

オキサジアゾールを用いたラットにおける代謝  
(血中薬物動態および4時点での組織内分布を含む)

(資料M1)

試験機関 : RHONE-POULENC AGROCHIME  
Sophia (フランス)

報告書作成年 : 1995年

供試化合物 : 放射性標識オキサジアゾールを使用した。

構造式とラベル位置 (\*:  $^{14}\text{C}$  - 標識位置) を下記に示す。

略 称	構 造 式	比 放 射 能	放射化学的 純 度
$^{14}\text{C}$ -フェニル 標 識 オキサジアゾール (RP020630)	<p style="text-align: center;">* <math>^{14}\text{C}</math> 標識位置</p>		

標識位置の設定理由

ラットを用いた予備検討の結果、本試験の想定代謝経路図に示す代謝物と同じ代謝物が同定された。同定された代謝物はすべてフェニル環とオキサジアゾール環(略号Gで示す代謝物のみが開環しているが、環の大部分が残っていた。)は開環することなく、つながった形で存在し、代謝によって、この二つの環が切り離されるという証拠は得られなかった。それゆえ、フェニル環だけの標識で十分であると判断された。

供試動物 : Sprague Dawley系 (Cr1;CD(SD)BR) ラット 雌・雄、体重132-272g

試験方法 :

投与量及び投与方法

供試化合物は、0.75%(W/W)メチルセルロースを含有する水に懸濁し、ラット体重200gあたり1gの用量で強制経口投与した。試験投与量について、高用量群は1000mg/kg、低用量群は10mg/kgとした。

試験群・試験項目

試験群は高用量投与群(①、④、⑥)および低用量投与群(②、③、⑤、⑦)より成る。さらに低用量群は、単回投与群(②、⑤、⑦)および反復投与群(③)より成り、後者は

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

非放射性オキサジアルギルを10mg/kg/日で2週間連投後、最終投与の24時間後に、放射性オキサジアルギルを単回 10mg/kgで投与した(表-1)。

表-1 試験群と試験項目

試験群	投与量 mg/kg	投与回数	動物数 (♂♀)	試験項目*2				
				尿糞排泄	臓器残留	薬物動態	組織内分布 動態	代謝物
①	1000	単回投与	5	○				○
②	10	単回投与	5	○	○			○
③	10	反復投与*1	8	○	○			○
④	1000	単回投与	7			○		
⑤	10	単回投与	7			○		
⑥	1000	単回投与	9				○	
⑦	10	単回投与	9				○	

\*1: 反復投与 : 14日間連投後一回投与

\*2: 組織内残留: 薬剤投与168時間後摘出・分析

代謝物分析: ①-③群の尿・糞・組織試料は、性・時間毎にプールし、分析に供した。

#### 試料採取

##### ◎尿糞呼気排泄

予備試験結果より呼気排泄は無視できる量であったので、本試験では呼気の採取はしなかった。尿・糞は薬剤投与後、0~24, 24~48, 48~72, 72~96, 96~120, 120~144, 144~168時間に分別採取した。

##### ◎組織内残留

尿糞採取後(薬剤投与168時間後)全採血し、組織を摘出し残留放射濃度を分析した。

##### ◎薬物動態

###### 血中濃度推移

薬剤投与後、0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168時間に採血した。

##### ◎組織内分布動態

血中濃度推移の結果より下表(表-2)の $T_{1/2max}$ (吸収)、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2max}$ (排泄)の時点で全採血し、組織を摘出し残留放射濃度を分析した。

表-2 組織摘出時間

投与量	性別	$T_{1/2max}$ (吸収) (h)	$T_{max}$ (h)	$T_{1/2max}$ (排泄) (h)
1000mg/Kg	雄	0.5	3.0	24.0
1000mg/Kg	雌	0.5	6.0	39.0
10mg/Kg	雄	0.5	2.0	11.0
10mg/Kg	雌	0.5	3.0	18.0

### 試料の放射能測定

- ◎ 尿は、液体シンチレーションカウンターにより測定した。
- ◎ 糞はメタノール中でホモジナイズした後、上清を集め液体シンチレーションカウンターにより測定した。沈澱部は風乾後、さらに細かく粉碎し、燃焼させCarbo-Sorb に吸収させて、同様に測定した。
- ◎ 脂肪、精巣、骨・骨髓、子宮、卵巣、副腎は直接燃焼させ、その他の組織は水中でホモジナイズし、カーカスはワーリング・ブレンダーでホモジナイズし、燃焼させ上記と同様に測定した。
- ◎ 血液はヘパリン添加後、可溶化剤で溶解し、液体シンチレーションカウンターで測定した。

### 代謝物の単離と同定

#### ◎代謝物の単離・定量

尿糞の試料は性・時間別に分析に供した。尿については液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析、更に低用量 (②群) からの尿試料の1部については酵素 ( $\beta$ -グルクロニダーゼ、スルファターゼ) による脱抱合処理後、HPLCで分析した。糞についてはメタノール抽出を行い、HPLCで分析した。

#### ◎代謝物の同定

HPLCで標準化合物と保持時間を比較して行った。高用量 (①群) からの尿糞抽出物についてはTLCで分離精製後、質量分析 (LC-MS) に供して同定した。

### 結 果 :

#### 尿糞呼気排泄 (表-3)

本試験に先立って実施した予備的投与により、高投与量での呼気中への排出率は48時間までに0.1%以下であり、本化合物の呼気中への排泄は無視できると考えられたので、呼気分析は実施しなかった。投与された放射能は、高・低用量ともに、糞経由の放射能の排泄率が尿経由に比較して高かった。尿糞中への排泄比率は投与方法・投与量により異なった。高用量投与した場合 (①群) は、尿中排泄率は8.9(雄)・9.2(雌)%で、その大部分が72時間以内に排泄された。糞中排泄率は最も高く、87.2(雄)・87.0(雌)%で、その大部分が24時間以内に排泄された。低用量で単回投与した場合 (②群) は尿中排泄率は24.2(雄)・43.0(雌)%で、その大部分が48時間以内に排泄された。糞中排泄率は、70.2(雄)・50.4(雌)%で、その大部分が24時間以内に排泄された。

反復投与した場合 (③群) は尿中排泄率は33.2(雄)・34.9(雌)%で、その大部分が48時間以内に排泄された。糞中排泄率は62.4(雄)・57.8(雌)%で、その大部分が48時間以内に排泄された。臓器組織への残留性はかなり低く、高用量 (①群) では、

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

0.2 (雄雌)%が組織に残留した程度であった。低用量単回投与群(②群)では、投与量の0.6(雄)・1.2(雌)%程度であった。反復投与群(③群)では、0.7(雄)・1.1(雌)%であった。

表-3  $^{14}\text{C}$ -チサゾアルキル 経口投与後の尿・糞中排泄率

[投与量に対する割合(%), 積算]

投与群	投与回数	性	時間(hr)	尿	糞	組織	ケージ洗液	合計
① 1000mg/kg	単回	♂	0~24	1.83	73.61			97.41
			48	5.39	82.78			
			72	7.79	85.82			
			96	8.53	86.77			
			120	8.74	87.05			
			144	8.82	87.17			
			168	8.85	87.22	0.23	1.10	
	♀	0~24	2.74	71.56			97.74	
		48	6.26	82.48				
		72	8.19	85.63				
		96	8.84	86.60				
		120	9.07	86.86				
		144	9.15	86.98				
		168	9.19	87.03	0.24	1.27		
② (10mg/kg)	単回	♂	0~24	10.89	52.80			99.49
			48	20.98	65.27			
			72	23.09	68.61			
			96	23.69	69.47			
			120	23.93	69.81			
			144	24.08	70.05			
			168	24.15	70.19	0.62	4.53	
	♀	0~24	13.72	27.71			98.95	
		48	34.00	42.92				
		72	40.69	48.12				
		96	42.16	49.33				
		120	42.52	49.75				
		144	42.79	50.13				
		168	42.96	50.36	1.23	4.40		
③ (10mg/kg)	反復*	♂	0~24	4.58	30.93			99.96
			48	14.89	46.37			
			72	24.07	55.34			
			96	30.11	59.14			
			120	32.45	61.58			
			144	32.97	62.17			
			168	33.15	62.37	0.71	3.74	
	♀	0~24	10.54	38.97			101.16	
		48	26.14	51.61				
		72	32.64	55.96				
		96	34.12	56.96				
		120	34.52	57.36				
		144	34.74	57.65				
		168	34.88	57.83	1.06	7.39		

四捨五入により誤差が生じる場合がある。

\* 14日間、非放射性チサゾアルキル投与後、 $^{14}\text{C}$ -チサゾアルキル、1回投与。

## 薬物動態（血中濃度推移）（表-4、5）

高用量（④群）および低用量（⑤群）投与した場合の薬物動学的パラメーターは、下記の様であった。表5より、放射性<sup>14</sup>C-オキサジアルギル由来物質の全身的なバイオアベイラビリティは用量とともに増加したが、増加量に対して比例していなかった。高用量は低用量の約100倍投与されたが、C<sub>max</sub>は31.1(雄)・37.4倍(雌)で、AUC<sub>0-168</sub>は51.2(雄)・63.4倍(雌)であった。低・高用量ともにC<sub>max</sub>は雌よりも雄が高く、T<sub>max</sub>は雄より雌が長く、低用量よりも高用量のほうが長いことがわかる。AUC<sub>0-168</sub>推定値には、大きな性差は認められなかった。T<sub>1/2</sub>は高用量で35時間、低用量でほぼ45時間であり雄の方がわずかに短かった。

表-4 薬物動態パラメーター

投与量	T <sub>max</sub>		C <sub>max</sub>		T <sub>1/2</sub>		AUC <sub>0-168</sub>	
1000mg/kg	7.19 hr	♂	24.29 μg/g	♂	33.30 hr	♂	728.52 μg·hr/g	♂
	9.47 hr	♀	16.44 μg/g	♀	40.47 hr	♀	757.7 μg·hr/g	♀
10mg/kg	3.29 hr	♂	0.78 μg/g	♂	44.61 hr	♂	14.24 μg·hr/g	♂
	3.88 hr	♀	0.44 μg/g	♀	46.68 hr	♀	11.96 μg·hr/g	♀

T<sub>max</sub>：最高血中濃度到達時間、 C<sub>max</sub>：最高血中濃度

T<sub>1/2</sub>：血中濃度半減期、 AUC：血中濃度/時間(0~168h) 曲線下面積

表-5 <sup>14</sup>C-オキサジアルギル 経口投与後の血中濃度推移

(単位：μg 相当量/g 血液)

Time (h)	1000mg/kg 単回投与		10mg/kg 単回投与	
	♂	♀	♂	♀
0	0.00	0.00	0.000	0.000
0.5	12.58	8.74	0.452	0.250
1	15.33	9.21	0.610	0.299
2	19.09	13.60	0.750	0.371
3	21.61	15.01	0.674	0.394
4	20.72	14.55	0.693	0.363
6	20.38	15.37	0.495	0.298
8	21.06	15.43	0.423	0.279
24	10.78	11.56	0.156	0.150
48	3.89	5.49	0.065	0.070
72	1.96	3.08	0.030	0.054
96	1.35	1.62	0.020	0.026
120	0.76	1.03	0.015	0.020
144	0.00	0.72	0.009	0.012
168	0.00	0.37	0.000	0.000

## 組織内分布動態 (表-6-1~3)

### ○高用量(⑥群)

0.5時間で放射能濃度が最も高かったのは、消化管とその内容物で12803.3 (雄)・9294.5 (雌)  $\mu\text{g/g}$ が検出され、ついで肝臓292.4 (雄)・314.1 (雌)  $\mu\text{g/g}$ 、脂肪119.5 (雄)・131.7 (雌)  $\mu\text{g/g}$ 、副腎135.0 (雄)・209.1 (雌)  $\mu\text{g/g}$ 、ハーダー腺47.4 (雄)・87.4 (雌)  $\mu\text{g/g}$ 、肺58.4 (雄)・42.6 (雌)  $\mu\text{g/g}$ であり、検出限界以下の組織は認められなかった。

投与後3時間(雄)と6時間(雌)でも、胃腸管において最も高い放射能濃度を示した。脂肪、副腎、皮膚と被毛、ハーダー腺(雌雄)、卵巣と子宮(雌のみ)において顕著な増加を示した。それ以外の組織は同じかわずかに上昇していた。投与後24時間(雄)と39時間(雌)で、雄の皮膚と被毛を除いていずれの組織でも放射能は低下していた。最も高い放射能濃度を示した組織は雄において脂肪であった。雌においては胃腸管であった。検出限界以下の組織は認められなかった。168時間ではすべての組織で放射能濃度は低下した。この時点で濃度の最も高かった組織は、肝臓10.2 (雄)・19.7 (雌)  $\mu\text{g/g}$ であった。次にハーダー腺 3.2 (雄)・6.2 (雌)  $\mu\text{g/g}$ 、腎臓 3.7 (雄)・3.2 (雌)  $\mu\text{g/g}$ であった。その他に脂肪、皮膚と被毛、血漿においてわずかに残留していた。その他の組織は検出限界以下かまたは極微量だった。

### ○低用量(⑦群)

0.5時間で放射能濃度が最も高かったのは、高用量と同じく胃腸管78.88 (雄)・106.99 (雌)  $\mu\text{g/g}$ で、ついで肝臓13.41 (雄)・25.32 (雌)  $\mu\text{g/g}$ 、脂肪2.72 (雄)・17.87 (雌)  $\mu\text{g/g}$ 、副腎3.71 (雄)・13.56 (雌)  $\mu\text{g/g}$ 、ハーダー腺、卵巣、子宮において比較的高い濃度が検出された。検出限界以下の組織は認められなかった。投与後2時間(雄)と3時間(雌)には、やはり胃腸管において最も高い放射能濃度を示した。脂肪、副腎、ハーダー腺において顕著な増加を示した。それ以外の組織は同じかわずかに上昇していた(胃腸管と雌の肝臓、腎臓、心臓血、血漿において低下)。

投与後11時間(雄)と18時間(雌)には、雄の脂肪を除く全ての組織で放射能レベルの低下が認められた。最も高い放射能濃度を示した組織は雄においては胃腸管であり、雌において脂肪であった。その他に肝、副腎、ハーダー腺、卵巣および子宮において高い傾向にあった。検出限界以下の組織は認められなかった。168時間ではすべての組織で放射能濃度は低下した。この時点で濃度の最も高かった組織は、肝臓0.48 (雄)・1.26 (雌)  $\mu\text{g/g}$ であった。次に腎0.15 (雄)・0.23 (雌)  $\mu\text{g/g}$ およびハーダー腺 0.18 (雄)・0.64 (雌)  $\mu\text{g/g}$ であった。その他の組織においては雌ではいずれも0.1  $\mu\text{g/g}$ 以下であった。一方、雄では皮膚および被毛を除き放射能レベルが検出限界に近いが、またはそれ以下であった。

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

表-6-1

<sup>14</sup>C-オキサゾアルキル 1000mg/kg投与後の組織濃度分布および分布割合の推移(単位:  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、分布割合:%)

試料	左佳	濃度		分布割合		濃度		分布割合		濃度		分布割合		濃度		分布割合	
		0.5時間目		3時間目		24時間目		168時間目									
肝臓		292.4	1.14	187.2	0.74	170.7	1.21	10.2	0.089								
腎臓		51.6	0.05	58.5	0.06	38.7	0.04	3.7	0.005								
心臓		27.8	0.01	38.2	0.02	17.4	0.01	n.d.	n.d.								
肺		58.4	0.04	43.9	0.03	30.9	0.02	n.d.	n.d.								
脳		20.0	0.02	30.5	0.03	12.1	0.01	n.d.	n.d.								
脾臓		17.7	0.01	21.1	0.01	11.4	<0.01	n.d.	n.d.								
筋肉		16.9	0.04	67.3	0.13	35.5	0.09	n.d.	n.d.								
脂肪		119.5	0.01	1064.8	0.17	922.8	0.22	1.7	0.001								
生殖腺*		10.2	0.02	68.6	0.11	71.0	0.11	0.2	<0.001								
胃+胃内容物		12803.3	86.86	11430.9	79.17	342.9	5.85	1.4	0.036								
骨+骨髄		11.3	0.01	23.2	0.02	8.3	0.01	n.d.	n.d.								
副腎		135.0	0.01	293.2	0.01	172.9	0.01	n.d.	n.d.								
カーカス		15.8	0.80	54.6	2.75	39.5	2.09	n.d.	n.d.								
血液		7.3	0.02	11.3	0.04	8.1	0.03	n.d.	n.d.								
血漿		21.5	0.02	21.9	0.03	13.0	0.02	1.4	0.002								
皮膚と被毛		17.4	0.34	89.4	1.84	341.0	7.20	3.7	0.102								
目		4.5	<0.01	9.7	<0.01	4.6	<0.01	n.d.	n.d.								
ハーダー腺		47.4	0.01	293.0	0.04	157.0	0.02	3.2	0.001								
	此佳	0.5時間目		6時間目		39時間目		168時間目									
肝臓		314.1	1.20	182.5	0.79	135.0	0.90	19.7	0.131								
腎臓		63.1	0.05	63.1	0.06	34.2	0.03	3.2	0.004								
心臓		42.1	0.02	41.9	0.02	11.8	0.01	n.d.	n.d.								
肺		42.6	0.03	66.0	0.04	20.8	0.01	n.d.	n.d.								
脳		28.4	0.03	29.2	0.03	7.7	0.01	0.1	<0.001								
脾臓		19.3	0.01	23.1	0.01	10.6	<0.01	n.d.	n.d.								
筋肉		30.2	0.05	66.8	0.13	43.5	0.10	n.d.	n.d.								
脂肪		131.7	0.04	875.8	0.23	45.6	0.01	2.7	0.001								
生殖腺*		82.0	<0.01	289.6	0.02	119.0	0.01	n.d.	n.d.								
胃腸管**		9294.5	84.29	4857.2	76.41	226.7	3.76	1.7	0.030								
骨+骨髄		17.3	0.01	21.2	0.01	8.6	0.01	n.d.	n.d.								
副腎		209.1	0.01	545.0	0.02	92.0	<0.01	n.d.	n.d.								
カーカス		26.6	1.35	72.7	3.62	37.7	2.04	n.d.	n.d.								
血液		12.9	0.03	8.8	0.03	4.1	0.01	n.d.	n.d.								
血漿		21.0	0.02	13.4	0.02	4.3	0.01	1.1	0.001								
皮膚及び被毛		38.8	0.75	191.7	3.58	128.9	2.58	3.3	0.080								
目		7.3	<0.01	8.9	<0.01	3.2	<0.01	n.d.	n.d.								
ハーダー腺		87.4	0.10	332.0	0.04	104.0	0.01	6.2	0.001								
子宮		50.3	0.01	184.4	0.04	123.2	0.03	n.d.	n.d.								

