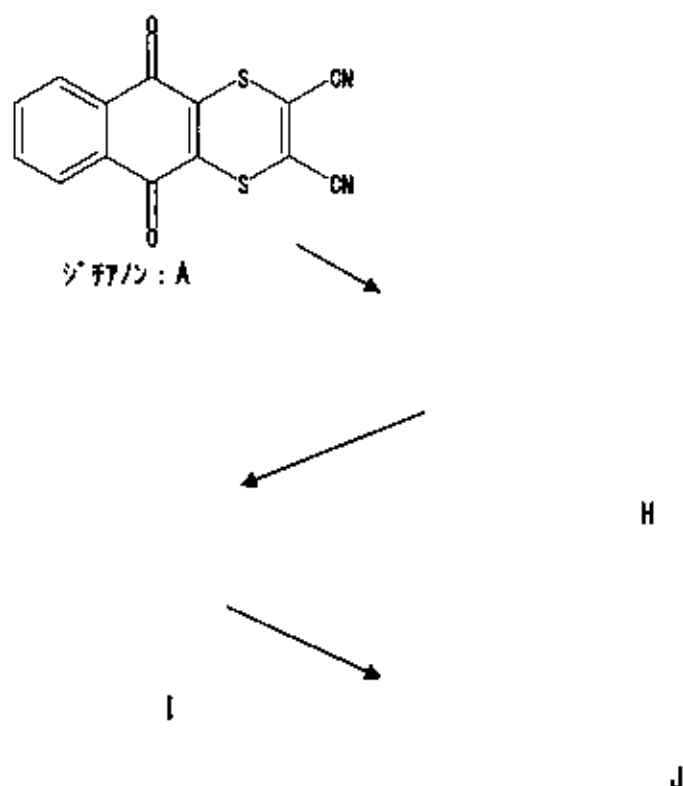
推定半減期；推定半減期を次表に示した。

供試水	照射区				対照区	
	ジチアノン		H	I	J	A
緩衝液	<1.2 時間		16 日	1.4 日	4.8 日	65 日
自然水	20.45 分	124.2 分(北緯 35°、4~6 月)				42.01 分

照射区におけるジチアノンの半減期は、緩衝液 (pH4、20°C、滅菌) で 1.2 時間以下及び自然水 (pH6.37、25°C、非滅菌) で 20.45 分であった。分解物の半減期は、緩衝液で H、I 及び J が各 16 日、1.4 日及び 4.8 日であった。

以上の結果より、照射区におけるジチアノンの半減期は、緩衝液で 1.2 時間以下及び自然水で 20.45 分であった。緩衝液中の分解物として、H、I 及び J が試験期間中に最高値として、各 38.5、11.2 及び 20.9%AD が生成し、各 16、1.4 及び 4.8 日の半減期で減衰した。

#### ジチアノンの想定水中光分解経路図



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

Dithranol

#### 4.2.2 自然水中における光分解動態試験

(資料 代 12)

試験機関：

[GLP]

報告書年： 2005 年

供試標識化合物：  $^{14}\text{C}$  標識した化合物を用いた。

化学名： 5,10-dihydro-5,10-dioxonaphtho[2,3-b]-1,4-dithiin-2,3-dicarbonitrile

分子式：  $\text{C}_{14}\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$

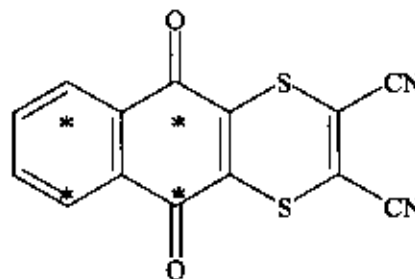
分子量： 296.33

バッチ番号：

比放射能：  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  (  $\text{dpm}/\mu\text{g}$  )

放射化学的純度： % (HPLC)

化学構造： \* :  $^{14}\text{C}$  標識部位



供試水溶液： 自然水 (湖水)

採取場所	
採取日	2001年8月15日
pH	8.3
組成	Na : 43ppm, Ca : 122ppm, Mg : 89ppm, 硬度 ( $\text{CaCO}_3$ ) : 677ppm, Na 吸着比 (SAR) : 0.72 伝導性 : 1.42 $\text{homs}/\text{cm}$ 溶存酸素 : 11.1 $\text{mg}/\text{L}$
アクチノマイセテス	30 CFU/mL 水 (433.9 時間)
菌類	0.3 CFU/mL 水 (432.4 時間)
バクテリア	5,850 CFU/mL 水 (76.4 時間)

供試水は、試験開始まで冷蔵庫 (5°C) で保存し、オートクレーブ (120°C) で滅菌して用いた。

光源： キセノンランプ (Atlas Suntest CPS Plus ユニット)

フィルターを通して 290nm 未満をカットし、擬似太陽光とした。

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

Diflufenor

光強度： 平均 502 W/m<sup>2</sup> (300~800nm)

試験方法：

試験溶液の調製： <sup>14</sup>C 標識被験物質をアセトニトリルに溶解して原液を調製した。LSC による原液の濃度は 134,402 dpm/μL (0.306 μg/μL) であった。原液 600 μL を取りアセトニトリルで 10mL とし、添加用溶液 (7,752dpm/μL (0.0176 μg/μL) とした。滅菌した自然水 100mL に添加用溶液 1020 μL を十分に混合して光分解溶液を調製し、試験液の最終濃度は約 0.18ppm (= 100%TAR) とした。その 10mL を各試験容器に入れてクォーツ製キャップをし、光分解装置に收容した。空気は真空ポンプを用いて 0.2 μm のフィルターを通した後 NaOH トラップを通して容器内に導入した。試験期間中に発生した揮発物質はエチレングリコール、0.1N 硫酸および 2.0N 水酸化ナトリウムに捕集した。暗所対照群も同様に処理し、インキュベーターに收容した。

インキュベーションの条件：

試験温度： 25±1℃

光照射： 継続照射

遮光対照は遮光環境インキュベーターに收容した。

試料採取時点： 光照射区及び遮光対照区ともに、

直後 (0)、5、10、15 分、1、3、6、12、24、72、120 及び 168 時間

分析方法：

試料の採取： 各採取時点で光照射区、暗対照区の光分解溶液および各捕集液の部分試料を採取した。

予備試験により塩基性条件下では検体は非常に不安定であることが確認されたため、取り出した光分解溶液に 100 μL の 2.5%TFA を加えて pH を約 5.0 とし、塩基性条件による分解反応を抑えた (自然水の pH : 8.3)。

放射能の測定： 液体シンチレーションカウンター (LSC) により放射能を測定した。

放射能成分の分離、定量および同定： 各時点での光分解および暗対照試料を酸性化した後、SPE カラムにいて濃縮し、MS スペクトル分析にかけた。7、8、13 および 15 分に分離した主要ピーク又は少量ピークは濃縮サンプルはさらに HPLC に導入して分離し、LSC で分析し、各残留物に対応するピークをプールした。このプールしたピークフラクションを窒素化で 1mL に濃縮し、HPLC にかき、次に既知の標準品とともに MS 分析にかけた。

半減期の算出： 以下に示す Gustafson および Holden の非線形一次モデルを用いて計算した。(次頁)



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

2014.03.01

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

または

$$\ln C = \ln C_0 - \alpha \ln (1 + \beta t)$$

C : 各時点における親化合物の濃度 (%TAR)

