

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

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

メトラクロールの代謝試験には以下の標識位置の化合物を用いた。

名 称	構造式および標識位置
標識メトラクロール	* : 標識位置

[標識位置の選定理由]

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	供試数	投与方法及び処理量	試験場所 (報告年)	頁			
M-01	動物代謝 吸収、分布 および排泄	ラット	雌雄各 4 匹	標識メトクロール 3mg/kg を単回 経口投与	Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1974 年)	m-15			
	投与 24 時間後までに雄で 60%、雌で 47%が糞尿中に排泄された。投与 216 時間後には尿中に 35%(雄)及び 44%(雌)、糞中に 63%(雄)及び 51%(雌)が排泄され、呼気中には放射活性は認められなかった。臓器中濃度は血液中で 1.1~1.5ppm、肝及び腎合わせて 0.2ppm が認められた。								
M-02	動物代謝 吸収、排泄 および代謝	ラット	雄 8 匹	標識メトクロール 52mg/kg を単 回経口投与	Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1974 年)	m-17			
	投与 48 時間後までに尿中に 34%、糞中に 42%が排泄された。投与 96 時間後までに尿中に 37%、糞中に 47%が排出され、M1 試験の場合と同様であった。代謝物として、尿中に 糞中に が検出された。								
M-03	動物代謝 吸収、排泄 および代謝	ラット	雄 2 匹	標識メトクロール 31mg/kg を単 回経口投与	Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1974 年)	m-19			
	投与 48 時間後までに尿中に 21.5%、糞中に 51.4%が排泄された。投与 48 時間後の代謝物として、尿中に が %、 が %、糞中に が %、 が %確認されたが、親化合物のメトクロール[A]は検出されなかった。								
M-04	動物代謝 代謝物の同定	ラット	雄数匹	標識メトクロール 44mg/kg を単 回経口投与	Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1977 年)	m-21			
	投与 48 時間後までに尿中に が %、 および が各 %、糞中に が %検出されたが、親化合物のメトクロール[A]は検出されなかった。主要代謝経路は N-アルキル基および N-アシル基の酸化と考えられ、 の存在から の経路も考えられた。								
M-05	動物代謝 吸収および 分布	ラット	血中濃度：雌雄各 3 匹 胆汁中排泄：雄 3 匹 [*] 腸肝循環：雄 3 匹 [*] ネトジオグラーフ：雄 1 匹 [*] 組織内分布：雌雄各 5 匹 ([*] ：低濃度のみ)	標識メトクロール 1.5 ある いは 300mg/kg を単回経口投与	株式会社 生体科学研究 所(1988 年)	m-24			
			48 時間後までの胆汁排泄 76%、尿中排泄 16%、未吸収 2%から、消化管からの吸収は投与の 92~98%と考えられた。又、腸肝循環が示唆された。組織中濃度から、特に高濃度で残存する組織は認められなかったが、赤血球との結合が示唆され、血液中半減期は求められなかった。申請者が算出した血漿中のパラメーターは以下の通りであった。						
			項目	1.5mg/kg			300mg/kg		
	雄	雌	雄	雌					
Cmax (ppm)	0.089	0.093	22.1	26.4					
T _{max} (hr)	4	4	4	4					
T _{1/2} (hr)	8~24	8~24	8~24	8~24					
AUC _{0-48hr}	3.15	3.10	780	841					
AUC _{0-72hr}	算出せず	算出せず	1094	1160					

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	供試数	投与方法及び処理量	試験場所 (報告年)	頁
M-06 (GLP)	動物代謝 吸収、排泄 および分布	ラット	雌雄各 5 匹	標識トラカール 1.5 あるいは 300mg/kg を単回経口投与、又は、 1.5mg/kg 単回静脈内投与	Hazleton Wisconsin Inc. (米国、1992 年、 1993 年補足)	m-31
	いずれの投与経路でも 48 時間以内に 90%以上が尿・糞中に排泄された。静脈内投与と経口投与で排泄率に大きな差がないことから、吸収率が非常に高いことが示唆された。組織中残存率はいずれも 0.3%以下であったが、赤血球との結合が示唆された。					
M-07 (GLP)	動物代謝 代謝物同定	ラット	雌雄各 5 匹	標識トラカール 1.5 あるいは 300mg/kg を単回経口投与、又は、 1.5mg/kg 単回静脈内投与	Ciba-Geigy Corp. (米国、1994 年)	m-36
	尿および糞中代謝物の同定の結果、 の化合物が同定され、主要代謝物として、 等が認められた (は %TRR 以上) 。投与量の %を超える未知代謝物は認められなかった。主要代謝経路として、 1) 2) が考えられた。					
M-08	動物代謝 赤血球中での 減衰	ラット	雄 24 匹	標識トラクロール 10mg/kg を単 回経口投与、2~53 日後までに 2 匹づ つ 12 回(屠殺後)血液採取	Ciba-Geigy Corp. (米国、1985 年)	m-43
	血漿中濃度は、試験期間を通して低かった(2 日後、0.23ppm)。赤血球中濃度は 2 日後のピークで 8.86ppm で、一次減衰を仮定して、半減期は 26.5 日であった。					
M-09	植物代謝 吸収および 分布	とうも ろこし (圃 場)	—	標識トラクロール 2.24kg/ha を播種後処理	Ciba-Geigy Corp. (米国、1974 年)	m-45
	成熟期(16 週)の茎葉で 0.17ppm、子実で 0.02ppm の総残留放射能が検出された。12 週後の茎葉 から少なくとも TLC 分画が認められ、70%TRR 以上が であった。					
M-10	植物代謝 吸収および 分布	とうも ろこし (温 室)	—	標識トラクロール 2.24kg/ha を播種後処理	Ciba-Geigy Corp. (米国、1974 年)	m-47
	成熟期(16 週)の茎葉で 0.72ppm、子実で 0.05ppm の総残留放射能が検出された。4 週後の茎葉 から少なくとも TLC 分画が認められ、70%TRR 以上が であった。					

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	供試数	投与方法及び処理量	試験場所 (報告年)	頁
M-11	植物代謝 代謝物同定	とうも ろこし	—	標識メトラクロール 150ppm エタノール溶液を 9 週のとうもろこしに注入後 3 週間栽培、その他、資料 No.10 の 12 週試料を用いた。	Ciba-Geigy Corp. (米国、1974 年)	m-50
	葉片インキュベーションにより の生成を確認した。又、実際の植物体中 も加水分解により あるいは となる抱合体の存在が考えられた。					
M-12	植物代謝 代謝物同定	とうも ろこし	—	標識メトラクロール 150ppm エタノール溶液を 9 週のとうもろこしに注入後 3 週間栽培	Ciba-Geigy Corp. (米国、1975 年)	m-54
	の を TLC 分析して 分画を得た。各分画は加水分解により あるいは となった。構造解析から の 代謝物が 推定された。					
M-13	植物代謝 代謝物同定	とうも ろこし	—	標識メトラクロール 2ppm 溶液中で 2 週とうもろこしを 1 週間水耕栽培後、0、2、5 週間検体を含まない水溶液中で水耕栽培	Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1974 年)	m-58
	各試料の から TLC 分画が得られた。各分画は加水分解により あるいは となった。					
M-14	植物代謝 代謝物同定	とうも ろこし	—	水耕栽培とうもろこしに 標識メトラクロール 0.04mg/4 μ L を注入、 あるいは 2.24kg/ha を播種後処理	Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1980 年)	m-62
	メトラクロール[A]は、 を経て、 を生成し、次いで、 等が生じることが推定された。					
M-15	植物代謝 代謝物同定	レタス	—	移植 1 週間後、 標識メトラクロール 処理土壌を施用(3.36kg/ha)	Ciba-Geigy Corp. (米国、1981 年、 1984 年補足)	m-67
	の分析から、とうもろこしと同じ成分が同定され、 が主要代謝経路 と考えられた。又、加水分解により が得られた。					

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	供試数	投与方法及び処理量	試験場所 (報告年)	頁
M-16	植物代謝分布および代謝	ばれいしょ (温室)	—	植え込み 4 週間後、 標識メトラクロール処理土壌を施用 (3.36kg/ha)	Ciba-Geigy Corp. (米国、1981 年、 1984 年補足)	m-72
	<p>成熟期の茎、塊茎から 1.75、0.13ppm の残留放射能が検出された。 水相酸性成分の TLC 分析でとうもろこしと同じ 分画が認められた。分画加水分解後 となった。</p>					
M-17	植物代謝分布および代謝	ばれいしょ (温室/圃場)	—	植付け後、 2.24kg/ha(圃場)、2.80 あるいは 3.36kg/ha(温室)散布	Ciba-Geigy Corp. (米国、1988 年)	m-76
	<p>圃場試験成熟期塊茎の から が検出された。からは、とうもろこしで同定されたのと同じ 等が検出された。</p>					
M-18 (GLP)	植物代謝代謝比較	とうもろこしおよびばれいしょ	—	標識メトラクロール 2.26kg/ha 土壌 処理後、播種あるいは植付けした	Ciba-Geigy Corp. (米国、1993 年)	m-81
	<p>両植物の成熟期の の 2D-TLC パターンは類似していた。 又、 の同定から、メトラクロール[A]はまず 後、 の に変換され、両植物における代謝は同じと考えられた。</p>					
M-19	植物代謝分布および代謝	だいず (温室)	—	播種後、 標識メトラクロール処理 土壌を施用 (2.24kg/ha)	Ciba-Geigy Corp. (米国、1975 年)	m-87
	<p>成熟期の茎、子実、豆粕、油で 2.66、0.17、0.14、および 0.01ppm の残留放射能が検出された。 茎と豆粕の の TLC 分析で、とうもろこしと同じ 分画が認められた。</p>					
M-20	植物代謝分布および代謝	だいず (圃場)	—	播種後、 標識メトラクロール処理 土壌を施用 (2.24kg/ha)	Ciba-Geigy Corp. (米国、1978 年)	m-90
	<p>成熟期の茎、莢、子実で 10.80、0.69 および 0.27ppm の残留放射能が検出された。 茎と子実の の TLC 分析で、とうもろこしと同じ 分画が認められた。</p>					

資料 No.	試験の種類	試験条件など	試験場所 (報告年)	頁
M-24	加水分解運命試験	供試化合物： 標識トラコロール 試験温度：30、50、70℃ 試験濃度：100ppm (アセトン1%)、pH：1、5、7、9、13 試験期間：28日間	Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1974年)	m-101
		半減期：pH1、5、7、9の30℃で200日以上 (pH13、30℃で約32日)		
M-25	水中光分解運命試験 (滅菌蒸留水、自然水)	供試化合物：トラコロール 光源：キセノンランプ、照度：36.9W/m ² (300~400nm) 試験温度：25℃、試験濃度：5ppm、試験容器：石英ガラス製 試験期間：14日間 (連続照射)	化学分析コンサルタント (1999年)	m-103
		半減期：滅菌蒸留水 28.1日 (東京の春換算で133.3日)、自然水 7.0日 (東京の春換算で33.2日)、暗所対照区では安定 代謝分解物：		
M-26 (GLP)	水中光分解運命試験 (エナンチオマー比測定、自然水)	供試化合物： 標識したトラコロール 光源：キセノンランプ、照度：44.73W/m ² (300~400nm) 試験温度：25℃、試験濃度：1.92ppm 試験容器：珪酸ガラス製、試験期間：25日間 (連続照射)	Syngenta Crop Protection AG (スイス国、2006年)	m-105
		半減期：10.05日 (東京の春換算で57.8日)、暗所対照区では安定 代謝分解物： 等 以上の代謝物検出(%以上はなし) エナンチオマー比：試験期間中S体：R体比 (1：1) に変化なく、異性体に特異的な分解はないと判断される		
M-27	土壌吸着試験 (日本土壌)	供試化合物：トラコロール、 試験温度：25℃ 供試土壌：上勝(砂質埴壌土)、郡山(砂質埴壌土)、 愛知(砂壌土)、宮崎(砂土)	化学分析コンサルタント (1990年)	m-111
		吸着定数 K = 2.53、1.76、1.40、1.06 有機炭素吸着定数 K _{oc} = 98.8、163、184、70.7		

<代謝分解物一覧表>

(親)：親化合物、(動)：動物代謝物、(植)：植物代謝物、
(土)：土壌代謝物、(水)：加水分解物、(光)：水中光分解物

記号	一般名又は略称	化学名	構造式	由来
[A]	メトラクロール	2-クロロ-N-(2-エチル-6-メチルフェニル)-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)アセトアミド		(親)

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

記号	一般名又は略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名又は略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名又は略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名又は略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名又は略称	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名又は略称	化学名	構造式	由来

1. 動物体内運命試験

(1)ラットにおける吸収、分布及び排泄

(資料 No.M-01)

試験機関：Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年：1974年

供試標識化合物： 標識メトラクロール;

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置、 比放射能： MBq/mg (μ Ci/mg)

標識位置設定理由：

供試動物： Tif; RAI系ラット、雌雄各4匹

体重(雄)：開始時…………… 204 \pm 6g (平均値 \pm SD)

終了時…………… 277 \pm 6g (平均値 \pm SD)

体重(雌)：開始時…………… 187 \pm 9g (平均値 \pm SD)

終了時…………… 214 \pm 14g (平均値 \pm SD)

試験方法：動物は密閉式代謝ケージに個別に収容し、18時間絶食後、 14 Cで標識した検体を水：ポリエチレングリコール(3：1)混液に溶解させたものを胃管を用いて1回強制経口投与した。

投与量は、約3mg/kg(混餌した場合の30ppmに相当し、無作用量と考えられる)であった。検体投与後、尿、糞及び呼気を一定間隔で9日間採取し、それぞれ分析に供した。投与後9日経過時にラットを屠殺し、主要臓器及び血液等を採取し、残存する放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

試験結果：結果の概要を表1~2に示す。

投与後24時間以内に雄ラットで投与量の約60%、雌ラットで約47%が体外に排泄され、9日後にはそれぞれ尿中に35%及び44%、また、糞中に63%及び51%が排泄された。呼気中にはほとんど放射能は含まれていなかった。雌雄間に差は認められなかった。回収率は100~102%であった。

臓器中の残放射能濃度は、投与9日後で血液がもっとも高く1.1~1.5ppm、肝及び腎に合わせて0.2ppm強含まれていた。その他の臓器では0.05ppm以下であった。また、雌雄差は認められなかった。

表1 3mg/kg 投与後9日間の糞尿中への排泄

(4匹の平均値)

投与後 経過時間 (hr)	投与に対する回収率 (%)					
	尿		糞		累積合計	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0～ 24	25.44	23.55	36.35	23.37	61.79	46.92
24～ 48	5.80	14.56	18.84	12.97	86.43	74.45
48～ 72	2.08	3.48	5.00	11.92	93.51	89.85
72～216	2.00	2.83	2.87	3.01	98.38	95.69
合 計	35.32	44.42	63.06	51.27	—	—

表2 投与9日後における臓器分布並びに回収率

(4匹の平均値)

		雄	雌
臓器分布	肝	0.126ppm	0.181ppm
	腎	0.076	0.094
	血液	1.111	1.504
	脳	0.032	0.042
	脂肪	0.014	0.021
	筋肉	0.013	0.013
投与に対する 回収率	臓器	3.41%	3.46%
	尿	35.32	44.42
	糞	63.06	51.27
	吸気*	<0.01	<0.01
	ケージ洗浄液	0.83	1.50
合 計	102.62	100.65	

* : 0～96 時間の測定値

(2)ラットにおける排泄および代謝

(資料 No..M-02)

試験機関：Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年：1974年

供試標識化合物： 標識メトラクロール;
2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

* : 標識位置、 比放射能 : MBq/mg
($\mu\text{Ci/mg}$)

標識位置設定理由：

供試動物：Tif; RAI系ラット雄8匹(平均体重183g)

試験方法：動物は開放式代謝ケージに2匹ずつ収容し、18時間絶食後、約 $\mu\text{Ci/mg}$ に希釈したメトラクロールをポリエチレングリコール400に溶解し、平均52mg/kgとなるように1回強制経口投与した。なお、飼料及び水は試験期間中自由に与えた。尿及び糞は別々に4日間毎日採集し、48時間以内に得られた尿及び糞を用い、代謝物を同定した。尿中代謝物は、Kutscher-Steudel装置により塩化メチレンで56時間抽出後、有機相と水相とに分離し有機相についてのみシリカゲルカラムクロマトグラフィー、セファデックスカラムクロマトグラフィー、TLCにより分画、精製後、質量分析、ガスクロマトグラフィー及びTLCにより標準物質と比較同定した。なお、抱合体を確認するため、尿にスルファターゼあるいはグルクロニダーゼを加えたものと加えないものとのTLCパターンを比較した。糞中代謝物は、ソックスレー装置により $\mu\text{Ci/mg}$ で20時間抽出し、残りを更に $\mu\text{Ci/mg}$ で20時間抽出し、 $\mu\text{Ci/mg}$ 、 $\mu\text{Ci/mg}$ に分離した。このうち $\mu\text{Ci/mg}$ をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、セファデックスカラムクロマトグラフィー、TLCにより分画、精製後、質量分析、ガスクロマトグラフィー及びTLCにより標準物質と比較同定した。

