

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

2. 植物体内運命に関する試験

(1) 水稻における代謝試験

(資料 M-1.2)

試験機関：RCC Ltd. Environmental Chemistry &  
Pharmanalytics (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

供試標識化合物：下表に示す 2 種類の [ ]メタミホップを供試した。

標識化合物名	メタミホップ ( 標識体)	メタミホップ ( 標識体)
化学名	Propanamide, (R)-2-[4-[(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]phenoxy]-N-(2-fluorophenyl)-N-methyl	
化学構造	*= 放射能標識位置	*= 放射能標識位置
放射化学的純度	%	%
比放射能	MBq/mmol ( )	MBq/mmol ( )

標識位置の選定理由：分解後の化合物の挙動を適切に追跡できるため

供試植物：水稻 (品種：コシヒカリ)

品種選定根拠：日本の代表的な栽培品種であるため

方法：

試験土壌： 水田圃場(日本, 牛久)の表層 3-15cm から新たに採取。  
土性；砂壤土(USDA), pH(CaCl<sub>2</sub>)；5.5, 有機炭素含量；3.0%  
過去 5 年間農薬の使用歴はなく, また残留放射能も検出せず。

試験容器： 植物栽培用ポット (表面積 0.2016 m<sup>2</sup>)  
水田土壌層の深さ；15-20 cm

試験植物の調製： 2004 年 4 月 2 日に育苗箱に播種し, 4 月 27 日に幼苗を一株 3-5  
本ずつポットへ移植後, 通常の農業栽培作業で栽培。

試験区： 各標識体につき 無処理区及び処理区各 1 ポット (計 4 ポット)

栽培条件： 温室内, 湛水条件(水深 2-10 cm), 収穫 1 週間前に落水

施用液調製法： 標識体及び 標識体に, 製剤白試料を加え, 水 10 mL に懸濁さ  
せ, 3.3%乳剤を調  
製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

施用方法(施用日)： 葉面散布 1 回処理  
(移植後 29 日，湛水後 28 日，2004 年 5 月 26 日)

施用量： 100 g a.i./ha 相当量(圃場施用量)  
散布器を 5mL の水で 2 回ゆすぎ土壤に散布

施用後の使用農薬： 殺菌剤(Armure 300 EC(150 g/L Propiconazole150g/L and  
150g/L difenoconazole)) 2 回処理，殺虫剤(Spomil(25%  
Bromopropylate)) 3 回処理

採取時期： 施用 155 日後 (2004 年 10 月 28 日)

採取部位： 玄米，稲わら，根部，土壤

分析：

1) 施用液中の[ ]メタミホップの放射化学的純度及び安定性：HPLC で確認

2) 試料の分析方法

① 玄米試料の分析操作；生重量測定後，風乾し，一部を燃焼/LSC 分析して放射性総残留物 (TRR) を求めた。処理区試料の TRR は 10 ppb 以下だったのでそれ以上は分析しなかつた。

② わら試料の分析操作；生重量測定後，凍結及び凍結乾燥した。一部を燃焼/LSC 分析して，玄米と同様に TRR を求めた。

さらに，試料を図 1 に示す操作で抽出し，各抽出液を TLC 及び HPLC 分析した。抽出後固形物 (PES) は，一部を燃焼/LSC 分析して PES 中の残存放射能を測定した。

抽出液中の放射能は，参照標品との 1D 又は 2D- TLC コクロマトグラフィーにより定量及び特徴付け，さらに HPLC により放射性画分の確認をした。

PES 中の放射能は化学的加水分解 (アセトニトリル/0.1M HCl(1:1, v/v)，室温，4 時間) 及び酵素加水分解により特徴付けた (図 2)。

図 2 わら PES 中放射能の特徴付け操作

- ③ 根部及び土壌の分析操作；根部試料は土壌を除去し，アセトン及び水で順次洗浄後，ヘキサン，アセトニトリル，メタノール及びメタノール/水(1:1, v/v) 混液を用いて順次抽出後，PES を酸加水分解(アセトニトリル/0.1M HCl) に供した。各抽出液は TLC 及び HPLC 分析を行い，最終的な PES は燃焼/LSC 分析した。土壌試料はアセトニトリル/水(1:1, v/v) 混液を用いて抽出し，抽出液を HPLC 分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

結果：

1) 施用液の放射化学的純度

各施用前後に測定し、両標識体とも %以上であった。

2) 達成施用量

製剤中の 量と施用後の散布容器に残存する 量から求めた達成施用量は、目標施用量の % ( 標識体)及び % ( 標識体)であった。

3) TRR 及び放射能の分布

① 玄米及びわら試料

燃焼法による処理区の玄米及びわらの TRR を表 1 に示す。

表 1. 燃焼法による処理区水稻試料中の TRR

試料	標識体	標識体	標識体
		(mg/kg 乾重量)	(mg/kg 乾重量)
玄米		0.004	<0.001
わら		0.413	0.364
イネ植物体		0.296	0.288

イネ植物体乾重量： 標識体；997.9 g (玄米；285.1 g, わら；712.8 g)  
標識体；1180.4 g (玄米；247.1 g, わら；933.3 g)

イネ植物体中の TRR は 標識体及び 標識体で、それぞれ 0.296 及び 0.288 mg/kg 乾重量であった。放射能の主要残留部位はわらであり、TRR は 標識体及び 標識体で、それぞれ 0.413 及び 0.364 mg/kg 乾重量であった。玄米の TRR は、それぞれ 0.004 及び <0.001 mg/kg 乾重量であった。

わら試料は、さらに抽出分析し、放射能の分布を調査した。結果を表 2 に示す。

表 2. わら試料の抽出法による放射能の分布

抽出画分	標識体		標識体	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ヘキサン (2 回)	0.018	4.4	0.014	3.9
アセトニトリル (3 回)	0.074	17.9	0.033	9.0
メタノール (4 回)	0.068	16.4	0.064	17.5
メタノール/水 (3 回)	0.040	9.6	0.055	15.3
(抽出性放射能 小計)	0.200	48.3	0.166	45.6
抽出後固形物	0.213	51.7	0.198	54.4
合計	0.413	100.00	0.364	100.00

抽出法によるわらの TRR は 標識体及び 標識体で、それぞれ 0.413 mg/kg 乾重量及

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

び 0.364 mg/kg 乾重量であった。抽出性放射能は 標識体及び 標識体で、それぞれ TRR の 48.3% (0.200 mg/kg 乾重量)及び 45.6% (0.166 mg/kg 乾重量) であった。また未抽出性放射能は 標識体及び 標識体で、それぞれ TRR の 51.7% (0.213 mg/kg 乾重量) 及び 54.4% (0.198 mg/kg 乾重量) であった。

## ② 根部試料

結果を表 3 に示す。

抽出法により求めた根部試料中の TRR は 標識体及び 標識体で、それぞれ 0.719 及び 1.433 mg/kg であった。

TRR の 3.7% ( 標識体) 及び 4.3% ( 標識体) が振とう抽出により、TRR の 2.2% ( 標識体) 及び 4.5% ( 標識体) が酸加水分解により抽出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表3. 根部試料の抽出法による放射能の分布

抽出画分	標識体		標識体	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ヘキサン	0.006	0.80	0.007	0.50
アセトニトリル	0.012	1.63	0.027	1.87
メタノール	0.004	0.52	0.010	0.68
メタノール/水	0.005	0.73	0.018	1.24
(抽出性放射能, 振とう抽出 小計)	<b>0.021</b>	<b>3.68</b>	<b>0.044</b>	<b>4.29</b>
還流抽出(酸加水分解)	0.016	2.19	0.065	4.49
(抽出性放射能 小計)	<b>0.037</b>	<b>5.88</b>	<b>0.109</b>	<b>8.78</b>
抽出後固形物	<b>0.682</b>	<b>94.12</b>	<b>1.324</b>	<b>91.22</b>
合計	<b>0.719</b>	<b>100.00</b>	<b>1.433</b>	<b>100.00</b>

4) 抽出性放射能の分布, 特徴付け及び同定

① わら試料

わら抽出液を参照標品とのTLCクロマトグラフィーにより分析した結果を表4に要約する。

表4-1 標識体処理区のわらにおける抽出性放射能の分布と特徴付け

抽出液画分 成分	ヘキサン*		アセトニ リル	メタノール	メタノール/水 (1:1, v/v)	合計 (%TRR)
	ヘキサン相	メタノール相				
A メタミホップ	1.9	0.15	2.1	-	-	4.2
	0.008	0.001	0.008	-	-	0.016

表中数値：上段；%TRR, 下段；mg/kg 乾重量

\*：ヘキサン及びメタノール可溶性画分に分画

-：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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 4-2 標識体処理区のわらにおける抽出性放射能の分布と特徴付け

抽出液画分 成分		ヘキサン*		アセトニト リル	メタノール	メタノール/水 (1:1, v/v)	合計 (%TRR)
		ヘキサン相	メタノール相				
A	メタミホップ	3.1	0.33	2.2	1.3	-	7.0
		0.014	0.002	0.010	0.006	-	0.032

表中数値：上段；%TRR，下段；mg/kg 乾重量

\*：ヘキサン及びメタノール可溶性画分に分画

-：検出されず

わら抽出液中にはメタミホップ及び代謝物( )の計 個の放射性成分が検出された。参照標品との TLC・クロマトグラフィーにより、メタミホップ、 ( )、 ( ) 及び ( ) が特徴付けられた。メタミホップ及び 代謝物の残留レベルは極めて低く ( )， mg/kg 乾重量を超えなかった。その他の未知代謝物は、個々には、TRR の 10%未満であり、 mg/kg 乾重量を超えなかった。

② 根部及び土壌試料

②-1 根部試料抽出液を参照標品との TLC クロマトグラフィーにより分析した結果を表 5 に要約する。

表 5. 根部試料の抽出性放射能の分布と特徴付け

放射性成分		標識体		標識体	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
A	メタミホップ	0.012	1.6	0.015	1.1

-：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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

根部抽出液中には少なくとも 個の放射性成分が、検出されたが、個々には TRR の % を超えなかった。メタミホップ が同定された。

②-2 土壌抽出液中の残留物は 標識体及び 標識体で、それぞれ 0.002 及び 0.015 mg/kg であった。TLC コクロマトグラフィーにより、メタミホップ が認められた。

放射性成分		標識体	標識体
		(mg/kg)	
抽出液		0.002	0.015
A	メタミホップ	0.0015	0.013

5) 未抽出性残留物の特徴付け

わら試料の抽出後固形物 (PES) 中の放射性残留物を図 2 に示す化学的抽出法及び酵素処理により特徴付けた。結果を表 6 に示す。

表 6 わら PES 試料中の放射能の特徴付け

わら試料		標識体		標識体	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
化学的加水分解	アセトニトリル/0.1M HCl	0.087	21.8	0.134	28.9
酵素加水分解	セルラーゼ	0.011	2.8	0.014	3.0
	β-グルコシダーゼ	0.011	2.7	0.013	2.8
	プロテアーゼ	0.021	5.3	0.035	7.6
	アミラーゼ	0.020	4.9	0.032	6.9

化学的加水分解により、 標識体及び 標識体でそれぞれ、TRR の 21.8% (0.087 mg/kg) 及び 28.9% (0.134 mg/kg) の放射能が遊離されたが、TLC 及び HPLC 分析から、その大部分は植物体構成成分に取り込まれていることが示された。

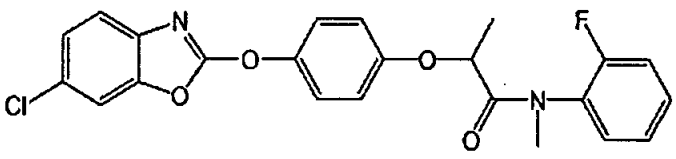
一方、酵素加水分解により遊離された放射能は、何れの酵素の場合でも少量 (≤7.6% TRR, ≤0.035 mg/kg) であり、放射能が植物体構成成分に完全に取り込まれていることが示され、放射能の二酸化炭素同化が示唆された。

6) 水稻におけるメタミホップの推定代謝経路

特徴付け/同定されたメタミホップ 構造式を表 7 に、  
メタミホップの水稻における推定代謝経路を図 3 に示す。



表 7 同定化合物の化学名及び構造式

抄録中名称 コード名 化学名	構造式
<p>A メタミホップ Propanamide, (R)-2-[4-(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]phenoxy]-N-(2-fluorophenyl)-N-methyl</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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

図3 メタミホップの水稻における推定代謝経路

(2) 水稻における代謝試験

(資料 M-1.3)

試験機関：Harlan Laboratories Ltd. (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2014 年

供試標識化合物：次表に示す 2 種類の[ ]メタミホップを供試した。

標識化合物名	メタミホップ ( 標識体)	メタミホップ ( 標識体)
化学名	Propanamide, (R)-2-[4-[(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]phenoxy]-N-(2-fluorophenyl)-N-methyl	
化学構造	*= 放射能標識位置	*= 放射能標識位置
放射化学的純度	%	%
比放射能	MBq/mg	MBq/mg

標識位置の選定理由：分解後の化合物の挙動を適切に追跡できるため

供試植物：水稻 (品種：コシヒカリ)

品種選定根拠；日本の代表的な栽培品種であるため

方法：

試験土壌： 水田圃場 (スペイン, Castellon)；2012 年 11 月に採取。  
土性；埴壤土 (USDA), pH(CaCl<sub>2</sub>)；7.73, 有機炭素含量；2.10%

試験容器： 植物栽培用ポット (表面積 0.23 m<sup>2</sup>)  
水田土壌層の深さ；約 30 cm

試験植物の調製： 2012 年 12 月 19 日に育苗箱に播種し、播種後 26~28 日、2013 年 1 月 14~16 日に幼苗 (高さ約 15 cm) を一株 5 本ずつ容器へ移植後、通常の農業栽培作業で栽培。

試験区： 各標識体につき 無処理区 2 ポット (同温室, 別の温室) 及び処理区 4 ポット

栽培条件： 温室内, 湛水条件 (水深 移植時 0.5 cm, 2 日後以降 2~10 cm)

施用方法 葉面散布 2 回処理

(施用日)： 第 1 回散布；移植後 15 日, 早期生育期, 2013 年 1 月 29~30 日

第 2 回散布；移植後 175 日, 分けつ期, 収穫前 65 日, 2013 年 7 月 8~10 日

施用液調製法： 第 1 回散布

通常施用区；

製剤白試料を加え, 水で 100 mL とし,

3.3%乳剤を調製した。

高施用区；

製剤白試料を加え, 水で 100 mL とし,

3.3%乳剤を調製した。

第 2 回散布

各標識体を放射能希釈後, 第 1 回散布時と同様に 3.3%乳剤を調製した。

施用量：

1 回散布当たりの目標濃度：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

通常施用区： 0.100 kg a.i./ha 相当  
量  
(圃場施用量)  
高施用区；通常施用区の2倍

実際の総施用量： 通常施用区； 標識体 5.18 mg/ポット， 標識体 5.23 mg/ポット  
高施用区；10.21 mg/ポット

実際の比放射能： 通常施用区；

採取時期： 第1回採取；移植後197～198日後，未成熟期，最終収穫前45日  
通常施用区； 標識体 2013年7月31日， 標識体 2013年7月31日  
高施用区；2013年8月2日  
第2回採取；移植後211日後，未成熟期，最終収穫前30日  
通常施用区； 標識体 2013年8月13日， 標識体 2013年8月14日  
高施用区；2013年8月15日  
第3回採取；移植後240日後，成熟期，最終収穫  
通常施用区； 標識体 2013年9月11日， 標識体 2013年9月12日  
高施用区；2013年9月13日

採取部位： 第1，2回採取時(未成熟期)；わら，根部，穂；各1ポットから採取  
第3回採取時(成熟期)；穀粒(玄米，もみ殻)，わら，根部；各2ポットから採取。根部試料は付着土壌を水で洗浄した。その後全採取試料の新鮮重量を測定した。  
高施用区の採取試料は，下記の前処理(玄米ともみ殻には分離せず)後冷凍保存したが，分析しなかった。

分析：通常施用区の試料のみを分析した。

1) 施用液中の[ ]メタミホップの放射化学的純度及び安定性：HPLCで確認

2) 試料の分析方法

試料の前処理：

根部；冷凍保存した。

わら(未成熟及び成熟)，穂，穀粒；アセトニトリルで洗浄，残存アセトニトリルを蒸発させ，穀粒を除き，そのまま冷凍保存した。わらは乾燥させず，穀粒はさらに室温で3～4日乾燥後，玄米と籾殻に分離し冷凍保存した。

試料画分の分析：

洗浄液(アセトニトリル又は水)は，LSCにより放射能を測定し，さらに参照標品とのHPLC又はTLCクロマトグラフィーにより洗浄液中の放射成分を定量及び同定・特徴付けた。

凍結保存試料は，分析時に均質化し，一部試料を以下の溶媒を用いて振とう抽出した。1回目の抽出ではホモジナイザーでさらに均質化した。各抽出液をLSC分析して含有放射能を測定し，その合計を抽出性放射能とした。

1. アセトニトリル/水 4:1 (v/v)，最大4回
2. アセトニトリル/水 1:1 (v/v)，最大4回(根部を除く)
3. アセトニトリル/水 1:4 (v/v)，1回(未成熟試料のみ)
4. 水 100%， 1回(玄米除く)
5. アセトニトリル 100%， 1回

各部位の試料抽出液をプールし、プール抽出液を2種類の固相を用いた参照標品とのTLC コクロマトグラフィーにより、抽出液中の放射成分を定量及び同定/特徴付けた。最終収穫期のわら及び根部の抽出液は、0.1M HCl 及び 0.1M NaOH で、100°C、4 時間、加水分解して放射性成分を HPLC により定量し、特徴付けた。しかし、0.1M NaOH による加水分解ではメタミホップが分解するので、0.1M HCl による加水分解結果のみを採用した。尚、抽出性放射能については、各操作における放射能回収率を求め、回収率から標準化係数 (100%/回収率%) で補正した。

抽出後固形物 (PES) 中の放射能は燃焼後 LSC により定量した。さらに最終収穫期の試料については、0.1M HCl, 1.0 M HCl, 2.0 M NaOH を用いて 100°C、4 時間、順次還流して徹底抽出し、特徴付けた。分析操作のスキームを図 1 に示す。

図 1 成熟期試料の抽出操作

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

結果：

- 1) 施用液の放射化学的純度  
各施用前後に測定し、 標識体で      %、 標識体で      %であった。
- 2) 放射性総残留物 (TRR) 及び放射能の分布  
TRR は表面洗浄液、抽出液及び PES 中の放射能の合計として算出した。

① 未成熟期収穫試料

①-1 最終収穫 45 日前試料の結果を次表に示す。

最終収穫 45 日前 試料	標識体							
	表面洗浄液		抽出液		PES		TRR	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
わら	1.939	76.7	0.431	17.0	0.159	6.3	2.528	100.0
根部	0.021	9.6	0.061	28.7	0.132	61.6	0.214	100.0
穂	<0.001	0.7	0.044	64.0	0.025	35.3	0.070	100.0
最終収穫 45 日前 試料	標識体							
	表面洗浄液		抽出液		PES		TRR	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
わら	1.078	54.7	0.656	33.3	0.237	12.0	1.971	100.0
根部	0.023	10.3	0.049	22.4	0.147	67.3	0.219	100.0
穂	0.004	2.7	0.060	38.4	0.092	58.9	0.156	100.0

TRR は、穂における 0.070 mg/kg からわらでの 2.528 mg/kg であった。表面洗浄液には、わらで 76.7% ( 標識体) 及び 54.7% ( 標識体) TRR が認められ、根部及び穂で、それぞれ 9.6% ( 標識体), 10.3% ( 標識体) TRR 及び 0.7% ( 標識体), 2.7% ( 標識体) TRR であった。抽出性残留物は、17.0~64.0%TRR であり未抽出性残留物は 6.3~67.3%TRR であった。

①-2 最終収穫 30 日前の未成熟期収穫試料の結果を次表に示す。

最終収穫 30 日前 試料	標識体							
	表面洗浄液		抽出液		PES		TRR	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
わら	1.540	67.4	0.615	26.9	0.129	5.6	2.284	100.0
根部	0.094	33.2	0.036	12.7	0.154	54.1	0.285	100.0
穂	0.004	9.8	0.010	25.9	0.026	64.3	0.040	100.0
最終収穫 30 日前 試料	標識体							
	表面洗浄液		抽出液		PES		TRR	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
わら	0.580	45.2	0.555	43.3	0.149	11.6	1.285	100.0
根部	0.031	15.5	0.074	36.9	0.096	47.6	0.201	100.0
穂	0.003	5.3	0.016	32.0	0.031	62.7	0.050	100.0

TRR は、穂における 0.040 mg/kg からわらでの 2.284 mg/kg であった。表面洗浄液には、わらで 67.4% ( 標識体) 及び 45.2% ( 標識体) TRR が認められ、根部及び穂で、それぞれ 33.2% ( 標識体), 15.5% ( 標識体) TRR 及び 9.8% ( 標識体), 5.3% ( 標識体)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

TRR であった。抽出性残留物は、12.7~43.3%TRR であり未抽出性残留物は 5.6~64.3%TRR であった。

以上のことから、わらでは TRR の大部分が洗浄液中で認められたが、根部及び穂では少なく、35%TRR を超えなかった。

② 成熟期収穫試料  
結果を次表に示す。

試料	標識体							
	表面洗浄液		抽出液		PES		TRR	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
わら	1.173	70.2	0.361	21.6	0.137	8.2	1.670	100.0
根部	0.015	13.3	0.023	20.2	0.075	66.5	0.114	100.0
もみ殻	0.047	50.7	0.016	17.1	0.030	32.1	0.092	100.0
玄米	--	--	0.007	19.7	0.028	80.3	0.035	100.0
試料	標識体							
	表面洗浄液		抽出液		PES		TRR	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
わら	0.886	59.2	0.384	25.7	0.227	15.2	1.498	100.0
根部	0.010	5.6	0.041	23.2	0.126	71.2	0.177	100.0
もみ殻	0.020	17.7	0.032	28.1	0.061	54.1	0.113	100.0
玄米	--	--	0.013	35.9	0.023	64.1	0.037	100.0

