

IX. 動物および土壌等における代謝分解

〈代謝分解試験一覧表〉

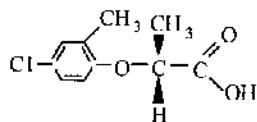
資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験期間 (報告年)	記載ページ
A-1 (GLP)	動物体内における代謝	ラット	低投与量/高投与量 単回経口投与群 (D・E群) 168時間血中濃度測定	低投与量：血漿中半減期 (hr) : 雄 6.354、雌 4.234 Tmax(hr) : 雄 1.8、雌 2.7 Cmax(μg/g) : 雄 27.77 雌 31.54 AUC ₁₂₀ (μg×時間/g) : 雄 252.0、雌 182.7 高投与量：血漿中半減期 (hr) : 雄 7.886、雌 7.787 Tmax(hr) : 雄 4.2、雌 4.2 Cmax(μg/g) : 雄 384.0 雌 394.1 AUC ₁₂₀ (μg×時間/g) 雄 8449、雌 7884	Covance Laboratories Ltd. (英国) (1997)	102
	動物体内における代謝	ラット	低投与量/高投与量 最単回経口投与群 (A・C群)	低投与量：尿：雄 76.01 % 雌 74.53 % 糞：雄 8.226 % 雌 3.559 % ケージ洗浄：雄 24.07 % 雌 19.50 % 体内残留：雄 0.390 % 雌 0.594 % 総回収率：雄 109.3 % 雌 98.63 %		105
	排泄/組織分布	ラット	連続経口投与群 (B群) 168時間尿、糞排泄率測定 168時間後組織内分布測定	高投与量：尿：雄 77.88 % 雌 60.97 % 糞：雄 12.53 % 雌 9.090 % ケージ洗浄：雄 11.53 % 雌 18.76 % 体内残留：雄 2.930 % 雌 3.190 % 総回収率：雄 104.9 % 雌 92.06 % 連続投与：尿：雄 79.19 % 雌 67.22 % 糞：雄 5.270 % 雌 4.904 % ケージ洗浄：雄 15.13 % 雌 23.94 % 体内残留：雄 0.260 % 雌 0.911 % 総回収率：雄 100.5 % 雌 97.98 % 組織分布：全投与群で大半の臓器は検出限界レベル		
動物体内における代謝	ラット	低投与量/高投与量 単回経口投与群 (F・A群) 組織内分布測定 経時変化	雌雄共に放射能の最高濃度は心臓 肝臓、腎臓、甲状腺、副腎で 0.5 から 3 時間で検出 雌では投与 3 時間後で卵巣と 子宮で最高濃度を検出	107		

資料 No.	試験の種類	供試動物・植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験期間 (報告年)	記載ページ
A-1 (GLP)	動物体内における代謝 排泄物中代謝物の分析	ラット	低投与量/高投与量 単回経口投与群 (A・C群) 連続経口投与群 (B群) 代謝物の固定と48時間までの残留量分析	両投与量、単回投与と反復投与の代謝物に質的な差異なし 主排泄物：親化合物 主たる代謝物 糞： 尿：	Covance Laboratories Ltd. (英国) (1997)	109
S-1 (GLP)	土壌における運命	土壌 アメリカ、ドイツ土壌	好气的条件下 1.16 mg/kg 乾土濃度で添加 アメリカ：191日後 ドイツ：100日後 経時的に測定	親の半減期 アメリカ土壌：DT50 = 30.1日 ドイツ土壌：DT50 = 5 ~ 8日 ¹⁴ CO ₂ の発生率 アメリカ土壌：191日で39.7% ドイツ土壌：100日で42.3 ~ 50.5% 主たる代謝物 (処理量%最大値) アメリカ土壌： ドイツ土壌： 非抽出残渣 アメリカ土壌：191日で44.4% (うち28%がヒューミン画分) ドイツ土壌：100日で43.1 ~ 51.2%	Springborn Laboratories Ltd. (米国) (1997)	112
PC1 (GLP)	土壌吸着	土壌 (日本4土壌) 十勝、牛久高知宮崎	土壌：5.15g (0.2 µg/mLのみ) 振とう濃度： 0.2, 0.5, 2.0, 5.0, 20 µg/mL 25℃, 24時間振とう	Kd : 0.394 ~ 2.266 K _{oc} : 31.8 ~ 92.5 K _F : 0.659 ~ 3.033 K _{oc} : 48.9 ~ 123.8 回収率 97.8 ~ 99.0%	株式会社日曹分析センター (2000)	121
PC2 (GLP)	加水分解運命	pH4, 7,9 緩衝液	9.87 µg/mL 溶液 予備：pH4,7,9 50℃,5日間 本試験：実施せず	予備試験 pH4,7,9で50℃,5日間 回収率100 ~ 101%	株式会社日曹分析センター (2000)	123
PC3 (GLP)	水中光分解運命	pH5, 7,9 緩衝溶液	9.59 µg/mL 溶液 キセノンランプ光 (15cm: 83.0-88.4 W/m ² , 26cm: 61.0-81.7 W/m ² ; 波長領域 250-700 nm) 温度 25 ± 1℃	半減期 pH5 : 4.91日 pH7 : 7.16日 pH9 : 6.93 主たる分解物 (pH7,30日後の処理量%) :	Springborn Laboratories Inc. (米国) (1996)	124

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

PC4 (GLP)	水中光分解 運命	滅菌 河川水	5.15mg/mL溶液 キセノンランプ 光源 (600W/m ² , 波長領域 290-800 nm) 温度 24.9-25.1℃	半減期 5.9 時間 主たる分解物 (処理量%最大値) :	日本曹達 小田原 研究所 (2002)	128
PC5 (GLP)	水中光分解 運命	滅菌 精製水 滅菌 河川水	10.27mg/mL 溶液 キセノンランプ 光源 (600W/m ² , 波長領域 290-800 nm) 温度 約 25℃	半減期 滅菌精製水 : 2.09時間 滅菌河川水 : 2.08時間 主たる分解物 (処理量%最大値) :	(株)日曹 分析センター (2002)	133

〈代謝物一覧〉

由来	略称	化学名	構造式
親化合物	メコプロップP NP-63	(R)-2-(4-クロロ- <i>o</i> -トリロ キシ) プロピオン酸	
動物			
動物			
土壌			
水中光			
水中光			
水中光	(推定代謝物)		
水中光	(推定代謝物)		
水中光	(推定代謝物)		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

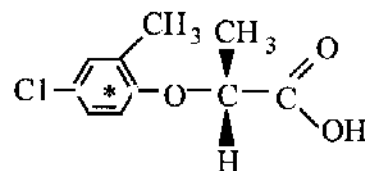
代謝分解試験に用いた標識化合物)

以下の標識化合物を代謝分解試験及び環境科学試験に用いた。メコプロップPは基本骨格にベンゼン環を有している。ベンゼン環は代謝的に安定であると考えられることからこのベンゼン環に標識した。

1. [フェニル-U-¹⁴C]メコプロップP

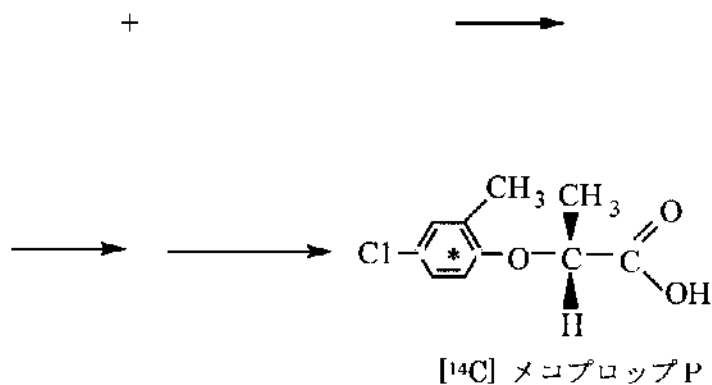
比放射能：

放射化学的純度：



* 標識位置

この標識化合物の合成経路を以下に示す。



1. 動物における代謝試験

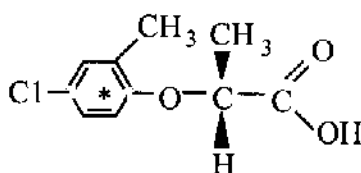
1) ^{14}C 一標識メコプロップPを用いたラットにおける生体内動態試験

(資料 No.A-1)

試験実施機関：Convance Laboratories Ltd.(英国)

報告書作成年：1997年

供試標識化合物：



*標識位置

[フェニル- ^{14}C]メコプロップP

比放射能 5.14MBq/mg

放射化学的純度：99.5%

標識位置の設定理由：メコプロップPは基本骨格にベンゼン環を有している。ベンゼン環は代謝的に安定であると考えられることからベンゼン環を標識した。

供試動物：

Wistar ラット：雄の体重 185～261g (6-8週齢)

：雌の体重 163～208g (6-8週齢)

試験方法：

標識メコプロップPを下表に示す各試験系に低投与量 5mg/kg と高投与量 100mg/kg でラットに経口投与した。投与薬液は1%カルボキシメチルセルロースで製剤化した。

群	供試動物数	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
A	雄 5匹 雌 5匹	低投与量 雄 5 雌 5	1回経口	168時間、尿糞排泄率 168時間後組織内分布 代謝物分析
B	雄 5匹 雌 5匹	低投与量 雄 5 雌 5	14回非標識体経口 + 1回標識体経口	168時間、尿糞排泄率 168時間後組織内分布 代謝物分析
C	雄 5匹 雌 5匹	高投与量 雄 100 雌 100	1回経口	168時間、尿糞排泄率 168時間後組織内分布 代謝物分析
D	雄 5匹 雌 5匹	低投与量 雄 5 雌 5	1回経口	168時間、血中(血漿)濃度
E	雄 5匹 雌 5匹	高投与量 雄 100 雌 100	1回経口	168時間、血中(血漿)濃度
F	雄 各4匹 雌 各4匹	低投与量 雄 5 雌 5	1回経口	0.5, 3, 6時間後組織内分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

1) 吸収・排泄

- ① 血中濃度：低投与量（D）、高投与量（E）の2濃度で1回強制経口投与し、尾静脈より採血し、168時間にわたり血漿中の¹⁴C濃度推移を測定した。
- ② 尿、糞中排泄：尿（ケージ洗浄液を含む）および糞を投与168時間後まで経時的に採取し、¹⁴C排泄率を測定した（A, B, C）。高用量の経口投与予備試験で、投与168時間までに呼気に放射能が検出されなかったため、呼気の測定は行なわなかった。
- ③ 吸収：低投与量経口投与群A, B群と高投与量経口投与群C群での尿および呼気への排出量と体内残留量の合計から吸収率を計算した。

