

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

(14) その他

(毒性資料 No. 27)

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

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

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

(毒性資料 No. 28)

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

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

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

(毒性資料 No. 29)

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

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

(毒性資料 No. 30)

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

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

2. 原体混在物及び代謝物

メフェナセット代謝産物のラットおよびマウスを用いた急性経口毒性試験

(参考資料 No. 1)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所

報告書作成年月日： 1983年8月

試験動物： SD系雄ラット（試験開始時6週令）、1群雄各5匹

ICR系雄マウス（試験開始時5週令）、1群雄各5匹

試験期間： 14日間観察（1983年6月～7月）

試験方法：

・ 供試検体 ①

②

・ 検体調製

はDMF（ジメチルホルムアミド）とW233（アルキルア
リルポリグリコールエーテル）と蒸留水で調製した。 は
W233と蒸留水で調製した。

・ 経口投与

投与量は2000 mg/kgとして金属製胃ゾンデ針を用いて で
はラットに、 ではラットとマウスに強制経口投与した。投与
容量は で15 ml/kg、 では10 ml/kgとした。

・ 死亡および中毒症状の観察

投与後14日間にわたり、死亡および中毒症状の有無等を観察し
た。

試験結果：

検体		
動物種	SD 系ラット	ICR 系マウス
投与方法	経口	経口
投与量 (mg/kg)	♂： 2000	♂： 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂： 約 2000	♂： 約 2000
死亡開始時間及び 終了時間	1 日	2 時間～4 日
症状発現時間及び 消失時間	3 時間～1 日	2 時間～4 日

検体	
動物種	SD 系ラット
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂： 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂： >2000
最小致死量 (mg/kg)	♂： >2000
最大無作用量* (mg/kg)	♂： 2000
死亡開始時間及び 終了時間	—
症状発現時間及び 消失時間	—

*： 一般症状の観察で検体に起因した変化が認められなかった最大投与量
—： 所見なし

1) 死亡および一般症状観察

2000 mg/kg をラットに経口投与し、3 時間後に運動の低下がみられ、1 日後に 3 匹の死亡が認められ、生存動物では回復を示した。2000 mg/kg をマウスに経口投与し 2 時間後に運動の低下が認められ、1 匹が死亡し、さらに死亡は 1 日後と 4 日後にも認められた。

2000 mg/kg をラットに経口投与したが、中毒症状も死亡もみられなかった。

2) 剖検

投与により死亡した 3 匹のラットの剖検では、1 匹でのみ膀胱の血尿の貯留と肝の小葉構造の明瞭化がみられた。2 匹の生存ラ

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

ットの剖検では脾の暗赤色化と腫大が認められた。 投与により死亡した3匹のマウスの剖検では1日後死亡例のみに脾の腫大がみられた。

投与したラットの剖検では肉眼的変化は認められなかった。

メフェナセット代謝産物の微生物における変異原性試験

(参考資料 No. 3)

試験機関：日本特殊農薬製造(株) 農薬研究所

報告書作成年月日：1986年2月3日

供試検体：①

②

試験系：細菌(枯草菌、サルモネラ菌)

(i) Rec-assay

試験方法：枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株(H-17) と欠損株(M-45) を用い、この両株の一晩培養液を、小型ピペットを用いて固型寒天培地上に出発点が接触しないようにストリークした。なお、供試検体はジメチルスルホキシド(DMSO)で希釈した。

円形の濾紙に0.02ml染ませ、ストリークの開始点をおおるように置き、4°Cで冷蔵庫内に放置後、37°Cで一夜培養後、阻止帯の長さを測定した。陽性対照としてAF-2を用いた。

試験結果：

薬物	濃度 (disk 当り)	阻止域(mm)		差 (mm)
		M - 45	H - 17	
	200µg	0	0	0
		0	0	0
	200µg	0	0	0
		0	0	0
DMSO	20µl	0	0	0
		0	0	0
AF - 2	0.2µg	18	7	11
		20	1	19

表に示したように、代謝物、は両株に全く生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照として用いたAF-2は組換修復機構保持株に比べ修復機構欠損株に著明な生育阻止帯を生じた。

以上の結果より、ととともにDNA損傷性はないものと判断される。

(ii) 復帰変異性試験

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) の 2 株を用い、フェノバルビタールと 5,6-ベンゾフラボンで酵素誘導したラット肝から調製した薬物代謝酵素系の非存在下および存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。

試験結果：

濃度 μg/プレート	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/プレート			
		HBT		BTA	
		TA100	TA98	TA100	TA98
0	-	127	17	127	17
		156	17	156	17
5	-	128	19	161	16
		161	22	141	15
10	-	140	27	147	11
		116	23	143	14
100	-	144	24	140	22
		154	12	134	20
500	-	108	16	141	23
		120	18	174	29
1000	-	114	9	124	25
		105	19	160	27
5000	-	K	K	155	6
		K	K	123	6
0	+	162	35	162	35
		153	26	153	26
5	+	158	27	156	28
		177	22	162	31
10	+	133	20	128	30
		160	44	186	32
100	+	167	23	171	25
		147	23	155	29
500	+	153	24	175	40
		160	27	160	24
1000	+	148	17	166	32
		153	30	180	41
5000	+	K	K	161	37
		K	K	148	24
2AA 0.5	-	130	28	130	28
		130	17	130	17
	+	401	107	401	107
		400	95	400	95
AF-2 0.01	-	756		756	
		720		720	
0.1	-		169		169
			210		210

K : Killing

2AA : 2-アミノアントラセン

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

前表に示したように、陽性対照として用いた AF-2 では対照と比較して著明な復帰変異コロニー数の増加を認めた。

また、2AA は S-9 Mix を加えることにより活性化され、試験に用いた株に著明な復帰変異を誘起した。しかし、 と ではいずれの場合においても対照に比し復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果から、両検体 と には突然変異誘発作用はないものと判断される。

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

3. 製剤

BCH-033 1 キロ粒剤 (ポッシブル1キロ粒剤) のラットにおける急性経口毒性試験
(毒性資料 No.製剤-1)

試験機関: バイエルクロップサイエンス株式会社
[GLP]

報告書作成年: 2006 年

成分組成 : テフリルトリオン 3.0%
メフェナセット 12.0%
界面活性剤および鋳物質微粉等 85.0%

供試動物 : SD(CrI:CD(SD))IGS 系ラット、8 週齢、
体重; 197~204g(初回投与群)、208~213g(二回目投与群)、
一群雌各 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 摩砕した検体を蒸留水に懸濁させ、10mL/kg 体重の投与容量
で単回強制経口投与した。投与前夜から投与 4 時間目まで絶食した。

観察・検査項目 : 投与当日は頻繁に、その後は毎日 1 回 14 日間にわたって臨
床観察を行った。
投与直前、投与後 7 および 14 日目に体重を測定した。
全例について試験終了時に剖検した。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡は認められなかった。
症状発現時間 および消失時間	中毒症状は認められなかった。
毒性兆候の認められなかった最高 投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投 与量 (mg/kg)	2000

体重の推移に投与の影響は認められなかった。

剖検時に何れの投与群においても肉眼的異常所見は認められなかった。

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

BCH-033 1 キロ粒剤 (ポッシブル1キロ粒剤) のラットにおける急性経皮毒性試験
(毒性資料 No. 製剤-2)

試験機関: バイエルクロップサイエンス株式会社
[GLP]

報告書作成年: 2006 年

- 成分組成 : テフリトリオン 3.0%
メフェナセット 12.0%
界面活性剤および鉱物質微粉等 85.0%
- 供試動物 : SD(Crl:CD(SD)IGS)系ラット、8週齢、
体重;雄 315~333g、雌 212~231g、一群雌雄各 5匹
- 観察期間 : 14日間
- 投与方法 : 摩砕した検体を蒸留水に懸濁させ、刈毛したラット背部に塗布した。適用時間は24時間とし、適用終了後検体を微温湯を用いて除去した。
- 観察・検査項目 : 投与当日は頻繁に、その後は毎日1回14日間にわたって臨床観察を行った。
投与直前、投与後7および14日目に体重を測定した。
全例について試験終了時に剖検した。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000 (限界用量試験)
LD50 (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡は認められなかった。
症状発現時間および消失時間	中毒症状は認められなかった。
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

体重の推移に投与の影響は認められなかった。

剖検時に何れの投与群においても肉眼的異常所見は認められなかった。

BCH-033 1 キロ粒剤 (ポッシブル1キロ粒剤) のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-3)

試験機関: 株式会社 ボゾリサーチセンター
[GLP]

報告書作成年: 2006 年

- 成分組成 : テフリトリオン 3.0%
メフェナセット 12.0%
界面活性剤および鋳物質微粉等 85.0%
- 試験動物 : 日本白色種雌ウサギ, 1 群 3 匹,
試験開始時; 17 週齢(2.96~3.38kg)
- 試験期間 : 3 日間観察
- 試験方法 : 粉碎した検体 0.5g を 0.5ml の注射用水で湿らせ、刈毛した動物の背部左側の皮膚(2.5cm×2.5cm)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水で湿らせた脱脂綿を用いて清拭した。なお、背部左側には注射用水のみを適用し対照とした。
- 観察項目 : 皮膚刺激性の観察は、検体除去後 1、24、48 及び 72 時間に紅斑、痂皮および浮腫について行い、皮膚の反応の評価法(Draize 法)に従って採点し記録した。
また、一般症状の観察を適用終了直後ならびに 1、4、5 時間後、その後は 1 日 1 回、皮膚の観察時に行った。体重測定は、適用日及び観察終了日に行った。
- 評価 : 刺激性の評価は皮膚一次刺激指数(P.I.I.)を算出して行った。皮膚一次刺激指数は、検体除去後 1、24、48 及び 72 時間における紅斑及び浮腫の評点の合計を 4 で割り、個体別の値を求め、更に供試したウサギの 3 匹の値を平均して算出した。その数値により、以下のように刺激性を区分した。

皮膚一次刺激指数	刺激性
0	無刺激物
0 より大きく 2 未満	軽度刺激物
2 以上 5 未満	中等度刺激物
5 以上	強度刺激物

結果 :

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

[一般観察] 全例共に一般状態に異常は観察されず、また観察終了日の体重にも著変は見られなかった。

[刺激性] 表1に示す様に、検体除去1、24、48および72時間後の観察において、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。従って皮膚一次刺激性指数は0であった。なお、無処置部位には皮膚反応はみられなかった。

表1:刺激性変化の採点

動物 番号	項目	最高 評点	Draize による評価点 (平均値)				P.I.I.#
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
1101	紅斑/痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0	
1102	紅斑/痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0	
1103	紅斑/痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0	
合計	紅斑/痂皮	12	0	0	0	0	0
	浮腫形成	12	0	0	0	0	
平均	紅斑/痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0	

P.I.I.: 皮膚一次刺激性指数=全評価時点の紅斑/痂皮+浮腫スコアの平均

以上のことから、検体はウサギの皮膚に対し「無刺激物」と評価された。

BCH-033 1 キロ粒剤 (ポッシブル1キロ粒剤) のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-4)

試験機関: 株式会社 ボゾリサーチセンター
[GLP]

報告書作成年: 2006 年

- 成分組成 : テフリトリオン 3.0%
メフェナセット 12.0%
界面活性剤および鋳物質微粉等 85.0%
- 試験動物 : 日本白色種雌ウサギ
非洗眼群 3 匹, 洗眼群 3 匹
試験開始時; 15 週齢(2.31~2.62kg)
- 試験期間 : 4 日間観察
- 試験方法 : 微粉碎した検体 0.1g を動物の左眼に適用した。洗眼群の 3 匹は適用 30 秒後に 100ml の注射用水を用いて 30 秒間洗浄した。非洗眼群の 3 匹については洗眼しなかった。いずれの群も反対側眼を対照とし、非洗眼群では無処置、洗眼群では洗眼のみを実施した。
- 観察項目 : 検眼は、投与 1、24、48、72 及び 96 時間に角膜、虹彩、結膜及び分泌物について、Draize 法に従って採点した。刺激性の評価は Kay and Calandra の方法を参考にしてその程度を区分した。また適用後 24 時間には 2%フルオレセインナトリウム水溶液を 1 滴点眼し、速やかに注射用水で洗眼した後、角膜の損傷により生じる染色斑の有無を観察した。
また、一般症状の観察を適用後 6 時間までは毎時、その後は 1 日 1 回、検眼時に行った。体重測定は、適用日及び観察終了日に行った。
- 結果 :
[一般観察] 全例で一般状態に異常は観察されず、また観察終了日の体重にも著変は認められなかった。
[刺激性] 検体適用後の眼の反応の結果を表 1 に示した。
非洗眼群では、適用後 1 時間の観察において、角膜混濁が 1/3

例で、結膜発赤、結膜浮腫および分泌物が全例で認められた。適用後 24 時間には角膜混濁が 2/3 例で、結膜発赤が全例で、結膜浮腫および分泌物が 1/3 例で認められた。適用後 48 時間には結膜発赤が全例で認められた他は何れの刺激変化も消失した。結膜発赤は適用後 72 時間にも 1/3 例で認められたが、適用後 96 時間には消失した。MMTS(観察期間中の最高平均スコア)は投与 1 時間の 9.0 であった。角膜におけるフルオレセインの染色斑は、角膜混濁を呈した 2/3 例で認められた。観察期間を通じて全例とも虹彩に変化は認められなかった。眼のその他の変化として、閉眼が投与直後に全例で観察された。

洗眼群では観察期間を通じて、何れの動物においても角膜、虹彩および結膜に刺激反応は認められなかった。MMTS は 0 であった。また、角膜におけるフルオレセインの染色斑は何れの動物でも認められなかった。眼のその他の変化は何れの動物においても観察されなかった。

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

表 1. 眼一次刺激性試験成績

項目			最高 評点	投 与 後 時 間						
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	角膜混濁	程 度	4	0	1	0	0	0	
			面 積	4	0	1	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	1	2	1	1	0	
			浮 腫	4	1	1	0	0	0	
			分 泌 物	3	2	1	0	0	0	
	ITS [#]			110	8	13	2	2	0	
	動物番 号 1102	角膜混濁	程 度	4	1	1	0	0	0	
			面 積	4	1	1	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	1	1	1	0	0	
			浮 腫	4	2	0	0	0	0	
			分 泌 物	3	1	0	0	0	0	
	ITS [#]			110	13	7	2	0	0	
	動物番 号 1103	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	1	1	1	0	0	
浮 腫			4	1	0	0	0	0		
分 泌 物			3	1	1	0	0	0		
ITS [#]			110	6	4	2	0	0		
平均			MTS [#]	110	9.0	8.0	2.0	0.7	0	
洗眼群 (3匹の平均)	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	0		
		面 積	4	0	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	0	0	0	0	0		
		浮 腫	4	0	0	0	0	0		
		分 泌 物	3	0	0	0	0	0		
MTS [#]			110	0	0	0	0	0		

#: ITS: Individual total score = 角膜混濁程度×面積×5+虹彩×5+(発赤+浮腫+分泌物)×2 (個体毎)

##: MTS: Mean total score = ITS の群平均

以上のことから、検体はウサギの眼に対し「軽度の刺激性」があるものと評価された。

また、洗眼の効果が認められた。

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

BCH-033 1 キロ粒剤 (ポッシブル1キロ粒剤) のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(毒性資料 No.製剤-5)

試験機関: 株式会社 ボゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年: 2006 年

成分組成 : テフリトリオン 3.0%
メフェナセト 12.0%
界面活性剤および鉍物質微粉等 85.0%

試験動物 : ハートレー系雌モルモット、
1 群 20 匹 (非感作群は 1 群 10 匹)、
試験開始時; 6 週齢 (311~386g)

試験期間 : 30 日間

試験方法 : [Buehler 法]

試験濃度設定の理由; 予備試験において、検体を微粉碎後注射用水に 5, 10, 25 および 50%(w/v)の濃度で懸濁し、3 匹の動物に 6 時間暴露させた。何れの濃度においても刺激反応は認められなかったため、調製可能な最大濃度である、50%(w/v)を感作および惹起濃度とした。

感作及び惹起処置; 感作開始前日左側胴部を刈毛し、翌日に、微粉碎後注射用水で 50%(w/v)に懸濁した感作試料 0.2mL を 6 時間ずつ 7 日間隔で 3 回閉塞貼付した。非感作群には注射用水 0.2ml を適用した。最終感作の 13 日後に全動物の右側胴部を毛刈りし、その翌日(最終感作 14 日後)、微粉碎後注射用水で 50%(w/v)に懸濁した惹起試料 0.2mL を 6 時間貼付した。各貼付処理終了時には注射用水で投与部位を清拭した。

観察項目 : 紅斑や浮腫などの皮膚反応の観察は、惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に紅斑および浮腫について行い、以下の評価表 (Magnusson & Kiligman の基準) に従って判定した。

皮膚反応の評価法

肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

また、一般症状の観察は、惹起後の皮膚の観察終了日まで毎日行った。体重測定は、感作開始日(0日)、感作終了日(14日)、惹起日(28日)及び観察終了日(30日)に全動物について行った。

評価 : 皮膚反応の程度を個体別に点数化し、観察時間ごとに各試験群の平均評点を算出すると共に陽性率を求め、感作群と無感作群の反応の程度を比較して感作性を評価した。

結果 :
 [一般観察] 一般状態および体重に関して、検体の影響と思われる異常は認められなかった。

[感作性] 各観察時間における皮膚反応の判定結果を以下の表に示す。

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率 (%)
				貼付除去後 24時間				貼付除去後 48時間				24時間	48時間		
				皮膚反応評点											
				0	1	2	3	0	1	2	3				
感作	50	50	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
非感作	0	50	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

表に示した様に、検体 50%で惹起したとき、皮膚反応は全く認められず、陽性率は 0%であった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