試験結果：結果の概要を表1に示す。

48時間以内に尿及び糞に排泄され、回収された放射能は、それぞれ投与量の33.5%及び42.3%であり、投与量の約76%が排出された。従って、前述の3mg/kg投与(資

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

料 No.M-1) と 52 mg/kg 投与では排泄パターン及び排泄速度に差がないことが確認できた。代謝物の同定の結果、尿中には が確認された が、 は認められなかった。 また糞中には が確認された。 なお、尿及び糞には未変化のメトラクロールは存在しなかった。

以上より、メトラクロールはラットにおいて を経て代謝されることが判明した。

表 1 52.4mg/kg 投与後の糞尿中への排泄
(雄 8 匹の平均値)

投与後 経過時間 (hr)	投与に対する回収率 (%)		
	尿	糞	計
0~24	25.2	} 42.3	} 75.8
24~48	8.3		
48~72	2.0	} 4.8	} 7.9
72~96	1.1		
合計	36.6	47.1	83.7

(3)ラットにおける排泄および代謝

(資料 No..M-03)

試験機関：Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年：1974年

供試標識化合物： 標識メトラクロール;
2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置、比放射能： MBq/mg (μ Ci/mg)

標識位置設定理由：

供試動物： Tif; RAI系ラット雄2匹(平均体重325g)

試験方法：ラット雄2匹に で標識した検体を平均31 mg/kgの割合で1回強制経口投与した。尿及び糞は冷凍条件下で48時間採取した。これら試料を用いて代謝物を同定した。尿中代謝物は、カラムクロマトグラフィー(アンパライト XAD-2)により と とに分離し、 は で抽出後、 と に分離した。これらは、TLC、高圧電気泳動及びガスクロマトグラフィーで標準物質と比較同定した。糞中代謝物は凍結乾燥後粉末にし、 で抽出後、 に分離した。 は更にカラムクロマトグラフィーで に分離し、最終的に TLC、高圧電気泳動及びガスクロマトグラフィーにより標準物質と比較同定した。なお、尿中における抱合体の存在を確認するため、 溶出液から得られた に を加え TLC パターンの変化を調べた。

試験結果：表1および2に結果を示した。48時間以内に尿及び糞に排泄され、回収された放射能はそれぞれ投与量の21.5%及び51.4%であった。なお、28時間後までに投与量の約50%が排出された。代謝物の同定の結果、前述の試験(資料 No.M-2)と同様、糞尿中には の存在が確認され、その量はそれぞれ投与量の %、 %及び %であった。なお、尿中に の一種と推測される代謝物の存在が投与の %以下ではあるが示唆された。

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

また、親化合物は確認されなかった。

表1 糞尿中への排泄(31mg/kg 投与、雄)

投与後 経過時間 (hr)	投与に対する回収率 (%)			
	尿		糞	
	動物 No.1	動物 No.2	動物 No.1	動物 No.2
0~24	14.3	17.9	29.9	27.8
24~48	5.1	5.6	18.4	26.6
合計 (平均)	21.5		51.4	

表2 代謝物の同定結果

	投与に対する回収率 (%)		
	メラクロール [A]		合計
尿 (0~48 時間)	n.d.		
糞 (0~48 時間)	n.d.		

n.d. : 検出されず

(4)ラットにおける代謝 (代謝物の同定)

(資料 No. M-04)

試験機関: Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年: 1977 年

供試標識化合物: 標識メトラクロール;

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*: 標識位置

標識位置設定理由:

供試動物: T1f; RAI系ラット雄数匹

試験方法: 本試験はラットにおけるメトラクロールの前述の代謝試験(資料 No.M-2、M-3)の最終的なものであり、基本的にこれらと同様な方法で行なった。

まず雄ラットに¹⁴Cで標識した検体を平均44 mg/kgの割合で1回強制経口投与し、48時間以内に得られた尿をアンバーライト XAD-2 カラムクロマトグラフィーにより で溶出した。この を で分配抽出後、各種カラムクロマトグラフィー及び各種溶出液により最終的に と を得、予備 TLC で精製後、質量分析にかけて代謝物の構造を決定した。

試験結果: 結果の概要を表1に示す。

48時間以内に尿に排泄され、回収された放射能は投与量の22.7%であった。

代謝物の同定の結果、主要代謝経路は、 で あることが示唆された。また、メトラクロールの塩素原子が で置換された代謝物 の存在により、 の存在が示唆された。

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

表1 代謝物の同定結果

	投 与 に 対 す る 回 収 率 (%)		合 計
	メトラコロール [A]		
尿 (0~48 時間)	n.d.		
糞 (0~48 時間)	n.d.		

n.d. : 検出されず

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

図 1 メトラクロールのラットにおける想定代謝経路

(5) ラットにおける吸収および分布試験

(資料 No. M-05)

試験機関：(株)生体科学研究所

報告書作成年：1988年

供試化合物： 標識メトラクロール；

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置、比放射活性： MBq/mg (μ Ci/mg)、放射化学的純度： %

標識位置設定理由：

供試動物：6週齢のSD系雌雄ラット（体重雄 151±8g、雌 120±7g）を使用した。

各試験に使用した匹数を以下に示す。

- 1) 血中濃度 : 1群雌雄各3匹
- 2) 胆汁中排泄 : 低用量群雄3匹
- 3) 腸肝循環 : 低用量群雄3匹
- 4) 全身オートラジオグラフィ : 低用量群雄1匹
- 5) 組織内分布 : 1群雌雄各5匹

- 試験方法：1) 血中濃度；1.5 mg/kg, 300 mg/kgを1回強制経口投与し、15、(30)分、1、2、4、(6)、8、(12)、24、48、72、168 時間後に尾静脈より採血し、血液および血漿中放射能を測定した。尚、()内は血液のみ測定した。
- 2) 胆汁中排泄；1.5 mg/kgを1回強制経口投与し、1、2、3、4、6、8、24、48 時間後に胆管カニューレーションにより胆汁を採取し、放射能を測定した。
- 3) 腸肝循環；上記2)より得た0～48時間の胆汁から一部をとり、胆管カニューレーションを施した雄ラット3匹の十二指腸内へ注入した。注入の1、2、3、4、6、8、24、48時間後に胆汁を採取し、放射能を測定した。
また、8、24、48時間後の尿及び糞も同時に採取し、放射能を測定した。
なお、投与放射エネルギーは1.74 μ Ci/0.5ml胆汁/1匹であった。
- 4) 全身オートラジオグラフィ；1.5mg/kgを1回強制経口投与し、8時間後に動物をエーテル麻酔死させ、液体窒素で凍結後マイクロームにより薄切切片を作製し、X線フィルムにより放射能を確認した。

- 5) 組織内分布；1.5 mg/kg, 300 mg/kgを1回強制経口投与し、8, 24, 72 時間後に血液、血漿、血球、脳、下垂体、甲状腺、心、肺、肝、腎、副腎、脾、膵、筋肉、骨、骨髄、脂肪、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、胃（内容物を含む）、腸（内容物を含む）、毛皮、カーカスを採取し、放射能を測定した。

以上の試験に用いた動物への投与薬液はポリエチレングリコール 200 を用いて調製した。また、放射能の測定は、血液および糞については燃焼後、その他はアルカリ性可溶化剤を用いて調製した後、液体シンチレーションカウンターにより行った。

試験結果：1) 血中濃度；結果の概要を表1に示す。

1.5 mg/kg投与の場合、雌雄とも48～72時間に最大となり、その後は徐々に減少する傾向にあった。また、血漿における濃度変化は15分以内に最大となり、その後急速に減少し、2時間後に極小となり、その後4時間に再びピークとなり、その後速やかに減少した。

300 mg/kg投与の場合、雌雄とも48時間後に最大となり、その後は徐々に減少する傾向にあった。また、血漿においては、4時間後に最大となり、その後急速に減少した。

尚、血漿中 C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{0-48hr} 、 AUC_{0-72hr} は表1に示す通りである（申請者が算出）。

2) 胆汁中排泄；結果の概要を表2に示す。

単位時間における胆汁中排泄は0～1時間で最大の20.13%を示し、その後徐々に減少した。48時間後までの排泄は、胆汁中75.58%、尿中16.07%、糞中2.24%であり、合計すると93.89%であった。

なお、本試験系において同時に測定した血液中濃度は、少なくとも24時間後まで上昇し、血漿中濃度は逆に減少した。

3) 吸収率；2)の結果から、48時間後までの胆汁中排泄と尿中排泄で約92%、未吸収（糞中排泄）が約2%である事から吸収率は、92～98%程度と考えられた。

4) 腸肝循環試験；結果の概要を表3に示す。

単位時間における胆汁中排泄は1～2時間で最大の18.76%を示し、その後徐々に減少した。48時間後までの排泄は、胆汁中65.19%、尿中16.36%、糞中13.97%であり、合計すると95.52%であった。

- 5) 全身オートラジオグラフィ；写真の黒化程度を比較した場合、投与 8 時間後においては、胃、小腸（盲腸等）、血液において最も濃く、その次に肝、骨髄、肺となっており、これら以外の体内分布はほとんど認められなかった。
- 6) 組織内分布；結果の概要を表 4, 5 に示す。

1.5 mg/kg 投与の場合、雌雄とも投与 8 時間後では、胃、腸、肝、血液、カーカスに比較的高濃度に認められたが、その後速やかに減少した。ただし、血液に関しては、72 時間後まで極くわずかに増加しており、これは、血球中濃度が 8 時間から 72 時間までに 2 倍近くとなっていることに起因しているものと考えられた。

300 mg/kg 投与の場合も、1.5 mg/kg 投与とほぼ同様であり、雌雄とも投与 8 時間後では、胃、腸、肝、血液、カーカスに比較的高濃度に認められ、全般的には徐々に減少傾向にあった。ただし、血液に関しては、24 時間後をピークに 72 時間後までほとんど変化はなかった。

以上、投与 48 時間までの排泄パターンをみると、胆汁中に約 76%、尿中に約 16%となっていた。更に胆汁中に排泄された放射能の約 86%が小腸において再吸収されており、そのうち約 16%が尿中に、約 65%が胆汁中に排泄されていた。このことは、本化合物の腸肝循環を示唆するものと考えられた。

組織内分布は、投与 72 時間後において他の組織と比較して著しく高濃度となっている組織は認められなかった。ただし、投与放射能の一部が血球と結合していることが示唆され、このことに起因して、組織からの消失が遅れるものが一部認められた。

表 1 血液および血漿中濃度の推移 (µg/ml)

試料	経過時間	1.5 mg/kg		300 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
血液	15 分	0.198±0.024	0.178±0.029	17.67±6.39	15.60±0.42
	30	0.225±0.021	0.210±0.048	39.00±2.07	35.01±6.18
	1 時間	0.242±0.013	0.224±0.037	74.46±11.79	74.55±14.73
	2	0.269±0.015	0.262±0.061	106.14±31.98	120.18±43.20
	4	0.293±0.023	0.345±0.042	128.13±56.37	142.68±50.07
	6	0.390±0.023	0.425±0.045	140.88±52.14	157.26±55.47
	8	0.429±0.022	0.471±0.053	152.67±47.19	173.55±56.76
	12	0.509±0.021	0.534±0.060	168.72±35.16	182.43±56.10
	24	0.552±0.023	0.581±0.071	184.14±24.36	198.39±49.65
	48	0.562±0.010	0.605±0.073	188.04±15.39	200.49±44.34
	72	0.546±0.028	0.618±0.076	181.02±18.78	197.49±39.69
168	0.440±0.015	0.495±0.038	172.56±19.08	184.62±36.54	
血漿	15 分	0.183±0.044	0.162±0.027	9.54±5.31	9.09±1.98
	1 時間	0.075±0.003	0.069±0.006	14.97±3.90	17.19±5.67
	2	0.063±0.001	0.062±0.004	19.56±6.69	20.55±4.74
	4	0.089±0.008	0.093±0.008	22.08±7.26	26.40±7.26
	8	0.084±0.008	0.085±0.010	20.49±7.83	23.07±6.81
	24	0.048±0.007	0.046±0.007	12.54±0.48	12.48±0.93
	48	0.027±0.003	0.027±0.003	6.51±0.51	7.17±0.66
	72	0.017±0.003	0.016±0.003	4.65±0.54	5.04±0.24
	168	0.009±0.001	0.009±0.001	1.89±0.36	1.59±0.09
Cmax (ppm) *		0.089	0.093	22.1	26.4
Tcmax (hr) *		4	4	4	4
T _{1/2} (hr) *		8~24	8~24	24~48	24~48
AUC _{0-18hr} (mg·hr/kg) *		3.15	3.10	780	841
AUC _{0-72hr} (mg·hr/kg) *		—	—	1094	1160

3 匹の平均値±S.D.

* : 申請者が算出 (血漿中の変化) 、 — : 算出せず (48hr 後以降低値の為)

表 2 胆汁中排泄率 (投与量に対する%)

経過時間 (時間)	1.5 mg/kg 群雄				
	胆汁	尿	糞	血液*	血漿*
1	20.13±1.62	—	—	0.074±0.009	0.025±0.001
2	30.52±5.43	—	—	—	—
3	36.15±3.93	—	—	—	—
4	39.92±4.08	—	—	0.134±0.008	0.015±0.001
6	45.01±4.06	—	—	—	—
8	49.18±3.65	0.82±0.67	—	0.170±0.020	0.014±0.001
24	66.14±1.88	11.31±1.78	1.60±0.35	0.254±0.020	0.009±0.000
48	75.58±2.98	16.07±2.32	2.24±0.59	—	—
合計	93.89			—	—

3 匹の平均値±S.D.

* : メトラクロールに換算した濃度 (µg/ml)

表 3 ¹⁴C-メトラクロール投与後に得た胆汁を別の雄ラットの十二指腸に投与したときの胆汁中排泄率 (投与量に対する%)

経過時間 (時間)	1.5mg/kg 群雄より得た胆汁		
	胆汁	尿	糞
1	4.18±1.96	—	—
2	22.94±2.56	—	—
3	39.17±2.79	—	—
4	50.27±0.65	—	—
6	56.87±2.19	—	—
8	58.65±2.65	12.47±2.00	9.75±4.78
24	63.13±1.94	16.15±0.62	13.72±1.29
48	65.19±1.98	16.36±0.64	13.97±1.05
合計	95.52		

3 匹の平均値±S.D.

投与放射量は 1.74µCi/0.5ml 胆汁/1 匹であった。

表 4 1.5 mg/kg投与における組織内分布 (µg/g)

組 織	雄			雌		
	8 時間	24 時間	72 時間	8 時間	24 時間	72 時間
脳	0.031±0.004	0.025±0.005	0.011±0.003	0.034±0.003	0.023±0.003	0.012±0.003
下垂体	0.121±0.017	0.125±0.019	0.104±0.018	0.122±0.033	0.120±0.015	0.119±0.014
甲状腺	0.183±0.036	0.143±0.055	0.073±0.022	0.186±0.049	0.122±0.033	0.086±0.011
心	0.087±0.007	0.083±0.018	0.069±0.011	0.092±0.009	0.082±0.008	0.072±0.013
肺	0.170±0.009	0.195±0.032	0.150±0.032	0.199±0.029	0.176±0.020	0.148±0.035
肝	0.623±0.080	0.310±0.050	0.116±0.021	0.478±0.108	0.284±0.046	0.106±0.022
腎	0.355±0.034	0.257±0.035	0.100±0.013	0.348±0.059	0.193±0.025	0.099±0.010
副腎	0.107±0.010	0.070±0.008	0.048±0.008	0.104±0.010	0.077±0.005	0.047±0.006
脾	0.377±0.055	0.221±0.030	0.124±0.015	0.400±0.090	0.229±0.048	0.120±0.016
膵	0.151±0.023	0.111±0.011	0.068±0.012	0.181±0.031	0.142±0.035	0.069±0.014
骨格筋	0.041±0.010	0.020±0.003	0.010±0.001	0.043±0.008	0.019±0.004	0.010±0.002
骨	0.011±0.002	0.007±0.001	0.005±0.001	0.010±0.001	0.006±0.002	0.005±0.001
骨髄	0.138±0.011	0.137±0.029	0.075±0.008	0.158±0.032	0.140±0.019	0.089±0.012
脂肪	0.088±0.022	0.081±0.019	0.057±0.020	0.117±0.012	0.085±0.017	0.058±0.017
精巣	0.052±0.018	0.030±0.007	0.011±0.003	—	—	—
精巣上体	0.063±0.014	0.047±0.003	0.023±0.004	—	—	—
卵巣	—	—	—	0.199±0.023	0.130±0.020	0.093±0.018
子宮	—	—	—	0.170±0.029	0.127±0.019	0.074±0.026
胃	4.202±3.092	0.163±0.171	0.026±0.005	1.074±0.488	0.213±0.321	0.039±0.029
腸	21.866±2.062	5.045±0.596	0.421±0.101	21.719±2.576	5.923±2.703	0.332±0.087
毛皮	0.045±0.010	0.030±0.006	0.014±0.003	0.068±0.008	0.033±0.004	0.014±0.001
カーカス	0.629±0.043	0.127±0.026	0.033±0.004	0.536±0.062	0.118±0.023	0.031±0.004
血液	0.380±0.034	0.563±0.062	0.573±0.029	0.449±0.037	0.543±0.040	0.558±0.043
血漿	0.091±0.013	0.051±0.006	0.019±0.004	0.108±0.021	0.042±0.005	0.019±0.003
血球	0.583±0.076	1.185±0.072	1.138±0.120	0.677±0.088	1.032±0.082	1.191±0.141

5 匹の平均値±S.D.