-- 表面洗浄は穀粒で行ったので可食部である玄米では試料なし。

TRR は、玄米における 0.035 mg/kg からわらでの 1.670 mg/kg であった。表面洗浄液には、わらで 70.2% (標識体) 及び 59.2% (標識体) TRR が認められ、根部及びもみ殻で、それぞれ 13.3% (標識体), 5.6% (標識体) TRR 及び 50.7% (標識体), 17.7% (標識体) TRR であった。抽出性残留物は、17.1~35.9%TRR であり、未抽出性残留物は 8.2~80.3%TRR であった。

3) 抽出性放射能の分布、特徴付け及び同定

3)-1 表面洗浄液

① わら

表面洗浄液を参照標品との HPLC コクロマトグラフィーにより分析した結果を次表に要約する。

標識体処理区では、主要成分は何れの収穫期試料でも親化合物[A]であった (65.5~74.3%TRR, 1.117~1.879 mg/kg)。

標識体では、主要成分は何れの収穫期試料でも親化合物[A]であった (42.6~54.5%TRR, 0.547~1.039 mg/kg)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試料	標識体			標識体		
	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR
わら洗浄液						
最終収穫前 45日 (未成熟)	Pa	1.879	74.3	Pa	1.039	52.7
	表面洗浄液	1.939	76.7	表面洗浄液	1.078	54.7
最終収穫前 30日 (未成熟)	Pa	1.496	65.5	Pa	0.547	42.6
	表面洗浄液	1.540	67.4	表面洗浄液	0.580	45.2
最終収穫 (成熟)	Pa	1.117	66.9	Pa	0.817	54.5
	表面洗浄液	1.173	70.2	表面洗浄液	0.886	59.2

Pa: 親化合物[A], メタミホップ

② 根部

表面洗浄液を参照標品との TLC コクロマトグラフィーにより分析した結果を次表に要約する。

試料	標識体			標識体		
	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR
根部洗浄液						
最終収穫前 45日 (未成熟)	Pa	0.003	1.3	Pa	0.002	0.9
	表面洗浄液	0.021	9.6	表面洗浄液	0.023	10.3
最終収穫前 30日 (未成熟)	Pa	0.032	11.4	Pa	0.003	1.6
	表面洗浄液	0.094	33.2	表面洗浄液	0.031	15.5
最終収穫 (成熟)	Pa	0.004	3.3	Pa	0.002	1.3
	表面洗浄液	0.015	13.3	表面洗浄液	0.010	5.6

Pa: 親化合物[A], メタミホップ

標識体では、全収穫試料中に、親化合物[A]が検出された (1.3~11.4%TRR, 0.003~0.032 mg/kg)。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

標識体では、全収穫期試料中に、親化合物[A] が検出され、  
0.9～1.6%TRR (0.002～0.003 mg/kg) であった。

③ 穂及びもみ殻

表面洗浄液を参照標品との TLC コクロマトグラフィーにより分析した結果を次表に要約する。なお、最終収穫前 45 日の試料は表面洗浄液の値が 0.004 mg/kg (2.7%TRR) 以下で極微量であったため、放射性成分の分析は行わなかった。

試料	標識体			標識体		
	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR
最終収穫前 30 日 (未成熟)	Pa	0.003	8.0	Pa	0.002	3.9
	表面洗浄液	0.004	9.8	表面洗浄液	0.003	5.3
最終収穫 (成熟)	Pa	0.045	49.5	Pa	0.018	16.0
	表面洗浄液	0.047	50.7	表面洗浄液	0.020	17.7

Pa: 親化合物[A], メタミホップ

標識体では、全分析試料中に、親化合物[A]が検出された (8.0～49.5%TRR, 0.003～0.045 mg/kg)。

標識体では、全分析試料中に、親化合物[A] が検出され、  
3.9～16.0%TRR (0.002～0.018 mg/kg) であった。

3)-2 プール抽出液

① わら

抽出液を参照標品との TLC コクロマトグラフィーにより分析した結果を次表に要約する。

標識体では、全収穫期試料中に、親化合物[A] が検出され、  
～17.3%TRR (0.159～0.396 mg/kg) 9.5 であった。

標識体では、全収穫期試料中に、親化合物[A]が検出された (9.7～38.9%TRR, 0.145～0.512 mg/kg)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試料	標識体			標識体		
	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR
わら抽出液	Pa	0.292	11.5	Pa	0.512	26.0
	総抽出性放射能	0.431	17.0	総抽出性放射能	0.656	33.3
最終収穫前 45日 (未成熟)	Pa	0.396	17.3	Pa	0.499	38.9
	総抽出性放射能	0.615	26.9	総抽出性放射能	0.556	43.3
最終収穫前 30日 (未成熟)	Pa	0.159	9.5	Pa	0.145	9.7
	総抽出性放射能	0.361	21.6	総抽出性放射能	0.384	25.7

Pa: 親化合物[A], メタミホップ

② 根部

抽出液を参照標品との TLC コクロマトグラフィーにより分析した結果を次表に要約する。

試料	標識体			標識体		
	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR
根部抽出液	Pa	0.031	14.6	Pa	0.026	11.9
	総抽出性放射能	0.061	28.7	総抽出性放射能	0.049	22.4
最終収穫前 45日 (未成熟)	Pa	0.013	4.6	Pa	0.035	17.4
	総抽出性放射能	0.036	12.7	総抽出性放射能	0.074	36.9
最終収穫前 30日 (未成熟)	Pa	0.011	9.5	Pa	0.014	7.9
	総抽出性放射能	0.023	20.2	総抽出性放射能	0.041	23.2

Pa: 親化合物[A], メタミホップ

標識体では、全収穫期試料中に、親化合物[A]が検出された (4.6~14.6%TRR, 0.011~0.031 mg/kg)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

標識体では、全収穫期試料に、親化合物[A]が検出された (7.9~17.4%TRR, 0.014~0.035 mg/kg)。

③ 穂/もみ殻

抽出液を参照標品との TLC コクロマトグラフィーにより分析した結果を次表に要約する。

試料	標識体			標識体		
	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR
穂/もみ殻 抽出液	Pa	0.002	2.3			
	総抽出性放射能	0.044	64.0	総抽出性放射能	0.060	38.4
最終収穫前 45日 (未成熟)	Pa	0.003	6.3			
	総抽出性放射能	0.010	25.9	総抽出性放射能	0.016	32.0
最終収穫前 30日 (未成熟)	Pa	0.001	0.7	Pa	0.001	0.6
	総抽出性放射能	0.016	17.1	総抽出性放射能	0.032	28.1

Pa: 親化合物[A], メタミホップ

標識体では、全収穫期試料中に、親化合物[A]が検出された (0.7~6.3%TRR, 0.001~0.003 mg/kg)。

標識体では、最終収穫期試料で、親化合物[A]が検出された (0.6%TRR, 0.001 mg/kg)。  
また、

④ 玄米

抽出液を参照標品との TLC コクロマトグラフィーにより分析した結果を次表に要約する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試料	標識体			標識体		
	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR	画分 (識別/同定名)	mg/kg	%TRR
最終収穫 (成熟)	Pa	<0.001	0.8			
	総抽出性放射能	0.007	19.7	総抽出性放射能	0.013	35.9

Pa: 親化合物[A], メタミホップ

標識体では、玄米抽出液中に、親化合物[A] が検出された。

一方、標識体では、抽出液を参照標品との TLC コクロマトグラフィーにより分析した結果、TRR の 17.3% (0.006 mg/kg) が原点近くにとどまったが、別の溶媒系による追加分析により、 からなることが確認された ( )。

### 3)-3 最終収穫 (成熟) 試料抽出液の 0.1 M 塩酸加水分解処理前後の放射性画分の比較

#### ① わら

抽出液を参照標品との TLC 又は HPLC コクロマトグラフィーにより分析した結果を次表に要約する。

わら試料		画分名 (識別/同定名)	mg/kg	% of TRR
標識体	加水分解前 (TLC)	Pa	0.159	9.5
		総抽出性放射能	0.361	21.6
	加水分解後 (HPLC)			
		総抽出性放射能	0.361	21.6
標識体	加水分解前 (TLC)	Pa	0.145	9.7
		総抽出性放射能	0.384	25.7
	加水分解後 (HPLC)			
		総抽出性放射能	0.384	25.7

Pa: 親化合物[A], メタミホップ

加水分解後では、両標識体とも親化合物[A]は検出されず、 標識体では が 標識体では が増加した。

#### ② 根部

抽出液を参照標品との TLC 又は HPLC コクロマトグラフィーにより分析した結果を次表に要約する。

加水分解後では、両標識体とも親化合物[A]は検出されず、 標識体では が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

標識体では が増加した。

根部試料		画分名 (同定/識別名)	mg/kg	% of TRR
標識体	加水分解前 (TLC)	Pa	0.011	9.5
		総抽出性放射能	0.023	20.2
	加水分解後 (HPLC)			
		総抽出性放射能	0.023	20.2
標識体	加水分解前 (TLC)	Pa	0.014	7.9
		総抽出性放射能	0.041	23.2
	加水分解後 (HPLC)			
		総抽出性放射能	0.041	23.2

Pa: 親化合物[A], メタミホップ

### 3)-4 抽出後固形物中の放射能の特徴付け

最終収穫 (成熟) 試料の PES をさらに HCl 及び NaOH を用いた還流抽出により、徹底抽出した結果を次表に示す。

標識体	画分	わら	根部	もみ殻	玄米	
標識体	PES 中放射能	mg/kg % TRR	0.137 8.2	0.075 66.5	0.030 32.1	0.028 80.3
	0.1M HCl	mg/kg % TRR	0.049 2.9	0.005 4.5	0.006 7.0	0.010 28.8
	1.0 M HCl	mg/kg % TRR	0.058 3.4	0.018 16.2	0.006 6.4	0.010 29.8
	2.0 M NaOH	mg/kg % TRR	0.019 1.1	0.016 14.2	0.003 3.3	0.002 6.9
	還流抽出後固形物	mg/kg % TRR	0.012 0.7	0.036 31.6	0.014 15.4	0.005 14.8
	合計	mg/kg % TRR	0.137 8.21	0.075 66.5	0.030 32.1	0.028 80.3
	標識体	PES 中放射能	mg/kg % TRR	0.227 15.2	0.126 71.2	0.061 54.1
0.1M HCl		mg/kg % TRR	0.081 5.4	0.011 6.4	0.009 8.1	0.009 24.8
1.0 M HCl		mg/kg % TRR	0.105 7.0	0.049 27.9	0.008 7.4	0.007 19.3
2.0 M NaOH		mg/kg % TRR	0.027 1.8	0.027 15.4	0.005 4.7	0.002 6.6
還流抽出後固形物		mg/kg % TRR	0.015 1.0	0.038 21.5	0.038 33.8	0.005 13.5
合計		mg/kg % TRR	0.227 15.2	0.126 71.2	0.061 54.1	0.023 64.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

何れの試料においても、PES 中の放射能の大部分が塩酸抽出で抽出された。従ってメタミホップに関連する放射能の大部分がデンプンに取り込まれていると推定される。

- 4) 水稻におけるメタミホップの推定代謝経路  
特徴付け/同定された放射性成分は、メタミホップ  
であった。メタミホップの水稻における推定代謝  
経路を図 2 に示す。

図 2 メタミホップの水稻における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

### 3. 土壌中動態に関する試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中動態試験

(資料 M-2.2)

試験機関：RCC Ltd. Environmental Chemistry &  
Pharmanalytics (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

供試標識化合物：下表に示す 2 種類の [ ] メタミホップを供試した。

標識化合物名	メタミホップ ( 標識体)	メタミホップ ( 標識体)
化学名	Propanamide, (R)-2-[4-[(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]phenoxy]-N-(2-fluorophenyl)-N-methyl	
化学構造		
	*= 放射能標識位置	*= 放射能標識位置
放射化学的純度	%	%
比放射能	( MBq/mmol )	( mCi/mmol )

標識位置の選定理由：分解後の化合物の挙動を適切に追跡できるため。

供試土壌：土壌の仕様及び物理化学的特性を表 1 に示す。

土壌は、採取直後及び試験機関で受領後に 2 mm の篩に通した。

表 1 供試土壌の物理化学的特性

入手先	鳥取県水田圃場 (表層 3-15 cm) 過去 5 年間農薬の使用歴なし	
採取年月日	2004 年 3 月 20 日	
土性 (USDA 分類)	砂壤土	
pH (CaCl <sub>2</sub> )	4.48	
有機炭素 (g/100 g 乾土)	1.50	
総窒素 (%)	0.13	
陽イオン交換容量 (meq /100 g 乾土)	9.50	
粒径 (USDA) %	< 0.002 mm (粘土)	9.0
	0.002-0.05 mm (シルト)	25.7
	> 0.05 mm (砂土)	65.3
最大容水量	g/100 g 乾土, pF1.0	65.8
	g/100 g 乾土, pF2.0	26.5
	g/100 g 乾土, pF2.5	18.6
微生物バイオマス (mgC/100 g 乾土)	施用前	18.4
	試験終了時 (121 日後)	45.6

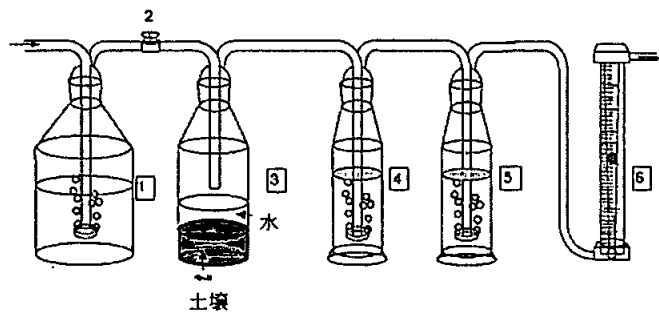
#### 方法：

湛水土壌試験系の調製；

##### (1) 慣行施用区 (処理区及び無処理区)

100 mL 容のガラス製フラスコに水田土壌約 55 g (44 g 乾土相当) を入れ (土壌層 5 cm), 水層が約 2 cm になるよう精製水 (40 mL) を添加した。プレインキュベーション期間 (暗所, 25°C, 約 1 か月間) 及び試験期間中, 加湿空気を通気した。インキュベーションに用

いた装置の概要を図1に示す。



- 1) 過湿用水瓶, 2) 空気流量調節バルブ,  
 3) 100 mL用ガラスフラスコ (土壌層 5 cm, 水層 2 cm)  
 4) エチレングリコール捕集液 (50 mL), 5) 2N 水酸化ナトリウム溶液 (50 mL),  
 6) ガス流量計

図1 通気及び捕集装置の概要

(2) 高濃度処理区

500 mL容のガラス製フラスコに水田土壌約 240 g (190 g 乾土相当) を入れ、以下慣行施用区と同様に調製した。

試験設計；

プレインキュベーション終了後、土壌相の酸化還元電位を測定し、 $<200$  mVであることを確認し、試験を実施した。表2に試験設計を概略する。

表2 試験設計

試験区		慣行施用区		高濃度処理区	
名目施用濃度		(圃場施用量 0.15 kg a.i./ha 相当)		(圃場施用量 1.4 kg a.i./ha 相当)	
施用液の調製		標識体及び 標識体の各保存原液から、各々約 mg/Lの施用液を調製		標識体及び 標識体の各施用液を混合し、 mg/Lの施用液を調製	
施用方法		標識体及び 標識体の各施用液 及び $\mu$ Lを各湛水面に直接添加後、土壌試料を混合		施用液 $\mu$ Lを各湛水面に直接添加後、土壌試料を混合	
インキュベーション		25 °C, 暗所, 121日間			
採取 時点	水/土壌試料	標識体 <sup>1)</sup>	0, 3, 7, 14, 28, 60, 91, 121 日後	121 日後 <sup>4)</sup>	
		標識体 <sup>2)</sup>	0, 16, 28, 60, 121 日後		
	捕集液 <sup>3)</sup>	標識体 <sup>1)</sup>	3, 7, 14, 28, 60, 91, 121 日後	適用なし	
		標識体 <sup>2)</sup>	16, 28, 60, 121 日後		

1) 試料 2 点を 91 日後 (採取試料 1 点のみ) の採取時点を除き、採取した。

2) 試料 1 点を採取。

3) 各採取時点で放射能測定、捕集液は、23 及び 58 日後に交換した。

4) 試料 1 点を採取。

分析及び測定；

① 施用前後における施用液中の[ ]メタミホップの放射化学的純度 (HPLC で測定) 及び各採取時点で田面水の pH, 酸素濃度, 水及び土壌の酸化還元電位を測定し、また土壌の微生物バイオマスも測定した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

- ② 揮発性物質捕集液は LSC 分析した。またアルカリ捕集液中の放射能は塩化バリウム沈殿法により  $^{14}\text{CO}_2$  であることを確認した。
  
- ③ 湛水土壤試料は採取後、図 2 に示すように土壤相と水相を分離後、水相は LSC 測定、土壤は抽出後、抽出液は LSC 測定、抽出後の土壤残留物は燃焼/LSC 測定して残留放射能を定量した。さらに、水相及び土壤抽出液は、HPLC 及び/又は TLC 分析した。尚、土壤相と水相の分離は、ガラスピペットで分取したが、0 日後の試料は遠心分離後の上澄み液を分取した。

#### 図 2 分析操作の概要

また、図 3 に示す方法により、抽出後の土壤残留物の有機物を分画し、ヒューミン、フミン酸及びフルボ酸画分の放射能を測定した。

図 3 抽出後土壌固形物中の有機物の分画

④ 代謝分解物の特徴付け及び同定

水相( 標識体試料のみ)及び土壌抽出液中の分解物は HPLC による参照標準品との HPLC コクロマトグラフィーにより、また 標識体水相中の分解物は TLC コクロマトグラフィーにより、特徴付け及び/又は同定した。また主要分解物は、高濃度処理区で生成された分解物を用いて LC/MS により確認した。

半減期の算定方法；

以下の一次反応速度式を用いて、 標識体及び 標識体の DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> を推定した。

$$\frac{-dC}{dt} = k_1 \cdot C$$

これを積分して次式が得られる。

$$C = C_0 \exp(-k_1 \cdot t)$$

ここで、 $k_1$  = 一次分解速度定数、 $C$  = 化合物濃度 (施用放射能%として表示)、 $t$  = 時間、 $C_0$  = 初期濃度である。

この式及びプログラム MicroCal Origin (ver.6.1) を用いて  $k_1$  を求め、両標識体の DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> は次式より算出した。

$$DT_{50} = \ln(2)/k_1, \quad DT_{90} = \ln(10)/k_1$$

結 果：

- 1) 施用液中の[ ]メタミホップの放射化学的純度  
[ ]メタミホップの放射化学的純度を HPLC で測定した結果は、施用前で %で  
あり、施用後で %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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

- 2) 水/土壌系の物理化学的特性  
水相及び土壌の酸化還元電位は、それぞれ  $97 \pm 34$  mV 及び  $125 \pm 54$  mV、酸素濃度は  $4.3 \pm 1.7$  mg/L で、試験系は試験期間中、好氣的還元条件下に維持されていた。また水相の pH は  $5.90 \pm 0.26$  であった。
- 3) 物質収支及び放射能の分布  
好氣的湛水土壌における物質収支及び放射能の分布を施用放射能% (%AR) として表 3 に示す。

表 3-1 標識体を施用した好氣的湛水土壌における物質収支 (%AR)

標識体 \ 採取時点	0	3	7	14	28	60	91	121
水相中放射能	4.0	3.4	4.2	7.8	8.0	9.2	6.8	6.0
土壌中総放射能	95.7	98.2	96.4	92.9	89.7	84.6	89.0	84.6
抽出性放射能(土壌)*	93.8	89.7	92.2	87.4	79.7	69.4	70.0	56.9
アセトニトリル/水 3 回**	93.8	89.8	83.9	73.1	65.8	55.3	48.1	38.9
ソックスレー抽出**	n.p.	n.p.	8.4	14.3	14.0	14.2	21.8	18.0
未抽出性放射能(土壌)	1.9	8.5	4.2	5.5	9.9	15.2	19.0	27.7
水+土壌の抽出性放射能	97.8	93.1	96.4	95.1	87.8	78.6	76.8	62.9
CO <sub>2</sub>	n.p.	<0.1	<0.1	0.2	0.3	1.8	3.1	2.3
有機性揮発物	n.p.	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0.2
総放射能	99.7	101.7	100.6	101.0	98.1	95.8	99.1	93.1
総平均±SD	98.6 ± 3.3							

結果は 2 反復の平均値 (ただし 91 日後は 1 点分析の値)。

\* アセトニトリル/水 (4:1, v/v) による 3 回振とう抽出及びソックスレー抽出 (4 時間) の全抽出液中放射能。

\*\* 平均値は申請者計算。n.p.: 実施せず。

表 3-2 標識体を施用した好氣的湛水土壌における物質収支 (%AR)