なお、既知の皮膚感作性陽性物質 DNCB について、同一試験機関にて別に実施した Buehler 法による試験結果を次に示す。

試験実施日(2006年7月6日～9月29日)

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率 (%)
				貼付除去後 24 時間				貼付除去後 48 時間				24 時間	48 時間		
				皮膚反応評点											
				0	1	2	3	0	1	2	3				
感作	1	0.25	10	0	0	6	4	0	5	5	0	2.4	1.5	10	100
		0	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
非感作	0	0.25	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
		0	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

(DNCB は所定濃度にエタノールに希釈して処理した。0%はエタノールのみ処理。)

上記に示す様に、既知の皮膚感作性陽性物質 DNCB には明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性及び試験方法の信頼性が確認された。

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

4. 参考

(参考資料 No. 2)

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験期間 (報告年)	記載頁
1	動物代謝	ラット (♂♀)	BT 環- ¹⁴ C [I] 2、20mg/kg 体重 薬物動態、吸収、分布、排泄 経口、静脈、十二指腸投与	排泄は尿へ 83-86%、糞へ 14-15%、呼気 0.05% であった。約 30% が胆汁排泄されるが、腸管循環があると考えられた。雌雄差及び投与量による差なし。十二指腸投与では 20 分以内に最高濃度を示した。経口投与では各臓器の ¹⁴ C 濃度は投与 1 時間後に脂肪を除いて最高値を示した。腎脂肪は 8 時間後に最高値 (P=0.53) を示したが、急速に減少して、2 日後、検出されなくなった。48 時間後にはほぼ排泄が終了し、 ¹⁴ C はほとんど認められなくなった。	バイエル社植物防疫部 (1983 年)	代 15
2	動物代謝	ラット (♂♀)	非標識 [I] 24 ヶ月間慢性毒性ラット (毒性資料 No. 17) の投与終了時の血液、肝臓、腎臓脾臓、脂肪における残留量	ラットに 24 ヶ月間連続、最高 1000ppm 投与しても、血液及び主要臓器における [I] の蓄積はほとんど認められなかった。	日本特殊農薬製造 (株) 及び (財) 残留農薬研究所 (1983 年)	代 19
3	動物代謝	ラット (♂)	BT 環- ¹⁴ C [I] 尿中代謝物の同定、分布 尿中代謝物は TLC でコクロマトグラフィーによって同定。未同定代謝物は酵素処理や塩酸加水分解を行い、メチル化及びアセチル化後、定性を行った。	BT- ¹⁴ C [I] 20mg/kg 体重を経口投与し、0~8 及び 8~24 時間後の尿を分析した。各代謝物の 0~8 時間尿に占める分布は次の通り。 に相当する領域が合計で 5%、残りの代謝物は 5% 以下であった。 は塩酸加水分解で へ分解、ジアゾメタンや無水酢酸と反応することからメチル化またはアセチル化される官能基を持つ 有する化合物として特性化した。 は のグルクロン酸または硫酸抱合体と推定された。	バイエル社植物防疫部 (1982 年)	代 20

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
4	動物代謝	ラット (♂)	AR 環- ¹⁴ C [I] 20mg/kg 体重 排泄、尿及び糞中の代謝物の同定、定量	AR- ¹⁴ C- [I] を投与して尿及び糞中の放射エネルギー及び代謝物の分布を調べた。 尿には 0~8 時間に 78.5%、8~24 時間に 13.0%、糞には 24 時間に 8.5%が見出され、尿と糞の排泄割合は約 11:1 であった。主代謝物は の抱合体と同定され、糞尿に排泄された ¹⁴ C の約 80%を占めた。	バイエル社植物防疫部代謝研究所 (1984年)	代 22
5	動物代謝	ラット (♂)	in vitro 非標識 [I] 10 ⁻⁶ M [I] 臓器 9000×g 上清、肝ミクロソームに添加	ラットの肝、腎、肺及び脾の 9000×g 上清画分を調製して、10 ⁻⁶ M の [I] を加え、補酵素とともに pH7.4 のリン酸緩衝液中、37°C でインキュベートして [I] の消長を GC で分析した。 肝では 90 分で [I] が約 90%代謝されたが、他の 3 臓器ではほとんど代謝されず、約 80%以上残存していた。 [I] は NADPH 存在下で 93%代謝されたが、NADPH がないと 67%しか代謝されず、NADPH 依存性が認められたことから、肝 9000×g 上清での [I] の代謝にはミクロソーム薬物代謝酵素が関与していることが推察された。	日本特殊農薬製造(株)農薬研究所 (1984年)	代 24

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
6	植物代謝	稲、 土壌、 田面水	BT 環- ¹⁴ C [I] 粒剤 放射エネルギーの消長 (稲、土壌及び 田面水) 水面施用 240 g ai/10 a	BT - ¹⁴ C [I] の粒剤を水面施用すると、水中濃度は1日後処理量の80% (6.4ppm)であったが、時間とともに減少して、14日後、田面水に10%、土壌に86%の ¹⁴ Cが検出された。 [I] は水稻の根と葉鞘から吸収移行し、稲の生育に伴い増加して、168日後12%に達した。 ¹⁴ Cは最初葉鞘に多く見出されたが、時間が経つと葉身と根の ¹⁴ Cが増加して、収穫時、約5%検出された。しかし、穂の ¹⁴ Cは、処理量に対して玄米で0.09%、籾殻で0.02%に過ぎなかった。	日本特殊 農薬製造 (株) 農 薬研究 所・ 理化学研 究所 微 生物薬理 研究室 (1983年)	代 25
7	植物代謝	稲	BT 環- ¹⁴ C [I] 粒剤 植物体の代謝物 同定及び分布 水面施用 240 g ai/10 a	有機溶媒可溶画分に葉身と葉鞘で9種、根で7種の代謝物が見出され、親化合物 [I] のほかに、 が同定された。そして水可溶画分から各抱合体が同定された。施用した [I] は14日後葉鞘に2%、葉身と根に0.5%見出されたが、168日後には0.1~0.2%に減少した。代謝物は14日後のほかに、環が水酸化されたが水可溶画分から抱合体として多く見出された。は急速に減少したが、は増加して、168日後、葉身から約9%、葉鞘から約6%主に抱合体の形で検出され、収穫時の主代謝物であった。	日本特殊 農薬製造 (株) 農 薬研究 所・ 理化学研 究所 微 生物薬理 研究室 (1984年)	代 27

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
8	植物代謝	稲	BT 環- ¹⁴ C [I] 粒剤 穀粒における代 謝物の同定、定 量 水面施用 240 g ai/10 a	¹⁴ C は、玄米で処理量の 0.09% (0.088ppm)、籾殻で 0.02% 検出された。含水メタノールで 15% 抽出されたが、85% は未抽出であった。親化合物 [I]、 が同定されたが、残留量は が 0.008ppm、 [I] と は痕跡程度であった。 未抽出画分のうち、デンプン中の ¹⁴ C は玄米に残留する ¹⁴ C の 47% (0.042ppm) を占めていた。玄米のデンプンに取り込まれた ¹⁴ C は 63% と推定されたが、この割合は実際に単離したデンプンの ¹⁴ C より高かったことから、デンプン以外の炭水化物にも ¹⁴ C が取り込まれていると考えられた。玄米より見出された ¹⁴ C のうち同定された [I]、 は極微量であり、大部分デンプンなどの炭水化物に取り込まれていることが明らかとなった	日本特殊 農薬製造 (株) 農 薬研究 所・ 理化学研 究所 微 生物薬理 研究室 (1984 年)	代 30
9	植物代謝	稲、 土壌、 田面水	AR 環- ¹⁴ C [I] 粒剤 放射エネルギーの消長 (稲、土壌及び 田面水) 水面施用 240 g ai/10 a	AR- ¹⁴ C [I] を田面施用すると、田面水の濃度は 1 日後に処理量の 89% (4.2ppm) が存在したが、時間とともに減少して、14 日後 5.4% となり、一方、土壌から 87% 検出された。しかし、時間が経つと減少して、154 日後 64% であった。稲に吸収移行された ¹⁴ C は各採取時とも根 > 葉鞘 > 葉身であり、時間とともに増加して収穫時 4.6% に達した。玄米で 0.12% (0.14ppm)、籾殻で 0.04% であった。玄米ではデンプンを単離すると、 ¹⁴ C として 77% 見出された。	日本特殊 農薬製造 (株) 農 薬研究 所・ 理化学研 究所 微 生物薬理 研究室 (1984 年)	代 32

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
10	植物代謝	稲	BT 環- ¹⁴ C [I] AR 環- ¹⁴ C [I] 水耕液を用いた 稲への吸収・移 行及び代謝 1 µg/ml	稲に吸収された [I] は速やかに に代謝されるが、生成した は根 から容易に水中に溶出した。 ¹⁴ C - [I] を 5 日間稲に浸根処理す ると、[I] は根、茎葉ともわずかで あり、代謝生成物 と が見出されて、 は環が水酸化され て となった。 は根にそ れぞれ 11.5%、34.5%、15.7% 見出 されたが、 は主に抱 合体として存在していた。一方、 は根で約 5% であり、抱合体と して検出された。 AR- ¹⁴ C [I] の場合、 ¹⁴ C の大部分が 未抽出画分であった (根 87%、茎葉 77%)。ほかに、 見出されたが、いずれも 1% 以下で あった。	日本特殊 農業製造 (株) 農業 研究所・ 理化学研 究所 微 生物薬理 研究室 (1984 年)	代 34
11	植物代謝	稲	環- ¹⁴ C の主代 謝物 の同定	- ¹⁴ C [I] を処理して見出された 稲の代謝物 は TLC の結果、Rf 値が と一致し た。 はアセチル及びアセチル/ メチル誘導体にして GC-MS (SIM) 分析においても、 と同定さ れた。[I] が稲体内で が 開裂して が生成し、次 に、 されたと考えられた。	日本特殊 農業製造 (株) 農業 研究所・ 理化学研 究所 微 生物薬理 研究室 (1984 年)	代 37

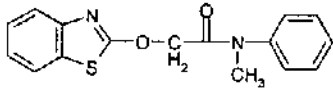
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
12	好気湛水 土壌代謝	沖積 砂壤土	BT 環 ⁻¹⁴ C [I] 4 % 粒 剤 6kg/10a 相 当量を水面 施用した。 田 面 水 は 14、42 日後、 土 壌 は 14、 42、105、168 日 後 に A、B、C、D の 層 別 に 採 取 した。 田 面 水 及 び 土 壌 中 代 謝 物 の 同 定 ・ 定 量 を 行 な った。	メネット[I]は速やかに減少し 14 日後には約 28%であり、この後も 経時的に減少した。 その他の主要代謝物は 及び であり、各最大値は約 4.2%、約 15%であった(いずれも 14 日後)。 少量代謝物は であり、いずれも 0.5%未満 であった。未同定代謝物は 2%以 下であった。未抽出画分を 1N 塩 酸・酢酸エチルを用いて還流抽出 すると が約 12%認められた。	日本特殊農 薬製造㈱、 理化学研究 所 (1984 年)	代 -38
13	好気湛水 土壌代謝	沖積 砂壤土	AR 環 ⁻¹⁴ C [I] 4 % 粒 剤 6kg/10a 相 当量を水面 施用した。 田 面 水 は 1、 14、42 日後、 土 壌 は 14、 42、105、154 日 後 に A、B、C、D の 層 別 に 採 取 した。 田 面 水 及 び 土 壌 中 代 謝 物 の 同 定 ・ 定 量 を 行 な った。	メネット[I]は速やかに減少し 14 日後には約 33%であり、この後も 経時的に減少した。主要代謝物は [I]のみであった。その他の同定 代謝物は が 0.05% (154 日後) であった。未同定代謝物のうち極 性代謝物が約 1.7% (42 日後)、 その他の未同定代謝物 6 種計で約 2.3% (42 日後) であった。 未抽出画分をフルボ酸、フミン酸 及びフミンに分画すると、14 日 後、フミン 18.5%、フミン酸 9%、 フルボ酸 2.5%であった。	日本特殊農 薬製造㈱、 理化学研究 所 (1984 年)	代 -41

資料 No.	試験の種類	供試動植 物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
14	好気及び嫌 気条件にお ける土壤代 謝	沖積砂壌 土	BT- ¹⁴ C [I] または非標 識[I] 好気及び嫌 気条件 温度 25℃。 土壤呼吸、 無機化、代 謝分解試験 の 3 種を実 施。	<p><u>土壤呼吸試験</u>：</p> <p>土壤に [I] を添加しても土壤呼 吸量に影響なかった。</p> <p><u>無機化試験</u>：</p> <p>好気及び嫌気条件ともに ¹⁴CO₂ の 生成曲線は最初は緩やかで次第 に加速され、最後はまた緩やかな S 字形の消長を示した。92 日後の ¹⁴CO₂ 量は好気条件で約 53%、嫌気 条件で約 49% であった。</p> <p><u>代謝分解試験</u>：回収率は 93～ 99%。抽出画分は好気及び嫌気と も経時的に減少し 92 日後には 9% まで減少した、これに対し未 抽出画分は約 31～37% に増加し た。主要代謝物は [I]、 であった。は経時的に 減少したが、は 34 日後に最 大値に達し、土壤に 8.1% (好気)、 35.2% (嫌気)、水に 8.3% 認めら れた。</p>	ILFA Speyer (西 独) (1984 年)	代 -43
15	土壤吸脱着	水田土壤 8 種	土壤 10g を 遠沈管にと り、1, 2, 3, 5ppm 水溶液 20mL を加 え、23℃及 び 40℃で試 験した。	平衡到達時間は 4～8 時間。土壤 吸着は Freundlich の吸着式に適 合していた。吸着係数と土壤の有 機物含量とは高い正の相関が認 められた。K _F ^{ads} oc： 431～1850	日本特殊農 薬(株) (1981年)	代 -45

資料 No.	試験の種類	供試動植 物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
16	土壌カラム における移 行性	水田土壌 6種； 好気2種、 水田4種	非標識[I]を供試。 畑地条件:ガラス製カラム に土壌を約 28cm 充填し た。5%粒剤約 30mg を土 壌表面に均一に添加後、水 を 800mL/日で 3 日間滴 下した。溶脱水と土壌を採 取。 水田条件:ガラスカラムに 土壌 300g に水を加えて充 填し、水深 3cm、漏水量 90 ~120mL/日 (3cm/日に相 当)に調製した。5%粒剤 約 18mg を土壌表面に添 加後、溶脱水と土壌を採 取した。	畑地条件:溶脱水中 に[I]は認められ なかった。土壌表層 0-1cmに80~90%が 認められた。 水田条件:溶脱水に [I]は認められな かった。5種の土壌 いずれも表層から 1cmまでに90%以上 が認められた。[I] の回収率は40~ 70%であり、試験中 に分解したと考え られた。	日本特殊農 薬㈱ (1980年)	代 -47
17	次作物残留	だい こん、なす、 トマト、 水稻	BT- ¹⁴ C 標識7%粒剤[I]の 4%粒剤をポットの水稻へ 6kg/10a 相当量で水面施 用して、168日後に収穫し た。残った土壌を3ヶ月保 存後、ポットに詰め、だい こん、なす、トマトと稲を 生育させた。	次作物のだいこん (根と葉)、トマト (果実、茎、葉)、 なす(果実)、水稻 (籾殻、玄米)から ¹⁴ Cは検出されな かった。なすの葉お よび茎、稲の葉身と葉 鞘とに微量が検出 された。	日本特殊農 薬㈱、理化 学研究所 (1984年)	代 -49

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
18	水中光分解運命	蒸留水、2%アセトン含有蒸留水、河川水 (光源: 太陽光)	BT- ¹⁴ C-[I] 及び AR- ¹⁴ C-[I]	[I]の半減期は蒸留水 80 日、2%アセトン含有蒸留水 5 日、河川水 20 日であった。主要代謝物は 及び であった。 は ¹⁴ CO ₂ に分解し、 は を経て、 ¹⁴ CO ₂ にまで分解した。その他に 9 種の代謝物が認められた。	日本特殊農薬株式会社、理化学研究所 (1984 年)	代-51
19	光に対する安定性 (予備試験: 参考資料)	シカゲル薄層板 (光源: TRUE-LITE 蛍光管)、アセトリル水溶液 (1:1) (高圧水銀ランプ)	非標識 [I]	シカゲル薄層板上では [I] はほとんど分解しなかった (8 週間後 5% 分解)。アセトリル水溶液では 40 時間後、分解率 32% であった。アセトリル水溶液にアセトンを 2% 添加する条件では、分解が速やかで 4 時間後 [I] の残存率は 1% 以下であった。	バイエル社 (1980 年)	代-54
20	加水分解運命	緩衝液 pH0.6、1.2、5.6、7.3、8.1、12.0、13.1	非標識 [I] 24°C (pH5.6、7.3、8.1) 30、40、50、60°C (その他の pH)	[I] は中性付近では安定で pH7.3 (24°C) における半減期は 144 日であった。酸性及びアルカリ性では速やかに分解した。酸性あるいはアルカリ性における分解物は が認められた。	日本特殊農薬株式会社 (1980 年)	代-55
21	加水分解運命	緩衝液 pH4、7、9	非標識メフェット [I] 22°C (pH4、7) 70、80、90°C (pH9)	22°C における半減期は pH4 及び 7 で 1 年以上、pH9 で 600 日であった。分解物として 及び が認められた。	バイエル社 (1983 年)	代-56

代謝物一覧表

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
I	親化合物	Mefenacet FOE1976 (MC)	2-(2-benzothiazolyloxy)-N-methyl-acetanilide 2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)-N-メチルアセトアニリド	
II				
III				
IV				
V				
VI				
VII				