\*: 生殖腺 (雄: 精巣・雌: 卵巣) \*\* : 胃腸管 (内容物を含む)

% : 投与量に対する割合 n.d. : 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表-6-2

<sup>14</sup>C-オキシアルキル 10mg/kg投与後の組織濃度分布および分布割合の推移(単位:  $\mu\text{g. eq/g}$ 、分布割合:%)

試料	左佳	濃度	分布割合	濃度	分布割合	濃度	分布割合	濃度	分布割合
		0.5時間目		2時間目		11時間目		168時間目	
肝臓		13.41	5.27	20.33	8.69	8.34	4.97	0.48	0.395
腎臓		1.23	0.12	2.71	0.26	0.81	0.08	0.15	0.019
心臓		0.80	0.04	1.59	0.07	0.25	0.01	n. d.	n. d.
肺		0.91	0.06	2.14	0.14	0.48	0.03	0.02	0.001
脳		0.55	0.06	1.16	0.10	0.14	0.01	0.01	0.002
脾臓		0.43	0.01	0.83	0.03	0.21	0.01	0.01	0.001
筋肉		0.48	0.09	1.35	0.21	0.94	0.20	n. d.	n. d.
脂肪		2.72	0.08	14.15	0.43	15.25	0.37	0.01	0.001
生殖腺*		0.41	0.07	1.45	0.23	1.32	0.22	0.01	0.003
胃+胃内容物		78.88	84.46	51.67	72.12	15.34	25.87	0.03	0.079
骨+骨髄		0.31	0.02	0.70	0.05	0.12	0.01	0.01	0.001
副腎		3.71	0.01	11.67	0.04	2.29	0.01	0.01	<0.001
カーカス		0.51	2.82	1.55	8.52	0.65	3.65	n. d.	n. d.
血液		0.50	0.14	0.50	0.16	0.26	0.05	0.01	0.005
血漿		0.66	0.07	0.63	0.09	0.32	0.02	0.01	0.001
皮膚と被毛		0.66	1.39	2.99	6.19	1.86	3.60	0.04	0.111
目		0.14	<0.01	0.29	<0.01	0.08	<0.01	n. d.	n. d.
ハーダー腺		1.75	0.03	8.11	0.12	2.20	0.03	0.18	0.003
	此佳	0.5時間目		3時間目		18時間目		168.0時間目	
肝臓		25.32	8.94	13.82	5.73	9.51	5.70	1.26	0.819
腎臓		4.80	0.37	3.86	0.31	1.22	0.11	0.23	0.023
心臓		2.37	0.10	2.46	0.10	0.40	0.02	0.02	0.001
肺		2.82	0.18	3.44	0.21	0.61	0.04	0.03	0.002
脳		1.83	0.18	1.79	0.18	0.24	0.02	0.03	0.003
脾臓		1.28	0.03	1.38	0.03	0.27	0.01	0.03	0.001
筋肉		1.42	0.21	2.48	0.52	1.06	0.23	0.01	0.002
脂肪		17.87	0.32	42.21	0.59	24.96	0.38	0.04	0.002
生殖腺*		5.78	0.04	14.46	0.12	4.60	0.03	0.03	<0.001
胃腸管**		106.99	73.28	51.07	73.42	10.60	20.15	0.07	0.139
骨+骨髄		0.73	0.05	1.19	0.09	0.18	0.01	0.01	0.001
副腎		13.56	0.05	15.97	0.05	2.75	0.01	0.07	0.001
カーカス		1.65	9.30	2.61	14.36	0.96	5.42	0.01	0.045
血液		0.75	0.20	0.62	0.13	0.26	0.09	0.03	0.010
血漿		0.89	0.09	0.77	0.06	0.35	0.05	0.04	0.005
皮膚及び被毛		2.15	3.72	6.26	9.66	2.79	5.19	0.08	0.167
目		0.40	0.01	0.39	<0.01	0.13	<0.01	0.01	<0.001
ハーダー腺		7.28	0.10	17.03	0.23	4.25	0.06	0.64	0.001
子宮		2.72	0.07	6.97	0.17	3.35	0.08	0.02	0.001

\*: 生殖腺 (雄: 精巣・雌: 卵巣) \*\*: 胃腸管 (内容物を含む)

%: 投与量に対する割合 n. d.: 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

○反復投与群(表-6-3)

168時間で雄の組織における放射能濃度は、平均 $0.01 \mu\text{g/g}$ (脳、筋肉、眼)から $0.51 \mu\text{g/g}$ (肝臓)の範囲にあった。雌の組織においては、平均 $0.01 \mu\text{g/g}$ (筋肉、骨+骨髄、眼)から $1.10 \mu\text{g/g}$ (肝臓)の範囲にあった。

表-6-3  $^{14}\text{C}$ -枯草アザール 反復投与後 168時間における組織内分布  
(単位： $\mu\text{g}$ 相当量/g ※右欄は投与量に対する割合%)

試料	雄		雌	
	濃度	分布割合	濃度	分布割合
肝臓	0.51	0.253	1.10	0.603
腎臓	0.31	0.025	0.23	0.021
心臓	0.02	0.001	0.02	0.001
肺	0.04	0.002	0.04	0.004
脳	0.01	0.001	0.03	0.003
脾臓	0.03	0.001	0.03	0.001
筋肉	0.01	0.001	0.01	0.003
脂肪	0.07	0.001	0.07	0.001
生殖腺*	0.03	0.005	0.05	<0.001
胃+胃内容物	0.13	0.131	0.08	0.103
骨+骨髄	0.02	0.002	0.01	0.002
副腎	0.12	<0.001	0.09	0.001
カーカス	0.02	0.108	0.02	0.094
血液	0.05	0.014	0.06	0.016
血漿	0.06	0.006	0.06	0.007
皮膚と被毛	0.08	0.155	0.11	0.191
目	0.01	<0.001	0.1	<0.001
ハーダー腺	0.30	0.003	0.68	0.010
子宮			0.04	0.001

\*：生殖腺(雄：精巣・雌：卵巣) \*\*：胃腸管(内容物を含む)

%：投与量に対する割合

組織内残留性(表-7)

算出した平均組織/血漿放射能濃度比は肝臓、腎臓、脂肪、皮膚と被毛、ハーダー腺、胃腸管を除くほとんどの組織で1以下であった。肝臓で最も高く[高用量単回：7.88(雄)・18.84(雌)、低用量単回：62.26(雄)・60.59(雌)、低用量反復：11.63(雄)・22.42(雌)]であった。最も低い値は[高用量単回：0.08(雄・生殖腺)・0.12(雌・脳)、低用量単回：0.74(雄・骨と骨髄)・0.10(雌・カーカス)、低用量反復：0.10(雄・眼)・0.07(雌・眼)]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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表-7  $^{14}\text{C}$ -オキサジアルギル 経口投与後 168時間における組織/血漿放射能濃度比

組織	1000mg/kg 単回投与		10mg/kg 単回投与		10mg/kg 反復投与	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
肝臓	7.88	18.84	62.26	60.59	11.63	22.42
腎臓	2.85	3.08	19.32	10.47	5.70	4.59
心臓	n. d.	n. d.	n. d.	0.68	0.32	0.40
肺臓	n. d.	n. d.	1.91	1.33	0.79	0.72
脳	n. d.	0.12	1.78	1.40	0.31	0.52
脾臓	n. d.	n. d.	1.68	1.15	0.64	0.55
筋肉	n. d.	n. d.	n. d.	0.13	0.14	0.21
脂肪	1.31	2.11	1.34	1.36	1.31	1.29
生殖腺	0.08	n. d.	1.49	0.82	0.57	0.87
胃腸管*	1.06	1.64	4.29	2.99	2.52	1.48
骨と骨髄	n. d.	n. d.	0.74	0.24	0.25	0.28
副腎	n. d.	n. d.	2.16	3.10	4.44	1.71
カーカス	n. d.	n. d.	n. d.	0.10	0.37	0.27
血液	n. d.	n. d.	1.52	0.98	0.99	0.95
皮膚と毛	2.82	3.04	5.13	3.30	1.81	1.96
目	n. d.	n. d.	n. d.	0.11	0.10	0.07
ハダゲ腺	2.41	6.28	23.12	29.28	6.23	14.26
子宮		n. d.		0.45		0.75

\* : 内容物を含む n. d. : 検出せず

## 代謝物 (表-8)

### 尿・糞中の代謝物

尿試料から16種類、糞試料から15種類の代謝物をHPLCシステムにて検出した。

#### ○高用量投与群 (①群、1000mg/kg、単回投与)

尿中には、主要代謝物として

が4.9% (雄、雌)の主排泄成分を占めた。ついで

が確

認され、それぞれ1.7・1.0(雄)%, 3.3・0.2(雌)%であった。その他に、

が検出された。親化合物(略号:A)は雌の

みに微量検出された。

糞中には親化合物(略号:A)が71.9 (雄)・69.3 (雌)%と主排泄成分を占め、その

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

他は少量代謝物として、

が、それぞれ 4.1・1.4・0.14(雄)%、4.6・1.4・1.2(雌)% 検出された。

さらに、微量代謝物として が検出された。確認のために尿・糞抽出物中の代謝物を TLC で分離、精製後 LC/MS 分析を行った結果、

○低用量投与群 (②群、10mg/kg、単回投与)

尿中には親化合物は検出されず、高用量と同じように

それぞれ 15.1 (雄)・24.9 (雌)% 検出された。ついで

で

が、それぞれ 3.4・3.4(雄)%、8.7・2.2(雌)% 検出された。そ

の他に少量代謝物として

体が検出された。

糞中には親化合物(略号：A)が 25.4 (雄)%、18.9(雌)% を占め主排泄成分であった。

次に

がそれぞれ 8.9・7.1 (雄)%、7.0・

5.9 (雌)% を占めた。その他に少量代謝物として

が検出された。

○低用量反復投与群 (③群、10mg/kg、14日連投)

尿中には親化合物は検出されず、主要代謝物として

が 20.0 (雄)・19.7 (雌)% を占めた。ついで

が検出され、それぞれ 4.6・2.9・5.5(雄)%、3.

3・5.8・2.1(雌)% であった。その他に

が雌だけに検出された。

糞中には親化合物が 32.2 (雄)・35.7 (雌)% を占めた。次に

がそれぞれ 8.1・2.5・3.2(雄)%、4.4・

3.8・1.7(雌)% を占め、その他に微量の

が検出された。

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

申請者注：吸収率

資料M1-2の胆汁排泄試験から以下のとおり考えた。

投与放射能に対する尿(ケージ洗浄液を含む)、胆汁および組織中(腸管内容物を除く)の放射能活性割合を合計すると、それぞれ低用量では雄約62%、雌約59%、高用量では雌雄とも約5%であり、これらの値をラットにおける吸収率と推定された。

表-8 尿・糞中の代謝物

(投与量に対する%)

試料	1000mg/kg (単回)				10mg/kg(単回)				10mg/kg(反復)			
	尿		糞		尿		糞		尿		糞	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
代謝物												
未同定*	0.37 (4)	0.24 (3)	0.54 (3)	0.20 (4)	1.26 (6)	4.58 (7)	2.05 (4)	2.37 (7)	1.25 (6)	2.34 (7)	5.92 (5)	2.67 (6)
総計	8.96	9.19	78.96	77.12	24.14	42.96	49.52	36.82	34.16	34.62	52.42	48.97

未同定\*：未同定代謝物群、( )内は成分数

t：尿中の代謝物をTLCで分離精製後、LC-MS分析で存在を確認

n.a.:測定せず - :検出せず

### 考察および結論：

本剤のバイオアベイラビリティは用量が100倍に増加した時、 $C_{max}$ は31.1(雄)・37.4(雌)倍で $AUC_{0-168}$ は51.2(雄)・63.4(雌)倍になり比例関係になかった。高・低用量ともに $C_{max}$ は雌よりも雄のほうが高く、 $T_{max}$ は雄のほうが短かった。 $AUC_{0-168}$ に性差は認められなかった。

本剤の吸収・排泄に関して高用量時は吸収は遅く、排泄は早かった(血中濃度半減期=33.3~40.5 h)。排泄経路は尿中排泄(8.9%~9.0%)より糞中への排泄(87.0%~87.2%)が主であった。吸収率は10~17(雄)・11~18(雌)%と推定した。体内組織への残留性は0.2%と低く、性差はほとんど認められなかった。低用量時は高用量時と逆であり吸収は早い排泄は遅く(血中濃度半減期=44.6~46.7 h)、排泄経路は尿中排泄(24.2~43%)が増加し、糞中への排泄(70.2~50.4%)が減少した。吸収率は27~53(雄)・49~67(雌)%であると推定した。体内組織への残留性は(0.6~1.2%)とわずかに高くなった。低用量投与群では特に単回投与群では糞中排泄において雄が高く、尿中排泄においては雌が高かった。低用量反復投与群において、尿中排泄は(33.1~34.8%)で糞中への排泄は(62.4~57.8%)であった。体内組織への残留性は(0.7~1.1%)であった。吸収率は38~58(雄)・43~57(雌)%であると推定した。低用量の単回と反復投与で排泄または組織内分布に顕著な差がなかったことから本剤が組織に蓄積しないことを示している。

組織内分布動態で放射能濃度は投与後0.5時間までに消化管で最高レベルに達した。この時肝臓、脂肪、副腎、ハーダー腺、生殖腺および子宮(雌)でも比較的高かった。その他の組織では、いずれも低かった。この傾向はいずれの投与群でも認められた。投与後168時間までにとくに低用量投与群においていずれの組織でも放射能がほとんど排泄された。高用量群においては性差は認められなかった。両低用量群においては雌が高い傾向にあった。組織中の放射能濃度のピークは、全血中の放射能濃度のピークと一致した。これらの結果から本剤はやはり組織に滞留しないものと推定される。

組織/血漿放射能濃度比は肝臓で最も高く低用量単回投与で60.6~62.3に達した。これは肝臓が本剤の代謝、排泄に関与していることを暗示していると思われる。

本剤の代謝はいずれの投与群でもほとんど性差は認められなかった。尿中には の代謝物が検出された。親化合物はほとんど検出されず、

が存在した。糞中には の代謝物が検出された。主として親化合物、 が検出された。ラットにおける本剤の主要な代謝反応は の形成であった。本剤の代謝経路を後記の想定代謝経路のように推定した。

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

オキサジアルギルの動物における想定代謝経路

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

オキサジアルギルを用いたラットにおける胆汁排泄試験

(資料M1-2)

試験機関：Aventis CropScience(フランス)

報告書作成年：2000年

供試化合物：放射性標識オキサジアルギルおよび非標識化合物を使用した。

構造式および標識化合物の<sup>14</sup>C-標識位置(\*)を以下に示す。

略称	構造式	比放射能	放射化学的純度
<sup>14</sup> C-フェニル 標識 オキサジアルギル (RP020630)	<p>The chemical structure shows Oxidiazinone (1,3,4-oxadiazin-2-one) with a phenyl ring at the 6-position. The phenyl ring has two chlorine atoms at the 2 and 4 positions. A <sup>14</sup>C label is indicated by an asterisk (*) at the 1-position of the phenyl ring. The structure is labeled with H<sub>2</sub>C=CH-C(=O)-O- at the 5-position and C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> at the 2-position of the oxadiazinone ring.</p> <p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識位置</p>		

非標識化合物の純度；99.9%

供試動物：Sprague Dawley OFA系ラット、

1群雌雄各4匹、体重 雄 251 - 309 g、雌 266 - 332 g

試験方法：

動物の処置；検体投与の24時間前に、麻酔下で雌雄ラットの胆管にカニューレを装着した後、ラットをガラス製代謝ケージに個体別に収容し、投与48時間後に麻酔下で放血屠殺した。

投与方法；非標識オキサジアルギルのアセトニトリル溶液に標識供試化合物および0.75% (w/w)メチルセルロースを加えて均質な懸濁液を調製し、約16時間絶食させたラットに体重200 gあたり供試懸濁液1 gを強制経口投与した。

投与量；高用量群は1000mg/kg、低用量群は10mg/kgとした。

試料採取；以下の間隔で尿、糞、胆汁、ケージ洗浄液、組織および屠体残分を採取した。

尿および胆汁：0 - 6、6 - 24、24 - 48時間

糞：0 - 24、24 - 48時間

ケージ洗浄液：投与24および48時間後(尿、胆汁および糞試料採取直後に蒸留水で洗浄し、さらに、アセトニトリルで最終的に洗浄した。)

胃、胃内容物、腸管、腸管内容物および屠体残分：屠殺後

血漿：心臓より採取した血液を遠心分離

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

定量分析；各試料の放射能活性を液体シンチレーション計測器で測定した。ブランク試料を用いて測定したバックグラウンド値の2倍を定量限界とした。

尿、胆汁、血漿およびケージ洗浄液の試料：直接シンチレーションカクテルを加えて測定した。

糞：水を加えてホモジナイズし、少量の粉末濾紙を加えて燃焼させ、発生した<sup>14</sup>C0<sub>2</sub>を吸着に捕集し、シンチレーションカクテルを加えて測定した。

胃、腸管および屠体残分：水酸化カリウム2モル含有のアルコールに溶解後、シンチレーションカクテルを加えて測定した。

胃内容物および腸管内容物：脱イオン水を加えてホモジナイズし、少量の粉末濾紙を加えて燃焼させ、発生した<sup>14</sup>C0<sub>2</sub>を吸着に捕集し、シンチレーションカクテルを加えて測定した。

血漿：乾燥後、直接燃焼させた。

結果：雌雄ラット各試料中の放射能活性測定結果を表1および表2に示す。

投与放射能の回収率は約96 - 98で投与量あるいは性別による差異は認められなかった。

低用量(10mg/kg)群では、雌雄いずれも胆汁中の放射能活性が最も高く(投与放射能に対して雄約52%、雌約38%)、次いで糞中に高い放射能活性(投与放射能に対して雄約34%、雌約33%)が認められ、尿中の放射能活性は低かった(投与放射能に対して雄約6%、雌約4%)。

一方、高用量(1000mg/kg)群では、投与量に対する胆汁中の放射能活性は雌雄とも約2%で、糞中(雌雄とも約81%)よりはるかに低かった。また、尿中の放射能活性さらに低く、雌雄とも1%以下であった。

尿中および糞中の放射能活性は、以前に実施された吸収排泄・分布・代謝試験(資料No. M1)の結果と異なったものであった。特に、10mg/kg投与において差異が顕著であり、資料No. M1の試験では投与48時間後における尿中の放射能活性は投与放射能に対して雄約21%、雌34%、糞中では雄約65%、雌約43%であった。この差は、胆汁中の標識化合物が再吸収(腸肝循環)された結果、尿を介して排泄されたものと考えられた。このような差異は1000mg/kg投与においても認められたが、10mg/kg投与と比較すると隔たりは小さかった(資料No. M1の試験における投与48時間後の尿中放射能活性は、投与放射能に対して、雄約5%、雌約6%、糞中では雄約83%、雌約82%)。

投与放射能に対する尿(ケージ洗浄液を含む)、胆汁および組織中(腸管内容物を除く)における放射能活性割合の合計を吸収率と考えると、それぞれ10mg/kg投与では雄約62%、雌約59%、1000mg/kg投与では雌雄とも約5%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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1. 雌雄ラット各試料中の放射能活性測定結果  
(投与放射能に対する%、4匹の平均値)

投与量：10mg/kg						
性別	雄			雌		
試料採取期間	0-6 時間	0-24 時間	0-48 時間	0-6 時間	0-24 時間	0-48 時間
尿	0.48	1.90	4.59	0.53	2.43	4.03
糞		16.87	34.21		15.41	32.89
胆汁	10.04	36.05	51.74	5.23	20.21	38.92
ケージ洗浄液			0.59			0.77
組織			6.74			19.87
合計			97.85			96.47
投与量：1000mg/kg						
性別	雄			雌		
試料採取期間	0-6 時間	0-24 時間	0-48 時間	0-6 時間	0-24 時間	0-48 時間
尿	0.06	0.17	0.26	0.28	0.58	0.70
糞		50.72	81.32		47.56	80.66
胆汁	0.48	1.23	2.11	0.31	0.89	1.72
ケージ洗浄液			0.25			0.07
組織			12.20			14.17
合計			96.13			97.30

表 2. 各組織試料中の濃度 ( $\mu\text{g}^{14}\text{C}$ -オキサジアルギル当量/g)  
および投与放射能に対する割合(%、投与48時間後、4匹の平均値)

投与量(mg/kg)		10				1000			
性別		雄		雌		雄		雌	
濃度( $\mu\text{g/g}$ )、割合(%)		$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$	%
組 織	胃	0.56	0.043	1.09	0.055	31.38	0.022	22.90	0.013
	胃内容物	0.01	0.005	0.17	0.100	6.36	0.022	6.44	0.045
	腸管	0.51	0.145	1.55	0.577	103.82	0.428	64.82	0.201
	腸管内容物	1.64	2.094	3.12	4.708	592.94	9.834	522.55	11.699
	屠体残分	0.51	4.328	1.69	14.326	20.68	1.872	26.94	2.198
	血液	0.45	0.078	0.42	0.069	6.98	0.015	3.98	0.006
	血漿	0.80	0.043	0.88	0.036	11.75	0.006	7.24	0.002
	合計		6.736		19.872		12.199		14.165