2) 組織内分布

低投与量、高投与量の2濃度での尿、糞中排泄率測定終了時（168時間）に組織内分布率を測定した（A, B, C）。さらに低投与量の経口投与での経時的な¹⁴C分布濃度を測定した（F）。投与後、0.5、3、6時間に各組織を摘出した。分析に供した臓器・組織は屍体、皮膚、血漿、血液、骨、脳、脂肪、筋肉、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、胃、胃内容物、甲状腺、生殖腺、子宮、副腎である。

3) 代謝物の同定および定量

低投与量、高投与量の2濃度での尿、糞中排泄率測定（A, B, C）で得られた尿糞を用いて代謝物の同定を行なった。尿をTLC, HPLC, LC-MS分析した。主要な化合物を単離し、NMR測定を行なった。また、酵素や酸アルカリ処理で代謝物の特徴付けを行なった。糞はメタノールで抽出し、抽出液をTLC, HPLC, LC-MS分析した。

試験結果：

1) 吸収・排泄

① 血中濃度

各群の血漿中¹⁴C平均濃度推移の測定結果を下表に示す。

血漿中濃度（メコプロップP換算 $\mu\text{g/g}$ ）					
性		雄		雌	
投与量群		低投与量 5mg/Kg 経口・D群	高投与量 100mg/Kg 経口・E群	低投与量 5mg/Kg 経口・D群	高投与量 100mg/Kg 経口・E群
経過 時間 (h)	0	ND	ND	ND	ND
	1.5	27.56	333.2	30.72	314.7
	3.0	26.42	377.7	31.29	388.2
	6.0	19.17	376.8	11.51	379.7
	9.0	9.219	326.5	3.557	310.4
	12.0	5.276	287.5	1.765	260.4
	24.0	1.288	145.2	0.335	122.3
	48.0	0.129	7.112	0.061	10.33
	72.0	0.097	2.062	0.051	2.779
	120.0	ND	ND	ND	ND
	168.0	ND	ND	ND	0.567

ND: 検出されず

¹⁴C-メコプロップPを経口投与すると、血漿濃度は素早く上昇し、低投与量は1.8時間以

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

内で最高血漿濃度に到達し、C_{max} 値（個別動物毎の平均）は、雄で 27.77 µg/g、雌で 31.54 µg/g であり、その後 48 時間まで素早く減少し、それからゆっくりとなり、120 時間後に検出できなくなった。最終消失半減期は雄で 6.354 時間、雌で 4.234 時間であった。血漿放射能濃度時間曲線下面積（AUC）は雄で 252.0 µg時間/g、雌で 182.7 µg×時間/gであった。

高投与量群は 4.2 時間以内で最高血漿濃度に到達し、C_{max} 値（個別動物毎の平均）は雄で 384.0 µg/g、雌で 394.1 µg/g であった。投与 24 時間後まで C_{max} に匹敵する濃度が残り、その後 120 時間以内で検出できない濃度へ減少した。最終消失半減期は雄で 7.886 時間、雌で 7.787 時間と推定された。AUC 値は雄で 8449 µg×時間/g、雌で 7884 µg×時間/gと測定された。

血漿中濃度各群平均値				
性	雄		雌	
投与量群	低投与量 5mg/kg 経口・D群	高投与量 100mg/kg 経口・E群	低投与量 5mg/kg 経口・D群	高投与量 100mg/kg 経口・E群
半減期（時間）	6.354	7.886	4.234	7.787
C _{max} （µg/g）	27.77	384.0	31.54	394.1
T _{max} (時間)	1.8	4.2	2.7	4.2
AUC（µg×時間 /g）	252.0	8449	182.7	7884

血漿中濃度推移曲線を下に示す。

低投与量群

雄ラット

雌ラット

高投与量群

雄ラット

雌ラット

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

② 尿、糞中排泄

尿、糞中¹⁴C排泄率（累計）の測定結果を下表に示す。

¹⁴ CメコプロップP投与120時間後の排泄率（投与量%）			
投与量群	低投与量 5mg/kg 経口・1回 A群	高投与量 100mg/kg 経口・1回 C群	低投与量 5mg/kg 経口・15回 B群
性	雄		
尿 0-6h	28.50	13.29	26.02
尿 -12h	81.63	37.05	64.28
尿 -24h	95.29	61.18	88.97
尿 -48h	99.03	85.35	93.32
尿 -72h	99.51	87.53	93.89
尿 -96h	99.77	88.34	94.09
尿 -120h	99.89	88.82	94.19
尿 -144h	100.0	89.17	94.27
尿 -168h	100.1	89.41	94.32
尿 小計	100.1	89.41	94.32
糞 0-24h	7.372	8.662	4.191
糞 -48h	8.015	12.02	4.995
糞 -72h	8.120	12.31	5.146
糞 -96h	8.171	12.40	5.222
糞 -120h	8.196	12.45	5.250
糞 -144h	8.207	12.49	5.259
糞 -168h	8.226	12.53	5.270
糞 小計	8.226	12.53	5.270
ケージくず他	0.615	0.031	0.666
組織 小計	0.390	2.930	0.260
総回収率	109.3	104.9	100.5

尿・糞の数値は累積値、時間ごとの数値より申請者が計算した。
また、尿にはケージ洗浄液の値も算入した（申請者計算）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

¹⁴ CメコプロップP投与120時間後の排泄率（投与量%）				
投与量群		低投与量 5mg/kg 経口・1回 A群	高投与量 100mg/kg 経口・1回 C群	低投与量 5mg/kg 経口・15回 B群
性		雌		
尿	0-6h	37.51	12.025	17.95
尿	-12h	83.32	34.57	65.54
尿	-24h	92.29	56.78	86.47
尿	-48h	93.30	76.79	90.22
尿	-72h	93.59	78.06	90.69
尿	-96h	93.77	78.60	90.89
尿	-120h	93.88	79.08	91.00
尿	-144h	93.96	79.45	91.10
尿	-168h	94.03	79.73	91.16
尿	小計	94.03	79.73	91.16
糞	0-24h	3.050	6.892	3.770
糞	-48h	3.364	8.819	4.698
糞	-72h	3.479	8.921	4.835
糞	-96h	3.521	9.004	4.883
糞	-120h	3.545	9.033	4.888
糞	-144h	3.549	9.058	4.899
糞	-168h	3.560	9.090	4.904
糞	小計	3.559	9.090	4.904
ケージくず他		0.450	0.046	1.005
組織 小計		0.594	3.190	0.911
総回収率		98.63	92.06	97.98

尿・糞の数値は累積値、時間ごとの数値より申請者が計算した。
また、尿にはケージ洗浄液の値も算入した（申請者計算）。

低投与量 5mg/kg の単回投与（A群）後、放射能は素早く吸収され、放射能の大部分は尿から排泄された。24時間以内で投与量の95.3%と92.3%が雄雌それぞれの尿中に排泄された。糞排泄は雄8.2%、雌3.6%であった。その大部分は投与後24時間以内に排泄された。高投与量 100mg/kg の単回投与（C群）後、総回収率は雌雄それぞれ104.9%、92.1%であった。放射能の大部分は尿から排泄された。しかしながら、低投与量試験に比べて、時間は長く、48時間で投与量の85.4%（雄）および76.8%（雌）が尿中に排泄された。糞消失は雄雌それぞれ12.5%、9.1%であった。低投与量 5mg/kg の連続経口投与（B群）後は単回経口投与と同様、放射能の消失は早く、放射能の大部分は尿から排泄された。尿への排泄率は24時間以内で雄雌それぞれ、89.0%と86.5%であった。糞からの消失は雄5.3%、雌4.9%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ニューファム株式会社にある。

各群の168時間後の組織内放射能濃度を下表に示す。

¹⁴ CメコプロップP投与168時間後の組織内メコプロップP換算 $\mu\text{g/g}$ 濃度			
性	雄		
投与量群	低投与量5mg/kg経口・1回・A群	高投与量100mg/kg経口・1回・C群	低投与量5mg/kg経口・15回・B群
屍体	0.019(NA)	2.397(2.53)	0.012(NA)
皮膚	0.048(NA)	7.401(0.01)	0.023(NA)
血漿	0.010(NA)	0.540(0.00)	0.056(NA)
血液	ND	0.531(0.00)	ND
骨	ND	0.065(0.00)	ND
脳	ND	ND	ND
脂肪	0.167(NA)	23.03(0.02)	0.057(NA)
筋肉	ND	0.296(0.00)	ND
心臓	ND	0.178(0.00)	ND
肺	ND	0.679(0.01)	ND
脾臓	ND	0.318(0.00)	ND
肝臓	0.013(NA)	1.205(0.06)	0.018(NA)
腎臓	0.020(NA)	1.183(0.01)	0.027(NA)
胃	ND	0.276(0.01)	ND
胃内容物	ND	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND
生殖腺	ND	ND	ND
子宮	—	—	—
副腎	ND	6.698(0.00)	0.023(NA)
ND: 検出されず —: 該当せず *括弧内の数値は投与量に対する割合(%)			
性	雌		
投与量群	低投与量5mg/kg経口・1回・A群	高投与量100mg/kg経口・1回・C群	低投与量5mg/kg経口・15回・B群
屍体	0.031(NA)	2.814(2.56)	0.050(NA)
皮膚	0.078(NA)	7.328(0.01)	0.082(NA)
血漿	0.004(NA)	0.335(0.00)	0.012(NA)
血液	0.008(NA)	ND	ND
骨	ND	0.038(0.00)	ND
脳	ND	ND	ND
脂肪	0.137(NA)	20.38(0.02)	0.186(NA)
筋肉	0.003(NA)	0.314(0.00)	ND
心臓	ND	0.093(0.00)	ND
肺	ND	0.308(0.00)	ND
脾臓	ND	0.075(0.00)	0.008(NA)
肝臓	ND	0.447(0.03)	ND
腎臓	0.012(NA)	1.030(0.02)	0.029(NA)
胃	0.003(NA)	0.184(0.01)	0.004(NA)
胃内容物	ND	0.066(0.01)	ND
甲状腺	ND	ND	ND
生殖腺	0.028(NA)	5.854(0.00)	0.076(NA)
子宮	ND	4.576(0.00)	0.005(NA)
副腎	0.026(NA)	5.441(0.00)	0.066(NA)
ND: 検出されず *括弧内の数値は投与量に対する割合(%)			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