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

VIII				
IX				
X				
XI				
XII				
XIV				

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

XVI				
XVII				
XVIII				
XIX				
XX				
XXI				
XXII				
XXIII				
XXIV				

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

XXVII				
-------	--	--	--	--

供試化合物

一般名 : メフェナセット (mefenacet)

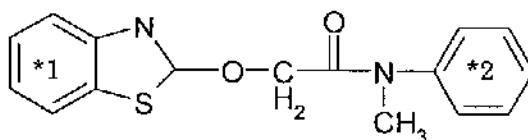
試験番号 : FOE 1976、NTN 801

商品名 : ヒノクロア (Hinochloa)、 Rancho

化学名 : 2-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ-N-メチルアセトアニリド
2-benzothiazol-2-yloxy-N-methylacetanilide

代謝経路図での記号 : [I]

化学構造式及び¹⁴Cの標識位置 :



*1 [ベンゾ-UL-¹⁴C-チアゾリル] メフェナセット BT-¹⁴C [I]

*2 アニリン環 [UL-¹⁴C] メフェナセット AR-¹⁴C [I]

非標識メフェナセット [I]

1. 動物体内運命試験

(1) FOE 1976 (メフェナセット) のラットにおける薬物動力学的研究

(代謝資料 No. 1)

試験機関： バイエル社 植物防疫部代謝研究所

報告書： PF 1758/85 (1983.4.28)

供試化合物BT-¹⁴C-メフェナセット [I] (比放射能、放射化学的純度 99.7%)方法

雄ラット (SD系 体重約 200g) に BT-¹⁴C [I] 2mg/kg と 20mg/kg を経口投与及び 2mg/kg を静注と十二指腸投与した。ほかに、雌ラット (SD系 体重約 190g) に 2mg/kg を経口投与した。それぞれ経時的に尿、糞、胆汁、呼気及び動物の各組織を採取して放射能 (¹⁴C) を測定した。別に、雄ラットに 20mg/kg を経口及び静注投与して、経時的に全身オートラジオグラムを作製して ¹⁴C の分布及びその消長を調べた。

表 1 各群の試験項目、用量及び投与経路

試験項目	用量 mg/kg体重	投与経路	動物数	性	実験期間
全身オートラジオグラフィ	20	静脈投与	1	雄	5分
	20	経口投与	1/各時間	雄	3、8、4時間、 1、2日
呼気への排泄	2	経口投与	4	雄	1日
尿及び糞への排泄	2	経口投与	4	雄	1日
		静脈投与	5	雄	2日
		経口投与	5	雄	2日
	4		雌	2日	
	20	経口投与	5	雄	2日
20	経口投与	5	雄	10日	
胆汁、尿、糞への排泄	2	十二指腸投与	5	雄	1日
各臓器及び組織への分布と血漿中濃度	20	経口投与	5	雄	1、3、8時間、 1、2、3、6、 10日

結 果

雄ラットに 2mg/kg 及び 20mg/kg を経口投与すると、 ^{14}C は両投与区とも 48 時間以内に 83~86%が尿に、14~15%が糞に排泄され、尿と糞の排泄割合は約 5 : 1 であった。呼気中の排泄は極くわずかであった。雌ラットに経口投与したとき糞尿の排泄割合は雄と変わらず、性差は全く認められなかった。静注投与 (2mg/kg) の場合、2 日後 99.5%が排泄され、排泄パターンは経口投与とほぼ一致していた。十二指腸投与 (2mg/kg) すると、24 時間後投与量の 32%が胆汁排泄され、その内の 90%は 1 時間以内の排泄であった。そして、24 時間内に尿に 66%、糞に 1%が排泄され、動物体の残留 ^{14}C はわずか 0.3%であった。経口投与との比較から、胆汁排泄された ^{14}C は腸管循環により再吸収されると考えられた。

〔I〕をラットに投与すると速やかに糞尿より排泄され、投与量、投与方法及び性差による排泄パターンの相違はほとんど認められなかった (表 2)。

20mg/kg 経口投与における組織中の ^{14}C は消化管を除く動物体の残留濃度が 1 時間後 27%見出されたが、時間とともに代謝、排泄された。消化管の ^{14}C は 1 時間後約 50%であったが、速やかに吸収され、そして糞尿から排泄されて、2 日後 0.3%になった (表 3)。

各臓器の ^{14}C 濃度は投与 1 時間後に脂肪を除いて最高値を示した。動物体の相対濃度は 0.31 であったが、肝、腎、肺及び血漿は $P=0.6\sim 1.7$ と動物体より 2~6 倍高く、筋肉、脳、辜丸では約 1/3 程度であった。腎脂肪は 8 時間後に最高値 ($P=0.53$) を示したが、速やかに減少して、2 日後、検出されなくなった。組織中の ^{14}C は 2 つの半減期で示すことができる。投与 1.5 日までは半減期 0.9hr (赤血球) ~3.7hr (皮膚) で減少したが、1.5 日以降はゆるやかとなって半減期は 2 日 (腎) ~8 日 (脳) の範囲内であった。投与 10 日後、消化管を除く動物体は $P=0.0014$ であり、各組織の濃度も同程度で著しく低かったが、赤血球のみは約 20 倍の高濃度を示した (表 4)。各臓器における濃度及び%TAR を表 5 及び表 6 にそれぞれ示した。

〔I〕を 20mg/kg 経口投与した別の実験における血漿中の ^{14}C の消長は 20 分後最大 ($P=0.561$) に達したが、時間とともに速やかに減少して、24 時間後 P は 0.018 であった (表 7、図 1)。

静注投与 20mg/kg の 5 分後の全身オートラジオグラムにおいて、緻密骨以外のほとんどすべての組織に ^{14}C が見出され、 ^{14}C の速やかな分布が認められた。経口投与 20mg/kg では、3 時間後、消化管、血液、腎及び膀胱に比較的高濃度の ^{14}C が認められたが、8 時間後、大腸以外のほとんど全ての組織では著しく減少しており、48 時間後 ^{14}C はほとんど認められなくなった。

表2 ラットに投与したBT-¹⁴C-メフェナセットの糞尿及び呼気の排泄及び動物体の残留

投与方法	投与量 (mg/kg)	供試動物		試験期間 (hr)	排泄量(%)				残留量(%)		FB ^{a)}
		性別	数		尿	糞	胆汁	呼気	消化管を除く動物体	消化管	
経口	2	♂	4	0-24	83.3	15.2	—	0.036	0.50	1.05	1.006
	2	♂	5	0-48	85.8	13.8	—	—	0.30	0.083	0.975
	2	♀	4	0-48	80.5	18.9	—	—	0.34	0.23	1.041
	20	♂	5	0-48	84.2	15.2	—	—	0.32	0.09	1.018
	20	♂	5	0-240	82.5	17.4	—	—	0.10	0.0052	0.948
静注	2	♂	5	0-48	87.2	12.4	—	—	0.37	0.056	1.016
十二指腸	2	♂	5	0-24	66.2	1.07	32.1	—	0.31	0.055	1.082

a) FB (バランス係数) = 100 / 回収された放射能 (¹⁴C) %

表3 胃消化管を除く動物体、胃消化管、動物体の経時的な放射能 (20mg/kg 体重)

投与後時間	投与放射能に対する%		
	胃消化管を除く動物体	胃消化管	動物体
1	27.4	50.5	77.9
3	15.7	33.8	49.5
8	3.9	16.8	20.7
24	0.75	1.52	2.27
48	0.26	0.27	0.53
72	0.23	0.10	0.33
144	0.16	0.070	0.23
240	0.10	0.0052	0.11

表4 ラットにBT-¹⁴C-メフェナセット 20mg/kg 経口投与の各組織における相対濃度及び半減期

分析部位	相対濃度 P ^{a)} (×100)						半減期 T 1/2	
	1時間 ^{b)}	3時間	8時間	24時間	48時間	240時間	前期	後期
消化管を除く動物体	31	17	4.3	0.84	0.29	0.14	2.7	145.0
血漿	61	18	4.5	0.6	0.29	0.035	2.0	59.9
赤血球	20	6.6	4.3	3.3	2.7	2.5	0.87	503.0
筋肉	9.6	3.4	1.0	0.15	0.075	0.040	2.4	146.0
皮膚	22	7.1	2.5	0.33	0.11	0.043	3.7	149.2
腎脂肪	31	31	53	0.88	<0.2	<0.2	— ^{c)}	— ^{c)}
肝臓	61	24	15	3.3	2.2	<0.62	3.5	80.4
腎臓	170	65	26	2.6	1.7	<0.47	2.8	57.3
副腎	35	9.7	3.5	0.67	<0.47	<0.47	— ^{c)}	— ^{c)}
心臓	20	5.6	1.5	0.56	0.29	0.14	1.7	153.0
肺臓	110	17	3.9	1.0	0.64	0.28	1.6	121.0
脳	7.2	1.9	0.55	0.11	0.082	0.046	2.0	189.0
睾丸	12	5.9	1.8	0.18	0.095	0.018	3.4	92.0
残体	78	50	21	2.3	0.53	0.11	4.3	97.4

a) P=組織中の¹⁴C(μg/g組織)/投与した¹⁴C(μg/g体重)、b) 投与後の経過時間 (hr)

c) 指数関数に適合しなかったため算出不可

表5 ラットにBT-¹⁴C-メフェナセット 20mg/kg 経口投与後の各組織における残留濃度

分析部位	組織中の残留濃度 (μg/g)					
	1時間	3時間	8時間	24時間	48時間	240時間
消化管を除く動物体	6.2	3.4	0.86	0.168	0.058	0.028
血漿	12.2	3.6	0.90	0.12	0.058	0.007
赤血球	4.0	1.32	0.86	0.66	0.54	0.50
筋肉	1.92	0.68	0.20	0.030	0.015	0.008
皮膚	4.4	1.42	0.50	0.066	0.022	0.0086
腎脂肪	6.2	6.2	10.6	0.176	<0.04	<0.04
肝臓	12.2	4.8	3.0	0.66	0.44	<0.124
腎臓	34.0	13.0	5.2	0.52	0.34	<0.094
副腎	7.0	1.94	0.70	0.134	<0.094	<0.094
心臓	4.0	1.12	0.30	0.112	0.058	0.028
肺臓	22.0	3.4	0.78	0.20	0.128	0.056
脳	1.44	0.38	0.11	0.022	0.0164	0.0092
睾丸	2.4	1.18	0.36	0.036	0.019	0.0036
残体	15.6	10.0	4.2	0.46	0.106	0.022

表6 ラットにBT-¹⁴C-メフェナセット 20mg/kg 経口投与後の各組織における残留割合(%TAR)

分析部位	組織への分布割合 (投与放射能に対する%)					
	1時間	3時間	8時間	24時間	48時間	240時間
消化管を除く動物体	27.4	15.7	3.93	0.75	0.26	0.10
血漿 ¹⁾	0.98	0.28	0.072	0.010	0.0046	0.0003
赤血球 ¹⁾	0.32	0.11	0.069	0.053	0.044	0.022
筋肉 ¹⁾	0.15	0.06	0.015	0.002	0.0013	0.0004
皮膚	5.2	1.6	0.57	0.074	0.026	0.0086
腎脂肪 ¹⁾	0.025	0.028	0.041	0.001	0.0003	<LOQ
肝臓	2.3	0.90	0.44	0.15	0.090	0.016
腎臓	1.3	0.51	0.22	0.022	0.014	0.0020
副腎	0.007	0.002	0.001	<0.001	<LOQ	<LOQ
心臓	0.071	0.022	0.006	0.002	0.0011	0.0005
肺臓	0.84	0.14	0.036	0.008	0.0043	0.0018
脳	0.064	0.017	0.005	0.001	0.0007	0.0004
睪丸	0.17	0.084	0.026	0.003	0.0016	0.0003
残体	16.0	12.0	2.43	0.42	0.075	0.037

1) 屠殺時に各臓器/組織の一部を採取して分析した。上に示した%TARはこの分析試料に対する数値である。採取しなかった試料の放射能は残体に含まれる。

表7 血漿における相対濃度P
(20 mg/kg 体重、経口投与、雄)

投与後時間 (日)	相対濃度P
0.33	0.561
0.67	0.523
1.0	0.482
1.5	0.420
2.0	0.340
3	0.212
4	0.118
6	0.0553
8	0.0354
24	0.0181

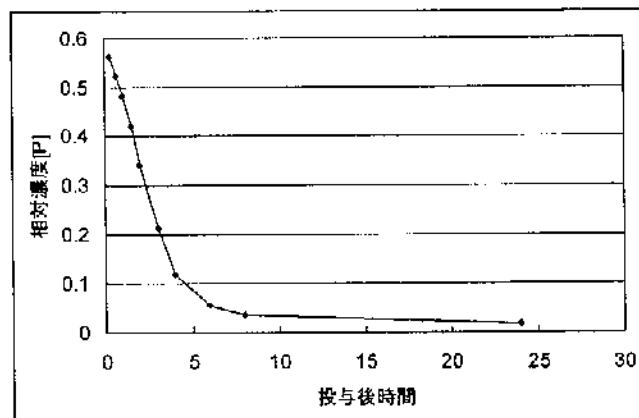


図1 血漿における相対濃度P

(2) F0E 1976 (メフェナセット) のラットを用いた慢性毒性試験における
血液及び臓器中の残留と蓄積

(代謝資料 No. 2)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
(財) 残留農薬研究所*

報告書： NR 83-77 (ESR) (1983. 11. 21)

供試化合物

非標識メフェナセット [I] 純度 99.4%

方 法

[I] を 10、100 及び 1000ppm 含有する飼料を 24 ヶ月間雌雄のラット (フィッシュー系 SPF ラット (F-344) 試験開始 5 週令) に給餌して (毒性資料 No. 17 慢性毒性試験)、投与終了後、血液、肝臓、腎臓、脾臓及び脂肪を採取して [I] の残留量を分析した。血液は Extrelut に吸着させた後、酢酸エチルで抽出した。臓器 (肝、腎、脾) は細切後セライト 545 とアセトニトリルを加えてポリトロン抽出器で抽出し、ジクロロメタンに転溶、脂肪はヘキサンで抽出後ヘキサン-アセトニトリルで液々分配を行い、アセトニトリル層を採取した。各抽出液はフロリジルカラムによって精製後、GC (N-P FID) に注入して [I] を定量した。

結 果

[I] の検出限界は 0.02ppm、各組織の添加回収率は 0.1ppm 添加で平均 92~105%であった。[I] をラットに 24 ヶ月間連続、最高 1000ppm 投与しても、血液及び主要臓器における [I] の蓄積はほとんど認められなかった。

表-1 メフェナセット含有飼料をラットに 24 ヶ月間給餌したときの残留

投与群 (ppm)	性別	[I] の残留濃度 (ppm)				
		血液	肝臓	腎臓	脾臓	脂肪
10	♂	nd ^{a)}	nd	nd	nd	nd
	♀	nd	nd	nd	nd	nd
100	♂	nd	nd	nd	0.04	0.02
	♀	nd	nd	nd	0.02	nd
1000	♂	nd	nd	nd	0.08	0.10
	♀	nd	nd	nd	0.05	0.11

a) nd : 検出限界 0.02ppm 以下

* : 動物の飼育

- (3) [ベンゾ - UL-¹⁴C-チアゾリル] F0E 1976 (メフェナセット) の
ラットにおける代謝 —尿中の主代謝物の同定と未同定代謝物の定性—
(代謝資料 No. 3)

試験機関： バイエル社 植物防疫部代謝研究所

報告書： PF 1615/82 (1982.1.6)

供試化合物

BT-¹⁴C-メフェナセット [I] (比放射能 _____、放射化学的純度 99%
以上)

方 法

雄ラット (SD系 体重約 200g) に BT-¹⁴C [I] 20mg/kg 体重を経口投与し尿中の代謝物を測定した。尿中の代謝分解物は 7 種類の展開溶媒を用いて TLC で分離して、想定代謝物標品とのクロマトグラフィーによって同定を行い、同定された代謝物の定量は過剰の標品を加えて再結し、一定の比放射能まで精製して、その比放射能から測定する逆同位体希釈法によった。未同定代謝物は尿をグルクロニダーゼ/サルファターゼ酵素処理や塩酸加水分解を行い、メチル化及びアセチル化後、TLC で未処理の尿と比較して定性を行った。

結 果

投与した ¹⁴C の 75% が投与後 0~8 時間に、5% が 8~24 時間に尿から排泄された。尿中の主代謝物は _____ と同定され、0~8 時間に尿に排泄された ¹⁴C の 49% に達しており、投与量の 37% を占めた。0~8 時間の尿中の 20~24% を占めた U1 は塩酸で加水分解すると _____ に分解されたが、酵素処理では分解されなかった。そして、 _____ はジアゾメタンや無水酢酸と反応することからメチル化またはアセチル化される官能基を持つ _____ を有する化合物 (_____) と推定された。0~8 時間の尿中の 11% ~16% を占めた _____ は塩酸処理で _____ よりやや極性化合物に加水分解された。この加水分解生成物は、酵素処理で検出された代謝物と一致した。従って _____ は _____ のグルクロン酸または硫酸抱合体と推定された。ほかに、 _____ が 2 次元 TLC で分離、検出されたが、量的には約 5% であった。 _____ の Rf 値 (0.86 ~1.00) 部分が合計で約 5% 見出されたが、残りの代謝物は尿中 ¹⁴C の 5% 以下であった (表-1、図-1)

*Dr. Ecker (Bayer AG) の手紙より (1985.2.19)