表 5 300mg/kg 投与における組織内分布 (µg/g)

組 織	雄			雌		
	8 時間	24 時間	72 時間	8 時間	24 時間	72 時間
脳	5.97±0.81	6.72±0.99	5.28±0.96	6.30±0.33	6.75±1.53	5.94±0.99
下垂体	22.47±5.01	32.97±5.31	23.94±5.55	24.21±5.10	35.01±8.61	30.09±5.55
甲状腺	35.79±6.06	31.50±6.42	16.92±3.63	38.58±9.90	30.09±10.68	16.20±3.93
心	23.07±5.52	29.55±5.40	21.03±4.68	23.22±3.93	22.65±3.84	20.52±2.64
肺	44.07±7.32	62.10±11.76	34.68±8.88	51.24±13.08	51.30±6.81	41.25±6.84
肝	201.93±54.51	53.10±1.62	20.46±2.49	179.43±59.37	56.67±14.55	20.94±1.56
腎	86.73±12.00	59.79±9.69	27.69±4.50	74.82±10.65	47.40±9.15	28.98±2.40
副腎	30.42±6.93	25.83±5.04	15.24±2.22	36.48±4.56	19.35±3.03	15.60±3.60
脾	88.32±10.86	61.89±4.14	42.12±9.24	79.89±9.63	54.45±11.01	42.69±8.52
膵	28.89±2.46	16.59±2.16	9.57±1.38	31.77±3.51	16.98±3.78	7.20±0.75
骨格筋	13.68±1.77	7.20±1.05	3.33±0.75	14.01±1.71	5.82±1.02	3.03±0.27
骨	2.40±0.57	2.55±0.18	1.38±0.27	2.58±0.48	2.13±0.45	1.35±0.27
骨髓	28.95±5.52	50.19±6.60	26.07±6.00	32.28±6.54	45.60±13.83	25.29±5.34
脂肪	23.88±6.06	17.28±6.33	8.22±1.50	24.00±4.50	15.30±3.54	9.69±1.86
精巣	9.99±2.40	7.23±1.23	3.30±0.39	—	—	—
精巣上体	13.50±2.85	10.29±1.95	6.78±0.66	—	—	—
卵巣	—	—	—	36.72±4.29	20.13±8.79	12.42±3.12
子宮	—	—	—	33.90±6.57	23.22±9.36	10.74±3.27
胃	9423.42±4598.97	29.19±24.57	2.28±1.14	10342.56±981.96	78.33±154.02	2.01±1.14
腸	3166.50±816.90	648.90±141.57	15.18±2.43	2761.74±412.68	830.31±249.21	15.42±3.93
手皮	13.68±2.10	9.54±0.87	5.94±0.66	11.97±2.43	8.61±1.11	5.31±0.81
カーカス	103.98±20.22	26.64±4.29	7.95±1.50	95.85±12.42	25.71±5.49	7.35±0.45
血液	116.22±7.71	184.29±18.30	181.59±24.63	135.66±12.00	174.60±44.79	188.04±31.53
血漿	17.34±2.28	13.44±2.61	4.59±0.57	19.89±6.75	13.35±2.85	4.68±0.78
血球	216.57±27.27	309.81±27.87	356.73±40.17	269.40±51.54	360.15±64.02	374.28±59.67

5 匹の平均値±S.D.

(6)ラットにおける吸収および分布試験

(資料 No.M-06)

試験機関：Hazleton Wisconsin Inc. (米国)

報告書作成年：1992年 [GLP]、1993年補足 [GLP]

供試標識化合物： 標識した 2-クロロ-2'-エチル-N-(2-
メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置

高用量群；比放射能 MBq/mg、放射化学的純度 %
(補足試験 比放射能 MBq/mg、放射化学的純度 %)
低用量群；比放射能 MBq/mg、放射化学的純度 %

標識位置設定理由：

試験群：SD系雌雄ラット（雄：173～218g、雌：169～226g）を使用して、以下の試験群を設け、標識化合物を単回投与した。尚、経口投与では投与前夜から投与4時間後までは絶食させ、挿管法で投与した。静脈投与は尾静脈に注射した。

記号	予備試験 /本試験	高用量/ 低用量	設定投与量 (mg/kg)	投与経路	動物数	
					雄	雌
P-L	予備試験	低用量	1.5	経口	1	1
P-H	予備試験	高用量	300	経口	1	1
A	本試験	低用量	1.5	静脈	5	5
B	本試験	低用量	1.5	経口	5	5
C	本試験	低用量	1.5**	経口	5	5
D	本試験	高用量	300	経口	5	5
D補*	本試験	高用量	300	経口	5	5
E	本試験	低用量	対照	静脈***	1	1
F	本試験	低用量	対照	経口***	1	1
G	本試験	低用量	対照	経口***	1	1
H	本試験	高用量	対照	経口***	1	1

*：他群では担体としてポリエチレングリコール 200 を用いたが、代謝物のスペクトルに影響があり、コーン油を用いた補足試験を実施した。

：14日間非標識化合物投与後、標識化合物を単回投与 *：担体のみ投与

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

試料採取：標識化合物投与後、0～6時間、6～12時間、12～24時間及び7日間は1日1回、尿と糞を分離して採取した。尚、予備試験では同じ間隔で呼気中揮発性物質を採取したが、0.05%未満であったので、本試験では採取しなかった。
標識化合物投与7日後に屠殺し、血液、組織及びカーカスに分けた。

放射活性測定：血漿、脂肪、洗浄液及び尿中放射活性はLSCで分析した。又、赤血球、組織、カーカス及び糞中放射能は燃焼法によりLSC分析した。

結果：各群の物質収支を表1に示す。予備試験の結果は本試験の結果と類似していた。本試験での雌雄各群での回収率は94.26～96.3%であった。静脈投与と経口投与で尿中および糞中排泄率に大きな差がない事から腸管からの吸収率は非常に高いと考えられる。又、静脈投与群でも糞中排泄は34.76～47.83%で胆汁排泄の割合は30%以上と考えられた。低投与群では、雌は雄より尿中排泄の割合が若干高い傾向が認められた。本試験各群での尿中排泄及び糞中排泄の経時変化を表2及び3に示した。いずれの投与経路でも48時間以内に約90%が排泄された。高投与群の補足試験（D補足）で、尿・糞中排泄率及び経時変化にD群との差が認められなかった事から、担体のポリエチレングリコール200とコーン油では排泄パターンに差がなく、影響はないものと考えられる。組織中残留放射能濃度を表4に示した。赤血球中濃度は低投与群で0.951～1.53ppm、高投与群で144～227ppmであった。血漿中濃度は低投与群で0.005～0.014ppm、高投与群で0.727～1.08ppmで赤血球に比較して相対的に低かった。組織では脾臓中濃度が最も高かった（低投与群で0.07～0.111ppm、高投与群で8.47～15.5ppm）。次いで、肺、肝臓、腎臓及び心臓の濃度が高かった。組織中残留放射能の割合（%）を表5に示した。肝臓での割合が最も高かったが、いずれも施用放射能の0.3%以下であった。尚、対照群からは、放射能は全く検出されなかった。

表1 各群での物質収支（施用放射能に対する割合、%）、7日後

群記号	雌雄	尿*	糞	組織	カーカス**	CO ₂	揮発性物質	回収率
P-L	雄	42.16	47.33	-	3.23	ND	<0.01	92.72
	雌	52.26	39.04	-	2.50	0.04	<0.01	93.84
P-H	雄	41.73	47.50	-	3.18	ND	<0.01	92.41
	雌	53.13	34.99	-	3.10	ND	<0.01	91.22
A	雄	44.12	47.83	0.35	1.96	-	-	94.26
	雌	57.47	34.76	0.40	2.22			94.85
B	雄	30.64	62.00	0.25	1.48			94.37
	雌	48.54	46.04	0.34	1.39			96.30
C	雄	40.81	53.06	0.26	1.27			95.41
	雌	54.77	39.34	0.31	0.93			95.36
D	雄	41.13	53.89	0.20	0.90			96.13
	雌	42.80	51.88	0.22	1.00			95.90
D補	雄	32.21	67.10	-	-			99.31
	雌	41.88	54.97	-	-			96.85

- : 測定せず ND : 検出されず * : ケージ洗浄液等含む ** : 腸管内容物含む

表2 各群での尿中排泄の経時変化（施用放射能に対する割合、%）

群	A		B		C		D		D補	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0-6	14.56	17.73	5.77	12.53	10.80	17.36	3.44	2.54	4.50	2.88
6-12	9.61	10.30	6.13	9.80	11.32	12.88	3.64	3.98	5.94	7.25
12-24	8.96	11.67	8.25	10.69	11.22	12.04	14.69	10.89	10.30	13.70
24-48	6.35	10.07	6.37	8.27	4.61	7.59	15.93	19.42	8.37	12.13
48-72	2.63	3.61	1.86	3.43	1.36	2.49	2.16	3.89	1.38	2.83
72-96	0.95	1.82	1.02	1.85	0.62	1.07	0.59	1.11	0.52	1.20
96-120	0.49	1.04	0.54	0.83	0.36	0.53	0.27	0.44	0.29	0.61
120-144	0.27	0.59	0.32	0.47	0.21	0.30	0.15	0.23	0.24	0.39
144-168	0.18	0.37	0.21	0.33	0.15	0.20	0.10	0.15	0.17	0.28
計	44.00	57.20	30.47	48.20	40.65	54.46	40.97	42.65	31.71	41.26

表 3 各群での糞中排泄の経時変化（施用放射能に対する割合、%）

群 時間	A		B		C		D		D補	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0-6	0.06	<0.01	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	-	<0.01
6-12	1.43	3.05	12.38	10.19	10.79	12.24	1.30	1.05	5.64	2.60
12-24	24.13	13.91	26.63	17.61	27.34	14.45	26.88	21.53	42.58	31.45
24-48	15.48	12.04	14.97	11.63	11.17	9.05	22.38	23.89	16.69	16.49
48-72	3.66	2.99	4.27	3.73	2.01	1.95	2.46	3.86	1.22	2.73
72-96	1.47	1.37	1.69	1.48	0.78	0.86	0.48	0.96	0.47	0.98
96-120	0.82	0.81	1.04	0.77	0.45	0.43	0.21	0.32	0.21	0.37
120-144	0.47	0.35	0.60	0.35	0.32	0.22	0.11	0.17	0.16	0.21
144-168	0.31	0.23	0.41	0.27	0.20	0.14	0.08	0.10	0.13	0.14
計	47.83	34.75	61.99	46.03	53.06	39.34	53.90	51.88	67.10	54.97

- : 試料なし

表 4 各群での各組織中残留放射能濃度（ppm）

群 組織	A		B		C		D	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳	0.016	0.015	0.006	0.009	0.005	0.010	0.831	1.52
心臓	0.051	0.048	0.028	0.047	0.035	0.045	4.77	6.30
肺	0.089	0.092	0.056	0.079	0.048	0.106	7.46	13.5
肝臓	0.058	0.082	0.046	0.085	0.045	0.066	5.70	7.92
腎臓	0.058	0.053	0.040	0.062	0.049	0.063	5.37	8.03
脾臓	0.127	0.151	0.073	0.114	0.070	0.111	8.47	15.5
卵巣	-	0.017	-	0.015	-	0.020	-	2.06
精巣	0.030	-	0.005	-	0.005	-	0.737	-
子宮	-	0.010	-	0.008	-	0.009	-	1.24
骨（大腿）	0.012	0.016	0.008	0.009	0.009	0.012	1.43	2.19
筋肉（大腿）	0.008	0.006	0.004	0.004	0.004	0.005	0.799	0.859
脂肪	0.010	0.011	0.006	0.011	0.005	0.010	0.719	1.37
赤血球	1.53	1.39	0.957	1.31	0.951	1.32	143.79	227.40
血漿	0.006	0.014	0.005	0.012	0.005	0.007	0.727	1.08
カーカス	0.030	0.030	0.021	0.022	0.017	0.014	1.99	2.67

- : 該当せず

表5 各群での各組織中残留放射能の割合（施用量に対する割合、%）

群	A		B		C		D	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
心臓	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.01	<0.01
肺	0.04	0.04	0.02	0.03	0.02	0.05	0.02	0.03
肝臓	0.21	0.28	0.18	0.24	0.18	0.20	0.14	0.13
腎臓	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.02	0.02
脾臓	0.03	0.04	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02
卵巣	-	<0.01	-	<0.01	-	<0.01	-	<0.01
精巣	0.03	-	<0.01	-	<0.01	-	<0.01	-
子宮	-	<0.01	-	<0.01	-	<0.01	-	<0.01
骨（大腿）	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
筋肉（大腿）	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

-：該当せず

(7) ラットにおける代謝試験

(資料 No.M-07)

試験機関 : Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年 : 1994 年 [GLP]

供試標識化合物 : 標識した 2-クロロ-2'-エチル-N-(2-
メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

* : 標識位置

高用量群 ; 比放射能 MBq/mg、放射化学的純度 %
(補足試験 比放射能 MBq/mg、放射化学的純度 %)
低用量群 ; 比放射能 MBq/mg、放射化学的純度 %

標識位置設定理由 :

試験目的 : 資料 No.M-06 の吸収及び分布試験で得られた尿及び糞試料を用いてメトラクロールの代謝物の同定を行った。

試験群 : SD 系雌雄ラット (雄 : 173~218 g、雌 : 169~226g) を使用して、以下の試験群を設け、標識化合物を単回投与した。尚、経口投与では投与前夜から投与 4 時間後までは絶食させ、挿管法で投与した。静脈投与は尾静脈に注射した。

群名	略号**	高用量/ 低用量	設定投与量 (mg/kg)	投与経路	動物数	
					雄	雌
A	IVM、IVF	低用量	1.5	静脈	5	5
B	LDM、LDF	低用量	1.5	経口	5	5
C	PCM、PCF	低用量	1.5***	経口	5	5
D	HDM、HDF	高用量	300	経口	5	5
D 補*	HDM-2、 HDF-2	高用量	300	経口	5	5

* : 他群では担体としてポリエチレングリコール 200 (PEG) を用いたが、代謝物のスペクトルに影響があり、コーン油 (非 PEG) を用いた補足試験を実施した。

** : 本文中で用いられている雌雄各群の記号

*** : 14 日間非標識化合物投与後、標識化合物を単回投与

分析対象試料：各群雌雄の尿及び糞試料を群別/雌雄別にプールした。

抽出及び分析：糞試料は で抽出した。抽出試料及び尿試料は 後、TLC 及び HPLC を組み合わせて分画し、NMR 及び MS で同定した。放射能活性は LSC 分析した。

結果：各群雌雄の尿及び糞中代謝物分画を表 1 及び 2 に示す。担体 (PEG あるいはコーン油) による差は認められなかったため、高投与群では D 群の結果のみを示す。排泄物中から同定された放射活性は、投与量の 60.3~73.9%を占めた。 の化合物が同定され、代表的な化合物は、

であった (は、糞尿中で %TRR 以上)。

単独で投与量の %を超える未知代謝物はなかった。

メトラクロールのラットにおける推定主要代謝経路を図 1 及び 2 に示す。主要な代謝経路は、

であった。
同定された代謝物のうち を含まない代謝物はマイナーのみで、その他には以前に同定されている
マイナー代謝物の のみである。これは、 している。

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

代謝物等	A群		B群		C群		D群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌

*: 投与放射能に対する割合、%

表2 各群の糞中代謝物（総残留放射能に対する割合、%TRR）

代謝物等	A群		B群		C群		D群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
糞中放射能*	47.83	34.76	62.00	46.04	53.06	39.34	53.89	51.88
抽出糞中放射能*	39.70	25.72	53.94	35.91	44.57	32.26	47.42	45.65
メトラクロール[A]	-	-	-	-	-	<0.1	0.1	0.1