高投与量の単回経口投与、低投与量の単回経口投与、連続（14回非標識、1回標識）投与後でも、168時間後では大半の臓器は検出限界レベルであり、どの臓器にも放射能蓄積は無かった。

③ 吸収

吸収率（投与120時間後）

投与量群	投与量に対する割合（％）					
	低投与量 5mg/kg 経口・1回A群		高投与量 100mg/kg 経口・1回C群		低投与量 5mg/kg 経口・15回B群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	76.01	74.53	77.88	60.97	79.19	67.22
ケージ洗液	24.07	19.50	11.53	18.76	15.13	23.94
ケージくず他	0.615	0.450	0.031	0.046	0.666	1.005
組織	0.390	0.594	2.930	3.190	0.260	0.911
吸収率	101.1	95.1	92.4	82.0	95.2	93.1

メコプロップPの体内への吸収率は82.0～101.1％であった。

2) 組織内分布

経時的な組織内分布の測定結果を下表に示す。

組織内メコプロップP換算 $\mu\text{g/g}$ 濃度				
投与量群	低投与量5mg/kg経口・1回・F群とA群（168時間のみ）			
性	雄			
採取時間	0.5h	3h	6h	168h
屍体	3.838(63.13)	3.785(61.69)	3.669(51.77)	0.019(NA)
皮膚	4.631(0.08)	4.285(0.06)	3.886(0.05)	0.048(NA)
血漿	16.60(0.51)	27.46(0.94)	20.09(0.66)	0.010(NA)
血液	18.86(0.26)	16.49(0.17)	13.41(0.10)	ND
骨	1.743(0.16)	1.576(0.11)	1.450(0.11)	ND
脳	0.710(0.09)	0.668(0.09)	0.623(0.09)	ND
脂肪	1.962(0.03)	2.094(0.03)	1.750(0.01)	0.167(NA)
筋肉	2.542(0.04)	2.298(0.03)	1.953(0.03)	ND
心臓	7.983(0.59)	7.308(0.54)	6.593(0.51)	ND
肺	7.717(0.75)	6.849(0.69)	6.883(0.73)	ND
脾臓	2.871(0.2)	2.865(0.2)	2.453(0.19)	ND
肝臓	9.444(6.34)	8.799(5.63)	7.689(5.45)	0.013(NA)
腎臓	23.62(3.67)	23.43(3.75)	13.79(2.12)	0.020(NA)
胃	37.08(5.69)	15.38(2.24)	7.805(1.13)	ND
胃内容物	8.691((0.45)	16.76(0.73)	6.966(0.15)	ND
甲状腺	30.17(0.01)	23.02(0.01)	12.26(0.00)	ND
生殖腺	1.749(0.34)	3.505(0.74)	3.362(0.69)	ND
子宮	—	—	—	—
副腎	9.477(0.02)	10.74(0.01)	9.761(0.20)	ND

*括弧内の数値は投与量に対する割合（％）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

組織内メコプロップP換算 $\mu\text{g/g}$ 濃度				
投与量群	低投与量5mg/kg経口・1回・F群とA群（168時間のみ）			
性	雌			
採取時間	0.5h	3h	6h	168h
屍体	3.608(59.12)	3.726(61.34)	3.123(49.26)	0.031(NA)
皮膚	4.843(0.10)	5.049(0.08)	3.868(0.08)	0.078(NA)
血漿	24.37(1.05)	25.25(1.10)	22.23(0.97)	0.004(NA)
血液	19.66(0.17)	17.08(0.27)	14.72(0.15)	0.008(NA)
骨	1.331(0.10)	1.784(0.17)	1.175(0.09)	ND
脳	0.893(0.16)	0.775(0.14)	0.710(0.12)	ND
脂肪	2.295(0.04)	2.348(0.04)	2.293(0.03)	0.137(NA)
筋肉	2.289(0.05)	2.256(0.04)	1.784(0.03)	0.003(NA)
心臓	8.486(0.60)	9.111(0.70)	6.853(0.81)	ND
肺	8.801(0.88)	8.304(0.84)	7.127(1.09)	ND
脾臓	3.432(0.17)	3.522(0.20)	2.879(0.33)	ND
肝臓	8.436(5.38)	7.370(4.52)	6.539(4.64)	ND
腎臓	19.08(3.07)	20.23(3.09)	15.86(2.60)	0.012(NA)
胃	46.42(9.00)	22.01(2.63)	5.957(2.80)	0.003(NA)
胃内容物	67.62(3.54)	3.703(0.11)	6.279(12.82)	ND
甲状腺	42.16(0.02)	19.77(0.01)	32.01(0.01)	ND
生殖腺	11.16(18.06)	11.58(-1.26)	9.361(-1.02)	0.028(NA)
子宮	9.451(0.40)	12.10(0.46)	6.923(0.84)	ND
副腎	9.298(0.04)	10.78(0.04)	7.746(0.03)	0.026(NA)

*括弧内の数値は投与量に対する割合(%)

両性共、放射能の最高濃度は心臓、肝臓、腎臓、甲状腺、副腎で投与後0.5から3時間までに検出された。雌では投与3時間後に卵巣と子宮で最高濃度が検出された。他の全ての臓器は $5\mu\text{g/g}$ 以下であった。168時間後では大半の臓器は検出限界レベルであり、どの臓器にも放射能の蓄積は無かった。

3) 代謝物の同定および定量

① 代謝物の同定

尿から親化合物のメコプロップPの他、遊離の代謝物として と が同定された。

② 代謝物の定量

低投与量1回経口投与群、高投与群1回経口投与群および低投与量15回経口投与群での尿糞の定量結果を下表に示す。

^{14}C -メコプロップP投与後48時間まで化合物残留量(投与量%)							
投与量・群	低投与量5mg/kg 経口・1回・A群			高投与量100mg/kg 経口・1回・C群			
	雄	雌	雄雌	雄		雌	
化合物	尿	尿	糞計	尿	糞	尿	糞
メコプロップP	50.46	66.65	7.34	45.5	4.84	49.55	5.8
その他未知代謝物の合計*							
合計	74.69	73.66	11.24	73.81	11.94	58.28	10.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

¹⁴ C-メコプロップP投与後48時間まで化合物残留量(投与量%)			
投与量・群	低投与量5mg/kg 経口・15回・B群		
	雄	雌	雄雌
化合物	尿	尿	糞計
メコプロップP	40.93	56.08	3.99
その他未知代謝物の合計*			
合計	77.88	65.90	9.46

* 1 : マルチ反応モニタリングを使った LC-MS で尿中に低用量0.05%、高用量0.07%の存在を確認した。

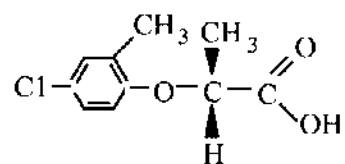
* : 個々の代謝物の最大値はA群雄尿0.75%、雌尿1.25%、A群糞0.55%、C群雄尿1.25%糞0.93%、C群雌尿1.4%、糞1.43%、B群雄尿1.27%、雌尿1.71%、B群糞2.62%

雄雌ラット尿中の代謝物パターンは同じであった。排泄の主体は親化合物で投与量の41%から67%を占めていた。また、主要代謝物は で投与量の 32.6% (B群雄) となることが示され、全投与群の雄ラットは雌よりメコプロップPを代謝した。さらに少なくとも6つの微量成分があり、どれも投与量の2%以上はなかった。各群の代表的な尿試料を酵素、酸、アルカリで加水分解した。酸加水分解を除いて、放射性代謝物の抱合化が起こっていないことを示していた。酸処理した後に現れた化合物は酸条件下でのメコプロップPの分解によるものであった。少なくとも6個の微量な物質が存在したが、それらは投与量の2%以下であった。

メコプロップPのラットにおける代謝経路を次頁に示す(結果より申請者が推定)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

メコプロップPのラットにおける代謝経路



メコプロップP

土壌における運命

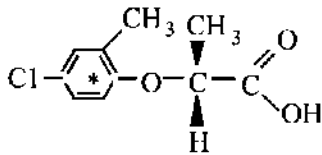
¹⁴C—標識メコプロップPを用いた土壌における運命試験

(資料 No.S-1)

試験実施機関： Springborn Laboratories, Inc.
(米国)

報告書作成年： 1997 年

供試標識化合物：



[フェニル-U-¹⁴C]メコプロップP

*標準位置

比放射能 116,952dpm/μg

放射化学的純度：100%

標識位置の設定理由：メコプロップPは基本骨格にベンゼン環を有している。ベンゼン環は代謝的に安定であると考えられることからベンゼン環を標識した。

供試土壌：

a) FIFRA 試験

ワシントン土壌 (米国)

土性	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	有機炭素含有率 (%)	pH (H ₂ O)	陽イオン交換容量
Sandy loam	66	27	7	0.9	7.4	14.4

土壌採取から試験開始までの保存期間は193日間 (申請者が試験期間から得た情報)

b) BBA 試験

スパイヤー土壌 (ドイツ)

No.	土性	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	有機炭素含有率 (%)	pH	陽イオン交換容量
2.1	Sand	94	1	5	0.8	6.9(5.9)	4.1
2.2	Loamy sand	86	7	7	3.5	6.0(5.6)	9.0
2.3	Sandy loam	70	17	13	0.9	7.4(6.4)	8.9

* : pH (H₂O) () 内はpH (0.01M CaCl₂) で申請者が実施機関に確認して得た情報。

土壌採取から試験開始までの保存期間は69日間 (申請者が試験期間から得た情報)

