

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.*	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
運命-1	動物代謝	ラット	<p>標識化合物： [¹⁴C] トキソジム</p> <p>投与方法： 静脈内投与 (10 mg/kg、単回投与) 低用量経口投与 (10 mg/kg、単回投与) 反復経口投与 (非標識体 14 日間投与後、10 mg/kg 単回投与) 高用量経口投与 (325 mg/kg、単回投与)</p> <p>試料採取： 血液を投与 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48 時間後に採取。 尿および糞を投与 24 および 48 時間後に採取。 組織・臓器を投与 48 時間後に採取。</p> <p>試験項目： 血漿中濃度の測定、排泄率の測定、体内吸収率の計算、組織中濃度の測定、代謝物の検索</p>	<p>・薬物動態 血漿中放射能濃度は、静脈内投与群では、投与直後に最高値の 19~26 ppm を示した後、速やかに減少し、48 時間後には 0.0 ppm となった。低用量単回経口投与群および反復経口投与群では、投与 2~3 時間後に最高値の 11~14 ppm を示した後、速やかに減少し、48 時間後には 0.0~0.1 ppm となった。高用量経口投与群では、投与 4 時間後に最高値の 542~554 ppm を示した後、速やかに減少し、48 時間後には 4~6 ppm となった。静脈内投与群および低用量単回経口投与群では、雄の方が雌より血漿中濃度が高い傾向が認められた。 血漿中濃度の半減期はすべての群において速やかであり、顕著な雌雄差は認められなかった。また、投与量の増加による半減期の延長は認められなかった。AUC は雄の方が雌より高い傾向が認められた。静脈内投与群に対して低用量単回経口投与群の AUC は同等であった。反復投与群の AUC は単回投与群より減少したが、高用量投与群の AUC は低用量投与群との投与量の差 (約 33 倍) に対して、54~69 倍に増大した。</p> <p>・吸収・排泄 投与した放射能の回収率は 94.6~105.7% であった。各群の排泄パターンは同様で、主要排泄経路は尿中排泄であり、回収された放射能のうち、75.9%~82.6% が尿中に、15.2~22.7% が糞中に排泄された。いずれの群においても、尿中排泄率は雌の方が雄よりやや高く、糞中排泄率は雄の方が雌よりやや高い傾向が認められた。体内残存量は 1.1~2.2% であった。</p> <p>・体内吸収率 経口投与群における体内吸収率を、静脈内投与群と経口投与群における尿中排泄率を基に算出すると、すべての経口投与群でほぼ 100% であった。</p> <p>・組織分布 静脈内投与群、低用量経口投与群および反復投与群の組織中放射能濃度は、肝臓 (0.48~0.62 ppm)、腎臓 (0.22~0.32 ppm) および膀胱 (0.11~0.26 ppm) でやや高かったが、血液および他の組織においては 0.1 ppm 未満であった。高用量経口投与群の組織中放射能濃度は、肝臓 (12.25~12.84 ppm)、膀胱 (6.77~17.27 ppm)、腎臓 (6.62~7.09 ppm)、血液 (4.45~6.20 ppm) および残屍体 (5.22~6.56 ppm) でやや高かったが、他の組織においては 3 ppm 以下であった。</p> <p>・代謝 尿中の主要代謝物は であり、投与量の</p>	(1981)	運命-14

資料 No.*	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																								
				<p>を占めた。また、</p> <p>も認められた。尿中の未変化のセトキシジムは0.0~0.3%であった。糞中の主要代謝物は認められた。また、</p> <p>が認められた。糞中の未変化のセトキシジムは0.0~0.5%であった。植物の主要代謝物の存在もラット尿において確認された。</p> <p>・代謝経路</p>																										
運命-2	植物代謝	とうもろこし	<p>標識化合物： [¹⁴C]セトキシジム</p> <p>処理方法： 米国の野外圃場において、出穂期に茎葉散布</p> <p>処理量： 0.112 kg ai/ha で1回処理 (試験 A：フィールド・コーンおよび試験 B：スイート・コーン)、 0.168 kg ai/ha で2回処理 (試験 C：フィールド・コーン)</p> <p>試料採取： 青刈り (未成熟植物)、 飼料 (成熟期茎葉部)、 子実に分画</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度の測定、代謝物の検索</p>	<p>・総残留放射能 (TRR) 濃度 子実中の TRR 濃度は非常に低かった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>試料</th> <th>TRR 濃度 (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">A</td> <td>青刈り (未成熟植物)</td> <td>0.01~0.06</td> </tr> <tr> <td>飼料 (成熟期茎葉部)</td> <td>0.03~0.06</td> </tr> <tr> <td>子実</td> <td>0.04~0.06</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">B</td> <td>青刈り</td> <td>0.03~0.15</td> </tr> <tr> <td>飼料</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>子実</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">C</td> <td>青刈り</td> <td>0.08~0.56</td> </tr> <tr> <td>飼料</td> <td>0.18~0.30</td> </tr> <tr> <td>子実</td> <td>0.01</td> </tr> </tbody> </table> <p>・代謝物 青刈りの主要代謝物として、 が検出され、その他に が10%TRR未満であるが検出された。飼料において、結合放射能はリグニン (約23%TRR) およびセルロース (約1%TRR) に認められた。子実において、結合放射能は、大部分 (約85%TRR) でんぷんに認められた。</p> <p>・代謝経路</p>	試験	試料	TRR 濃度 (ppm)	A	青刈り (未成熟植物)	0.01~0.06	飼料 (成熟期茎葉部)	0.03~0.06	子実	0.04~0.06	B	青刈り	0.03~0.15	飼料	0.05	子実	0.05	C	青刈り	0.08~0.56	飼料	0.18~0.30	子実	0.01	BASF (1988)	運命-25
試験	試料	TRR 濃度 (ppm)																												
A	青刈り (未成熟植物)	0.01~0.06																												
	飼料 (成熟期茎葉部)	0.03~0.06																												
	子実	0.04~0.06																												
B	青刈り	0.03~0.15																												
	飼料	0.05																												