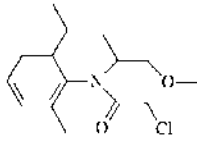
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝物等	A群		B群		C群		D群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌

* : 投与放射能に対する割合、%

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

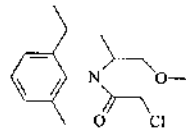
図1 メトラクロールのラットにおける推定主要代謝経路 —その1 (経路)



メトラクロール [A]

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

図2 メトラクロールのラットにおける推定主要代謝経路 ーその2 (経路)



メトラクロール [A]

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

(8) ラットにおける代謝試験

(資料 No.M-08)

試験機関 : Ciba-Geigy Copr. (米国)

報告書作成年 : 1985 年

供試標識化合物 : 標識した 2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

* : 標識位置

比放射能 ; MBq/mg (μ Ci/mg)

標識位置設定理由 :

試験目的 : メトラクロールは投与後赤血球中での残留が比較的高く、経口投与後の赤血球中での減衰を調べた。

投 与 : SD 系雄ラット (体重約 200g) 24 匹に 14 C 標識供試化合物をコーン油を担体として挿管法で経口投与した (10mg/kg)。

試料採取 : 尿及び糞試料は投与 2、4、6 及び 8 日後に 2 日毎に採取し、8~51 日後までの試料は累積して採取した。投与 2、4、6、8、11、14、18、22、30、38、46 及び 53 日後に 2 匹ずつを屠殺した。屠殺後、血液を採取して遠心分離により赤血球と血漿に分離した。

分 析 : 尿、糞及び血液試料は LSC で放射能活性を測定した。尚、糞及び血液試料は燃焼法によった。

結 果 : 尿、糞中への排泄の経時変化を表 1 に示す。2 日後までに投与量の約 89%、4 日後までに約 97%、53 日後までには約 100%が排泄された。尿中排泄と糞中排泄では糞中排泄が僅かに多かった。

血漿及び赤血球中濃度変化を表 2 に示す。血漿中濃度は、試験期間を通して低いままであった (2 日後のピークで 0.23ppm)。赤血球中濃度は、2 日後にはピークに達し、8.86ppm であった。一次減衰を仮定して、赤血球中半減期は 26.5 日と算定された。

表1 尿中及び糞中排泄の経時変化（投与量に対する割合、%）

投与後日数	尿中排泄率	糞中排泄率	合計
2	41.57	47.57	89.14
4	2.62	5.06	7.68
6	0.70	1.10	1.80
8	0.27	0.53	1.06
11	0.05	0.08	0.13
14	-	-	-
18	0.06*	0.11	0.17
22	0.07	0.13	0.20
30	0.05	0.07	0.12
38	0.05	0.07	0.12
46	0.03	0.05	0.08
53	0.09*	0.08	0.17
合計	45.82	54.85	100.67

- : 試料なし

* : 1 試料のみの値（もう 1 試料は定量限界以下）

表2 血漿及び赤血球中濃度の経時変化

投与後日数	血漿中濃度		赤血球中濃度	
	投与量に対する割合、%	ppm	投与量に対する割合、%	ppm
2	0.08	0.23	1.87	8.86
4	0.04	0.10	1.71	7.72
6	0.03	0.08	1.76	8.07
8	0.02	0.06	1.63	8.10
11	0.03	0.08	1.84	7.08
14	0.02	0.04	1.26	5.73
18	0.02*	0.04*	1.90	6.00
22	0.03	0.07	0.85	4.02
30	定量限界以下	定量限界以下	1.80	5.21
38	定量限界以下	定量限界以下	0.68	1.96
46	定量限界以下	定量限界以下	0.60	1.75
53	0.01	0.02	0.25	0.67

* : 1 試料のみの値（もう 1 試料は定量限界以下）

2.植物体内運命試験

(1-1) とうもろこしにおける吸収及び分布(圃場)

(資料 No.M-09)

試験機関: Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年: 1974 年

供試標識化合物:

標識メトラクロール;

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*: 標識位置、 比放射能: $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ (MBq/mg)

供試植物: とうもろこし (ノースラップキングウェイクロス種)

供試土壌: ポケット植壌上 (pH5.6、CEC9.6、有機物含有率 0.9%、砂含有率 26.0%、粘土含有率 62.0%、粘土含有率 12.0%)

試験方法: 約 1.4 m^2 の試験区にとうもろこしを播種し、 ^{14}C で標識した検体 312mg を均一に散布した (2.24kg/ha 相当)。

試験結果：結果の概要を次頁の表に示す。

茎葉中放射能は、メトラクロール換算で4週時の0.25ppmから12週時の0.11ppmに減少した。成熟期（16週時）における茎葉中及び子実中（乾燥試料）の放射能はそれぞれ0.17ppm及び0.02ppmであった。この時の非抽出物及び水溶性代謝物はいずれも%であった。12週時の茎葉中 は、少なくとも 以上の分画から構成されていた。

各時期における土壤中放射能の分布から、放射能が経時的に減少し、溶脱が生じていることが確認された。また、非抽出物は、経時的に増加し、16週時には土壤中放射能の約80%に達した。

4週時では土壤中放射能の %がメトラクロール[A]として検出された。

試料採取時期		0+1 (日)			4 (週)			8 (週)			12 (週)			16 (週)		
植 物	濃度** (ppm)	茎葉			0.25			0.12			0.11			0.17		
		子実			—			—			—			0.02		
	*** 抽出 結果 (%)															
	回収率	—			96.0			—			109.1			100.1		
土 壤	土層の区分*	①	②	①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③	
	濃度** (ppm)	1.79	0.04	0.73	0.14	0.01	0.75	0.31	0.08	0.56	0.26	0.11	0.31	0.10	0.00	
	*** 抽出 結果 (%)															
	回収率	—			91.9			—			93.3			—		

* : ① ; 0~7.6 cm、② ; 7.6~15.2 cm、③ ; 15.2~22.9 cm

** : メトラクロール換算値

*** : 全放射能に対する比率

n.d. : 検出されず

— : 確認せず

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

(1-2) とうもろこしにおける吸収及び分布(温室)

(資料 No.M-10)

試験機関: Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年: 1974 年

供試標識化合物:

標識メトラクロール;

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*: 標識位置、比放射能 = MBq (μ Ci/mg)

供試植物: とうもろこし (ノースラップキングウェイクロス種)

供試土壌: ボイストンプソン微砂質壤土 (pH5.7、CEC8.4、有機物含有率3.6%、砂質28.8%、シルト質66.4%、粘土14.8%)

試験方法:

1) 薬剤処理および栽培

土壌を充填したアルミニウム製のポットに種子を播種し、標識した供試化合物 11.36 mg を混合した土壌約 300 mL (1/4 インチの土壌層に相当) を表層に均一に広げた (有効成分として 2.24kg/ha に相当)。温室内 (明暗 12 時間サイクル) で成熟期まで栽培し、必要に応じて施肥および灌水を行った。

2) 試料の採取

植物試料は、処理後 4、8、12 および 16 週に地上部を刈り取って採取した。

土壌試料は、処理直後および植物の各採取時に深さ 9 インチのコアを 4 点採取し、3 インチの層に分別し、層毎に合わせた。土壌水分をカールフィッシャー法により測定した。

3) 分析法

① 植物:

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

② 土壌：

試験結果：

1) 植物

① 移行残留量および放射能分布

下表に示す通り、茎葉部の総残留放射能 (TRR) は ^{14}C -メトラクロール換算で 1.45 ppm (処理後 4 週) から 0.37 ppm (処理後 12 週) に減少した。成熟期 (処理後 16 週) の茎葉部では、植物の乾燥により 0.72 ppm に増加した。子実中の総残留放射能は、0.05 ppm であった。

各相へ分配した結果、メトラクロール[A]が急速に代謝されて へ変化したことが認められた。すなわち、処理後 4 週で約 %TRR、処理後 12 週でも約 %TRR が に存在していた。 は 4、12 週後共に約 %以下に留まっていた。

処理後経過日数(週) および分析部位		4	8	12	16	
		茎葉	茎葉	茎葉	茎葉**	子実**
総残留放射能 [TRR] *, (ppm)		1.45	0.46	0.37	0.72	0.05
総残留放射能 に対する割合、 %TRR						
	合計 (回収率)	98.6	-	108.1	94.5	-

- : 非測定、 * : ^{14}C -メトラクロール換算値

** : 試料の発送が数日遅れ、試料乾燥による影響が考えられる

② 代謝物およびその特性

処理後 4 週の を 2D-TLC 分析した結果、少なくとも の代謝物の存在が確認された。また、総放射能の %以上を酸性物質が占めていた。

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

2) 土壌

以下の表に示す通り、表相（0～3 インチ）において総残留放射能の大幅な消失が認められ、下相中の濃度から判断して系外への溶脱が推定された。

抽出と抽出では同様に抽出されたが、の可能性の低い抽出に関して TLC 分析した。

時間の経過とともにの放射能が減少し、の割合が増加した。

処理後 16 週では、表相中の放射能のうち約 79%TRR がに存在していた。

標品とのコクロマトグラフィーによりから同定されたメトラクロール

[A]は、処理後 4 週の約 39%TRR から処理後 16 週の約 4%TRR に減少していた。

経過日数(週)	1 日		4 週			8 週			12 週			16 週		
	0～3	3～6	0～3	3～6	6～9	0～3	3～6	6～9	0～3	3～6	6～9	0～3	3～6	6～9
深さ (インチ)														
総残留放射能 [TRR] (npi)*	3.02	0.03	1.92	0.73	0.43	0.50	0.20	0.25	0.69	0.43	0.30	0.65	0.24	0.14
総残留放射能に対 する割合、%TRR														
総残留放射能に対 する割合、 %TRR														
	メトラクロール	39.4	-	-	<DL	-	-	-	-	-	-	3.6	-	-

* : ¹⁴C-メトラクロール換算値, - : 非測定, DL : 検出限界

以上、得られた数値からメトラクロール[A]は土壌中で急速に代謝されるものと判断された。

(1-3) どうもろこしにおける代謝

(資料 No.M-11)

試験機関：Chiba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年：1974年

供試標識化合物： 標識メトラクロール；
2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置

比放射能 = MBq/mg (μ Ci/mg)

供試試料：

インキュベーション試験にはどうもろこし葉部、茎部注入試験には播種後12週の莖葉部、さらに1974年に報告された圃場試験および同じく1974年に報告された温室試験における12週の莖葉部を用いた。

試験方法：

1) 葉部のインキュベーション

上記標識化合物を非標識化合物で希釈して比放射能を として。この化合物を5ppm含有する1%アセトン/水溶液に、1cm²の大きさのどうもろこし葉片を浸漬し、37°Cで48時間インキュベーションした。

2) 茎部注入

比放射能 の標識化合物を150ppm含有するエタノール溶液を、9週のどうもろこし茎部に注入し、続けてその後3週間栽培した。

3) 分析法

① 抱合体の抽出、分画および放射能の測定

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

②

加水分解物の分析フローチャート

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

試験結果：

葉片インキュベーション試料を用いた予備試験の結果、標品とのコクロマトグラフィーにより の生成が確認された。従って、実際の植物体中でも の生成が可能であると考えられた。

12 週時茎葉部放射能を特性別に分配した結果を下表に示した。

試料	総残留放射能 (ppm)	総残留放射能に対する割合、%TRR		
		茎部注入	圃場	温室
茎部注入	30			
圃場	0.11			
温室	0.37			

次に、この を、酸加水分解の前後で比較した結果を下表に示した。

画分	総残留放射能に対する割合、%TRR		
	茎部注入	圃場	温室
加水分解前			
加水分解後			

加水分解後では、 に分配された放射能成分が増加しており、このことは放射能成分が の性質を有していることを示している。

加水分解後 の放射能成分の分析結果を以下に示す。

画分	総残留放射能に対する割合、%TRR		
	茎部注入	圃場	温室

-: 非検出 <: 少量すぎて定量できず

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

画分 および は下記の化合物またはこれらの関連物質よりなっていることが判明した。

画分

画分

茎部注人処理の結果は、圃場および温室栽培とうもろこしの結果とも一致していた。

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

(1-4) どうもろこしにおける代謝

(資料 No.M-12)

試験機関：Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年：1975年

供試標識化合物： 標識メトラクロール；

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置、 比放射能 = MBq/mg (μ Ci/mg)

供試試料：

標識メトラクロールを非標識メトラクロールで希釈して 1μ Ci/mg とし、メタノールに溶解した(150mg/l、 標識メトラクロール)。播種後 9 週のどうもろこしに注入し、さらに 3 週間栽培し注入部位以上を切断して試料採取した。

分析方法：

① 抽出および分離精製

② 構造解析および同定

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

分析のフローシート

植物試料

試験結果：酸性成分の TLC 分析により 分画が得られた。これらの 分画を あ
 るいは すると下記の化合物が得られた。又、分画
 の%TRR を示した。

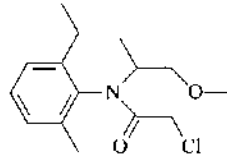
分画	%TRR		加水分解	還元あるいは 還元後加水分解
	茎部注入 (TRR : 50ppm)	圃場栽培 (TRR : 0.17ppm)		

分画 の構造解析および上記の事実から推定代謝物 が考えられ、これ
 らを含む代謝経路が推定された（図 1）。メトラクロールの主要代謝経路は、

と進むと考えら
 れ、その他、 経路も想定された。

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

図1 メトラクロールの“どうもろこし”における推定代謝経路



メトラクロール [A]

主要代謝経路

マイナー代謝経路

(1-5) どうもろこしにおける吸収分布及び分解

(資料 No..M-13)

試験機関：Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年：1974年

供試標識化合物： 標識メトラクロール；

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置、 比放射能： $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ (MBq/mg)

供試植物： どうもろこし (ORLA 種)。1 群当り 5 木の苗 (処理時発芽 2 週間後) とし、4 群を用意した。うち 1 群を無処理対照とした。

試験方法： ^{14}C で標識した検体 2ppm を含む Hewitt 水耕液でどうもろこしを 1 週間栽培後、1 群については植物を採取し、残りの 2 群については、検体を含まない水耕液でそれぞれ 2 週間及び 5 週間栽培後、植物を採取した。

結果：結果の概要を表 1～5 に示す。

1 週間で水耕液中放射能の約 65～75%がとうもろこしにより吸収された。また、植物体の地上部と地下部における放射能の分布比は処理 1、3、6 週後でほぼ一定 (30 : 70) であった。

試験期間を通し、地上部における非抽出物は植物体に含まれる全放射能の約 5%以下であったのに対し、地下部では、経時的に増加し、処理 6 週間後には約 38%に達した。試験期間中、とうもろこしからの $^{14}\text{CO}_2$ 排出はほとんどなかった。とうもろこしが吸収した放射能は 2 週間及び 5 週間の無処理期間に水耕液中に排出され、その量はそれぞれ処理量の 4.6%及び 14.4%であった。

また、 ^{14}C を TLC で分析したところ、メトクロール[A]をはじめとする代謝物(メトクロール、メトクロール、メトクロール)などは含まれていないことがわかった。

地上部の残留放射能の 80%弱は ^{14}C に存在し、これらは主に ^{14}C であった。3 週間及び 6 週間後の緑部から得た ^{14}C は、ゾーン A に分離された。ゾーン A は、 ^{14}C による還元とその後の ^{14}C により、 ^{14}C を生成した。

追加試験において、新たにゾーン B を ^{14}C で ^{14}C したところ、3 週間及び 6 週間後の緑部の ^{14}C が ^{14}C に、 ^{14}C が ^{14}C となった。6 週間後の黄葉部では、それぞれ ^{14}C %以上、 ^{14}C %以下であった。また、これら以外の ^{14}C は、極く微量であった。

1)

2)

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

表1 水耕栽培とうもろこしの放射能分布(とうもろこし中の総残留放射能に対する%)

栽培期間		1週	3週	6週
¹⁴ CO ₂		0.1 (0.1)	0.4 (0.3)	0.1 (0.1)
緑部	抽出物	27.8 (20.0)	25.2 (16.9)	9.6 (4.8)
	非抽出物	2.0 (1.4)	2.5 (1.7)	2.5 (1.2)
黄葉部	抽出物	—	—	19.4 (9.6)
	非抽出物	—	—	1.8 (0.9)
根部	抽出物	57.0 (40.9)	48.8 (32.9)	28.9 (14.3)
	非抽出物	13.1 (9.4)	23.1 (15.6)	37.7 (18.7)
合計		100.0 (71.8)	100.0 (67.4)	100.0 (49.6)
水耕液中への 排出放射能		—	(4.6)	(14.4)

註): () 内の数値は水耕液に処理した全放射能に対する%、—は確認せず

表2 地上部における残留放射能分布 (地上部総残留放射能に対する割合 %)

試料	水相	有機相	極性成分	非抽出	合計
3週後緑部				9.0	100
6週後緑部				—	—
6週後黄葉部				8.5	100

—は確認せず

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

表 3 における残留放射能分布 (地上部総残留放射能に対する割合 %)