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

ラットおよびマウスの肝スライスを用いた<sup>14</sup>C-標識オキサジアルギルの*in vitro*代謝試験

(資料M1-3)

試験機関：Bayer CropScience Sophia(フランス)

報告書作成年：2003年[GLP]

目的：ラットとマウスにおけるオキサジアルギルの代謝を比較するために、肝スライスを用いる*in vitro*代謝試験を実施した。

供試化合物：放射性標識オキサジアルギルを使用した。

構造式とラベル位置 (\*:<sup>14</sup>C-標識位置) を下記に示す。

略 称	構 造 式	比 放 射 能	放射化学的 純度
<sup>14</sup> C-フェニル 標 識 オキサジアルギル	<p style="text-align: center;">*: <sup>14</sup>C-標識位置</p>		

供試動物：fisher系ラット雄 7週令 SD(CD-1)系マウス雄 9週令

試験方法：

概 要；健康な無処置の動物から肝を摘出し、肝組織を円筒状(コア)に切り出し、これを緩衝液中で切り多数のスライスを作成する。予め緩衝液を入れたバイアルにスライスを入れ、前培養した後、供試化合物を含む緩衝液にスライスを移して培養する。培養後、緩衝液中の放射能活性を測定し、HPLCで代謝物を分析する。さらに、有機溶媒で肝スライス中の代謝物を抽出し、抽出液および抽出残渣を分析する。また、試験に用いた肝試料の酵素活性を確認するため、別途、テストステロンを添加した含緩衝液に肝スライスを入れて培養し、緩衝液中のテストステロン代謝物を分析した。

緩衝液；Krebs-Henseleit緩衝液にHEPES[N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-N'-2-エタンスルホン酸]を25 mM添加したもの。pH 7.4

コアの作製；ラットおよびマウスを頸椎脱臼によって屠殺し、肝臓を小葉に切断し、穿孔盤に取り付けた除芯器具を用いて均質なコアを作製し、コアを氷冷した緩衝液に入れた。

肝スライスの作製；Krumdieck組織切片作製装置を用いて、氷冷した緩衝液中でコアから厚さ 250 ± 25µm の肝スライスを切り出した。作製したスライスを緩衝液流で組織

切片作製装置のガラストラップに流し込み、トラップからスライスを集め、氷冷緩衝液を入れたトレイ中に浸漬した。最適のスライスを選抜して試験に用いた。

前培養；培養するスライス1枚を緩衝液2 mL入りバイアルに移し、25分間前培養してK'を再平衡化し、損傷細胞を除去した。前培養は振とう式培養器中で行って培地を波動させ、温度は37℃に固定した。

培養；バイアルに、<sup>14</sup>C-オキサジアルギルを5 μM、10 μM、15 μMおよび20 μMの濃度で添加した緩衝液を入れ、そこに肝スライスに移して37 ± 0.5℃で4時間培養した。肝スライスの酵素活性；陽性対照として<sup>14</sup>C-テストステロン(濃度5.6 μM)を用いて、肝スライスのP 450酵素活性を調べた。

放射能活性の測定；液体シンチレーション計測によって各種試料中の放射能活性を測定した。

試料の処理；肝スライスはメタノールにより代謝物を抽出して抽出液の放射能を測定し、肝スライス残渣は直接燃焼した。テストステロン処理の肝スライスは直接燃焼させた。液体試料はシンチレーションカクテル中で計測した。

代謝分析および同定；培養物をHPLCで分析した。さらに、オキサジアルギルについては残存放射能活性の大部分が肝細胞に付着したことから、メタノールによる肝スライスの抽出液をHPLCで定量し、コクロマトグラフィーにより各ピークを同定した。

## 結 果：

オキサジアルギルの代謝；放射能標識オキサジアルギルを添加した緩衝液にラットあるいはマウスの肝スライスを入れて4時間培養した結果、処理放射能の大部分が肝スライス中に残存した。このため、緩衝液の分析に加えて、メタノールによる肝スライス抽出液を分析した。

表1にラット肝スライスによるオキサジアルギルの代謝を示す。

緩衝液およびメタノール抽出液を分析した結果、いずれのオキサジアルギル濃度においても親化合物が主要なピークであり、緩衝液中の親化合物とメタノール抽出液中の親化合物の合計は処理放射能の約95%であった。

の総計は処理放射能の約4~5%であった。これらの代謝物は、いずれも肝スライスを処理しない陰性対照の緩衝液中に認められた。メタノール抽出後にラットの肝スライスに残存した非抽出性の放射能活性はすべての試料において処理放射能の1.3%未満であった。

表2にマウス肝スライスによるオキサジアルギルの代謝を示す。

緩衝液およびメタノール抽出液を分析した結果、いずれのオキサジアルギル濃度においても親化合物が主なピークで、緩衝液中の親化合物とメタノール抽出液中の親化合物の合計は処理放射能の約95%であった。

の総計は処理した放射能の4~5%であった。および未同定代謝物IVは陰性対照の緩衝液中に認められた。メタノールによる抽出後にマウスの肝スライスに残存した非抽出性の放射能活性は、すべての試料において処理放射能の1.4%未満であった。

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

表 1. ラット肝スライスによるオキサジアルギルの代謝(数値は処理放射能に対する%)

代謝物	5 $\mu$ M* + 肝スライス			10 $\mu$ M + 肝スライス			15 $\mu$ M + 肝スライス		
	緩衝液	抽出液	合計	緩衝液	抽出液	合計	緩衝液	抽出液	合計
オキサジアルギル	52.08	43.24	95.32	48.39	46.73	95.12	48.35	45.96	94.31

代謝物	20 $\mu$ M + 肝スライス			15 $\mu$ M ***
	緩衝液	抽出液	合計	緩衝液
オキサジアルギル	29.85	64.25	94.10	93.75

$\mu$  M\* : 緩衝液中のオキサジアルギル濃度    -\*\* : 検出せず。    \*\*\* : 肝スライス無し

表 2. マウス肝スライスによるオキサジアルギルの代謝(数値は処理放射能に対する%)

代謝物	5 $\mu$ M* + 肝スライス			10 $\mu$ M + 肝スライス			15 $\mu$ M + 肝スライス		
	緩衝液	抽出液	合計	緩衝液	抽出液	合計	緩衝液	抽出液	合計
オキサジアルギル	49.63	44.96	94.59	34.69	60.16	94.80	24.13	69.74	93.87

代謝物	20 $\mu$ M + 肝スライス			15 $\mu$ M ***
	緩衝液	抽出液	合計	緩衝液
オキサジアルギル	33.90	60.27	94.17	90.63

$\mu$  M\* : 緩衝液中のオキサジアルギル濃度    -\*\* : 検出せず。    \*\*\* : 肝スライス無し



## オキサジアルギルを用いた稲における代謝試験

(資料M2-1)

試験機関 : Rhone-Poulenc Agriculture  
(イギリス)

報告書作成年 : 1996年

供試化合物 :

略 称	構 造 式	比 放 射 能	放射化学的 純 度
<sup>14</sup> C-フェニル 標 識 オキサジアルギル	<p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識位置</p>		

供試植物 : 稲 (品種 : lemont)

方法 :

試験区 ; Longford, Manningtree, Essexの農場において直径30cmのプラスチックポットを使用し、15個のポットを発芽前処理用、別の15個のポットを発芽後処理用とした。対照区としてそれぞれ3個を準備した。

試験溶液の調整および処理の方法 ; 3(w/v)%の乳剤を調整し、発芽前および発芽後共処理量として300g a. i. /haで散布を行った。散布前にこの製剤を脱イオン水で希釈し、圃場処理量の700l/haに相当する量を噴霧器により散布した。

作物の管理 ; 種子100ポンド当たりRelease(商品名)(有効成分:ジベレリン酸)を0.75~2.0g(有効成分として)の割合で処理した。ポットあたり種子30粒を播種し、約3cmの覆土を行った。灌水はポットの底から行い、必要に応じて液体肥料を施用した。

試験日程 ; 水稻の播種	1994年 6月 2日
発芽前処理	1994年 6月 2日
発芽後処理	1994年 6月 21日
中間収穫	1994年 8月 1日
玄米および籾殻の収穫	1994年 10月 18日
藁の収穫	1994年 11月 15日

試料採取 ;

中間採取 ; 発芽前、発芽後処理および対照ポットからそれぞれポット1個分試料を採取

した。植物は土壌表面のすぐ上で切り取った。

**最終採取**；玄米・籾殻および藁を別の時期に採取した。籾は手作業で脱穀を行った。

藁は玄米と籾殻の収穫後もポットに残して乾燥させ、収穫時に土壌表面のすぐ上で切り取った。

総残留放射能の測定；

中間収穫時における測定：試料全体をホモジナイザーに測り採り、アセトニトリルで抽出、濾過した。抽出液の一部を採り、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。残った繊維は風乾し、コーヒーミルでホモジナイズし、試料(0.25g)を採り、オキシダイザーを用いて燃焼した。

最終採取時の測定；

玄米；玄米はコーヒーミルでさらに数秒間脱穀し、籾殻を除去し、玄米のみを採取した。

次にフードブレンダーを用い細粉した。試料(0.25g)を採り上述の様に燃焼した。

籾殻；手作業の脱穀から得られた籾殻と上記の機械による脱穀で得られた籾殻を一緒にし、フードブレンダーでホモジナイズし、試料(0.25g)を採り燃焼した。

藁；藁は5mmおよび2mmメッシュの篩いで細断し、試料(0.25g)を採り燃焼した。

抽出手順(玄米、籾殻、藁)；ホモジナイズ後の試料を測り採り、メタノールを加えホモジナイズし、抽出した。抽出液は遠心分離又は濾過した。沈殿又は抽出残渣は塩酸でpH2としたメタノール/水(1:1, v/v)を用い上記と同じ操作を行った。各抽出液の一部を採りLSCで放射能を測定した。抽出後の繊維は乾燥させ上記の用に燃焼して抽出の回収率を測定した。

代謝物の単離および同定；上記の酸性メタノール/水抽出液を中和し、すべての抽出液を各試料ごとに一緒にして水溶液になるまで濃縮した後、酢酸エチルで2回分配した。さらに水相を塩酸でpH2として酢酸エチルで3回分配した。分配を行った酢酸エチル相はすべて集め濃縮しHPLC分析、TLC分析に供した。

結果：表-1および表-2に中間および最終収穫時における総回収放射能の分析結果を示す。

表-1 中間収穫時における総残留放射能

(単位：mg相当量/kg)

処 理	総残留放射能 (TRR)	アセトニトリル 抽出	抽出残渣
発芽前処理	0.012	0.005	0.007
発芽後処理	0.012	0.005	0.007
処理区外対照	0.001	0.000	0.001

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

表一 2 最終収穫時における残留放射能

(単位：mg相当/kg)

処 理	植物部位	総残留放射能
発芽前処理	玄 米	0.009
	籾 殻	0.027
	藁	0.091
発芽前処理区画内 対照	玄 米	0.004
	籾 殻	0.006
	藁	0.012
発芽後処理	玄 米	0.007
	籾 殻	0.019
	藁	0.098
発芽後処理区画内 対照	玄 米	0.004
	籾 殻	0.006
	藁	0.014
処理区画外対照	玄 米	0.003
	籾 殻	0.004
	藁	0.009

玄米中の総残留放射能は、発芽前及び発芽後処理とも極めて少量 (<0.01mg/kg) であった。試験区画内外の対照植物の各部位から放射能が検出されたことから、植物から放出された<sup>14</sup>C O<sub>2</sub>の同化が起こったものと考えられる。

総回収放射能の分布：

下表に各部位における各抽出画分の放射能および割合(表-3)、各代謝物の比率(表-4)を示す。

表一 3 各植物部位からの放射能の溶媒抽出

	植物部位	TRR* mg/kg	メタノール 抽出画分		メタノール/水 抽出画分		抽出残渣	
			mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR
発芽前	玄米	0.009	0.001	11.1	0.001	11.1	0.007	77.8
	籾殻	0.027	0.010	37.0	0.006	22.2	0.010	40.8
	藁	0.091	0.043	47.3	0.022	24.2	0.024	27.5
発芽後	玄米	0.007	0.001	11.1	0.001	11.1	0.005	71.4
	籾殻	0.019	0.006	31.6	0.005	26.3	0.008	42.1
	藁	0.098	0.051	52.0	0.023	23.5	0.022	22.4

TRR\*：総残留放射能 % TRR：試料中のTRRに対する割合  
注：四捨五入による誤差が生じる場合がある。

表 ー 4 藁および籾殻中の抽出された代謝物の含量と総残留放射能に対する比率

	植物	オキサジアルキル (略号 A)		未同定化合物	
		mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR
発芽前	籾殻	0.003	11.1	0.008	29.7
		0.019	20.9	0.032	38.5
発芽後	籾殻	0.002	10.5	0.006	31.7
		0.032	32.7	0.028	27.6

ND: 検出されず % TRR: 試料中のTRRに対する割合

注: 四捨五入による誤差が生じる場合がある。

玄米; 発芽前および発芽後処理の玄米からは、EPAが詳細な特性検討を要求している0.01 mg/kg以上の残留放射能は検出されなかった。メタノールならびにメタノール/水 (1:1, v/v)によりそれぞれ0.001mg/kg (TRRの11.1%)が遊離した。玄米中の放射能はきわめて少量であったのでクロマトグラフによる分析は不可能であった。

籾殻; 発芽前処理において抽出された放射能は、総残留放射能 (TRR) の59.3% (0.016mg/kg)であった。HPLCによる分析の結果、抽出放射能は少なくとも の成分から成っていた。0.001mg/kg以上が検出されたものは、未変化の親化合物 (略号: A、0.003mg/kg, TRRの11.1%)および

であった。未同定化合物は9成分であった。発芽後処理において抽出された放射能はTRRの57.9% (0.011mg/kg)であった。HPLCによる分析の結果、抽出放射能は少なくとも10種類の成分から成っていた。0.001mg/kg以上が検出されたのは、未変化の親化合物 (略号: A、0.002mg/kg, TRRの10.5%)および

であった。未同定化合物は8成分であった。

藁; 発芽前処理において抽出された放射能はTRRの72.5% (0.066mg/kg)であった。

HPLCによる分析の結果、抽出放射能は少なくとも の成分から成っていた。主要成分は、未変化の親化合物 (略号: A、0.019mg/kg, TRRの20.9%)および

であった。その他の成分はいずれも

0.006mg/kg (TRRの6.6%)以下が検出されたにすぎなかった。別の成分はHPLCにより と推定した。未同定化合物は11成分あった。発芽後処理において抽出放射能はTRRの77.6% (0.076mg/kg)であった。HPLCによる分析の結果、抽出放射能は少なくとも14種類の成分から成っていた。主要成分は未変化の親化合物 (略号: A、0.032mg/kg, TRRの32.7%)および

の7.1%)であった。さらに他の成分は、HPLCにより と推定したが、TLCでその成分を同定することができなかった。この成分は、0.006mg/kg (TRRの6.1%)が検出された。その他の成分は、いずれも0.004mg/kg (TRRの4.1%)以下が検出されたにすぎなかった。未同定化合物は11成分あった。

結論：本剤の残留性は最終収穫時において藁が最も高く、つぎに籾殻から比較的高い残留放射能が検出され、玄米から検出された残留放射能は最も少量であった。藁中の抽出性放射能の主要成分は、未変化の親化合物(略号：A)ならびに  
であった。少量成分を と推定したが、同定することは  
できなかった。藁と籾殻中の抽出された放射能の主要成分は、  
ならびに未変化の親化合物(略号：A)であった。  
処理植物の近くに置いた対照植物ならびに離れた場所に置いた対照植物からも相当量の放射能が検出された。この結果は、ある程度の $^{14}\text{C}\text{O}_2$ の放出および同化が起こったことを示唆している。  
したがって処理植物における残留放射能の一部は $^{14}\text{C}\text{O}_2$ を取り込んだ天然物であると思われる。

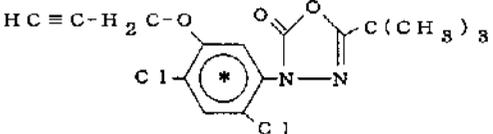
オキサジアルギルのヒマワリにおける代謝試験

(資料M2-2)

試験機関 : Rhone-Poulenc Agriculture  
(イギリス)

報告書作成年 : 1995年

供試化合物 :

略 称	構 造 式	比放射能	放射化学的 純 度
<sup>14</sup> C-フェニル 標 識 オキサジアルギル	 <p>* <sup>14</sup>C 標識位置</p>		

供試植物 : ヒマワリ種子 (品種: Albena)

方 法 :

処理溶液の調製 ; 標識オキサジアルギル(2バッチを混合)を非標識オキサジアルギルで希釈し、比放射能を0.94MBq/mgとした。ついで、オキサジアルギル30g/l乳剤を製剤した。

栽培および管理 ; 1鉢当たり5種子を播種し、2週間後に鉢当たり1本に間引いた。全鉢とも鉢底から灌水した。22鉢に発芽前処理を、約2週間に22鉢に発芽後処理を行った。両処理とも、処理した鉢の間に「内部対照」6鉢を無作為に配置した。さらに、無処理の6鉢を別棟の温室に配置し、「外部対照」とした。

処理溶液の調製および処理手順 ; オキサジアルギル乳剤を脱イオン水で希釈し、散布器を用い、圃場処理容量700 l/haに相当する5mlを各鉢に散布した。処理量は、発芽前処理用鉢では平均501g ai/ha、また発芽後処理用鉢では平均536g ai/haであった。

試験日程 ; ヒマワリ種子播種 : 1994年5月27日  
 発芽前処理 : 1994年5月27日  
 発芽後処理 : 1994年6月10日  
 中間/茎葉試料採取 : 1994年7月13日  
 最終試料採取 : 1994年9月12日

試料採取 ;

中間試料 ; 植物全体を地際部で刈り取ったが、発芽後処理植物の場合は茎の下部15cmを別に取り扱った。

最終採取試料 ; 結実後子実成熟時に採取し、子実、頭花、茎および葉に分離した。発芽後

処理の場合、茎および葉は茎の下部15cmおよび残りの部分に分離した。

総残留放射能測定：中間採取試料及び最終採取試料共、ホジナイズした植物試料の一部をアセトリルで(中間採取試料の発芽後処理で2回、最終採取試料1回)抽出、LSCで放射能を測定した。残渣は風乾後ホジナイズし燃焼、回収した<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>をLSCで測定した。発芽後処理植物の子実の抽出残渣(ヘキサン、メタノール)、茎及び葉(下部15センチ及び上部)の抽出残渣(アセトリル、メタノール/水(50/50、v/v))に関し、最終試料数個は追加抽出した。定量および定性分析；植物の各部位から得た溶媒抽出物は高速液体クロマトグラフィー(HPL)定量分析した。定性分析はHPLCおよび薄相クロマトグラフィー(TLC)を用いて、標準品との保持時間及びRf値の比較及によって行った。さらに、オキサジアルギルおよび の同定の確認はマススペクトルで行った。

結果：総残留放射能を表-1に、中間試料の発芽後処理植物の茎および葉に存在する分量を表-2に、最終試料中の分量を表-3に、発芽後処理植物の茎および葉の各成分残留量を表-4に示す。

表-1. <sup>14</sup>C-オキサジアルギル処理ひまわりにおける総残留放射能

[TRRは親化合物相当mg/kg(ppm)]

作物部位	発芽前処理				発芽後処理				
	TRR* (mg/kg)	アセトリル 抽出率1 (%)	アセトリル 抽出率2 (%)	未抽出 率(%)	TRR* (mg/kg)	アセトリル 抽出率1 (%)	アセトリル 抽出率2 (%)	未抽出 率(%)	
中間試料	下部15cm	斜線				0.362	81.5	9.9	8.6
	残部					0.010	60.0	10.0	30.0
	植物全体	0.003	33.3	0.0	66.6	0.066	78.8	10.6	10.6
最終試料	子実	0.007	0.0	—	100.0	0.010	0.0	—	100.0*
	頭花	0.010	30.0	—	70.0	0.017	29.4	—	70.6
	茎,葉 (下部15cm)	斜線				7.434	79.1	—	20.9
	茎,葉(残部)					0.083	43.4	—	56.6
	茎,葉(合計)	0.070	47.1	—	52.9	2.652	78.4	—	21.6