いずれの土壌も農耕地の土壌であるが、試験前の3年間は農薬処理されていない土壌。

試験方法：

1) 代謝試験

米国、ドイツそれぞれのガイドラインに従って、2つの代謝実験を行なった。ひとつは米国農薬評価ガイドライン、Subdivision N 化学：FIFRAガイドライン 162-1に従い (FIFRA試験と称す)、もうひとつはドイツBBA IV-4-1ガイドライン (BBA試験と称す) に従って実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

a) **FIFRA 試験**

好氣的条件下で試験を行った。各容器に 17 °C でブレインキュベーションした乾土換算 50 g (圃場容水量78.4%) の土壌を入れた。標識メコプロップ P 0.524mg/ml のアセトニトリル溶液 110 μ l を加えて良く混和し、水分を圃場容水量の 75 \pm 10%、最終濃度を 1.16mg/kg 乾土に調整して、20 \pm 2 °C でインキュベーションした (申請者注、本剤の国内申請の最大処理濃度: メコプロップ P 52% 液剤を 500 m L/10a で 3 回処理した場合、土壌の密度を 1.0g/ cm³ とし、薬剤が地表から 10cm の深さまで均一に分散すると仮定すると、土壌中の濃度は 7.8mg/kg となる)。試料採取間隔を処理後、0、1、3、6、14、30、64、91、128 および 191 日とした。揮散性物質は試験系に 1 日に 30 分間通気し、発砲栓、硫酸水溶液および水酸化カリウム水溶液に捕集し、土壌と同一の採取間隔で放射能を測定した。水酸化カリウム溶液は試料採取時に交換した。各採取日に 2 連の土壌を試料アセトニトリル / 水 / 酢酸の混合溶液で 3 回抽出し、各抽出液の放射能を測定した。各試料について抽出後に残った土壌残渣の放射能 (非抽出放射能 (RRR)) を燃焼法で測定した。また、64 および 191 日後の RRR をアルカリ分画法で分画し、各画分の放射能を測定した。供試土壌について、処理前および最終採取後に平板計数法、基質誘導呼吸法およびくん蒸抽出法により土壌の微生物バイオマスを測定した。

b) **BBA 試験**

好氣的条件下で試験を行なった。各容器に 17 °C でブレインキュベーションした乾土換算 50 g の各試験土壌を入れ、水分量が圃場容水量の 75% になるように水を加えた。標識メコプロップ P 0.524mg/ml のアセトニトリル溶液 110 μ l を加えて良く混和し、最終濃度を 1.16mg/kg 乾土に調整して、20 \pm 2 °C でインキュベーションした。試料採取間隔を処理後、0、1、3、7、16、36、71 および 100 日とした。揮散性物質は試験系に常時通気し、発砲栓、エチレングリコールおよび水酸化カリウム水溶液に捕集し、土壌と同一の採取間隔で放射能を測定した。水酸化カリウム溶液は試料採取時に交換した。各採取日に 2 連の土壌試料をアセトニトリル / 水 / 酢酸の混合溶液で 3 回抽出し、各抽出液の放射能を測定した。各試料について抽出後に残った土壌残渣の放射能 (非抽出放射能 (RRR)) を燃焼法で測定した。供試土壌について、処理前および最終採取後に平板計数法、基質誘導呼吸法により土壌の微生物バイオマスを測定した。

2) 分解物の同定および定量

FIFRA 試験、BBA 試験共通

各抽出液について残留物の定量は HPLC 分析、同定は標準物質との HPLC 保持時間の比較により行なった。また、FIFRA 試験についてのみ水酸化カリウム溶液中の ¹⁴CO₂ をバリウム沈殿により確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

試験結果：

1) 代謝試験

放射能の回収率を下表に示す。

a) FIFRA 試験：ワシントン (sandy loam) 土壌

日数	¹⁴ C メコプロップP処理量に対する回収率 (%)				
	抽出液	NaOH 抽出液	土壌残渣	¹⁴ CO ₂	合計
0	103	-	0.62	-	104
1	89.9	-	7.57	1.18	98.7
3	70.0	-	20.8	1.78	92.6
6	55.6	-	31.7	5.88	93.1
14	33.1	-	39.7	15.5	88.3
30	11.9	15.6	41.3	26.4	95.2
64	8.64	-	50.2	25.6	84.4
91	8.18	-	47.1	25.0	80.3
128	9.52	-	52.0	22.1	83.6
191	4.58	-	44.4	39.7	88.7
- : 実施せず					

b) BBA 試験：スパイヤー 2.1 (sand) 土壌

日数	¹⁴ C メコプロップP処理量に対する回収率 (%)			
	抽出液	土壌残渣	¹⁴ CO ₂	合計
0	102	0.60	-	102
1	94.5	6.97	1.18	103
3	84.2	18.0	5.17	107
7	56.6	32.0	13.8	102
16	14.4	50.3	24.6	89.2
36	6.52	59.8	38.4	105
71	4.02	51.0	47.8	103
100	3.68	43.1	50.5	97.3
- : 実施せず				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

BBA 試験：スパイヤー 2.2 (loamy sand) 土壌

日数	¹⁴ C - メコプロップ P 処理量に対する回収率 (%)			
	抽出液	土壌残渣	¹⁴ CO ₂	合計
0	102	1.27	-	103
1	87.9	10.3	1.88	100
3	72.9	23.6	7.34	104
7	40.8	40.3	20.2	101
16	25.7	48.4	29.3	103
36	12.7	24.5	39.8	100
71	6.27	50.3	46.4	103
100	5.14	44.0	49.6	98.7
- : 実施せず				

BBA 試験：スパイヤー 2.3 (sandy loam) 土壌

日数	¹⁴ C - メコプロップ P 処理量に対する回収率 (%)			
	抽出液	土壌残渣	¹⁴ CO ₂	合計
0	103	1.23	-	104
1	91.1	7.65	1.20	100
3	76.8	16.8	5.93	99.4
7	47.8	31.9	17.0	96.7
16	15.4	47.7	37.9	101
36	6.31	60.6	33.8	101
71	3.62	52.9	40.5	97.0
100	4.03	51.2	42.3	97.5
: 実施せず				

FIFRA 試験では、試験期間中の放射能回収率は80.3～104%以上であった。¹⁴CO₂以外の揮散性物質の生成はみられなかった。¹⁴CO₂発生率は191日後で39.7%であった。抽出後の放射エネルギーは、最初の103%から191日後の4.58%まで減少した。非抽出残渣は30日の56.9% (NaOH抽出および土壌残渣の合計) まで増加し、その後191日後に44.4%まで減少した。

BBA 試験では、試験期間中の放射能回収率は各土壌について89.2%～96.7%以上であった。¹⁴CO₂以外の揮散性物質の生成はみられなかった。¹⁴CO₂発生量は100日後で42.3～50.5%であった。抽出区の放射エネルギーは、最初の102～103%から100日後の3.68～5.14%まで減少した。非抽出残渣は36または71日後で最大50.3～60.6%を示し、100日後ではいずれの土壌も43.1～51.2%まで減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

FIFRA 試験における上壤結合残渣のアルカリ分画の結果を下表に示す。

日数	¹⁴ C-メコプロップP処理量に対する回収率 (%) *					回収率
	残渣	腐植酸	フルボ酸	ヒューミン	合計	
64	50.2	0.15	3.75	44.1	48.0	95.6
191	44.4	2.73	7.41	27.9	38.0	87.5

*: 値はすべて申請者が計算した2連の平均値

残渣中の放射能の28~44%がヒューミン画分に取り込まれた。

微生物バイオマスの測定結果を以下にまとめる。

a) FIFRA 試験：ワシントン (sandy loam) 土壌

日数	呼吸法 (mgC/100g土壌)	くん蒸抽出 (mgC/100g土壌)	NA+土壌抽出 (cfu/g)	放線菌 (cfu/g)	PDA (cfu/g)
-4	29	-	-	-	-
-1	-	-	1.0×10^2	8.5×10^6	1.1×10^5
195	7	-	-	-	-
225	-	3.7	2.9×10^6	4.7×10^5	7.5×10^4

-: 実施せず。

b) BBA試験：スパイヤー 2.1 (sand) 土壌

日数	呼吸法 (mgC/100g土壌)	くん蒸抽出 (mgC/100g土壌)	NA+土壌抽出 (cfu/g)	放線菌 (cfu/g)	PDA (cfu/g)
-5	-	-	3.9×10^7	1.4×10^7	1.6×10^5
-1	14	-	-	-	-
7	14	-	-	-	-
104	12	-	1.2×10^7	3.6×10^6	5.7×10^4

-: 実施せず。

BBA 試験：スパイヤー 2.2 (loamy sand) 土壌

日数	呼吸法 (mgC/100g土壌)	くん蒸抽出 (mgC/100g土壌)	NA+土壌抽出 (cfu/g)	放線菌 (cfu/g)	PDA (cfu/g)
-5	-	-	4.7×10^7	1.4×10^7	4.6×10^5
1	42	-	-	-	-
104	24	-	8.5×10^6	3.0×10^6	4.7×10^4

-: 実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

BBA 試験：スパイヤー 2.3 (sandy loam) 土壌

日数	呼吸法 (mgC/100 g 土壌)	くん蒸抽出 (mgC/100 g 土壌)	NA+土壌抽出 (cfu/g)	放線菌 (cfu/g)	PDA (cfu/g)
-4	-	-	2.6×10^7	$.0 \times 10^7$	9.4×10^4
2	20	-	-	-	-
7	19	-	-	-	-
104	19	-	2.6×10^7	1.1×10^7	7.8×10^4

-: 実施せず。

FIFRA試験では、土壌の微生物バイオマスは基質誘導呼吸法で処理前の29mg C/100g 土壌から試験終了後(195日)の7mgC/100g 土壌となり活性は減衰したが、十分な土壌活性を保持していた。比較のために行ったくん蒸抽出法の結果はほぼ一致していた(225日で3.7mg C/100g土壌)。

BBA 試験では、スパイヤー 2.1 および 2.3 土壌については平板計数法および基質誘導呼吸法の両方で100日のインキュベーション期間中の微生物バイオマスにほとんど差は見られなかった。スパイヤー 2.2 では微生物活性が減少し、初期値の約半分となったが、十分な土壌生活を保持していた。

2) 代謝物の同定および定量

HPLCで代謝物の定性定量を行い、標準品とクロマトグラフィーで確認した。メコプロップ P を処理した土壌から得た名画分における化合物の定量結果を下表に示す。

a) FIFRA 試験：ワシントン (sandy loam) 土壌

¹⁴ C-メコプロップ P 処理にした土壌の抽出区中の残留量 (対処理量%)										
化合物	0 日	1 日	3 日	6 日	14 日	30 日	64 日	91 日	128 日	191 日
メコプロップ P	103	89.9	70.0	54.5	31.7	8.44	5.22	4.89	5.66	1.60
計 *	103	89.9	70.0	55.3	32.9	11.6	8.38	7.85	9.31	3.92

* 申請者計算 n. d.: 検出されず

¹⁴ C-メコプロップ P 処理にした土壌の抽出区中の残留量 (mg/kg)										
化合物	0 日	1 日	3 日	6 日	14 日	30 日	64 日	91 日	128 日	191 日
メコプロップ P	1.19	1.04	0.81	0.63	0.37	0.10	0.06	0.06	0.07	0.02
計 *	1.19	1.04	0.81	0.64	0.38	0.13	0.10	0.09	0.11	0.05