試料		合計
3 週後緑部		
6 週後緑部		
6 週後黄葉部		

表 4

試料		合計
3 週後緑部		
6 週後黄葉部		

表 5

試料		合計
3 週後緑部		
6 週後緑部		
6 週後黄葉部		

(1-6) どうもろこしにおける分布および代謝

(資料 No.M-14)

試験機関：Ciba-Geigy 社 (スイス国)

報告書作成年：1980 年

供試標識化合物： 標識①および を標識した②メトラクロール；
2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

①

*： 標識位置、 比放射能： MBq/mg (μ Ci/mg)

②

*： 標識位置、 同位元素純度 %

供試植物： どうもろこし

試験方法： 1) 茎部注入：代謝物の同定を目的とした試験である。

前述の試験と同様の方法で水耕栽培した播種3週後のどうもろこしに50%エタノールで溶解した試料①を1株当たり0.04mg/4 μ lを注入し、1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 18及び22日後に試料を採取した。十分な放射能を得るため、ハウス内栽培の播種8週後のどうもろこし20株に対し、50%エタノール/トリトンX-100 (8:2)で溶解した試料①を1株当たり2.75mg/25 μ lを注入し、3週後に地上部を採取した。また、圃場において播種5週後のどうもろこし10株に対し、試料①12mg、②32mg及び非標識のメトラクロール56mgを50%エタノール/トリトンX-100 (8:2)で溶解し、1株当たり10mg/50 μ lを注入し、13週後に茎葉及び穂を採取した。前述の試験と同様な方法で代謝物の分離、同定を行な

った。

- 2) 土壌処理：とうもろこし 10 粒を播種した約 2.2 m²の圃場に①と②の合計 337mg（比放射能 4.9μCi/mg）を発芽前に散布し、播種 21 週後に茎及び穂を採取した。同様な方法で代謝物の分離、同定を行なった。

試験結果：試験結果の概要を表 1～3 に示す。

- 1) 茎部注入：とうもろこし茎葉中残留放射能の大部分(%)が に存在した。 中代謝物分画の同定を行ったところ、処理 24 時間以内に処理検体の最高 %が となり、次いで に分解後、 な ど数々の代謝分画に分解されることがわかった。
- 2) 土壌処理：茎葉には、0.18ppm の放射能が含まれており、このうち、非抽出物は総残留放射能の 31.4%、 は同 66.6%、 は 2.0%であった。水層の TLC パターンは、茎部注入試験結果と類似していた。主要代謝物分画は、 であった。子実への残留は、メトラクロール[A]に換算して 0.01ppm と極めて低かった。子実中 には、放射能はほとんど検出されず、 中放射能も 0.004ppm と濃度が低すぎたため、TLC 分析は行わなかった。

とうもろこしにおける想定代謝経路を図 1 に示す。メトラクロール[A]は、 を経て、速やかに を生成する。次いで、 などが生じ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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表1 とうもろこしの¹⁴C 残留放射能分布 (総残留放射能に対する割合%)

試料		茎部注入				土壌処理	
		3週		13週		21週	
		%	ppm	%	ppm	%	ppm
茎葉							
	非抽出	7.5	-	22.4	-	31.4	0.057
	合計	100.0	39.0	100.0	9.4	100.0	0.18
穀粒							
	非抽出		NP	55.0	-	60.0	0.006
	合計		NP	100.0	0.03	100.0	0.01

NP：確認せず、-：茎部注入区の残留濃度算出は適切でない

表2 とうもろこしにおける代謝物分画

処理方法	処理経過時間	分析部位	水溶性代謝物	有機溶媒相	非抽出物	合計
茎部注入	3週	茎葉			7.5	100
						39.0
	13週	茎葉			22.4	100
						9.4
		子実			55.0	100
					0.03	
土壌散布	21週	茎葉			31.4	100
						0.057
	子実			60.0	100	
					0.006	

上段：総残留放射能に対する割合%、下段：残留濃度 ppm

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

表3 茎部注入水耕栽培とうもろこしにおける代謝物の経時的推移

(水相中残留放射能に対する割合%)

分析 部位	処理 経過 時間
	1日
茎葉	4日
	10日
	22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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) レタス (温室) における吸収分布及び代謝

(資料 No.M-15)

試験機関: Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年: 1981年 (1984年補足)

供試標識化合物: 標識した 2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*: 標識位置

比放射能: MBq/mg (μ Ci/mg)

供試植物: レタス (品種; Stokes 185)

供試土壌: ミシシッピ州で採取した供試土壌の特性を以下に示す。

pH	6.6
CEC (meq/100g 乾燥土壌)	16.9
有機物質 (%)	2.9
砂質 (%)	38.8
シルト質 (%)	47.6
粘土 (%)	16.6
分類 (USDA)	微砂質壤土

試験方法:

栽培; 温室内で栽培した。播種 3 週間後に無処理土壌を 7.5~8 インチの深さまで入れた約 10L のアルミニウム製容器 16 個に各 7~9 株を移植した。施肥、ダニ防除、灌水等の管理を行った。

処理; 移植 1 週間後、各容器当り 795g の処理土壌 (0.385mCi/容器) を無処理土壌の上に置いた。処理量は 3.36 kg/ha (3 ポンド/エーカー) に相当した。

試料採取; 処理後 3、5 及び 6 週後にレタスを採取した。土壌からの汚染を防ぐ為に下部 2~3 葉は除いた。処理直後及びレタス採取時に上壤試料を採取した。

分析;

図1 ホモジナイズ試料の抽出操作

結果：各土壌試料の総残留放射能（TRR）及び物質収支を表1に示した。時間の経過と共に深相の放射活性が若干増加した。又、各植物試料の総残留放射能（TRR）と物質収支を表2に示した。時間経過と共に土壌からの吸収が進み、成熟期には1.63ppmであった。成分が多く、71.3～78.0%TRRが成分であった。又、成熟期試料の68.1%TRRが成分であった。

成熟期試料の成分のTLC分析の結果を表3に示した。トウモロコシで認められた分画の成分中分画が認められた。尚、後の試験（添付報告書、1984年）の2D-TLCのコクロマトグラフィーにより分画は分画はと同定され、が主要代謝経路と考えられた（図1）。

成熟期ホモジナイズ試料をし、分配後HPLC分析した結果を表4に示した。主要代謝物は（%）と（%）であった（図2）。その他は%以下であった。尚、後の試験（添付報告書、1984年）で、及びがを生成し、はを生成した。本試験では後がと略同量検出されている事から以外にも代謝経路が存在する可能性が示唆された。

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

表1 処理土壌中の総残留放射能 (TRR) と物質収支

処理後の週		0			3			5			6		
深さ (インチ)		0~3	0~3	3~6	6~8	0~3	3~6	6~8	0~3	3~6	6~8		
TRR (ppm)		2.90	2.96	0.26	0.11	2.88	1.04	0.23	2.63	1.34	0.59		
物質収支													
	合計 (回収率)	99.0	100.6	98.3	106.4	99.5	97.0	88.1	94.9	100.1	98.3		

表2 各植物試料の総残留放射能 (TRR) と物質収支

採取時期 (処理後の週)	3週		5週		6週 (成熟期)	
TRR (ppm)	1.26		1.28		1.63	
放射能	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR
合計 (回収率)	1.37	108.5	1.19	92.8	1.64	100.5

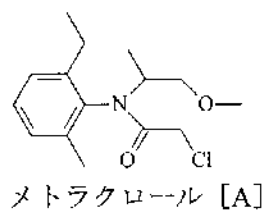
表3 成熟時試料水相酸性成分の TLC による代謝物分析

分画	%TRR
合計	

表4 成熟時試料加水分解後の HPLC による代謝物分析 (%TRR)

代謝物		
合計		

図1 メトラクロールのレタスにおける主要代謝経路（推定）



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

図 2 主要代謝物

(3-1) ばれいしょ（温室）における吸収分布及び代謝 (資料 No.M-16)

試験機関：Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年：1981年 (1984年補足)

供試標識化合物： 標識した 2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置
比放射能： MBq/mg (μ Ci/mg)

供試植物：ばれいしょ（品種；Russett-Burbank）

供試土壌：ジョージア州で採取した供試土壌の特性を以下に示す。

pH	5.0
CEC (meq/100g 乾燥土壌)	5.8
有機物質 (%)	2.0
砂質 (%)	81.2
シルト質 (%)	16.6
粘土 (%)	5.2
分類 (USDA)	壤質砂土

試験方法：

栽培；21～27℃に空調し、不足日射量を補足する人工照射装置のある温室でばれいしょを栽培した。灌水量は植物の大きさ等に基づいて調節した。ポットに7.5インチの厚さの無処理土壌を入れ、1.5インチの深さにばれいしょを植え込んだ。

処理；植え込み4週間後に処理土壌を無処理土壌の上に0.5インチの厚さに置いた。処理量は3.36 kg/ha (3ポンド/エーカー)に相当した。

試料採取；処理後8、18及び21週（成熟期）にばれいしょを採取した。処理直後とばれいしょ採取時に土壌試料を採取した。

分析；

図1 ホモジナイズ試料の抽出操作

結果：各深度の土壌中総残留放射能（TRR）と物質収支を表1に示した。時間の経過と共に深い相の放射活性が高くなった。又、各植物試料の総残留放射能（TRR）と物質収支を表2に示した。時間経過と共に葉への移行が進み、8、18及び21週（成熟期）で、それぞれ、1.05、1.10及び1.75ppmであった。塊茎（成熟期）では0.13ppmであった。

の成分が多く、葉で %、塊茎で %が であった。

成熟時の葉及び塊茎試料の 成分のTLC分析の結果を表3に示した。トウモロコシで認められたのと同様の 分画の成分が認められた。

成熟時塊茎ホモジナイズ試料を加水分解し、分配後HPLC分析した結果を表4に示した。主要代謝物は、 （ %）であった。加水分解後に認められた既知代謝物の構造式を図2に示す。尚、後の試験（添付報告書、1984年）で、塊茎試料の分画 を 後、それぞれ、 %が として検出された。

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

表1 処理土壌中の総残留放射能 (TRR) と物質収支

処理後の週		0				8			18			21		
深さ (インチ)		0~8	0~3	3~6	6~8	0~3	3~6	6~8	0~3	3~6	6~8	0~3	3~6	6~8
TRR (ppm)		2.64	3.47	0.29	0.15	2.34	1.38	0.66	2.68	1.32	1.50			
物質 収 支	非抽出	3.5	33.4	22.2	56.0	48.2	50.1	39.1	45.7	41.8	42.8			
	合計 (回収率)	97.3	102.4	86.7	111.4	94.4	102.7	89.6	98.8	106.3	105.6			

表2 各植物試料の総残留放射能 (TRR) と物質収支

採取時期 (処理後の週)	8週		18週		21週 (成熟期)			
植物部位	葉		葉		葉		塊茎	
TRR (ppm)	1.05		1.10		1.75		0.13	
放射能	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR
非抽出	0.09	8.2	0.10	8.7	0.20	11.7	0.03	26.9
合計 (回収率)	1.05	99.7	0.99	90.4	1.88	107.2	0.12	93.5

表3 成熟時試料 成分の TLC による代謝物分析 (%TRR)

分画	葉	塊茎
合計		

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

表 4 成熟時試料加水分解後の HPLC による代謝物分析 (%TRR)

植物部位	塊茎	
代謝物		
合計		

図 2 に認められた既知化合物の構造式

(3-2) ばれいしょ (圃場・温室) における吸収分布及び代謝 (資料 No.M-17)

試験機関: Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年: 1988年

供試標識化合物: 標識した 2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*: 標識位置

処理法	比放射能 (MBq/mg) (カッポ内は $\mu\text{Ci/mg}$)	放射化学的純度(%)
発芽前土壌処理 (圃場)		
発芽前土壌処理 (温室)		
発芽後茎葉処理 (温室)		

供試植物: ばれいしょ (品種; Kathadin 種 (圃場)、Green Mountain 種 (温室))

供試土壌: 各試験での供試土壌の特性を以下に示す。

採取及び試験場所 処理方法	ニューヨーク州 土壌処理 (圃場)	フロリダ州 土壌処理 (温室)	フロリダ州 経葉処理 (温室)
pH	5.9	5.5	7.3
CEC (meq/mg)	4.0	5.3	6.4
有機物質 (%)	3.0	2.1	2.0
砂質(%)	49.6	83.2	82.8
シルト質(%)	37.2	12.0	10.4
粘土(%)	13.2	4.8	6.8
分類 (USDA)	壤土	壤質砂土	壤質砂土

試験方法:

処理月日及び処理量;

発芽前土壌処理 (圃場) 1987年5月11日、植付け後 2.24kg/ha (2ポンド/エーカー) 散布。

発芽前土壌処理 (温室) 1988年2月12日、植付け後 3.36kg/ha (3ポンド/エーカー) 混和処理土壌を植付け土壌表面に置く。

発芽後経葉処理 (温室) 1988年3月1日植付け。発芽後 2.80kg/ha (2.5ポンド/エーカー) 散布。

試料採取; 発芽前土壌処理 (圃場) 処理 45、63 及び 133 (成熟期) 日後

発芽前土壌処理 (温室) 処理 27、59 及び 109 (成熟期) 日後

発芽後経葉処理 (温室) 処理 0、7、14、21 及び 74 (成熟期) 日後

又、土壌試料を処理直後と成熟期に 0~3、3~6、6~9 (あるいは 6~8) インチ相に分けて採取した。

分析：

結果：表 1、2 に発芽前土壌処理土壌での放射活性を示した。温室での初期濃度は圃場の 10 倍程度であったが、処理方法の差（散布と土壌混和）によるものと考えられる。成熟時までにメトラクロールは土壌中で速やかに分解して（圃場で 92.1%から 10.5%TRR、温室で 94.5%TRR から 14.0%TRR）、（ %TRR）及び（ %TRR）が生じた。尚、発芽後経葉処理では土壌中放射活性は試験期間中<0.02ppm であった。

各試料の物質収支を表 3~5 に示した。発芽前処理の温室では圃場の約 10 倍の放射能が吸収されたが、これは土壌中での実質濃度の差や温室（バケツ）で根の生育範囲が限定されていた事等によるものと考えられる。発芽後処理成熟期では、葉、根、塊茎で夫々 4.03、0.14、0.02ppm で葉から塊茎への移行は僅かであった。又、各試料共 が多く、成熟期で 60.5~83.1%TRR であった。

発芽前処理（圃場）成熟期の代謝物を表 6 に示す。 から が同定された。水相から分画 VI 及び VII が CGA 118243[L] 及び 110186[K]と同定された。分画 は以前のトウモロコシの試験 から の混合物と同定されている。代謝経路（推定）を図 1 に示す。

表 1 発芽前土壌処理（圃場）土壌の放射能分布と代謝物

採取時期		処理直後			成熟期		
土壌深（インチ）		0~3	3~6	6~9	0~3	3~6	6~9
TRR（ppm）		0.68	0.10	0.21	0.53	0.12	0.10
* 物 質 収 支	有機溶媒抽出相						
	水抽出相						
	非抽出	4.5	-	-	73.2	-	-
	合計 (回収率)	103.4	-	-	91.2	-	-
* 代 謝 物	メトラクロール	92.1	-		10.5	-	

- : 分析せず

* : 総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)

表2 発芽前土壌処理（温室）土壌の放射能分布と代謝物

採取時期		処理直後			成熟期		
土壌深（インチ）		0~3	3~6	6~8	0~3	3~6	6~8
TRR (ppm)		9.48	1.60	1.92	3.40	1.47	1.11
* 物質 収 支	有機溶媒抽出相						
	水抽出相						
	非抽出	2.9	2.0	2.6	55.9	51.7	54.6
	合計 (回収率)	106.3	104.6	98.4	93.9	87.3	88.2
* 代 謝 物	メトラクロール	94.5	-	-	14.0	-	-

- : 分析せず * : 総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)

表3 発芽前土壌処理（圃場）ばれいしよの放射能分布と物質収支

採取時期（処理後日数）		45	63	133	
分析部位		葉	葉	葉	塊茎
TRR (ppm)		0.08	0.12	0.29	0.04
* 物質 収 支	非抽出相	6.9	6.4	9.2	15.9
	合計 (回収率)	105.0	92.2	100.3	97.6

* : 総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)

表4 発芽前土壌処理（温室）ばれいしよの放射能分布と物質収支

採取時期（処理後日数）		27	59	109	
分析部位		葉	葉	葉	塊茎
TRR (ppm)		1.51	1.45	2.70	0.36
* 物質 収 支	非抽出相	6.3	6.1	12.9	27.1
	合計 (回収率)	97.4	88.1	91.2	91.6

* : 総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)