斜線：試料を分けなかった。—：測定せず。\*：0.005mg/kgがさらに追加溶媒抽出で抽出された。

表-2. 中間試料の発芽後処理植物の茎および葉(下部15cm)に存在する成分

作物部位	TRR (mg/kg)	オキサジアルギル		未同定物質*	
		mg/kg	TRR %	mg/kg	TRR %
茎,葉(下部15cm)	0.362	0.321	88.7	0.006	1.65

未同定物質には2成分が存在しており、いずれも>0.004mg/kg(総残留放射能の1.10%)を占めるものは認められなかった。

表-3. 最終試料に存在する成分

化合物	発芽前		発芽後			
	茎, 葉 (合計)		茎, 葉 (下部15cm)		茎, 葉 (残部)	
	mg/kg	TRR (%)	mg/kg	TRR (%)	mg/kg	TRR (%)
オキサジアルギル	0.026	37.14	6.525	87.77	0.006	7.23
未同定物質	0.003	4.29	0.079*	1.08	0.025**	30.12
TRR	0.070		7.434		0.083	

ND : 検出されず

- \* : 未同定物質 2 成分よりなり、いずれも >0.060mg/kg (総残留放射能の 0.84%) を占めるものは認められなかった。
- \*\* : 未同定物質 8 成分よりなり、いずれも >0.007mg/kg (総残留放射能の 8.43%) を占めるものは認められなかった。

表-4. 発芽後処理植物の茎および葉(合計: 下部15cm+残部)の各成分の残留量

化合物	オキサジアルギル	未知物質*	合計
mg/kg	2.284	0.044	2.422
%TRR	86.12	1.66	91.10

\* : 8 個の未同定物質よりなる

中間/茎葉採取試料において、発芽前処理植物中のTRRは0.003mg/kgと無視できる量であった。発芽後処理植物において、下部15cmの茎および葉では残留値が最も高く、TRRは0.362mg/kgであった。この0.321mg/kg (TRRの88.67%) はHPLC分析で未変化のオキサジアルギルであると特定された。TLCおよびLC-MS分析で、オキサジアルギルの存在が確認された。

最終採取試料において、発芽前処理植物の茎および葉にはTRRの最高値(0.070mg/kg)が認められた。残留の態様から、最も多量の単一成分は未変化オキサジアルギル(0.026mg/kg、TRRの37.14%)であった。子実の残留値は無視できる程度で0.007mg/kgを含んでいた。

発芽後処理植物(最終採取試料)の下部15cmの茎および葉では2桁までの最も高い残留(7.434mg/kg)であった。HPLC分析で、このTRRの87.77%(6.525mg/kg)は未変化オキサジアルギルであり、TLCおよびLC-MSで確認した。

検出され(0.250mg/kg、TRRの3.36%)、LC-MSで確認された。子実の残留は低く0.010mg/kgであった。

発芽後処理した全ての植物部位中の残留は非常に低く、また、発芽後処理後の残留は大部分が下部15cmの茎および葉に存在する(オキサジアルギルおよびその代謝物は植物中を容易に移動しないことを示唆している。)ことをデータは示唆している。全ての例において、未変化のオキサジアルギルが主要成分であった。 [発芽後処理植物の茎および葉(合計)中では痕跡量であった。

0.088mg/kg] 検出されたが、は痕跡量であった。未同定代謝物も有意な量で存在するものはなく、最大のものでも0.060mg/kgであり、TRRのわずか0.81%であった。

## レモンにおける代謝試験

(資料M2-3)

試験機関 : Rhone-Poulenc Agriculture  
(イギリス)

報告書作成年 : 1995年

供試化合物 :

略 称	構 造 式	比 放 射 能	放射化学的 純 度
<sup>14</sup> C-フェニル 標 識 チキサリル	<p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識位置</p>		

供試植物 : レモン (品種名 *Citrus avrantifolia* を接ぎ木した *Citrus siciliano*)

方 法 :

試験溶液の調製 ; 溶媒としてジメチルスルホキシド (DMSO) のみを用いて試験溶液を調製した。  
(あらかじめ葉害試験を行い、DMSOが無影響であることを確認した。) <sup>14</sup>C-チキサリルを非標識チキサリル(純度 : 99.9%)で適宜放射活性を希釈しDMSOに溶解させ、土壌処理液で 表面処理液で 直接注入処理液として を作成した。処理量として、土壌処理ならびに葉、果実表面への処理は6.72Kg/haで、果実への直接注入には約40mg/果実となるように調整した。

試験区 ; 試験農場(Rhodia S A, Research Centre of Paulinia, Fazenda Sao Francisco, CEP13 140-000, Paulinia-SP-Brazil)で1988年11月に移植した2~5mのレモンを用いた。  
レモンは、処理用として2本(8m×8mの区域で栽培)を選んだ。

処理の部位 ;

- 1) 1本の木の半分を葉および果実の表面処理、他の半分に着果している果実30個は直接注入処理に用いた。残りの半分に着果している果実30個は対照とした。
- 2) 2本目の木は幹の周囲の土壌処理に用いた。(この木は大きな容器内に収容した。)

試験設計の根拠 ; 通常の農作業に準じ、木の根元の土壌に処理しても、チキサリルが非移行性であるため、残留放射能が検出されるとは考えられなかったので代謝を人為的に誘導する目的で1)の試験を設計した。

処理方法 ;

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

### 1) 土壌処理

マイクロピペットを用い、均一に木の根元約0.5m×0.5mの範囲に行った。

### 2) 表面処理

マイクロピペットを用い、果実65個および周囲の葉にできるだけ均一に処理した。

### 3) 注入処理

注射器を用い着果したままの果実28個の果肉に注入した。

試験日程；レモンおよび土壌への処理	1994年	3月29日
処理後4日試料の採取	1994年	4月2日
処理後14日試料の採取	1994年	4月14日
処理後5週間試料の採取	1994年	5月5日
処理後8週間試料の採取	1994年	5月26日

#### 分析試料の採取；

注入果実：処理5週間後の果実を分析に供した。

表面処理果実：処理8週間後の果実を分析に供した。

土壌処理果実：処理8週間後の果実を分析に供した。

各処理区の処理後から試料採取までの経過時間が最も長かった試料においても、<sup>14</sup>Cはほとんど代謝されなかったため、早い時期に収穫した試料については分析を行わなかった。

#### 残留放射能の測定；洗浄液の分析：以下の洗浄液の放射能をLSC測定した。

果実へキサン洗浄液および果実水洗浄後の残液のアセトン抽出液(土壌処理、葉および果実の表面への処理および果実内への注入による処理)

#### 溶媒抽出；果皮および果肉を別々に分析した。

##### 1) 土壌処理区；

果実はヘキサン、水で洗浄した。水洗浄液中の残留放射能はTRRに含めなかったが、水洗浄液の濾過に用いた濾紙をアセトン抽出し、抽出液をLSCで測定した。果肉、果皮はホモジナイズし、それぞれアセトニトリルで抽出しろ過した。抽出液の一部を採りLSCで測定した。残った繊維は風乾後ホモジナイズし、その一部を採り燃焼し、LSCで測定した。

##### 2) 注入・表面処理および対照果実区

上記と同様に抽出し、放射能を測定した。注入および表面処理区においてはアセトニトリルで抽出後の果皮繊維をさらにアセトン抽出し濾過した。各抽出液の一部を採り放射能を測定した。

##### 3) 表面処理果実の改良抽出

果皮および果肉をそれぞれホモジナイズし、その一部を採りメタノールとともにホモジナイザー中で2分間抽出し濾過した。抽出残渣をメタノール/水(1:1, V/V)で再度抽出し濾過した。果皮の抽出残渣は、さらに4時間アセトニトリルでソックスレー抽出した。各抽出液から一定量を測り、放射能を測定した。

代謝物の分析；

1) 土壌処理区

この試料の洗浄液および抽出液中の放射能はきわめて少量であったため、それ以上の分析は不可能であった。

2) 表面処理区

水洗浄液の濾過に用いた濾紙のアセトン抽出液は濃縮乾固後アセトニトリルに溶解し、HPLC分析に供した。ヘキサン表面洗浄液は濃縮乾固しアセトニトリルに溶解し、HPLC、LC-MS分析に供した。果皮のアセトニトリルおよびアセトン抽出液は濃縮後、酢酸エチルに分配、濃縮乾固後アセトニトリルに溶解し、HPLC、LC-MS分析に供した。さらにC18固相抽出カートリッジを用いて精製後同様に分析に供した。果肉のアセトニトリル抽出液は濃縮後、酢酸エチルに分配、濃縮乾固後アセトニトリルに溶解しHPLC、LC-MS分析に供した。

3) 表面処理果実の改良抽出

果皮および果実のメタノール、メタノール/水およびアセトニトリルソックスレー抽出物（果皮の場合）を混合し濃縮した後、酢酸エチルで分配し濃縮乾固後アセトニトリルに溶解しHPLC、LC-MS分析に供した。さらに果皮の抽出物はC18固相抽出カートリッジを用いて精製後同様に分析に供した。

4) 注入処理区

果皮のアセトニトリル抽出液は濃縮乾固した後、アセトニトリルに溶解しHPLC、LC-MS分析に供した。果肉のアセトニトリル抽出液は濃縮後、酢酸エチルに分配、濃縮しメタノールに溶解して HPLC、LC-MS分析に供した。さらに検出限界をあげるためにC18固相抽出カートリッジを用いて精製後分析に供した。水洗浄液濾過後の濾紙のアセトン抽出液、ヘキサン表面洗浄液、果肉のアセトン抽出液からの放射能はきわめて少量であったので、以後の分析は不可能であった。

結 果：放射能分析結果を下表に示す。

表一 1. 各処理区より得られた果実中の放射能分布

(単位：mg相当量/kg)

処理方法	TRR	ヘキサン 洗浄液	果皮ACN 抽出液	果肉ACN 抽出液	果皮ACE 抽出液	果肉ACE 抽出液	抽出残渣
土壌処理	0.002	0.002 (100)	0.000 (0.0)	0.000 (0.0)	NA (NA)	NA (NA)	0.000 (0.0)
表面処理	22.879	2.207 (9.7)	15.39 (67.3)	0.774 (3.4)	2.109 (9.2)	NA (NA)	2.399 (10.5)
注入処理	9.742	0.475 (4.9)	2.419 (24.8)	5.679 (58.3)	0.183 (1.9)	0.500 (5.1)	0.486 (5.0)

( )内は分布率を示す。ACN:アセトニトリル ACE:アセトン

土壌処理；総残留放射能 (TRR) は0.002mg/kgであった。TRRのほとんど大部分はヘキサン表面洗浄液から検出された放射能で占められていた。果皮および果肉からは放射能が検出されなかったことから土壌中の放射性アルキルは果実に移行しないと思われる。

表面処理；総残留放射能 (TRR) は22.897mg/kgであった。放射能の大部分は果皮に残っていた。

注入処理；総残留放射能 (TRR) は9.742mg/kgであった。放射能の大部分は果肉に残っていた。

代謝物の分析；

土壌処理による試料；総残留放射能 (TRR) は0.002mg/kgと低く、それ以上の分析を行うには不十分であった。

表面処理による試料；最初の抽出手順で総残留放射能 (22.879mg/kg) の89.5%が回収された。さらに果皮、果肉のメタノールならびにメタノール/水で抽出し、果皮試料の場合はさらにアセトニトリルでソックスレー抽出を行った。これらの手順を加えることにより95.3%が回収できた。最初の抽出手順により得られた各抽出液をHPLCおよびLC-MSで分析した結果、大部分が親化合物で84.2%を占めた。次に 2.8% が検出された。その他少なくとも5種類の未同定成分を確認したが、0.240mg/kg (TRRの1.0%) 以上を占めるものはなかった。これらのうちの2種類は親化合物と と暫定的に推定した。

表面処理 (改良抽出)；表面処理試料を改良抽出手順により再抽出を行った結果、非抽出性残留放射能は総残留放射能の4.7%に減少した。HPLC分析により上記抽出法との差は、最も極性が高い未知物質と同じ保持時間で溶出される成分が増加した。この物質を単離し改良HPLCグラジエントを用いて再分析した結果、少なくとも10種類の未知成分から成り、それぞれ0.088mg/kg (TRRの0.4%) から0.739mg/kg (TRRの3.2%) の範囲にあることがわかった。

注入処理による試料；抽出性放射能9.256mg/kg (TRRの95%) を占め、抽出残渣の放射能は0.486mg/kg (TRRの5%) であった。抽出された放射能のうち8.098mg/kgをHPLCで分析した。主要成分は8.057mg/kg (TRRの82.7%) を占める未変化の親化合物と0.041mg/kg (TRRの0.92%) を占める であった。

表一 2. 表面処理果実の改良抽出における放射能分布

(単位：mg相当/kg)

処理方法	TRR	ヘキサン 洗浄液	果皮MeOH 抽出液	果肉MeOH 抽出液	果皮 MeOH/H <sub>2</sub> O 抽出液	果肉 MeOH/H <sub>2</sub> O 抽出液	果皮 ACN* 抽出液	抽出残渣
表面処理	22.879	2.207 (9.7)	14.792 (64.7)	0.674 (2.9)	3.257 (14.2)	0.114 (0.5)	0.762 (3.3)	1.074 (4.7)

( )内は分布率を示す。 MeOH:メタノール ACN:アセトニトリル

表一 3. 各種処理により抽出された代謝物の含量と総残留放射能に対する比率

処理方法	TRR mg/kg	親化合物 (略号 A)		未同定化合物		抽出残渣	
		% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg
表面処理	22.879	84.0	19.225	2.7	0.608	10.5	2.339
表面処理 改良抽出	22.879	80.2	18.347	11.2	2.567	4.7	1.074
注入処理	9.742	82.7	8.057	11.9	1.158	5.0	0.486

## 結 論：

3種類の処理法で、本剤をレモンに処理した。最初の方法で木の根元の土壌に処理した。その他の2種類の処理法は代謝を人為的に誘導する目的で行った。これら処理法は、想定代謝経路を解明するために含めた。検出された残留放射能は、土壌処理、表面処理および注入処理において、それぞれ0.002mg/kg、22.897mg/kgおよび9.742mg/kgであった。土壌処理レモンにおけるTRRは、表面洗浄液のみにおいて検出されたことから、レモン表面の汚染によるものであり、土壌からの移行ではないと考えられた。表面処理レモンおよび注入処理レモンでは、抽出された放射能の大部分が未変化の親化合物であった。少量の  も検出されたが、この化合物は処理液中にも存在しており、全ての  が代謝により生成したとは考えられない。表面処理レモンの抽出液からはきわめて少量ではあるが2種類のモノクロル化合物が検出された。一方注入処理果実の抽出液からは検出されていないことから、それらの化合物は果実表面において光分解により生成したものと考えられる。また本剤の代謝を誘導するために行った人為的処理法においても代謝はきわめて限られていた。改良抽出法を用い、表面処理果実における残渣に含まれる放射能を分析した結果、抽出残渣画分は10.5%から4.7%に減少した。遊離した放射能は極性が高くHPLCで分析した結果、少なくとも10種類の成分から成ることが確認された。これらの結果から、本剤はレモン果樹において顕著な残留を起こさないと考えられる。

オキサジアルギルの植物における想定代謝経路

## 好気性土壌代謝

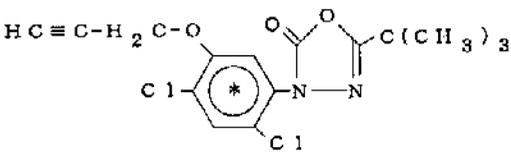
(資料 M3-1)

試験機関 : Corning Hazleton Europe(イギリス)

報告書作成年 : 1995年

供試化合物 : 不純物として が存在した。

申請者注) 本試験の標識化合物の製法は原体の製法とは異なるため、原体の成分組成には存在しない が存在した。

略 称	構 造 式	比 放 射 能	放射化学的純 度
<sup>14</sup> C-フェニル 標 識 オキサジアルギル	 <p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識位置</p>		

供試土壌 : 土壌の特性を下表に示す。

	土壌 1	土壌 2	土壌 3
採 取 地 (イギリス)	Roos Hall, Beccles, Suffolk	Well Field, Boarded Barns, Ongar, Essex	Wood Mead, Boarded Barns, Ongar, Essex
土 性 *	壤質砂土	壤 土	埴壤土
有機炭素 (%)	1.1	1.8	3.9
C. E. C (meq/100g)	7.4	7.5	12.7
pH(H <sub>2</sub> O)	7.3	5.5	7.4
最大容水量	39.5	59.3	92.6

申請者注) 土性 \* : USDAの土壌区分をそのまま和訳した。

試験期間 : 363日

処理溶液調整 : <sup>14</sup>C-オキサジアルギルのアセトニトリル溶液 (0.201mg/210 μl) を処理し、振とうしてよく混合した。(処理量約2kg ai/ha)

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

対 照 群：培養期間終了時、バイオマスと微生物数測定のため下記の処理群(A～D)に反復数4で非標識キジアルキルのアセトニトリル溶液(0.199mg/200 $\mu$ l)を処理した。

土 壌 処 理：乾土相当で100gの土壌を採りフラスコに入れ、土壌水分を最大容水量の40%に調整した。

イ ン キ ュ ベーション：フラスコは培養温度別に各培養器(20 $\pm$ 1 $^{\circ}$ Cと30 $\pm$ 2 $^{\circ}$ Cの暗所)に入れた。土壌水分は2～3日毎に必要な量の脱イオン水を加えて一定に保った。二酸化炭素を含まない湿った空気を土壌の上に通気し各培養器に接続した一連のトラップを通して吸引し、発生したガスを揮発性成分の捕集管(エタジオール)および炭酸ガスの捕集管(エカノルミン)に送って採取した。

処理群	土 壌	培養温度	反復数
A	土壌1	20 $^{\circ}$ C	20
B	土壌1	30 $^{\circ}$ C	20
C	土壌2	20 $^{\circ}$ C	20
D	土壌3	20 $^{\circ}$ C	20

試料採取：処理後0(処理直後)7, 14, 28, 60, 90, 151, 239および363日目に各培養群から2個1組ずつ採取し分析に供した。

土 壌 の 分 析：各土壌試料に酢酸エチルを加えて30分間振とうし、2回抽出した。さらに土壌をアセトニトリルでソックスレー抽出を行った。合わせた抽出液の一部を濃縮し、処理放射能の10%以上を含む濃縮液または0.01mg/kg以上を含む濃縮残渣をHPLC分析した。さらに処理28および90日後の抽出液は、TLC分析も行った。

放射能測定：捕集液および使用器具洗浄液は液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。抽出残渣は風乾後磨碎し燃焼後、LSCで測定した。

DT<sub>50</sub>およびDT<sub>90</sub>の算出：各試料採取時点の抽出物中の量を時間(日)毎にプロットしたグラフを作成し、対応するデータについて対数、累乗および指数による回帰式を求めて、それらの内、相関係数が最大となる回帰式から、DT<sub>50</sub>およびDT<sub>90</sub>を算出した。

## 結 果

各土壌における各画分の放射能の分布と経時的変化を表-1-1～表-1-4に示した。各処理群における物質収支は93～101%の範囲にあり、処理放射能が完全に回収されたものと推定された。各処理群の土壌から抽出された放射能は、処理後0日で100%であったが、徐々に減少し363日後には処理群A～Dでそれぞれ約40, 40, 41, 14%に減少した。土壌残渣においては、徐々に増加し、363日後にはA～C群で約41%、

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

D群で約52%に達した。炭酸ガスの割合も徐々に増加し363日後にそれぞれ約16, 17, 17, 30%に増加した。

表-1-1. 処理群A, 土壌1 (壤質砂土) 20℃  
(処理放射能に対する%を示す)