	子実	0.05																												
C	青刈り	0.08~0.56																												
	飼料	0.18~0.30																												
	子実	0.01																												

資料 No.*	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																														
運命-3 GLP	植物代謝	耐性と うもろ こし	<p>標識化合物： [^{14}C]トキシジム</p> <p>処理方法： 米国の野外圃場において、5~6 葉期および出穂直前の計 2 回、それぞれ約 0.6 kg ai/ha の用量（最大年間処理量の約 1.7 倍）で茎葉散布</p> <p>試料採取： 処理直後試料、サイレージ、飼料、子実に分画</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度の測定、代謝物の検索</p>	<p>・総残留放射能（TRR）濃度 子実中の TRR 濃度は低かった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>2 回目処理後 日数</th> <th>試料</th> <th>TRR 濃度 (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>処理直後試料</td> <td>15.9</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>サイレージ</td> <td>7.34</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">76</td> <td>飼料</td> <td>5.35</td> </tr> <tr> <td>子実</td> <td>0.40</td> </tr> </tbody> </table> <p>・代謝物 10%TRR を超える代謝物は認められなかったが、 検出され、サイレージ、飼料および子実において、 認められた。 が検出された。 が検出された。植物構成成分（でんぷん、セルロース、ヘミセルロースおよびリグニン）に分画された放射能の割合は、サイレージ、飼料および子実において、それぞれ約であった。</p> <p>・代謝経路</p>	2 回目処理後 日数	試料	TRR 濃度 (ppm)	0	処理直後試料	15.9	24	サイレージ	7.34	76	飼料	5.35	子実	0.40	BASF (1995)	運命 -37																
2 回目処理後 日数	試料	TRR 濃度 (ppm)																																		
0	処理直後試料	15.9																																		
24	サイレージ	7.34																																		
76	飼料	5.35																																		
	子実	0.40																																		
運命-4	植物代謝	トマト	<p>標識化合物： [^{14}C]トキシジム</p> <p>処理方法： 米国の野外圃場において、4~6 葉期（草丈 18 インチ）およびその 2 週間後の計 2 回、それぞれ約 0.56 kg ai/ha の用量で茎葉散布</p> <p>試料採取： 未成熟トマトおよび成熟トマトを採取</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度の測定</p>	<p>・総残留放射能（TRR）濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>2 回目処理後 日数</th> <th>試料</th> <th>TRR 濃度 (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7</td> <td>未成熟トマト</td> <td>2.48</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>未成熟トマト</td> <td>2.28</td> </tr> <tr> <td>21</td> <td>成熟トマト</td> <td>1.27</td> </tr> <tr> <td>28</td> <td>成熟トマト</td> <td>0.88</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>成熟トマト</td> <td>0.87</td> </tr> <tr> <td>42</td> <td>成熟トマト</td> <td>0.73</td> </tr> <tr> <td>49</td> <td>成熟トマト</td> <td>0.48</td> </tr> <tr> <td>66</td> <td>成熟トマト</td> <td>0.21</td> </tr> <tr> <td>73</td> <td>成熟トマト</td> <td>0.08</td> </tr> </tbody> </table> <p>・代謝物 成熟トマトには、10%TRR を超える代謝物として、 が検出された。他に、 も検出さ</p>	2 回目処理後 日数	試料	TRR 濃度 (ppm)	7	未成熟トマト	2.48	14	未成熟トマト	2.28	21	成熟トマト	1.27	28	成熟トマト	0.88	35	成熟トマト	0.87	42	成熟トマト	0.73	49	成熟トマト	0.48	66	成熟トマト	0.21	73	成熟トマト	0.08	BASF (1985)	運命 -53
2 回目処理後 日数	試料	TRR 濃度 (ppm)																																		
7	未成熟トマト	2.48																																		
14	未成熟トマト	2.28																																		
21	成熟トマト	1.27																																		
28	成熟トマト	0.88																																		
35	成熟トマト	0.87																																		
42	成熟トマト	0.73																																		
49	成熟トマト	0.48																																		
66	成熟トマト	0.21																																		
73	成熟トマト	0.08																																		

資料 No.*	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																
			定、代謝物の検索	れた。 ・代謝経路																																																		