表5 発芽後茎葉処理（温室）ばれいしょの放射能分布と物質収支

採取時期 (処理後 日数)	分析部位	TRR (ppm)	物質収支*			
			有機溶媒 抽出相	水抽出相	非抽出相	合計 (回収率)
0	葉	26.41			2.9	103.3
	根	0.02			-	-
7	葉	19.77			3.3	95.7
	根	0.28			21.4	111.9
14	葉	11.13			9.8	106.0
	根	0.16			15.6	112.0
21	葉	7.48			6.7	99.3
	根	0.07			16.9	104.1
74	葉	4.00			14.5	103.0
	根	0.14			29.0	101.7
	塊茎	0.02			-	-

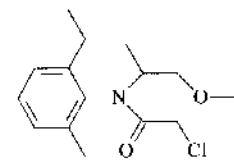
- : 分析せず * : 総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)

表6 発芽前土壌処理（圃場）成熟期ばれいしょの代謝物

分析部位		葉		塊茎	
TRR (ppm)		0.29		0.04	
代謝物		ppm	%TRR	ppm	%TRR
有機 溶媒 相					
水 相					

- : 分析せず * : 代謝経路参照

図1 メトラクロールのばれいしょにおける想定代謝経路



メトラクロール [A]

(3-3) どうもろこしおよびばれいしょにおける代謝

(資料 No.M-18)

試験機関: Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年: 1993 年 [GLP]

試験目的: どうもろこしとばれいしょの代謝比較

供試標識化合物: 標識メトラクロール;

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*: 標識位置

放射化学的純度: %、化学的純度 %、比放射能: 約 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度: %、化学的純度: %、比放射能: $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ (どうもろこし茎部注入のみ)

供試植物: ばれいしょ(品種: Red Pontiac)、どうもろこし(品種: 3055)

試験方法:

1) 薬剤処理および栽培

① ばれいしょ

植付け前処理: 砂壤土を充填した栽培容器から表土を採取し、標識化合物製剤(標識化合物を、本剤の市販 Dual[®]8E 除草剤に用いられている Witco C-5433 UTLX 650287 と 86:14 の割合で混合した製剤)を均一に混合した後、再び容器の土壌表面に均等に広げた(処理量は 2.26kg/ha 相当)。薬剤処理当日に植え付けし、温室内(日照時間は 14 時間)で成熟期まで栽培した。共に植付けまたは播種を多めにし、適切に間引き(試料採取を兼ねる)した。施肥は定期的に行った。

植付け 31 日後処理: 発芽したばれいしょに 1.39kg/ha 相当で茎葉処理した。

植付け 66 日後処理: 土壌灌注により 1.59kg/ha 相当で処理した(混和せず)。

コントロール区には製剤の白試料同量を同様に処理した。

② どうもろこし

播種前処理: 上記ばれいしょ植付け前処理と同様に同量を処理した。

播種 74 および 101 日後処理: 標識化合物のアセトン溶液 10 μL を、第二または第三節間に注入した。処理量は、3.59 mg a.i./植物に相当した。

コントロール区には、土壌混和処理では白試料を、注入処理ではアセトンのみを 10 μL 注入した。

2) 試料の採取

① ばれいしょ

25%成熟期には間引きして採取し、50、75 および 100%成熟期に茎葉および塊茎を採取

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

した。採取は全て手作業で行い、採取後直ちに茎葉と塊茎に分け、塊茎は水洗した。

② とうもろこし

25%成熟期には間引き的に茎葉を採取し、75%成熟期には未成熟の茎葉および穂軸、100%成熟期には茎葉、穂軸および種子を採取した。採取は全て手作業で行った。

③ 土壌

ばれいしょの栽培容器から、各処理後および植物試料の採取時期である 50、75 および 100%成熟期に、8 インチのコアを採取し、3 つの層に分別した。とうもろこしの栽培容器からの土壌の採取は、最初の処理後および各植物試料採取時に同様に行った。

3) 分析法

本試験は、主としてばれいしょについて詳細に検討したので、残留放射能測定を除いては、ばれいしょおよび土壌について採用された分析法を中心に記す。

① 総残留放射能の測定

② 残留放射能の抽出・分画および測定

植物試料：

土壌試料：

③ 代謝物の特性検討のための植物試料からの大量抽出および分配・分画

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

分析のフローシート

植物試料(ばれいしょ/とうもろこし)

④ 代謝物の特性検討および同定

上記で分画された各画分について、以下の操作等により代謝物の特性検討および同定を行った。

試験結果：

1) 植物による放射能の吸収および放射能の分配特性

① ばれいしょ

以下の表に示す通り、茎葉部の総放射能濃度はほぼ一定していたが、時間の経過とともに放射能が減少し、放射能が増加した。初期段階から放射能の大部分はに存在していた。塊茎においてもに存在する放射能が多かった。しかし総放射能濃度は時間の経過とともに減少し、放射能の割合が増加した。放射能はほぼ一定していた。

部位	処理後 経過日数 (日)	総放射能 濃度 (ppm)	有機溶媒可溶性画分		水溶性 画分 (%)	抽出残渣 (%)
			画分(%)	画分(%)		
茎葉	29	1.482				3.28
	66	1.763				7.27
	99	1.550				9.29
	161	1.726				13.04
塊茎	66	0.351				19.65
	99	0.212				20.67
	161	0.100				31.79

② とうもろこし

以下の表に示す通り、茎葉部の放射能が時間の経過とともに減少した。初期段階から放射能の大部分はに存在し、ほぼ一定していた。本試験ではか

なりの量のメトラクロール[A]が茎部に注入されたが、成熟期の種子中の濃度は低かった

部位	処理後 経過日数 (日)	総放射能 濃度 (ppm)		抽出残渣 (%)
茎葉	29	1.430		4.09
	98	1.464		7.48
	155	8.555		10.52
穂軸	98	0.045		22.95
	155	0.162		33.91
種子	155	0.064		49.06

2) 土壌中の残留放射能の濃度変化(0~3 インチ層)および放射能の分配特性

以下の表に示す通り、土壌表層中の放射能濃度は両区ともに減衰傾向にあった。また、ばれいしょ栽培区では時間の経過とともに放射能が増加した。0 日の放射能(約 %)は処理したメトラクロール[A]によるものであった。161 日後の放射能(約 %)の特性を検討した結果、親化合物を含む数種の代謝物よりなっていた。

土壌	処理後 経過日数 (日)	総残留 放射能 濃度(ppm)	
ばれいしょ 栽培区土壌 (0~3 インチ層)	0	1.963	
	31	1.595	
	67	2.511	
	99	1.431	
	161	1.730	
とうもろこし 栽培区土壌 (0~3 インチ層)	0	2.302	
	98	0.783	- : 測定せず
	155	0.804	

3) ばれいしょ茎葉部の放射能の特性検討

二次元薄層クロマトグラフィーにより、この画分の約 %(総残留放射能の %)を占めていた。この成分を各種操作により分離し、精製および同定を行った結果、種の主要代謝物の存在を確認した。また、この画分にはメトラクロール[A]の存在しないことが確認された(なお、抽出画分中に最も多量に存在する代謝

物でも、その濃度は ppm に過ぎなかった)。

4) 成熟期ばれいしょ塊茎の 残留放射能の特性検討

前出[結果の 1) ①の項]の表に示したように、成熟期のばれいしょ塊茎には 放射能の残留が顕著で、総残留放射能の約 %(濃度で約 ppm)を占めていた。酵素処理した後、薄層クロマトグラフィーで検討した結果、種の主要代謝物および数種類の少量成分が確認された。主要な種は本試料の にも存在すると考えられ、また茎葉部の解析から想定された代謝経路およびとうもろこしの代謝経路に含まれていた。

5) 両植物による代謝の比較

前出[結果の 1) ①および②の項]の表に示したように、成熟期のばれいしょ茎葉およびとうもろこし穂軸中の は、総残留放射能のそれぞれ 10.6 および 8.5%であった。ばれいしょ茎葉試料およびとうもろこし穂軸試料のを二次元薄層クロマトグラフィーで比較した結果、代謝物パターンは類似していた。メトラクロール[A]はまず を形成した後、急速に およびチ の に変換される。これらは両植物の で同定された。

以上のことから両植物における代謝経路はほぼ同じであると考えられた。

(4-1) 大豆 (温室) における吸収分布及び代謝

(資料 No.M-19)

試験機関：Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年：1975年

供試標識化合物： 標識した 2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置
比放射能： MBq/mg (μ Ci/mg)

供試植物：大豆 (品種；Lee 68)

供試土壌：ニューヨーク州の Boyce Thompson で採取した供試土壌の特性を以下に示す。

pH	5.7
CEC (meq/100g 乾燥土壌)	8.4
有機物質 (%)	3.6
砂質 (%)	28.8
シルト質 (%)	66.4
粘土 (%)	14.8
分類 (USDA)	微砂質壤土

試験方法：

栽培；アルミニウム製バケツに大豆の種を1インチ深に播種し (1973年8月9日)、
温室内で、施肥、防虫、採光、灌水等の管理を行った。

処理；被験物質 11.36mg を 300ml (バケツ 1/4 インチ相当) の土壌に均一に混合し、
播種後の無処理土壌の上に置いた。処理量は 2.24kg/ha (2ポンド/エーカー) に
相当する。

試料採取；処理後 4、8、12 及び 16 週後に大豆を土壌表面で切って採取した。実験開
始時と大豆試料採取時に土壌を 3インチ毎 9インチまで採取した。

分析；

結果：各土壌試料の総残留放射能（TRR）を表1に示した。時間の経過と共に3-6、6-9インチ相の放射能活性が増加し、0-3インチ相の放射能活性が減少した。又、抽出可能な放射能活性は時間の経過と共に減少した。

各植物試料の総残留放射能（TRR）と物質収支を表2に示した。成熟期には茎で2.66ppm、子実で0.17ppm、豆粕で0.14ppm、大豆油で0.01ppmであった。の成分が多く、茎で65.1～83.8%TRRがであった。又、その内訳はが多かった（38.1～59.8%TRR）。

12週の茎と成熟期の豆粕での相のTLC分析結果を表3に示した。トウモロコシで認められた分画と同じ成分が認められた。

表1 処理土壌中の総残留放射能（TRR）

処理後の週	4			8			12			16 (成熟期)		
	0-3	3-6	6-9	0-3	3-6	6-9	0-3	3-6	6-9	0-3	3-6	6-9
深さ (インチ)	0-3	3-6	6-9	0-3	3-6	6-9	0-3	3-6	6-9	0-3	3-6	6-9
TRR (ppm)	2.41	0.04	0.10	2.05	0.24	0.16	0.81	0.25	0.21	0.71*	0.56	0.43

- : 測定せず

* : 抽出物、非抽出物の和として算出

** : 総残留放射能に対する割合(%TRR)

表2 各植物試料の総残留放射能（TRR）と物質収支

処理後の週	4		8	12		16 (成熟期)						
	茎		茎	茎		茎		子実	豆粕		大豆油	
TRR (ppm)	1.66		3.26	1.71		2.66		0.17	0.14		0.01	
物質収支	単位	ppm	%TRR	-	ppm	%TRR	ppm	%TRR	-	ppm	%TRR	-
	有機相抽出											
	水相抽出											
	中性											
	酸性 塩基性 両性											
非抽出	0.21	12.7	-	0.17	9.9	0.24	9.0	-	0.02	14.3	-	
合計	1.55	103.1	-	1.87	109.2	2.77	104.3	-	0.12	85.8	-	

- : 測定せず

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

表3 茎（12週）及び豆粕（成熟時）の TLC による代謝物分析、
（TLC における割合、%）

試料	茎（12週）	豆粕（成熟時）
TLC 上の zone		

(4-2) 大豆（圃場）における吸収分布及び代謝

(資料 No.M-20)

試験機関：Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年：1978年

供試標識化合物： 標識した 2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置

比放射能： MBq/mg (μ Ci/mg)

供試植物：大豆（品種；Wayne)

供試土壌：カリフォルニア州の供試土壌の特性を以下に示す。

pH	7.1
CEC (meq/100g 乾燥土壌)	4.4
有機物質 (%)	1.0
密度 (g/cc)	1.1
砂質 (%)	59.2
シルト質 (%)	32.4
粘土 (%)	8.4
分類 (USDA)	砂壤土

試験方法：

播種及び処理；1977年7月1日、2×2フィートの圃場に大豆を播種し、直後に83.2mgの被験物質を均一に含む処理土壌を上撒いた。処理量は2.24kg/ha (2ポンド/エーカー) に相当した。

試料採取；処理14週間後(1977年10月11日)、大豆を茎と莢&子実に分けて採取した。又、実験開始時と大豆試料採取時に土壌を3インチ毎9インチまで採取した。

分析；

結果：各土壌試料の総残留放射能（TRR）を表1に示した。成熟期には散布直後と比較して0-3インチ相の放射活性が減少し、3-6、6-9インチ相の放射活性が若干増加した。又、
 は散布直後の88.20%TRRから成熟時には22.97~27.54%TRRに減少し、
 は2.01%TRRから67.84~72.63%TRRに増加した。
 各植物試料の総残留放射能（TRR）と物質収支を表2に示した。総残留放射能は、成熟期には茎で10.8ppm、莢で0.69ppm、子実で0.27ppmであった。の成分が多く、58.3~71.5%TRRがであった。又、その内訳はが多かった（42.9~61.2%TRR）。
 成熟期茎および子実試料のTLC分析結果を表3に示した。温室大豆あるいはとうもろこしで認められた分画と同じ成分が認められた。
 又、後のからが検出された（表4）。

表1 処理土壌中の総残留放射能（TRR）と物質収支

処理後の週		0			14（成熟期）		
深さ（インチ）		0-3	3-6	6-9	0-3	3-6	6-9
TRR（ppm）		1.77	0.01	<0.01	0.49	0.27	0.19
*物質収支							
	合計（回収率）	90.21	-	-	95.6	94.65	95.78

-：測定せず

*：総残留放射能に対する割合（%TRR）

表2 各植物試料の総残留放射能（TRR）と物質収支

処理後の週		14（成熟期）					
植物部位		茎		莢		子実	
TRR（ppm）		10.80		0.69		0.27	
物質収支	単位	ppm*	%TRR	ppm*	%TRR	ppm*	%TRR
	有機相抽出						
	水相抽出						
	中性						
	酸性						
	塩基性 両性						
	非抽出	1.84	17.0	0.15	22.3	0.08	31.0
	合計	10.38	96.1	0.70	101.5	0.26	95.9

-：検出されず

*：申請者が算出

表 3 大豆（成熟時）各試料の の TLC による代謝物分析、
総残留放射能に対する割合（%TRR）

試料	子実	茎
TLC 上の zone		

表 4 大豆（成熟時）茎試料の加水分解後の有機相抽出成分、
総残留放射能に対する割合（%TRR）

(4-3) 大豆 (温室) における吸収分布及び代謝

(資料 No.M-21)

試験機関: Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年: 1987年

供試標識化合物: 標識した 2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*: 標識位置
比放射能: MBq/mg (μ Ci/mg)、
放射化学的純度: %

供試植物: 大豆 (品種; Corsoy)

供試土壌: ジョージア州で採取した壤質砂土

試験方法:

播種及び処理; 1985年8月21日、未処理土壌を含む26個の容器の土壌表面に大豆を播種し、直後に20個の容器で13.1mg/容器の被験物質を均一に含む処理土壌の上に置いた。処理量は2.24kg/ha (2ポンド/エーカー) に相当した。

試料採取; 成熟期の処理104日後 (1985年12月3日)、大豆を茎と莢&子実に分けて採取した。又、実験開始時と大豆試料採取時に土壌を0-3、3-6、6-8インチ相毎に採取した。

分析;

結果: 各土壌試料の総残留放射能 (TRR) を表1に示した。成熟期には散布直後と比較して0-3インチ相の放射活性が若干減少した。同時に抽出が減少 (98.6%TRR から36.6%TRR) し、抽出 (1.3%TRR から11.4%TRR) と非抽出 (7.1%TRR から62.1%TRR) が増加した。

成熟期の各大豆試料の総残留放射能 (TRR) と物質収支を表2に示した。茎、莢、子実の総残留放射能はそれぞれ、7.35、3.32及び0.49ppmであった。回収率は各部位で90.2~103.1%TRRの範囲であった。の成分が多く、58.7~72.7%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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表1 処理土壌中の総残留放射能 (TRR) と物質収支

処理後の日数		0			104 (成熟期)		
深さ (インチ)		0-3	3-6	6-8	0-3	3-6	6-8
TRR (ppm)		3.87	-	-	2.53	0.07	0.05
*物質 収支	有機相抽出						
	水相抽出						
	非抽出	7.1	-	-	62.1	-	-
	合計 (回収率)	93.4	-	-	99.9	-	-

- : 測定せず

* : 総残留放射能に対する割合 (%TRR)