C<sub>0</sub> : 0 時点における親化合物の濃度 (%TAR) 初期濃度

t : 時間

$\alpha > 0, \beta > 0$

結果 : 各測定時間での分布および物質収支を以下に示す。

表 1. 光照射区および遮光対照区における物質収支

採取日	光照射区			遮光対照区		
	反応液の放射活性 (%TAR)*	揮発性物質 (CO <sub>2</sub> ) (%TAR)	物質収支 (%TAR)	反応液の放射活性 (%TAR)*	揮発性物質 (CO <sub>2</sub> ) (%TAR)	物質収支 (%TAR)
0分	100	—	100	100	—	100
5	100	—	100	100	—	100
10	100	—	100	100	—	100
15	100	—	100	100	—	100
1時間	101.54	—	101.54	99.61	—	99.61
3	100.22	—	100.22	100.94	—	100.94
6	100.27	—	100.27	103.07	—	103.07
12	104.02	—	104.02	103.85	—	103.85
1日	97.34	0.170	97.51	99.07	—	99.07
3	97.31	0.710	98.02	101.03	—	101.03
5	95.30	1.61	96.91	100.78	—	100.78
7	92.38	2.08	94.46	99.18	—	99.18
平均			99.41			100.72

TAR100% = 0.18 ppm

光照射区及び暗対照区ともに物質収支は良好であった。

遮光対照区では揮発性物質の放射能は検出されなかった。

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

010114000

表 2. HPLC 分析による光照射区反応液の各時点での分解物の定量的推移 (%TAR)

時間	Pk1	Pk2	Pk3	Pk4	Pk5	Pk6	Pk7	Pk8	Pk9	Pk10	P	その他	計
$t_R$ 分	6.2- 7.0	7.1- 7.5	7.6- 8.1	9.2- 10	10.2- 10.5	11.1- 11.5	12.5- 13.1	14.5- 15.4	17.4- 18.3	19.5- 20.2	21.5		
		BD	PA					D2		D8	P		
0分*	0.00	0.00	0.00	0.00	-	0.00	10.27	0.00	0.00	0.00	88.67	1.06	100.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	41.22	0.00	7.10	5.32	44.29	2.07	100.00
10	0.00	0.00	6.60	0.00	0.00	5.90	38.26	5.05	10.44	6.41	17.44	9.90	100.00
15	11.50	5.09	10.98	0.00	7.34	10.85	17.04	4.04	14.81	4.07	5.89	8.39	100.00
1時間	23.59	6.09	15.64	0.00	6.48	11.18	10.73	12.12	6.17	5.78	0.00	3.76	101.54
3	26.85	8.02	23.49	0.00	8.50	8.16	3.06	14.71	0.00	0.00	0.00	7.44	100.22
6	22.02	9.32	29.73	9.25	8.38	6.45	3.05	9.22	0.00	0.00	0.00	2.85	100.27
12	19.99	10.64	39.89	4.96	5.46	6.49	0.00	7.60	0.00	0.00	0.00	8.98	104.02
1日	11.46	8.47	47.99	2.46	6.52	7.21	0.00	6.85	0.00	0.00	0.00	6.38	97.34
3	7.96	5.54	59.76	4.32	4.77	6.32	0.00	2.83	0.00	0.00	0.00	5.82	97.31
5	6.99	4.51	62.53	4.07	4.96	4.07	0.00	2.05	0.00	0.00	0.00	6.14	95.30
7	9.03	5.05	58.49	4.26	4.16	5.76	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5.64	92.38

\* : 0分時平均値

BD : , PA : , P : ジェル/ソ(親化合物)

D2 :

D8 :

表3. HPLC分析による暗対照区反応液の各時点での分解物の定量的推移 (%TAR)

*	Pk1 (Pk1)	Pk2 (Pk3)	Pk3	Pk4	Pk5 (Pk6)	Pk6 (Pk7)	Pk7 (Pk8)	Pk8	Pk9 (Pk10)	P	その他	計
t <sub>R</sub> 分	6.2- 7.0	7.6- 8.1	8.5- 9.2	10.4- 11.0	11.1- 11.5	12.5- 13.1	14.5- 15.4	16.2- 16.4	19.5- 20.2	21.5		
		PA	PD				D2		D8	P		
0分	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	10.27	0.00	0.00	0.00	88.67	1.06	100.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	48.41	0.00	0.00	0.00	49.88	1.71	100.00
15	3.25	0.00	0.00	0.00	3.36	65.32	3.80	0.00	0.00	14.62	9.85	100.00
1時間	5.50	2.20	0.00	0.00	6.82	62.17	10.22	0.00	4.45	0.00	8.25	99.61
3	8.17	2.15	0.00	0.00	5.35	59.64	13.99	0.00	2.15	0.00	9.50	100.94
6	9.37	1.39	0.00	0.00	4.74	58.22	18.13	0.00	0.00	0.00	11.21	103.07
12	10.61	3.60	5.77	0.00	5.58	49.07	19.47	0.00	0.00	0.00	9.74	103.85
1日	13.82	5.46	6.53	4.17	5.04	35.52	18.35	2.91	0.00	0.00	7.23	99.03
3	21.54	5.90	10.42	5.07	3.84	20.04	22.86	2.05	0.00	0.00	9.30	101.03
5	28.21	10.07	7.53	6.11	4.03	14.50	20.50	1.69	0.00	0.00	8.14	100.78
7	30.27	8.16	9.56	7.50	3.02	14.25	18.39	2.06	0.00	0.00	5.96	99.18

\* ( ) 内は暗対照区のピークに対応する光照射区のピーク番号(表2)

PA: , PD: , P:ジメチル(親化合物)

D2:

D8:

代謝物のパターン： 試験終了時放射能物質の物質収支は光照射区で 94.46%、および遮光対照区で 99.18%であった。試験期間を通してそれぞれ平均 99.41%および 100.72%であった。ジチアノン<sup>①</sup>は光および遮光の両区で分解した。表 2~3 に示すように代謝物パターンはほぼ同じであったが、各代謝物の形成及び減少には差違が認められた。両区の最初の分解物は約 13.0 分にピークを持つ物質であった。光照射区では 5 分で 41.22%TAR の最大値に達し、6 時間後には 3.05%TAR と急速に減少し以降は検出されなかった。一方暗対照区ではこのピークは 15 分に最大 65.32%TAR に達し、ゆっくりと分解されて試験 7 日において 14.25%TAR 検出された。これは約 13 分ピークの分解物が光により非常に分解されやすいことを示している。また、<sup>②</sup>は暗対照区では少量ピークであり、5 日の最大 10.07%TAR を除き 10%に満たなかったが、一方光照射区では他の代謝物が減少するにつれて徐々に増加し 3~7 日では 58.49~62.53%TAR になったことより、

<sup>③</sup>は光分解の最終生成物であると考えられる。これは天然の化合物であり、CO<sub>2</sub>に分解されることが知られている。光照射区のみで見られた <sup>14</sup>C-CO<sub>2</sub>はゆっくり増加し、試験終了時に最大約 2%となっており、ジチアノンは光分解により<sup>④</sup>になり、最終的には CO<sub>2</sub>に分解されると考えられる。