表-1 BT-¹⁴C-メフェナセット経口投与 8 時間後の尿中代謝物の分布率

Rf ^{a)} (×100)	尿中 ¹⁴ C の 分布割合 (%)	化合物 ^{b)}	Rf ^{c)} (×100)	尿中 ¹⁴ C の 分布割合 (%)	化合物 ^{b)}
0 - 15	9.4		0 - 14	6	
- 26	22.3		- 25	1.8	
- 45	59.7		- 39	15.7	
- 60	1.1		- 55	24.2	
- 75	1.4		- 69	1.3	
- 86	0		- 85	44.2	
- 100	6.1		- 100	6.8	

a) 展開溶媒：クロロホルム-メタノール-水 (67+29+4)

b) [I] メフェナセット

c) 展開溶媒：クロロホルム-メタノール-酢酸-水 (65+27+4+4)

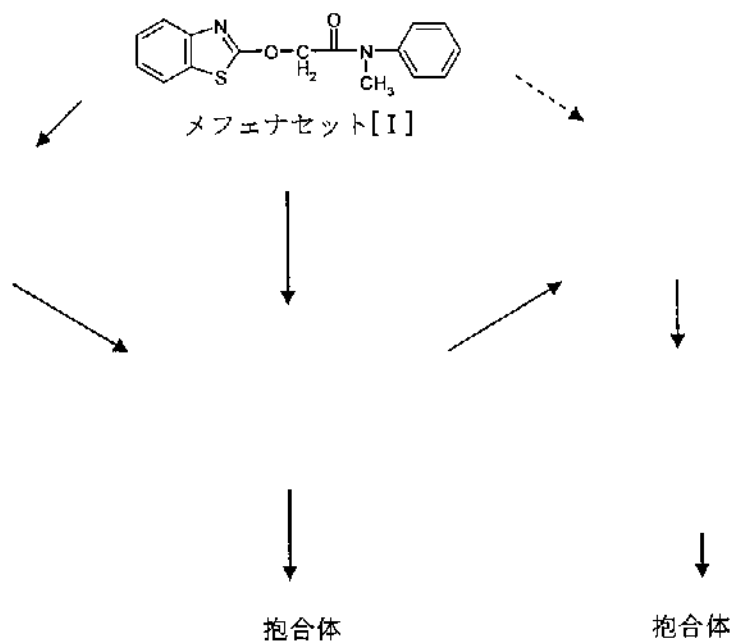


図-1 ラットにおける BT-¹⁴C-メフェナセットの推定代謝経路

(4) [アニリン- ^{14}C] メフェナセットのラットの経口投与における
代謝

(代謝資料 No. 4)

試験機関： バイエル社 植物防疫部代謝研究所

報告書： PF 2251/84 (1984. 12. 12)

供試化合物

AR- ^{14}C -メフェナセット [I] (比放射能、放射化学的純度約 99%)

方 法

雄ラット (SD 系 体重約 200g) に AR- ^{14}C [I] 20mg/kg を経口投与して、投与後 0~8 及び 8~24 時間の尿及び 0~24 時間の糞を採取し放射能 (^{14}C) を測定した。尿中の代謝物はグルクロニダーゼ/サルファターゼによる酵素分解、1N 塩酸による加水分解を行い、分解前の尿とともに TLC によって 4 種類の展開溶媒を用いて、想定代謝物標品とのクロマトグラフィー及び逆同位体希釈法 (過剰の標品を添加後、再結を繰り返し、一定の比放射能まで精製) により同定、定量した。ほかに尿をメチル化及び、アセチル化の誘導体として TLC を行なった。糞はメタノールで抽出して、抽出液と残渣の ^{14}C を測定した。

結 果

投与した [I] は約 95% が 24 時間後までに糞尿中に排泄された。尿には 0~8 時間に 78.5%、8~24 時間に 13.0%、糞には 24 時間に 8.5% が見出され、尿と糞の排泄割合は約 11:1 であった。尿から TLC で約 8 種の代謝物が見出され、TLC により、主代謝物は の抱合体と同定された。次に加水分解後にアセチル化して逆同位体希釈法で同定したが、 は糞尿に排泄された ^{14}C の約 80% を占めていた (表-1)。未変化の [I] は排泄物から検出されなかった。糞中に見出された ^{14}C のうち約半量はメタノール可溶物であった。

AR- ^{14}C [I] のラットにおける代謝は、まず が生成する。 の代謝は 2 つの経路が考えられ、 抱合化される経路と、まず さ れ、続いて 後、 され抱合体を形成する経路があるが、本実験では代謝経路は決定できなかった。実験結果は既報のアニリン系化合物の代謝と一致していた。

表-1 AR-¹⁴C-メフェナセットの経口投与後 TLC における尿中代謝物の分布

尿の採取時間	尿中 ¹⁴ C の分布割合 (%)							
	Rf 値 (×100)							
	0~6 ^{a)}	~25	~30	~43	~52	~67	~85	~91
0~8 hr	7.3	87.7 ^{b)} (68.8)	0	1.4	1.1	0.3	0.8	1.4
8~24 hr	13	81.7 (10.6)	3.7	0	0	0	0	1.6

a) Rf 値 (×100)、展開溶媒：クロロホルム-メタノール-水 (67+29+4)

b)

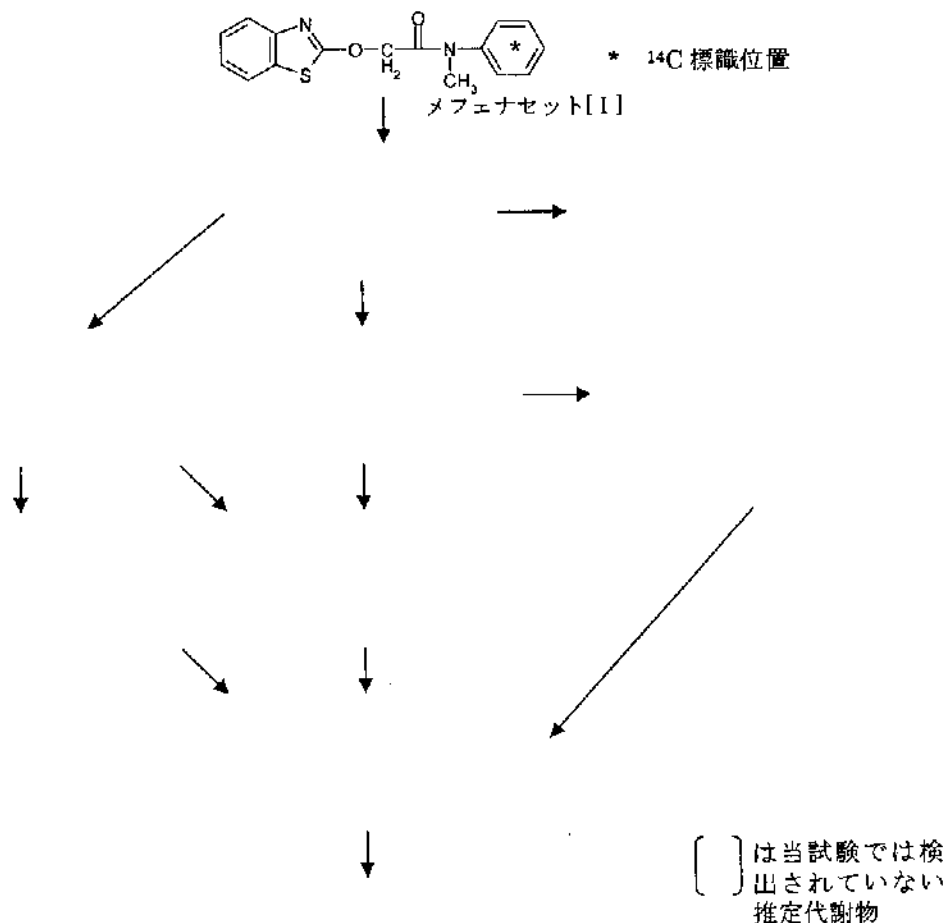


図-1 ラットにおける AR-¹⁴C-メフェナセットの推定代謝経路

(5) メフェナセット (FOE 1976) の in vitro における代謝

(代謝資料 No. 5)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所

報告書： NR 84-86 (ESR) (1984.10.29)

供試化合物

非標識メフェナセット〔I〕純度

方 法

雄ラット (SD系 体重約 300g) の肝、腎、肺及び脾の 9000×g 上清画分を調製して、 10^{-4} M の〔I〕を 9000×g 上清画分及び補酵素とともに pH7.4 のリン酸緩衝液中、37°C でインキュベートして〔I〕の消長を GC で分析した。

肝 9000×g 上清画分に NADPH 添加の有無によって〔I〕の代謝を調べてミクロソーム薬物代謝酵素の関与と、ほかに、アミダーゼによる〔I〕の加水分解についてアミダーゼ阻害剤 TOCP (Tri(o-cresyl)phosphate) を添加して検討を行なった。さらに、ラット肝 105,000×g のミクロソーム画分を調製して、〔I〕を添加してインキュベートして、生成した を GC で分析した。

結 果

肝、腎、肺及び脾の 9000×g 上清画分における〔I〕の代謝は臓器間の差が明らかに認められ、肝では 90 分で〔I〕が約 90%代謝されたが、他の 3 臓器ではほとんど代謝されず、約 80%以上残存していた。肝 9000×g 上清における〔I〕の代謝は速やかであり、10 分後で 1.43 n mol/mg protein/min となり、半減期は 12 分であった。

〔I〕は NADPH 存在下で 93%代謝されたが、NADPH がないと 67%しか代謝されず、NADPH 依存性が認められたことから、肝 9000×g 上清での〔I〕の代謝にはミクロソーム薬物代謝酵素が関与していることが推察された。反応液に TOCP を 10^{-4} M 添加すると、〔I〕は 53%代謝されたに過ぎなかった (無添加の 1/2)。そして高濃度の 10^{-3} M にすると代謝は著しく低下した (表-1)。次に肝ミクロソームによる代謝では、60 分で 81%が代謝され、加水分解産物 が生成したことから、〔I〕の代謝にはアミダーゼによる加水分解が関与していることが明らかとなった。

表-1 メフェナセットの in vitro における代謝

NADPH ^{a)}	TOCP	〔I〕の代謝 (%)
+	—	93.3
—	—	67.4
+	10^{-4} M	53.1
+	10^{-3} M	25.5

a) + : NADPH 存在下 — : NADPH 非存在下

2. 植物体内運命試験

(1) ^{14}C -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態

(1報)ベンゾチアゾリル環 ^{14}C 標識体の田面水、土壌及び水稻における消長

(代謝資料 No. 6)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
理化学研究所 微生物薬理研究室

報告書： NR 83-82 (ESR) (1983.12.6)

供試化合物

BT- ^{14}C -メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99.2%)

方 法

沖積砂壤土 (静岡農試) 3kg を充填した 1/5000a ポットに湛水下、2.5 葉期の水稻 (日本晴) を移植し、3 日後 BT- ^{14}C [I] 4%粒剤 120mg (6kg (240g ai) /10a 相当量) を水面施用して、収穫時まで温室で生育させた。田面水は施用後 1、2、4、7、14 日後に土壌と水稻は 14 日 (分けつ初期)、42 日 (分けつ後期)、105 日 (50%出穂期) と 168 日 (収穫期) に採取した。田面水は直接、土壌は土壌層 A (0~1.5cm)、B (1.5~3cm)、C (3~6cm) 及び D (6~18cm) の層別に、稲は葉身、葉鞘及び根に分けて放射能 (^{14}C) を測定した。収穫期に穂を採り、脱穀して籾殻と玄米に分けて、穀粒中の移行量を分析した。

結 果

BT- ^{14}C [I] の粒剤を水面施用すると、水中濃度は 1 日後処理量の 80% (6.4ppm) であったが、時間とともに減少して、14 日後、田面水に 10%、土壌に 86%の ^{14}C が検出された (図-1)。 ^{14}C は主に土壌の表層に吸着されて処理層を形成しており、収穫時まで施用量の 80%~90%が土壌から見出された。層別の ^{14}C の分布は、各採取時とも土壌表層に最も多かったが、時間が経つと下層からも検出された。

[I] は水稻の根と葉鞘から吸収移行し、稲の生育に伴い増加して、168 日後 12%に達した。 ^{14}C は最初葉鞘に多く見出されたが、時間が経つと葉身と根の ^{14}C が増加して、収穫時、約 5%検出された。しかし、穂の ^{14}C は、処理量に対して玄米で 0.09%、籾殻で 0.02%に過ぎなかった。稲の ^{14}C 濃度 ([I] に換算) は各部位とも 14 日後が最大であり、根、葉鞘、葉身で 8.3、6.0、3.0ppm であったが、42 日後その 1/2~1/3 に減少し、その後収穫時まで一定濃度を保持していた。なお、ポットからの ^{14}C の回収率は 168 日後で 90.5% (表-1) であり、一部は揮散したと考えられた。

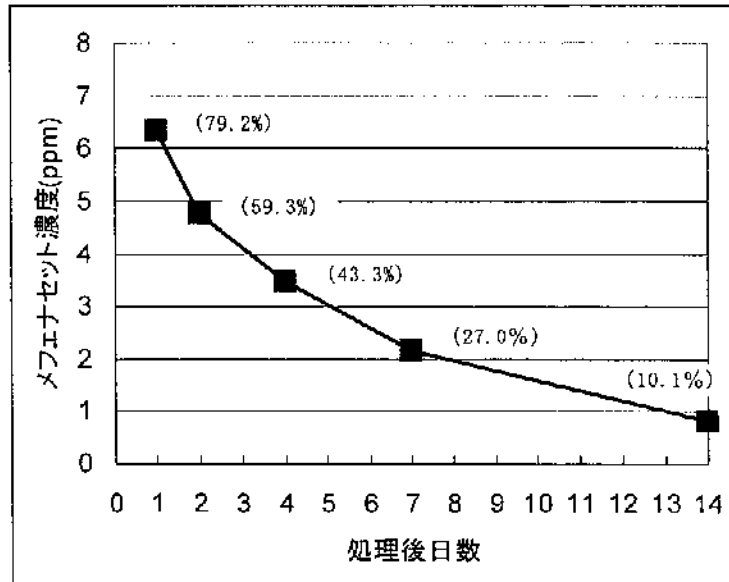


図-1 BT-¹⁴C-メフェナセットの水面施用後、田面水における¹⁴Cの消長
()内の数値は施用量に対する% (理論濃度 8.0ppm)

表-1 BT-¹⁴C-メフェナセットの水面施用後、田面水、土壌及び稲における¹⁴Cの分布

分析部位	施用量に対する分布 (%) ^{a)}			
	14 ^{b)}	42	105	168 (日)
田面水	10.1	0.20	<0.01	—
土壌	86.4	91.1	85.0	78.5
A層	73.6	67.8	48.5	47.3
B層	11.9	18.3	16.5	18.4
C層	0.90	3.82	14.1	10.0
D層	<0.01	1.17	5.85	2.80
水稻	2.21	7.39	10.9	12.0
葉身	0.34	1.56	3.73	3.50
葉鞘	1.53	4.19	4.29	4.79
根	0.34	1.64	2.88	3.66
籾殻	—	—	—	0.02
玄米	—	—	—	0.09
合計値	98.7	98.7	95.9	90.5

a) BT-¹⁴C [I] 4%GR 6kg/10a (240g ai/10a) 相当量を施用

b) 施用後の経過日数

(2) ^{14}C -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態(2報)ベンゾチアゾリル環 ^{14}C 標識体の水稻における吸収移行及び代謝

(代謝資料 No. 7)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
理化学研究所 微生物薬理研究室

報告書： NR 84-78 (ESR) (1984.10.9)

供試化合物BT- ^{14}C -メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99.2%)

方 法

ポットに2.5葉期の稲を移植し、3日後、BT- ^{14}C [I] 4%粒剤 6kg (240g ai) /10a 相当量を水面施用して、稲は14、42、105、168日後(収穫時)に採取した。葉身、葉鞘と根に分けた後、80%エタノールを加えて磨砕して抽出し、残渣は50%メタノールで抽出して、抽出液は溶媒を留去後、酢酸エチルで抽出して、酢酸エチル層(有機溶媒可溶)、水層(水可溶)未抽出画分に分画して、各画分の放射能(^{14}C)を測定した。有機溶媒可溶画分は6種類の展開溶媒を用いたTLCで分離、精製、水可溶画分は β -グルコシダーゼと1N塩酸で分解後、TLC、HPLC及び各種の誘導化後GC-MSで想定代謝物とのクロマトグラフィーによって同定、定量した。未抽出画分は0.1Nと1N塩酸・ジオキサン(1+9)で還流抽出してリグニンとセルロースに分けて ^{14}C を測定した。単離したリグニンは3N塩酸を加えて加水分解後、TLCで同定した。

結 果

稲に吸収移行した ^{14}C は14日後、葉鞘で1.5%、葉身と根で0.3%であったが、各部位とも時間が経つと増加して、収穫時、葉鞘で約3倍、葉身と根で約10倍であった。14日後、稲の各部位とも有機溶媒可溶画分はわずか15%であったが、抱合体を含む水可溶画分が吸収された ^{14}C の約60%を占めていた。しかし、時間とともに未抽出画分が増加して、168日後の葉身と葉鞘では有機溶媒可溶12%、水可溶約20%、未抽出画分約65%であった。

有機溶媒可溶画分に葉身と葉鞘で9個、根で7個の代謝物が見出され、親化合物[I]のほかに、

が同定された。そして水可溶画分から の各抱合体が同定された。施用した[I]は14日後葉鞘に2%、葉身と根に0.5%見出されたが、168日後には0.1~0.2%に減少した。代謝物は14日後 のほかに、環が水酸化された が水可溶画分から抱合体として多く見出された。 は急速に減少したが、 は増加して、168日後、葉身から約9%、葉鞘から約6%主に抱合体の形で検出され、収穫時の主代謝物であった(表-1)。