標識体 \ 採取時点	0	16	28	60	121
水相中放射能	2.0	2.1	2.2	3.3	1.4
土壌中総放射能	99.4	95.9	92.5	84.6	85.5
抽出性放射能(土壌)*	97.6	79.5	66.6	49.4	34.8
アセトニトリル/水 3 回	97.6	63.8	49.0	32.2	16.4
ソックスレー抽出	n.p.	15.6	17.7	17.2	18.4
未抽出性放射能(土壌)	1.9	16.4	25.9	35.2	50.8
水+土壌の抽出性放射能	99.5	81.5	68.9	52.7	36.2
CO <sub>2</sub>	n.p.	0.8	1.1	2.5	4.8
有機性揮発物	n.p.	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
総放射能	101.4	98.8	95.8	90.6	91.7
総平均±SD	95.7 ± 4.6				

結果は 1 点分析の値。

\* アセトニトリル/水 (4:1, v/v) による 3 回振とう抽出及びソックスレー抽出

(4 時間) の全抽出液中放射能。n.p.: 実施せず。

好氣的湛水土壌における放射能の総平均回収率は 標識体で  $98.6 \pm 3.3\%$  AR, 標識体で  $95.7 \pm 4.6\%$  であった。

水相中放射能は、 標識体で 3.4-9.2% AR, 標識体で 1.4-3.3% AR であり、試験期間を通じてほぼ一定であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

土壌中の放射能は、経時的に僅かに減少し、0日後では95.7% ( 標識体) 及び99.4% ( 標識体)であったが、121日後にはそれぞれ84.6% AR 及び85.5% AR となった。抽出性放射能は、0日後では93.8% ( 標識体) 及び97.6% ( 標識体)であったが、121日後にはそれぞれ56.9% AR 及び34.8% AR となった。なお、ソックスレー抽出により、最大21.8% AR ( 標識体91日後) 及び18.4% AR ( 標識体121日後) が抽出された。未抽出性放射能は、両標識体で0日後は2% AR 未満であったが、121日後では27.7% AR ( 標識体) 及び50.8% AR ( 標識体) に増加し、特に 標識体で顕著であった。

[ ]メタミホップから生成された $^{14}\text{CO}_2$ の量は、121日間を通じて最大でも<5% AR であり、少なかった。

- 4) 抽出性放射能の分布、特徴付け及び同定  
水相及び土壌抽出液を HPLC 又は TLC コクロマトグラフィーにより、定量し、特徴付けた。また主要代謝物は高濃度処理区の 121 日後試料を用い、LC/MS 分析により同定 ( ) 及び特徴付け ( ) を行った。

① 標識体試験区  
結果を表4に示す。

水/土壌試験系では、メタミホップ及び2種類の主要分解物 ( 及び ) が認められた。メタミホップは0日後の91.7% AR から、28日後には33.2% AR となり、121日後には4.4% AR に減少した。

水相では、メタミホップ及び は極めて微量 ( $\leq 2.3\%$  AR) であった。

土壌抽出液では、メタミホップは0日後の90.4% AR から、28日後には33.1% AR となり、121日後には4.4% AR に減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 4-1 標識体試験区における抽出性放射能のプロファイル(%AR)

標識体 \ 採取時点		0	3	7	14	28	60	91	121	
A	メタミホップ	水相	1.3	0.4	0.1	0.1	0.1	*	*	*
		抽出液	90.4	75.9	68.3	42.7	33.1	16.0	14.2	4.4
		計	91.7	76.3	68.4	42.8	33.2	16.0	14.2	4.4
総放射能		99.7	101.7	100.6	101.0	98.1	95.8	99.1	93.1	

結果は2反復の平均値(ただし91及び121日後は、1点分析の値:91日後は1点試料のみ採取したこと、121日後は1試料の含有放射能が0.8%ARと低かったため)、\* 検出せず, n.p.: 実施せず。

表 4-2 標識体試験区における抽出性放射能のプロファイル(mg/L 又は mg/kg)

標識体 \ 採取時点		0	3	7	14	28	60	91	121	
A	メタミホップ	水相	0.002	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	*	*	*
		抽出液	0.087	0.073	0.065	0.041	0.032	0.015	0.014	0.004
		計	0.051	0.042	0.038	0.024	0.018	0.009	0.008	0.002

結果は2反復の平均値(ただし91及び121日後は、1点分析の値:91日後は1点試料のみ採取したこと、121日後は1試料の含有放射能が0.8%ARと低かったため)、\* 検出せず。

100%施用量を、水相は0.132 mg/L, 土壌は0.096 mg/kg, 試験系は0.055 mg/kg とした。

- ② 標識体試験区  
結果を表5に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 5-1 標識体試験区における抽出性放射能のプロファイル(%AR)

標識体 \ 採取時点		0	16	28	60	121	
A	メタミホップ	水相	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
		抽出液	94.3	52.7	41.2	20.1	5.5
		計	94.3	52.7	41.2	20.1	5.5
総放射能		101.4	98.8	95.8	90.6	91.7	

\* 検出せず, \*\*水相中の放射能に相当, 低レベルのため分析できなかった。n.p.: 実施せず。n.a.: 分析せず。

表 5-2 標識体試験区における抽出性放射能のプロファイル(%AR)

標識体 \ 採取時点		0	16	28	60	121	
A	メタミホップ	水相	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
		抽出液	0.088	0.049	0.038	0.019	0.005
		計	0.051	0.028	0.022	0.011	0.003

\* 検出せず, n.a.: 分析せず。

100%施用量を, 水相は 0.128 mg/L, 土壌は 0.093 mg/kg, 試験系は 0.054 mg/kg とした。

水/土壌試験系及び土壌では, メタミホップ及び 種類の放射性画分が認められた。メタミホップは 0 日後の 94.3% AR から, 28 日後には 41.2% AR となり, 121 日後には 5.5% AR に減少した。

水相は, 含有放射能が 3.3% AR 未満であったため, 分析しなかった。

土壌抽出液では、メタミホップは0日後の94.3% ARから、28日後には41.2% ARとなり、121日後には5.5% ARに減少した。

- 5) 未抽出性放射能の特徴付け  
 両標識体の121日後土壌の抽出後固形物試料を図3に従って分析し、未抽出性放射能を特徴付けた。結果を表6に示す。

表6 未抽出性残留物の特徴付け

画分 \ 試験区	分析値 (%AR)		
	標識体		標識体
未抽出性放射能	34.0	21.5	50.8
フルボ酸	12.7	9.9	14.8
フミン酸	15.4	8.0	20.8
ヒューミン	5.9	3.6	15.1
計	34.0	21.5	50.8
フミン酸+ヒューミン	21.3	11.6	35.9

抽出後固形物中の未抽出性放射能の多くは、結合型残留物としてフミン酸+ヒューミンの画分に分布し、12-36% ARであった。また、フルボ酸画分には、10-15% ARが分布していた。

- 6) 分解速度  
 メタミホップの分解速度は、両標識体試験区の水/土壌試験系の全データを用いて算出した。

滅菌湛水土壌における分解速度を表7に、メタミホップの分解動態及び非線形一次反応式(SFO法)の速度定数を図4に示す。

表7 好氣的湛水土壌におけるメタミホップのDT<sub>50</sub>及びDT<sub>90</sub>値

水/土壌試験系	メタミホップ半減期 (日)		
	標識体	標識体	平均
DT <sub>50</sub>	20.2	24.1	22
DT <sub>90</sub>	67.1	80.0	74
r <sup>2</sup>	0.9607	0.9882	-

好氣的湛水土壌中のメタミホップの半減期 (DT<sub>50</sub>) は約22日であった。

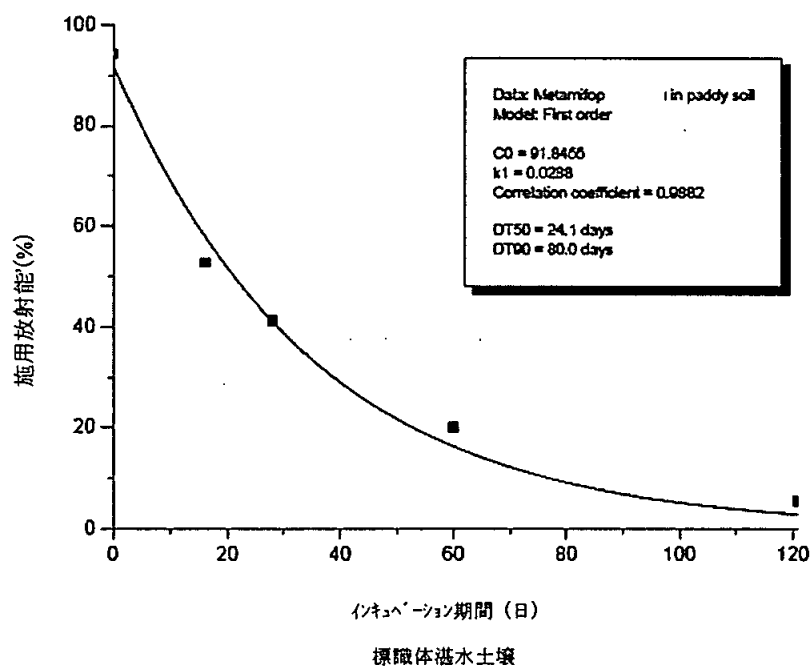
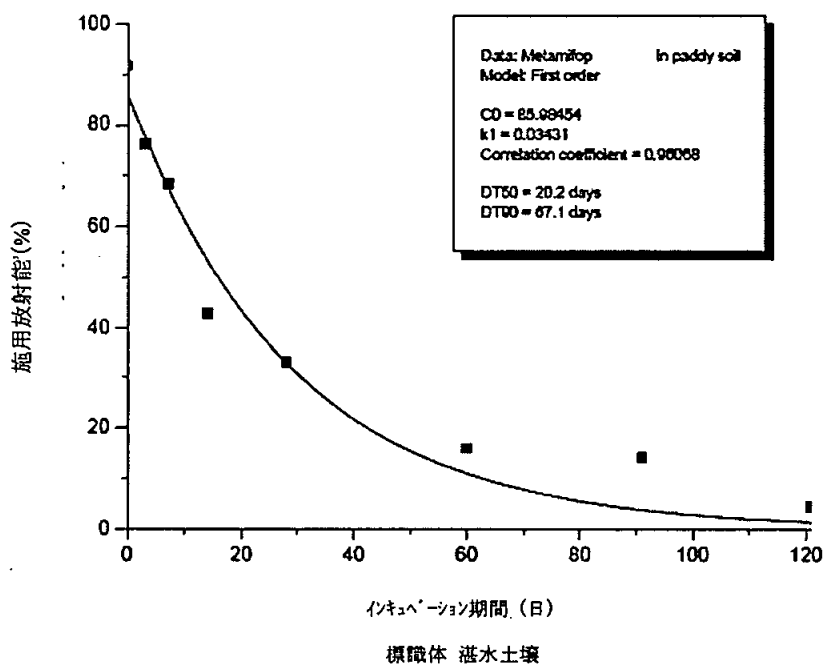


図 4 メタミホップの分解動態



7) 推定代謝経路

特徴付け/同定されたメタミホップ

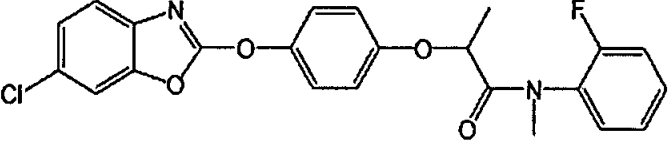
の構造式を表 8 に、メ

タミホップの好氣的湛水土壤における推定代謝経路を図 5 に示す。

好氣的湛水土壤では、メタミホップは急速に分解し、主要代謝経路は

に分解し、さらに代謝されて土壤結合型残留物が生成する経路であった。主要代謝物の分解は湛水土壤の還元条件下では極めて緩やかであった。

表 8 同定化合物の化学名及び構造式

抄録内名称 コード名 化学名	構造式
<p>A メタミホップ Propanamide, (R)-2-[4-(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]phenoxy]-N-(2-fluorophenyl)-N-methyl</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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

図5 メタミホップの好氣的湛水土壌における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

(2) 好氣的土壤中動態試験

(資料 M-2.1)

試験機関：Harlan Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

供試標識化合物：次表の 2 種類の 標識化合物を使用した。

化学名 および名称	(R)-2-[4-(6-クロロ-), 3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ]フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド	
	[ ] メタミホップ	[ ] メタミホップ
化学構造式 および 標識部位 (*で表示)		
比放射能	MBq/mmol ( mCi/mmol)	MBq/mmol ( mCi/mmol)
放射化学的純度	% (HPLC で確認)	% (HPLC で確認)
略称	標識体	標識体

供試土壌：畑地土壌

採取場所 : Weide 土壌 (スイス、北緯 46 度 20 分、東経 6 度 53 分)

土壌採取日 : 2008 年 3 月

土壌前調整 : 土壌表層 (20cm) を採取後、表面の植物を除去したのち試験機関に送付した。  
試験機関到着後、植物、大きな土壌生物および石を除いたのち、2mm の篩を通し、風乾した。この風乾土壌を直ちに供試土壌とした。水分は使用前に最大容水量の 40~60%に相当する精製水を加えて調整した。

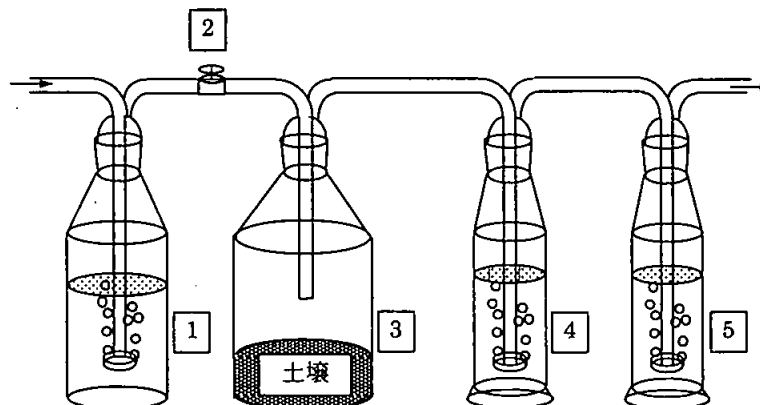
供試土壌の特性：

項目		測定値
pH(CaCl <sub>2</sub> )		7.44
有機炭素含有量(g/100 g 乾土)		1.5
全窒素含有量(%)		0.19
陽イオン交換容量(meq/100 g 乾土)		11.79
粒径(%)	粘土(USDA <0.002mm)	7.97
	シルト(USDA 0.002~0.05mm)	31.25
	砂(USDA >0.05mm)	60.78
土性(USDA 分類)		砂壤土
最大容水量(g/100 g 乾土 at pF 1.0)		61.27
微生物活性 (mg microbial C/ 100 g 乾土)	処理前	30.7
	試験終了時(121 日後)	20.6

方法：概要を以下に示す。

**試験設計**：好氣的畑地条件とした土壌に 標識体および 標識体を別々に処理し、親化合物の減衰、代謝物の生成および減衰、揮散性物質の生成を経時的に調べた。別に、ガンマー線照射により滅菌した土壌に 標識体を処理し、滅菌条件下の分解を調べた。

**実験装置**：約 1 L のガラス瓶 (内径約 10.6 cm) に 2mm の篩を通した供試土壌を乾土当たり 100 g を入れ、土壌試料容器は通気／捕集装置に接続した。土壌試料容器には水トラップ中を通して加湿した空気を通気し、流出する空気は揮散性有機物を捕集するエチレングリコールトラップ (50 mL) および <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を捕集する 2N NaOH トラップ (50 mL) を通気させた。実験装置は 20±2℃、暗所でインキュベーションした。装置の概略を次図に示す。



1：水トラップ、2：流量調節バルブ、3：土壌試料容器、  
4：エチレングリコールトラップ、5：2N NaOH トラップ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

処理液の調製 : 標識体は 0.12mg/mL のアセトン溶液の処理液を、 標識体は 0.13mg/mL のアセトン溶液の処理液を調製した。

処理および処理濃度 : 推奨圃場施用量の 400g a.i./ha に相当する、 標識体処理液 340 $\mu$ L (0.04mg) または 標識体処理液 320 $\mu$ L (0.04mg) を各乾土当たり 100g の土壌試料に添加後、混合して均一化した。処理量は メタミホップ 0.4mg/kg 乾土となった。

処理濃度の設定根拠 : 推奨圃場施用量の 400g a.i./ha が土壌みかけ比重 1.0 g/cm<sup>3</sup>、表層 10 cm の土壌層中に試験物質が均一に分布したと仮定すると、0.4 mg/kg 乾土となり、その濃度に設定した。

試料採取・測定 : 各試験群の構成を次表に示す。

試験群		採取試料	採取時期 処理後経過日	試料数	揮散物 トラップ交換 ・測定日
試験条件	処理 標識体				
好氣的条件	標識体	土壌、揮散物	0*、3、10、31、60、 90、119	1	各採取日、7日、 14日、1ヶ月以 降は1ヶ月毎 *処理後0日は 揮発物質の採取 は行わなかった
	標識体	土壌、揮散物	0*、3、10、31、60、 90、119	1	
滅菌条件	標識体	土壌、揮散物	0*、10、32	2	

分析方法 : 採取試料の抽出および測定試料調製法を [図 1] に、抽出後の土壌残留物の有機物分画方法を [図 2] に示す。

[図 1] 採取試料の抽出および測定試料調製法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

[図2] 土壌残留物の有機物分画方法

放射能測定および代謝物分析は以下の方法で行った。

揮散物トラップおよび水相：一部を直接、液体シンチレーション計測（LSC）した。

土壌：抽出液は一部を直接、抽出残留土壌は一部を燃焼処理後、LSC 測定した。

同定・定量：土壌抽出液の濃縮液を放射能検出器付き HPLC 法およびイメージン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

グアナライザー (Fuji BAS 1500) を用いた TLC 法で定量し、標品とのクロマトグラフィーにより同定を行った。

メタミホップの土壌中の減衰速度 (DT<sub>50</sub>、DT<sub>75</sub> および DT<sub>90</sub>) は、以下の線形一次反応式 (SFO 法) を適用し、算出した。

$$C = C_0 (e^{-k \cdot t})$$

$$DT_{50} = \ln(2)/k, \quad DT_{75} = \ln(4)/k, \quad DT_{90} = \ln(10)/k$$

結果：

1) 物質収支

各時点の土壌溶媒抽出画分および捕集トラップの測定結果を [表 1] および [表 2] に、各分画中の放射能の経時的な変化を [図 3] に示す。

[表 1] 試験系の分画結果および回収率 (非滅菌条件)

標識体	経過 日数	処理放射能に対する、%					総回収率
		土壌			揮散物トラップ		
		振とう 抽出液	ソックスレー 抽出液	土壌残留物	2N NaOH	エチレン グルコール	
標識体	0	102.1	NA	1.2	NA	NA	103.3
	3	99.8	NA	2.3	<0.1	<0.1	102.1
	10	92.3	2.4	9.9	0.4	0.5	105.5
	31	72.4	2.7	22.5	1.4	0.4	99.5
	60	42.6	4.4	41.4	10.2	0.6	99.2
	90	27.5	4.4	49.5	10.6	0.6	92.5
	119	20.2	3.0	57.0	17.1	0.7	98.0
総平均回収率 =							100.0
標識体	0	101.2	NA	2.8	NA	NA	103.9
	3	98.3	NA	5.4	<0.1	<0.1	103.8
	10	90.4	2.3	13.5	0.4	<0.1	106.6
	31	68.3	2.9	30.7	1.2	<0.1	103.2
	60	41.8	3.1	52.2	3.9	<0.1	101.0
	90	22.6	3.5	66.1	5.3	<0.1	97.5
	119	14.7	3.8	72.8	4.9	<0.1	96.2
平均総回収率 =							101.7

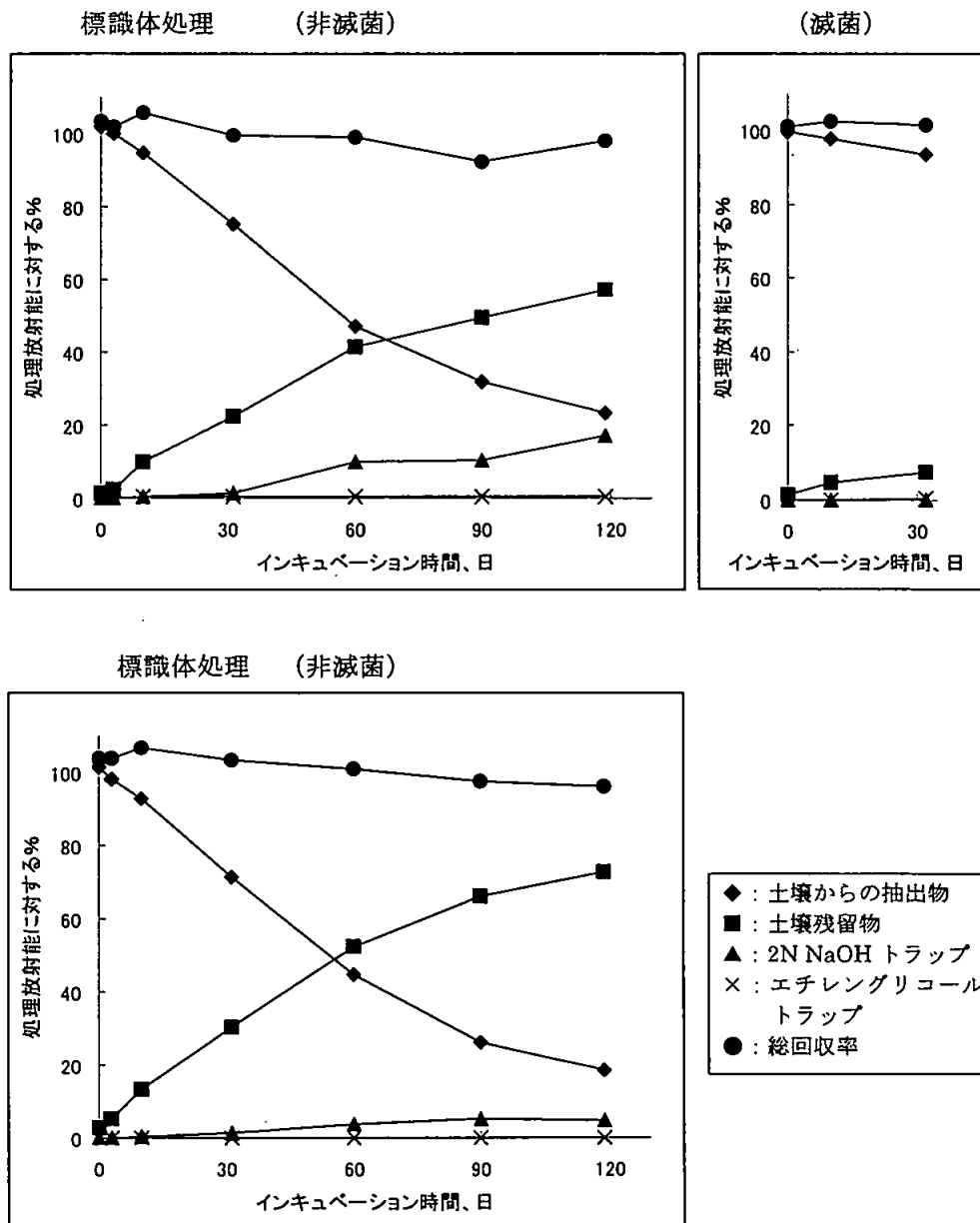
NA : 分析せず

[表 2] 試験系の分画結果および回収率 (滅菌条件)