経過日数	酢酸エチル抽出液	アセトニトリル抽出液	洗浄液	抽出残渣	揮散成分	炭酸ガス	合計
0日	93.02	7.03	<0.01	0.70	N.A.	N.A.	100.74
7日	88.99	3.12	<0.01	3.53	0.01	0.18	95.81
14日	76.42	14.72	<0.01	6.88	<0.01	0.45	98.46
28日	66.21	18.25	<0.01	10.62	<0.01	1.00	96.07
60日	67.22	14.69	<0.01	16.03	0.01	1.82	99.77
90日	51.50	25.69	<0.01	20.84	0.04	3.21	101.26
151日	49.30	15.64	<0.01	26.54	0.08	6.07	97.62
239日	38.52	18.51	0.02	32.16	0.13	8.24	97.57
363日	30.15	9.99	<0.01	41.42	0.36	16.13	98.04

N.A: 分析せず

全平均: 98.4%

表-1-2. 処理群B, 土壌1 (壤質砂土) 30℃  
(処理放射能に対する%を示す)

経過日数	酢酸エチル抽出液	アセトニトリル抽出液	洗浄液	抽出残渣	揮散成分	炭酸ガス	合計
0日	88.47	11.21	<0.01	0.99	N.A.	N.A.	100.66
7日	79.24	14.48	<0.01	5.91	<0.01	0.36	99.99
14日	68.96	16.37	<0.01	11.10	<0.01	1.37	97.79
28日	56.09	22.20	<0.01	16.61	<0.01	2.67	97.57
60日	48.57	22.07	<0.01	22.86	0.03	4.77	98.30
90日	46.15	18.46	<0.01	26.50	0.09	6.79	97.98
151日	40.31	16.53	<0.01	27.56	0.07	8.18	92.64
239日	32.72	12.68	0.02	37.51	0.13	13.29	96.33
363日	29.30	10.47	<0.01	40.63	0.34	16.94	97.67

N.A: 分析せず

全平均: 97.7%

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

表-1-3. 処理群C、土壌2 (壤土)20℃

(処理放射能に対する%を示す)

経過日数	酢酸エチル抽出液	アセトニール抽出液	洗浄液	抽出残渣	揮散成分	炭酸ガス	合計
0日	80.33	18.46	<0.01	1.18	N.A.	N.A.	99.97
7日	79.33	14.59	<0.01	3.61	<0.01	0.25	97.77
14日	67.24	21.46	<0.01	7.17	<0.01	0.83	96.70
28日	52.43	29.05	<0.01	13.81	<0.01	2.06	97.35
60日	52.07	23.54	<0.01	20.19	0.35	3.43	99.57
90日	36.06	38.76	<0.01	18.34	0.05	5.56	98.73
151日	35.93	29.68	<0.01	24.85	0.03	6.73	97.21
239日	30.65	29.25	0.01	29.96	0.06	8.03	97.95
363日	24.04	17.06	<0.01	40.95	0.18	16.62	98.84

N.A: 分析せず

全平均: 98.2%

表-1-4. 処理群D、土壌3 (埴壤土)20℃

(処理放射能に対する%を示す)

経過日数	酢酸エチル抽出液	アセトニール抽出液	洗浄液	抽出残渣	揮散成分	炭酸ガス	合計
0日	77.20	18.88	<0.01	2.08	N.A.	N.A.	98.15
7日	74.62	19.12	<0.01	4.74	<0.01	0.38	98.85
14日	69.43	19.88	<0.01	7.92	<0.01	1.08	98.30
28日	63.35	17.77	<0.01	14.43	<0.01	3.19	98.73
60日	52.34	14.51	<0.01	24.56	0.01	8.37	99.77
90日	38.17	17.80	<0.01	30.45	0.06	13.01	99.48
151日	28.83	10.02	<0.01	39.35	0.10	15.78	94.06
239日	15.48	9.32	0.02	48.82	0.13	23.84	97.59
363日	9.97	4.38	<0.01	14.35	0.28	29.73	96.68

N.A: 分析せず

全平均: 98.0%

土壌抽出液のHPLC分析の結果を表-2-1～表-2-4に示した。親化合物は処理後0日では各処理群とも処理量の約95%を占めていたが処理後363日では処理群A～Dでそれぞれ3, 3, 19, 2%に減少した。親化合物の分解により

が生成した。( 処理液中に不純物として存在していた。処理後7日以降は検出されない。)

処理群A； の割合が徐々に増加して処理後239日に最大値(約38%)に達した。その後は減少に転じ処理後363日には約30%であった。 の割合は処理後60日に最大値(約14%)に達した後、徐々に減少して処理後363日には約3%に低下した。

処理群B； の割合が処理後90日に最大値(約41%)に達した後、徐々に減少して処理後363日には約30%に低下した。 の割合は処理後28日に最大値(約8%)に達した後、徐々に減少して処理後363日には約3%に低下した。

処理群C； の割合が処理後60日に約15%に達した後、減少し処理後363日には約9%に低下した。 の割合は処理後239日には約13%を示した。その後、減少し、処理後363日には約11%に低下した。

処理群D； の割合が処理後90日に最大値(約37%)に達した後、減少して処理後363日には約9%に低下した。 の割合は処理後28日に約10%に達した後、減少して処理後363日には約1%に低下した。

いずれの土壌においてもきわめて少量の未知物質がいくつか検出され、これらのうち最も多かった物質は最大で約2%を占めていた。その他の未知物質は合計で処理後7日に約6%(最大値)に達したが、処理後363日には約1%以下に減少した。これらの未知物質は、多くて6種類の物質よりなり、各物質はいずれも約3%以下であると推察された。

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

表-2-1. 処理群 A、土壌 1 (壤質砂土) 20°C

経過日数	オキサジアル キル	未同定代謝物		バックグラ ウンド	合 計
		主要物質	その他		
0 日	96.44	<0.01	0.69	1.37	100.04
	1.94	<0.01	0.01	0.03	2.01
7 日	81.81	0.63	3.53	1.00	92.11
	1.64	0.01	0.07	0.02	1.85
14 日	74.72	0.65	2.95	1.24	91.13
	1.50	0.01	0.06	0.02	1.83
28 日	53.08	1.15	4.51	1.04	84.46
	1.07	0.02	0.09	0.02	1.70
60 日	36.87	2.02	3.20	2.16	81.91
	0.74	0.04	0.06	0.04	1.65
90 日	27.66	2.07	2.34	2.12	77.19
	0.56	0.04	0.05	0.04	1.55
151 日	17.50	1.61	2.12	0.69	64.94
	0.35	0.03	0.04	0.01	1.31
239 日	9.86	1.29	1.98	0.78	57.04
	0.20	0.03	0.04	0.02	1.14
363 日	3.44	1.28	0.89	0.89	40.13
	0.07	0.03	0.02	0.02	0.81

表内の上欄は処理放射能に対する%を示す。下欄は濃度(mg相当量/kg)を示す。

申請者注) : 本表は本文中の表5および表10より作成した。

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

表-2-2. 処理群 B、土壌 1 (壤質砂土) 30°C

経過日数	オキサジアル ギル	未同定 謝物		バックグラウンド	合計
		主要物質	その他		
0 日	95.87	<0.01	0.79	1.50	99.68
	1.91	<0.01	0.02	0.03	1.98
7 日	75.52	0.45	5.90	1.14	93.72
	1.72	0.01	0.12	0.03	1.89
14 日	51.61	0.90	5.65	1.11	85.32
	1.57	0.02	0.11	0.03	1.78
28 日	31.55	1.29	4.28	1.69	78.29
	1.32	0.03	0.09	0.04	1.64
60 日	19.42	1.41	2.48	1.13	70.64
	0.94	0.03	0.05	0.02	1.52
90 日	12.06	1.57	2.10	1.75	64.61
	1.02	0.03	0.04	0.04	1.50
151 日	11.90	0.91	2.51	0.32	56.84
	0.81	0.02	0.05	0.02	1.32
239 日	4.78	0.68	2.17	0.67	45.41
	0.70	0.01	0.04	0.03	1.20
363 日	3.34	0.78	1.13	1.37	39.77
	0.37	0.02	0.02	0.02	0.83

表内の上欄は処理放射能に対する%を示す。下欄は濃度(mg相当量/kg)を示す。

申請者注) : 本表は本文中の表6および表11より作成した。

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

表-2-3. 処理群C、土壌2(壤土) 20℃

経過日数	オキサジアル キル	未同定代謝物		バックグラ ウンド*	合 計
		主要物質	その他		
0日	95.28	<0.01	0.74	1.28	98.79
	1.91	<0.01	0.01	0.03	1.98
7日	85.70	0.56	1.86	1.67	93.91
	1.72	0.01	0.04	0.03	1.89
14日	77.86	0.61	2.02	1.47	88.70
	1.57	0.01	0.04	0.03	1.78
28日	65.68	0.66	1.28	2.12	81.48
	1.32	0.01	0.03	0.04	1.64
60日	46.54	0.73	1.41	1.20	75.61
	0.94	0.01	0.03	0.02	1.52
90日	50.85	0.55	1.81	1.75	74.79
	1.02	0.01	0.04	0.04	1.50
151日	40.44	0.67	1.87	1.21	65.60
	0.81	0.01	0.04	0.02	1.32
239日	34.70	0.56	2.18	1.49	59.90
	0.70	0.01	0.04	0.03	1.20
363日	18.53	0.46	1.34	1.05	41.10
	0.37	0.01	0.03	0.02	0.83

表内の上欄は処理放射能に対する%を示す。下欄は濃度(mg相当量/kg)を示す。

申請者注) : 本表は本文中の表7および表12より作成した。

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

表-2-4. 処理群D、土壌3 (堆肥土) 20°C

経過日数	オキサジアル キル	未同定代謝物		バックグラウンド	合計
		主要物質	その他		
0日	92.70	<0.01	0.65	1.22	96.07
	1.86	<0.01	0.01	0.02	1.93
7日	80.44	0.60	2.45	0.68	93.74
	1.62	0.01	0.05	0.01	1.88
14日	64.21	0.73	1.72	1.93	89.31
	1.29	0.01	0.03	0.04	1.80
28日	43.38	0.76	1.44	1.80	81.11
	0.87	0.02	0.03	0.04	1.63
60日	27.74	0.97	1.19	0.94	66.84
	0.56	0.02	0.02	0.04	1.34
90日	11.80	0.52	0.71	1.46	55.97
	0.24	0.01	0.01	0.03	1.12
151日	5.94	0.49	1.01	0.93	38.85
	0.12	0.01	0.02	0.02	0.78
239日	2.20	0.50	0.96	0.83	24.81
	0.04	0.01	0.02	0.02	0.50
363日	1.93	<0.01	0.35	1.20	14.35
	0.04	0.01	0.01	0.02	0.29

表内の上欄は処理放射能に対する%を示す。下欄は濃度(mg相当量/kg)を示す。

申請者注) : 本表は本文中の表8および表13より作成した。

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

表-3. 各処理群における親化合物および主要代謝物の DT<sub>50</sub>および DT<sub>90</sub>.

処理群	土壌	培養温度(°C)	化合物名	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)
A	1	20	オキサジアルキル	35	233
B	1	30	オキサジアルキル	15	113
C	2	20	オキサジアルキル	72	870 <sup>+</sup>
D	3	20	オキサジアルキル	18	85
A	1	20			
B	1	30			
C	2	20			
D	3	20			
A	1	20			
B	1	30			
C	2	20			
D	3	20			

+ 実験データから外挿した値

N. A. 該当せず

分解速度；20°Cでのオキサジアルキルの分解速度は土壌1および3で速く、DT<sub>50</sub>はそれぞれ35および18日であった。土壌2における親化合物の分解はやや遅く、DT<sub>50</sub>は72日であった。微生物バイオマス測定では、いずれの土壌でも活性が認められ、最も高かったのは土壌3であった。土壌1および2では分解速度にわずかな差が認められたものの、微生物バイオマスには差がなく、顕著な違いは、土壌2が比較的酸性の高いことであった。温度を20°Cから30°Cに上げると、分解速度は2.3倍に上昇し、DT<sub>50</sub>は15日であった。

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

### 主要代謝物の好気性土壌代謝

(資料M3-2)

試験機関 : Rhone-Poulenc Agriculture  
(イギリス)

報告書作成年 : 1997年

供試化合物 :

略 称	構 造 式	比 放 射 能	放射化学的 純 度

供試土壌 : 土壌の特性を下表に示す。

採 取 地 (イギリス)	Well Field East, Boarded Barns Farm, Shelley, Ongar Essex, UK
土 性 *	壤 土
有機炭素含量 (%)	1.6
C. E. C. (meq/100g)	5.4
pH(H <sub>2</sub> O)	5.2
最大容水量	49.9

申請者注) 土性\* : USDAの土壌区分をそのまま和訳した。



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

表一1. 処理土壌における各画分の放射能分布

(処理放射能に対する%を示す)

経過日数	0日	3日	7日	14日	28日	62日	122日
アセトリル抽出画分	77.99	74.36	73.93	68.12	62.41	45.90	31.99
アセトリル:水(1:1)抽出(1回目)	14.82	14.53	14.12	13.72	11.57	11.82	9.32
アセトリル:水(1:1)抽出(2回目)	4.08	4.34	4.7	4.67	5.32	4.12	3.66
超音波処理抽出	NA	NA	NA	2.35	1.30	1.85	1.47
小計	96.89	93.22	92.75	88.86	80.6	63.69	46.44
揮発性物質(KOH補集)	NA	0.42	0.75	1.41	2.92	7.90	12.13
土壌残渣	3.70	4.94	6.01	7.08	12.89	25.72	34.21
合計	100.59	98.58	99.51	97.35	96.41	97.31	92.78

NA:行わず。(処理3日後に採取した一連のフラグを除き処理量の0.01%以下であったため)

申請者注) 本表は本文中の表2 2.1の2連で行った試験結果を平均したものである。

表一2. 処理土壌のHPLC分析

(処理放射能に対する%を示す)

経過日数	0日	3日	7日	14日	28日	62日	122日
未知代謝物1A <sup>a)</sup>	ND	ND	ND	0.64	1.49	2.31	1.87
未知代謝物2A <sup>b)</sup>	ND	ND	ND	ND	0.78	ND	ND
小計(抽出性放射能)	96.88	93.22	92.75	88.86	80.61	63.69	46.45

ND:検出せず。 a) : に対する相対保持時間=0.09-0.11

b) : に対する相対保持時間=0.33

申請者注) 本表は本文中の表6 6.1の2連で行った試験結果を平均したものである。

表一 3. 処理土壌の各画分の放射能分布

(処理放射能に対する%を示す)

経過日数	0日	3日	7日	14日	28日	62日	122日
アセトリル抽出画分	72.72	73.06	58.80	56.69	44.66	26.83	19.63
アセトリル:水(1:1)抽出(1回目)	15.25	12.56	14.38	11.73	8.64	8.96	6.83
アセトリル:水(1:1)抽出(2回目)	5.08	4.44	8.32	4.29	3.72	3.52	2.45
超音波処理抽出	NA	NA	3.62	2.28	2.07	1.78	1.21
小計	93.05	90.41	85.11	74.97	59.09	41.08	30.12
揮発性物質(KOH補集)	NA	0.54	1.19	3.21	7.80	14.42	20.28
土壌残渣	6.63	8.62	13.23	19.71	27.78	42.45	45.30
合計	99.68	99.57	99.53	97.89	94.67	97.95	95.70

NA:行わず。

申請者注) 本表は本文中の表2 2.2の2連で行った試験結果を平均したものである。

表一 4. 処理土壌のHPLC分析

(処理放射能に対する%を示す)

経過日数	0日	3日	7日	14日	28日	62日	122日
未知代謝物1B <sup>a)</sup>	ND	1.06	5.21	8.31	7.29	5.86	3.60
未知代謝物2B <sup>b)</sup>	ND	ND	ND	0.70	0.62	1.77	ND
未知代謝物3B <sup>c)</sup>	ND	0.93	1.72	2.78	3.05	0.53	ND
未知代謝物4B <sup>d)</sup>	ND	ND	ND	0.10	ND	ND	ND
未知代謝物5B <sup>e)</sup>	0.76	0.25	ND	0.37	ND	ND	ND
小計 (抽出放射能)	93.05	90.42	85.11	75.00	59.11	41.09	30.13

ND:検出せず。a): に対する相対保持時間=0.18-0.22

b): に対する相対保持時間=0.35-0.36

c): に対する相対保持時間=0.41-0.44

d): に対する相対保持時間=0.77

e): に対する相対保持時間=0.82-0.83

申請者注) 本表は本文中の表6 6.2の2連で行った試験結果を平均したものである。

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

処理土壌：

溶媒によって抽出された放射能は、処理直後に処理放射能の96.9%であったが、処理122日後には46.4%に減少した。残渣の放射能は、当初処理放射能の3.7%であったが、試験期間中に増加し、処理122日後には34.2%となった。揮発性物質は、試験終了時に12.1%が検出された。これは、フェニル環の無機化によって発生した<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>であることが確認された。抽出された放射能のHPLC分析により  はメチル置換基を失って分解し、 が生成することを確認した。最終試料採取時には、処理放射能の6.8%の  が検出された。その他に2種類の少量代謝物が、HPLC分析で検出された。これらは、 に対する相対保持時間が0.09~0.11() および0.33()であったことから、 よりも極性が高いものと考えられる。いずれの時点で採取した土壌試料からも、処理放射能の2.5%以上を占める未知代謝物は検出されなかった。

処理土壌：

処理直後の抽出放射能は処理放射能の93.0%であったが、処理122日後に30.1%に減少した。残渣の放射能は、当初処理放射能の6.6%であったが、試験期間中に増加し、処理122日後には45.3%となった。揮発性物質は、122日間の試験期間終了時には、20.3%が検出された。これも、フェニル環の無機化によって発生した<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>であることが確認された。抽出放射能のHPLC分析により  はメチル化によって代謝され、 が生成することが確認された。最終試料採取時に、15.4%の  が検出された。その他に、5種類の少量代謝物がHPLC分析により検出された。最も顕著な2種類の代謝物1Bおよび3Bは、 を基準にした相対保持時間が0.18~0.22および0.41~0.44であったので、 よりも極性が高いものと考えられる。未知代謝物1Bの平均最高濃度は、処理14日後の試料で処理放射能の8.3%であったが、処理122日後の試料では3.6%に減少した。未知代謝物3Bは、いずれの時点で採取した土壌試料でも、処理放射能の4.0%以下であった。

DT<sub>50</sub>およびDT<sub>90</sub>値：

のDT<sub>50</sub>値およびDT<sub>90</sub>値を下表に示す。 のDT<sub>50</sub>値は、算出することができなかった。

化合物	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)

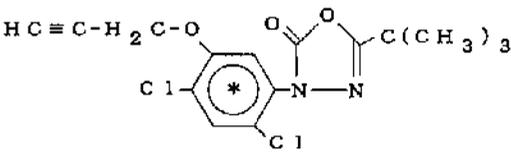
## 嫌気性土壌代謝

(資料M3-3)

試験機関 : Rhone-Poulenc Agriculture  
(イギリス)

報告書作成年 : 1997年

供試化合物 :

略 称	構 造 式	比 放 射 能	放射化学的 純 度
<sup>14</sup> C-フェニル 標 識 オキサゾアルギル	 <p style="text-align: center;">*<sup>14</sup>C 標識位置</p>		

供試土壌 : 下記の土壌を試験に供試した

土 性*	粒 径 組 成 (%)			有機炭素含量 (%)	C. E. C. (meq/ 100g)	pH (H <sub>2</sub> O)
	砂	シルト	粘土			
砂 壤 土	58.05	39.74	9.31	3.3	6.7	5.5

申請者注) \* : 土性 : USDAの土壌区分をそのまま和訳した。

採取地 : aldhams Farm (Manningtree, Essex, イギリス)