未抽出画分に見出された ^{14}C の大部分は葉鞘、葉身ともリグニンに取り込まれており、105 日で約 28%、168 日後で 47% に達しており、稲の構成成分リグニンへの ^{14}C の取り込みが推察された。そして、リグニンを 3N 塩酸で加水分解すると、TLC で 4 個の放射性物質が見出され、
が同定された。一方、セルローズには収穫時 3~5% 検出されたに過ぎなかった (表-2)。

表-1 稲における BT- ^{14}C -メフェナセット及びその代謝物の消長

代謝分解物	分布率 (%)							
	14 日			105 日			168 日	
	葉身	葉鞘	根	葉身	葉鞘	根	葉身	葉鞘
[I] メフェナセット	0.5	2.0	0.5	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1
	4.1	4.6	4.2	0.1	0.1	0.2	1.2	1.2
	2.2	2.8	2.2	nd ^{a)}	nd	nd	nd	nd
	1.8	1.8	1.8	0.3	0.2	0.1	3.6	1.7
	nd	1.5	1.3	8.8	10.2	2.6	5.3	4.0
	0.2	0.2	0.3	0.5	0.2	0.1	0.4	0.3
	25.5	21.3	20.6	nd	nd	nd	nd	nd
	nd	nd	0.2	1.9	1.7	1.7	1.4	1.3
	37.1	37.3	32.5	13.6	20.8	5.7	2.8	2.9
	nd	nd	nd	0.2	0.2	nd	nd	nd
有機溶媒可溶未同定代謝物	5.0	3.8	2.2	2.8	2.6	1.2	1.7	2.0
水可溶未同定代謝物	2.6	2.5	1.6	15.7	10.3	4.3	18.9	18.2
未抽出画分	21.0	22.2	32.3	55.9	53.5	84.0	64.5	68.3

a) nd : 検出限界 0.1% 以下

表-2 稲の未抽出画分の代謝物

画 分	分布率 (%)			
	105 日		168 日	
	葉身	葉鞘	葉身	葉鞘
リグニン	27.2	28.0	47.4	47.3
	(0.8)	(0.2)	(1.0)	(0.1)
	(7.1)	(3.4)	(9.9)	(3.0)
セルローズ	1.7	3.9	3.4	5.5
加水分解物	27.0	13.2	13.7	15.5

a) リグニンを 3N 塩酸分解後の同定代謝物

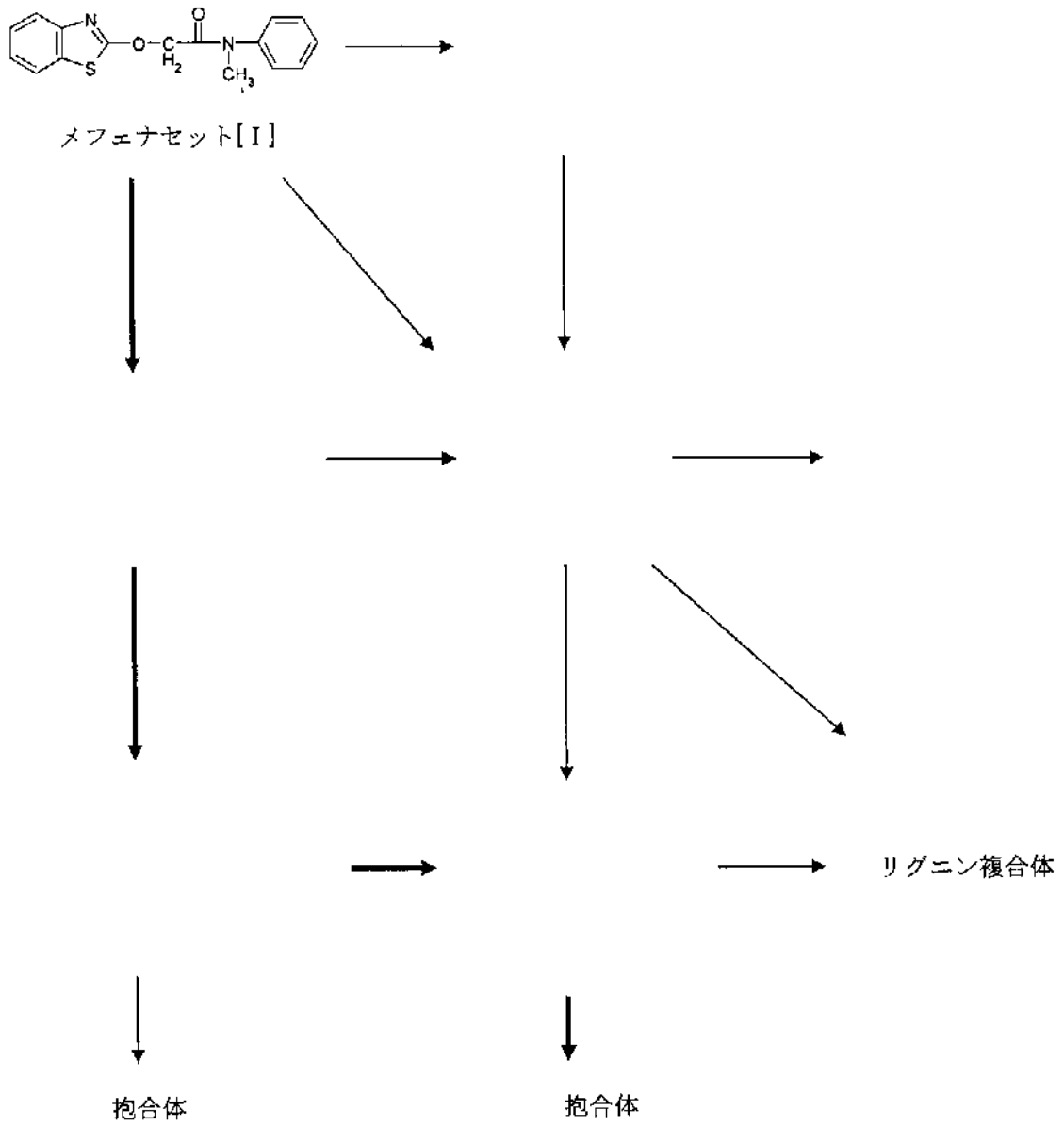


図1 メフエナセットの稲における推定代謝経路

- (3) ^{14}C -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態
 (4 報) ベンゾチアゾリル環 ^{14}C 標識体の穀粒における残留

(代謝資料 No. 8)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
 理化学研究所 微生物薬理研究室

報告書： NR 84-84 (ESR) (1984. 10. 25)

供試化合物

BT- ^{14}C -メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99.2%)

方 法

ポットに 2.5 葉期の稲を移植し、3 日後、BT- ^{14}C [I] 4%粒剤 6kg (240g ai) /10a 相当量を水面施用して、168 日後に収穫した稲は穂を採り、脱穀して籾殻と玄米に分けて放射能 (^{14}C) を測定した。玄米は 80%メタノールで磨砕抽出後、残渣は 50%メタノールで再抽出し、溶媒を留去後、クロロホルム、次いで酢酸エチルで抽出して、有機溶媒可溶、水可溶、未抽出画分に分画して ^{14}C を測定した。有機溶媒可溶画分は 6 種類の展開溶媒を用いて TLC で標品とのコクロマトグラフィーにより同定、定量した。未抽出画分は 90%DMSO とエタノールでデンプンを単離して、0.05N 塩酸でグルコースに加水分解後、中性にして塩酸フェニルヒドラジンと酢酸ナトリウムでオサゾン化して、フェニルグルコサゾンとし、再結して結晶化させた。

結 果

^{14}C は、玄米で処理量の 0.09% ([I] に換算 0.088ppm)、籾殻で 0.02% 検出された。含水メタノールで 15% 抽出されたが (有機溶媒可溶 11% と水可溶 4%)、85% は未抽出画分に存在していた。有機溶媒可溶画分に 4 個の放射性物質が検出されて、親化合物 [I]、が同
 定されたが、残留量は が 0.008ppm、[I] と は 痕跡程度であった。

未抽出画分のうち、デンプン中の ^{14}C は玄米に残留する ^{14}C の 47% (0.042ppm) を占めており、デンプンをグルコースに加水分解後オサゾン化すると、 ^{14}C は依然としてグルコースに保持されていた。玄米のデンプンに取り込まれた ^{14}C は 63% と推定されたが、この割合は実際に単離したデンプンの ^{14}C より高かった。このことから、 $\text{H}_2^{14}\text{CO}_3$ を経て生合成されたグルコースを基本骨格に持つデンプン以外の炭水化物にも ^{14}C が取り込まれていると考えられた。玄米より見出された ^{14}C のうち同定された [I]、は 極微量であり、大部分デンプンなどの炭水化物に取り込まれていることが明らかとなった (表-1)。

表-1 BT-¹⁴C-メフェナセット施用後の玄米における放射能 ¹⁴C の残留^{a)}

含水メタノール抽出画分 ^{b)}					未抽出画分 ^{b)}		
〔I〕		未同定	水可溶		デンプン	不溶性	可溶性
0.001	0.008	0.001	0.001	0.004	0.042	0.026	0.006

a) ¹⁴C の残留量を〔I〕に換算(ppm)、検出限界 0.001ppm

b) 含水メタノール抽出画分：15.4%、未抽出画分：84.6%

未抽出画分は 90%DMSO でデンプン、不溶性及び可溶性画分に分けた。

(4) ^{14}C -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態(5報) アニリン環 ^{14}C 標識体の水稻における代謝と残留

(代謝資料 No. 9)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
理化学研究所 微生物薬理研究室

報告書： NR 84-90 (ESR) (1984. 11. 7)

供試化合物AR- ^{14}C -メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99.5%)

方 法

沖積砂壤土 (静岡農試) 3kg をつめた 1/5000a ポットに湛水下、2.5 葉期の水稻 (日本晴れ) を移植し、3 日後 AR- ^{14}C [I] 4% 粒剤 120mg [6kg (240g ai) /10a 相当量] を水面施用して、収穫時まで温室で生育させた。田面水、土壌及び稲は 14、42、105 と 154 日後 (収穫時) に採取した。土壌は土壌層 A (0~1.5cm)、B (1.5~3cm)、C (3~6cm)、D (6~18cm) の層別に、稲は葉身、葉鞘及び根と 154 日後に穂を採り、籾殻と玄米に分けて、放射能 (^{14}C) を測定した。稲は 80% 及び 50% メタノールを加えて磨砕抽出し、抽出液は溶媒を留去後、酢酸エチルで抽出、分配して、有機溶媒可溶、水可溶及び未抽出画分として ^{14}C を測定した。有機溶媒可溶画分は 6 種類の展開溶媒を用いた TLC によって分離、精製、水可溶画分は β -グルコシダーゼ及び 1N 塩酸で加水分解し、直接またはメチル化後標品とのクロマトグラフィーにより TLC で同定した。玄米は稲と同様に抽出、分配、精製操作を行った。未抽出画分は 90% DMSO とエタノールで抽出してデンブンを単離してから ^{14}C を測定した。

結 果

AR- ^{14}C [I] を田面施用すると、田面水の濃度は 1 日後に処理量の 89% (4.2ppm) 見出されたが、時間とともに減少して、14 日後 5.4% となり、一方、土壌から 87% 検出された。しかし、時間が経つと減少して、154 日後 64% であったが、各採取時とも表層に局在していた。稲に吸収移行された ^{14}C は各採取時とも根 \geq 葉鞘 $>$ 葉身であり、時間とともに増加して収穫時 4.6% に達したが、穂では玄米で 0.12% ([I] に換算 0.14ppm)、籾殻で 0.04% であった。 ^{14}C の濃度は BT- ^{14}C と同様に各部位とも 14 日後が最大であったが、収穫時には約 1/3 となり、葉鞘、葉身で約 0.3ppm、根で約 2ppm であった。14 日後、葉身と葉鞘は有機溶媒可溶、水可溶及び未抽出画分が 26、23、47% であったが、時間とともに未抽出画分が増加して、収穫時 82% に達した。玄米は未抽出画分に 92% 見出され、有機溶媒可溶画分 2%、水可溶画分 6% であった。

葉身と葉鞘では有機溶媒可溶画分に 6 個の代謝物が見出され、14 日後、[I] が 17% だったが、時間とともに減少した。一方、代謝物 が増加したが (42

日後、葉身と葉鞘に約 15%)、収穫時も約 5%主に抱合体として検出された (表-1)。収穫時見出された ^{14}C の 80%を占めた未抽出画分は AR- ^{14}C [I] が稲体内で代謝されて ^{14}C が稲のリグニンと強い結合体を形成していると考えられた。玄米ではデンプンを単離すると、 ^{14}C として 77%見出されたが、炭水化物のグルコース残基に ^{14}C が取り込まれて玄米中に残留していることが推察された (表-2)。

表-1 稲における AR- ^{14}C -メフェナセットの消長

代謝分解物	分布率 (%)						
	14 日		42 日		105 日		154 日
	葉身+葉鞘	葉身	葉鞘	葉身	葉鞘	葉身+葉鞘	
[I]	16.8	1.7	2.6	1.8	2.1	nd ^{a)}	
	0.3	0.2	0.2	nd	nd	nd	
	0.5	4.2	3.2	4.2	3.3	0.9	
	8.0	10.5	9.6	7.9	8.7	3.8	
有機溶媒可溶未同定代謝物	4.9	5.3	6.3	6.3	5.6	3.2	
水可溶未同定代謝物	22.4	18.2	16.0	18.6	16.5	10.2	
未抽出画分	47.1	59.9	62.1	61.2	63.8	81.9	

a) nd : 検出限界 0.1%以下

b) 代謝資料 No. 11 による

表-2 AR- ^{14}C -メフェナセット施用後の玄米における放射能 ^{14}C の残留^{a)}

含水メタノール抽出画分 ^{b)}		未抽出画分 ^{b)}		
有機溶媒可溶	水可溶	デンプン	不溶性	可溶性
0.003	0.008	0.105	0.016	0.005

a) ^{14}C の残留量を [I] に換算 (ppm)、検出限界 0.001ppm

b) 含水メタノール抽出画分 : 8%、未抽出画分 : 92%

未抽出画分は 90%DMSO でデンプン、不溶性及び可溶性画分に分けた

- (5) ^{14}C -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態
(7報) 稲における水耕液での吸収、移行及び代謝

(代謝資料 No. 10)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
理化学研究所 微生物薬理研究室
報告書： NR 84-99 (ESR) (1984. 11. 26)

供試化合物

- 1) BT- ^{14}C -メフェナセット [I]
(比放射能 $\quad\quad\quad$ 、放射化学的純度 99.2%)
- 2) AR- ^{14}C -メフェナセット [I]
(比放射能 $\quad\quad\quad$ 、放射化学的純度 99.5%)
- 3)
- 4)

方 法

BT- ^{14}C 及び AR- ^{14}C [I] の 1ppm を含む春日井氏水耕液に 3 葉期の水稻 (クサブエ) 3 株の根部を浸漬して、2、6、24 及び 72 時間後に稲を採り、2 株は根と茎葉に分けて放射能 (^{14}C) を測定し、1 株は乾燥後、オートラジオグラム (ARG) を作製した。また、24 時間浸根処理後、[I] を含まない水耕液に移して、3、6 及び 24 時間後に稲と水の ^{14}C を測定した。ほかに、代謝物 $\quad\quad\quad$ と $\quad\quad\quad$ の 1ppm 水耕液に浸根処理した。代謝物の同定のために、[I] の 4ppm 液に 5 日間浸根処理後、根と茎葉に分けて 80% と 50% メタノールで磨砕抽出して、ろ過後、抽出液はメタノールを留去して酢酸エチルで抽出した。水層は β -グルコシダーゼの酵素処理及び 1N 塩酸の加水分解後、酢酸エチルで抽出した。有機溶媒可溶画分は 6 種類の展開溶媒を用いた TLC によって、標品とのコクロマトグラフィーを行って、同定、定量した。

結 果

^{14}C の吸収、移行及び分布を ARG でみると、BT- ^{14}C 及び AR- ^{14}C 両標識体とも、まず根に吸収され、続いて茎葉に移行した。 ^{14}C 標識位置の異なる BT- ^{14}C と AR- ^{14}C では、稲の吸収移行率が明らかに異なり、AR- ^{14}C は根に短時間で吸収され、BT- ^{14}C より 5~10 倍高かったが、茎葉への移行はわずかであり、72 時間後で 4.4% であった。[I] を含まない水耕液に移すと、BT- ^{14}C の場合、24 時間後吸収された ^{14}C の 40% が $\quad\quad\quad$ として水に溶出したが、AR- ^{14}C は $\quad\quad\quad$ が抱合体として 9% 溶出したに過ぎなかった (表-1)。稲に吸収された [I] は $\quad\quad\quad$ が開裂して $\quad\quad\quad$ 代謝されるが、生成した $\quad\quad\quad$ は根から容易に水中に溶出するので、稲の吸収移行量は ^{14}C の標識位置によって、非常に異なった。この結果は $\quad\quad\quad$ 及び $\quad\quad\quad$ を稲に浸根処理すると、 ^{14}C は BT- ^{14}C [I] と、又は ^{14}C - $\quad\quad\quad$ は AR- ^{14}C [I] と ^{14}C の吸収移行が極め

て類似していたことから明らかであった。

^{14}C -〔I〕を5日間稲に浸根処理すると、〔I〕は根、茎葉ともわずかであり、代謝生成物が見出されて、は環が水酸化されてとなった。は根にそれぞれ11.5%、34.5%、15.7%見出されたが、は主に抱合体として存在していた。一方、は根で約5%であり、抱合体として検出された。AR- ^{14}C 〔I〕の場合、 ^{14}C の大部分が未抽出画分に見出されて、Bound residueとして存在していた(根87%、茎葉77%)。ほかに、が見出されたが、いずれも1%以下であった。両標識体による稲の浸根処理における〔I〕の代謝物及び代謝経路は土耕のポットで稲を生育させた代謝実験の結果と一致していた。