半減期の計算： 用いた半減期の計算式より、本試験条件下でのジチアノン（親化合物）及び代謝物の水中光分解における半減期を表 4. に示す。

表 4. 推定半減期

物質の 同定	光照射区 Pk	暗対照 Pk	保持時間(分)	光照射区		暗対照区	
				DT50 (hr)	DT90 (hr)	DT50 (hr)	DT90 (hr)
	1	1	6.2 - 7.0	19.4	> 165	-	-
BD	2		7.1 - 7.5	84.3	> 156	-	-
PA	3	2	7.6 - 8.1	-	-	-	-
	4		9.2 - 10	0.11 (6.6分)	> 162	-	-
	5		10.2 - 10.5	185.1	> 165	-	-
	6	5	11.1 - 11.5	78.1	> 167	216	> 167
	7	6	12.5 - 13.1	0.26 (15.6分)	2.9	29.5	> 167
D2	8	7	15 - 15.4	10.7	> 117	-	-
	9		17.4 - 18.3	-	-	-	-
D8	10	9	19.5 - 20.2	-	-	-	-
P	11	10	21.5	0.06 (3.6分)	0.21 (12.6分)	0.093 (5.58分)	0.324 (19.44分)

- : 得られたデータより半減期の計算はできなかった。

BD : , PA : , P : ジチアノン (親化合物),

D2 : ,

D8 :

暗対照区のみ認められたのピーク 3, 4, 8 は記載しなかった。

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

Dithianon

また、本試験条件におけるジチアノンの光分解半減期を春季の日本の東京(北緯35度)における放射光に暴露した場合の推定値は次の表5. のとおりであった。

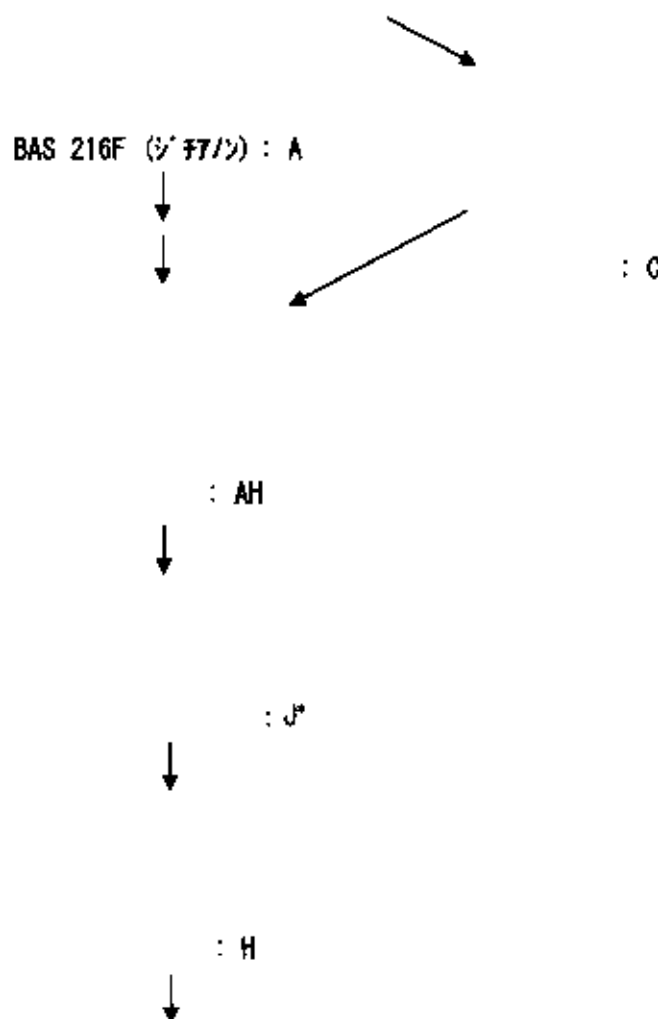
表5. ジチアノンの東京における推定半減期

区分	光照射区	暗対照区
推定半減期	18.28分	28.34分

無菌性の確認： 試験溶液を試験開始前および最終試料採取時に寒天プレートで培養したが、いずれのプレートにも微生物の増殖は認められず、照射期間中の無菌性が確認された。

代謝物の同定： 試験液中の放射残留物質の分析結果より、種々の代謝物が検出された。可能なピークを単離し、標準品を用いてコクロマトグラムまたはマススペクトロメトリーにより親化合物、BD、PA、PD、D2、D8 を同定した。

推定代謝経路： 以上、各分解物の推移に基づき以下のような代謝経路が推定された。



\*申請者による追記

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

5. 土壌吸着性

(資料 代 13)

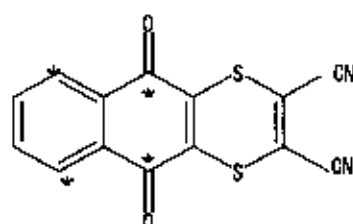
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

供試化合物:

構造式:



\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 (IUPAC 名): 5,10-ジヒドロ-5,10-ジオキソナフト[2,3-b]-1,4-ジチイン-2,3-ジカルボニトリル

比放射能: MBq/mg ( μCi/mg)、

放射化学的純度: %

供試土壌:

土壌	I ( )	II ( )	III ( )
土性	壤質砂土	砂壤土	砂壤土
粘土 (<0.002 mm)	4.9	17.0	10.9
シルト (0.002-0.02mm)	7.1	28.8	13.4
砂 (>0.02 mm)	88.0	54.2	75.7
有機炭素 (%)	2.6	1.2	0.7
陽イオン置換容量 (meq/100g)	7.2	10.9	4.5
pH	6.0	4.8	6.6

試験方法:

試験溶液: <sup>14</sup>C 標識ジチアノン(アセトン溶液)を 0.01M 塩化カルシウムで希釈し、1.0、0.2、0.04 及び 0.008mg/L の試験溶液を調製した(アセトンの最終濃度は 5.0%)。

吸着操作: 50mL 容のプラスチック製遠沈管に土壌: 試験溶液を 1:5(w/w)の比で入れ、20°C で 1.5 時間振とうした。遠心分離後、土壌及び遠沈管を 0.01M 塩化カルシウムで洗浄し、上清液と合せて LSC で放射能を測定した。

平衡化時間: 1.0 mg/L の試験溶液を用い、0.5、1.5 及び 16 時間振とうした。

物質収支: 1.0mg/L の試験溶液試料の上清液を LSC で測定し、次いで TLC で分析した。土壌試料は燃焼法で放射能を測定した。

結果:

物質収支: 1.0 mg/L の試験溶液における、試料への放射能の分布(処理放射能に対する割合)を次表に示した。

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

Doc. No. 60001

供試土壌	水	土壌	合計
I	12.6、12.4	68.4、70.6	81.0、83.0 (82.0)
II	16.7、17.8	71.3、65.6	88.0、83.4 (85.8)
III	20.3、25.7	64.7、55.3	85.0、81.0 (83.0)

( )は平均値

吸着係数：フロインドリッヒの吸着等温式より、土壌吸着係数を算出し、次表に示した。

供試土壌	1/n	$K_F^{ads}$	r	oc%	$K_F^{ads}_{oc}$
I	1.293	56.23	0.997	2.6	2163
II	1.173	32.43	0.999	1.2	2703
III	1.155	18.41	0.999	0.7	2630