* 申請者計算 n. d.: 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

b) BBA 試験：スパイヤー 2.1 (sand) 土壌

¹⁴ C-メコプロップP処理にした土壌の抽出区中の残留量 (対処理量%)								
化合物	0 日	1 日	3 日	7 日	16 日	36 日	71 日	100 日
メコプロップP	102	94.5	91.4	55.2	12.1	3.45	1.79	1.25
計 *	102	94.5	91.8	56.2	14.1	5.89	3.29	3.02
* 申請者計算 n. d. : 検出されず								

¹⁴ C-メコプロップP処理にした土壌の抽出区中の残留量 (mg/kg)								
化合物	0 日	1 日	3 日	7 日	16 日	36 日	71 日	100 日
メコプロップP	1.18	1.10	1.06	0.64	0.14	0.04	0.02	0.01
計 *	1.18	1.10	1.07	0.65	0.16	0.07	0.04	0.03
* 申請者計算 n. d. : 検出されず								

BBA 試験：スパイヤー 2.2 (loamy sand) 土壌

¹⁴ C-メコプロップP処理にした土壌の抽出区中の残留量 (対処理量%)								
化合物	0 日	1 日	3 日	7 日	16 日	36 日	71 日	100 日
メコプロップP	102	87.3	94.5	38.6	24.7	10.8	3.38	2.58
計 *	102	87.9	96.2	40.6	25.6	13.3	4.75	4.83
* 申請者計算 n. d. : 検出されず								

¹⁴ C-メコプロップP処理にした土壌の抽出区中の残留量 (mg/kg)								
化合物	0 日	1 日	3 日	7 日	16 日	36 日	71 日	100 日
メコプロップP	1.18	1.01	1.10	0.45	0.29	0.13	0.04	0.03
計 *	1.18	1.02	1.12	0.47	0.30	0.16	0.06	0.06
* 申請者計算 n. d. : 検出されず								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

BBA 試験：スパイヤー 2.3 (sandyloam) 土壌

¹⁴ C-メコプロップP 処理にした土壌の抽出区中の残留量 (対処理量%)								
化合物	0 日	1 日	3 日	7 日	16 日	36 日	71 日	100 日
メコプロップP	103	91.1	76.8	46.7	12.8	3.60	1.77	1.16
計 *	103	91.1	76.8	47.4	13.7	5.84	2.85	3.33
* 申請者計算 n. d.: 検出されず								

¹⁴ C-メコプロップP 処理にした土壌の抽出区中の残留量 (mg/kg)								
化合物	0 日	1 日	3 日	7 日	16 日	36 日	71 日	100 日
メコプロップP	1.19	1.06	0.89	0.54	0.15	0.04	0.02	0.01
計 *	1.19	1.06	0.89	0.55	0.16	0.06	0.03	0.04
* 申請者計算 n. d.: 検出されず								

FIFRA 試験では、メコプロップP は0日後の103% (1.19mg/kg) から191日後の1.60% (0.02mg/kg) に減少した。同定された代謝物はのみであり、その最大値は1.31% (0.02mg/kg) であった。また、HPLCではその他3つの未知代謝物が認められたが、各代謝物の量は3% (0.03mg/kg) 以下であった。メコプロップPのDT50およびDT90は、一次式により8.9日および29.1日と計算された (いずれも0~30日のデータより計算、DT90のみ申請者計算)。

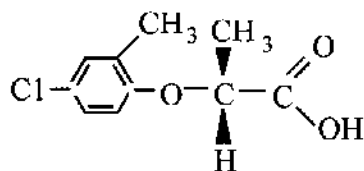
BBAの試験では、メコプロップPは0日後の102~103% (1.18~1.19mg/kg) から100日後の1.16~2.58% (0.01~0.03mg/kg) に減少した。同定された代謝物はのみであり、その最大値は0.93~1.95% (0.01~0.02mg/kg) であった。また、HPLCではその他1つの未知代謝物が認められたが、その最大値は2.17~2.48% (0.03mg/kg) であった。メコプロップPのDT50およびDT90は、その残留量対経過時間の減衰曲線より、それぞれ5~8日および18~35日と推定された。

FIFRA 試験について、水酸化カリウム溶液 (1~30日の混合試料) 中の¹⁴C₂O₂をバリウム沈殿により確認した。その結果、バリウムを添加する前の水酸化カリウム溶液中に存在した放射能の平均79.4%が¹⁴C炭酸バリウムとして回収され、残った上清中に放射能は検出されなかった。従って、水酸化カリウム溶液中に捕集された揮散性物質はすべて¹⁴C₂O₂であると推定された。

メコプロップPはワシントン土壌中で、DT50 8.8日およびDT90 29.1日で、また、3種のスパイヤー土壌中でDT50 5~8日およびDT90 18~35日で分解した。主な代謝物として炭酸ガスおよびが同定された。また、土壌結合残渣について残渣中の28~44%の放射能がヒューミン画分に認められた。試験期間中の¹⁴C₂O₂の生成量は40~51%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ニューファム株式会社にある。

土壌におけるメコプロップP推定代謝経路を下に示す。



メコプロップP

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

2. 土壌吸着試験

メコプロップPを用いた土壌吸着試験

(資料No.PC-1)

試験実施機関：佃日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

供試標識化合物：メコプロップP

化学的純度：

供試土壌：

Loam (十勝)、Silty clay loam (牛久)、Light clay (高知)、Loamy fine sand (宮崎) の4土壌。国際土壌学会法による土性を以下に示す。

土壌採取場所	十勝農試	日植防 (牛久)	日植防 (高知)	日植防 (宮崎)
土性	L	SiCL	LC	LFS
粗砂 (%)	17.5	26.2 (粗砂 + 細砂)	5.6	7.3
細砂 (%)	43.0		36.1	82.8
シルト (%)	24.9	50.9	31.9	5.2
粘土 (%)	14.6	22.9	26.4	4.7
有機炭素含有率 (%)	2.45	2.25	1.24	0.96
pH H ₂ O	5.6	6.8	6.4	6.2
CaCl ₂	4.7	5.6	5.2	4.6
KCl *	4.6		5.2	4.8
陽イオン交換容量 (me/100g)	12.0	21.4	9.8	6.4
リン酸吸収係数	1470	2300	500	510
粘土鉱物の種類	アロフェン パーミキュライト	アロフェン パーミキュライト	クロライト イライト	アロフェン ハロイサイト

*:牛久土壌以外は試験実施機関にて測定

試験方法：

農水省農産園芸局長通達9農産第5089号に従って試験を実施した。風乾土5gまたは15g (0.2 μg/mLのみ) に0.01M CaCl₂ 溶液 4.5ml または13.5ml (0.2 μg/mLのみ) を加え12時間振とう後、各処理液 0.5ml または1.5ml (0.2 μg/mLのみ) を加え暗所下、25℃で24時間振とうした。なお、処理液はメコプロップPを0.01 M CaCl₂ 溶液に溶解し、試験濃度が0.2、0.5、2.0、5.0 および20 μg/mLになるよう溶液を調整した。振とう後、遠心分離した上澄み液の一部を酢酸エチルで抽出し、HPLCでメコプロップPの水層中濃度を測定した。これから土壌への吸着量を算出し、吸着係数K_d及びFreundlich吸着係数K_Fを求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

試験結果：

土壌吸着係数

土壌採取場所	土性	Kd	OC%	K' oc	回収率*
十勝農試	Loam	2.266	2.45	92.5	99.0
日植防(牛久)	Silty clay loam	0.948	2.25	42.1	-
日植防(高知)	Light clay	0.394	1.24	31.8	97.8
日植防(宮崎)	Loamy fine sand	0.560	0.96	58.3	-

Freundlich吸着係数

土壌採取場所	土性	1/n	KF	R	OC%	Koc
十勝農試	Loam	0.868	3.033	0.9987	2.45	123.8
日植防(牛久)	Silty clay loam	0.890	1.100	0.9975	2.25	48.9
日植防(高知)	Light clay	0.756	0.659	0.9958	1.24	53.1
日植防(宮崎)	Loamy fine sand	0.851	0.746	0.9977	0.96	77.7

* 処理液濃度 20 µg / mL の場合

—：実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

3. 加水分解運命

メコプロップPを用いた加水分解試験

(資料No.PC-2)

試験実施機関：(株)日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

供試化合物：メコプロップP

化学的純度：

供試水：

pH4、7、9の緩衝液(5mM)

試験方法：

OECDガイドライン No.111 および農水省農産園芸局長通達9農産第5089号に従って実施した。

予備試験として、メコプロップPの水溶液(98.7 μ g/mL) 10mLを100mlメスフラスコに入れpH4、7、9の各緩衝液で定容し、9.87 μ g/mLの試験溶液を調整した。これらの試験溶液各10mLを試験管に採取し、アルミホイルで遮光した後、50 \pm 0.1 $^{\circ}$ Cの恒温水槽に静置し、調整直後および5日後に採取した。採取試料を直接HPLCで定量した。

予備試験において、いずれのpHでもメコプロップPの分解が認められなかったため、本試験は実施しなかった。

試験結果：

予備試験

50 $^{\circ}$ Cにおける5日後のメコプロップP残存量(%対処理量)*			
pH	4	7	9
メコプロップP	101	101	100

*：申請者計算

メコプロップPは50 $^{\circ}$ C、暗所、5日間の加水分解試験において、pH、4、7、9のいずれの条件下でも安定であった。従って、メコプロップPの加水分解半減期は25 $^{\circ}$ Cで1年以上と推定された。尚、加水分解に対する安定性が認められたためメコプロップPの加水分解運命試験は実施しなかった。

4. 水中光分解運命試験

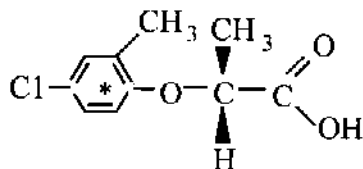
1) ^{14}C - 標識メコプロップPを用いた水中光分解運命試験

(資料No.PC-3)

試験実施機関：Springborn Laboratories, Inc. (米国)

報告書作成年：1996年

供試標識化合物：



* 標識位置

[フェニル- $\text{U-}^{14}\text{C}$] メコプロップP

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：メコプロップPは基本骨格にベンゼン環を有している。ベンゼン環は代謝的に安定であると考えられることからベンゼン環を標識した。