表-1 稲に吸収された ^{14}C -メフェナセットの水耕液への移行
(1ppm液に24時間浸漬した稲を ^{14}C -〔I〕を含まない水耕液に移した)

〔I〕標識体	分析部位	^{14}C の分析 (%)		
		3 ^{a)}	6	24 (hr)
BT - ^{14}C	稲	89	85	58
	水耕液	11(8) ^{b)}	15(14)	42(40)
AR - ^{14}C	稲	99	98	88
	水耕液	1(1) ^{c)}	2(2)	12(9)

a) 稲を移した後の経過時間 (hr)

b)

c)

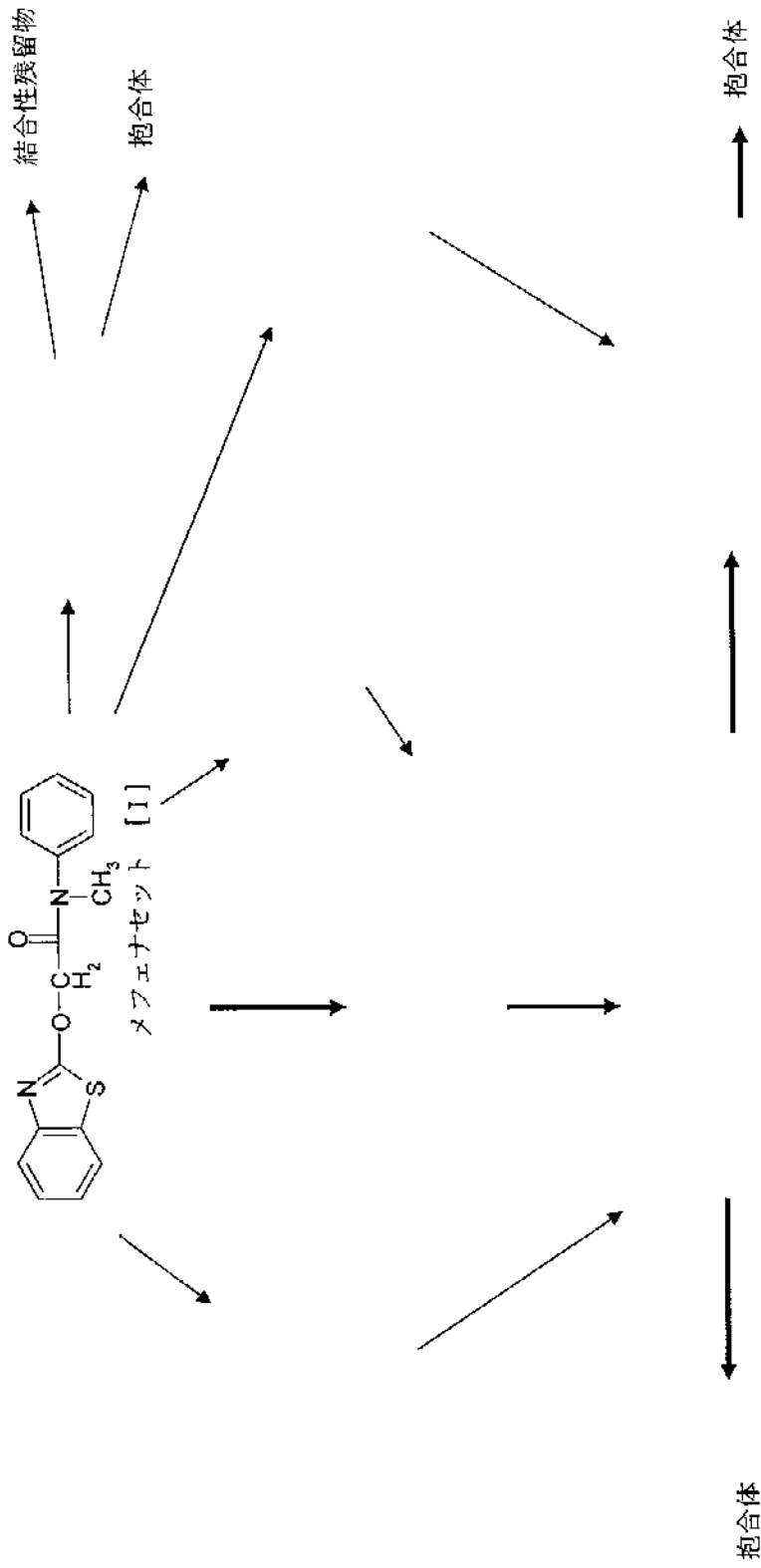


図1 メフェナセットの稲における推定代謝経路 (水耕液処理)

(6) ^{14}C -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態

(8報) アニリン環 ^{14}C 標識体の稲における主代謝物の同定

(代謝資料 No. 11)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
理化学研究所 微生物薬理研究室

報告書： NR 85-9 (ESR) (1985. 3. 19)

供試化合物

AR- ^{14}C -メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99.5%)

方法

AR- ^{14}C [I] 240g ai/10a 相当量を水面施用し、105日後の稲を80%及び50%メタノールを加えて磨砕抽出し、ろ過後、抽出液は溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出分配した。水層に等量の2N塩酸を加え、80℃で1時間分解後、酢酸エチルで抽出した。未同定代謝物はTLCで標品とのコクロマトグラフィーにより同定したが、さらにTLCで単離、精製後、アセチル化及びメチル化してGC-MS (SIM) によって標品とのコクロマトグラフィーを行った。

結果

AR- ^{14}C [I] を処理して見出された稲の代謝物はTLCの結果、Rf値は標品と一致した。はアセチル及びアセチル/メチル誘導体にしてGC-MS (SIM) 分析すると、GCの保持時間2.7分と1.5分、開裂イオンであり、別に準備した標品と一致していた。そして、開裂イオンの相対強度も標品と一致しており、と同定された(図-1)。 $[I]$ が稲体内でが開裂してが生成し、次に、化後、環の、または環の後、されたと考えられた。水稻における $[I]$ の代謝経路はラットにおける代謝経路と類似していた。

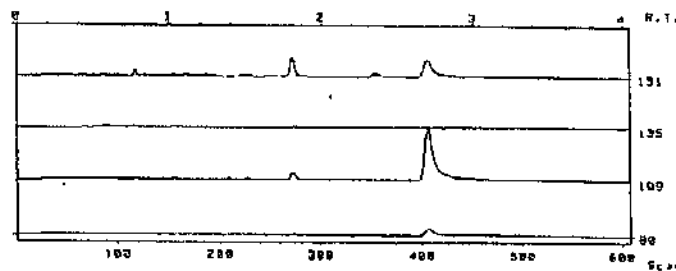


図-1 M-2アセチル誘導体のGC-MS (SIM)

3. 土壌中運命試験

(1) ^{14}C -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態

(3報)ベンゾチアゾリル環 ^{14}C 標識体の田面水と土壌における代謝分解

(代謝資料 No.12)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
理化学研究所 微生物薬理研究室

報告書： NR 84-83 (ESR) (1984.10.22)

供試化合物

BT- ^{14}C -メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99.2%)

方 法

沖積砂壤土 (静岡農試北安東 全炭素量 0.9%、pH5.8) 3kg をつめたポットに 2.5 葉期の水稻を移植し、BT- ^{14}C [I] 4%粒剤 6kg (240g ai) /10a 相当量を水面施用した。田面水は 14、42 日後、土壌は 14、42、105、168 日後に土壌層 A (0~1.5cm)、B+C (1.5~6cm) 及び D (6~18cm) の層別に採った。田面水は酢酸エチルで抽出、分配して放射能 (^{14}C) を測定した。土壌は 80%アセトン及び 1N 塩酸・アセトン (1+9) で各 2 回振とう抽出してろ過後、抽出液はアセトンを留去して酢酸エチルで抽出して、有機溶媒可溶、水可溶と抽出残渣の未抽出画分に分画して各画分の ^{14}C を測定した。有機溶媒可溶画分は 6 種類の展開溶媒を用いた TLC で標品とのクロマトグラフィーにより同定、定量した。未抽出画分は 1N 塩酸・酢酸エチル (1+1) で還流抽出して、ろ過後、TLC で同定、定量した。

結 果

14 日後、施用した [I] は田面水からわずか 1.2%であり、 ^{14}C が 7.6%、 ^{14}C が 0.06%検出された (表-1)。土壌では表層に 74%、下層に 13%検出されたが、時間が経つと下層への移行が認められ、168 日後、表層 47%、下層 28%になった。各層とも有機溶媒可溶画分に多く見出されたが (14 日後約 60%)、時間が経つと減少して収穫時約 20%であった。水可溶画分はあまり増加しなかったが、未抽出画分は時間とともに増加して、収穫時約 75%に達した。

土壌の有機溶媒可溶画分から TLC で 11 個の代謝分解物が検出され、[I] のほかに田面水に見出された ^{14}C が同定された。ほかに、脱メチル体が開裂した ^{14}C が同定された。14 日後、[I] は 28%見出されて、大部分表層に存在したが、時間とともに減少して、収穫時は約 6%であった。 (4.2%検出) は時間が経つと減少したが、 ^{14}C は表層に 12%、下層に 3.6%見出されて、土壌における主代謝分解物であり、土壌の下層への移行性が認められた。代謝分解物の ^{14}C はいずれも 0.5%以下、未同定代謝物は 2%以下

であった。未抽出画分は酸性条件で抽出すると 168 日後、 が約 12%見出されており、 は土壌と強く結合して結合性残留物を形成していることが推定された (表-2)。

表-1 田面水における BT-¹⁴C-メフェナセットの消長

代謝分解物	処理量に対する分布率 (%)	
	14 日	42 日
<u>酢酸エチル画分</u>	9.16	0.16
〔I〕メフェナセット	1.25	<0.01
	7.61	0.14
	0.06	<0.01
未同定代謝物	0.24	0.02
<u>水溶性画分</u>	0.94	0.04
計	10.1	0.20

表-2 土壌における BT-¹⁴C-メフェナセットの消長

代謝分解物	処理量に対する分布率 (%) ^{a)}					
	14 日		105 日		168 日	
	A ^{b)}	B+C ^{b)}	A	B+C	A	B+C
<u>有機溶媒可溶画分</u>	<u>44.9</u>	<u>5.03</u>	<u>12.9</u>	<u>8.47</u>	<u>9.07</u>	<u>5.24</u>
〔I〕メフェナセット	27.5	0.65	5.82	2.23	4.78	1.17
	3.82	0.44	0.44	0.25	0.14	0.12
	12.0	3.57	4.85	5.00	3.31	3.55
	nd ^{c)}	nd	0.10	0.03	0.05	0.01
	0.44	nd	0.10	0.02	0.14	0.06
	nd	nd	0.10	0.06	0.14	0.06
	0.01	nd	0.15	0.03	0.09	0.03
未同定代謝物	1.09	0.37	1.34	0.85	0.42	0.24
<u>水可溶画分</u>	<u>2.44</u>	<u>0.45</u>	<u>2.40</u>	<u>1.13</u>	<u>2.74</u>	<u>1.56</u>
<u>未抽出画分</u>	<u>26.3</u>	<u>7.31</u>	<u>33.2</u>	<u>21.0</u>	<u>35.5</u>	<u>21.6</u>
〔I〕メフェナセット			0.6		0.1	
			0.7		nd	
			13.8		12.3	
未同定代謝物			1.0		1.9	
合計値	<u>73.6</u>	<u>12.8</u>	<u>48.5</u>	<u>30.6</u>	<u>47.3</u>	<u>28.4</u>

a) 〔I〕に換算

b) 土壌層 A: 0~1.5cm B+C: 1.5~6.0cm

c) nd: 検出限界 0.01%以下

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

Confidential

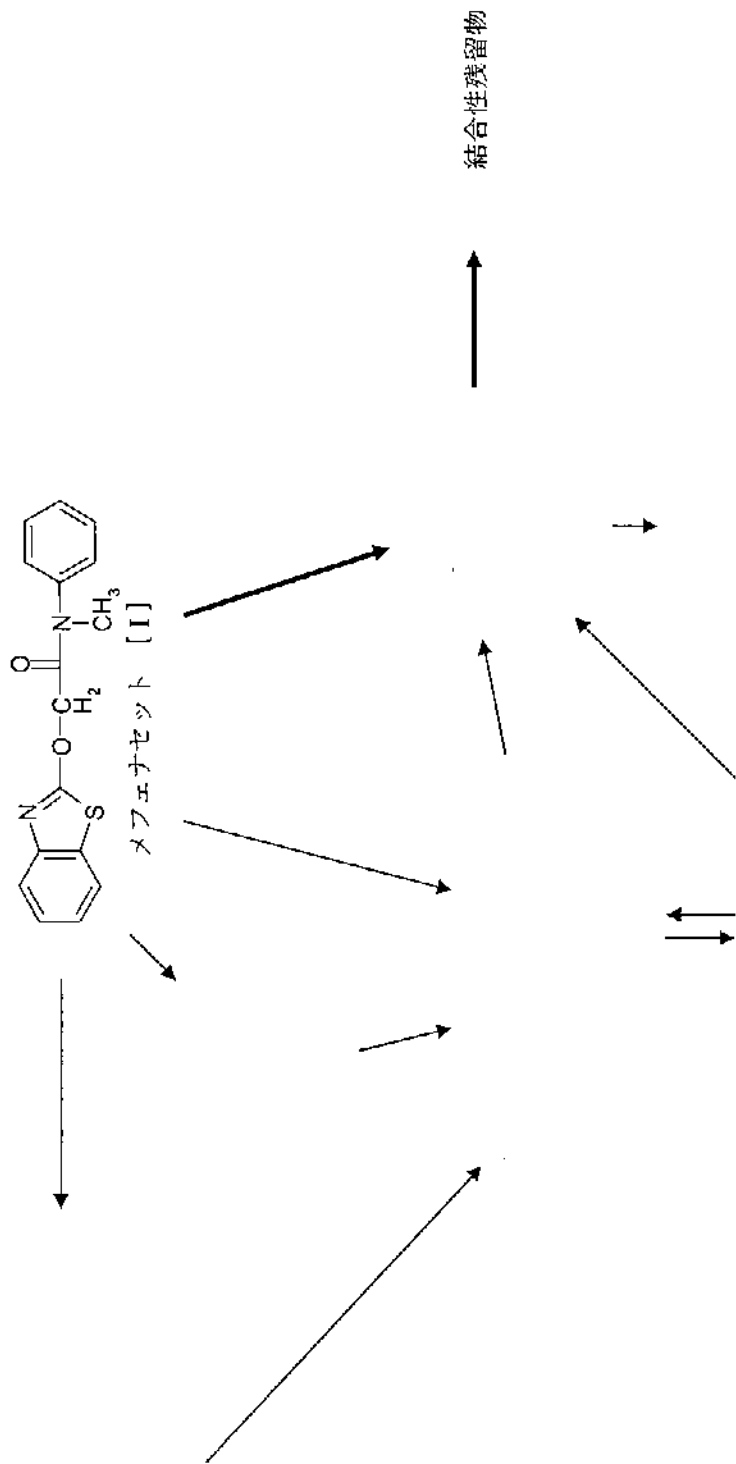


図1 メフエナセツトの田面水及び水田土壌における推定代謝経路

(2) ^{14}C -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態

(6報) アニリン環 ^{14}C 標識体の田面水と土壌における代謝分解

(代謝資料 No.13)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
理化学研究所 微生物薬理研究室

報告書： NR 84-96 (ESR) (1984.11.22)

供試化合物

AR- ^{14}C -メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99.5%)

方法

沖積砂壤土 (静岡農試) に 2.5 葉期の水稻を移植し、AR- ^{14}C [I] の 4% 粒剤 6kg (240g ai) /10a 相当量を水面施用した。田面水は 1、14 及び 42 日後、土壌は 14、42、105 及び 154 日後に土壌層 A (0~1.5cm)、B+C (1.5~6cm)、D (6~18cm) の層別に採取した。田面水は、酢酸エチルで抽出、土壌は 80% アセトン及び 1N 塩酸・アセトン (1+9) で各 2 回振とう抽出してろ過後、アセトンを留去して、酢酸エチルで抽出、分配して有機溶媒可溶、水可溶と残渣の未抽出画分に分離して放射能 (^{14}C) を測定した。有機溶媒可溶画分は 6 種類の展開溶媒を用いた TLC で標品とのクロマトグラフィーにより同定、定量した。未抽出画分は 1N 塩酸・酢酸エチル (1+1) で還流抽出した。ほかに 2N 水酸化ナトリウムを加えて振とう抽出して、フルボ酸、フミン酸及びフミンに分けて各画分の ^{14}C を測定した。

結果

1 日後、田面水から処理量の 89% ([I] 80%、1.2%、水可溶物 7%) が見出されたが、 ^{14}C は速やかに土壌に移行、吸着された。14 日後、土壌に 72% 見出され、土壌表層に多く存在したが、表層の ^{14}C は時間とともに減少した (154 日後表層 48%、下層 11%)。そして、有機溶媒可溶物が約半量を占めたが、時間とともに減少して、未抽出画分が増加した。

有機溶媒可溶画分は TLC で 9 個の代謝分解物が見出されたが、各採取時とも [I] が大部分を占めていた。[I] は 14 日後表層に 27%、下層に 6% 検出されたが、時間が経つと減少して、154 日後 7% と 0.7% になった。収穫時の代謝分解物は、フルボ酸が 0.05%、TLC の原点付近の極性分解物が 1.5%、未同定物 (6 種) の合計で約 2% 程度であった。未抽出画分をフルボ酸、フミン酸及びフミンに分画すると、14 日後、 ^{14}C はフミンとフミン酸に 18.5% と 9% と多く検出されたが、フルボ酸はわずか 2.5% であった。フミン酸の ^{14}C は時間が経つと増加して、約 20% 見出された。[I] の土壌中の代謝分解物はアニリン骨格を持っており、土壌のフミン酸と強く結合して、結合性残留物を形成していた (表-1)。