表2 成熟期の各植物試料の総残留放射能 (TRR) と物質収支

処理後の日数		104					
植物処理		茎		莢		子実	
TRR (ppm)		7.35		3.32		0.49	
物質 収支	単位	ppm*	%TRR	ppm*	%TRR	ppm*	%TRR
	有機相抽出						
	水相抽出						
	非抽出	1.03	14.0	0.56	16.8	0.09	18.0
	合計	7.65	104.1	2.99	90.2	0.48	98.7

* : 申請者が算出

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

通気量はいずれの場合も 200ml/分とした。試験容器は 21℃の室温に設置し、1日あたり 14 時間照射した(4000Lux)。

試験結果： 結果の概要を下表に示す。

分画	第1区	第2区	第3区	第4区
	好気 4 週間	好気 12 週間	好気 4 週間 + 嫌気 8 週間	好気滅菌 12 週間
メトラクロール[A]	16.1	7.4	5.0	64.8
非抽出物	33.0	35.8	40.7	5.0
¹⁴ CO ₂	2.3	4.8	4.2	0.1
合計	88.4	85.4	88.8	100.3

数値は処理量に対する回収率(%)

以上より、メトラクロール[A]は、非滅菌土壌において、速やかに分解され、最終的に非抽出残渣となるか、CO₂に分解された。分解物として、
が認められた。滅菌土壌での分解は比較的緩慢で、非抽出残渣およびCO₂の生成も少なかった。

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

(2) 好氣的各種条件下の土壤における代謝試験

(資料 No.M-23)

試験機関：RCC Ltd. (スイス国)

報告書作成年：1992年 [GLP]

供試標識化合物： 標識メトラクロール；

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置 比放射能： MBq/mg 放射化学的純度： %

試験方法：

供試土壤：スイス国 Les Evouettes より採取した農耕用土壤を用いた。土性は以下のとおりである。

pH		6.1
有機炭素 (g/100g 乾土)		1.40
陽イオン交換容量 (meq/100g 乾土)		15.5
USDA 土壤分類		微砂質壤土/壤土
土性区分 (USDA)	砂質 %	11.3
	シルト質%	50.7
	粘土 %	38.0
最大容水量 (g/100g 乾土)		55.3
圃場容水量 (g/100g 乾土)	100%FC	40.2
	60%FC	24.1
	30%FC	12.1
バイオマス (mg C/100g 乾土)	試験前	26.6
	試験後 (20°C、60%FC)	22.31
	試験後 (20°C、30%FC)	25.75
	試験後 (10°C、60%FC)	28.27

設定条件； 以下の試験区を設け、暗所下でメトラクロール[A]の分解を調べた。

試験区	施用濃度	培養条件	
		土壌湿度 (%FC)	温度 (°C)
1	0.33mg/100g (標準施用量)	60	20±2
2		30	20±2
3		60	10±2
4	0.033mg/100g (標準施用量の 1/10)	60	20±2

試料採取； 土壌試料は、培養 0、8、14、28、49、70 及び 105 日後に採取した。又、揮発性物質のトラップ（水酸化ナトリウム溶液、エチレングリコール溶液）は 8、14、28、29、45、49、59、70、84、98 及び 105 日後に採取した。

抽出及び分析；

結 果：各試験区での物質収支及び代謝物を表 1~4 に示し、一次反応機構を想定した場合のメトラクロールの半減期及び DT90 を表 5 にまとめた。

試験区 1、2、3、4 で回収率はそれぞれ、95.0~100.1%、96.1~101.9%、93.0~100.3% 及び 83.8~102.4%であった。試験区 4 では揮発性物質の捕捉ミスからか後半回収率が低かった。

メトラクロールは 60%FC、20°Cの好氣的条件下で半減期 7~14 日で分解した。低湿度条件（30%FC、20°C）では半減期 24 日、低温度条件（60%FC、10°C）では半減期 35 日と若干長くなったが、メトラクロールは好氣的条件下ではいずれも速やかに代謝される事が示された。

主要代謝物は であつた。60%FC、20°C条件下では、一時的に %以上になったが、試験期間中さらに分解されて減少した。30%FC、10°C条件下ではそれぞれ にまで増加した。 以外には 個以上の極性物質分画が認められたが、単独で %以上の物質は認められなかつた。¹⁴C¹⁴CO₂ が最大 14.2%認められている事から、メトラクロールは最終的には完全に無機化される事が示された。

表1 物質収支と代謝物 (試験区1 : 3.33ppm、60%FC、20°C)

培養 日数	施用放射能に対する割合、%						
	計	トラ コール [A]		非 抽出	揮発1	揮発2	回収 率
0		94.6		1.4	-	-	100.1
8		61.0		9.4	0.3	0.8	99.5
14		46.0		12.6	<0.1	1.7	95.0
28		20.9		22.4	<0.1	2.2	97.0
49		7.2		30.8	<0.1	7.4	98.3
70		3.1		33.7	0.3	7.8	96.9
105		0.0		34.2	0.2	14.2	95.7

揮発1 : エチレングリコール溶液 揮発2 : 水酸化ナトリウム溶液 ($^{14}\text{CO}_2$)

表2 物質収支と代謝物 (試験区2 : 3.33ppm、30%FC、20°C)

培養 日数	施用放射能に対する割合、%						
	計	トラ コール [A]		非 抽出	揮発1	揮発2	回収 率
0		98.6		1.3	-	-	101.9
8		72.3		5.5	<0.1	0.7	96.2
14		64.6		8.3	<0.1	0.8	97.9
28		43.4		10.8	<0.1	1.0	96.1
49		32.1		18.2	0.1	1.9	98.0
70		15.2		22.9	<0.1	3.2	97.2
105		4.3		24.5	0.1	1.7	97.5

揮発1 : エチレングリコール溶液 揮発2 : 水酸化ナトリウム溶液 ($^{14}\text{CO}_2$)

表3 物質収支と代謝物 (試験区3 : 3.33ppm、60%FC、10°C)

培養 日数	施用放射能に対する割合、%						
	計	トラ コール [A]		非 抽出	揮発1	揮発2	回収 率
0		94.6		1.4	-	-	100.1
8		80.7		3.8	<0.1	0.1	100.2
14		73.0		6.5	0.1	0.3	100.3
28		57.1		11.7	<0.1	0.8	99.4
49		40.3		16.4	0.1	0.6	97.5
70		26.9		20.1	<0.1	1.5	99.4
105		11.4		22.5	<0.1	1.0	93.0

揮発1 : エチレングリコール溶液 揮発2 : 水酸化ナトリウム溶液 ($^{14}\text{CO}_2$)

表4 物質収支と代謝物 (試験区4 : 0.33ppm、60%FC、20°C)

培養 日数	施用放射能に対する割合、%						
	計	トラ コール [A]		非 抽出	揮発1	揮発2	回収 率
0		97.3		1.6	-	-	102.4
8		35.0		17.8	<0.1	0.1	99.9
14		28.2		21.4	<0.1	0.3	96.8
28		5.9		24.5	<0.1	0.6	88.2
49		2.5		38.6	<0.1	1.0	91.1
70		1.3		41.6	<0.1	1.5	88.7
105		4.0		41.8	<0.1	1.4	83.8

揮発1 : エチレングリコール溶液 揮発2 : 水酸化ナトリウム溶液 ($^{14}\text{CO}_2$)

表5 各培養条件下での半減期と DT90

試験区	施用濃度 (ppm)	培養条件		相関係数 r	半減期 (日)	DT90 (日)
		上壤湿度	温度			
1	3.33	60%FC	20°C	0.997	14	47
2	3.33	30%FC	20°C	0.984	24	81
3	3.33	60%FC	10°C	0.993	35	117
4	0.33	60%FC	20°C	0.982	7	24

4. 水中運命に関する試験

(1) 加水分解運命試験

(資料 No.M-24)

試験機関：Ciba-Geigy Ltd.(スイス国)

報告書作成年：1974年

供試化合物： 標識メトラクロール；

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド

*： 標識位置 比放射能：

試験方法：メトラクロールのアセトン溶液を pH1、5、7、9、13 に調整された緩衝液に添加し、約 100ppm の試験溶液を調製（アセトン 1%）し、以下の条件で加水分解試験を行った。

試験区：

pH	試験溶液	温度	試験期間
1	0.1N 塩酸緩衝液	30、50、70°C	28 日間
5	フタル酸緩衝液	30、50、70°C	28 日間
7	リン酸緩衝液	30、50、70°C	28 日間
9	ホウ酸緩衝液	30、50、70°C	28 日間
13	0.1N 水酸化ナトリウム緩衝液	30、50、70°C	28 日間

分析法：液体シンチレーション、TLC 及び GC を用いて分析した。

結果：pH5、7、9の結果を表1、pH1、13の結果を表2に示す。

メトラクロール[A]は pH1、5、7、9 の 30°C、28 日間のインキュベーションにおいて安定であり、一次反応を仮定して半減期は 200 日以上であった。

pH13 では、30°C、28 日後に約 52%に減少し、30°Cでの半減期は 32 日であった (Arrhenius 式より 20°Cにおける半減期は 97 日と算出された)。

表1 pH5、7および9におけるメトラクロール[A]の初期濃度に対する割合 (%)

添加後 日数	pH5			pH7			pH9		
	30℃	50℃	70℃	30℃	50℃	70℃	30℃	50℃	70℃
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	-	-	95	-	-	-	-	-	-
3	-	-	82	-	-	92	-	-	89
7	100	98	64	100	94	80	99	98	78
14	97	94	39	96	93	62	96	93	58
21	98	83	25	97	91	47	97	89	43
28	97	80	-	100	90	33	96	88	33

- : 測定せず

表2 pH1および13におけるメトラクロール[A]の初期濃度に対する割合 (%)

添加後 日数/時間	pH1			pH13		
	30℃	50℃	70℃	30℃	50℃	70℃
0	100	100	100	100	100	100
1 時間	-	-	-	-	-	94
2 時間	-	-	-	-	97	91
4 時間	-	-	-	-	95	82
6 時間	-	-	-	-	-	75
8 時間	-	-	-	-	93	67
24 時間	-	-	96	95	84	33
32 時間	-	-	-	-	-	23
2 日	-	-	-	91	67	-
3 日	-	-	93	-	-	-
5 日	-	-	-	83 ()	38	-
7 日	103	99	78 ()	-	26	-
9 日	-	-	-	79	18	-
14 日	101	98	59	-	-	-
21 日	98	90	43 ()	62 ()	-	-
28 日	98	88	30 ()	52 ()	-	-

- : 測定せず

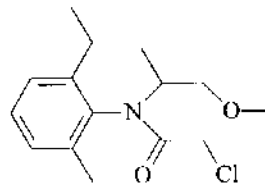
(2) 水中光分解運命試験 (蒸留水、自然水)

(資料 No.M-25)

試験機関：化学分析コンサルタント
報告書作成年：1999年

供試化合物：メトラクロール

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド



純度； %

試験方法：平成9年8月29日付け9農産第5089号農林水産省農産園芸局長通達「農薬の物理的・化学的性状に関する試験方法について」の16.水中光分解性に準拠した。

試験条件：メトラクロール[A]のアセトニトリル溶液を滅菌蒸留水および河川水に添加し、約5ppmの試験溶液を調製した。これを10ml石英製具栓試験管に密封後、以下の条件で水中光分解試験を行った。

河川水の物理化学的特性は以下に示す通りである。

項目	測定値
水素イオン濃度	8.0 (26°C)
電気伝導度	24.4 mS/m
蒸発残留物	200mg/L
生物化学的酸素消費量	2.3mg/L
過マンガン酸カリウム消費量	3.3mg/L
浮遊物質	7mg/L
溶存酸素	8.9mg/L

照射条件等；

光源	キセノンランプ(UVガラスフィルター付)(>300nm)
照度	36.9 W/m ² (300~400nm)、399 W/m ² (300~800nm)
試験温度	25±2°C
試験期間	14日間連続照射

分析法：試験溶液10mlを200ml容分液漏斗にとり、溶媒で振とう抽出後、濃縮乾固した。残留物をメタノールに溶解し、定容後、LC/MSを用いて分析した。

結果：メトラクロール[A]の水中光分解半減期は、光照射区では滅菌蒸留水で 28.1 日（申請者注：東京春季太陽光換算 133.3 日）、自然水では 7.0 日（申請者注：東京春季太陽光換算 33.2 日）であった。光分解物として 〃 が検出されたがごく微量であった（ ppm 以下）。暗条件下の対照区では、メトラクロールは安定であった。主な試験結果は次表の通りである。

表 1 滅菌蒸留水中のメトラクロール[A]濃度（ppm）と施用量に対する割合(%)

添加後日数 (日)	照射区		対照区	
	ppm	施用量に対する割合、%*	ppm	施用量に対する割合、%*
0	5.06	100	5.06	100
1	4.98	98.4	5.18	102.4
3	4.56	90.1	5.00	98.8
5	4.48	88.5	4.86	96.0
7	4.02	79.4	4.83	95.5
14	3.59	70.9	5.02	99.2

*：申請者が算出

表 2 自然水中のメトラクロール[A]濃度（ppm）と施用量に対する割合(%)

添加後日数 (日)	照射区		対照区	
	ppm	施用量に対する割合、%*	ppm	施用量に対する割合、%*
0	4.99	100	4.99	100
1	4.27	85.6	4.86	97.4
3	3.64	72.9	5.02	100.6
5	2.96	59.3	5.12	102.6
7	2.43	48.7	5.10	102.2
14	1.19	23.8	4.94	99.0

*：申請者が算出

表 3 メトラクロール[A]の水中光分解推定半減期（25℃）

供試水	照射区（東京春季太陽光換算値*）	対照区
滅菌蒸留水	28.1 日（133.3 日）	安定
自然水	7.0 日（33.2 日）	安定

*：申請者が算出

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

(3) 水中光分解運命試験 (エナンチオマー比の測定、自然水) (資料 No.M-26)

試験機関：Syngenta Crop Protection AG (スイス国)

試験報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

供試標識化合物： 標識メトラクロール；

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトア
ニリド

*： 標識位置

放射化学的純度： % 比放射能： MBq/mg

使用自然水：用いた自然水の物理化学的特性は以下に示す通りである（採取日：2003年
2月25日、分析日：2003年4月8日）。尚、自然水は、スイス国バーゼル
Rotenfluh の自然池から採取し、ガンマ線 (25-50kGy) を照射して滅菌した。

項目	測定値
水温 (°C、水面下 10cm)	3.9
酸素濃度 (mg/L、水面下 10cm)	12.1
pH (水面下 10cm)	8.03
還元電位 (mV)	-19
総有機炭素 (mg/L)	2.3 (採取時)、1.7 (γ線照射後)
CaCO ₃ (mg/L)	259.9
総窒素 (mg/L)	1.5
リン(mg/L)	0.06
総硬度 (° dH)	20.0
硬度 (CaCO ₃ 相当、mg/L)	356.0

照射条件：

光源；キセノンアーク灯 (290nmUV フィルター付き)

照度；平均 44.73 W/m² (300-400nm)

容器；ホウ珪酸ガラス製 (290nm 以下の光を吸収)、試料量 15ml

設定濃度；1.92pm (アセトニトリル約 0.1%)

温度；照射区 平均 24.96°C (標準偏差 0.39)、

暗所対照区 平均 25.14°C (標準偏差 0.11)

pH；照射区 平均 8.47 (標準偏差 0.17)、暗所対照区 平均 8.47 (標準偏差 0.18)

試験方法：

照射0、1、2、4、7、10、15及び25日後に照射区、暗所対照区共各2連の試料を採取し、同時に揮発性物質トラップを取り替えた。又、試験前に試験溶液の滅菌性を確認する為、培地試験を行った。

代謝物はHPLCで分析し、2D-TLCで確認した。放射活性はLSCにより測定した。

又、照射区、暗所対照区の幾つかの試料で、HPLC上メトラクロール分画をキラル法(HPLC)で再測定してエナンチオマー比の変化の有無を確認した。

試験結果：

物質収支を表1に示した。照射区で100.2~106.7%、暗所対照区で100.2~107.1%であった。照射区では25日後に¹⁴CO₂が20.2%となったが、対照区では殆ど発生がなかった。又、試験液の滅菌性は確認された。

メトラクロール及び代謝物の変化(HPLC)を表2(照射区)、表3(暗所対照区)に示した。以上の代謝分画が認められたが施用放射能の%以上の代謝物は存在しなかった。尚、
はそれぞれ

と同定された。又、2D-TLCで
の存在が確認された。想定される代謝経路を図1に示す。

メトラクロールの半減期を表4に示す。FOTC(2区画一次反応機構)法で良好な相関が得られ、半減期は10.05日(東京春季太陽光換算で57.8日)であった。又、暗所対照区ではメトラクロールの分解は認められなかった。

表5にメトラクロールの試験期間中のエナンチオマー比の変化を示す。キラル法

(HPLC)ではS体(aS,1S及びaR,1S)は1つのピーク、R体はaR,1RとaS,1Rが分離されて2本のピークが得られる。試験期間を通してS体：R体は約1：1でエナンチオマー比に変化はなく、エナンチオマー特異的な分解はないものと判断される。