供試水：

pH5、7、9の緩衝溶液（高圧蒸気滅菌）

試験方法：

メコプロップPの水中光分解試験を米国農業評価ガイドライン、Subdivision N 化学：環境中運命 §161-2 光分解試験に従って実施した。標識メコプロップPのアセトニトリル溶液 (0.959mg/mL) 2.00mLを200mLのメスフラスコに採取し、各緩衝溶液で定容し、9.59 μg /mLの試験溶液を調整した。これらの試験溶液8mLずつをホウケイ酸バイアルに入れ、セブタムおよびキャップで密閉し、キセノンランプ光源（ランプからの距離15cmで83.0 \sim 88.4W/ m^2 、26cmで61.0 \sim 81.7W/ m^2 ；測定波長域250 \sim 700nm）から15または26cmの台に対して約45度に傾いたラック上に置き、周囲に冷却水を循環させることにより試験液を約25 $^{\circ}\text{C}$ に維持した。照射区については12時間点灯と繰り返す断続的な照射を行い、暗対照区は試料バイアルをアルミホイルで遮光し、照射区と同じ条件下に置いた。各pHの試験溶液について照射区、暗対照区ともに0、1、3、7、14、および30日後に試験溶液を採取し、それぞれ分析を行なった。また、各条件下で揮散性物質を捕集するため、ウレタンフォームの栓および0.5M硫酸、エチレングリコールおよび水酸化カリウムのトラップバイアル列に連結した追加試料調整し、連続的に通気し、試料採取時に各トラップを分析した。pH7の試料については、メコプロップP、分解物および揮散性物質の定量は液体シンチレーションカウンター (LSC) およびHPLCで行なった。pH5および9については、メコプロップPおよび揮散性物質の定量のみを同様に実施した。各pHにおけるメコプロップPの減衰からそれぞれの分解定数および半減期を計算した。メコプロップPおよび分解物の同定はそれぞれLC/MSおよびGC/MSで行い、 $^{14}\text{CO}_2$ についてはバリウム沈殿で確認した。また、試験溶液の滅菌状態の維持を調べる為に30日後の試料を培養し、コロニーカウントを行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

試験結果：

物質収支

	pH5	¹⁴ C-メコプロップP処理量に対する回収率* (%)						
		0日	1日	3日	7日	14日	30日	30日**
照射区	試験溶液残存	100	96.0	94.8	92.6	89.8	75.7	51.8
	揮散性物質	-	-	-	-	-	-	12.4
	合計	100	96.0	94.8	92.6	89.8	75.7	64.2
対照区	試験溶液残存	100	97.8	95.6	96.6	97.4	96.8	98.5
	揮散性物質	-	-	-	-	-	-	0
	合計	100	97.8	95.6	96.6	97.4	96.8	98.5

*：値はすべて2連の平均値で申請者が計算した。

**：揮散性物質を捕集した試料

-：分析値は30日後までの累積値として算出

	pH7	¹⁴ C-メコプロップP処理量に対する回収率* (%)						
		0日	1日	3日	7日	14日	30日	30日**
照射区	試験溶液残存	100	100	102.5	87.6	96.9	91.7	66.9
	揮散性物質	-	-	-	-	-	-	11.0
	合計	100	100	102.5	87.6	96.9	91.7	77.9
対照区	試験溶液残存	100	97.1	100.6	101.5	100.5	100.9	97.8
	揮散性物質	-	-	-	-	-	-	0
	合計	100	97.1	100.6	101.5	100.5	100.9	97.8

*：値はすべて2連の平均値で申請者が計算した。

**：揮散性物質を捕集した試料

-：分析値は30日後までの累積値として算出

	pH9	¹⁴ C-メコプロップP処理量に対する回収率* (%)						
		0日	1日	3日	7日	14日	30日	30日**
照射区	試験溶液残存	100	100	101.3	100.5	98.7	95.9	74.0
	揮散性物質	-	-	-	-	-	-	9.1
	合計	100	100	101.3	100.5	98.7	95.9	83.1
対照区	試験溶液残存	100	100	100.5	102.5	102.0	101.4	101.5
	揮散性物質	-	-	-	-	-	-	0
	合計	100	100	100.5	102.5	102.0	101.4	101.5

*：値はすべて2連の平均値で申請者が計算した。

**：揮散性物質を捕集した試料

-：分析値は30日後までの累積値として算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

非通気のpH5、7、9の光照射区におけるメコプロップPの回収率は、30日後で75.7～95.9%であった。また、通気した試料では30日後で9.1～12.4%の揮散性物質（ $^{14}\text{CO}_2$ ）が検出され、回収率は64.2～83.1%であった。暗対照区における回収率は、非通気の試料で96.8～101.4%、通気した試料で97.8～101.5%であった。揮散性物質の発生は認められなかった。

また、各pHの0および30日試料について培養後のコロニーカウントを行なったところ、pH5、30日の試料のみに60ユニット/mL以下でカウントされた他は、コロニー形成は認められなかった。従って、30日の実験期間中に滅菌状態が維持されていたことが確認された。

pH7の試験試料におけるメコプロップPおよび分解物の定量

		^{14}C -メコプロップP水中光分解における分解生成量（対処理量%）						
		経過日数	0日	1日	3日	7日	14日	30日*
光照射区	メコプロップP		100	94.5	80.1	44.7	34.7	5.89
	合計		100	102	103	75.6	97.3	91.7
対照	メコプロップP*		100	97.1	100.6	101.5	100.5	100.9
	合計*		100	97.1	100.6	101.5	100.5	100.9

光照射区における30日以外の分析値は2連のうち1つの代表値、暗対照区は2連の平均値である。

*：2連の値から平均値を申請者が計算。

**：合計 - (メコプロップP%) - () により申請者が計算

個々の分解物の最大値は8.60%

n. d.：検出されず

pH5および9の試験試料におけるメコプロップPの定量

pH		水中光分解におけるメコプロップPの残存量（対処理量%）						
		経過日数	0日	1日	3日	7日	14日	30日
5	光照射区		100	81.0	49.9	42.5	18.9	1.28
	暗対射区		100	97.8	95.6	96.6	97.4	96.8
9	光照射区		100	92.0	75.6	39.0	27.7	5.74
	暗対射区		100	100	100.5	102.5	102.0	101.4

分析値はすべて2連の平均値を申請者が計算した。

pH7の光照射区においてメコプロップPは速やかに分解し、30日で対処理量の5.89%まで減衰した。光分解物としてα-クレゾールが同定され、30日で処理量の28.2%が検出された。pH5および9においてもメコプロップPは速やかに分解し、30日でそれぞれ1.28%および5.74%まで減衰した。暗対照区では、いずれのpHにおいてもメコプロップPの分解は認められず安定であった。

pH7の30日試料について、水酸化カリウム溶液中の $^{14}\text{CO}_2$ をバリウム沈殿により確認した。その結果、バリウム添加する前の水酸化カリウム溶液中に存在した放射能の平均69.1%が ^{14}C 炭酸

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

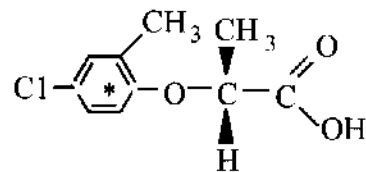
バリウムとして回収され、残った上清中には17.6%の放射能が放射能が検出された。また、上清を酸性化することにより、放射能が消失することから水酸化カリウム溶液中に捕集された揮散性物質はすべて¹⁴C₂であると推定された。

これらの結果より、メコプロップPの分解定数、半減期および太陽光換算の半減期を求めた。

	分解定数 (日 ⁻¹)	半減期 (日)	太陽光換算半減期* (日)
pH5 光照射区	0.141	4.91	2.61
pH5 暗対射区	-	安定	安定
pH7 光照射区	0.097	7.16	3.79
pH7 暗対射区	-	安定	安定
pH9 光照射区	0.100	6.93	3.68
pH9 暗対射区	-	安定	安定

*：申請者計算

メコプロップPの光分解半減期(25℃における)はpH5、7および9の滅菌緩衝水溶液でそれぞれ4.91、7.16および6.93日であった。また、太陽光換算の半減期はそれぞれ2.61、3.79および3.68日であった。光分解物として および炭酸ガスが認められた。以下に本試験より推定されたメコプロップPの水中光分解における分解経路を示す。



メコプロップP

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

2) ^{14}C ー標識メコプロップPを用いた水中光分解運命試験

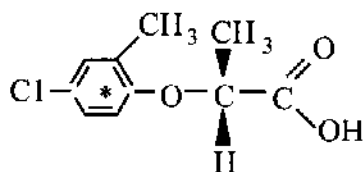
(資料No.PC-4)

試験実施機関：日本曹達(株) 小田原研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

供試標識化合物：



* 標識位置

[フェニル-U- ^{14}C]メコプロップP

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：メコプロップPは基本骨格にベンゼン環を有している。ベンゼン環は代謝的に安定であると考えられることからベンゼン環を標識した。

供試水：

滅菌河川水（0.2 μm フィルターによる滅菌）

なお、緩衝液を用いての“MCP-P—水中光分解試験（BASF社 報告書 Reg.Doc. # BASF 96/5187）”が蒸留水での水中光分解運命試験として受理されている為、本試験では試験水として河川水のみを使用した。

試験方法：

メコプロップPの水中光分解運命試験を「農薬の登録申請に係わる試験成績について」12農産8147号農産園芸局長通知（一部改正13生産第1739号）に従って実施した。標識メコプロップPのヘキサン保存溶液から2.84mLを200mL容のナス型フラスコに採取し、濃縮乾固後、滅菌河川水約70mLを加え、5.15mg/Lの試験溶液を調整した（光照射区）。この試験溶液30mLを滅菌した側管付き円柱ガラス管（直径5cm、高さ7cm）に入れ、石英ガラス版（直径6cm、厚さ2mm）で密閉した。試験容器は、キセノンランプ光源（600W/m²、波長域290～800nm）から23cmの位置に置き、周囲に冷却水を循環させることにより試験液を25.0～25.2℃に維持した。光照射区において揮散性物質を捕集するため、試験容器をエチレングリコールおよび1M水酸化カリウム水溶液の入った捕集管に連結し、ポンプで空気を連続的に通した。暗対照区は同様に作製した試験溶液（4.87mg/L）を側管のない試験容器に加え、24.9～25.1℃の恒温槽内（暗所）に設置した。光照射区、暗対照区とともに0、6、12時間、1、2、3、4および7日後に試験溶液および揮散性物質捕集液を採取し、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。試験溶液は逆相HPLCで分析し、メコプロップおよび分解物の定量値を得た。また、光学異性体（メコプロップM）の生成を検討するために、逆相HPLCから溶出したメコプロップ画分を分取し、酢酸エチルで抽出後、濃縮凝固した。ヘキサンで再溶解後、順相