表-1 土壌における AR-¹⁴C-メフェナセットの消長

代謝分解物	処理量に対する分布率 (%) ^{a)}					
	14日		42日		154日	
	A ^{b)}	B+C ^{b)}	A	B+C	A	B+C
<u>有機溶媒可溶画分</u>	<u>29.1</u>	<u>6.33</u>	<u>21.6</u>	<u>5.83</u>	<u>8.90</u>	<u>1.47</u>
〔I〕メフェナセット	27.2	5.66	19.2	4.20	6.79	0.74
	nd ^{c)}	nd	nd	Nd	0.03	0.02
極性代謝分解物 ^{d)}	0.58	0.19	0.86	0.82	0.93	0.52
未同定 (6代謝物)	1.33	0.48	1.54	0.81	1.15	0.19
<u>水可溶画分</u>	<u>12.5</u>	<u>2.65</u>	<u>5.90</u>	<u>0.97</u>	<u>4.10</u>	<u>0.89</u>
<u>未抽出画分</u>	<u>30.0</u>	<u>5.82</u>	<u>36.8</u>	<u>8.40</u>	<u>34.8</u>	<u>8.73</u>
フルボ酸	2.5		3.9		3.48	
フミン酸	9.0		19.3		19.0	
フミン	18.5		13.6		12.3	
<u>合計値</u>	<u>71.6</u>	<u>14.8</u>	<u>64.3</u>	<u>15.2</u>	<u>47.8</u>	<u>11.1</u>

a) 〔I〕に換算

b) 土壌層 A: 0~1.5cm B+C: 1.5~6.0cm

c) nd: 検出限界 0.01%以下

d) TLCのRf値 0~0.03

(3) FOE 1976 (メフェナセット) の土壌中における挙動

(代謝資料 No.14)

試験機関: LUFA*, Speyer (西独)

報告書: LUFA 20/12/84 (1984.12.20)

供試化合物

1) BT-¹⁴C-メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99%以上)

2) 非標識メフェナセット [I] 純度 99.9%

方法

好気条件: 沖積砂壤土 (宮城県仙台、全炭素量 0.9%、pH6.8) に最大容水量の 40% となるように水を添加し、温度 25°C、湿度 85% の暗黒下に 14 日間保持して活性化した後供試した。

嫌気条件: 好気条件と同じ土壌を用い、水を加えて水深 1cm とし、1~2 週間窒素ガスを通して 25°C の暗黒下に保持し、嫌気条件としてから、供試した。

土壌呼吸試験: 未活性化土壌 (最大容水量 40%) に非標識 [I] を 0、1.3 及び 13.3ppm (乾土重として) を添加後、暗所 25±2°C で 21 日間培養した。発生した CO₂ を水酸化ナトリウム溶液で経時的に捕集して塩化バリウムを加えてフェノールフタレイン試薬を指示薬としてシュウ酸溶液で滴定して、測定した。

無機化試験: BT-¹⁴C [I] を 2ppm 添加して、好氣的 (最大容水量 60%) 及び嫌氣的 (湛水) 条件下、温度 25°C、湿度 85% の暗所に保持して、発生した ¹⁴CO₂ を水酸化ナトリウム溶液に捕集し、92 日まで経時的に測定した。

代謝分解試験: BT-¹⁴C [I] を 2~10ppm 添加後、無機化試験と同条件で代謝分解試験を行なった。土壌は 10、34 及び 92 日後に採取し、アセトン・水 (2+1) で抽出 (E1) した後、クロロホルムで分配して有機層 (E2) と水層 (E3) に分けた。田面水は直接クロロホルムで抽出して有機層 (E4) と水層 (E5) に分けた。各画分は ¹⁴C 量を測定後、TLC で標品との見クロマトグラフィで代謝物を同定した。

* : Landwirtschaftlichen Untersuchungs- und Forschungsanstalt

結 果

(土壌呼吸試験)：土壌調製時の“Birch effect”による顕著な CO₂ の発生が認められたが、21 日後における呼吸量は未処理及び処理土壌いずれの場合も約 0.4mg C/100g/日であり、土壌に〔I〕を添加しても土壌呼吸には何ら影響は認められなかった。

(無機化試験)：好氣的及び嫌氣的の条件ともに ¹⁴CO₂ の生成曲線は、最初は緩やかで次第に加速され、最後はまた緩やかな消長を示す S-曲線で推移した。92 日後における ¹⁴CO₂ への無機化量は 52.9% (好氣) と 48.7% (嫌氣) であった。

(代謝分解試験)：BT-¹⁴C〔I〕を土壌に処理したとき、¹⁴C の回収率は 93～99% であった。粗抽出物 E1 の ¹⁴C は好氣的及び嫌氣的の条件いずれの場合も時間とともに減少し、92 日後では 9% に過ぎなかった。未抽出画分と ¹⁴CO₂ は時間とともに増加し、92 日後それぞれ 31～37%、49～53% に達した。E1 の ¹⁴C は 84～89% (E1) がクロロホルムで抽出されたが、田面水では約 60% (E4) しか抽出されなかった。E2 と E4 には約 11 個の放射性代謝物が見出されたが、大部分は〔I〕、であった。〔I〕と は時間とともに減少したが、 は 34 日後に最大値に達し、土壌に 8.1% (好氣) と 35.2% (嫌氣)、田面水に 8.3% 見出された。 と推定された 2 代謝物は未同定代謝物を合わせても最大 2.1% に過ぎなかった (表-1)。

表-1 沖積砂壌土におけるメフェナセット〔I〕の代謝分解

	処理量に対する分布率 (%)					
	好 気			嫌 気		
	10 日	34 日	92 日	10 日	34 日	92 日
¹⁴ CO ₂	— ¹⁾	—	52.9	0.1	0.7	48.7
土 壌〔I〕	67.1	18.8	6.7	41.5	12.3	4.0
	13.5	2.4		9.5	6.4	<0.1
	5.4	8.1	0.7	12.1	35.2	2.3
	1.8 ²⁾	2.1 ²⁾	1.3	3.7	1.4 ²⁾	1.9
	9.5	27.1	30.9	3.8	17.7	36.5
田面水〔I〕				2.0	0.1	0.1
				17.4	12.4	
				2.0	8.3	<0.1
	未同定			0.5	0.2	0.6

1) 分析せず

2)

(4) FOE 1976 (メフェナセット) の土壌における吸着及び脱着

(代謝資料 No.15)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所

報告書： NR 81-32 (ESR) (1981.5.15)

供試化合物

非標識メフェナセット [I]

供試水田土壌

① 埼玉県桶川 (火山灰埴壤土)、② 栃木 (火山灰埴壤土)、③ 東京都日野市豊田 (沖積埴壤土)、④ 高知 (沖積埴土)、⑤ 静岡 (沖積埴壤土)、⑥ 茨城県牛久 (混合埴壤土)、⑦ 神奈川県相模原 (沖積砂壤土)、⑧ 岐阜 (鉍質埴土) の 8 土壌を試験に供した。各土壌の特性を表 1 に示した。

表 1 供試土壌の特性

採取場所	土性	有機炭素含有率 (%) ¹⁾	pH	陽イオン交換用量 (me/100g)
埼玉県桶川	火山灰埴壤土 SiL	6.1	6.7	37.3
栃木	火山灰埴壤土 SiL	3.3	6.2	43.0
東京都日野市豊田	沖積埴壤土 CL	0.7	5.7	12.0
高知	沖積埴壤土 LiC	2.0	6.4	17.5
静岡	沖積埴壤土 SiCL	1.9	5.8	10.3
茨城県牛久	混合埴壤土 SiCL	0.6	6.1	11.8
神奈川県相模原	沖積砂壤土 FSL	0.5	6.9	20.8
岐阜	鉍質埴土 IIC	1.5	8.7	13.6

1) 申請者計算

方 法

吸着平衡到達試験には①桶川、④高知、⑤静岡の供試土壌 10g (乾土重) を 50ml の遠沈管に採り、[I] の 5ppm 水溶液 20ml を加え、23℃ で一定時間振とう後、遠心分離 (6000rpm、10min) して、上澄み液はクロロホルム 10ml × 3 回で抽出し、GC (N-P FID) で [I] を定量した。土壌の吸着試験は 8 種の供試土壌 10g に [I] の 1、2、3、5ppm 水溶液 20ml を加えて温度 23 及

び 40℃で 14 時間振とう後、同様に操作した。ほかに、②栃木、⑤静岡の供試土壌 10g に pH6.2、7.3 と 8.1 の緩衝液で調製した〔I〕の 1、2、3、5ppm 溶液を加えた。脱着試験は 5 種の土壌を用いて〔I〕の吸着土壌に 20ml の蒸留水を加えて 23℃と 40℃で 14 時間振とうして、脱着操作は 4 回繰り返して、水中の〔I〕を定量した。

結 果

〔I〕の土壌吸着の平衡到達時間は桶川と静岡で 4 時間、高知で 8 時間であり、土壌の種類によって土壌吸着性が異なった。水田土壌による〔I〕の土壌吸着は Freundlich の吸着式に適合していた。K と供試土壌の有機物含量との間には極めて高い正の相関 ($r=0.948$) が認められた。温度変化に伴う K の変動に基づく吸着反応熱は 0～-2.39kcal/mol であり、〔I〕の土壌吸着は発熱的、物理的吸着現象と考えられた。pH8.1 における K は pH6.2 及び pH7.3 に比べて著しく小さくなり、吸着に pH が影響すると考えられ、アルカリ性では土壌吸着力が弱まった。土壌の脱着は、栃木で 1%であったが、牛久で約 9%、相模原で約 20%脱着されて、土壌吸着された〔I〕が多いほど脱着率は高くなった。そして、高温になると脱着率はやや高くなった (表 2)。

表 2 メフェナセットの土壌における吸着係数 K (Freundlich)、K_{oc} (23℃)

供試土壌	1/n	K _f ^{ads}	oc% ¹⁾	K _f ^{ads} oc
埼玉県桶川	0.84	98.4	6.1	1613
栃木	0.87	60.7	3.3	1839
東京都日野市豊田	0.64	6.89	0.7	984
高知	0.96	11.3	2.0	565
静岡	0.71	8.19	1.9	431
茨城県牛久	0.77	11.1	0.6	1850
神奈川県相模原	0.84	5.37	0.5	1074
岐阜	0.88	6.58	1.5	439

1) 申請者計算

(5) FOE 1976 (メフェナセット) の土壌カラムにおける移動性について

(代謝資料 No.16)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所

報告書： NR 80-13 (ESR) (1980.2.7)

供試化合物

非標識メフェナセット〔I〕

供試水田土壌

埼玉県桶川 (火山灰埴壤土)、岐阜 (鉍質埴壤土)、東京都日野市豊田 (沖積埴壤土)、神奈川県相模原 (沖積砂壤土)、栃木 (火山灰埴壤土)、茨城県牛久 (混合埴壤土)、

方 法

(畑地条件下土壌カラム試験)：ガラス製カラム (径 5cm、長さ 35cm) に石英砂 20g を詰めた後、土壌 (桶川と岐阜、径 5mm 以下) をそれぞれ充填した (土壌層約 28cm)。〔I〕 5%粒剤約 30mg を土壌表面になるべく均一に添加後、水を 800ml/日の割合で 3 日間滴下した (計 1250mm の降水量に相当)。溶脱水と土壌は水滴下終了後 7 日目に表層から 1~3cm に区切ってとり、水はクロロホルムで抽出、土壌はアセトンで抽出し、GC (N-P FID) で〔I〕を定量した。

(水田条件下土壌カラム試験)：ガラス製カラム (径 6.5cm、長さ 17cm) に石英砂 150g を詰めた後、土壌 (桶川、豊田、相模原、牛久) 300g に水を加えて充填して水を滴下させて、水深 3cm、漏水量 90~120ml/日 (減水 3cm/日に相当) に調製した。〔I〕の 5%粒剤約 18mg をカラムの土壌表面に添加後、6 日間水を滴下して溶脱水を採取した。土壌カラムは 14 日間放置後、土壌は層ごとに区切ってとり、水及び土壌中の薬剤を GC で分析した。

(ポット試験)：1/5000a ワグナーポットに豊田土壌と水を加えて攪拌後、水深 3cm とし減水区 (2cm/日) 及び非減水区を調製して、〔I〕の 5%粒剤 160mg を土壌表面に処理して 3 日間減水した。両区ともコックを閉じて 50 日保持後、ポット中央部の土壌を表層から 1cm ごとに採取して GC で〔I〕を分析した。

結 果

1250mm 降雨に相当する水を流出させた畑地条件下での土壌カラム溶脱試験の結果、桶川及び岐阜とも溶脱水中に〔I〕は検出されなかった。両土壌とも表層 (0~1cm) に 80~90%見出されて、3cm 以下では桶川で 1%、岐阜で約 9%検出されたが、この相違は土壌の有機物含量により、〔I〕の吸着能が異なるためと考えられた (表-1)。

水田条件下の土壌カラム試験では、〔I〕は溶脱水から検出されなかった。

土壌層別の分布では、〔I〕は5種の土壌いずれも表層から1cmまでに90%以上見出され、下層にほとんど移行せず、強い表層固定作用が認められた。しかし、〔I〕の土壌からの回収率は40%（桶川）～70%（牛久）であり、試験中に分解したと考えられた。各土壌中における移動性の指標として土壌層への分布率から算出した“移動係数”は4.1～38.5であり、移動性は土壌の種類によって大きく異なることが明らかとなった（表-2）。

ポット試験では、減水なしの場合、表層に93%以上の〔I〕が存在したが、減水区では0～1cmに83%、1～2cmに15%見出され、わずかだが下方への移行性が認められた。

表-1 土壌カラムによるメフェナセットの分布

分析部位	分析割合 (%) a)	
	桶川	岐阜
溶 脱 水	nd ^{b)}	nd
土 壌 0~1cm	88.4	81.8
1~3cm	10.2	9.6
3~5cm	1.2	4.6
5~8cm	0.0	4.0

a) 回収量に対する割合 (%)

b) nd : 検出限界 0.02%以下

表-2 メフェナセットの水田土壌における移動係数

供試土壌	桶川	豊田	相模原	栃木	牛久	平均
移動係数 ^{a)}	10.8	13.2	38.5	4.1	13.1	15.9

a) C. I. Harris : Weeds 15, 214 (1967) より算出

(7) 次作物におけるベンゾチアゾリル環 ^{14}C 標識メフェナセットの
吸収移行及び残留

(代謝資料 No.17)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
理化学研究所 微生物薬理研究室

報告書： NR 84-85 (ESR) (1984.10.29)

供試化合物

BT- ^{14}C -メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99.2%)

供試作物

だいこん(平安時無し)、なす(千両)、トマト(福寿)、水稻(クサブエ)

方法

BT- ^{14}C [I] の 4%粒剤をポットの水稻に 6kg (240g ai) /10a 相当量を水面施用して、温室内で生育させて 168 日後に収穫した。残った土壌は混合して、約 5°C の暗所に 3 ヶ月保持後ポットにつめて、14 日後、だいこんは播種、なす、トマトと稲(水田状態)は移植して、温室内で生育させた。収穫後各作物は部位ごとに放射能 (^{14}C) の吸収移行量を燃焼法で測定した。稲の葉身と葉鞘は含水メタノールで磨砕抽出、メタノールを留去後、酢酸エチルで抽出して TLC で同定、定量した。

結果

供試した土壌の ^{14}C は作物栽培時、[I] に換算して 1.00ppm であった ([I] 0.08ppm、未抽出画分 0.74ppm)。そして、130 日後、0.60ppm に減少した(有機溶媒可溶 0.03ppm、未抽出物 0.54ppm)。次作物のだいこん(根と葉)、トマト(果実、茎、葉)、なす(果実) から ^{14}C は検出されなかったが、なすの葉と茎に微量の ^{14}C が検出された。稲の穀粒から ^{14}C は検出されないが、葉身と葉鞘から検出され、TLC で 3 個の放射性物質が見出された。[I] は検出されず、 β -D-グルコース抱合体が 0.05ppm 同定されたが、土壌に残留する ^{14}C が根から吸収され、稲体内で N-グルコシド抱合されたと考えられた。多く見出された未抽出画分の ^{14}C はリグニン等と結合して Bound residue を形成していた。 ^{14}C の吸収移行性は、水稻>なす>だいこん、トマトであった(表-1)。

表-1 BT-¹⁴C-メフェナセット処理後の次作物における¹⁴Cの吸収移行及び残留

次作物	分析部位	残留量 ^{a)} (ppm)	吸収率 ^{b)} (%)	収穫までの日数
だいこん	葉	nd	nd	49
	根	nd	nd	
なす	葉	0.02	0.06	56
	茎	0.01	0.02	
	果実	nd	nd	
トマト	葉	nd	nd	70
	茎	nd	nd	
	果実	nd	nd	
稲	葉身	0.11	0.29	130
	葉鞘	0.06	0.21	
	籾殻	nd	nd	
	玄米	nd	nd	

a) [I] 換算濃度 (ppm) nd: 検出限界 0.01ppm 以下

b) 作物中の¹⁴C/栽培時の土壌残留の¹⁴C×100

4. 水中光分解運命試験

(1) メフェナセットの水溶液中における光分解

(代謝資料 No.18)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
理化学研究所 微生物薬理研究室

報告書： NR 84-104 (ESR) (1984.12.18)