表1 物質収支(施用放射能に対する割合%、2連の平均値)

照射期間 (日)	照射区			暗所対照区		
	溶液中	¹⁴ CO ₂	合計	溶液中	¹⁴ CO ₂	合計
0	100.2	測定せず ^a	100.2	100.2	測定せず ^a	100.2
1	105.7	0.13	106.1	103.0	0.01	103.0
2	105.9	0.53	106.4	107.0	0.04	107.1
4	101.9	2.23	104.1	103.0	0.01	103.0
7	101.2	1.81	103.0	103.8	0.02	103.8
10	101.6	5.10	106.7	105.1	0.02	105.1
15	95.3	8.65	103.9	105.5	0.06	105.6
25	82.0	20.2	102.2	104.1	0.06	104.1

表4 メトラクロールの半減期

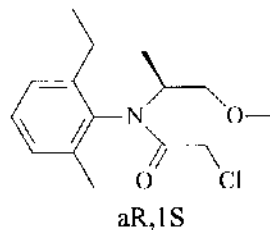
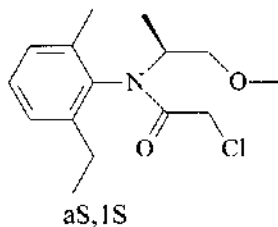
計算モデル	相関係数 (r ²)	半減期 (日)		DT90 (日)	
		実験条件下	東京春季 太陽光換算	実験条件下	東京春季 太陽光換算
SFO	0.94	12.11	69.6	40.22	231.3
FOTC	0.98	10.05	57.8	69.45	399.3

SFO：単純一次反応機構 FOTC：2区画一次反応機構

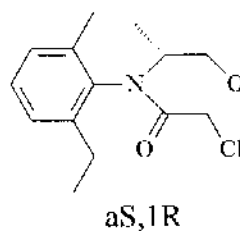
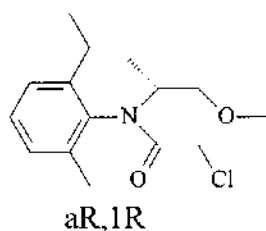
表5 メトラクロールのエナンチオマー比 (キラル法による分離)

照射期間 (日)	%ROI			
	S 体		R 体	
	aS,1S 及び aR,1S	aR,1R	aS,1R	合計
0	51.08	32.78	16.14	48.92
	49.79	34.24	15.97	50.21
開始時平均	(50.43)	(33.51)	(16.05)	(49.56)
1	51.63	31.44	16.93	48.37
7	49.24	34.53	16.22	50.75
	50.27	34.00	15.73	49.73
15	49.16	35.39	15.45	50.84
	52.77	31.89	15.34	47.23
試験中平均	(50.61)	(33.45)	(15.93)	(49.38)
25 (終了時)	48.69	35.60	15.71	51.31
15 (暗所対照)	51.50	33.60	14.90	48.50
全体平均	50.46	33.72	15.82	49.54

S 体

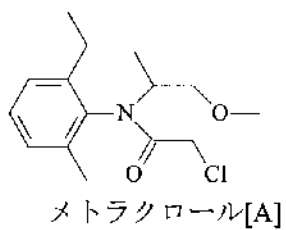


R 体



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

図1 推定代謝経路



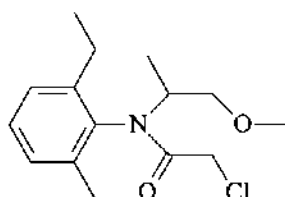
5. 土壌吸着試験

(資料 No.M-27)

試験機関：(株)化学分析コンサルタント
報告書作成年：1990年

供試化合物：メトラクロール

2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド



純度； %

分析対象：メトラクロール [A]

供試土壌：以下の畑地土壌を用いた。

土壌群名	黒ぼく土	細粒黄色土	灰色台地土	砂丘未熟土	
採取場所 (USDA 上性)	道立十勝農試 (砂質植壤土)	福島植防郡山 (砂質植壤土)	愛知県農総試 (砂壤土)	日植防研宮崎 (砂土)	
砂(%)	57.1	53.4	68	87.1	
シルト(%)	21.5	22.8	14.5	5.7	
粘土(%)	21.4	23.8	17.5	7.2	
有機炭素含有量(%)	2.56	1.08	0.76	1.5	
pH	H ₂ O	6.2	7.6	7.1	7.2
	KCl	5.8	6.7	6	6.3
CEC (meq/100g)	11.7	13.5	7.9	7	
リン酸吸収係数	1330	540	290	660	
OECD 土壌分類*	3	3	5	7	

*申請者注：申請者が分類した。OECD 分類に総ての項目で完全に一致するものではない。

試験方法：「OECD ガイドライン-106-吸着/脱着」に基づいた。

吸着平衡試験：

供試化合物の塩化カルシウム溶液 (1.041ppm) 20mL を、純水 5mL で平衡化した各供試土壌 5g(乾土)に加え振とうした (土/水比 0.2)。4、6、8、16 および 24 時間後に遠心分離し水相を分析した。得られた結果をもとに、土壌中濃度(吸着量)、吸着平衡時間を得た。

吸着等温試験：

供試化合物の塩化カルシウム溶液(0.078、0.392、1.96 および 9.89ppm)20mL を、純水 5mL で平衡化した各供試土壌 5g(乾土)に加え (土/水比 0.2)、25±1℃で 16 時間振とうし吸

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

着平衡化させた後、遠心分離し水相を分析した(2回繰り返す)。得られた結果をもとに土壌中濃度(吸着量)を得た。

物質収支(回収率) :

吸着平衡後の水相および土壌の試験物質量を測定し両者の合計量を、初期添加量で除して求めた。

分析法 :

(水相)

遠沈後の上澄み液、アセトン、飽和塩化ナトリウム溶液およびヘキサンを加え振とう抽出する。水相をヘキサンで再度抽出し、抽出液を合わせる。この有機溶媒相をメトラクロール[A]の分析に用いた(GC)。

(土壌)

遠沈後の土壌にアセトンおよび水を加え振とう抽出後、吸引濾過する。ろ液を濃縮しアセトンを留去する。濃縮液は水相と同様の操作で溶媒抽出し、得られた抽出液をメトラクロール [A]の分析に用いた(GC)。

結果 : 各土壌 (1.96ppm 溶液添加) における物質収支を表 1、土壌吸着定数を表 2 に示す。回収率は、91.6~99.2%であった。土壌吸着定数 K_f^{ads} は 1.06~2.53、有機炭素吸着定数 $K_f^{ads}_{oc}$ は 70.7~184 であった。

表 1 各種土壌 (1.96ppm 溶液添加) における物質収支 (処理量に対する割合、2 連平均値)

採取場所 (USDA 土性)	分析値 (%)		回収率 (%)
	土壌	水相	
道立十勝農試 (砂質埴壤土)	22.7	68.9	91.6
福島植防郡山 (砂質埴壤土)	26.0	73.3	99.2
愛知県農総試 (砂壤土)	21.9	75.5	97.3
日植防研宮崎 (砂土)	19.3	78.1	97.4

表2 各種土壌における土壌吸着定数

採取場所 (USDA 土性)	1/n	土壌吸着定数 K_F^{ads}	相関定数 r	有機炭素含有量 OC %	有機炭素吸着定数 $K_F^{ads}_{OC}$
道立十勝農試 (砂質埴壌土)	1.09	2.53	0.993	2.56	98.8
福島植防郡山 (砂質埴壌土)	1.07	1.76	0.994	1.08	163
愛知県農総試 (砂壤土)	1.10	1.40	0.989	0.76	184
日植防研宮崎 (砂土)	1.23	1.06	0.990	1.50	70.7

6. 代謝分解のまとめ

1) 動物体内運命に関する試験

ラットを用いて吸収、分布、代謝および排泄に関する運命試験を実施し、動物体内におけるメトラクロールの運命を調べた。

標識メトラクロール 3mg/kg を単回経口投与した。投与 216 時間後までには尿中に 35%(雄)および 44%(雌)、糞中に 63%(雄)および 51%(雌)が排泄された。臓器中濃度は血液中で 1.1~1.5ppm、肝および腎合わせて 0.2ppm であった。

標識メトラクロール 1.5 あるいは 300mg/kg を単回経口投与あるいは 1.5mg/kg 単回静脈内投与した。どちらの投与経路でも 48 時間以内に 90%以上が糞尿中に排泄された。両投与経路で排泄率に大きな差がないことから、吸収率が非常に高いことが示唆された。組織中残存率はいずれも 0.3%以下であったが、赤血球との結合が示唆された。

標識メトラクロール 1.5 あるいは 300mg/kg を単回経口投与した。48 時間後までの消化管からの吸収は、胆汁排泄 76%、尿中排泄 16%、未吸収 2%から投与の 92~98%と考えられた。又、腸肝循環が示唆された。組織中濃度から、特に高濃度で残存する組織は認められなかったが、赤血球との結合が示唆された。

標識メトラクロール 52mg/kg を単回経口投与した。投与 48 時間後までには尿中 34%、糞中 42%、96 時間後には尿中 37%、糞中 47%が排泄された。代謝物として、
中に
が検出された。

標識メトラクロール 31mg/kg を単回経口投与した。投与 48 時間後までには尿中 21.5%、糞中 51.4%が排泄された。代謝物として、尿中に %および %、糞中に %および %が検出された。尚、親化合物[A]は検出されなかった。

標識メトラクロール 44mg/kg を単回経口投与した。48 時間後までの尿中に %、 %、 %、 %、 %、
%、糞中に %が検出された。尚、親化合物[A]は検出されなかった。主要代謝経路は および の と考えられ、 の存在から も考えられた。

標識メトラクロール 1.5 あるいは 300mg/kg を単回経口投与あるいは 1.5mg/kg 単回静脈内投与した。糞尿中代謝物の同定の結果、 化合物が同定された。主要代謝物として、 %TRR 以上、 等が認められた。

主要代謝経路として、① ②

が考えられた。

標識メトラクロール 10mg/kg を単回経口投与後、2～53 日後まで 12 回（屠殺後）血液を採取した。血漿中濃度は、試験期間を通して低かった（2 日後のピークで 0.23ppm）。赤血球中濃度は 2 日後のピークで 8.86ppm で、半減期は 26.5 日であった。

以上のことから、メトラクロールは主に消化管から吸収され、投与 9 日後には完全に排泄された。主要な代謝経路は胆汁であった。組織中残存率は低い、赤血球との結合が示され、赤血球での半減期は 26.5 日であった。主要代謝経路として、①

②

③さらに

が考えられた。

2) 植物体内運命に関する試験

とうもろこし、レタス、ばれいしょおよび大豆を用いて植物体内におけるメトラクロールの運命を調べた。

標識メトラクロール 2.24kg/ha をとうもろこし播種後に処理した(圃場)。成熟期 (16 週)の茎葉で 0.17ppm、子実で 0.02ppm の総残留放射能が検出された。12 週後の茎葉の から TLC 分画が認められ、 は酸性物質であった。

標識メトラクロール 2.24kg/ha をとうもろこし播種後に処理した(温室)。成熟期 (16 週)の茎葉で 0.72ppm、子実で 0.05ppm の総残留放射能が検出された。4 週後の茎葉の から TLC 分画が認められた。 が酸性物質であった。

標識メトラクロール 150ppm エタノール溶液を 9 週のとうもろこしに注入後 3 週間培養した。代謝物として、 が確認された。

標識メトラクロール 150ppm エタノール溶液を 9 週のとうもろこしに注入後 3 週間培養した。 の酸性成分を TLC 分析して 分画を得た。各分画は により あるいは となった。構造解析からの 代謝物が推定された。

標識メトラクロール 2ppm 溶液中で 2 週とうもろこしを 1 週間水耕栽培後、0、2、5 週間検体を含まない水溶液中で水耕栽培した。 出相から TLC 分画が得られた。各分画は により となった。

標識メトラクロール 0.04mg/4μL を水耕栽培とうもろこしに注入あるいは 2.24kg/ha を播種後処理し、代謝物を検討した。その結果、メトラクロール[A]は、 を経て、 となり、次いで、 等が生じると推定された。

標識メトラクロール 3.36kg/ha を移植 1 週間後のレタスに土壌処理した。
の分析から、とうもろこしと同じ成分が同定され、同様の代謝経路と考えられた。
各代謝物の により が得られた。

標識メトラクロール 2.24kg/ha を大豆播種後に土壌処理した(温室)。成熟期の茎、
子実、豆粕、大豆油で 2.66、0.17、0.14 および 0.01ppm の残留放射能が検出された。茎と豆粕
の TLC 分析でとうもろこし同様の 分画が認められた。

標識メトラクロール 2.24kg/ha を大豆播種後に土壌処理した(圃場)。成熟期の茎、
莢、子実で 10.8、0.69 および 0.27ppm の残留放射能が検出された。茎と子実の
TLC 分析で、とうもろこしと同じ 分画が認められた。

標識メトラクロール 2.24kg/ha を大豆播種後に土壌処理した(温室)。成熟期の茎、
莢、子実で 7.35、3.32 および 0.49ppm の残留放射能が検出された。58.7~72.7%TRR が
であった。

標識メトラクロール 3.36kg/ha をばれいしょ植え込み 4 週間後に土壌処理した
(温室)。成熟期の茎、塊茎から 1.75、0.13ppm の残留放射能が検出された。 の TLC
分析でとうもろこしと同じ 分画が認められ、分画 は 後
となった。

標識メトラクロール 2.24kg/ha(圃場)、2.80 あるいは 3.36kg/ha(温室)散布した。
圃場成熟期塊茎の から が検出され
た。からは、とうもろこしで同定されたのと同じ 等が検出
された。

標識メトラクロール 2.26kg/ha 土壌処理後、とうもろこし播種あるいはばれいし
ょ植付けをした。両植物の の 2D-TLC パターンは類似していた。又、
の同定から、メトラクロール[A]はまず 後、
の に変換され、両植物における代謝は同じであると判断された。

以上より、とうもろこし、レタスおよびばれいしょにおける代謝は同じと考えられ、メトラク
ロール[A]は

等に代謝されると考えられた。又、大豆でも同様の分画が
得られ、同様の代謝経路が考えられた。

3) 土壌中運命に関する試験

メトラクロールの好氣的/嫌氣的/好気滅菌条件下での土壌代謝を比較検討し、さらに、好気性各種条件下(処理濃度、土壌湿度、培養温度)での半減期を検討した。

標識メトラクロールを乾土あたり 5ppm 処理し、好気/嫌気/好気滅菌条件下、21℃でインキュベートし、代謝を検討した。メトラクロール[A]は、好気条件下 4 週間には 16.1%に減少し、さらに嫌気条件下で 8 週間経過後 5.0%になった。滅菌条件下では、分解は緩慢で 12 週間で 64.8%であった。主要代謝物は で施用量の %以上観察された。

標識メトラクロールを標準施用量(0.33mg/100g)とその 1/10 用量処理し、各種条件下で半減期を求めた。主要代謝物は で処理量の %以上認められた。¹⁴CO₂が最大 14.2%認められ、メトラクロールが無機化されることが示された。

処理濃度(ppm)	土壌湿度(%FC)	温度(°C)	半減期(日)
3.33	60	20	14
3.33	30	20	24
3.33	60	10	35
0.33	60	20	7

4) 環境中運命に関する試験

標識メトラクロール 100ppm 溶液 (pH1、5、7、9) を 30、50、70℃で 28 日間培養して加水分解を検討した。pH1、5、7、9 の 30℃で半減期は 200 日以上であった。

メトラクロール 5ppm の滅菌蒸留水および自然水(25℃)に、36.9W/m²(300~400nm)の人工光を照射して光分解性を検討した。滅菌蒸留水中での半減期は 28.1 日(東京春換算で 133.3 日)、自然水中での半減期は 7.0 日(東京春換算で 33.2 日)であった。暗所対照区では安定であった。代謝物として が検出された。

標識メトラクロール 1.92ppm の自然水(25℃)に、44.73W/m²、(300~400nm)の人工光を照射して光分解性を検討した。半減期は 10.05 日(東京春換算で 57.8 日)であった。暗所対照では安定であった。代謝物として、

等 以上が検出されたが、処理量の %以上の代謝物は存在しなかった。又、試験期間中メトラクロールのエナンチオマー比(S 体 : R 体 = 1 : 1)に変化なく、光学異性体に特異的な分解はないと判断される。

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

標識メトラクロールを用いて、日本土壌4種に対する土壌吸着試験(25°C)を行った。吸着定数は1.06~2.53、有機炭素吸着定数は70.7~184で中程度~強度の土壌吸着性を示した。

7. メトクロールの動植物等における代謝分解経路図

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

m-120

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

付. メトラクロールの開発年表