標識体	経過 日数	処理放射能に対する、%				総回収率
		土壌		揮散物トラップ		
		振とう抽出液	土壌残留物	2N NaOH	エチレン グルコール	
標識体	0	99.8	1.2	NA	NA	101.0
	10	97.9	4.5	<0.1	<0.1	102.5
	32	93.6	7.4	<0.1	0.4	101.4
	平均総回収率=					101.6

NA：分析せず

[図 3] 好氣的条件の土壌における経時的な放射能の変化





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

非滅菌条件 119 日後に、土壤中放射能は抽出性放射能（振とうおよびソックスレー抽出）が 標識体で処理放射能の 23.2%、 標識体で処理放射能の 18.5%まで経時的に減少し、土壤残留物が 標識体で処理放射能の 57.0%、 標識体で処理放射能の 72.8%まで経時的に増加した。揮散性物質は 2N NaOH およびエチレングリコールトラップがそれぞれ 標識体で処理放射能の 17.1%および 0.7%、 標識体で処理放射能の 4.9%および 0.1%未満であった。総回収率は試験期間を通して 標識体で処理放射能の 92.5~105.5%（平均 100.0%）、 標識体で処理放射能の 96.2~106.6%（平均 101.7%）であった。

一方、 標識体の滅菌条件 32 日後に、土壤中放射能は抽出性放射能が処理放射能の 93.6%、土壤残留物が処理放射能の 7.4%、揮散性物質が処理放射能の 0.4%であった。

## 2) 代謝物の同定

抽出物を TLC および HPLC 法で分析した結果、非滅菌条件において、 標識体処理および 標識体とも 種の放射性化合物が検出された。それらについて標品との HPLC および TLC コクロマトグラフィーを行なった結果、A（メタミホップ）の他に、 標識体処理で が代謝物（ ）、 が代謝物（ ）、 標識体処理で が代謝物（ ）と一致し、同定された。また、2N 水酸化ナトリウム溶液に捕集された放射能は水酸化バリウム沈殿法により  $^{14}\text{CO}_2$  であることが確認された。

## 3) 代謝物の定量

土壤抽出液中のメタミホップおよび代謝物量を [表 3] および [表 4] に、メタミホップ換算濃度を [表 5] および [表 6] に示す。

[表 3] 土壤抽出液中のメタミホップおよび代謝物量（非滅菌条件）

処理	親化合物 および代謝物	処理放射能に対する、%							
		0 日	3 日	10 日	31 日	60 日	90 日	119 日	
標識体	A   メタミホップ	102.1	99.8	94.7	75.1	43.8	27.0	20.3	
	合計	102.1	99.8	94.7	75.1	47.1	31.9	23.3	
標識体	A   メタミホップ	101.2	98.3	92.7	71.2	44.9	25.7	17.5	
	合計	101.2	98.3	92.7	71.2	44.9	26.1	18.5	

-- : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

[表 4] 土壌抽出液中のメタミホップおよび代謝物量 (滅菌条件)

処理	親化合物 および代謝物		処理放射能に対する、%		
			0日	10日	32日
標識体	A	メタミホップ	98.0	97.9	91.4
	合計		99.9	97.9	93.7

--: 検出せず

[表 5] メタミホップおよび代謝物濃度 (非滅菌条件)

処理	親化合物 および代謝物		メタミホップ換算濃度、mg/kg						
			0日	3日	10日	31日	60日	90日	119日
標識体	A	メタミホップ	0.414	0.405	0.384	0.305	0.178	0.109	0.082
	合計		0.419	0.414	0.428	0.403	0.402	0.375	0.398
標識体	A	メタミホップ	0.410	0.399	0.376	0.289	0.182	0.104	0.071
	合計		0.422	0.421	0.432	0.418	0.410	0.396	0.390

NA: 分析せず --: 検出せず

[表 6] メタミホップおよび代謝物濃度 (滅菌条件)

処理	親化合物 および代謝物		メタミホップ換算濃度、 mg/kg		
			0 日	10 日	32 日
標識体	A	メタミホップ	0.397	0.397	0.371
	(ここにデータが入るはずの領域)				
	合計		0.410	0.416	0.411

NA : 分析せず    -- : 検出せず

非滅菌条件下で、メタミホップは処理直後に処理放射能の 101.2~102.1% (0.410~0.414mg/kg) 存在したが、その後経時的に減少し、119 日後に処理放射能の 17.5~20.3% (0.071~0.082 mg/kg) まで減少した。

処理量の 2%を超える抽出可能な代謝物は検出されなかった。同定された代謝物の最高値は、代謝物が 60 日後の処理放射能の % ( mg/kg)、代謝物が 119 日後の処理放射能の % ( mg/kg)、代謝物が 119 日後の処理放射能の % ( mg/kg) であった。

その他の代謝物はいずれも処理放射能の % ( mg/kg) 以下の生成であった。

滅菌条件下で、メタミホップの分解は僅かであった。

4) 土壌抽出残留物中の放射能の特徴付け

60 日および 119 日の溶媒抽出後の土壌抽出残留物中の放射能の特徴付けを行なった。その結果を [表 7] および [表 8] に示す。

[表 7] 土壌抽出残留物の特徴付け (酸性還流抽出)

酸性還流抽出	処理放射能に対する、%			
	標識体		標識体	
	60 日	119 日	60 日	119 日
土壌残留物	41.4	57.0	52.2	72.8
酸性還流抽出 (0.1N HCl/アセトニトリル)	3.0	4.8	2.2	3.7

[表 8] 土壌抽出残留物の特徴付け (腐植分画)

腐植分画	非抽出性放射能に対する、%				処理放射能に対する、%			
	標識体		標識体		標識体		標識体	
	60日	119日	60日	119日	60日	119日	60日	119日
フルボ酸画分	23.3	24.3	18.1	18.6	9.0	12.7	9.1	12.9
フミン酸画分	25.1	29.7	21.5	27.6	9.7	15.5	10.8	19.1
フミン画分	51.5	46.0	60.3	53.8	19.8	24.0	30.1	37.2
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	38.4	52.2	50.0	69.1
フミン酸画分 +フミン画分	76.7	75.7	81.9	81.4	29.5	39.6	40.9	56.3

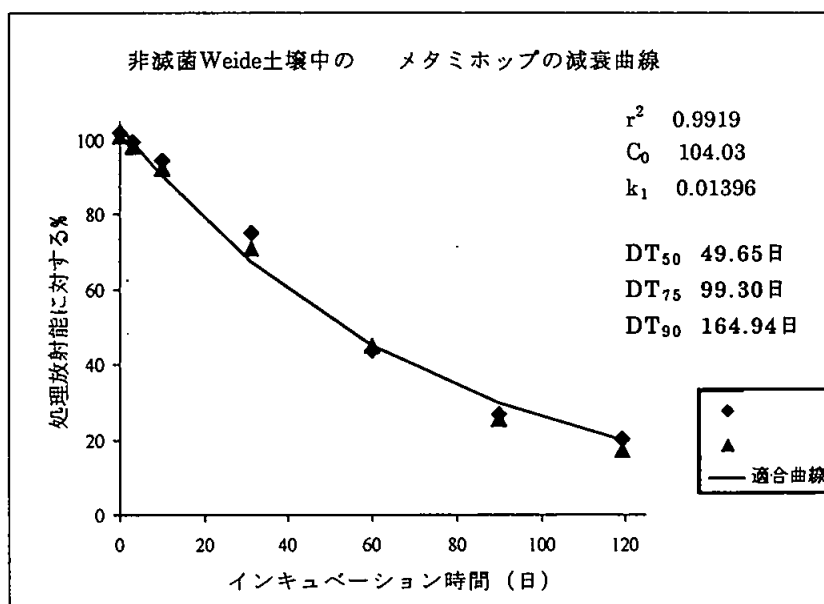
0.1N HCl/アセトニトリルを用いた酸性還流抽出では、標識体および経過日数による変化は少なく、2.2~4.8%しか抽出されなかった。

腐植分画の結果、放射能の大部分 ( 標識体で非抽出性放射能の 76%、処理放射能の 29.5~39.6%、 標識体で非抽出性放射能の 82%、処理放射能の 40.9~56.3%) は、土壤中で移動性がないとされる有機物画分であるフミンおよびフミン酸画分に結合していた。

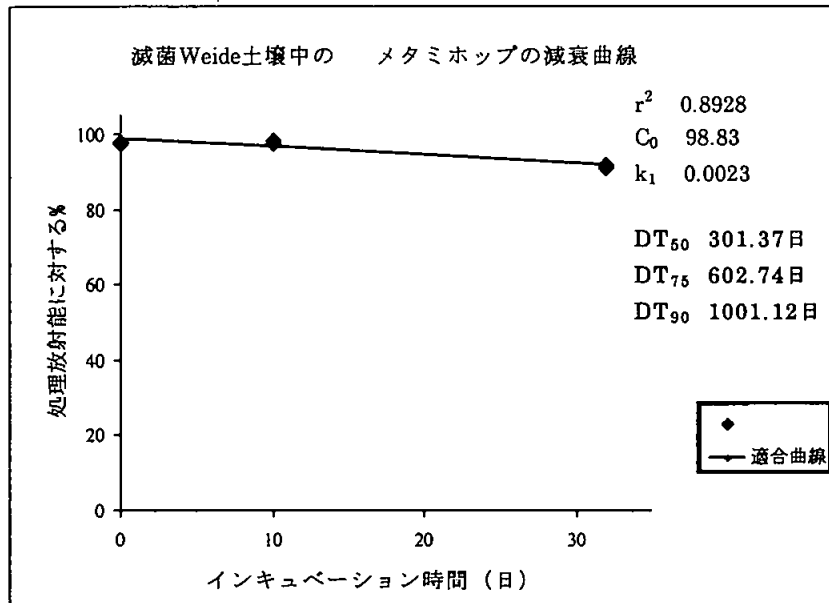
5) 土壌中における減衰

好氣的 (非滅菌および滅菌) 条件下のメタミホップの減衰図を [図 5] および [図 6] に、減衰図から求められた減衰速度を [表 9] に示す。

[図 5] 非滅菌土壌におけるメタミホップの減衰図



[図6] 滅菌土壌におけるメタミホップの減衰図



[表9] 好気条件下の土壌におけるメタミホップの減衰速度

試験条件	DT <sub>50</sub>	DT <sub>75</sub>	DT <sub>90</sub>	r <sup>2</sup>
非滅菌	49.7 日	99.3 日	164.9 日	0.992
滅菌	301 日	603 日	1001 日	0.893

メタミホップの好氣的（非滅菌）条件下の土壌における減衰速度は半減期が49.7日、90%減衰期が164.9日で、一方、滅菌条件下の土壌における減衰速度は半減期が301日、90%減衰期が1001日であった。

まとめ：好氣的（非滅菌）条件下の土壌におけるメタミホップは、半減期が49.7日、90%減衰期が164.9日で減衰した。

主要な代謝経路は、土壌有機物への結合で、経時的に増加し、119日後には 標識体で処理放射能の57.0%（ mg/kg）、 標識体で処理放射能の72.8%（ mg/kg）となったが、それらの大部分は有機物画分であるフミンおよびフミン酸画分に結合していた。次いで、二酸化炭素へ無機化し、 標識体で処理放射能の17.1%（ mg/kg）、 標識体で処理放射能の4.9%（ mg/kg）となった。その他に、メタミホップの

と による代謝物（ ）および代謝物（ ）の生成経路、更に代謝物 の と による代謝物（ ）の生成経路であった。

好氣的（滅菌）条件下では、土壌有機物への結合が32日後で処理放射能の7.4%（ mg/kg）を示したが、その他の代謝物はいずれも2%以下であった。

メタミホップの好氣的（非滅菌）条件下における推定代謝経路を[図7]に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

[図7] メタミホップの好氣的（非滅菌）条件下における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

### (3) 嫌氣的土壤中動態試験

#### 試験省略

試験省略理由: 当該農薬は、好氣的土壤中における推定半減期が 100 日を超えないことから、好氣的土壤中における当該農薬の成分物質等の消失が速やかであるため試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

4. 水中動態に関する試験

(1) 加水分解動態試験

(資料 M-3.1)

試験機関 : RCC Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2006 年

供試標識化合物 : 次表の 2 種類の 標識化合物を使用した。

化学名 および名称	(R)-2-[4-(6-クロロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド	
	[ ] メタミホップ	[ ] メタミホップ
化学構造式 および 標識部位 (*で表示)		
比放射能	MBq/mmol ( mCi/mmol)	MBq/mmol ( mCi/mmol)
放射化学的純度	% (HPLC で確認)	% (HPLC で確認)
略称	標識体	標識体

試験濃度の設定根拠 :

供試溶液 : クエン酸、塩化ナトリウム及び水酸化ナトリウムから調製した。

0.01M クエン酸緩衝液 (pH 4) ; クエン酸と塩化ナトリウムにより調製

0.01M リン酸緩衝液 (pH 7) ; リン酸二水素カリウムとリン酸二ナトリウムにより調製

0.01M ホウ酸緩衝液 (pH 9) ; リン酸二水素カリウムとホウ酸二ナトリウム・十水和物  
により調製

pH の微調整およびオートクレーブ滅菌後の調整は 0.1M NaOH または HCl で行った。

試験方法 : 緩衝液はオートクレーブ滅菌 (121°C で約 30 分) を行った。その他の器材は 70% v/v エタノール水溶液で滅菌した。滅菌した緩衝液に各標識体のアセトニトリル溶液を添加し、同一緩衝液で定容として試験溶液 (アセトニトリル濃度 0.5% 以下) を調製した。各試験溶液 10mL を滅菌した蓋付試験管 (容量 11mL) に入れ、暗所の恒温槽の設定温度 25、40 および 50°C (実測温度 : 25.2±0.01°C、40.5±0.00°C、49.8±0.03°C) 中で試験を行なった。試験条件は次表の通りである。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

標識体	標識体				標識体		
pH	4	7	9	4	9		
添加濃度(mg/L)							
設定温度(°C)	25	40	50	25	40	50	
試料採取時点(日)	0、1、3、5、7、13、20、30	0、1、2、3、5、7、13、20、30	0、0.1、1、5	0、1、3、15、20、30	0、1、3、5、7、13、20、30	0、3、7、10、15	0、3、7

各採取時点に試料を採取し、放射能濃度を液体シンチレーション計測 (LSC) した。その後、メタミホップおよび加水分解物を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により同定・定量、薄層クロマトグラフィー (TLC) および HPLC-質量分析 (LC-MS) 法で同定した。

各 pH におけるメタミホップの加水分解による半減期 (DT<sub>50</sub>) は、以下の線形一次反応式から算出した。

$$C = C_0 \cdot \exp(-k_1 \cdot t)$$

$$DT_{50} = \ln(2)/k_1$$

結果：1) 予備試験 (pH 7)

標識体処理した pH 7、50°C における結果を [表 1] に示す。

[表 1] 標識体、pH 7、50°C における放射能回収率、メタミホップおよび分解物量  
(処理放射能に対する割合、%)

pH	時間(日)	処理放射能に対する割合、%	
		回収率	メタミホップ
7	0	100.0	100.0
	0.1	102.8	102.8
	1	102.3	100.6
	5	101.0	95.6

試験中の pH 範囲：7.13-7.17

n.d：検出せず

5 日後の放射能回収率は、処理放射能の 101.0% で、メタミホップは処理放射能の 95.6% 残存し、僅かな分解であった。

主分解物 ( ) は標品とのコクロマトグラフィーおよび LC-MS 法により分解物 であることが確認された。分解物 は 5 日後に処理放射能の % 生成した。

5 日後に分解率が 10% 以下 (半減期 1 年以上、20°C) であったことから、pH 7 による更なる本試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

2) 本試験 (pH 4 および 9)

標識体処理後、種々の時点における試験溶液中の放射能回収率、メタミホップおよび分解物量を [表 2] および [表 3] に示す (処理放射能に対する割合、%)。

[表 2] 標識体、25 および 40°C

試験温度	pH	時間 (日)	処理放射能に対する割合、%	
			回収率	メタミホップ
25°C	4	0	100.0	100.0
		1	98.7	89.1
		3	94.1	69.9
		5	98.7	59.8
		7	97.2	49.5
		13	98.3	25.9
		20	100.8	14.3
		30	95.5	5.4
	9	0	100.0	100.0
		1	99.4	98.0
		3	100.4	96.7
		15	101.9	87.9
		20	100.7	82.4
		30	94.8	68.6
40°C	4	0	100.0	100.0
		1	101.0	66.6
		2	98.9	44.0
		3	95.0	27.3
		5	105.8	16.2
		7	98.8	5.4
		13	97.5	n.d
		20	101.4	n.d
	9	0	100.0	100.0
		1	87.6	78.8
		3	94.5	69.8
		5	97.0	59.0
		7	95.1	46.2
		13	94.5	25.0
20	97.7	13.4		
30	92.2	4.7		

試験中の pH 範囲 : (pH 4) 4.19-4.31、 (pH 9) 9.07-9.14

n.d : 検出せず

[表 3] 標識体、50℃

試験温度	pH	時間 (日)	処理放射能に対する割合、%	
			回収率	メタミホップ
50	4	0	100.0	99.2
		3	99.4	13.9
		7	98.4	0.9
		10	101.2	n.d
		15	98.8	n.d
	9	0	100.0	100.0
		3	96.9	42.3
		7	97.9	12.1

試験中の pH 範囲 : (pH 4) 4.09-4.19、 (pH 9) 8.91-8.94

n.d : 検出せず

回収率は処理放射能の 87.6%の一時点を除いて処理放射能の 92.2~106.3%の範囲内にあった。

pH 4 で、メタミホップは速やかに分解し、7 日後には 25℃で処理放射能の 49.5%、40℃で処理放射能の 5.4%、50℃で処理放射能の 0.9%まで減少した。

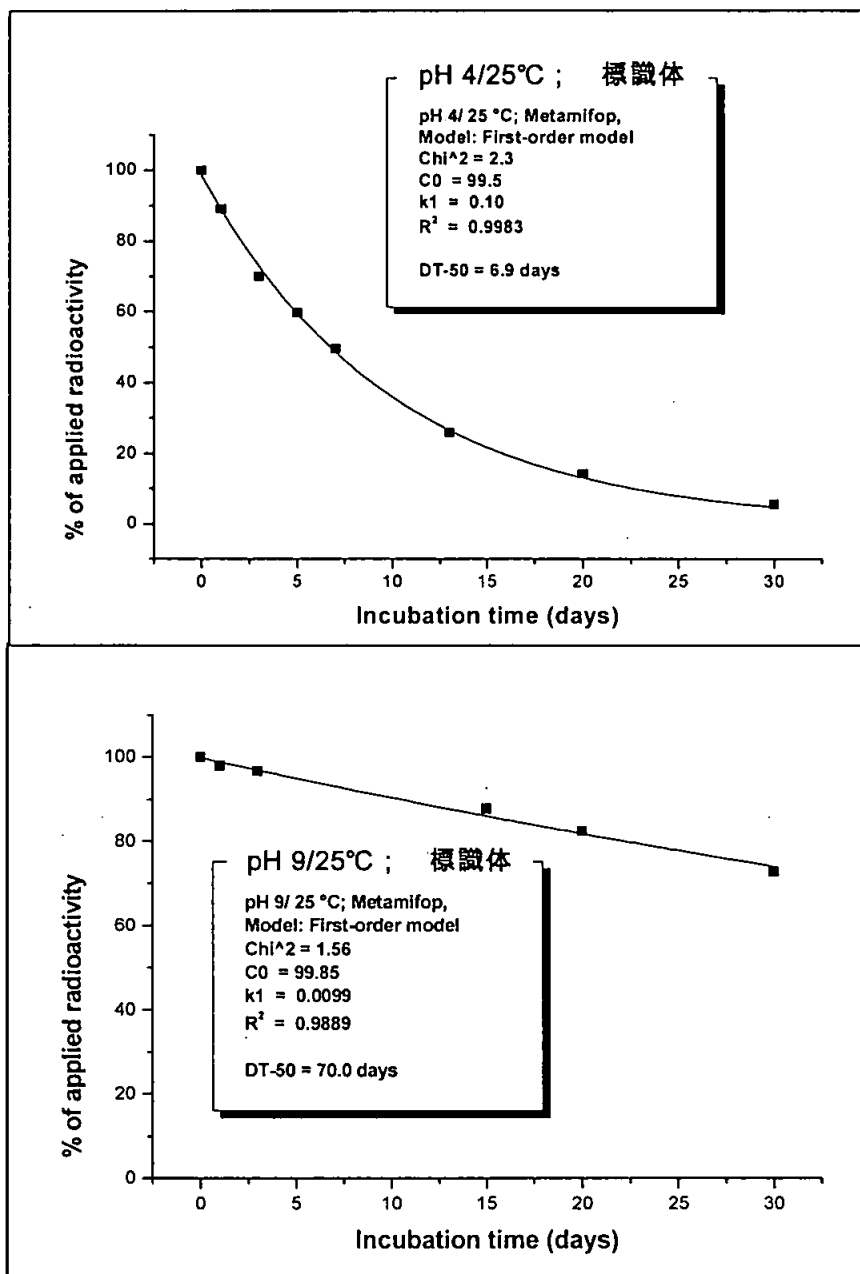
pH 9 で、メタミホップは 25℃、30 日後に処理放射能の 68.6%、40℃で 7 日後に処理放射能の 46.2%、50℃で 7 日後に処理放射能の 12.1%まで減少した。