供試化合物

1) BT-¹⁴C-メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99.2%)

2) AR-¹⁴C-メフェナセット [I]

(比放射能、放射化学的純度 99.5%)

方 法

蒸留水、2%アセトン含有蒸留水及び河川水（荒川、浮遊物を除去、次いで滅菌処理）を用いて2種の標識体 [I] の 1ppm 溶液をそれぞれ調製して、石英製 50ml 容試験管に入れて太陽光を照射した。トルエン、1N 水酸化ナトリウム及び 1N 硫酸のトラップ管を連結して、通気しながら7時間/日で30日間（昭和58年11月~12月）試験した。照射後、経時的に水を採取してクロロホルムで抽出、次に水層は希塩酸で pH3 に調整後酢酸エチルで抽出して、各画分の放射能（¹⁴C）を測定した。クロロホルム及び酢酸エチル可溶画分は TLC で標品との co-chromatography を行い、TLC の各スポットと捕集液は ¹⁴C を測定した。ほかに、直接または誘導化（メチル化、ベンジル化、シリル化）後、GC-MS に注入して光分解物の同定を行った。

結 果

太陽光による [I] の半減期は、蒸留水で80日、2%アセトン含有蒸留水で5日、河川水で20日であり、アセトン添加によって明らかな光増感作用が認められた。[I] の減少に伴って有機溶媒可溶と水可溶の光分解物が多く見出されたが、時間とともに ¹⁴CO₂ が増加して、2%アセトン水 > 河川水 > 蒸留水の順序であり、特にアセトン水で顕著であった。両標識体を比較すると、3種類の水溶液いずれも有機溶媒可溶物は BT-¹⁴C < AR-¹⁴C、水可溶物及び ¹⁴CO₂ は BT-¹⁴C > AR-¹⁴C であった（表-1）。

光分解産物は蒸留水で約9個、2%アセトン水及び河川水で約20個検出された。[I] の水溶液に光を照射すると [II] に分解した。生成した [II] はベンゾチアゾール環の酸化に伴う開裂により ¹⁴CO₂ にまで分解された（2%アセトン水30日後、約50%）。一方、[II] は [III] に酸化され、さらに [XX] は脱炭酸されて [IV] となり、最終的に ¹⁴CO₂ に分解された（2%アセトン水30日後、

約 22%)。ほかに〔I〕の

が見出されたが、生成量はわずかであった。

も同定された (表-2)。

表-1 太陽光照射 30 日後における ¹⁴C の分布量

画分	処理量に対する分布率 (%)					
	蒸留水		2%アセトン水		河川水	
	BT- ¹⁴ C	AR- ¹⁴ C	BT- ¹⁴ C	AR- ¹⁴ C	BT- ¹⁴ C	AR- ¹⁴ C
有機溶媒可溶	92.4	92.8	21.5	45.5	64.5	74.2
水可溶	2.5	1.1	26.9	22.6	19.9	17.9
¹⁴ CO ₂	5.8	1.1	48.6	21.6	12.3	3.2
回収率	100.7	95.0	97.0	89.7	96.7	95.3
〔I〕の半減期 (日)	80		5		20	

表-2 2%アセトン水及び河川水の有機溶媒可溶画分の光分解物 (30 日後)

光分解物	処理量に対する分布率 (%)					
	蒸留水		2%アセトン水		河川水	
	BT- ¹⁴ C	AR- ¹⁴ C	BT- ¹⁴ C	AR- ¹⁴ C	BT- ¹⁴ C	AR- ¹⁴ C
〔I〕	80.3	80.0	6.0	4.8	39.0	41.0
	9.4	— ¹⁾	10.2	—	12.5	—
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1.2	1.5
	<0.1	<0.1	<0.1	—	1.5	—
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	3.3	3.3
	—	7.2	—	5.2	—	6.8
	—	2.5	—	15.2	—	3.1
	—	0.8	—	9.0	—	2.9
	<0.1	<0.1	—	0.8	—	0.2
	<0.1	<0.1	—	2.3	—	0.3
その他 ²⁾	1.0	1.3	0.7	2.4	0.7	2.2
未同定	1.7	1.0	4.6	5.8	6.3	12.9

1) 標識位置によって検出されず

2) の合計

(2) メフェナセットの光に対する安定性 (予備試験)

(代謝資料 No.19)

試験機関: バイエル社 植物防疫部 品質管理研究所

報告書: PIQ 04/80 (1980.4.10)

供試化合物

非標識メフェナセット [I]

方 法

(薄層板) シリカゲル 60 の薄層板に [I] 2 μ g を線状に塗布して、光を 8 週間連続照射した。光源は太陽光と同じスペクトラム特性をもつ TRUE-LITE fluorescent tube (20W) を用いた。

(溶液) [I] の 6.5ppm の水溶液及び 133ppm の水・アセトニトリル (1+1) 溶液に高圧水銀ランプを 40 時間照射した。ほかに、アセトン 2% を添加して光分解の試験を行った。光分解物の同定のため、600ppm の水・アセトニトリル (1+1) 溶液に高圧水銀ランプを 20 時間照射した。

結 果

[I] はシリカゲルの薄層板上で極わずかしか分解しなかった (8 週間後の分解率 約 5%)。6.5ppm の水溶液中で 40 時間光を照射したとき約 50% が分解し、133ppm の水・アセトニトリル (1+1) 溶液の場合、90ppm となった (分解率 32%)。アセトンを 2% 添加すると照射 2 時間までの分解はゆるやかだったが、その後急速に分解が進み、4 時間後、[I] の残存率は 1% 以下となり、アセトン添加による光増感作用が認められた。

分解生成物として、 $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$ が開裂して $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2$ となり、 $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2$ が閉環反応によって $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2$ となり、 $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2$ が同定された。

5. 加水分解運命試験

(1) FOE 1976 (メフェナセット) の加水分解について

(代謝資料 No.20)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所

報告書： NR 80-47 (ESR) (1980.9.12)

供試化合物

非標識メフェナセット [I] 純度 99.4%

方 法

4ppm の [I] を含む pH0.6 から 13.1 までの 7 段階の緩衝液を調製して、中性付近は 24°C、酸性とアルカリ性は 30、40、50 及び 60°C の暗所に保持し、経時的に水を採取して GLC を用いて水溶液中の [I] を測定した。ほかに、[I] の 4ppm の 1N 塩酸、1N 硫酸及び 1N 水酸化ナトリウム溶液を 40°C に保持して、GLC、GC-MS 及び HPLC を用いて [I] 及びその分解物を測定及び同定した。

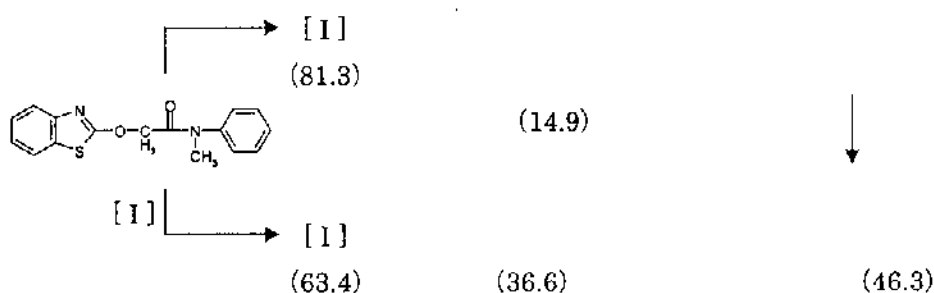
結 果

[I] は中性付近で極めて安定で、pH7.3、24°C における半減期は 144 日であった。強酸性及び強アルカリ性では速やかに分解したが、分解速度はアルカリ性 > 酸性であった (表-1)。酸性では $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_2\text{S}$ の開裂によって $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_2\text{S}$ が生成し、アルカリ性では $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_2\text{S}$ の開裂によって $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_2\text{S}$ が生成した。[I] の加水分解は、酸性、アルカリ性いずれも一次反応であった。

表-1 メフェナセットの各 pH における半減期

pH	0.6 ^{a)}	1.2 ^{a)}	5.6 ^{b)}	7.3 ^{b)}	8.1 ^{b)}	12.0 ^{a)}	13.1 ^{a)}
半減期(hr)	7.6	49.5	3864 (161 日)	3456 (144 日)	2592 (108 日)	11.2	1.3

温度： a) 40°C b) 24°C



* () 内は酸 (pH1.2) またはアルカリ (pH12.0) 条件下で 40°C、8 時間加水分解したときの検出量 (%)

(2) メフェナセットの加水分解について

(代謝資料 No.21)

試験機関： バイエル社 植物防疫部 品質管理研究所

報告書： PIQ 08/83 (1983.7.8)

供試化合物

非標識メフェナセット [I] 純度 99.9%

方 法

3ppm のメフェナセット [I] を含む pH4、7 及び 9 の緩衝液を調製して、pH4 及び 7 は 22℃、pH9 は 70、80 及び 90℃の恒温槽中、暗所に保持して経時的に水を採取して HPLC を用いて水溶液中の [I] を測定した。pH9、22℃ における半減期は、アレニウスの式から外挿法により算出した。

結 果

22℃における半減期は pH4 及び 7 で 1 年以上、pH9 で 600 日であった。加水分解生成物として [II]、[III]、[IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[X]、[XI]、[XII]、[XIII]、及び [XIV] が検出された (図-1)。
[XIV] は酸性条件下でのみ見出された。

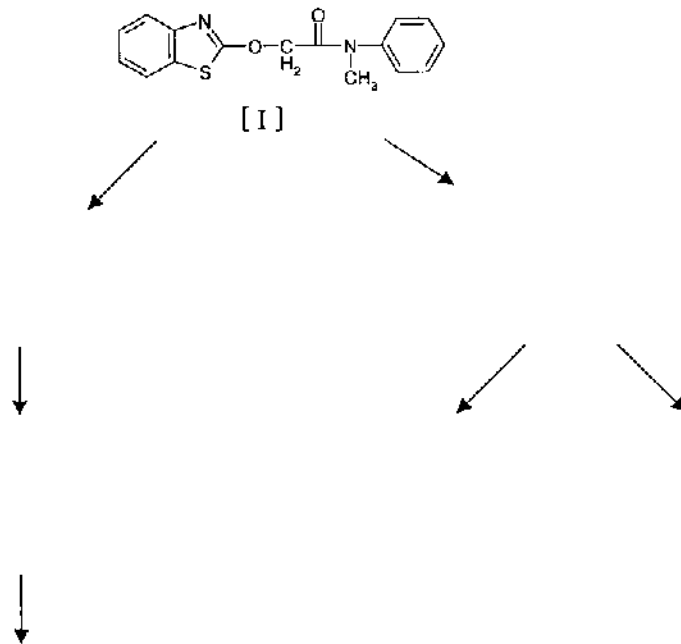


図-1 メフェナセットの水溶液中における分解経路

動物、植物、土壌、水及び光における代謝分解のまとめ

BT-¹⁴C-メフェナセット〔I〕を雄ラットに2mg/kgと20mg/kg経口投与すると、投与量にかかわらず、放射能(¹⁴C)は48時間後、尿に83~86%、糞に14~15%排泄されて、尿と糞の排泄割合は約5:1であり、呼気排泄はわずかであった。静注投与の場合、排泄パターンは経口投与とほぼ一致しており、十二指腸投与では、一部胆汁排泄された¹⁴Cは腸肝循環により再吸収されるが、速やかに糞尿より排泄された。組織中の¹⁴Cは経口投与1時間で最大となり、その後、急速に減少して投与1.5日までの半減期は0.9~3.7時間であったが、1.5日以降はゆるやかに2~8日の範囲内であり、2つの半減期で示された。〔I〕の静注、経口投与による全身オートラジオグラムでは、短時間で分布してすべての組織に¹⁴Cが見出されたが、時間とともに減少して48時間後ほとんど認められなかった。ほかにラットに〔I〕を最高1000ppmで24ヶ月間連続給餌したとき、組織中の〔I〕の残留は血液、肝、腎で検出されなかった。以上の結果、〔I〕をラットに投与したとき、特定臓器での蓄積はほとんど認められず、投与方法、投与量及び性差による排泄パターンの相違も認められなかった。

ラット9000×g上清画分での〔I〕の代謝は臓器間の差が認められ、肝では代謝されるが、腎、肺、脾臓ではほとんど代謝されなかった。肝での代謝はNADPH依存性が認められたことからミクロソーム薬物代謝酵素が関与しており、ほかにアミダーゼによる加水分解も明らかになった。尿中の主代謝物は

(投与量の37%)及び と が加水分解され環の水酸化された であり、ほかに未同定、

が見出された。AR-¹⁴C〔I〕を投与すると、尿から が投与量の約80%主に抱合体として見出されたが、ほかの代謝物はわずかであり、〔I〕は検出されなかった。糞中の¹⁴Cの約半量はメタノール可溶物であった。

〔I〕を動物に投与すると速やかに吸収され、そして代謝されて主に糞尿から排泄されるが、代謝経路はアミド結合が開裂して を生成し、 は加水分解されて やその になった。一方、 は環が水酸化され、

となり、主に抱合体として

存在することが明らかとなった。

2.5 葉期の水稻に¹⁴C両標識体〔I〕を240g ai/10a相当量水面施用すると、¹⁴Cは1日後田面水から80~90%見出されたが、急速に減少して大部分は土壌の表層に吸着されて処理層を形成した。水稻では根と葉鞘から吸収移行して、稲の生育に伴い増加したが、根≧葉鞘>葉身>穂であった。施用した〔I〕は急速に減少したが、 のほかに環の水酸化された と

が抱合体として多く見出された。しかし、時間とともに
は減少したが、
が増加して抱合体として検出され、収穫時の主代謝物であ
った。一方、AR-¹⁴C〔I〕を施用したとき、各採取時とも
が
抱合体として検出されたが、収穫時にはわずかであった。〔I〕の水耕液に稲を
浸根処理して、吸収移行及び代謝を調べたが、稲から見出された代謝物は土耕
ポットの結果と一致していた。両標識体とも、時間とともに未抽出画分が増加
して、収穫時¹⁴Cの70~80%を占めたが、セルローズは約5%で、大部分の¹⁴C
はリグニン結合体であり、稲の構成成分リグニンへの¹⁴Cの取り込みが推定さ
れた。

穂の¹⁴Cは玄米で0.09% (BT-¹⁴C)と0.12% (AR-¹⁴C) (〔I〕換算で0.09
と0.14ppm)であり、籾殻は玄米の1/3~1/5に過ぎなかった。玄米の¹⁴Cは含
水メタノールで10~15%抽出されたが、85%以上は未抽出画分に存在していた。
同定された化合物は
が0.008ppm、
と〔I〕が痕跡程度であった。
未抽出画分では、デンプン中の¹⁴Cが大部分を占めており、主にグルコースに
保持されていた。従って、玄米より見出された¹⁴Cはデンプンなどの炭水化物
に取り込まれていることが推定された。

これらの結果から、実態残留分析調査では、親化合物〔I〕とともに主代謝
物
を分析対象化合物としたが、水稻に〔I〕を160g aiと240g ai/10a
で2回施用して89日と103日後に収穫した玄米及び稲わらからは、〔I〕及び
はいずれも検出されなかった (〔I〕:<0.01ppm、
:<0.02ppm)。な
お、代謝物
のラットとマウスの急性経口毒性値は施用した〔I〕と同程
度で低く、細菌を用いた変異原性試験では陰性であった。以上の結果、規制対
象化合物として、親化合物〔I〕のみとしたい。

水田土壌での〔I〕の半減期は10日(沖積)と180日(火山灰)で土壌に
よって異なったが、滅菌土壌では全く分解せず、〔I〕は土壌微生物によって分
解された。土壌から〔I〕と
が主に検出され、わずかだが

が同定されたが、最終的に好氣的、嫌氣的条件いずれもCO₂
まで分解された。両標識体とも¹⁴Cは未抽出画分に多いが、AR-¹⁴C標識体の
場合、フミンとフミン酸に多く、フルボ酸はわずかであり、土壌のフミン酸と
強く結合してBound residueを形成していた。土壌の吸着と脱着をFreundlich
の吸着式で測定したが、土壌に吸着され易かった。土壌カラムの溶脱試験では、
〔I〕は溶脱水からほとんど検出されず、90%以上が土壌の表層から見出され、
強い表層固定作用が認められた。

〔I〕を稲に施用し、収穫後の土壌にだいこん、なす、トマト、水稻を栽培
すると、¹⁴Cはだいこん、トマト、なすの果実、稲の穂で全く検出されなかった。
しかし、稲の葉鞘、葉身に¹⁴Cが見出されたが、¹⁴Cはリグニンに取り込まれて
いた。

〔I〕の光分解は、2%アセトン水>河川水>蒸留水であり、アセトンによる光増感作用が認められた。〔I〕は に分解されたが、は酸化に伴う開環、 は酸化されて、次に脱炭酸されて最終的に CO₂ にまで分解された。〔I〕の加水分解は中性付近では安定だが、強酸性や強アルカリ性で速やかに分解し、酸性で が生成した。

以上の研究成果から、〔I〕の動物、植物、土壌、水及び光における代謝分解物の分布割合を表に、それらの推定代謝分解の経路を図に示した。〔I〕は速やかに代謝分解されて、動物、植物や土壌における代謝物および代謝経路は極めて類似しており、主代謝物 の急性経口毒性 LD₅₀ は、〔I〕と同程度であり、細菌における変異原性試験では陰性であった。従って、〔I〕及びその代謝分解物はヒトを含めた自然環境中に長期間残留して影響することは少ないと判断する。

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

Confidential

図 メフエナセット[I]の動物、植物、土壌、水及び光における代謝分解経路図
A:動物、P:植物、S:土壌、W:水、L:光

代-60