平衡化時間：1.0mg/Lの試験溶液における、土壌への吸着割合%(処理放射能に対する割合)を次表に示した。

供試土壌	0.5時間	1時間	16時間
I	88	89	86
II	85	86	86
III	75	78	79

数値は申請者が図より読み取った。

以上の結果より、3種土壌を用いて実施したジチアノンの土壌吸着係数  $K_F^{ads}_{oc}$  は、2163~2703であった。

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

## 6. 生物濃縮性

ジチアノンの魚類濃縮性試験

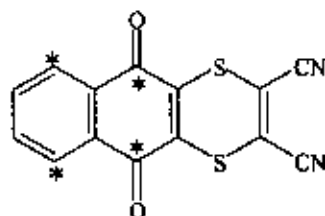
(資料 17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

被験物質：<sup>14</sup>C-標識ジチアノン



\*：<sup>14</sup>C 標識部位

比放射能： $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度： $\%$

供試生物：ニジマス (学名) *Oncorhynchus mykiss*

体重：2.0g

方法：

試験条件：暴露条件：流水式条件

試験期間：取込期間 3 日、排泄期間 6 日

取込及び排泄期間は、ジチアノンの分配係数  $\text{LogPow}=3.2$  を考慮して決定した。

被験物質濃度：0.4、2.0  $\mu\text{g}/\text{L}$

ニジマスにおける流水式 21 日毒性試験の結果  $\text{LC}_{50}=0.011\sim 0.033\text{mg}/\text{L}$  の約 1/50 及び 1/10 として設定した。

試験水槽：100L

溶存酸素濃度：8.9~10.8  $\text{mg}/\text{L}$

pH：7.9~8.0

温度：15.0~16.0 $^{\circ}\text{C}$

光周期：16 時間明 (約 500 Lux)

暴露用水供給方法：被験物質のアセトン溶液 (原液) を酸性水道水にて希釈した酸性添加処理溶液 (pH3.2) (1 日分ずつ調製) を 24 時間当たり 2L の流速で混合フラスコに流水し、試験濃度になるように混合フラスコ内にて水道水で希釈後、24 時間当たり 300L の流速で試験水槽に流入させた。取込期間終了後、水槽を十分に洗浄し、無処理水を水槽に導入した。



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

Dithionon

魚の供給及び観察：試験開始 3 週間前から試験条件にて順化し、流水式システムを 24 時間稼働させた後、魚を供給した。取込期間から排泄期間に移行する際には試験水槽洗浄の間、他水槽に移動させた。給餌及び死亡率を含めた魚の健康状態観察は毎日行った。

試料の採取及び総放射能計測：水及び魚試料の採取スケジュールを下表に示す。

暴露用水は、水槽の中心部から 4mL ずつ 2 点採取し LSC により直接放射能を計測した。さらに、放射能の特徴付けのため、取込期間の各採取日には別に 500mL を採取した。また、バックグラウンド用に、対照区より試験開始 0、24 及び 72 時間後に 4mL ずつ 2 点採取し、直接放射能を計測した。

魚試料は、取込期間各採取日に 8 尾を採取し、水道水で洗浄後シンクに叩きつけて屠殺し、水を抜き取った。その後、2 尾はそのまま、4 尾は食用部及び非食用部に分別してからソルエン 350 で溶解し、LSC により放射能を計測した。残り 2 尾はそのまま保存した。また、バックグラウンド用に、対照区より試験開始時及び取込期間終了時に 4 尾を採取し、1 尾はそのまま、3 尾は食用部及び非食用部に分別してから上記と同様に放射能を計測した。

試験時間(時間)	試験段階	魚採取日	水採取日
-24	試験開始		
0	魚供給		○
0.5	取込期間開始		○
1			○
1.5			○
6		○	○
12		○	○
24		○	○
48		○	○
72 (0)	取込期間終了 排泄期間開始	○	○
108 (36)		○	○
144 (72)		○	○
180 (108)		○	○
216 (144)		○	○

( )内は排泄期間開始時を基準とした試験時間

水中放射能の特徴付け：

暴露用水：各採取時に採取した 500mL の暴露用水を酸性にし、C18 固相抽出カラムに添加後、アセトニトリル、メタノール及び再度アセトニトリルで溶出した。一部試料に関しては、さらにアセトン及びメタノールにて、あるいはメタノールで 2 回溶出を行った。各溶出液は、直接 LSC にて放射能を計測した。種々有機溶媒溶出液は、試料ごとに合わせて濃縮し、親化合物の標品とともに二次元 TLC 分析に供した。カラム精製における放射能の回収率を確認するため、原液及び水道水で調製した高用量区暴露用水と同温度の被験物質を含む水溶液を酸性化し、C18 固相カラムに添加後、アセトニトリル、メタノール及び再度アセトニトリルで溶出し、放射能を計測した。

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

酸性添加処理溶液：低用量区の酸性添加処理溶液は、24 時間常温でインキュベーション後、高用量区は 0.5、6 及び 24 時間常温でインキュベーション後、親化合物標品とともに直接 TLC 分析に供した。

酸性添加処理溶液（予備試験）：本試験の高用量区酸性添加処理溶液と同濃度の被験物質を含む、水道水あるいは 2 回蒸留水を用いて調製した酸性溶液 (pH2~3) を 0.5、6 及び 24 時間常温でインキュベーション後、親化合物標品とともに直接 TLC 分析に供した。

濃縮倍率：見かけの定常状態における魚体の各部位総残留放射能を親化合物に換算した濃度の平均値 (Cf) を、取込期間での水中総放射能を親化合物に換算した濃度の平均値 (Cw) で除することにより、見かけの定常状態における濃縮係数を算出した。

結果：

魚観察結果：試験区を対照区と比較し、本試験期間を通して本被験物質による毒性影響は観察されなかった。

試験水中総放射能：表 1 に取込期間における水中総放射能を、親化合物に換算した濃度にて示した。取込期間において、設定濃度 0.4  $\mu\text{g/L}$  である低用量区の水中濃度は 0.399~0.683  $\mu\text{g/L}$ 、設定濃度 2.0  $\mu\text{g/L}$  である高用量区では、1.832~2.210  $\mu\text{g/L}$  であり、両用量区にて取込期間を通して設定濃度が維持された。各用量区における取込期間を通じた平均水中総放射能は、それぞれ 0.551 及び 1.980  $\mu\text{g/L}$  であった。

排泄期間における水中濃度は、両用量区とも排泄期間を通してバックグラウンド以下であった。

対照区の水中濃度は試験期間を通してバックグラウンド以下であった。

表 1 取込期間における水中総放射能

試験時間 (時間)	放射能 ( $\mu\text{g/L}$ )		
	水槽 1 (対照区)	水槽 2 (低用量)	水槽 3 (高用量)
0	<BG	0.683	2.210*
0.5	n. d.	0.642	2.152
1	n. d.	0.618	2.011
1.5	n. d.	0.620	2.006
6	n. d.	0.561	1.892
12	n. d.	0.537	1.963
24	<BG	0.465	1.832
48	n. d.	0.399	1.832
72	<BG	0.436	1.919
平均 (Cw)		0.551	1.980
標準偏差		$\pm 0.099$	$\pm 0.132$

\* 酸性添加処理溶液流入不備により実測濃度が設定濃度と比べて明らかに低かったため、魚供給前に高用量区用原液を添加し、濃度調整を行った。

BG：低用量区；0.01  $\mu\text{g/L}$ 、高用量区；0.044  $\mu\text{g/L}$ 、n. d.：未測定

魚中総残留放射能：表 2 に試験期間及び見かけの定常状態における食用部、非食用部及び全魚体中総残留放射能を、親化合物に換算した魚の新鮮量に対する濃度として示した。