標識体添加の 25℃および 標識体添加の 50℃で少量の不明物を生成したが、ほとんどの試料で各標識体の分解量に対応する量の分解物 および分解物 を生成した。

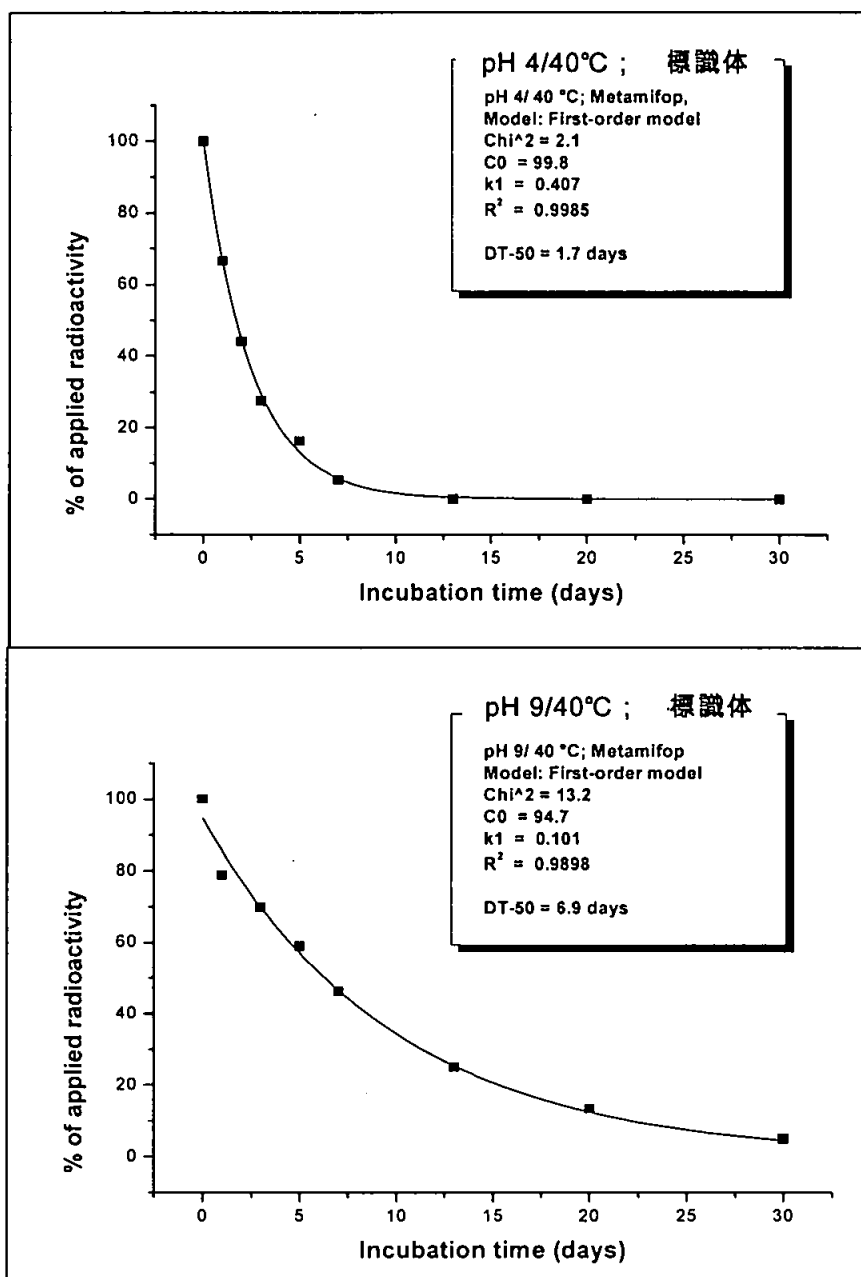
標識体添加の主分解物 ( ) は標品との HPLC コクロマトグラフィーおよび LC/MS 法により分解物 であることが確認された。

各 pH および温度におけるメタミホップの加水分解曲線を [図 1] ~ [図 3] に示す。

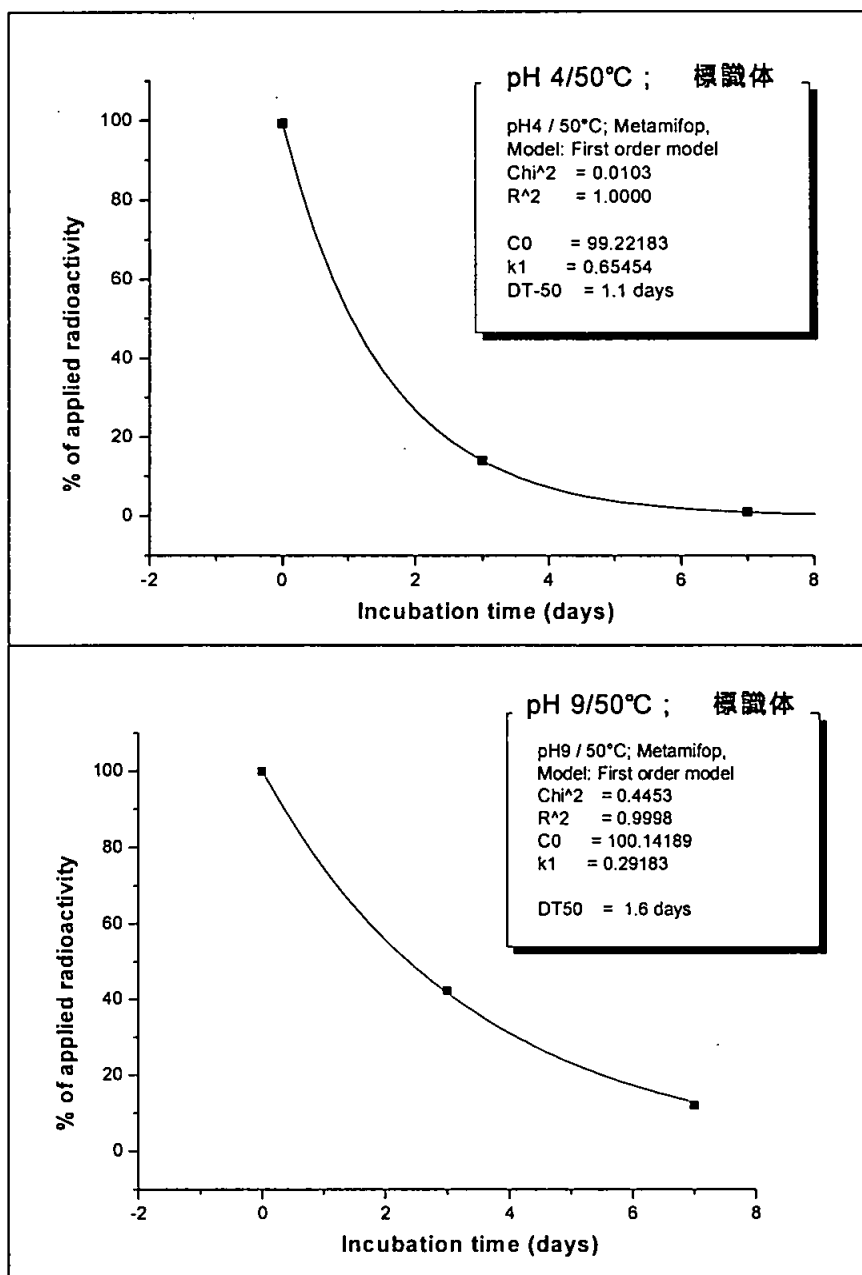
[図 1] 25°C、pH4 および 9 の加水分解曲線



[図2] 40°C、pH4 および9の加水分解曲線



[図 3] 50°C、pH4 および9 の加水分解曲線



加水分解曲線はいずれも相関係数 0.988 以上の一次反応式で減衰した。

各 pH および温度におけるメタミホップの加水分解による半減期を [表 4] に示す。

[表 4]

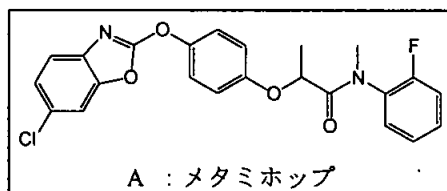
pH	標識体		標識体
	25°C	40°C	50°C
4	6.9 日	1.7 日	1.1 日
9	70 日	6.9 日	1.6 日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

まとめ： メタミホップは pH7 では半減期が 20℃ で 1 年以上と推定され、安定であったが、酸性および塩基性条件下では加水分解され、特に酸性下で容易に分解された。主要な加水分解経路は と による、分解物 および を生成する経路であった。

加水分解経路図を [図 4] に示す。

[図 4] メタミホップの推定加水分解経路



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

(2) 自然水および pH 7 緩衝液中における水中光分解試験

(資料 M-3.2)

試験機関 : RCC Ltd

[GLP対応]

報告書作成年 : 2006 年

供試標識化合物 : 次表の 2 種類の 標識化合物を使用した。

化学名および名称	(R)-2-[4-(6-クロロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド	
	[ ] メタミホップ	[ ] メタミホップ
化学構造式 および 標識部位 (*で表示)		
比放射能	MBq/mmol ( mCi/mmol)	MBq/mmol ( mCi/mmol)
放射化学的純度	% (HPLC で確認)	% (HPLC で確認)
略称	標識体	標識体

試験濃度の設定根拠 :

供試水 : 0.01M リン酸緩衝液 (pH 7) ; リン酸二水素カリウムとリン酸水素二ナトリウムにより調製) および以下の自然水 (池水) を使用した。

採取場所	Fröschweiher、 Möhlin AG、 スイス
採取日	2002 年 12 月 18 日
pH	滅菌前 8.1、滅菌後 8.4
溶存有機炭素量 (mg/L)	滅菌前 4.0、滅菌後 3.0
懸濁物質量(mg/mL)	0.17
電気伝導度 (μS、 20°C)	95.9
酸化還元電位 (mV)	194
溶存酸素(mg/L)	5.4
全蒸発残留物量(mg/mL)	0.20



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試験装置：

装置；Suntest CPS (Heraeus 製、ドイツ)

光源；1.8kW キセノンランプ

分光分布；290～800nm

光学フィルター；290nm 以下の紫外線および 800nm 以上の赤外線を除く

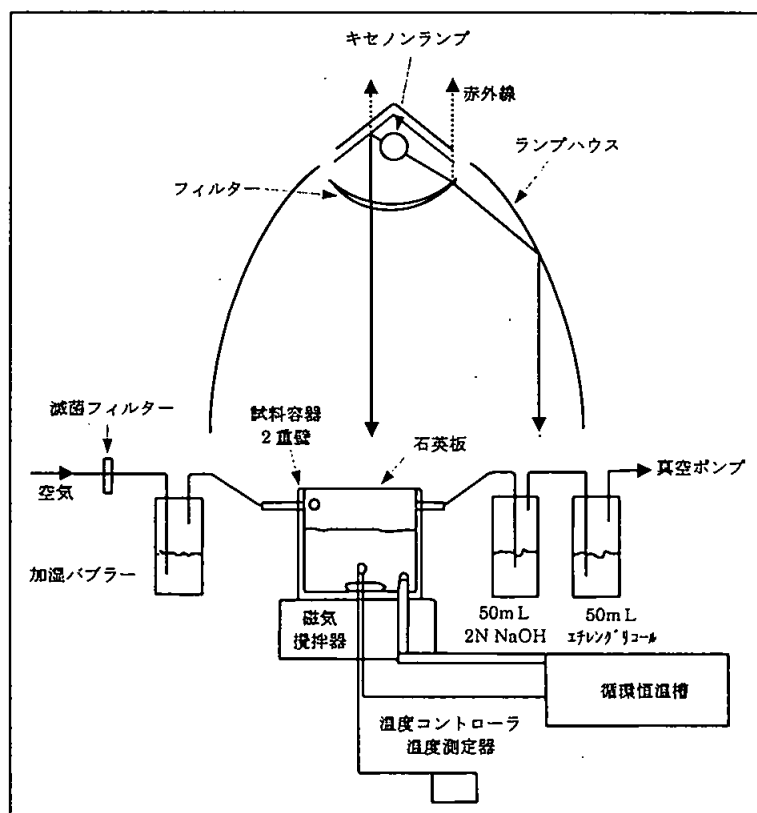
照射強度；300～400nm の範囲で  $49.4 \text{ W/m}^2$  (LI-1800 分光光度計で実測) であり、春の晴れた雲のない日の自然光の照射強度 ( $50.4 \text{ W/m}^2$ 、2004 年 6 月 7 日) に相当する。

試験方法：

反応容器；照射試料は試料溶液 110mL を入れることが可能な栓付パイレックスガラス容器 (受光面：石英ガラス、受光面積  $24.63 \text{ cm}^2$ ) を、暗所対照区は 25mL 容ガラス試験管 (内径 2.1cm、長さ 11cm) を使用した。

試験系；光照射試験系を [図 1] に示す。

[図 1] 水中光分解試験装置 (光照射区)



供試水および容器の滅菌；緩衝液はオートクレーブ滅菌 ( $121^\circ\text{C}$  で約 30 分)、自然水は  $\gamma$ -放射線滅菌を行った。その他の材料は 70%v/v エタノール水溶液で滅菌した。

試験溶液の調製；光照射区は滅菌した供試水 110mL を試験容器に入れ、各標識体のアセトニトリル溶液を 1mL 添加して調製した。暗所対照区は滅菌した供試水 15mL 中に各試験溶液  $140\mu\text{L}$  を添加して調製した。試験溶液中のアセトニトリル濃度は 0.9% となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試験条件：下表に示す。

標識体	標識体		標識体			
	緩衝液	自然水	緩衝液		自然水	
試験系	照射	照射	照射	暗所	照射	暗所
添加濃度(mg/L)						
試料採取時点(日)	0、0.1、0.3、0.6、0.9、1.4、2.2、4.2、7.2、10.2、13.2		0、0.3、2、4、7、10		0、1、3、6、8、10、13	
試験温度(°C)	25.0±0.0		23.2±0.1			

分析方法：照射区試料は、各採取時点に試料の一部を採取して超音波処理（1～2分）した。暗所対照区試料は、全試料を別の容器に移し、試験容器をアセトニトリルで洗浄して合わせ、最終液量を16.8～17.8mLとした。それらの試料溶液を採取し、放射能濃度を液体シンチレーション計測（LSC）したのち、直接高速液体クロマトグラフィー（HPLC）および薄層クロマトグラフィー（TLC）によりメタミホップおよび光分解物を分離・定量した。揮発性成分を捕集したトラップ液はその一部を採取し、LSC測定した。

分解速度の算出：メタミホップの半減期（DT<sub>50</sub>）は、以下の線形一次反応式から算出した。

$$C = C_0 \cdot \exp(-k_1 \cdot t)$$

$$DT_{50} = \ln(2)/k_1$$

結果：1) 物質収支

各試験系における回収率およびメタミホップ換算濃度を〔表1〕～〔表4〕に示す。

〔表1〕 照射区：緩衝液、 標識体

回収率（処理放射能に対する割合、%）および換算濃度（mg eq./L）

供試水	照射時間(日)	東京春季太陽光換算(日)	処理放射能に対する割合、%			換算濃度、mg eq./L		
			試験溶液	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	回収率	試験溶液	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	合計
緩衝液	0	0	100.0	--	100.0	0.225	--	0.225
	0.1	0.5	96.9	<0.1	96.9	0.218	<0.001	0.218
	0.3	1.7	100.8	<0.1	100.8	0.226	<0.001	0.226
	0.6	4.0	102.4	<0.1	102.4	0.230	<0.001	0.230
	0.9	5.8	101.3	1.3	102.6	0.228	0.003	0.230
	1.4	9.0	102.5	2.0	104.5	0.230	0.004	0.235
	2.2	13.8	100.7	3.1	103.8	0.226	0.007	0.233
	4.2	26.7	93.5	7.1	100.6	0.210	0.016	0.226
	7.2	45.7	78.7	16.2	94.9	0.177	0.036	0.213
	10.2	64.8	66.2	29.9	96.1	0.149	0.067	0.216
	13.2	83.8	53.0	37.7	90.7	0.119	0.085	0.204

その他の揮発性成分：いずれの試料とも0.1%未満（0.001mg eq./L未満）

--：分析せず

[表 2] 光照射区：自然水、 標識体

回収率 (処理放射能に対する割合、%) および換算濃度 (mg eq/L)

供試水	照射時間 (日)	東京春季 太陽光換算 (日)	処理放射能に対する割合、%			換算濃度、mg eq/L		
			試験溶液	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	回収率	試験溶液	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	合計
自然水	0	0	100.0	--	100.0	0.218	--	0.218
	0.1	0.5	99.8	<0.1	99.8	0.218	<0.001	0.218
	0.3	1.7	102.9	<0.1	102.9	0.224	<0.001	0.224
	0.6	4.0	101.4	<0.1	101.4	0.221	<0.001	0.221
	0.9	5.8	99.7	0.1	99.8	0.217	<0.001	0.218
	1.4	9.0	97.1	0.2	97.3	0.212	<0.001	0.212
	2.2	13.8	96.9	0.3	97.2	0.211	<0.001	0.212
	4.2	26.7	96.2	5.1	101.3	0.210	0.011	0.221
	7.2	45.7	80.7	13.8	94.5	0.176	0.030	0.206
	10.2	64.8	69.5	20.9	90.4	0.152	0.046	0.197
13.2	83.8	62.4	37.1	99.5	0.136	0.081	0.217	

その他の揮発性成分：いずれの試料とも 0.1%未満 (0.001mg eq/L 未満)

--：分析せず

[表 3] 光照射区： 標識体

回収率 (処理放射能に対する割合、%) および換算濃度 (mg eq/L)

供試水	照射時間 (日)	東京春季 太陽光換算 (日)	処理放射能に対する割合、%			換算濃度、mg eq/L		
			試験溶液	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	回収率	試験溶液	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	合計
緩衝液	0	0	102.5	--	102.5	0.346	--	0.346
	0.3	1.9	102.5	--	102.5	0.346	--	0.346
	2.0	12.7	94.4	1.4	95.8	0.318	0.005	0.323
	4.0	25.4	100.8	2.4	103.1	0.340	0.008	0.348
	7.0	44.4	94.3	4.7	99.0	0.318	0.016	0.334
	10.0	63.5	88.4	7.2	95.6	0.298	0.024	0.322
自然水	0	0	101.9	--	101.9	0.318	--	0.318
	2.0	12.7	99.2	0.4	99.6	0.309	0.001	0.311
	4.0	25.4	98.3	0.8	99.1	0.307	0.002	0.309
	7.0	44.4	90.7	1.8	92.5	0.283	0.006	0.289
	10.0	63.5	88.4	3.2	91.5	0.276	0.010	0.286

その他の揮発性成分：いずれの試料とも 0.1%未満 (0.001mg eq/L 未満)

--：分析せず

[表 4] 暗所対照区： 標識体

回収率 (処理放射能に対する割合、%) および換算濃度 (mg eq./L)

供試水	照射時間 (日)	処理放射能に対する割合、%				換算濃度、mg eq./L			
		試験溶液	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	その他揮発性成分	回収率	試験溶液	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	その他揮発性成分	合計
緩衝液	0	100.0	--	--	100.0	0.270	--	--	0.270
	1	96.8	<0.1	<0.1	96.8	0.262	<0.001	<0.001	0.262
	3	108.2	<0.1	<0.1	108.2	0.292	<0.001	<0.001	0.292
	6	106.2	<0.1	<0.1	106.2	0.287	<0.001	<0.001	0.287
	8	101.6	<0.1	<0.1	101.6	0.275	<0.001	<0.001	0.275
	10	96.2	0.6	0.5	97.4	0.260	0.002	0.001	0.263
	13	98.8	0.1	<0.1	99.0	0.267	<0.001	<0.001	0.268
自然水	0	100.0	--	--	100.0	0.281	--	--	0.281
	1	98.9	<0.1	<0.1	98.9	0.278	<0.001	<0.001	0.278
	3	102.0	<0.1	<0.1	102.0	0.287	<0.001	<0.001	0.287
	6	107.6	<0.1	<0.1	107.6	0.302	<0.001	<0.001	0.302
	8	101.7	<0.1	0.1	101.8	0.286	<0.001	<0.001	0.286
	10	102.9	0.5	0.7	104.2	0.289	0.002	0.002	0.293
	13	97.3	<0.1	0.1	97.5	0.273	<0.001	<0.001	0.274