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

HPLCに注入し、メコプロップPおよびMに相当する画分をそれぞれ分取した。得られた画分の放射能を測定し、異性化の有無について調べた。メコプロップPおよび主要分解物の減衰および消長からそれぞれの分解定数および半減期を計算した。メコプロップPおよび主要分解物の同定はLC/MSで行い、 $^{14}\text{CO}_2$ についてはバリウム沈殿で確認した。また、試験溶液の滅菌状態の維持を調べる為に0時間および7日後の試料を培養し、コロニー計測を行った。

試験結果：

光照射区における全放射能の回収率は、7日間を通じて90.7-105.7%であった。また、7日後で15.3%の揮散性物質が検出された。水酸化カリウム水溶液をバリウム沈殿処理を行なった結果、上澄み液中に放射能が確認されなかったことより、水酸化カリウム水溶液中の放射能は炭酸ガスであると確認した。暗対照区における回収率は、7日間を通じ100.0-101.9%と定量的であり、揮散性物質の発生は無いと考えた。

光照射前及び7日間照射後の試験溶液の一定量を細菌検出用培地に添加し、37℃の暗所で3日間培養した結果、コロニーの発生は確認されず、試験期間中滅菌状態は保たれていた。

物質収支

	滅菌河川水	^{14}C メコプロップPの処理量に対する回収率* (%)							
		0日	6時間	12時間	1日	2日	3日	4日	7日
光照射区	試験溶液	100.0	105.7	103.4	98.7	89.8	86.6	81.7	75.4
	水酸化カリウム	0.0	0.0	0.2	1.4	4.5	7.4	10.4	15.3
	エチレングリコール	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	100.0	105.7	103.6	100.1	94.3	94.0	92.1	90.7
暗対照区	試験溶液	100.0	101.1	101.1	101.6	101.6	101.4	101.9	101.9

*：値はすべて2連の平均値

光照射区においてメコプロップPは、0時間の100.0%から24時間の5.7%まで速やかに分解し、それ以降の分析では検出されなかった。HPLC分析で多数の光分解物が確認され、10%を超える光分解物が2化合物確認された。LC/MS分析による化合物の定性を行い、
(UK-2)を同定及び推定した。は1日で最大値

37.6%に達し、4日で8.5%まで減衰した。UK-2は4日で最大値39.2%に達し、7日後に33.1%まで減衰した。その他の未知光分解物すべて10%以下であり、その最大値は、6時間のUK-22が9.4%であった。試験系から炭酸ガスが経時的に増加（7日後で15.3%）していることよりUK-2も最終的には、炭酸ガスまで無機化されると判断される。メコプロップP異性化の有無を調べたところ、異性化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ニューファム株式会社にある。

試験溶液の逆相HPLC分析において、

の存在を示すピークは検出されたが、その存在量は少なく LC/MS で同定することはできなかった。

一方、暗対照区では、メコプロップPの分解は確認されず安定であった。

メコプロップPおよび分解物の定量値

化合物	経時時間（時間）および放射能（対処理量%）							
	0時間	6時間	12時間	1日	2日	3日	4日	7日
メコクロップ	100.0	49.9	23.6	5.7	0.0	0.0	0.0	0.0
メコクロップ-P	100.0	49.9	23.6	5.7	-	-	-	-
メコクロップ-M	0.0	0.0	0.0	0.0	*2	-	-	-
合計	100.0	105.7	103.4	98.7	89.8	86.6	81.7	75.4
メコクロップ	100.0	101.1	101.1	101.6	101.6	101.4	101.9	101.9
メコクロップ-P	100.0	*2	-	-	-	101.4	-	101.9
メコクロップ-M	0.0	-	-	-	-	0.0	-	0.0
合計	100.0	101.1	101.1	101.6	101.6	101.4	101.9	101.9

* 1 : UK-2は LC/MS 分析によって と推定した。

* 2 : 順相HPLCによるメコプロップPの異性化の確認は実施せず。

以下の結果より、メコプロップPの速度定数 ($k_1 = 0.11837$) を算出し、メコプロップPの人工光下での半減期 (DT_{50lab}) 及び90%消失時間 (DT_{90lab}) を求めた。その結果、 DT_{50lab} は5.9時間 (0.2日) 及び DT_{90lab} は19.5時間 (0.8日であった)。また、太陽光下での半減期 (DT_{50sun}) 及び90%消失時間 (DT_{90sun}) は、それぞれ35.8時間 (1.5日) 及び118.3時間 (4.9日) であった。このことより、メコプロップPは容易に水中で光分解することが認められた。

同様に の人工光下での DT_{50lab} 及び DT_{90lab} を計算したところ、それぞれ28.6時間 (1.2日) 及び95.1時間 (4.0日) であった。また、太陽光下での DT_{50sun} 及び DT_{90sun} はそれぞれ173.5時間 (7.2日) 及び577.0時間 (24.0日) であった。UK-2の人工光下で DT_{50lab} 及び DT_{90lab} はそれぞれ294.9時間 (12.3日) 及び980.0時間 (40.8日) であった。また、太陽光下での DT_{50sun} 及び DT_{90sun} はそれぞれ1789.4時間 (74.6日) 及び5946.7時間 (247.8日) 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ニューファム株式会社にある。

人工光下における試験溶液中のメコプロップP及び光分解物の半減期（DT_{50lab}）及び90%消失時間（DT_{90lab}）

パラメーター	化合物
	メコプロップP*1
係数A	100.2
係数B	-
速度定数k1	0.118
速度定数k2	-
相換係数の2乗	0.9998
DT ₅₀ （時間）	5.9 (0.2日)
DT ₉₀ （時間）	19.5 (0.8日)

*1: 一次反応速度式（One-compartment model）を用いてメコプロップP及びの分解速度を求めた。

*2: 擬一次反応速度式（Two-compartment model）を用いての分解速度を求めた。

太陽光下における試験溶液中のメコプロップP及び光分解物の半減期（DT_{50sun}）及び90%消失時間（DT_{90sun}）

パラメーター	化合物
	メコプロップP
DT _{50sun} (時間)	35.8 (1.5日)
DT _{90sun} (時間)	118.3 (4.9日)

申請者注：再度メコプロップPの水中光分解の半減期を下記の計算方法で算出しました。

$$\begin{aligned}
 * \quad DT_{50lab}: \quad I_s &= 14.6 \times (751.32/1000^{**}) = 10.969 \text{ (MJ/m}^2\text{/day)} \\
 I_{DT50} &= 533.5^{*b} \times 5.9 \text{ (hr)} \times 3600 \times 10^{-6} = 11.332 \text{ (MJ/m}^2\text{/day)} \\
 DT_{50sun} &= 11.332/10.969 = 1.033 \text{ (day)} = 24.7 \text{ (hr)}
 \end{aligned}$$

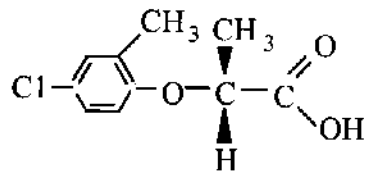
$$\begin{aligned}
 ** \quad DT_{90lab}: \quad I_s &= 14.6 \times (751.32/1000) = 10.969 \text{ (MJ/m}^2\text{/day)} \\
 I_{DT90} &= 533.5 \times 19.5 \text{ (hr)} \times 3600 \times 10^{-6} = 37.452 \text{ (MJ/m}^2\text{/day)} \\
 DT_{90sun} &= 37.452/10.969 = 3.414 \text{ (day)} = 81.9 \text{ (hr)}
 \end{aligned}$$

*a: JIS C8911から400-1100の累積積分放射照度は 751.32 W/m² で、全波長の放射照度は 1000W/m²

*b: キセノンランプの平均実測値は、 533.5 W/m² W/m²

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

以下に本試験より推定されたメコプロップPの水中光分解における分解経路を示す。



メコプロップP

CO₂

滅菌河川水中における¹⁴C-メコプロップPの推定光分解経路

* : LC-MS分析により推定された分解物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

3) メコプロップPを用いた水中光分解性試験

(資料No.PC-5)

試験実施機関：(株)日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2001年

供試化合物：メコプロップP

化学的純度：

供試水：

滅菌精製水

滅菌河川水

試験方法

メコプロップPの水中光分解性に関する試験を「農薬の登録申請に係る試験成績について」

12農産第8147号農産園芸局長通知に従って実施した。また、水中光分解運命試験の指針も考慮して実施した。

メコプロップP、10.25mg/Lの滅菌精製水および10.51mg/Lの滅菌河川水を調製し、試験溶液とした。これらの試験溶液を照射区については共栓付き石英試験管に10mL入れ、密栓をしてキセノンランプ光源（光照射波長域：290～800nm, 光強度：600W/m²）下、約23cmの位置に設置し、試験液を約25℃に保つ為に循環冷却水に浸した。暗対照区にはガラス試験管を用い、完全に遮光した約25℃の恒温槽内に置いた。各試験溶液について光照射区、暗対照区ともに0、2、3、4、6、8および24時間後に試料を採取し、それぞれ分析を行なった。資料PC-3の光分解運命試験の結果を考慮し、メコプロップP、および
をHPLCで定量した。各試験溶液におけるメコプロップPの減衰からそれぞれの分解定数および半減期を計算した。メコプロップP、同定はそれぞれHPLCおよび

GC/MSで行い、その他の分解物についてはGC-MSおよびそのスペクトルデータベースより推定した。また、試験溶液の滅菌状態の維持を調べる為に、光照射前後の試料を培養し、コロニーカウントを行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

試験結果：

滅菌精製水におけるメコプロップPおよび分解物の定量

		メコプロップP水中光分解における分解生成量（対処理量%）							
		経過時間	0	2	3	4	6	8	24
光照射区	メコプロップP		100	49.37	28.98	24.10	12.00	7.02	< 1
	合計		100	61.53	46.45	42.33	32.07	27.80	< 15.7
暗対照区	メコプロップP*		100	102	101	101	101	100	101
	合計*		100	102	101	101	101	100	101

*：申請者計算

n. d.：検出されず

滅菌河川水におけるメコプロップPおよび分解物の定量

		メコプロップP水中光分解における分解生成量（対処理量%）							
		経過時間	0	2	3	4	6	8	24
光照射区	メコプロップP		100	52.52	40.34	28.16	14.18	6.95	< 1
	合計		100	61.14	54.64	46.11	34.71	28.42	< 20
暗対照区	メコプロップP*		100	100	101	101	101	99	99
	合計*		100	100	101	101	101	99	99

*：申請者計算

n. d.：検出されず

滅菌精製水の光照射区においてメコプロップPは速やかに分解し、24時間で処理量の1.00%まで減衰した。光分解物として および が同定され、それぞれ最大で20.53%（8時間後）および0.43%（3時間後）が検出された。