運命-5	植物代謝	大豆	<p>標識化合物： [^{14}C]セトキシジム</p> <p>処理方法： 1000 ppm 溶液 150 μL (150 μg セトキシジム) を大豆の第3~4 複葉期にマイクロシリンジを用いて第1 複葉の葉面 (約 30 cm^2) に均一に塗布し、温室または屋外で栽培した。</p> <p>試料採取： 処理葉、非処理葉、根部、茎部、莢、子実に分画</p> <p>試験項目： 処理部位から非処理部位への移行性、代謝物の検索</p>	<p>・各部位における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">部位</th> <th colspan="4">処理放射能に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="4">処理後日数</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>7</th> <th>30</th> <th>90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>処理葉</td> <td>64.4</td> <td>34.3</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>非処理葉</td> <td>3.8</td> <td>11.6</td> <td>13.5</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>1.4</td> <td>2.3</td> <td>1.5</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>茎部</td> <td>4.6</td> <td>2.8</td> <td>1.5</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>莢</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>1.8</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>子実</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>3.0</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>74.2</td> <td>51.0</td> <td>21.4</td> <td>5.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>・代謝物 葉面処理されたセトキシジムは半減期 1 日以内で減少し、 等の代謝物に変換された。</p> <p>。子実中には、 も検出された。</p> <p>・代謝経路</p>	部位	処理放射能に対する割合 (%)				処理後日数				1	7	30	90	処理葉	64.4	34.3	NA	NA	非処理葉	3.8	11.6	13.5	1.9	根部	1.4	2.3	1.5	0.2	茎部	4.6	2.8	1.5	1.0	莢	NA	NA	1.8	0.6	子実	NA	NA	3.0	2.0	合計	74.2	51.0	21.4	5.7	日本曹達 (1982)	運命-58
部位	処理放射能に対する割合 (%)																																																					
	処理後日数																																																					
	1	7	30	90																																																		
処理葉	64.4	34.3	NA	NA																																																		
非処理葉	3.8	11.6	13.5	1.9																																																		
根部	1.4	2.3	1.5	0.2																																																		
茎部	4.6	2.8	1.5	1.0																																																		
莢	NA	NA	1.8	0.6																																																		
子実	NA	NA	3.0	2.0																																																		
合計	74.2	51.0	21.4	5.7																																																		
運命-6	植物代謝	大豆	<p>標識化合物： [^{14}C]セトキシジム</p> <p>処理方法： 1~2 葉期または3~4 葉期の大豆に、1 kg ai/ha (最大使用量の2 倍量) で茎葉散布 (1 回) したのち、米国の野外圃場 2 カ所 (Alpha. NJ および Greenville. MS) で栽培した。</p> <p>試料採取： 未成熟植物、子実に分画</p> <p>試験項目：</p>	<p>・総残留放射能 (TRR) 濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験場所</th> <th>試料</th> <th>処理後日数</th> <th>TRR 濃度 (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Alpha. NJ</td> <td rowspan="3">未成熟植物</td> <td>0</td> <td>58.5</td> </tr> <tr> <td>19</td> <td>6.88</td> </tr> <tr> <td>41</td> <td>0.97</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Greenville, MS</td> <td rowspan="3">未成熟植物</td> <td>0</td> <td>59.4</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>4.93</td> </tr> <tr> <td>56</td> <td>0.88</td> </tr> <tr> <td></td> <td>子実</td> <td>89</td> <td>0.52</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: 完熟の 20 日前に採取されたため、水分含量が高かった。</p> <p>・代謝物 Greenville の子実 (0.52 ppm) 中の主要成分は</p>	試験場所	試料	処理後日数	TRR 濃度 (ppm)	Alpha. NJ	未成熟植物	0	58.5	19	6.88	41	0.97	Greenville, MS	未成熟植物	0	59.4	14	4.93	56	0.88		子実	89	0.52	BASF (1980)	運命-68																								
試験場所	試料	処理後日数	TRR 濃度 (ppm)																																																			
Alpha. NJ	未成熟植物	0	58.5																																																			
		19	6.88																																																			
		41	0.97																																																			
Greenville, MS	未成熟植物	0	59.4																																																			