-- : 分析せず

回収率は、光照射区で処理放射能の 90.4~104.5%、暗所対照区で処理放射能の 97.4~108.2%の範囲内であった。光照射区では <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成が経時的に増加し、 標識体添加では 10 日後に処理放射能の 3.2~7.2%であったが、 標識体添加では 13.2 日後に処理放射能の 37.1~37.7%に達し

2) メタミホップの水中光分解速度

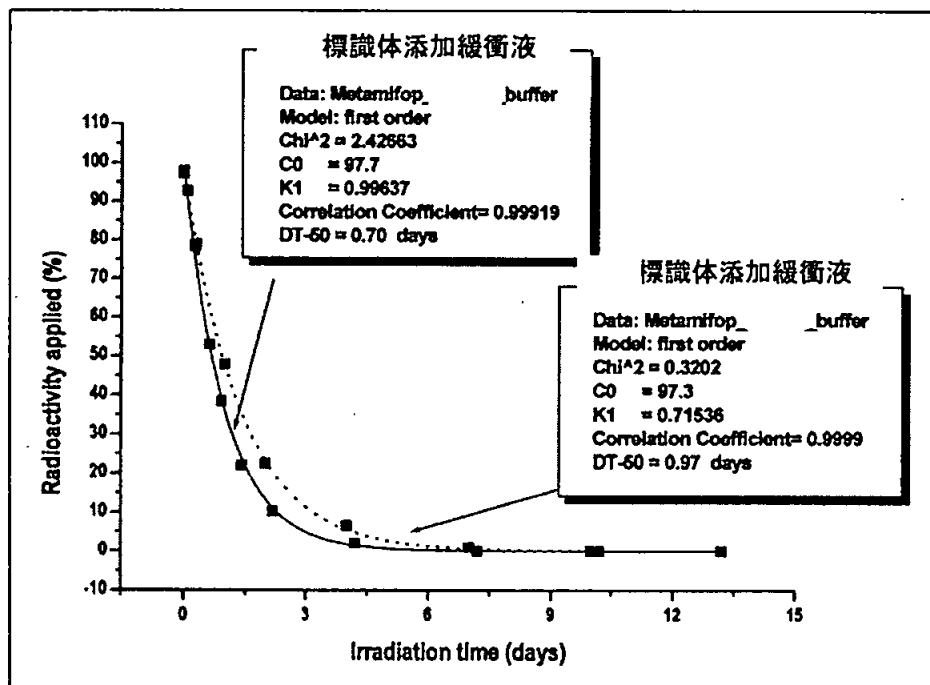
各試験溶液中のメタミホップを HPLC 法で測定した結果を [表 5] に、減衰曲線を [図 2]、 [図 3] に、および半減期を [表 6] に示す。

[表5] 各試験溶液中のメタミホップ割合

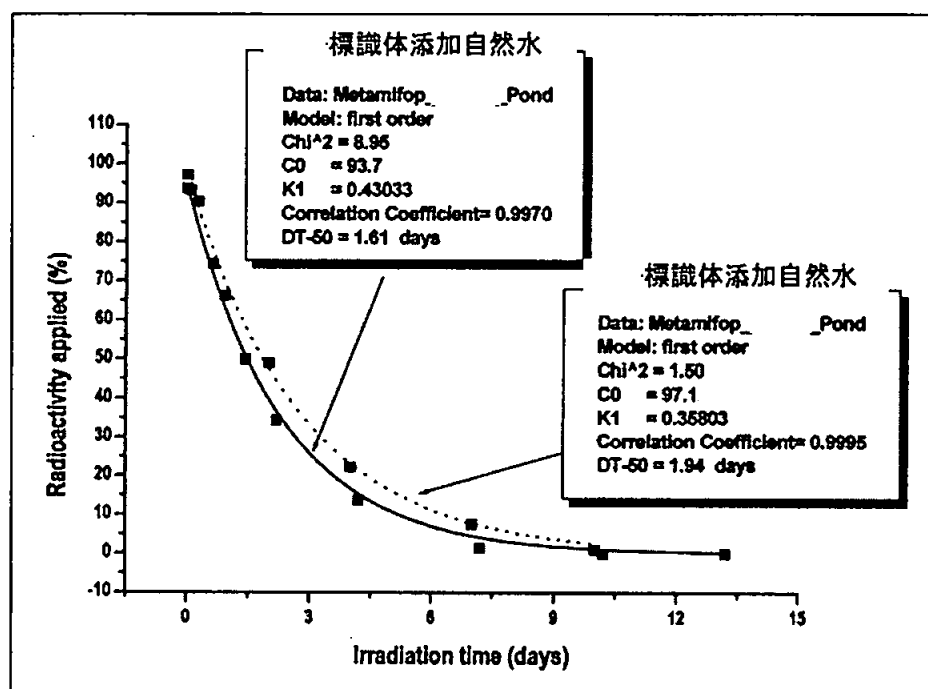
標識体 (光照射)			標識体 (光照射)			標識 (暗所)		
照射時間 (日)	処理放射能に対する割合、%		照射時間 (日)	処理放射能に対する割合、%		照射時間 (日)	処理放射能に対する割合、%	
	緩衝液	自然水		緩衝液	自然水		緩衝液	自然水
0	95.6	93.7	0	97.3	97.1	0	98.8	98.0
0.1	88.0	93.1	0.3	78.9	--	1	94.9	98.9
0.3	84.1	90.3	2.0	22.5	49.0	3	106.4	100.1
0.6	68.4	74.2	4.0	6.6	22.2	6	103.3	103.7
0.9	55.2	66.2	7.0	1.0	7.7	8	99.5	97.4
1.4	40.1	49.9	10.0	n.d	1.1	10	92.3	96.7
2.2	24.4	34.3	--	--	--	13	95.3	92.3
4.2	5.5	13.7	--	--	--	--	--	--
7.2	n.d	1.5	--	--	--	--	--	--
10.2	n.d	n.d	--	--	--	--	--	--
13.2	n.d	n.d	--	--	--	--	--	--

n.d : 検出せず -- : 分析せず

[図2] 緩衝液における減衰曲線および半減期



[図 3] 自然水における減衰曲線および半減期



[表 6] 減衰式から算出された半減期

光源	標識体	半減期 (日)	
		緩衝液	自然水
実照射	標識体	1.0	1.9
	標識体	0.7	1.6
東京春季 太陽光	標識体	6.4	12.1
	標識体	4.4	10.2

メタミホップは光照射により速やかに分解され、自然水より緩衝液中で速かった。試験に用いた実照射による半減期は緩衝液中で0.7～1.0日、自然水で1.6～1.9日であった。北緯35度の東京春季太陽光における半減期は緩衝液で4.4～6.4日、自然水で10.2～12.1日と推定された。なお、対照の暗条件では13日後でもメタミホップは緩衝液中で95.3%、自然水中で92.3%残存した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

### 3) 光分解物の同定

光照射で生成する分解物は、標品との HPLC および TLC コクロマトグラフィー、ESI-および APCI-LC/MS 法、ESI-LC/MS/MS 法および NMR スペクトル法を用いて同定・確認を行なった結果、下表に示すように、分解物 ( )、( )、( )、( )、( ) および ( ) が同定・確認された。

同定・確認法	同定・確認された分解物
HPLC コクロマトグラフィー	
TLC コクロマトグラフィー	
LC/MS および LCMS/MS 法	
NMR スペクトル法	

### 4) 光分解物の定量

標識体添加光照射区におけるメタミホップおよび光分解物量の経時変化を [表 7] および [表 8] に示す。

[表 7] 光照射区：緩衝液、 標識体

供試水	化合物 記号	親化合物 および分解物	処理放射能に対する割合、%						
			0 日	0.9 日	2.2 日	4.2 日	7.2 日	10.2 日	13.2 日
緩衝液	A	メタミホップ	95.6	55.2	24.4	5.5	n.d	n.d	n.d
		合計	100.0	102.6	103.8	100.6	94.6	96.1	90.7

a) これらのピークは 10%を超えているが、5.5%を超えることがない数個の分離不十分な極性分解物の集合ピーク

b) 最高値が 4%未満の分解物およびそれらの数

n.d : 検出せず -- : 分析せず — : 該当なし

[表 8] 光照射区：自然水、 標識体

供試水	化合物 記号	親化合物 および分解物	処理放射能に対する割合、%						
			0日	0.9日	2.2日	4.2日	7.2日	10.2日	13.2日
自然水	A	メタミホップ	93.7	66.2	34.3	13.7	1.5	n.d	n.d
		合計	100.0	99.8	97.2	101.3	94.5	90.4	99.5

- a) これらのピークは10%を超えているが、5.5%を超えることがない数個の分離不十分な極性分解物の集合ピーク  
 b) 最高値が4%未満の分解物およびそれらの数  
 n.d: 検出せず --: 分析せず --: 該当なし

分解物は緩衝液で 種、自然水で 種検出された。緩衝液および自然水とも主分解物は分解物 ( ) で2.2日後にそれぞれ処理放射能の %および %の最高値を示したが、その後速やかに減少した。次いで、緩衝液では ( ) が処理放射能の % ( 日) および分解物 ( ) が処理放射能の % ( 日) で、自然水では ( ) が処理放射能の % ( 日) が最高値を示したが、いずれもその後速やかに減少した。その他に自然水では分解物として および の生成が確認できたがそれらの量は処理放射能の %を超えることはなかった。その他の多数の極性不明分解物が生成したが、いずれも処理放射能の %を超えることはなかった。これらの極性不明分解物はさらに分解されて無機化し、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>に変換された。

標識体添加光照射区におけるメタミホップおよび分解物量の経時変化を[表 9]に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

[表 9] 光照射区： 標識体

供試水	化合物 記号	親化合物および分解物	処理放射能に対する割合、%					
			0日	2日	4日	7日	10日	
緩衝液	A	メタミホップ	97.3	22.5	6.6	1.0	n.d	
		合計	102.5	95.8	103.1	99.0	95.6	
自然水	A	メタミホップ	97.1	49.0	22.2	7.7	1.1	
		合計	101.9	99.6	99.1	92.5	91.5	

- a) これらのピークは10%を超えているが、5.5%を超えることがない数個の分離不十分な分解物の集合ピーク  
 b) 最高値が4%未満の分解物およびそれらの数  
 c) 標識体中の ( )  
 n.d: 検出せず --: 分析せず —: 該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

分解物は緩衝液および自然水とも 種検出された。緩衝液では主分解物は分解物 で 日後に処理放射能の %の最高値を示し、その後速やかに減少した。次いで、分解物 ( ) が処理放射能の % ( 日)、分解物 ( ) が処理放射能の % ( 日)の最高値を示したが、いずれもその後減少した。一方、自然水では主分解物は分解物 で経時的に増加し、 日後に処理放射能の %に達した。次いで、分解物 が処理放射能の % ( 日)の最高値を示したが、その後減少した。その他の分解物として、緩衝液では分解物 、 および が、自然水では分解物 、 、 および の生成が確認できたが、それらの量は処理放射能の %を超えることはなかった。その他の多数の極性不明分解物が生成したがいずれも処理放射能の %以下であった。これらの極性不明分解物はさらに分解されて無機化し、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>に変換された。

実照射条件における生成量が10%を超える光分解物の半減期を以下の表にまとめた<sup>1)</sup>。

光分解物	半減期 (日)	
	自然水	緩衝液

a) 最終時点 (10 日) が最高値であり、半減期が求められなかった。

分解物 以外は半減期が 日で、光分解に特有の主分解物 は速やかに消失した。

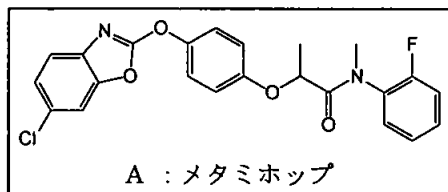
まとめ：水中のメタミホップは、人工光による半減期が緩衝液中で0.7～1.0日、自然水で1.6～1.9日と緩衝液中より自然水で若干遅いが、両供試水中で容易に分解された。この分解速度は北緯35度東京春季太陽光における半減期は緩衝液中で4.4～6.4日、自然水で10.2～12.1日と推定された。

主要な水中光分解経路は による分解物 および の生成経路、および の生成経路であった。その他に 、メタミホップからの による無機化等の経路であった。

メタミホップの水中光分解経路図を [図3] に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

[図3] メタミホップの推定水中光分解経路



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

## 5. 土壌吸着試験

(資料 M-4.1)

試験機関 : RCC Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2004 年

供試標識化合物 : 次表の 標識化合物を使用した。

化学名および名称	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
	[ ] メタミホップ
化学構造式 および標識部位 (*で表示)	
比放射能	MBq/mmol ( )
放射化学的純度	% (TLC で確認)
略称	標識体

供試土壌 : 次表に示すように、試験には土性、有機物含有量、陽イオン交換容量および pH が異なるヨーロッパの 5 土壌と日本の火山灰土壌 (栃木) を含む 2 土壌を使用した。

		土壌						
		I	II	III	IV	V	VI	VII
採取場所		Speyer 2.2	Mechtilds hausen	Uffholtz	Mussig	Bretagne 1	栃木	鳥取
土性分類 (USDA)		砂壤土	壤土	シルト質 埴壤土	埴壤土	シルト質 壤土	壤土	砂壤土
粒径分布 (USDA)	<0.002mm (粘土) %	8.1	17.57	34.04	36.42	17.40	20.24	9.0
	0.002-0.05mm (シルト) %	16.6	37.12	46.94	42.44	65.23	48.26	25.7
	>0.05mm (砂) %	75.3	45.31	19.02	21.14	17.37	31.50	65.3
有機炭素含有量 % (g/100g soil)		2.3	1.28	2.67	4.67	2.11	7.60	1.50
有機物含有量 % (g/100g soil)		3.97	2.21	4.60	8.05	3.64	13.1	2.59
pH (0.01M CaCl <sub>2</sub> )		5.6	7.37	5.42	7.53	5.70	4.61	4.48
陽イオン交換容量 (meq/100g soil)		11	11.40	26.95	40.75	12.83	43.06	9.50
OECD 106 土壌分類 No. <sup>1)</sup>		5	3	-	2	3	4	5

<sup>1)</sup> 申請者註 : 申請者が該当する OECD 土壌分類 No. を追記した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試験方法：OECD テストガイドライン 106 に従って予備試験、スクリーニング試験および高次試験を行った。試験は全て2連で、 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、暗所下で行った。

#### 供試土壌の調製

土壌は2mm目の篩を通し、風乾後、水分を測定した。予備試験では風乾土壌(1~3g)に試験に用いる0.01M  $\text{CaCl}_2$  溶液の液量の約90%に相当する約22.5mL、スクリーニング試験および高次試験では風乾土壌1gに0.01M  $\text{CaCl}_2$  溶液5mLを加え、少なくとも12時間振とう( $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、暗所で約150回/分)して平衡化させた。

#### 処理原液の調製

[ ] メタミホップのアセトニトリル溶液に0.01M  $\text{CaCl}_2$  溶液を加えて以下の濃度の処理原液を調製した。

処理原液 I : 0.53mg/L の処理原液 (0.3%アセトニトリル含有) を調製した。

処理原液 II : 0.157mg/L の処理原液 (0.026%アセトニトリル含有) を調製した。

処理原液 III : 0.378mg/L の処理原液 (0.017%アセトニトリル含有) を調製した。

#### 試験溶液の作製

試験の最高濃度はガイドラインの0.01M  $\text{CaCl}_2$  飽和溶解度の1/2あるいは5mg/Lを超えない濃度に設定するため、メタミホップの水溶解度0.687mg/L ( $20^{\circ}\text{C}$ ) の1/2である0.34mg/L以下で実施した。各試験には土壌を含まない試験溶液のみの対照試料を調製した。処理溶液は一部をLSCで測定し、試験溶液濃度を算出した。

予備試験：予め平衡化された土壌/水(1g:22.5mL)系に処理原液Iを2.5mL添加した。

試験溶液濃度は約0.04mg/Lであった。

スクリーニング試験：予め平衡化された土壌/水(1g:5mL)系に処理原液IIを20mL添加した。

試験溶液濃度は0.126mg/Lであった。

高次試験：処理原液IIおよび処理原液IIIを次表のように希釈し、予め平衡化された土壌/

水(1g:5mL)系に添加した。試験溶液濃度は以下の通りであった。

土壌 I~V			土壌 VI および VII		
各処理溶液 20mL を添加			各処理溶液 15mL と 0.01M $\text{CaCl}_2$ 溶液 5mL を添加		
処理溶液	溶液調製法	試験溶液濃度	処理溶液	溶液調製法	試験溶液濃度
A	処理原液 II を使用	0.126 mg/L	A'	処理原液 III を使用	0.227mg/L
B	溶液 A を 5 倍希釈	0.023 mg/L	B'	溶液 A' を 5 倍希釈	0.040 mg/L
C	溶液 B を 2 倍希釈	0.012 mg/L	C'	溶液 B' を 2 倍希釈	0.020 mg/L
D	溶液 C を 5 倍希釈	0.002 mg/L	D'	溶液 C' を 5 倍希釈	0.003 mg/L
E	溶液 D を 2 倍希釈	0.001 mg/L	E'	溶液 D' を 2 倍希釈	0.002 mg/L

#### 予備試験

##### 土壌／水比の選定

土壌 I および II を用い、土壌／水比を 1/25 (1g/25mL)、2/25 (2g/25mL)、3/25 (3g/25mL) で行ない、土壌／水比を選定した。

##### 吸着平衡時間の測定

試験濃度 0.04mg/L を用い、前記の土壌／水比で、2、5、24 および 48 時間振とう後、水相中の放射能を測定し、平衡化時間を求めた。

##### 物質収支の測定

土壌／水比 1/25、試験濃度 0.04mg/L で、48 時間平衡化後の予備試験の試料について、水相および土壌中の放射能量とメタミホップ量を測定して求めた。

#### スクリーニング試験

予備試験で決定した土壌／水比および平衡化時間を用い、試験濃度 0.126mg/L で 3 土壌 (土壌 III、IV および V) における 2、5 および 24 時間後の吸着を調べた。予備試験の 2 土壌 (土壌 I および II) の結果を合わせて、吸着平衡時の吸着係数 (Kd) および有機炭素吸着係数 (Koc) を算出した。

#### 高次試験

予備試験およびスクリーニング試験で決定した土壌／水比および平衡化時間を用い、7 土壌 (土壌 I～VII) における吸着を 5 濃度 (土壌 I～V : 0.001～0.126mg/L、土壌 VI および VII : 0.002～0.227mg/L) で調べ、Freundlich の吸着等温式を求めた。

吸着試験後の水相を除いた土壌に新たな 0.01M CaCl<sub>2</sub> 溶液を加えて吸着試験と同様の方法で脱着等温式を求めた。

#### 分析法

吸着および脱着後、試料は遠心分離 (室温、約 3300rpm で 10 分間) した。得られた水相は LSC により放射能量を測定した。土壌はアセトニトリル／水 (4 : 1、v/v) で 3 回抽出した。抽出液は直接、土壌残留物は燃焼処理後、液体シンチレーション計測法 (LSC) で放射能量を測定した。さらに、水相と抽出液中のメタミホップ量は薄層クロマトグラフィ (TLC) で分析を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

## 試験結果

### 予備試験

#### 土壌/水比の選択 (土壌 I および II)

土壌/水比 1/25~3/25 で 48 時間までの経時的な吸着量を次表に示す。

土壌/水比 (w/v)	土壌吸着量 (処理放射能%)							
	土壌 I (砂壤土)				土壌 II (壤土)			
	2hr	5hr	24hr	48hr	2hr	5hr	24hr	48hr
1/25	78.8	81.3	84.9	85.5	82.1	79.5	82.5	84.6
2/25	85.3	87.0	89.0	88.4	84.2	86.2	88.8	88.7
3/25	87.4	89.0	90.5	90.0	87.0	89.5	90.0	90.3
対照 (土壌なし)	98.3	100.1	100.9	100.7	--	--	--	--

2 土壌とも 5 時間後に吸着平衡に達した。48 時間後の吸着量は土壌/水比が大きくなると増加した。対照試料は試験期間中変化がなく、安定であった。

以上の結果から、土壌/水比は吸着量が 80% 以上を示した 1/25 とした。

#### 物質収支 (土壌 I および II)

土壌/水比 1/25 における土壌 I および II の 48 時間後の物質収支を次表に示す。

	処理放射能%			
	水相	土壌抽出液	土壌非抽出物	回収率
土壌 I	14.5	77.5	6.5	98.4
土壌 II	15.4	78.5	9.3	103.2

土壌 I および II の非抽出物はそれぞれ 6.5 および 9.3% で、回収率は 98% 以上であった。土壌より抽出された放射能の 91.5% 以上がメタミホップであった。

#### スクリーニング試験 (土壌 III~V)

土壌/水比 1/25 で 24 時間までの経時的な吸着量を次表に示す。

土壌/水比 (w/v)	土壌吸着量 (処理放射能%)								
	土壌 III (シルト質埴壤土)			土壌 IV (埴壤土)			土壌 V (シルト質埴壤土)		
	2 hr	4 hr	24 hr	2 hr	4 hr	24 hr	2 hr	4 hr	24 hr
1/25	87.3	86.8	90.4	90.6	90.4	92.8	88.0	88.2	90.8
対照 (土壌なし)	99.8	100.6	99.6	--	--	--	--	--	--

3 種の土壌における 24 時間後の吸着量は 90.4~92.8% の範囲内であった。対照試料は予備試験と同様に試験期間中変化がなく、安定であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

予備試験およびスクリーニング試験の結果、平衡化時間は4時間で十分であった。  
予備試験(試験濃度 0.04mg/L、48時間)およびスクリーニング試験(試験濃度 0.126mg/L、24時間)の1濃度における土壌吸着係数を次表に示す。