両用量区において魚の放射能取込、蓄積及び排泄の傾向は同様であり、詳細な結果は下記の通りであった。

a) 取込期間

食用部では両用量区において、放射能の取込は緩慢及び少量であり、取込期間 48～72 時間に見かけの定常状態に達し、定常状態における平均残留放射能は、低用量及び高用量区でそれぞれ 2.315 及び 13.117  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。非食用部では両用量区においてより多くの放射能がより早く取込まれ、それぞれ取込期間 12～24 時間に見かけの定常状態に達し、定常状態における平均残留放射能は、それぞれ 21.762 及び 75.399  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。全魚体では両用量区において 12～24 時間に見かけの定常状態に達し、定常状態における平均残留放射能は、それぞれ 14.323 及び 55.725  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。

b) 排泄期間

両用量区において、食用部、非食用部及び全魚体における総残留放射能は急速に減少し、低用量区では、排泄期間 72 時間以内に排泄期間開始時の 15.7% (0.470  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、6.0% (1.352  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 及び 3.9% (0.699  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) まで、高用量区では同じく 72 時間以内に 10.4% (1.603  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、4.6% (3.595  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 及び 4.0% (2.332  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) まで減少した。

一次カイネティックに従って算出した減衰半減期は低用量区では食用部、非食用部及び全魚体においてそれぞれ 27、18 及び 15 時間であり、高用量区ではそれぞれ 22、16 及び 15 時間であった。

表 2 試験期間における魚体内総残留放射能

	試験時間 (時間)	残留放射能 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )					
		低用量			高用量		
		食用部	非食用部	全魚体	食用部	非食用部	全魚体
取込 期間	6	0.790	7.381	4.538	0.072	13.048	7.679
	12	0.722	13.525	8.091	6.461	73.164*	53.051*
	24	1.157	22.534*	13.605*	5.684	91.139*	52.128*
	48	1.639*	20.333*	11.599*	10.833*	58.298*	59.270*
	72	2.991*	22.419*	17.765*	15.400*	78.994*	58.449*
	定常状態	Ave. (Cf)	2.315	21.762	14.323	13.117	75.399
	SD	$\pm 0.956$	$\pm 1.239$	$\pm 3.145$	$\pm 3.229$	$\pm 13.640$	$\pm 3.655$
排泄 期間	36	1.295	12.516	2.085	2.283	15.060	10.980
	72	0.470	1.352	0.699	1.603	3.595	2.332
	108	0.286	1.307	1.054	0.923	6.024	2.915
	144	0.378	0.848	0.400	1.020	2.137	1.797

全ての値はバックグラウンド補正を行った値

\*定常状態の残留放射能算出に使用した値

濃縮係数：表 3 に見かけの定常状態における濃縮係数及び算出に用いた魚体及び水中総放射能濃度を示した。

両用量区における濃縮係数は同様の値を示し、低用量区では食用部、非食用部及び全魚体において見かけの定常状態における濃縮係数はそれぞれ 4、39 及び 26 であり、高用量区ではそれぞれ 7、38 及び 28 であった。

表 3 魚の各部位での定常状態における濃縮係数 (BCF<sub>ss</sub>)

	低用量			高用量		
	食用部	非食用部	全魚体	食用部	非食用部	全魚体
Cf (ppb) <sup>a)</sup>	2.315	21.762	14.323	13.117	75.399	55.725
Cw (ppb) <sup>b)</sup>	0.551	0.551	0.551	1.980	1.980	1.980
BCF <sub>ss</sub>	4	39	26	7	38	28

a) 表 2 に示した定常状態における平均値

b) 表 1 に示した取込期間における平均値

水中における放射能の特徴付け：

暴露用水：表 4 に回収率確認のための水試料（検討）及び暴露用水をカラムに添加した際の放射能抽出効率を示した。また表 5 には、暴露用水の有機溶媒抽出性放射能を TLC 分析に供した結果を示した。両表における値は水中総放射能に対する割合である。抽出効率に関して、検討試料では回収率が 100.6% であるのに比べ、暴露用水の放射能回収率が低かったため、低用量区の 0 及び 72 時間試料及び高用量区の 72 時間試料において、さらなる抽出を行った。この操作により回収率は改善したが、検討試料に比べると暴露用水の回収率は明らかに低かった。

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

代謝物分析に関して、低用量区では、取込期間を通じて親化合物は検出されず、少なくとも 8 種の放射能成分 M2~M9 が検出された。高用量区では取込期間 1.5 時間後までは少量の親化合物 (4.9%~8.2%) が検出され、その他、低用量区と同様の 8 種の放射能成分が検出された。しかし、検出された親化合物は、表 1 の脚注に示した通り魚供給前に行った暴露用水の濃度調整によるものと考えられ、本試験条件下において暴露水中の親化合物は極めて不安定であることが判明した。上記に示した放射能回収率の低さは親化合物の代謝に起因すると考えられる。

酸性添加処理溶液：本試験で使用した低用量及び高用量区の酸性添加処理溶液

(pH3.2) 及び予備試験として行った酸性水道水及び酸性 2 回蒸留水で高用量区と同濃度に調整した酸性添加処理溶液 (pH2-3) の総放射能に対する親化合物の割合を表 6 に示した。本試験の酸性添加処理溶液に関しては、低用量区では 24 時間後に親化合物は検出されず、高用量区では、0.5 時間後に 28.6%、6 時間後に 17.9% の親化合物が検出され、24 時間後には検出されなかった。

予備試験での酸性添加処理溶液に関しては、水道水及び 2 回蒸留水において、0.5 時間~24 時間まで、総放射能の 44.2%~59.5% が親化合物として一定量存在していた。

表 4 水中放射能の抽出効率

	画分	検討	取込期間 (時間)								
			0	0.5	1	1.5	6	12	24	48	72
低用量	試料水		18.4	18.6	22.1	21.3	17.8	17.5	18.3	15.0	13.4
	7-エトトリル		22.8	20.6	26.5	33.4	24.2	28.8	25.6	26.0	n. d.
	メノール		25.1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	43.9
	7-エトン		4.1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	メノール		3.6	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	8.9
	回収率		74.0	39.2	48.6	54.7	42.0	46.3	43.9	41.0	66.2
高用量	試料水	6.6	8.4	9.8	14.4	16.0	12.4	15.0	15.6	15.8	11.4
	7-エトトリル	63.8	43.9	34.5	38.4	45.2	26.2	27.4	25.8	21.6	n. d.
	メノール	22.5	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	53.4
	7-エトトリル	7.7	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	回収率	100.6	52.3	44.3	52.8	61.2	38.6	42.4	41.4	37.4	64.8