処理前および試験終了時に微生物バイオマス測定した。

土壌は2mmメッシュの篩を通して用いた。

## 試験方法

予備培養 : 約100g (乾重相当) の土壌をフラスコにつめ、脱イオン水を土壌表面上約 2 cmの深さまで加え、試験期間中水位を一定に保った。すべてのフラスコに窒素供給管を接続して20±2℃の暗黒下に置き、一定の流速で窒素を供給した。この予備培養は33日間実施し、嫌気条件を確認するために対照フラスコの酸化還元電位およびpHを測定した。

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

処 理：オキサジアルギルのアセトニトリル溶液を各フラスコに処理量で約2.24kg ai/haを水面に滴下した。揮発性成分の補集は、各フラスコからの流出ガスを補集管（エチレングリコール1本、続いて2M水酸化カリウム2本）を取り付けて実施した。

試料採取：試料の採取は0、1、3、7、14、28、62、91、120、182、274、365日に、それぞれ2個のフラスコの試料を採って分析に供した。

試料分析：上記採取日に水相および土壌に分けて各々分析した。

①水相：ピペットで表面水を採取しジクロロメタンで液/液分配し得られた有機相を濃縮しアセトニトリルに溶解した後HPLC及びTLCで分析した。代謝分解物はLC-MSを用いて分析した。

②土壌：フラスコの内容物を取り出し水を除去した後、アセトニトリルを加えて振とう機で約20分振とう後遠心分離し上清を除いた。この操作をさらに一回繰り返して上清をあわせた。処理後1日目以降の試料はさらに酢酸エチルで上記と同様な処理を行った。処理後91日目以降の試料に関してはさらにアセトニトリルまたはアセトニトリル：水(4:1)で3時間ソックスレー抽出を行った。抽出液を濃縮しHPLCとTLCで分析した。代謝分解物はLC-MSを用いて分析した。

放射能測定：各画分の抽出液、補集液および使用器具洗浄液は液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。抽出残渣は風乾後磨砕して燃焼後LSCで測定した。

## 結 果

嫌気土壌における各画分の放射能分布と回収率の経時的変化を表-1に示した。試験期間中の放射能の総回収率(92.98~101.29%)は良好で全体の平均は96.76%であった。直後には、処理放射能の約74%が水相から回収されたが、水相中の放射能の土壌への急速な移行が認められ、処理14日後には水相中の放射能は処理放射能の約7%で定常状態に達した。処理後初期の放射能は、アセトニトリルおよび酢酸エチルによる室温抽出で土壌から容易に抽出されたが、処理後3ヵ月以上経過すると、抽出効率を維持するためにソックスレー抽出が必要となった。揮発性放射能は、処理12ヵ月後で処理量の1%以下であった。

嫌気土壌の各画分における経時的代謝物の分布を表-2、濃度を表-3に示す。水相からは1種類の主要代謝物が検出され、処理9ヵ月後に最高で処理放射能の6.65%を占めていた。は、土壌中における主要代謝物でもあった。水相中のオキサジアルギルは、処理12ヵ月後には処理放射能の0.1%以下に減少した。水相からは多くの少量代謝物が検出されたが、その合計はいずれの時点でも1%以下であった。

土壌中のオキサジアルギルは処理14日後に最高濃度に達し、処理放射能の約80%を占めていたが、処理12ヵ月後には7%に減少した。土壌からは、3種類の主要代謝物が検出された。最も顕著な主要代謝物は であつた。

は処理12ヵ月後に処理放射能の66.3%を占め、その後も減少する傾向は認められなかつた。その他の2種類の主要代謝物は、 と同定

された。 は、処理62日後に処理放射能の7%を占め、処理1年後には0.7%に減少した。 は、処理12ヵ月後に5.8%を占めていた。土壌抽出物からは多くの少量代謝物が検出されたが、それらの合計はいずれの時点でも

7%以下で、これらは分解経路中に一時的に存在しているものと思われた。

本剤のDT<sub>50</sub>およびDT<sub>90</sub>を表-4に示した。水相中のDT<sub>50</sub>およびDT<sub>90</sub>はそれぞれ0.9日、13.4日であつた。土壌中ではそれぞれ114日および310日であつた。試験系全体ではそれぞれ118日および291日であつた。

表-1. 放射能分布と回収率

(処理放射能に対する%を示す)

経過日数	表面水画分	土壌画分 (合計)	揮発成分	土壌残渣 (未抽出)	洗浄液	合計
直後	73.69	19.27 <sup>1)</sup>	n/a	1.00	0.27	94.24
1日	35.79	55.58 <sup>2)</sup>	0.01	2.22	0.41	94.01
3日	17.41	77.76 <sup>2)</sup>	0.08	1.49	0.44	97.19
7日	14.61	80.38 <sup>2)</sup>	0.01	2.00	0.34	97.34
14日	7.69	85.64 <sup>2)</sup>	0.01	2.44	0.53	96.31
28日	6.14	86.91 <sup>2)</sup>	0.01	3.44	0.07	96.57
62日	4.80	91.02 <sup>2)</sup>	0.02	4.77	0.07	100.68
91日	6.16	85.68 <sup>3)</sup>	0.01	3.19	0.17	95.20
120日	5.96	85.74 <sup>3)</sup>	0.02	4.23	0.06	96.01
182日	5.02	88.50 <sup>3)</sup>	0.05	5.60	0.01	99.18
274日	7.22	82.54 <sup>3)</sup>	0.11	6.42	0.00	96.29
365日	6.73	82.68 <sup>3)</sup>	0.13	8.34	0.00	97.89

全平均(合計) : 96.76%

<sup>1)</sup> : アセトニトリルで抽出 <sup>2)</sup> : アセトニトリル抽出後、酢酸エチル抽出を行った。<sup>3)</sup> : アセトニトリル抽出後、酢酸エチル抽出、さらにアセトニトリルによるソックスレー抽出を行った。

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

表-2. 代謝物分布の経時的变化

(処理放射能に対する%を示す)

経過 日数/画分	化合物名 代謝図中 略号	オキサゾール	未同定* 代謝 分解物	合計
		A		
直後 (0時)	水相	70.98	n. d.	73.69
	土壌	19.27	n. d.	19.27
	水相+土壌	90.26	n. d.	92.97
1日	水相	34.29	0.40	35.79
	土壌	55.06	n. d.	55.58
	水相+土壌	89.36	0.40	91.37
3日	水相	16.55	0.22	17.41
	土壌	76.96	n. d.	77.76
	水相+土壌	93.51	0.22	95.18
7日	水相	14.03	n. d.	14.61
	土壌	78.51	n. d.	80.38
	水相+土壌	92.55	n. d.	94.99
14日	水相	6.75	0.21	7.69
	土壌	80.09	0.32	85.64
	水相+土壌	86.84	0.53	93.34
28日	水相	4.63	0.19	6.14
	土壌	77.30	0.27	86.91
	水相+土壌	81.93	0.46	93.05
62日	水相	1.95	0.20	4.80
	土壌	68.60	1.12	91.02
	水相+土壌	70.55	1.32	95.82
91日	水相	1.55	0.40	6.16
	土壌	55.73	1.92	85.68
	水相+土壌	57.28	2.32	91.84
120日	水相	0.88	0.60	5.69
	土壌	44.18	6.55	85.74
	水相+土壌	45.06	7.15	91.70
182日	水相	0.33	0.24	5.02
	土壌	25.22	1.33	86.57
	水相+土壌	25.55	1.57	91.59
274日	水相	0.11	0.17	7.22
	土壌	9.28	2.69	82.54
	水相+土壌	9.39	2.86	89.76
365日	水相	0.09	0.07	6.73
	土壌	7.45	2.41	82.68
	水相+土壌	7.54	2.48	89.41

申請者注) 本表は報告書中の表7.5(水相)、表7.6(土壌)及び表7.7より申請者が作成した。

\*: 水相においては1%以下4つまでの代謝物の合計、土壌においては3%以下5つまでの代謝物の合計、水相+土壌は3%以下の代謝物の合計を示す。

n. d. : 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表-3. 代謝物濃度の経時的変化

(数値はppm\*を示す)

経過 日数/画分	化合物名、代謝図中 の略号	オキサゾアルギル	未同定** 代謝 分解物
		A	
直後 (0時)	水相	2.402	0.000
	土壌	0.432	0.000
	水相+土壌	1.216	0.000
1日	水相	1.160	0.014
	土壌	1.233	0.000
	水相+土壌	1.204	0.005
3日	水相	0.560	0.007
	土壌	1.724	0.000
	水相+土壌	1.260	0.003
7日	水相	0.475	0.000
	土壌	1.759	0.000
	水相+土壌	1.247	0.000
14日	水相	0.228	0.007
	土壌	1.794	0.007
	水相+土壌	1.170	0.007
28日	水相	0.157	0.006
	土壌	1.731	0.006
	水相+土壌	1.104	0.006
62日	水相	0.066	0.007
	土壌	1.537	0.025
	水相+土壌	0.951	0.018
91日	水相	0.053	0.014
	土壌	1.248	0.043
	水相+土壌	0.772	0.031
120日	水相	0.030	0.020
	土壌	0.990	0.147
	水相+土壌	0.607	0.096
182日	水相	0.011	0.008
	土壌	0.565	0.030
	水相+土壌	0.344	0.021
274日	水相	0.004	0.006
	土壌	0.208	0.060
	水相+土壌	0.127	0.039
365日	水相	0.003	0.002
	土壌	0.167	0.054
	水相+土壌	0.102	0.033

申請者注)本表は報告書中の表7.8(水相)、表7.9(土壌)および表7.10より申請者が作成した。

\*: 水相におけるppmは水の体積より算出した。土壌におけるppmは乾土相当量より算出した。  
水相+土壌はそれぞれの合計を示した。

\*\*: 水相においては1%以下4つまでの代謝物の合計、土壌においては3%以下5つまでの代謝物の合計、水相+土壌は3%以下の代謝物の合計を示す。

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

表-4. DT50およびDT90(日数)

画分	算出方法	DT50	DT90	相関係数
水相	最小二乗法	41.7	137.76	0.8526
	Timme-Frehse	8.04	41.95	0.7089
	KIM	0.90	13.41	-0.99537
土壌	最小二乗法	91.83	305.04	0.9741
	Timme-Frehse	91.82	305.0	0.9668
	KIM	114.41	310.24	-0.98767
試験系 全体	最小二乗法	93.35	310.12	0.9796
	Timme-Frehse	91.35	303.5	0.9685
	KIM	117.97	291.44	-0.99784

太字は回帰線への適合性が最高(相関係数の絶対値が最も1に近い)のデータを示す。

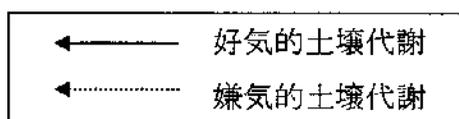
Timme-Frehse:Timme-Frehse program(Bayer AG)

KIM:Kinetic modelling program(Shering AG)

結論：主要経路は、  
の生成である。この分解生成物に  
ついては、試験期間中それ以上の顕著な分解が認められなかった。第2の分解経路  
は、  
の生成、およびその後の水和によ  
る  
の生成で、土壌中でのみ起こるものと推察された。

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

### オキサジアルギルの土壌中における想定代謝経路



土壌吸着性試験

(資料 M4)

試験機関 : 化学分析コンサルタント  
報告書作成年 : 1998年

供試薬剤 : 99.9 %

供試土壌 : 下記の土壌を試験に供試した。

土 壌	1	2	3	4
土壌群名	細粒強グライ土	灰色低地土	淡色黒ぼく土	細粒グライ土
採取場所	植調古川試験地	植調岡山試験地	十勝植調試験地	福島植防郡山
土 性	LiC	CL	CL	CL
砂 %	14.0	60.3	57.1	53.4
シルト%	44.1	21.3	21.5	22.8
粘 土%	41.9	18.4	21.4	23.8
pH(H <sub>2</sub> O)	5.2	6.4	5.7	6.8
有機炭素含有率%	2.97	2.29	2.21	0.96
陽イオン交換容量 (me/100g)	27.7	13.9	11.7	13.5
水 分(%)	5.6	2.2	5.3	2.6

方 法

平衡化試験 : 供試化合物が吸着平衡に達するまでの時間を求めるために供試化合物の塩化カルシウム溶液を供試土壌に加え、25±1℃で2, 4, 6及び24時間振とうした後に上澄を一部採取し、ガスクロマトグラフィー(ECD)で分析して平衡濃度に達するまでの時間を求めた。

高次試験 : 供試化合物を0.01M塩化カルシウム溶液に溶解して0.378, 0.284, 0.189, 0.0945ppmの4濃度の試験溶液を作成し、各土壌 5g(風乾細土)に供試化合物の4濃度の塩化カルシウム水溶液を20ml加えて24時間振とうした。振とう終了後、遠心分離によって上澄を分取し、その上清液の一部をガスクロマトグラフィー(ECD)で定量した。さらに0.378 ppmの試験溶液を添加した遠沈管内の残土をアセトンで抽出後、ヘキサンに転溶し、同様に定量して物質の収支(回収率)を求めた。

土壌吸着平衡定数 : 吸着量と水相濃度をフロインドリッヒ吸着等温式に当てはめ、吸着平衡定数(K)および吸着指数(1/n)を求める。更に各土壌の吸着平衡定数(K)と有機炭素含有量(OC%)から有機炭素吸着係数(Koc')と土壌吸着定数(Koc)を求めた。

結 果 : 各土壌の平衡化時間は16~24時間であった。各土壌における物質収支は93.4~99.4%であった。各土壌における供試化合物の吸着平衡定数(K)、有機炭素吸着係数(Koc')を以下に示した。

土壌	吸着指数 1/n	吸着平衡定数 K	有機炭素吸着 係数 Koc'
1	0.977	114	3840
2	0.855	21.0	917
3	0.902	23.6	1070
4	0.907	16.2	1690

## 4種土壌を用いたリーチング試験

(資料M5)

試験機関 : Rhone-Poulenc Agriculture  
(イギリス)

報告書作成年 : 1997年

供試化合物 :

略 称	構 造 式	比 放 射 能	放射化学的 純 度
<sup>14</sup> C-フェニル 標 識 オキサジアルキル	<p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識位置</p>		

供試土壌 : 下記の土壌を試験に供した。

系 統	Norfolk	Sharkey Clay	Tendring	Kearby
採 取 地	North Carolina, USA	Mississippi, USA	Essex, UK	Essex, UK
土 性 *	砂質壤土	重埴土	壤土	壤土
有機炭素含量 (%)	0.5	1.2	5.5	1.0
pH (H <sub>2</sub> O)	6.5	6.5	5.5	7.0
最大容水量 (%) (0.3Bar)	6.79	31.72	30.84	22.42

申請者注) 土性\* : USDAの土壌区分をそのまま和訳した。

## 試験方法

処 理 ; <sup>14</sup>C-オキサジアルキルのアセトリル溶液を2.29kgai/haで各土壌50g(乾重)の10本の  
フラスコに滴下した後、振とうしてよく混合し、土壌水分を1/3 barにおける容  
水量の75%に調製した。

エージング；本剤を処理した土壌は、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所の好氣的条件下でエージング（インキュベーション）を30日間行った。土壌表面に $\text{CO}_2$ を含まない加湿空気を通気して各試験容器に接続した一連のトラップを通して吸引し、発生したガスをエタナルミンついで1M 水酸化カリウムの捕集管に通して採取した。

エージング土壌試料の採取；処理後0、7、14、21および30日目に1本ずつ試料を採取した。土壌を酢酸エチル抽出し、ついで、酢酸エチル抽出残渣をアセトニルでソックスレー抽出を行った。各抽出液の一部を採り、LSCによる放射能測定を行った。また、HPLCにて標準化合物との保持時間を比較することで代謝物の同定も実施した。土壌の抽出残渣は風乾させ、微粉末に粉碎し、燃焼してLSCで放射能を測定した。エタナルミンおよび1M水酸化カリウム捕集液は採取し、LSCにより放射能の測定を行った。

土壌リーチングカラム：高さ30cm（内径5.1cm）のガラスカラム（各5cmのセグメントに6分割できる）の各セグメント（1～6）毎に均一に土壌を充填しカラムの下部には綿栓、酸洗浄砂（下部セグメント）を敷いた漏斗を取り付け、0.01M塩化カルシウム溶液でカラムを満たした。好氣的条件下で30日間エージングした上記処理土壌をカラム（セグメント1～6）のさらに上端に取り付けた上部セグメントの中に均一に充填した。 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所でポンプを用い約1038ml（降雨量 $50.8\text{cm}/\text{cm}^2$ に相当）の0.01M塩化カルシウム溶液を約60ml/日で18～20日間注いだ。処理期間中毎日カラムの下に取り付けた100ml容のメスシリンダーに溶出液を受け、その一部を採ってLSCによる放射能の測定に供した。各カラムの上部に $\text{CO}_2$ を含まない加湿空気を流し、エタナルミンおよび1M 水酸化カリウムの捕集管をトラップとして使用した。

カラムの分割；土壌カラムの溶出終了時に完全に液を抜き、抽出に先立ってカラムを $25^\circ\text{C}$ に0～6日間放置した。ついで、カラムを6個のセグメントと上部セグメント（処理土壌）および下部セグメント（砂）に分割した。各セグメントの土壌をそれぞれ酢酸エチルで抽出した後、さらにアセトニルによるソックスレー抽出を行った。酢酸エチルとアセトニル抽出液をそれぞれ混合して濃縮するか又は酢酸エチル抽出液をそのまま濃縮乾固した後、アセトニル/水（1:1）に懸濁させ、その一部を採ってLSCで測定して回収率を確認した。濃縮後の抽出物から一部を採り、非標識標準化合物と一緒にHPLCを用いて分析した。さらに代謝物の同定するため、TLC法およびLC-MSを用い分析を行った。

## 結 果：

エージング期間の半減期の測定；良好な放射能の回収率(89.11～112.4%)が得られた。

チキサアルギルの分解は、どの土壌でも30日目のエージング終了時までには半減期に至らなかった。試験30日目でチキサアルギルは、処理量の65.68%(Kearby)～86.96%(Sharkey Clay)の範囲にあった。 は処理量の0.69%(Sharkey Clay)～9.02%(Kearby)また は処理量の1.83%(Norfolk)～7.89%(Tendring)であった。その他2種類の少量未同定代謝物が検出されたが、処理量の2.10%以下であった。また、処理液に存在していた不純物も検出された。(表-1～4)

エージング後およびリーチング後の総放射能回収率；エージングおよびリーチング段階の放射能回収率は良好で90.56～101.68%の範囲にあった。エージング段階では処理量の2.2%以下が、リーチング段階ではさらに6.5%がCO<sub>2</sub>として放出されたことから、エージングおよびリーチング段階でCO<sub>2</sub>への無機化が起こったものと考えられる。各カラムからの放射能の溶出量はきわめて低く、最高は有機質含有量の低いNorfolk土壌から溶出した処理量の0.23%に過ぎなかった。(表-5～9)

リーチング後の土壌カラムにおける放射能の分布；Norfolk土壌カラム1本を除き、放射能の大部分は上部セグメントの処理土壌に存在し、下方になるにつれ減少した。Norfolk土壌では、セグメント1(0～5cm)の放射能が最も高かった。もとの処理土壌に残っていた放射能の処理量に対する割合は、それぞれNorfolkおよびKearby土壌の30%および50%からTendring土壌の約60%およびSharkey Clay土壌の70%の範囲にあった。ほとんどの土壌でセグメント1およびセグメント2(5～10cm)への移動がある程度認められたが、Tendring土壌(高有機質含有量)ではセグメント2に存在していた放射能は処理量の0.5%以下であった。Norfolk土壌を除くいずれの土壌でもセグメント3(10～15cm)に移行した放射能は処理量の2%以下であったが、有機炭素含有量の低いNorfolk土壌では3.5%以下であった。このように有機質含有量の低いNorfolk土壌およびKearby土壌では、処理量の80%以上がもとの処理土壌および上層10cmに存在し、有機質含有量の高いTendring土壌およびSharkey Clay土壌では処理量の90%以上が処理土壌および上層5cmに存在していた。放射能の大部分は溶媒により抽出され、抽出不可能な放射能はきわめてわずかであった。この値はNorfolkおよびSharkey Clay土壌で約5%、Tendring土壌で約12%、Kearby土壌で15%であった。(表-6～9)