供試土壌	有機炭素%	Kd*	Koc**
土壌 I (砂壌土)	2.3	147.8	6427
土壌 II (壤土)	1.28	136.8	10691
土壌 III (シルト質埴壌土)	2.67	235.2	8810
土壌 IV (埴壌土)	4.67	324.3	6945
土壌 V (シルト質壤土)	2.11	248.4	11770

\* 土壌吸着係数

\*\* 有機炭素%で補正した土壌吸着係数

土壌吸着係数は Kd が 136.8~324.5 で、Koc が 6427~11770 であった。

#### 高次試験

7種の土壌における吸着平衡後のメタミホップの残留割合は TLC 分析の結果、水相中放射エネルギーの 65.5~88.5% (吸着 4 時間後) および 47.7~100.0% (脱着 16 時間後)、土壌抽出液中放射エネルギーの 96.3~98.4% であった。そのため、高次試験におけるメタミホップの残留割合は、水相では TLC 分析結果で補正したが、土壌では補正を行わなかった。

#### 吸着等温式

7種の土壌で土壌/水比 1/25、2桁の範囲の 5 濃度、平衡化時間 4 時間で吸着試験を行った。得られた Freundlich 吸着等温図を図 1 に示す。 Freundlich 吸着等温式から求められた吸着パラメータを次表に示す。

	土壌 I	土壌 II	土壌 III	土壌 IV	土壌 V	土壌 VI	土壌 VII
有機炭素含有量 %	2.3	1.28	2.67	4.67	2.11	7.60	1.50
$K_F^{ads}$ *	196.2	98.2	257.1	404.4	424.1	217.2	152.7
$K_{Foc}^{ads}$ **	8533	7674	9629	8660	20101	2857	10179
1/n	1.03	0.96	1.02	1.05	1.13	0.99	0.94
R <sup>2</sup>	0.9970	0.9954	0.9996	0.9991	0.9980	0.9995	0.9991

\* Freundlich 土壌吸着係数

\*\* 有機炭素%で補正した Freundlich 土壌吸着係数

$K_{Foc}^{ads}$  値は 2857~20101 で、平均 9662 であった。相関係数 ( $r^2$ ) は 0.9954 以上であり、1/n 値が 0.94~1.13 と吸着段階はほとんど線形であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

### 脱着等温式

メタミホップは長い平衡化時間では水中で安定でないため、脱着平衡化時間は検討せず、16時間に設定して行った。得られた Freundlich 脱着等温図を図2に示す。 Freundlich 脱着等温式から求められた脱着パラメータを次表に示す。

	土壌 I	土壌 II	土壌 III	土壌 IV	土壌 V	土壌 VI	土壌 VII
有機炭素含有量 %	2.3	1.28	2.67	4.67	2.11	7.60	1.50
$K_F^{des}$ *	325.0	210.0	409.9	701.3	569.5	406.7	533.8
$K_F^{des} oc$ **	14130	16407	15353	15018	26992	5352	35588
1/n	0.99	0.96	1.00	1.03	1.03	0.98	0.97
$r^2$	0.9981	0.9984	0.9980	0.9991	0.9994	0.9982	0.9988

\* Freundlich 土壌脱着係数

\*\* 有機炭素%で補正した Freundlich 土壌脱着係数

$K_F^{des} oc$  値は 5352~35588 で、平均 18406 で、吸着等温式から得られた  $K_F^{des} oc$  値より高く、吸着は一部不可逆であることを示した。相関係数 ( $r^2$ ) は 0.9980 以上であり、1/n 値は 0.96~1.03 と吸着段階と同様に脱着段階も線形であった。

図1 Freundlich 吸着等温図

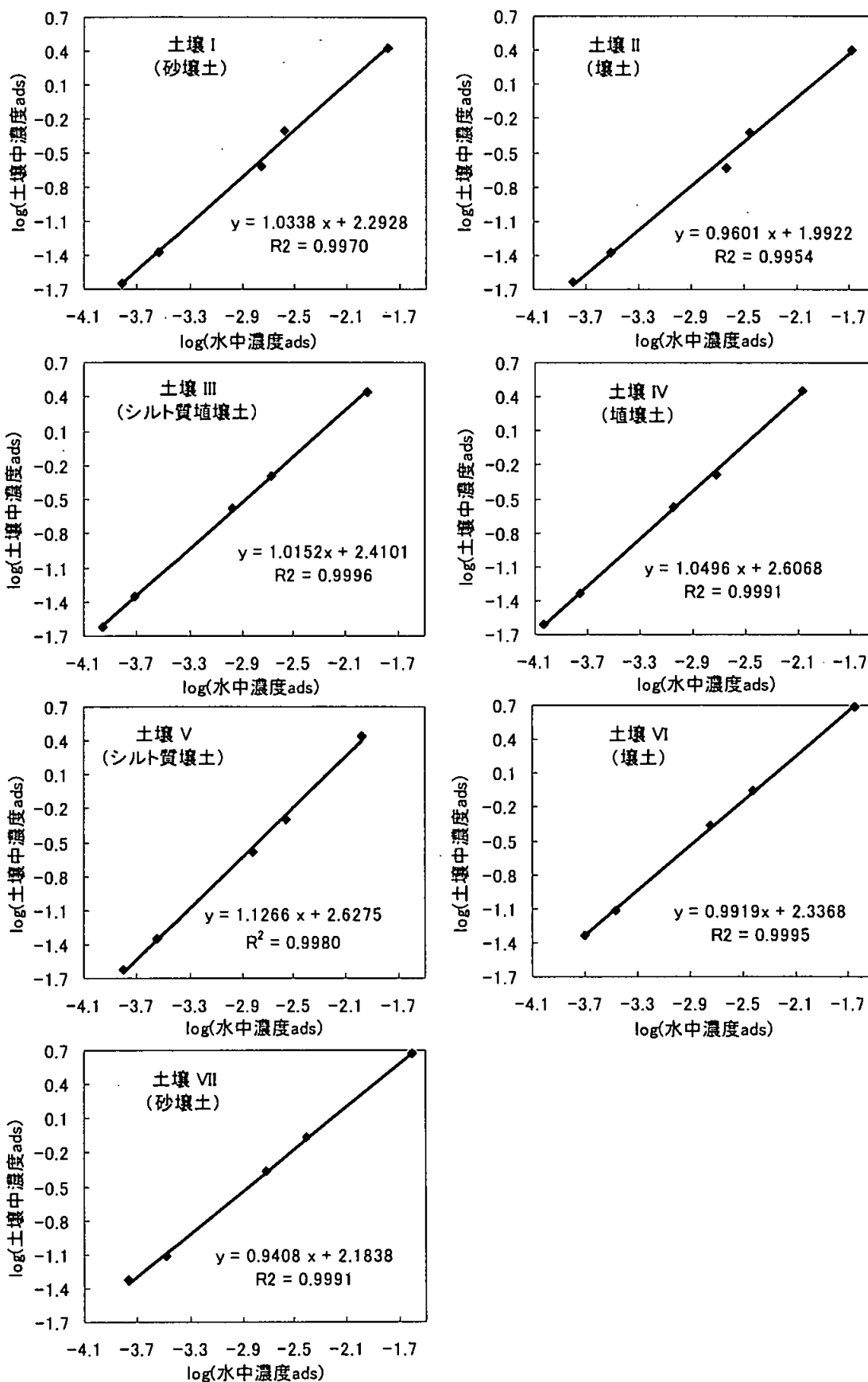
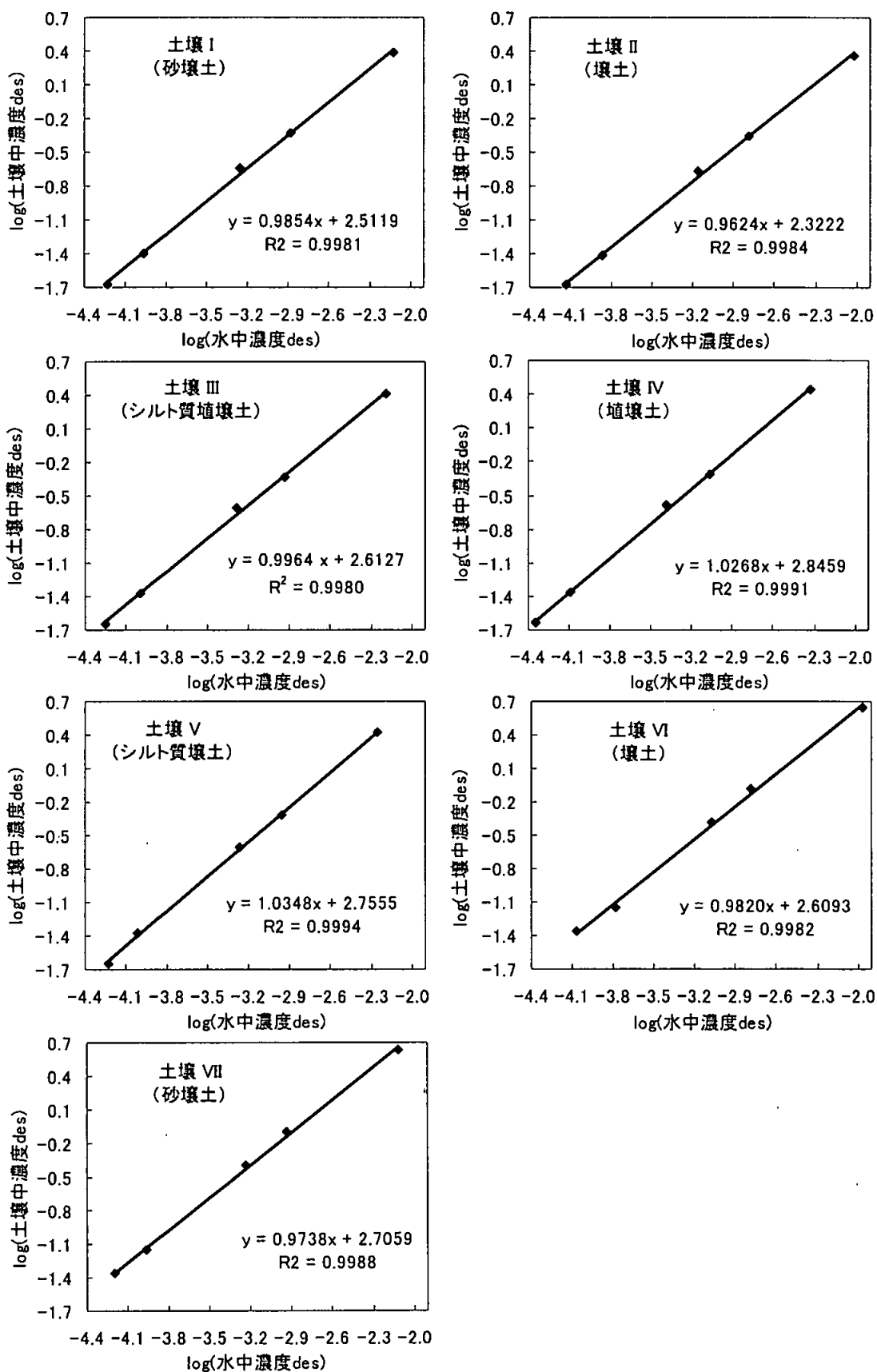


図2 Freundlich 脱着等温図



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

6. ニジマスを用いた生物濃縮試験

(資料 M-5.1)

試験機関：RCC Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：供試標識化合物

化学名 および名称	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェ ノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド [ ] メタミホップ
化学構造式 および標識部位 (*で表示)	
比放射能	MBq/mmol ( )
放射化学的純度	% (HPLC で確認)
略称	標識体

供試生物：ニジマス (学名 *Oncorhynchus mykiss*)

一群各 80 匹 (対照区 45 匹)、体重：1.5~1.6g

方 法：

暴露条件：流水式。試験期間を通じて、75L 容水槽に、試験液を 25mL/24 時間 (52.1μL/3 分) の速度で加え、水を 250L/日で流入し、混合した。

試験期間：56 日間 (取込期間 28 日間、排泄期間 28 日間)

試験濃度区：0.20μg/L 群、2.0μg/L 群、対照群

試験濃度の設定理由：

試験液の調製：標識体をジメチルホルムアミドで希釈し、0.05mg/25mL および 0.5mg/25mL の保存溶液を調製した。この保存溶液と水を混合し、設定濃度の試験水 0.20μg/L および 2.0μg/L を調製した。

環境条件：水温 12~14°C、pH 7.1~8.3、溶存酸素濃度 7.6~9.4mg/L

魚体中の放射能濃度：取込期間は 5 時点 (4、7、14、21 および 28 日)、排泄期間は 4 時点 (32、35、42 および 56 日) において、4 匹/時点 (取込期間対照区および 0.20μg/L 群は 6 匹/時点) をサンプリングした。組織可溶化剤 (Soluen 350、Packard 製) を魚体新鮮重量 100mg あたり 1mL の割合で加えて、ニジマス全身を約 50°C で 48~96 時間可溶化させた。可溶化させた試料を直接シンチレーション液に加えて LSC で放射能を測定した。

魚体中の脂肪含量：対照区より 4 日および 28 日目に採取し冷凍保存した魚体をメタノール / ジクロロメタン (1:1, v/v) 抽出することにより脂肪含量を測定した。

試験水中の放射能濃度：取込期間は 5 時点 (4、7、14、21 および 28 日)、排泄期間は 4 時点 (32、35、42 および 56 日) において、試験水槽から 10mL/時点 (二連)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

の試験水を採取し、直接 LSC で測定した。

代謝物分析 ; 取込期間は 5 時点 (4、7、14、21 および 28 日)、排泄期間は 4 時点 (32、35、42 および 56 日) において、採取した試験水試料を代謝物の分析に供した。水試料は有機溶媒 (ジクロロメタン) により抽出し、得られた試料を HPLC にて分析した。

計算 ; 取込期間中の魚体中の平均定常濃度、動的生物濃縮係数および排泄速度などは、非線形パラメータ推定プログラム DRIGIN™ (MicroCal Software Inc., USA) を用いて計算した。

試験結果 :

(1) 魚の生死および症状 ; 試験期間中を通じて供試魚に死亡や行動異常は観察されなかった。

(2) 魚体中の放射能濃度( $\mu\text{g-eq/kg fish (Cf)}$ )

試験区 ( $\mu\text{g-eq/L}$ )	取込期間 (日)					排泄期間 (日)			
	4	7	14	21	28	32	35	42	56
0.20	85 $\pm$ 13	83 $\pm$ 14	74 $\pm$ 18	69 $\pm$ 9	59 $\pm$ 2	3.2 $\pm$ 0.3	3.6 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.1
2.00	700 $\pm$ 54	710 $\pm$ 66	699 $\pm$ 94	647 $\pm$ 64	709 $\pm$ 33	33.5 $\pm$ 9.6	28.1 $\pm$ 1.7	15.7 $\pm$ 1.3	9.0 $\pm$ 2.0

0.20  $\mu\text{g/L}$  の低濃度区では 4 日以内に定常濃度に達し、定常濃度は  $75 \pm 8 \mu\text{g-eq/kg}$  (ニジマス全身) であった。その後の排泄期間中 (28 日間) に放射能は速やかに排泄され、終了時には  $1.4 \mu\text{g-eq/kg}$  (定常濃度の 2.0%) に減少した。

2.00  $\mu\text{g/L}$  の高濃度区でも低濃度区と同様に 4 日以内に定常濃度に達し、定常濃度は  $697 \pm 20 \mu\text{g-eq/kg}$  (ニジマス全身) であった。その後放射能は速やかに排泄され、終了時には  $9.0 \mu\text{g-eq/kg}$  (定常濃度の 1.3%) に減少した。

(3) 試験水中の放射能濃度( $\mu\text{g-eq/L}$ )

試験区 ( $\mu\text{g-eq/L}$ )	取込期間 (日)					排泄期間 (日)			
	4	7	14	21	28	32	35	42	56
0.20	0.19	0.22	0.20	0.18	0.18	0.002	0.000	0.000	0.000
2.00	2.22	2.19	1.92	2.10	2.15	0.010	0.001	0.000	0.000

取込期間を通じて、水中における放射能濃度はほぼ一定であり、平均水中濃度は、低濃度区で  $0.19 \mu\text{g-eq/L}$ 、高濃度区で  $2.12 \mu\text{g-eq/L}$  であった。排泄期間中の濃度は定量限界以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

(4) 濃縮係数および排泄半減期

① 経時的 BCFss

試験区 (μg-eq/L)	取込期間 (日)				
	4	7	14	21	28
0.20	447	377	370	383	328
2.00	315	324	364	308	330

申請者註：報告書の数値に基づいて申請者が計算して求めた。

試験水中の平均総放射能 (μg-eq/kg) およびニジマス全身で認められた定常濃度の残留放射能に基づき、ニジマスと試験水の濃度比 (生物濃縮係数、BCF) は両試験濃度区で平均 355 ± 24 であった。

② BCFss

試験区 (μg-eq/L)	魚体中濃度 (Cf)	水中濃度 (Cw)	濃縮係数 (BCFss)*
0.20	75	0.19	392
2.00	697	1.89	369

\* : BCFss = Cf / Cw

放射能 (メタミホップ換算) の試験水の実濃度およびニジマスの定常濃度より計算される BCFss は低濃度区で 392、高濃度区で 369 であった。

③ BCFk

試験区 (μg-eq/L)	取込速度定数 (k1)	排泄速度定数 (k2)	濃縮係数 (BCFk)*
0.20	254	0.676	376
2.00	248	0.730	340

\* : BCFk = k1 / k2

取込速度定数 (k1) と 排泄速度定数 (k2) から求められる濃縮係数 (BCFk) は、低濃度区では 376、高濃度区では 340 と算出された。

④ 排泄半減期

試験区 (μg-eq/L)	排泄速度定数 (k2)	50%排泄期間 (日)	95%排泄期間 (日)	相関係数 (r <sup>2</sup> )
0.20	0.676	1.0	4.4	0.994
2.00	0.730	0.9	4.1	0.998

放射能は速やかに魚体中から排泄され、排泄半減期 (50%排泄期間) は、低濃度区では 1.0 日、高濃度区では 0.9 日と算出された。

(5) 試験水の代謝物分析

暴露期間を通じて両試験濃度区とも試験水中の放射能のほとんど大部分 (試験水放射能の平均 91.8~92.8%) はメタミホップ (親化合物) であることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

(6) 魚体中の脂肪含量

対照区の魚体中の脂肪含量は、4日後で33.7mg/g(魚体湿重量)、28日後で26.9mg/g(同)であった。

結論として、ニジマスにおける放射能(メタミホップ換算)のBCF<sub>ss</sub>は369~392、BCF<sub>k</sub>は340~376であった。両試験濃度区とも4日以内に定常濃度に達し、約1日の半減期で排泄されたことから、メタミホップの取り込みは完全に可逆的であることが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

## 代謝分解のまとめ

メタミホップの動物、植物および土壌における代謝分解、加水分解、水中光分解、土壌吸着および生物濃縮性の概要を以下にまとめ、結果の概要を表1 (M-83~87頁)に、推定代謝分解経路を図1 (M-82頁)に示す。

### 1. 動物体内運命：(資料 M-1.1)

[ ]-メタミホップの低用量 (1 mg/kg) および高用量 (10 mg/kg) で単回または反復投与を行い、投与後 96 時間または 168 時間までの薬物動態、排泄バランス (尿、糞、呼気排泄)、体内分布および代謝を調べた。

### 薬物動態

標識体の血中動態試験において、低用量静脈内投与後の血漿では  $C_{max}$  が 1.114 および 1.296  $\mu\text{g eq/mL}$  (雄および雌：以下同じ)、 $AUC(0-\infty)$  が 2.10 および 3.12  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、消失半減期は 15.0 および 16.4 時間であり、低用量経口投与の血漿では  $T_{max}$  が雌雄とも 1 時間、 $C_{max}$  が 0.358 および 0.331  $\mu\text{g eq/mL}$ 、 $AUC(0-\infty)$  が 2.12 および 2.36  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、消失半減期は 17.3 および 21.6 時間であった。一方、高用量経口投与の血漿では  $T_{max}$  が雌雄とも 1 時間、 $C_{max}$  が 3.647 および 3.815  $\mu\text{g eq/mL}$ 、 $AUC(0-\infty)$  が 18.4 および 26.4  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、消失半減期は 24.8 および 27.6 時間であった。低用量静脈内投与と低用量経口投与の  $AUC(0-\infty)$  の比較からメタミホップの吸収率は雄で 101%、雌で 76%と推定された。また、高用量投与と低用量投与の  $AUC(0-\infty)$  比は雄が 8.7、雌が 11.2 であり、用量相関性 (10 倍) を示した。

### 排泄

排泄バランス試験において、ラットに経口投与したメタミホップは、投与後消化管から速やかに体内に吸収された。尿・糞中排泄パターンは、標識体では雌雄間、投与量間、投与回数間および投与経路間のいずれにも有意な差が見られなかった。尿中排泄は速やかで、最終時点で 72.58~85.86%AR (%AR: 処理放射能に対する%) に達し、主排泄経路であった。糞中には 7.30~15.73% AR、呼気には 0.93~3.20% AR が排泄された。総排泄率は 92.71~98.89% AR の範囲内にあり、最終時点の体内残留は 0.30~1.09% AR と僅かであった。一方、標識体の高用量・単回経口投与では尿中に 38.94% AR、糞中に 44.47% AR、呼気中に 0.04% AR 排泄され、総排泄率が 86.00% AR であり、体内に 6.85% AR が残留した。