n. d. は未実施

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

表 5 有機溶媒溶出性放射能の特徴づけ

	成分	取込期間 (時間)								
		0	0.5	1	1.5	6	12	24	48	72
低 用 量	親化合物	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	M2	2.0	1.4	1.2	1.5	1.1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	M3	34.9	6.3	6.1	12.1	10.0	22.6	8.7	11.3	35.5
	M4	n. d.	5.8	5.7	13.6	8.8	n. d.	7.1	8.6	n. d.
	M5	n. d.	0.7	4.7	2.6	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	M6	7.1	n. d.	2.5	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	M7	n. d.	n. d.	0.7	0.5	0.8	1.4	2.3	n. d.	n. d.
	M8	3.1	3.6	3.3	n. d.	1.2	n. d.	3.2	2.7	9.9
	M9	8.5	2.8	2.3	3.1	2.3	4.8	4.3	3.4	7.4
	合計	55.6	20.6	26.5	33.4	24.2	28.8	25.6	26.0	52.8
高 用 量	親化合物	8.2	6.2	4.9	5.3	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	M2	1.8	1.8	1.6	2.1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	M3	16.6	10.6	18.1	14.7	13.0	23.2	10.9	15.6	37.2
	M4	n. d.	7.2	n. d.	n. d.	5.4		7.0	n. d.	n. d.
	M5	3.3	3.9	1.5	12.4	1.5	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	M6	n. d.	n. d.	1.6	4.5	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	5.1
	M7	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1.6	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	M8	7.1	2.5	6.2	2.2	1.5	n. d.	3.0	3.7	n. d.
	M9	6.9	2.3	4.5	4.0	3.2	4.2	4.9	2.3	11.1
	合計	43.9	34.5	38.4	45.2	26.2	27.4	25.8	21.6	53.4

n. d. は未検出

表 6 酸性添加処理溶液の総放射能に対する親化合物の割合

試験時間 (時間)	低用量	高用量	予備試験 (高用量)	
			水道水	2 回蒸留水
0.5	-	28.6	57.5	59.5
6	-	17.9	44.2	51.5
24	n. d.	n. d.	47.5	52.4

-は未測定

n. d. は未検出

考察：

ジチアノンは、本試験条件下で極めて不安定であり、高用量区では試験開始時に総放射能の 8% 検出されたものの、低用量区では試験開始時から親化合物が検出されなかった。従って、本試験での魚体濃縮性は親化合物ではなく代謝物の性質を表しており、それらは、魚体中に取り込まれて定常に達するが、全魚体での見かけの定常状態における濃縮係数は 26 (低用量区) 及び 28 (高用量区) と極めて低かった。また、取込期間の後無処理の水に移されると魚体中の残留代謝物は急速に排泄され、全魚体での減衰半減期は両用量区で 15 時間であった。

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

Ditliancr

予備試験で実施した酸性添加処理溶液 (pH2~3) では、24 時間中総放射能の半分が、親化合物として一定して存在した。このことは、環境条件によっては魚体が一定量の親化合物に暴露される可能性を示した。

代謝分解のまとめ

ジチアノンの動物、植物、土壌、水中における代謝、分解、残留の要約は下記のとおりであり、代謝分解経路を代 124 頁に、結果の概要を 125 頁以降に示した。

動物：

<sup>14</sup>C 標識ジチアノンを用いた低用量 (10mg/kg) 及び高用量 (50mg/kg) でラットに単回経口投与し、血中動態、吸収、排泄、分布及び代謝について、さらに、低用量で非標識体を 14 回投与後、標識体を単回投与して排泄/組織内分布について検討した。

最高血漿中濃度：低及び高用量とも投与 6 時間後に最高血漿中濃度に達し、240 時間後に検出限界以下となった。減衰は初期は急速で終末は緩やかとなった。血中濃度の推移に投与量及び性差は殆ど認められなかった。

申請者の考察：本試験において吸収過程で二峰性がみられたが、これは食餌により腸アルカリ性の腸液にさらされ、かつ腸内上部細菌叢による代謝を受けたことにより、ジチアノンおよびその代謝物の吸収速度や吸収部位の違いがあったものと考えられる。ジチアノンはアルカリ側で速やかに分解し、酸性側で安定であることから、弱酸性である消化管内では化学的分解は受けにくいと思われる。未吸収のジチアノンが糞中に検出されなかったことは、腸内下部細菌叢による代謝を受けて分解されたものと思われる。血中濃度推移では終末の減衰が緩やかであったが、実使用による蓄積性の懸念はないと思われる。

組織内分布試験：放射能はほとんどの臓器に分布し、最高血中濃度の投与 6 時間後に消化管(内容物を含む)及び腎臓が最も高く、ついで肝臓であった。その後、放射能は急速に減衰し、投与後 120 又は 168 時間後には血中濃度より高い組織はなく、組織中の総残留は投与放射能の 0.2% 以下と少なかった。

排泄：投与 120 時間後までの吸排実験及び投与 48 時間までの胆汁排泄実験における尿及び糞中における排泄は次表のとおりであり、雌雄間の差、投与量間の差並びに単回及び反復投与間の差も殆ど認められなかった。投与 48 時間までに投与放射能の多くが排泄された。

投与量に対する排泄率(総回収率を 100%としたときの比率%)

試料	投与後経過時間	単回低用量 (10mg/kg)		単回高用量 (50mg/kg)		反復低用量 (10mg/kg)*	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
120 時間後	尿	32	33	31	32	31	27
	糞	68	67	69	67	68	73
48 時間後	尿	32	32	32	23		
	糞	48	47	56	53		

胆汁排泄率は、48 時間までに単回用量で 10~12%、高用量で 7%であった。

吸収率：単回用量で 44~46%、高用量で 39~42%であった。

代謝：先に実施した試験からは尿から 15、糞から 25 以上の面分が分離され、多数の少量の代謝物が生成し、その同定はできなかった。また、親化合物のジチアノン(A)は僅かであった。後



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

Dichloron

に実施した試験においても同様であったが、尿から 10、糞から 9 の代謝物が同定され、親化合物は検出されなかった。もっとも多く検出された腎臓中の代謝物である AC (

: M216F020) で投与量の 11-13%を占めた。血中、肝臓、及び腎臓からも

微量の代謝物が計 11 同定されたが、いずれも投与量の 0.1%未満であった。

ジチアノンの主要な代謝経路は以下のとおりである。

- 1) 硫黄基の酸化
- 2) ジチン環が開裂し、ナフトキノン基 (環構造のキノン部分に様々な置換基を有する) の生成
- 3) ナフトキノン環が分解し、1,4-ヒドロキシナフタレンとなり、グルクロニル抱合体を形成
- 4) 親化合物のカルボニトリル基のアミノ基またはカルボキシル基への置換

植物: リンゴ、オレンジ、ほうれんそう及び小麦で試験を行った。

りんご:

(1) <sup>14</sup>C-標識体を葉面処理 (塗布) 3 日後に収穫して、浸透移行性について検討した。又、収穫前 14 日までの 3 ヶ月間に 6 回塗布処理した (1970 年)。その結果、回収された放射能の 85%及び 73.3%が葉及び果実からそれぞれ回収された。葉では回収放射能の 99%は処理部分から回収され、浸透移行性がないことを示していた。回収放射能の約 96%は未変化の親化合物であった。果実からは、回収放射能の 86%は未変化の親化合物で、その他は多数の代謝物からなり、同定は困難であった。

(2) 果実及び葉の表面に 2 週間間隔で 4 回処理後 21 日、又は 5 回処理後 15 日に収穫し再試験を行った (1991 年)。結果は前回の試験と同様であった。即ち、総残留放射能の大部分が果実 (81~90%) 及び葉 (91~94%) に存在し、その放射能の 73~82% (果実) 又は 70~86% (葉) は未変化の親化合物であった。親化合物以外の代謝物は量が少なく同定できなかった。4 回及び 5 回処理後の収穫時の果実のジチアノン相当総残留量は 5.4 及び 2.6ppm であったが、果肉中の残留量は 0.1ppm と少なかった。

オレンジ:

設定散布量を有効成分 440g/10a とし、薬液が流れ落ちる程度に果実に散布し、残りの試験溶液を樹木全体に散布した。1 ヶ月後に 2 回目を同様に散布した。2 回目散布後 14 日及び 28 日に果実を採取し、分析まで冷凍保存した。初回の分析は収穫 4 ヶ月以内に、再分析を 28 ヶ月保存後に分析した。

その結果、残留放射能の分布及び親化合物の総残留放射能に対する割合に長期保存の影響はなく、保存中の成分の減衰はなかったと考えられる。

オレンジでもりんごと同様に残留放射能の大部分は果皮表面 (86~95%TRR) にあり、果肉中の放射能 (0.4~1.3%TRR) は非常に少なかった。果皮表面の放射能の殆ど (92~97%) は未変化の親化合物

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

91171000

(4.2~4.6ppm)であった。果皮及び果肉中の放射能は多数の代謝物から構成されており、果皮中に微量の親化合物(0.2%TRR=0.014ppm)が検出された以外に代謝物の同定はできなかった。

ほうれんそう：

通常使用量の約2倍に相当する100g/10aを生育中のほうれんそうに初回散布13及び23日後の計3回散布した。各散布1時間後及び最終散布後20日に収穫した。

収穫後の試料に、総残留放射能の92~96%が植物表面洗液に局在し、その殆どが未変化の親化合物であった。表面洗浄後の植物組織中から代謝物として、(E)、

(F)、(G)及び(H)が同定されたが、全て1%TRR以下と少量であった。

小麦：

実散布量の約2倍に相当する150g/10aを生育中の小麦に約2週間の間隔で、2回散布し、最終散布2時間後、20日及び35日後に地際部で刈り取り収穫し、分析まで冷凍保存した。初回の分析は収穫4ヶ月目に、再分析を約23ヶ月保存後に分析した。

その結果、残留放射能の分布及び親化合物の総残留放射能に対する割合に長期保存の影響はなく、保存中の成分の減衰はなかったと考えられる。

放射能の大部分は表面洗液に回収され、その回収率は散布2時間後で総残留放射能の81~87%、20日後で65~67%、35日後で51~58%であった。この表面洗液の大部分は未変化の親化合物で、35日後の試料では総残留放射能の約50~66%を占めていた。残りの放射能は多数の成分よりなり、主要な代謝物はなかった。収穫時の穀粒にはAが1.13ppmで、総残留放射能の51%を占めていた。

以上の植物代謝試験において、散布された本剤は植物体内に浸透移行することは殆どなく、散布された部位に大部分が局在している。表面洗浄によりその残留の多くが回収され、このうちの大部分は未変化の親化合物であった。親化合物以外の残留放射能は多数の極性の高い、総残留放射能の10%以下の区分で構成されており主要な代謝物は存在しなかった。総残留放射能の1%以下と少量であったが代謝物として、(E)、(F)、

(G)及び(H)が同定された。

土壌：

乾土100g相当の土壌(最大容水量の45%に調整)を、1L容の代謝フラスコに入れ約2cmの厚さとした。これに1.4mg/kg土壌=140g/10a相当(1回最大使用量)を添加し、混和した。4土壌(軽塩土、砂土、塩土、微砂質土)を用い、20℃の非滅菌暗条件下で処理後最大120日間静置した。軽塩土は滅菌及び10℃の非滅菌も設けた。

物質収支は全てについて98%以上であった。<sup>14</sup>C<sub>2</sub>は経時的に増加し、120日後には20℃で処理量の25~43%、10℃で22%となった。土壌結合残留は91日後に最大に達し(処理量の43~71%)、その後減少に転じた。この残留の多く(30~60%)はに結合していた。DT<sub>50</sub>は土壌により

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

01101000

異なるが 20°C で 4~34 日、10°C で 31 日。軽塩土で滅菌により、20°C で DT<sub>50</sub> は 10 日から 41 日に延長した。代謝物は未変化の親化合物の他に、TLC で処理放射能の 10% を越える画分があったが、いずれも多数の少量成分を含み、同定できなかった。

以上の結果より、ジチアノンには未知の幾つかの中間代謝物を経て、土壌成分と結合して残留し、処理 91 日後に最大となり、その後減少に転じた。又、非滅菌土壌において有意な炭酸ガスの生成が認められ、微生物により無機化されることを示唆していた。

#### 加水分解：

pH 5、7、9 の緩衝液に <sup>14</sup>C-標識体を 70ppm 添加し、温度 20°C で最大 30 日間インキュベーションした。

pH 5 では DT<sub>50</sub> は 10.7 日で、分解物としてフタル酸 (H) が 3 日から、(I) が 30 日に生成した。pH 7 では DT<sub>50</sub> は 0.6 日と分解が速まり、7 日後には A は検出せず、分解物として (J) が生成した。pH 9 では DT<sub>50</sub> は 9.8 分で分解が更に速まり、6 時間後には A は検出せず、(I) が 14 日で 62.3 %AR に達した。未知物質の画分はいずれも混合物で、処理放射能の 10% を超えるものはなかった。

ジチアノンは酸性条件下では分解が比較的遅いが、アルカリ度が強くなるに連れて分解は急速に進行した。

#### 水中光分解：

1) pH4 の緩衝液に <sup>14</sup>C-標識体を 0.13mg/mL 添加し、温度 20°C で最大 7 日間インキュベーションした。

半減期は緩衝液で 1.2 時間以下であった。分解物として (H)、(I) 及び (J) が同定された。これら分解物も、H が 16 日、I が 1.4 日及び J が 4.8 日の半減期減で減衰した。

2) 非標識体を自然水 (pH6.37) に 0.1036 mg/L 添加し、温度：24.6~24.8°C で最大 20 分インキュベーションした。

半減期は自然水で 20.45 分であった。

以上の結果から、ジチアノンは光の存在下で水中では極めて急速に分解した。

#### 生物濃縮性：

流水条件下、被験物質の濃度を設定値として 0.4 μg/L および 2.0 μg/L に維持した暴露用水中、ニジマス を 3 日間被験物質に暴露した (実測濃度 0.55 μg/L および 1.98 μg/L)。暴露期間中、一定時間おきに、水中、魚の食用部及び非食用部の総放射能を測定し、水中の放射能に関しては

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

Dithranon

代謝物分析を実施した。その後被験物質を含まない水道水に入れ替え、一定時間おきに 9 日まで水中、魚の食用部及び非食用部の総放射能を測定した。温度は 15~16℃、pH は 7.9~8.0、光周期は 16 時間明/8 時間暗とした。

魚体内への放射能の取込は緩慢および少量であり、総放射能に基づく全魚体での定常状態における濃縮倍率は、低用量区および高用量区においてそれぞれ 26 および 28 であった。

ただし、ジチアノン<sup>1</sup>は水中において極めて不安定であり、低用量暴露用水中においては試験開始時から親化合物は検出されず、高用量区においても親化合物の割合は試験開始時に水中総放射能の 8.2%、6 時間後には未検出となった。したがって、本試験結果は、親化合物ではなく代謝物の性質を表しているといえる。

## 動物糞および土壌、水中におけるジチアアノンの推定代謝経路

さらなる分解による多種微量分および二酸化炭素

(r) : ラット中、(p) : 糞物中、(s) : 土壌中、(w) : 水中  
呼吸法

は分析法によるアライイソパルの可能性あり。

および

はMSによる確実な同定ができなかった。

代謝分解の概要(その1)