		14	4.93																																																			
		56	0.88																																																			
	子実	89	0.52																																																			

資料 No.*	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																															
			総残留放射能濃度の測定、代謝物の検索	も検出された。また、 存在することが示された。 ・代謝経路																																																	
運命-7	植物代謝	大豆	<p>標識化合物： [^{14}C]セトキシム</p> <p>処理方法： 播種後約2ヵ月目の大豆に、0.56 kg ai/ha (最大使用量相当量) で茎葉散布 (1回) したのち、米国の野外圃場で栽培した。</p> <p>試験項目： 代謝物の検索</p>	<p>・総残留放射能 (TRR) 濃度 処理14日後に採取した未成熟植物試料の総残留放射能 (TRR) 濃度は、3.73 ppm であった。</p> <p>・代謝物</p> <p>が10% TRR を超えて検出された。他に</p> <p>も検出された。</p> <p>代謝経路</p>	日本曹達 (1984)	運命-75																																															
運命-8	植物代謝	大豆	<p>標識化合物： [^{14}C]セトキシム</p> <p>処理方法： 1000 ppm 溶液 150 μL (150 μg セトキシム) を大豆の第1~2本葉期にマイクロシリンジを用いて第1本葉の葉面 (約30 cm^2) に均一に塗布し、屋内または屋外で栽培した。</p> <p>試料採取： 処理葉、非処理葉、根部、茎部、莢、子実に分画</p> <p>試験項目： 処理部位から非処理部位への移行性、代謝物の検索</p>	<p>・各部位における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">部位</th> <th colspan="4">処理放射能に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="4">処理後日数</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>7</th> <th>28</th> <th>80</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>処理葉</td> <td>66.9</td> <td>28.1</td> <td>18.6</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>非処理葉</td> <td>6.2</td> <td>33.4</td> <td>25.9</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>0.5</td> <td>2.1</td> <td>1.0</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>茎部</td> <td>2.9</td> <td>5.5</td> <td>1.9</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>莢</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td rowspan="2">3.3</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>子実</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>76.5</td> <td>69.1</td> <td>50.7</td> <td>13.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>・代謝物 処理葉および非処理葉における代謝物パターンは、ほぼ同様であり、10%を超える代謝物として、 検出された。他に、 も検出された。[^{14}C]標識体に特有の代謝物は検出されなかった。処理80日後に採取された成熟子実 (TRR 濃度 0.8 ppm) には、 も検出された。</p>	部位	処理放射能に対する割合 (%)				処理後日数				1	7	28	80	処理葉	66.9	28.1	18.6	NA	非処理葉	6.2	33.4	25.9	6.0	根部	0.5	2.1	1.0	NA	茎部	2.9	5.5	1.9	1.0	莢	NA	NA	3.3	2.6	子実	NA	NA	3.9	合計	76.5	69.1	50.7	13.5	日本曹達 (1979)	運命-81
部位	処理放射能に対する割合 (%)																																																				
	処理後日数																																																				
	1	7	28	80																																																	
処理葉	66.9	28.1	18.6	NA																																																	
非処理葉	6.2	33.4	25.9	6.0																																																	
根部	0.5	2.1	1.0	NA																																																	
茎部	2.9	5.5	1.9	1.0																																																	
莢	NA	NA	3.3	2.6																																																	
子実	NA	NA		3.9																																																	
合計	76.5	69.1	50.7	13.5																																																	

資料 No.*	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																								
				・代謝経路																																										