土壌カラム中の放射能の組成；チキサアルギルの濃度は上部セグメント(処理土壌)で最も高く、カラムの下部になるにつれ減少した。ただし、Norfolk土壌では、セグメント1(0～5cm)で最も高い放射能が検出された。カラム中のチキサアルギルの量は合計で、Sharkey Clay土壌における処理量の約82%からNorfolk土壌の約68%、

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

Tendring土壌の約47%およびKearby土壌の約24%の範囲にあった。も主として処理土壌から検出されたが、Norfolk土壌ではセグメント1で最も高かった。したがって、この化合物は、オキサジアザールと同様の移動性を有すると考えられる。

は合計で、NorfolkおよびSharkey Clay土壌からは約3%、Tendring土壌からは約8%、Kearby土壌からは約4%が検出された。また、セグメント1およびセグメント2で検出されたことからオキサジアザールと比較して移動性がやや高いと考えられる。

(表-6~9)

結論：オキサジアザールおよびその主要代謝物、の土壌中での移動性はきわめて低く、表面層位以下には移動しないものと推察される。

表-1. エージング期間中の Norfolk 土壌における放射能分布

	分布率(処理放射能に対する%)				
	0日	7日	14日	21日	30日*
酢酸エチル抽出	93.95	108.63	94.52	83.74	78.58
7エトトリル抽出	0.40	2.07	4.87	9.65	10.78
溶媒抽出合計	94.35	110.70	99.39	93.39	89.36
揮発性成分1	-	0.07	0.14	0.25	0.29
揮発性成分2	-	0.00	0.00	0.00	0.00
揮発性成分合計	-	0.07	0.14	0.25	0.29
残渣	0.11	1.47	3.14	3.68	3.91
合計(回収率)	94.46	112.24	102.67	97.32	93.55
代謝物(溶媒抽出合計) オキサジアザール	93.22	108.37	94.68	88.56	85.51
未知化合物	ND	ND	0.25	0.37	0.34
不純物	1.13	1.55	1.29	1.38	0.98

申請者注) 本表は本文中の表4と表8よりした。

\*: 2連で行われた試験の平均を示した。 -: 分析せず、ND: 検出せず

表-2. エージング期間中の Sharkey Clay 土壌における放射能分布

	分布率(処理放射能に対する%)				
	0日	7日	14日	21日	30日*
酢酸エチル抽出	99.93	77.80	90.20	80.70	81.85
アセトニトリル抽出	0.65	9.14	7.51	10.08	9.37
溶媒抽出合計	100.58	86.94	97.71	90.78	91.22
揮発性成分1	-	0.06	0.15	0.16	0.26
揮発性成分2	-	0.00	0.00	0.00	0.00
揮発性成分合計	-	0.06	0.15	0.16	0.26
残渣	0.11	2.11	2.89	4.04	4.56
合計(回収率)	100.69	89.11	100.75	94.98	96.04
代謝物(溶媒抽出合計) オキシアルキル	99.42	84.81	93.32	86.84	86.96
未知化合物	ND	ND	ND	ND	0.18
不純物	1.16	1.14	1.32	1.31	1.06

申請者注) 本表は本文中の表5と表9より作成した。

\*:2連で行われた試験の平均を示した, -:分析せず, ND:検出せず

表-3. エージング期間中の Tendring 土壌における放射能分布

	分布率(処理放射能に対する%)				
	0日	7日	14日	21日	30日*
酢酸エチル抽出	101.51	92.63	92.12	90.27	90.27
アセトニトリル抽出	1.78	4.27	3.67	4.26	3.95
溶媒抽出合計	103.29	96.90	95.79	94.53	94.22
揮発性成分1	-	0.50	0.84	0.91	1.28
揮発性成分2	-	0.00	0.00	0.00	0.00
揮発性成分合計	-	0.50	0.84	0.91	1.28
残渣	0.10	2.49	3.82	4.90	6.41
合計(回収率)	103.39	99.89	100.45	100.34	101.90
代謝物(溶媒抽出合計) オキシアルキル	102.07	88.75	85.12	81.89	79.89
未知化合物	ND	0.86	0.63	2.74**	2.21**
不純物	1.23	1.00	0.97	1.11	0.76

申請者注) 本表は本文中の表6と表10より作成した。

\*:2連で行われた試験の平均を示した。

\*\* :2個の未知化合物よりなる(どちらも<2.1%), -:分析せず, ND:検出せず

表-4. エージング期間中の Kearby土壌における放射能分布

	分布率(処理放射能に対する%)				
	0日	7日	14日	21日	30日*
酢酸エチル抽出	101.64	95.07	89.07	83.99	81.43
アセトニトリル抽出	0.70	2.58	2.73	3.85	3.78
溶媒抽出合計	102.34	97.65	91.80	87.84	85.21
揮発性成分1	-	0.45	0.94	1.38	2.47
揮発性成分2	-	0.00	0.00	0.00	0.00
揮発性成分合計	-	0.45	0.94	1.38	2.47
残渣	0.19	4.38	7.38	8.52	13.74
合計(回収率)	102.53	102.48	100.12	97.74	101.41
代謝物(溶媒抽出合計) オキサソアルキル	101.02	87.78	77.15	73.42	65.68
未知化合物	ND	1.45	1.86	1.85	2.01**
不純物	1.32	1.43	1.14	0.93	1.06

申請者注) 本表は本文中の表7と表11より作成した。

\*: 2連で行われた試験の平均を示した。

\*\* : 2個の未知化合物からなる(どちらも<1.7%), - : 分析せず, ND: 検出せず

表-5. カラムリーチング試験において得られた溶出液中の放射能分布

処理土壌	溶出時間合計(日)	注入液合計(ml)	溶出液合計(ml)	分布率合計(%)*
Norfolk土壌	23	1047	979	0.23
Sharkey土壌	21	1042	924	0.07
Tendring土壌	21	1046	976	0.08
Kearby土壌	22	1049	1008	0.18

申請者注) 本表は本文中の表12~15より作成し、2連で行われた試験の平均値を示した。

\* : 溶出液中の放射能分布(処理放射能に対する%を示す)

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

表-6. Norfolk 土壌：土壌カラムにおける分布

分布率(処理放射能に対する%)				
エージング中に発生した揮発性成分	0.30			
カラムリング中に発生した揮発性成分	1.44			
	残渣の放射能	総抽出放射能	オキシアルキル	不純物
上部セグメント(処理土)	5.19	30.36	28.39	0.12
セグメント1(0-5cm)	1.78	35.60	30.63	ND
セグメント2(5-10cm)	0.75	13.87	8.95	ND
セグメント3(10-15cm)	0.30	2.83	-	-
セグメント4(15-10cm)	0.40	0.29	-	-
セグメント5(20-25cm)	0.07	0.08	-	-
セグメント6(25-30cm)	0.05	0.03	-	-
砂セグメント	0.03	0.03	-	-
全溶出液中の分布	0.23		-	-
合計(回収率)	93.57			

申請者注) 本表は本文中の表16と表20より作成し、さらに2連で行われた試験の平均を示した。  
- : 分析せず, ND: 検出せず

表-7 Sharkey Clay 土壌：土壌カラムにおける分布

分布率(処理放射能に対する%)				
エージング中に発生した揮発性成分	0.26			
カラムリング中に発生した揮発性成分	0.35			
	残渣の放射能	総抽出放射能	オキシアルキル	不純物
上部セグメント(処理土)	5.07	68.80	64.34	-
セグメント1(0-5cm)	1.28	22.42	17.89	-
セグメント2(5-10cm)	0.24	2.01	-	-
セグメント3(10-15cm)	0.06	0.16	-	-
セグメント4(15-10cm)	0.03	0.04	-	-
セグメント5(20-25cm)	0.02	0.02	-	-
セグメント6(25-30cm)	0.01	0.01	-	-
下部セグメント(砂)	0.01	0.00	-	-
全溶出液中の分布	0.07		-	-
合計(回収率)	100.82			

申請者注) 本表は本文中の表17と表21より作成し、2連で行われた試験の平均を示した。

- : 分析せず, ND: 検出せず

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

表-8. Tendring 土壌：土壌カラムにおける分布

		分布率(処理放射能に対する%)			
エージング中に発生した揮発性成分		2.19			
カブリチング中に発生した揮発性成分		4.98			
	残渣の放射能	総抽出放射能	オキシアルキル		不純物
上部セグメント(処理土)	12.05	51.63	35.90		-
セグメント1(0-5cm)	5.51	23.29	11.34		-
セグメント2(5-10cm)	0.16	0.09	-		-
セグメント3(10-15cm)	0.05	0.03	-		-
セグメント4(15-10cm)	0.03	0.02	-		-
セグメント5(20-25cm)	0.02	0.02	-		-
セグメント6(25-30cm)	0.02	0.01	-		-
下部セグメント(砂)	0.01	0.01	-		-
全溶出液中の分布	0.08		-		-
合計(回収率)	100.13				

申請者注) 本表は本文中の表18と表22より作成し、2連で行われた試験の平均を示した。

- : 分析せず, ND: 検出せず

表-9. Kearby 土壌：土壌カラムにおける分布

		分布率(処理放射能に対する%)			
エージング中に発生した揮発性成分		1.92			
カブリチング中に発生した揮発性成分		4.17			
	残渣の放射能	総抽出放射能	オキシアルキル		未知物
上部セグメント(処理土)	15.06	32.73	22.19		0.56
セグメント1(0-5cm)	6.45	20.10	1.59		ND
セグメント2(5-10cm)	1.80	8.91	ND		ND
セグメント3(10-15cm)	0.52	1.35	-		-
セグメント4(15-10cm)	0.16	0.06	-		-
セグメント5(20-25cm)	0.07	0.02	-		-
セグメント6(25-30cm)	0.04	0.01	-		-
下部セグメント(砂)	0.02	0.00	-		-
全溶出液中の分布	0.18		-		-
総合計(回収率)	93.48				

申請者注) 本表は本文中の表19と表23より作成し、2連で行われた試験の平均を示した。

- : 分析せず, ND: 検出せず

加水分解試験

(資料M6)

試験機関 : Rhone-Poulenc Secteur Agro(フランス)  
報告書作成年 : 1996年

供試化合物 : \* : <sup>14</sup>C 標識位置

略 称	構 造 式	比放射能	放射化学的 純 度
<sup>14</sup> C-フェニル標識 オキサジナルキール			

供試水溶液 : クエン酸緩衝液 (pH4)、クエン酸緩衝液 (pH5)、イミダゾール緩衝液 (pH7) 及びホリ酸緩衝液 (pH9) 上記溶液を121℃で35分間滅菌した。

共 溶 媒 : アセトニトリル1% (v/v)

試験濃度 : 0.17mg/l

試験条件 : 25±1℃、暗所

試験期間 : 30日

試料の採取

pH4 : 0及び30日目

pH5および7 : 0、7、12、19、23、26及び30日目

pH9 : 0、2、4、7、9及び11日目 (各2個ずつサンプルリング)

揮発性物質の捕集 : エチレングリコールモノメチルエーテル, 2N-NaOH水溶液, 水の3種類のトラップ°を取り付けて捕集した。揮発性物質の定量は、pH5及び7の溶液については、処理30日目、pH9の溶液については、処理15日目に行った。

試料の分析 : 各溶液の総放射能については液体シンチレーションカウンターで測定し、逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析に供した。また、分解物を同定するために液体クロマトグラフィー/マススペクトロメリー分析(LC/MS)を分析を行った。

結 果：各分析日における放射能の回収は95%以上と良好であった。  
 オキサゾアルキルは、pH4、5及び7においては安定であることが確認された。また、pH9における加水分解の半減期(DT<sub>50</sub>)は、7.3日であった。揮発性物質は、各pHにおいて認められたが、処理放射能に対する割合はいずれも0.2%以下であった。  
 放射能の分布および分解物の経時的な定量結果を下表に示す。

放射能の分布および分解物の経時的な定性及び定量結果

pH	経過日数	化合物名		合計
		オキサゾアルキル		
4	0日目	98.7		100.0
	30日目	95.9		96.3
5	0日目	97.9		100.0
	7日目	98.2		99.2
	12日目	99.4		99.7
	19日目	95.7		95.7
	23日目	96.4		97.3
	26日目	97.9		98.6
	30日目	96.2		96.2
7	0日目	98.7		100.0
	7日目	97.9		99.3
	12日目	99.8		100.8
	19日目	99.4		99.4
	23日目	98.4		98.4
	26日目	98.6		99.2
	30日目	97.8		97.8
9	0日目	100.0		100.0
	2日目	85.7		100.2
	4日目	67.1		103.1
	7日目	47.7		98.4
	9日目	41.3		95.3
	11日目	37.5		97.4

注) 表中の数値は処理放射能に対する割合%。揮発性物質については、いずれも0.2%以下であったため記載を省略した。

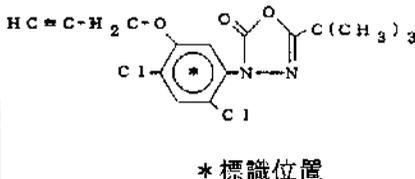
水中光分解試験(蒸留水)

(資料M7-1)

試験機関：Rhone-Poulenc Agro(フランス)

報告書作成年：1996年

供試化合物：

略 称	構 造 式	比放射能	放射化学的 純 度
<sup>14</sup> C-フェニル標識 オキサジナルキル	 <p style="text-align: center;">* 標識位置</p>		

供 試 水：121°Cで35分間滅菌したpH5の緩衝液

(申請者注) pH5は加水分解試験の結果から供試化合物が分解されにくい条件である。

光 源：キノンランプ；フィルターにより290nm未満の波長域をカットした。

光 量：615W/m<sup>2</sup>、波長範囲 290 - 800 nm

方 法：pH5の緩衝液に供試化合物のアセトリル溶液（濃度1%(v/v)）を添加し初期濃度を0.189mg/lとし、25±1°C、無菌条件下でキノンランプを照射した。試験容器は照射部に石英ガラスを装着した内径5.2cmのペレックス光化学反応器を用いた。照射0、7、15、24および29時間後に試料2点を採取した。暗所対照試験では矽酸ガラス瓶(360nmまでのUV光を吸収する保護ジャケット付)を用い29時間後のみ試料を採取した。揮発性化合物の捕集は2N-NaOH水溶液、エチレングリコールモノメチルエーテル、水の3種類トラップによって行った。

光 度：本実験条件下における6時間照射は、北緯20~50°における夏季の太陽光1日照射に相当する。

試料の分析：採取した各試料はジクロロメタンで2回抽出後、HPLC及びMSで分析した。水画分についてもHPLCで分析した。

結 果：各分析時点における放射能の回収率は95%以上と良好であった。光照射区においてオキサジアギルは、速やかに代謝分解し、半減期(DT<sub>50</sub>)は、25.5時間であった。オキサジアギルの減衰とともに分解物の生成が認められたが、いずれもその生成割合が10%を超えたものはなかった。一方、暗所コントロール区においてはオキサジアギルの分解は認められなかった。よって、光による分解は水環境下における重要なオキサジアギルの分解経路であると考えられる。有機画分および水画分における経時的な放射能分布割合を表-1に、有機画分および水画分の各化合物の経時的な定量結果を表-2に示した。

表-1

試験条件		有機画分	水画分	揮発成分	合計
光照射区	0時間	101.3	0.2	0	101.5
	7時間	92.5	6.2	0.1	98.8
	15時間	81.7	16.5	0.7	98.9
	24時間	71.6	24.5	1.5	97.6
	29時間	63.7	30.8	2.3	96.8
暗所コントロール区	29時間	101.6	0.1	0	101.7

注) 表中の数値は、処理放射能に対する割合(%)で示した。  
また、数値は2回測定時の平均値を申請者が計算し記載した。

表-2

画分 化合物名 略号		有機画分	
		オキサジアギル	
試験条件 光照射区	0時間	100.0	
	7時間	79.4	
	15時間	63.5	
	24時間	51.7	
	29時間	44.6	
暗所 コントロール区	29時間	100.3	

表 2 (続き)

画 分 化合物名 略 号		有 機 画 分		水 画 分	揮 発 成 分	合 計
		未 同 定 化 合 物	未 同 定 化 合 物	未 同 定 化 合 物		
試験条件 光照射区	0 時間	0	0.2	0	101.5	
	7 時間	1.7	6.2	0.1	98.8	
	15 時間	2.1	16.5	0.7	99.0	
	24 時間	3.2	24.5	1.5	97.9	
	29 時間	3.5	30.8	2.3	96.7	
暗 所 コントロール区	29 時間	0	0.1	0	101.7	

注) 表中の数値は、処理放射能に対する割合(%)で示した。  
 有機画分及び水面分において認められた未同定化合物は、各成分の合計値を示した。  
 また、水面分における各成分の生成割合はいずれも5%以下であった。

## 水中光分解試験(自然水)

(資料M7-2)

試験機関:日曹分析センター

報告書作成年:1998年

供試化合物:

方 法:

自 然 水:河川水を神奈川県足柄郡開成町開成駅付近の酒匂川より採取。pHは7.9であった。

処 理:自然水(河川水)に、供試化合物を $0.18\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で溶解し石英ガラス試験管に封入した。試験温度を $25^{\circ}\text{C}$ に設定し、キセノンランプを用いて30時間連続照射し、経時的にオキサジアルギルをHPLCで定量した。同様にして暗所コントロール区も設定した。添加回収試験としてオキサジアルギルを $0.2$ ,  $0.02\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で添加し回収率を求めた。

光 照 射:キセノンランプの光源より23cmの位置に試験管をセットした。  
光強度; $600\text{W}/\text{m}^2$ (300~800nm), 10万lux相当  
フィルターにより300nm未満の波長域をカットした。

試料の採取:光照射区については照射 4, 8, 24および30時間後に試料を採取して分析した。  
暗所コントロール区は0, 8, 30時間後に分析した。

結 果:半減期( $DT_{50}$ )は、44.9時間であった。本試験で用いた分析法での回収率は94~104%であった。

水中光分解運命試験(自然水 2)

(代謝資料 No. M7-3)

試験機関: Battelle UK Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

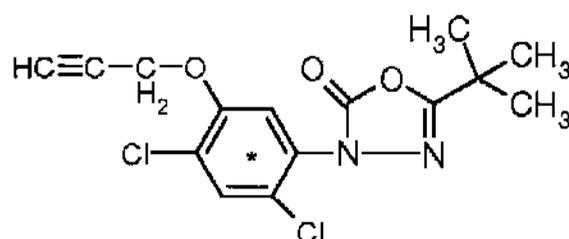
報告書作成年月日: 2005年9月8日

供試標識化合物

<sup>14</sup>C 標識 オキサジアルギル

化学名 : 5-tert-ブチル-3-[2,4-ジクロロ-5-(プロパ-2-イニオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

化学構造 :



[\*: <sup>14</sup>C 標識部位]

比放射能: 放射化学的純度

供試水: イギリス エッセックス州の農場の池より 2004年12月6日に採取した。0.22μmのフィルターでろ過し、滅菌して供試した。供試水の特性を下表に示した。

表 1 供試水の特性

溶存有機炭素	29.3 mg/L
溶存有機物	50.5 mg/L
総りん	< 0.05 mg/L
総窒素	12.6 mg/L
硝酸	<1.0 mg/L
総硬度	237.0 mg/L 炭酸カルシウム
電気伝導度	495.0 μS/cm
pH	7.4
蒸発後残留物	0.03% w/w
懸濁粒子	
風乾	0.0014% w/w
加熱乾燥 (105°C)	0.0004% w/w
溶存酸素	
採取時	95% 飽和
滅菌後にエアレーション後	95% 飽和

光源：キセノンランプ（290nm以下の波長をカットするフィルターを装着）

光強度：538 W/m<sup>2</sup>（290～800 nm）、60.525 W/m<sup>2</sup>（300～400 nm）

試験方法：

アセトニトリル 10mL に [<sup>14</sup>C]-オキサジアルギル 15.3mg を溶解し、この溶液 0.8mL を 50mL に定容し、名目濃度 0.0245mg/mL の溶液を調製した。この溶液 140μL を滅菌自然水を含むメスフラスコに添加し、25mL に定容後、各試験容器へ 18mL ずつ分注した。