### 体内分布

[ ]-メタミホップの薬物動態試験結果からもとめられた  $T_{max}$  (1 時間) とその後の 2 時点 (3 時間、最終時点) における体内分布を標識体を高用量 (10 mg/kg) 投与して調べた。 $T_{max}$  付近 (1 時間) では腎臓、脂肪、肝臓が高い濃度を示したが、それらの臓器を含めた臓器・組織とも速やかに減少し、最終時点では 1 時間後の濃度の 2% 以下となった。なお、標識体高用量投与の



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

雌雄ラットでは、最終時点の全血濃度が血漿濃度に比べて明らかに高くなり、血球部分に結合してその減衰が遅いことを示唆していた。

標識体投与後の最終時点における臓器・組織中の分布は、低用量投与ではカーカス、腸管が0.6% AR以下で、その他は0.05% AR以下と僅かであった。臓器・組織中の濃度は雌雄間に顕著な差がなかったが、静脈投与後では脂肪や腸管で僅かな差が観察され、反復投与後では雄ラットの腸管および肝臓でやや高い濃度を示した。標識体高用量投与雄ラットでは、いずれの臓器・組織とも同時点(96時間後)の標識体高用量投与雌ラットより高い分布率および残留濃度を示し、特にカーカスが約5% ARと高い値となった。

標識体を反復投与した臓器・組織中残留濃度は、単回経口投与に比較して僅かに高かったが、反復投与による被験物質や代謝物の蓄積性は認められなかった。

結論として、臓器・組織中の残留放射能に関しては、被験物質を経口あるいは静脈内投与後、雌雄ラット間で明らかな相違はなく、反復投与による蓄積はなかった。

### 代謝

メタミホップは尿中には検出されず、糞中に標識体投与で0.23~1.65% AR、標識体投与区で1.68% ARと少量ではあるが排泄された。尿・糞中からメタミホップ以外に種の代謝物が検出され、そのうち種(代謝物)がHPLCおよびTLCクロマトグラフィーおよびLC/MSスペクトル解析により同定・確認された。

尿中では、標識体低用量投与で代謝物の種類および生成量に性差が見られ、雌で多くの種類の代謝物が生成したが、投与量間、投与回数間および投与経路間のいずれにも有意な差が見られなかった。

5% ARを超える主要な尿・糞中代謝物は、標識体投与では雄が代謝物( % AR)、代謝物( AR以下)および代謝物( % AR)の種で、雌が代謝物( % AR)、代謝物( % AR)、代謝物( % AR)、代謝物( % AR)および代謝物( % AR)の種であった。一方、標識体投与の雄では代謝物( % AR)、代謝物( % AR)および代謝物( % AR)であった。これらの代謝物のうち、代謝物が糞中にのみ排泄されたほかはいずれも尿中に大部分が排泄された。

主代謝経路は、メタミホップの 更に代謝されて

代謝物 と 代謝物 および 代謝物 へ

代謝物 および された代謝物 への生成経路が推定された。次いで、

と による代謝物 および代謝物 の生成、

および 代謝物 代謝物 および 代謝物 の生成が推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

## 2 植物体内運命：(資料 M-1.2 及び M-1.3)

### 2.1 メタミホップ 1 回処理試験 (資料 M-1.2)

標識位置の異なる 2 種の[ ]-メタミホップ ( 標識体) を

水稻に葉面散布 1 回処理し、慣行栽培した。施用 155 日後に、収穫して、玄米、稲わら、根部及び土壌を採取し、各画分中の放射性総残留物、放射能の分布及び代謝を調べた。

#### 放射性総残留物 (TRR)

TRR は、玄米、わらは酸化燃焼/LSC 法で、わら、根部及び土壌は抽出法で測定した。イネ植物体は、玄米及びわら (酸化燃焼/LSC 法) の TRR から算出した。

酸化燃焼/LSC 法による TRR は玄米、わら及びイネ植物体で、それぞれ 0.004、0.413、0.296 mg e.q./kg ( 標識体) 及び<0.001、0.364、0.288 mg e.q./kg ( 標識体) であった。玄米中の TRR は両標識体とも微量であったので、残留放射性成分の分布の調査及び特徴付けは行わなかった。

抽出法による TRR はわら、根部及び土壌で、それぞれ 0.413、0.719、0.002 mg e.q./kg ( 標識体) 及び 0.364、1.433、0.015 mg e.q./kg ( 標識体) であった。土壌中の TRR は両標識体とも極めて微量であった。

#### 放射能の分布

わら、根部及び土壌試料をヘキサン、アセトニトリル、メタノール及びメタノール/水混液で順次抽出し、各画分及び抽出残渣中の放射能の分布を調査した。またわら及び根部試料では抽出後固形物から酸加水分解及び又は酵素加水分解で抽出される放射能を調査した。TLC 及び又は HPLC コクロマトグラフィーにより、放射性成分の特徴付け/同定を行った。

わら中の放射能は 標識体で 48.3%TRR (0.200 mg e.q./kg)、 標識体で 45.6%TRR (0.166 mg e.q./kg) が抽出され、抽出後固形物 (PES) 中に残存する放射能は 標識体で 51.7%TRR (0.213 mg e.q./kg)、 標識体で 54.4%TRR (0.198 mg e.q./kg) であった。わら抽出液中には計 個の放射性成分が検出され、メタミホップ (A) が特徴付けられたが、その残留レベルは極めて低かった ( )。またその他の成分も個々には 10% TRR 未満 ( $\leq 0.032$  mg eq./kg) であった。また PES 中の放射能は化学的加水分解及び酵素加水分解により遊離される放射能を確認した ( ) が、その大部分は植物体構成成分に取り込まれていた。

根部中の放射能は加水分解を含む抽出により 標識体で 5.88%TRR (0.037 mg e.q./kg)、 標識体で 8.78%TRR (0.109 mg e.q./kg) が抽出され、抽出後固形物中に残存する放射能は 標識体で 94.12%TRR (0.682 mg e.q./kg)、 標識体で 91.22%TRR (1.324 mg e.q./kg) であり、大部分の放射能が抽出後固形物に残存した。根部抽出液中には計 個の放射性成分が検出されたが、個々には 1.6%TRR を超えなかった。放射性成分メタミホップ (A) が同定された。

土壌抽出液中で 同定又は特徴付けられた成分は A であった。

#### 代謝

同定又は特徴付けられた代謝物は であった。水稻に施用されたメタミホップの施用 155 日後の放射性成分の残留量は低く、その代謝経路は、代謝物 に分解され、次いで結

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

合抱合体を生成する経路であった。

## 2.2 メタミホップ2回処理試験(資料M-1.3)

標識位置の異なる2種の[ ]メタミホップ( 標識体)を

水稻に葉面散布2回処理した。一回目散布を早期生育期の移植15日後に、二回目散布を収穫65日前(移植後175日)にそれぞれ行ったのち、最終収穫45日前(第1回採取)、同30日前(第2回採取)および最終収穫時点(第3回採取)の計3時点において試料を採取した。第1回および第2回採取時には、稲わら、根部及び穂を採取し、第3回採取時には、稲わら、根部、もみ殻及び玄米を採取した。採取試料の各画分中の放射性総残留物、放射能の分布及び代謝を調査した。

### 放射性総残留物(TRR)

TRRは、表面洗浄液画分、抽出画分および抽出後固形物(PES)中の放射性残留物の和として算出した。液体試料および固形試料中の放射能は、それぞれLSC法および酸化燃焼/LSC法で測定した。

最終収穫45日前(第1回採取)の稲わら、根部及び穂におけるTRRは、それぞれ2.528、0.214、0.070 mg e.q./kg( 標識体)及び1.971、0.219、0.156 mg e.q./kg( 標識体)であった。最終収穫30日前(第2回採取)の稲わら、根部及び穂におけるTRRは、それぞれ2.284、0.285、0.040 mg e.q./kg( 標識体)及び1.285、0.201、0.050 mg e.q./kg( 標識体)であった。最終収穫期(第3回採取)の稲わら、根部、もみ殻及び玄米におけるTRRは、それぞれ1.670、0.114、0.092、0.035 mg e.q./kg( 標識体)及び1.498、0.177、0.113、0.037 mg e.q./kg( 標識体)であった。

### 放射能の分布

各試料をアセトニトリル/水混液、水及びアセトニトリルで順次抽出し、抽出画分及びPES中の放射能の分布を調査した。また最終収穫期試料ではPESから酸/塩基還流処理で遊離される放射能を調査した。TLC及び/又はHPLCコクロマトグラフィーにより、放射性成分の特徴付け/同定を行った。

最終収穫45日前(第1回採取):稲わら中の主残留成分はメタミホップ(A)であり、その残留レベルは1.551~2.171 mg eq./kg(78.7~85.8%TRR)であった。その他には が

検出された。PES中に残存する残留物のレベルは0.159~0.237 mg eq./kg(6.3~12.0%TRR)であった。根部の主残留成分はAであり、その残留レベルは0.028~0.034 mg eq./kg(12.8~15.9%TRR)であった。その他には が特徴付けられたが、その残留レベルは極めて低かった( )。PES中の残留物のレベルは

であった。稲わら及び根部いずれの試料中からも、その他に複数の成分が検出されたが、個々には10%TRR未満の微量であった。穂中の残留物としてA

が特徴づけられたが、その残留レベルは であった。その他には、標識体の抽出画分中において %TRRを示すTLC放射性領域が検出されたが、残留レベルは 微量であった。その他にも複数の成分が検出されたが、個々には10%TRR未満であった。PES中の残留物のレベルは mg eq./kg( %TRR)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

最終収穫 30 日前 (第 2 回採取) : 稲わら中の主残留成分は A であり、その残留レベルは 1.046~1.892 mg eq./kg (81.5~82.8%TRR)であった。その他には

が  
検出された。PES 中に残存する残留物のレベルは 0.129~0.149 mg eq./kg (5.6~11.6% TRR) であった。根部の主残留成分は A であり、その残留レベルは 0.038~0.045 mg eq./kg (16.0~19.0%TRR)であった。その他には  
が特徴付けられたが、その残留レベルは極めて低かった ( )。PES 中の残留物のレベルは 0.096~0.154 mg eq./kg (47.6~54.1% TRR) であった。稲わら及び根部いずれの試料中からも、その他に  
成分が検出されたが、個々には 10% TRR 未満の微量であった。穂中の残留物として A、  
が特徴づけられ、その残留レベルは A では 0.002~0.006 mg eq./kg (3.9~14.3%TRR)であり、その他は  
であった。その他には、  
標識体の抽出画分中において %TRR を示す TLC 放射性領域が検出されたが、残留レベルが  
eq./kg と微量であった。その他にも複数の成分が検出されたが、個々には 10% TRR 未満であった。PES 中の残留物のレベルは  
mg eq./kg ( % TRR) であった。

最終収穫 (第 3 回採取) : 稲わら中の主残留成分は A であり、その残留レベルは 0.962~1.276 mg eq./kg (64.2~76.4%TRR)であった。その他には

が  
検出された。その他にも  
成分が検出されたが、個々には 10% TRR 未満の微量であった。PES 中に残存する残留物のレベルは 0.137~0.227 mg eq./kg (8.2~15.2% TRR) であった。根部の主残留成分も  
であり、その残留レベルは  
mg eq./kg ( %TRR)であった。その他には  
が特徴付けられたが、その残留レベルは  
と微量であった。その他に  
成分が検出されたが、個々には 10% TRR 未満であった。PES 中の残留物のレベルは 0.075~0.126 mg eq./kg (66.5~71.2% TRR) であった。もみ殻中の主残留成分は A であり、その残留レベルは 0.019~0.046 mg eq./kg (16.6~50.2%TRR)であった。その他には  
が  
検出された。その他にも  
成分が検出されたが、個々には 10% TRR 未満の微量であった。PES 中に残存する残留物のレベルは 0.030~0.061 mg eq./kg (32.1~54.1% TRR) であった。玄米中の残留物は、  
標識体抽出液中でのみ A が特徴づけられ、その残留レベルは  
であった。その他には、  
標識体の抽出画分中において %TRR を示す TLC 放射性領域が検出されたが、残留レベルが  
mg eq./kg と微量であった。この領域についてさらなる TLC 展開により分離したところ、個々には 10%TRR 未満の複数成分から構成されていた。その他にも複数の成分が検出されたが、個々には 10% TRR 未満の微量であった。PES 中の残留物のレベルは 0.023~0.028 mg eq./kg (64.1~80.3% TRR) であった。最終収穫期の各試料より得られた抽出後固形物 (PES) について、さらに酸、塩基還流処理により遊離される放射能を確認した。その結果、いずれの PES においても大部分の放射能が酸処理において遊離された。玄米中での PES 中残留物の大部分はデンプンに取り込まれていると推定された。

#### 代謝

同定又は特徴付られた代謝物は  
であった。メタミホップを処理した水稻中における主要残留物は中間採取期から最終収穫期を通じてメタミホップであり、検出された代謝物の残留レベルはいずれも 10%TRR 未満と微量であった。その代謝経路は、  
代謝物  
に分解される経路であり、次いで部分的には抱合体を生成するものと推

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

定された。根部表面洗浄液において微量の が検出されたが、稲根部は通常農作物として残留分析の対象部位ではないため、推定代謝経路には記載しなかった。

メタミホップ1回及び2回処理試験(資料M-1.2及び1.3)の結果から、両試験を通じた慣行収穫期における稲わら及び玄米中のTRRは、それぞれ0.364~1.670及び<0.001~0.037 mg eq./kgであり、検出された10%TRRを超える主要放射性成分は、メタミホップのみであった。また、同定又は特徴付られた代謝物は であり、代謝物は は2試験に共通して認められた。

### 3. 土壌中運命

#### 好氣的湛水土壌動態(資料M-2.2)

[ ]-メタミホップの好氣的湛水土壌における動態・分解性を調べた。

25℃、暗所で121日間試験を行った。

水相中放射能は試験期間中ほぼ一定であった(標識体:3.4~9.2%AR、 標識体:1.4~3.3%AR)。土壌中の抽出可能な放射能は経時的に減少し、121日後に 標識体で56.9%AR、 標識体処理で34.8%ARとなった。一方、土壌結合型残留物は経時的に増加し、121日後に 標識体で27.7%AR、 標識体で50.8%ARとなり、その大部分(12~36%AR)は有機物画分であるヒューミンおよびフミン酸画分に結合していた。最終時点において<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は 標識体で2.3%AR、 標識体で4.8%AR生成したが、その他の揮散物は、両標識体とも0.2%AR以下であった。土壌/水試験系における総回収率は試験期間を通して、 標識体で93.1~101.7%AR、 標識体で90.6~101.4%ARであった。

水相( 標識体のみ)及び土壌抽出液中の放射性成分をHPLC及びTLCクロマトグラフィーで同定/特徴づけ、一部についてはLC/MSにより同定した。また、2N水酸化ナトリウム溶液に捕集された放射能は水酸化バリウム沈殿法により<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>であることが確認された。

水相には、メタミホップ(A)、及び が検出されたが、A及び は極めて微量( %AR)であった。

土壌抽出液中のAは処理直後で90.4~94.3%ARであったが、経時的に減少し、121日後には4.4~5.5%ARとなった。

土壌/水試験系中のAは処理直後で91.7~94.3%ARであったが、経時的に減少し、121日後には4.4~5.5%ARとなった。好氣的湛水土壌中のAの半減期は22日と算出された。

土壌/水試験系中の代謝物として 及び ( 標識体)並びに ( 標識体)が同定された。

メタミホップは好氣的湛水土壌中で急速に分解し、その主要代謝分解経路は、 及び に分解し、さらに代謝されて土壌結合型残留物が生成する経路であると推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

### 好氣的土壤動態 (資料 M-2.1)

[ ]-メタミホップの好氣的畑地土壤における代謝・分解性を調べた。

20°C、暗所で試

験を行った。

土壤中の抽出可能な放射能は経時的に減少し、119 日後に 標識体処理で 23.2%AR、 標識体処理で 18.5%AR となった。一方、土壤結合型残留物は経時的に増加し、119 日後に 標識体処理で 57.0%AR、 標識体処理で 72.8%AR となり、その大部分 (76~82% AR) は有機物画分であるフミンおよびフミン酸画分に結合していた。最終時点において  $^{14}\text{CO}_2$  は 標識体処理で 17.1%AR、 標識体処理で 4.9%AR 生成したが、その他の揮散物は、両標識体処理とも 0.7%AR 以下であった。総回収率は試験期間を通して、 標識体処理で 92.5~105.5%AR、 標識体処理で 96.2~106.6% AR の範囲内であった。

土壤抽出物中の代謝物は、TLC および HPLC コクロマトグラフィーで同定された。また、2N 水酸化ナトリウム溶液に捕集された放射能は水酸化バリウム沈殿法により  $^{14}\text{CO}_2$  であることが確認された。

土壤中のメタミホップは処理直後 101.2~102.1%AR 存在したが、そののち経時的に減少し、119 日後に 17.5~20.3%AR になった。メタミホップの非滅菌土壤中での半減期は、49.7 日と算出された。

10%AR を超える主要な代謝物は検出されなかった。 代謝物として、代謝物 ( % AR)、代謝物 ( % AR) および代謝物 ( % AR) が同定された。

メタミホップの好氣的畑地条件下の土壤における主要な代謝分解経路は、土壤有機物への結合およびその後の  $\text{CO}_2$  への無機化であり、それ以外にメタミホップの

と による代謝物 および代謝物 の生成経路、更に代謝物 の による代謝物 の生成経路も推定された。

あわせて実施した滅菌条件下での土壤分解試験では、メタミホップの半減期が 301 日と非滅菌条件と比較して大幅に長くなったことから、メタミホップは土壤中で主に土壤微生物によって代謝分解されると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

#### 4. 水中動態試験：(資料 M-3.1 および M-3.2)

##### 加水分解 (資料 M-3.1)

pH 4、7、9 における [ ]-メタミホップの加水分解性を試験した ( )。

メタミホップは pH 7、50℃では 5 日間安定 (分解率 5.4%) であり、半減期は 20℃で 1 年以上と推定された。pH 4 では半減期が 25℃で 6.9 日、40℃で 1.7 日、50℃で 1.1 日であり、pH 9 では半減期が 25℃で 70 日、40℃で 6.9 日、50℃で 1.6 日となった。

分解物は HPLC コクロマトグラフィーおよび LC/MS スペクトル解析により、分解物 および分解物 と同定された。これらは と によって生成する分解物であり、10%AR を超えて検出された。

##### 水中光分解 (資料 M-3.2)

標識体 ( ) を 23℃、または 標識体 ( ) を 25℃の温度条件下で、緩衝液 (pH 7) および自然水 (池水) に添加したのち、人工光 (キセノン光源、300-400 nm の範囲で光強度 49.4W/m<sup>2</sup>) を照射することにより、水中光分解性を試験した。

メタミホップの半減期は、緩衝液で 0.7~1.0 日 (東京春季太陽光換算半減期 4.4~6.4 日)、自然水で 1.6~1.9 日 (同 10.2~12.1 日) であり、緩衝液中より自然水中で分解が若干遅かった。

最終時点における <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 発生量は 標識体処理で平均 5.2%AR、 標識体処理で平均 37.4%AR であり、 が無機化はより速やかに進行した。

分解物として、緩衝液中で 種、自然水中で 種検出され、このうち、種 (分解物 ) が HPLC および TLC コクロマトグラフィー、LC/MS および NMR スペクトル解析により同定・確認された。

10%AR を超える主要な代謝物は、分解物 ( )、分解物 ( )、分解物 ( %AR)、分解物 (最高値 %AR) および分解物 (最高値 %AR) の 種であった。その他の分解物はいずれも 10%AR 未満であった。

主要な水中光分解経路は による分解物 および分解物の生成経路、および分解物 の 分解物 部分の転移による分解物 の生成経路であった。その他に分解物 の 、メタミホップからの による 等の経路であった。

水中分解物のうち、主分解物で減衰の遅い分解物 、および分解物 は動物代謝物として確認されている。一方、分解物 は水中光分解に特有な分解物であるが、4 日以内に最高値に達したのち、半減期が 1.5~2.3 日と速やかに消失し、残留性は低いものであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

#### 5. 土壌吸着：(資料 M-4.1)

ヨーロッパの土壌 5 種類および日本の土壌 2 種類を用いて[ ]-メタミホップ( 標識体)の吸着・脱着試験を実施した。有機炭素含量で補正した土壌吸着係数  $K_F^{ads}_{oc}$  は 2857~20101 (平均 9662)、土壌脱着係数  $K_F^{des}_{oc}$  は 5352~35588 (平均 18406) であった。 $K_F^{des}_{oc}$  値は  $K_F^{ads}_{oc}$  値より高く、吸着は一部不可逆的であることが示された。試験した全ての土壌においてメタミホップはわずかに移動、あるいは移動しないとして分類される。

#### 6. 生物濃縮性：(資料 M-5.1)

[ ]-メタミホップ( 標識体)のニジマスにおける生物濃縮性を調べた。ニジマスを試験濃度 0.2  $\mu\text{g/L}$  および 2.0  $\mu\text{g/L}$  において流水式で 28 日間暴露し、その後 28 日間薬剤を含まない水槽で飼育し、取込および排泄期間中の試験水および魚体中の放射能濃度を経時的に測定した。両試験濃度区とも取込期間中の試験水中の放射能のほぼ大部分はメタミホップであった。

両試験濃度区とも魚体中の放射能濃度は 4 日以内に定常濃度に達し、排泄期間においては半減期約 1 日の速度で減少した。放射能(メタミホップ換算)のニジマスにおける生物濃縮係数  $BCF_{ss}$  は 369~392、 $BCF_k$  は 340~376 と計算された。また、ニジマスにおけるメタミホップの取り込みは完全に可逆的であることが示された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

図 1 メタミホップ の代謝分解経路図

表 1. 代謝分解の概要

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロイーターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

メタミホップの開発年表