動物(ラット) 資料 代 2.3																						
<sup>14</sup> C 投与量に対する割合 (%)																						
記号	単回経口 10mg/kg					単回経口 50mg/kg					反復経口 10mg/kg (7日間)											
	糞尿排泄		胆汁排泄		糞尿排泄		胆汁排泄		糞尿排泄		糞尿排泄											
	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿										
	5日間				2日間				5日間				5日間									
	[5, 6, 9, 10位- <sup>14</sup> C] ジチアノン																					
9777	A	trace				trace				trace				trace								
	B	0.3	0.2	0.2	0.5																	
	C		0.2		0.2																	
	D			1.0																		
	E																					
	F																					
	G																					
	H																					
	I																					
	J																					
	未測定代謝物類																					
	TLC 原点物質																					
	残量																					
	小計	31.1	60.0	31.4	64.0			29.9	66.7	31.3	65.4	20.7	61.1	21.7	45.1	30.8	67.1	26.7	72.2			
	ケージ洗浄液											4.2			3.5							
	合計	97.0		95.0		11.5	9.53	96.6		96.7		86.0		70.3		97.9			98.9			

代謝分解の概要(その2)

記号	動物(ラット) 資料 達 24																		
	<sup>14</sup> C 投与量に対する割合 (%) [組織部位: 5-および10-位 <sup>14</sup> C-ジチアノン、5-または10-位 <sup>14</sup> C-ジチアノン]																		
	単回経口 50mg/kg							単回経口 50mg/kg											
	糞原排泄 (96時間) <sup>1)</sup>							血漿、肝臓、腎臓 (6時間)											
雄		雌		雄			雌			雄		雌		雄			雌		
尿	糞	尿	糞	血漿	肝	腎	血漿	肝	腎	血漿	肝	腎	血漿	肝	腎	血漿	肝	腎	
シ 771)																			
A																			
K	0.22			0.07				0.009					0.006						
L			0.47			0.004									0.003	0.001			0.003
M	0.21		0.87										0.007						
N		0.65		0.48				0.011									0.003		
P	1.70		1.99																
Q		0.18		0.11															
R		0.27	3.47	0.29	0.010		0.004	0.001	0.005	0.008	0.001	0.004	0.001	0.004		0.001	0.002	0.002	0.002
B	0.80*	1.02	1.52*	0.82	0.005*	0.006*	0.006*	0.006*	0.004*					0.002*		0.001*			
W	0.20	1.47		0.66			0.004	0.004	0.011	0.006	0.004	0.011	0.006	0.002	0.005	0.002	0.004	0.001	0.001
X		0.13		0.06															
Y		0.46		0.48									0.003						0.002
AB		12.92	8.92		0.034		0.059			0.020						0.021			0.014
AC		1.80	2.05		0.013		0.009									0.004			0.014
AF	0.88		0.85																
AG	1.16																		
AH		2.94		2.85						0.010									0.003
固定総放射能	19.67	7.34	19.14	5.82	0.062	0.039	0.096	0.005	0.036	0.040	0.004	0.014	0.025	0.004	0.014	0.004	0.014	0.014	0.024
特徴付け総放射能	6.31	48.74	8.24	48.56	0.059	0.186	0.197	0.048	0.122	0.165	0.017	0.066	0.050	0.032	0.083	0.032	0.083	0.083	0.045
残渣		7.52		8.49	0.000	0.003	0.006	0.000	0.002	0.004	0.000	0.001	0.001	0.000	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002
合計	25.98	63.60	27.38	62.87	0.121	0.228	0.299	0.053	0.160	0.209	0.021	0.081	0.076	0.036	0.098	0.036	0.098	0.098	0.071
ケー-ジ洗淨液	1.22		0.46																
合計	90.80		90.71		0.646				0.422			0.178							0.205

1): 0-48 時間にほとんどの放射能が回収されたためこの間の測定を行った。

\*): 分析方法による7-チイソチアノールの可能性あり。

代謝分解の概要(その3)

		植物															
		リンゴ						オレンジ									
		ジチアノン標準濃度 ppm (総残留量に対する割合%)															
記号	[5,6,9,10位- <sup>14</sup> C]ジチアノン 散布0.09mg/1個	4回		5回		15日		21日		28日		1時間		20日		35日	
		果肉	果皮	果肉	果皮	果肉	果皮	果肉	果皮	果肉	果皮	葉	葉	葉	葉	葉	葉
A	4.43 (82.5)	1.89 (73.3)					4.22 (80.3)	293 (95.8)	144 (95.2)	52.5 (65.7)	60.8 (76.5)	29.7 (61.6)	1.13 (50.9)	61.1 (66.1)			
B																	
C																	
D																	
E								1.96 (0.64)	0.39 (0.26)	0.42 (0.14)	0.64 (0.42)	0.29 (0.10)	0.80 (0.54)				
F																	
G																	
H																	
I																	
J																	
未同定代謝物類	0.07	0.15	0.06	0.15			0.02	0.38	5.10	5.11	7.52	3.05	0.46	10.6			
TLC原点物質		0.24		0.14			0.38	0.38									
残渣	0.06	0.33	0.03	0.24			0.02	0.27	1.01	22.2	11.2	15.4	0.61	20.7			
合計	5.37 (100)	2.58 (100)		4.47 (100)	5.26 (100)	306 (100)	150 (100)	48.1 (100)	2.20 (100)	92.4 (100)							

合計は総残留量より算出しており、正確に各成分の合計値とはならない。



代謝分解の概要(その4)

配号	好氣的土壤										加水分解			水中光分解					
	ジチアノン添加量に対する割合 (%)										緩衝液 (pH7)			緩衝液 (pH4)					
	砂壤土 粘壤土 微砂質壤土																		
	[5.6.9.10位- <sup>14</sup> C]ジチアノン																		
添加 1.4mg/kg 土壤										添加 0.07mg/L									
30/120 日		30/120 日		30/120 日		30/120 日		30/120 日		30/120 日		pH5		pH7		pH9		pH4	
赤減菌 20°C	凍菌 20°C	赤減菌 10°C	赤減菌 20°C	非減菌 20°C	非減菌 20°C	赤減菌 20°C	非減菌 20°C	赤減菌 20°C	非減菌 20°C	赤減菌 20°C	非減菌 20°C	14 日	1 日	10 分	60 分	120 分	7 日		
A	19.8/<0.2	62.8/7.9	56.7/11.5	23.5/2.3	8.7/1.5	53.2/16.8	42.7	31.4	42.2	53.5	0								
B																			
C																			
D																			
E																			
F																			
G																			
H							6.1	9.1	8	8.0	20.4	34.4							
I								5.8	7	6.6	9.3	2.8							
J										1.4	1.1	7.6	8.9						
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	9.5/24.5	0.1/2.1	5.7/21.9	16.8/42.6	10.2/28.1	10.1/28.0													24.5
未同定代謝物類	30.6/19.9	22.3/40.5	23.6/28.7	24.4/15.4	14.5/4.6	16.4/21.3	44.5	46.1	36.9	6.4	30.9	24.5							
TLC 原点物質																			
残渣	38.4/54.0	17.0/52.6	16.1/41.8	34.9/40.5	66.5/64.6	21.7/34.3	5.6a	6.0a	5.0a	5.7a	8.7a	25.2a							
合計	99.2/98.3	102/103	101/104	99.5/101	99.7/98.8	101/100	98.9	98.5	101	98.5	97.4	97.6							

a: カートリッジに吸着+赤減菌の合計

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

X. 開発年表

ジチアノンの開発年表