各 2 反復の試料を 25°C に設定したサンテスト中で連続照射した。各試料は 0、1、3、5、24、48、72 及び 96 時間後に採取した。これとは別に、96 時間までの予備試験を実施したが、揮発性物質は処理量の 1% 未満であったため、本試験では密栓をして、揮発性物質は採取しなかった。

試験条件の要約を表 2 に示した。

表 2 試験条件等

試験期間		96 時間 (東京(春)の太陽光の 31.2 日に相当)
試験濃度	設定値	0.19 mg/L
	測定値	0.187 mg/L
反復数		2 反復(1 及び 3 時間後は 1 反復)
試験用水の調製	容器あたりの水量	18 mL
	滅菌法	ろ過
被験物質の処理	処理方法	自然水に被験物質のアセトニトリル溶液(保存溶液)をピペットを用いて添加
	補助溶媒(アセトニトリル)濃度	0.78%
試験容器		18mL 容の石英製光分解用容器
CO <sub>2</sub> 及び有機揮発物質の捕集		捕集していない
使用機器		フィルターを装着した Heraeus Suntest 装置による連続照射
試料採取時間		0、1、3、5、24、48、72 及び 96 時間 (暗対照試料は 24、72 時間後を除く)
温度(測定値)		25±2°C (照射試料) 25±1°C (非照射)
滅菌性		試験期間中滅菌性が保たれていた。

結果：

(1) 回収率及び滅菌性

照射試料における各試料中の放射能分布を表 3 に、暗対照試料における回収率を表 4 に示した。

照射試料における各試料の平均回収率は 90%以上 (90.6~100.2%) で良好であった。暗対照試料における平均回収率も 98.9~100.1% であった。寒天培地上にコロニーは認められず、試料の滅菌性は試験を通して保持されていた。

表 3 光照射試料の溶液中及び揮発性物質捕集管における放射能分布

採取時間 (時間)	太陽光換算 (日)	水試料+容器洗浄液 (=総回収率) (%AR)
0	0.0	100.1
1	0.3	98.8
3	1.0	100.2
5	1.6	94.8
24	7.8	93.5
48	15.6	90.7
72	23.4	90.6
96	31.2	92.0
平均		94.4

表 4 暗対照試料における放射能回収率

採取時間 (時間)	水試料+容器洗浄液 (=総回収率) (%AR)
0	100.1
24	100.0
72	100.0
96	98.9
平均	99.8

## (2) 分解物の分布

### 1) 照射試料 (表 5、図 1)

採取した試料の HPLC を用いて分析した。試料溶液中のオキサジアルギルは速やかに分解し、3 時間後には約 56%、24 時間後には 0.2% に減少した。HPLC クロマトグラム例を図 1 に示したが、オキサジアルギル以外の分解物の溶出は主に 0~5 分、5~10 分、29~50 分の 3 領域に分けることができた。クロマトグラムから、これらの領域はいずれも 1 種類以上の成分から構成されていると考えられた。

#### 0~5 分領域：

0~5 分領域の放射能は 96 時間後に最大値 48.09% に達した。ピークの形状から 1 種類以上の成分から構成されていると考えられたが、HPLC 上ではこれ以上の分離が出来なかった。48 時間、72 時間、96 時間後試料のこの画分を単離し、TLC を用いて更に分析した。その結果この画分は最低 20 成分から成り、10% 以上の成分は存在しなかった。

#### 5~10 分領域：

5~10 分領域の放射能は 96 時間後に最大で 34.5% に達した。96 時間後試料の一部に塩酸を添加し酸性化して、添加前後に HPLC 分析を行なった。前後のクロマトグラムの比較から、酸性化により当該領域が除去されることが確認された。更に酸性化の際に用いた KOH 捕集液中に CO<sub>2</sub> が存在すること、元の試料を [<sup>14</sup>C]炭酸水に添加したところ 5~10 分領域とともに溶出することが確認された。

従って、この放射能領域は光分解の間に生成し、塩基性の試料溶液 (pH7.4) 中で保持された <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> によると考えられた。

#### 29~50 分領域：

この領域の放射エネルギーは 5 時間後の試料で最大 31.83% に達し、漸減し、4 日後には処理放射能の 9.35% であった。HPLC クロマトグラムからこの領域は数多くの 5% に未満の少量成分から構成されていることが明らかであった。

### 2) 暗対照試料 (表 6)

オキサジアルギルは暗対照条件下ではほぼ安定であったが、0 時間の 99.68% から 96 時間後では 94.87% に減少した。1 種の分解物が存在し、96 時間後には 3.63% に達し、

であることが HPLC 及び TLC における標準品との比較により確認された。  
は照射試料中では確認できなかった。

Figure 11: [<sup>14</sup>C]-HPLC Chromatogram, Irradiated, 5 hours, Flask 34

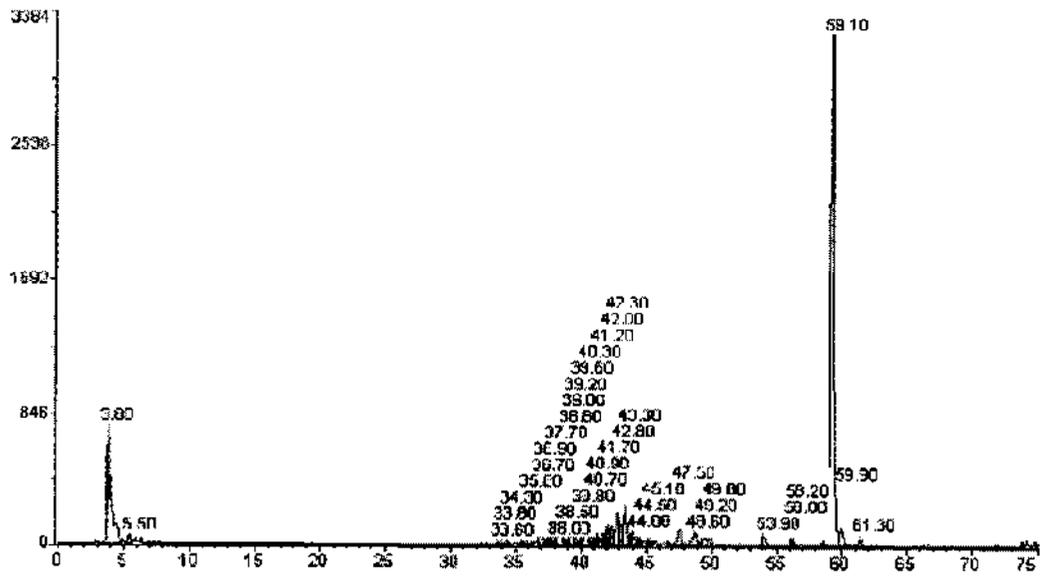


図 1 照射試料の HPLC クロマトグラム例

表 5 照射試料における分解物の分布 (HPLC)

採取 時間	放射エネルギーが AR の<5%の 未同定化合 物の数 <sup>1)</sup>	未同定化合物の分布 (%)						合計
		AR の<5%の 未同定化合物の 合計放射エネルギー	未同定 (0~5分) (rrt 0.07)	未同定 (5~10分) (rrt 0.10)	未同定 (29~50分) (rrt 0.73)	オキサジアルギル	合計	
C	1, 1	0.41	n. d.	n. d.	n. d.	99.68	100.09	
1	41	14.20	2.87	0.23	1.75	79.82	98.88	
3	40	27.16	10.33	0.24	6.37	56.08	100.18	
5	48, 50	31.83	14.84	0.41	4.70	43.01	94.80	
24	48, 55	29.32	44.06	15.68	4.25	0.21	93.51	
48	47, 52	19.55	45.94	24.97	0.14	0.14	90.74	
72	39, 49	13.13	47.28	29.82	0.32	n. d.	90.56	
96	32, 46	9.35	48.09	34.5	0.05	n. d.	91.99	

1) 2反復の値を記載 (1反復の試料を採取した1及び3時間を除く)

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

表 6 暗対照試料における分解物の分布 (HPLC)

採取 時間	(%)	
	オキサジアルギル	合計
0	99.68	100.09
24	97.88	100.05
72	95.93	99.95
96	94.87	98.95

(3) オキサジアルギルの半減期及びDT<sub>90</sub>

オキサジアルギルの自然水中光分解試験における半減期は実験条件下において 3.93 時間、太陽光換算で 30.67 時間であった。DT<sub>90</sub>は、それぞれ、13.06 時間、101.89 時間であった。

表7 オキサジアルギルの半減期及びDT<sub>90</sub>

	実験条件下に おける [時間]	東京(春)の太陽光 換算* [時間]
DT <sub>50</sub>	3.93	30.67
DT <sub>90</sub>	13.06	101.89

オキサジアルギルは水中で光が照射される条件において、速やかに分解し主要代謝物は二酸化炭素であることが確認された。

## 代謝分解のまとめ

オキサジアルギルの哺乳動物(ラット)、植物(イネ、レモン、ヒマワリ)土壤中での代謝分解経路を以下に要約した。

ラットに経口投与されたオキサジアルギルの排泄は尿中排泄(8.9%~43%)で低用量においては性差があり、尿排泄の割合が高まった。糞中への排泄(50.4%~87.2%)が主であった。この内、低用量における糞中への排泄については、約半量が胆汁を経由したものであった。また血漿中のTmaxは3.29~9.47時間であり、T<sub>1/2</sub>は33.3~46.7時間であり、雄は雌に比べてTmaxは短く、Cmaxは高い傾向にあった。組織内分布動態において組織中の放射能濃度のピークは、血漿中の放射能のピークとほぼ一致し、168時間後の組織内分布は投与放射能の0.23%~1.2%であり、組織内残留量は低く、また特定組織への残留は認められなかった。吸収されたオキサジアルギルは動物体内、主に肝臓で代謝を受け、尿中には親化合物は殆ど検出されず、16種類の代謝物が検出された。主要な代謝経路は、

が生成され、その後、

の生成とそのグルクロン酸および硫酸抱合体の形成と考えられた。糞中には の代謝物が検出され、主に親化合物が存在し、その他のものは何らかの代謝を受けたものであった。代謝に性差は認められなかった。オキサジアルギルの吸収率は低用量時には約62%(雄)、約59%(雌)と推定された。高用量時には雌雄いずれも約5%と推定され、腸管からの吸収が飽和状態にあったと考えられた。

以上のようにオキサジアルギルは経口投与された大部分が糞より排泄され、吸収された本剤は尿経路により速やかに排泄され動物体内には殆ど残留しない。

稲においては発芽前と後において栽培ポットに直接散布した。発芽前処理および発芽後処理でも最終収穫時において藁で最も高い残留性を示し、次に籾殻から比較的高い放射能が検出され、玄米においては最も少量だった。籾殻において抽出放射能の約10%が親化合物であり であった。また藁においては21~33%が親化合物で が検出された。玄米においては微量で分析できなかった。以上より玄米に移行する親化合物および代謝物は少量と考えられる。

レモンにおいては土壌処理により根部から吸収され果実への移行は殆どなく果実に直接塗布処理後8週間後に代謝物を分析したときは殆どが果皮に残存しており、親化合物は80~84%、 3~11%の多くの未知代謝物が検出された。またきわめて少量であるが親化合物と の光分解物と考えられる2種類のモノクロル化合物が検出された。

ひまわりにおいては発芽前と後において栽培ポットに直接散布した。発芽前処理は残留性が低く無視した。発芽後処理において総抽出放射能の殆どが茎の下部15cmの部分に残留していたので親化合物およびその代謝物は植物中を容易に移動しないことを示唆していた。抽出物中には殆どが親化合物で  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  が僅かに検出された。また極微量  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  が検出された。

土壌代謝試験結果から好氣的条件下でオキサジアルギルは容易に分解し、半減期は20、30℃処理の砂壤土でそれぞれ35日、15日、20℃埴土で18日、20℃植壤土で72日であった。嫌氣的条件下でも118日でオキサジアルギルは長期間土壌中に残留するとは考えられない。オキサジアルギルの消失の経路は $\text{CO}_2$ で363日で処理放射能の16~30%に達した。代謝物は好氣的条件下で  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  が検出された。一方、嫌氣的条件下は上記2代謝物と  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  が同定された。主要代謝産物である  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  の好氣的条件下での土壌中の半減期は、それぞれ83日および19日でこれらの代謝物も長期間土壌中に残留するとは考えられない。

土壌吸着性試験の結果からオキサジアルギルの土壌吸着係数は平均29であり、土壌吸着平衡定数(Koc)値は4080であった。従ってオキサジアルギルは土壌中において難移動性または非常に小さい移動性を示すものと考えられた。同時にカラムリーチング試験によりオキサジアルギル、主要代謝物  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  は移動性はきわめて低いと考えられた。

加水分解性試験を濃度0.18  $\mu\text{g}/\text{ml}$ としてpH4、pH5、pH7およびpH9の滅菌緩衝液中で調べた結果、pH4、pH5およびpH7においては安定であることが確認された。pH9では分解し、その半減期は約28日であり、分解物として  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  が検出された。一方、pH4、pH5およびpH7においては微量であるが分解物として  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  が検出された。

光分解性試験は蒸留水中でオキサジアルギルが最も安定なpH5の条件下で行われた。結果は速やかに分解し、半減期は25.5時間であることがわかった。光分解物として  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  検出されたが、生成割合が10%を越えるものはなかった。一方自然水中においては半減期30.7~44.9時間であり、やはり速やかに分解され、主代謝物は二酸化炭素であった。

以上の結果からオキサジアルギルおよびその代謝物は動物体内から速やかに排泄され、植物においては可食部への移行性がなく、土壌中では時間の経過とともに分解し、土壌吸着性が強いので水環境への移行が少なく、光により速やかに分解されるので人および環境に及ぼす影響が少ないと考えられる。

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

代謝分解の概要 ( I )

動物	代謝分解物		回収時間	性	A*	未同定	CO <sub>2</sub>	回収率 (%) (検体量に対する)
	ラット	マウス						
動物	高用量 1000 (mg/kg)	尿	0~120時間	♂	-	0.4		9.0
		糞		♀	<0.1		9.1	
	低用量 10 (mg/kg)	尿	0~120時間	♂	71.9	0.5		78.9
		糞		♀	69.3	0.2		77.6
		尿	0~120時間	♂	-	1.3		24.2
	糞	♀		-	4.6		43.0	
		尿	0~120時間	♂	25.4	2.1		49.4
	糞	♀		18.9	2.4		36.9	

\* : 親化合物 - : ND, 検出されず n. a.: 測定せず t: 存在を確認

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

代謝分解物の概要 ( 2 )

代謝分解物	採取時間	植物部位	A*		未抽出成分	未同定成分	合計
			上段の数値：総残留放射能に対する割合 (%) 下段( )の数値：検出された残留放射能濃度 (ppb)				
木直	発芽前処理	初殻	11.1 (3)	40.8 (10)	29.7 (8)	100.1 (26)	
		藁	20.9 (19)	27.5 (24)	38.5 (32)	103.4 (90)	
	散布処理 1回	初殻	10.5 (2)	42.1 (8)	31.7 (6)	100 (19)	
		藁	32.7 (32)	22.4 (22)	27.6 (28)	95.9 (95)	
作物	果実表処理	果実	84.0 (19925)	10.5 (2335)	2.7 (608)	100 (22822)	
			80.2 (18347)	4.7 (1074)	11.7 (2567)	100.7 (2319)	
	注入処理		82.7 (8657)	5.0 (466)	11.9 (158)	100 (9742)	
			37.1 (26)	52.9 (37)	4.3 (3)	100 (70)	
ひまわり 散布処理 1回	発芽後処理	茎葉全体	87.8 (6525)	7.8 (580)	1.1 (79)	100.1 (7434)	
		茎葉 (下部15cm) 茎葉 (残部)	7.2 (6)	57.0 (47)	30.1 (25)	105.1 (87)	

\*：親化合物 ND:検出されず。  
4捨5入による誤差を生じることがある。

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

代謝分解物の概要 (3-1)

代謝分解物		A*						
土壌	好気的	20°C	0日	0.7	0.7			97.8
			7日	4.2	3.5	<0.1	0.2	94.9
			14日	3.6	6.9	<0.1	0.5	97.3
	嫌気的	20°C	28日	5.7	10.6	<0.1	1.0	95.1
			60日	5.2	16.0	<0.1	1.8	97.6
			90日	4.4	20.8	<0.1	3.2	99.1
		30°C	151日	3.7	26.5	0.1	6.1	96.9
			239日	3.3	32.2	0.1	8.2	96.9
			363日	2.2	41.4	0.4	16.1	97.2
埋	好気的	20°C	0日	0.8	1.0			97.7
			7日	6.4	5.9	<0.1	0.4	98.9
			14日	6.6	11.1	<0.1	1.4	96.8
	嫌気的	20°C	28日	5.6	16.6	<0.1	2.7	96.0
			60日	3.9	22.9	<0.1	4.8	97.2
			90日	3.7	26.5	0.1	6.8	96.3
		30°C	151日	3.4	27.6	0.1	8.2	92.4
			239日	2.9	37.5	0.1	13.3	95.7
			363日	1.9	40.6	0.3	17.0	96.3
埋	好気的	20°C	0日	0.7	1.2			97.2
			7日	2.4	3.6	<0.1	0.3	96.2
			14日	2.6	7.2	<0.1	0.8	95.3
	嫌気的	20°C	28日	1.9	13.8	<0.1	2.1	95.3
			60日	2.1	20.2	0.4	3.4	98.3
			90日	2.4	18.3	0.1	5.6	97.1
		30°C	151日	2.5	24.9	<0.1	6.7	95.9
			239日	2.7	30.0	0.1	8.0	96.5
			363日	1.8	41.0	0.2	16.6	97.9

\* : 親化合物 - : ND, 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、バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

代謝分解物の概要 (3-2)

代謝分解物		A*	未同定成分	抽出残渣	揮発成分	CO <sub>2</sub>	投与量に対する回収率(%)
土	好気的 堆肥土 20°C	処理後の 日数					
		0日 92.7	0.7	2.1			95.5
		7日 80.4	3.1	4.7	<0.1	0.4	98.2
		14日 64.2	2.5	7.9	<0.1	1.1	96.4
		28日 43.4	2.2	14.4	<0.1	3.2	96.9
		60日 27.7	2.2	24.6	<0.1	8.4	98.9
		90日 11.8	1.2	30.5	0.1	13.0	98.0
		151日 5.9	1.5	39.4	0.1	15.8	93.1
		239日 2.2	1.5	48.8	0.1	23.8	96.7
		363日 1.9	0.4	52.3	0.3	29.7	95.2
		0日 90.3		1.0			93.9
		1日 89.4	0.4	2.2	<0.1 <sup>c</sup>		93.6
		3日 93.5	0.2	1.5	0.1 <sup>c</sup>		96.8
		7日 92.6		2.0	<0.1 <sup>c</sup>		97.0
		14日 86.8	0.5	2.4	<0.1 <sup>c</sup>		95.6
		28日 81.9	0.5	3.4	<0.1 <sup>c</sup>		96.6
		62日 70.6	1.3	4.8	<0.1 <sup>c</sup>		100.7
		91日 57.3	2.3	3.2	<0.1 <sup>c</sup>		95.1
		120日 45.1	7.2	4.2	<0.1 <sup>c</sup>		96.0
		182日 25.6	1.6	5.6	0.1 <sup>c</sup>		97.4
		274日 9.4	2.9	6.4	0.1 <sup>c</sup>		96.3
		365日 7.5	2.5	8.3	0.1 <sup>c</sup>		97.8
土	嫌気的 砂壌土 20°C	処理後の 日数	未同定成分	抽出残渣	揮発成分	CO <sub>2</sub>	投与量に対する回収率(%)

\* : 親化合物 - : ND, 検出されず <sup>c</sup> : CO<sub>2</sub>を含む

## オキサジアルギルの開発年表