滅菌河川水の光照射区では、メコプロップPは速やかに分解し、24時間で処理量の0.97%まで減衰した。光分解物として および が同定され、それぞれ最大で21.15%（8時間後）および0.39%（4時間後）が検出された。

いずれの試験溶液においても、同定された分解物の他に等、5つの分解物の構造がGC-MSおよびデータベースより推定された。また、暗対照区ではメコ

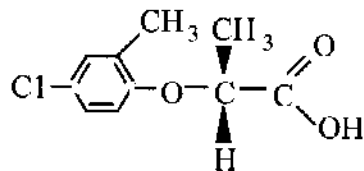
プロップPの分解は認められず安定であった。光照射前後で行った試験溶液の培養試験ではいずれも菌の発育は認められず、試験期間中に無菌状態が維持されていた事が確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

これらの結果より、メコプロップPの分解定数、半減期および太陽光換算の半減期を求めた。

	分解定数 (時間 ⁻¹)	半減期 (時間)	太陽光換算半減期 (時間)
滅菌精製水 光照射区	0.332	2.09	12.7
滅菌精製水 暗対射区	-	安定	安定
滅菌河川水 光照射区	0.334	2.08	12.6
滅菌河川水 暗対射区	-	安定	安定

メコプロップPの光分解半減期(25℃における)は滅菌精製水および滅菌河川水でそれぞれ2.09および2.08時間であった。また、太陽光換算の半減期はそれぞれ12.7および12.6時間であった。光分解物として、
CC(=O)Oc1ccc(Cl)cc1等が認められた。以下に本試験および資料NO. 27より推定されたメコプロップPの水中光分解における分解経路を示す。



メコプロップP

(推定代謝物)

(推定代謝物)

CO₂

7. 代謝・環境のまとめ

メコプロップPの哺乳動物、土壌、水、光における挙動について要約する。また、動物および環境中での推定代謝経路および代謝物の生成率概要を添付する。

1. 動物

ラットを用いた代謝実験（資料No. A-1）を実施した。¹⁴C-標識メコプロップPを低投与量（5mg/kg）および高投与量（100mg/kg）で経口投与し、血中濃度、尿糞への排泄、組織分布について検討し、更に排泄物中の代謝物を分析した。また、低投与量（5mg/kg）での連続経口投与を実施し、尿糞への排泄および組織分布について調べた。

ラットにメコプロップPを単回投与した場合、その吸収は速く、低投与量では1.8時間、高投与量では4.8時間で最高血漿濃度に達した。最高血漿濃度（C_{max}値）は、低投与量では雄で28 μ g/g、雌で32 μ g/gであり、高投与量では雄で384 μ g/g、雌で394 μ g/gであった。その後、血漿濃度は減少し、最終消失半減期は低投与量の雄で6.4時間、雌で4.2時間、高投与量では雄で7.9時間、雌で7.8時間であった。吸収された放射能は、その大部分が尿から排泄され、低投与量では24時間以内で92~95%、高投与量では尿からの排泄率が低下し、48時間以内で77~85%であった。一方、168時間以内の糞からの排泄率は低投与量で3.6~8.2%、高投与量9.1~13%であった。低投与量の連続経口投与でも単回経口投与と同様、放射能の消失は速く、その大部分は尿から排泄された。24時間以内での尿からの排泄率は87~89%、168時間以内の糞からの排泄率は約5%であった。

低投与量の単回経口投与では、放射能の最高濃度は雌雄ともに心臓、肝臓、腎臓、甲状腺および副腎で投与後0.5から3時間までに検出された。雌では、投与3時間後に卵巣と子宮で最高濃度が検出された。その他すべての臓器は5 μ g/g以下であった。高投与量の単回経口投与、低投与量の単回経口投与および連続経口投与では、168時間後で大半の臓器は検出限界レベルであり、いずれの臓器にも放射能の蓄積は認められなかった。

いずれの投与試験においても、雌雄のラット尿中の代謝物パターンは同じであった。排泄の主体は親化合物であり、投与量の41~67%を占めた。また、主要代謝物はであり、最大で投与量の32%（連投、雄、尿）であった。いずれの投与群でも雄ラットは雌よりもメコプロップPを代謝した。その他、少なくとも6つの微量代謝物が存在し、いずれも投与量の2%未満であった。代謝物の抱合化は認められなかった。

2. 土壌

¹⁴C-標識メコプロップPを用いた好氣的条件下での土壌（アメリカ：Sandy loam, ドイツ：Sand, Loamy sand, Sandy loam土壌）における代謝試験（資料 No.S-1）では¹⁴CO₂以外の揮散性物質の生成はみられなかった。¹⁴CO₂発生率はアメリカ土壌の191日後で処理量の39.7%、ドイツ土壌の100日後で42.3~50.5%であった。抽出された放射エネルギーは、アメリカ土壌の191日後で4.58%、ドイツ土壌の100日後で3.68~5.14%まで減少した。

いずれの土壌でも土壌結合残渣は経時的に増加し、30～71日後で50～60%に達し、以降漸減する傾向が認められた。アメリカ土壌の土壌結合残渣のアルカリ分画では放射能の28～44%はヒューミン画分に存在した。土壌に処理されたメコプロップPは経時的に減衰し、アメリカ土壌では191日後に1.60%になり、その半減期 DT_{50} は約9日であった。ドイツ土壌では100日後に1.16～2.58%になり、 DT_{50} は5～8日であった。代謝物として検出されたが、最大でも2%以下であった。メコプロップPは土壌において、側鎖が開裂しフェニル環も開裂して、最終的には二酸化炭素まで分解した。

メコプロップPの土壌吸着係数を日本の4土壌を用いて測定した。(資料No.PC-1)。その結果、土壌吸着係数 K_d 値は0.394～2.266、有機炭素吸着係数 K'_{oc} は31.8～92.5であり、メコプロップPの土着吸着性は低いものと思われた。また、Freundlich吸着係数 K_f 値は0.659～3.033、 K_{oc} 値は48.9～123.8であった。

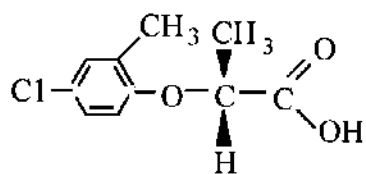
3. 加水分解および水中光分解

メコプロップPは、pH4、7、9の緩衝液を用いた加水分解試験(資料No.PC-2)において50℃、5日後でも定量的に回収された。従ってメコプロップPは、加水分解に対して安定であり、その半減期は25℃で1年以上と推定された。

メコプロップPのpH5、7、9の緩衝溶液を用いた水中光分解試験(資料No.PC-3)を実施した。61.0～88.4W/m²(測定波長範囲：250～700nm)の光源下、25℃においてメコプロップPの半減期はpH5、7および9それぞれ4.9、7.2および6.9日、太陽光換算の半減期はそれぞれ2.6、3.8および3.7日であった。滅菌河川水を用いた光分解性試験(資料No.PC-4)では、600W/m²(光照射波長域：290～800nm)の光源下、25～25.2℃において半減期は約2時間、太陽光換算の半減期は35.8時間(申請者試算：24.7時間)であった。メコプロップPは光照射下で速やかに分解し、
及び推定代謝物
を経て炭酸ガスまで分解すると推定された。

また、滅菌精製水および滅菌河川水を用いた光分解性試験(資料No.PC-5)では、600W/m²(光照射波長域：290～800nm)の光源下、25℃においていずれの試験水でも半減期は2.09及び2.08時間、太陽光換算の半減期は12.7及び12.6時間であった。両試験の結果より、メコプロップPは光照射下で速やかに分解し、
等を経て炭酸ガスまで分解すると推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。



メコプロップP

A

S,P

P

(推定代謝物)

A

P

P

S

(推定代謝物)

P

P

(推定代謝物)

CO₂

A:動物 S:土壌 P:水中光

メコプロップPの推定代謝

代謝分解物			メコプロップP					その他 *5	合計		
動物	ラット 48時間 まで投 与量%	A 群 低投与量 5mg/kg 経口1回	尿	雄	50.46				-	74.69	
				雌	66.65				-	73.66	
			糞計	雄雌	7.34				-	11.24	
		B 群 高投与量 100mg/kg 経口1回	尿	雄	45.5						542.42
				雌	49.55					-	58.28
			糞計	雄雌	4.84					-	11.94
		C 群 低投与量 5mg/kg 経口15回	尿	雄	40.93						77.88
				雌	56.08					-	65.90
			糞計	雄雌	3.99					-	9.46
		土 壌	ワシントン (sandy loam) 対処理量%	191日	1.6	-	-	-			3.92
				最大値	103	-	-	-			-
				日数	0日	-	-	-			-
スパイヤー 2.1(sand) 対処理量%	100日		1.25	-	-	-			3.02		
	最大値		102	-	-	-			-		
	日数		0日	-	-	-			-		
スパイヤー2.2 (loamy sand) 対処理量%	100日		2.58	-	-	-			4.83		
	最大値		102	-	-	-			-		
	日数		0日	-	-	-			-		
スパイヤー2.3 (sandy loam) 対処理量%	100日		1.16	-	-	-			3.33		
	最大値		103	-	-	-			-		
	日数		0日	-	-	-			-		
水 中 光 照 射 区 対 処 理 量 %	緩衝溶液 pH7	30日*1	5.89	-	-	-			91.7		
		最大値	100	-	-	-			-		
		日数	0日	-	-	-			-		
	滅菌精製水	24日	<1	-	-	-			15.7		
		最大値	100	-	-	-			-		
		日数	0日	-	-	-			-		
	滅菌河川水	24日	<1	-	-	-			<20		
		最大値	100	-	-	-			-		
		日数	0日	-	-	-			-		

*1: マルチ反応モニタリングを使ったLC-MSで尿中に低容量0.05%高用量0.07%の存在を確認した。

*2: 個々の代謝物の最大値はA群雄尿0.75%、雌尿1.25%、A群糞0.55%、C群雄尿1.25%、糞0.93%、C群雌尿1.4%、糞1.43%、B群雄尿1.27%、雄尿1.71%、B群糞2.62%

*3: 申請者計算

照射区における30日以外の分析値は2連のうち1つの代表値、暗対照区は2連の平均値である。

*4: 2連の値から平均値を申請者が計算

*5: 合計-(メコプロップP)-()により申請者が計算

個々の分解物の最大値は8.60%

n. d.: 検出されず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

メコプロップPの開発年表

85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9