運命-9	植物代謝	てんさい	<p>標識化合物： [¹⁴C]セトキシジム</p> <p>処理方法： 1000 ppm 溶液 50 μL (50 μg セトキシジム) をてんさいの第3～4本葉期にマイクロシリンジを用いて第1および第2本葉の葉面 (約 10 cm²) に均一に塗布し、温室または屋外で栽培した。</p> <p>試料採取： 処理葉、非処理葉および根部に分画</p> <p>試験項目： 処理部位から非処理部位への移行性、代謝物の検索</p>	<p>・各部位における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">部位</th> <th colspan="5">処理放射能に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="5">処理後日数</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>3</th> <th>35</th> <th>60</th> <th>90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>処理葉</td> <td>73.6</td> <td>51.0</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>非処理葉</td> <td>5.5</td> <td>15.9</td> <td>9.7</td> <td>5.0</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>2.8</td> <td>4.2</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>82.0</td> <td>71.0</td> <td>10.2</td> <td>5.4</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>・代謝物 処理葉中に最も多く検出された代謝物は、 。他 に代謝物として、 が検出された。全体的に 多くなった。</p> <p>・代謝経路</p>	部位	処理放射能に対する割合 (%)					処理後日数					1	3	35	60	90	処理葉	73.6	51.0	NA	NA	NA	非処理葉	5.5	15.9	9.7	5.0	0.3	根部	2.8	4.2	0.5	0.5	0.5	合計	82.0	71.0	10.2	5.4	0.8	日本曹達 (1982)	運命-89
部位	処理放射能に対する割合 (%)																																													
	処理後日数																																													
	1	3	35	60	90																																									
処理葉	73.6	51.0	NA	NA	NA																																									
非処理葉	5.5	15.9	9.7	5.0	0.3																																									
根部	2.8	4.2	0.5	0.5	0.5																																									
合計	82.0	71.0	10.2	5.4	0.8																																									
運命-10	植物代謝	てんさい	<p>標識化合物： [¹⁴C]セトキシジム</p> <p>処理方法： 播種 66 日後のてんさい (4～6 葉期) に、0.5 kg ai/ha で茎葉散布した後、米国の屋外でポット栽培した。</p> <p>試料採取： 全植物および地上部に分画</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度の測定、代謝物の検索</p>	<p>・総残留放射能 (TRR) 濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>処理後日数</th> <th>試料</th> <th>TRR 濃度 (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>全植物</td> <td>17.8</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>全植物</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>全植物</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>26</td> <td>全植物</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>73</td> <td>地上部*</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>126</td> <td>地上部*</td> <td>0.04</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：根部は放射能が低いいため、分析しなかった。</p> <p>・代謝物 10%を超える代謝物として、 が検出された。他に代謝物として、 も検出された。</p> <p>・代謝経路</p>	処理後日数	試料	TRR 濃度 (ppm)	0	全植物	17.8	3	全植物	6.0	10	全植物	1.7	26	全植物	0.8	73	地上部*	0.3	126	地上部*	0.04	BASF (1983)	運命-98																			
処理後日数	試料	TRR 濃度 (ppm)																																												
0	全植物	17.8																																												
3	全植物	6.0																																												
10	全植物	1.7																																												
26	全植物	0.8																																												
73	地上部*	0.3																																												
126	地上部*	0.04																																												

資料 No.*	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																					
運命-11 GLP	植物代謝	てんさい	<p>標識化合物： [^{14}C] トキソジム</p> <p>処理方法： てんさいに、1.12 kg ai/ha で茎葉散布した後、米国の温室で栽培した。</p> <p>試料採取： 地上部および根部に分画</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度の測定、代謝物の検索</p>	<p>・総残留放射能 (TRR) 濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>処理後日数</th> <th>試料</th> <th>TRR 濃度 (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">0</td> <td>地上部</td> <td>33.8</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">60</td> <td>地上部</td> <td>22.2</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">100</td> <td>地上部</td> <td>5.3</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>0.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>・代謝物 処理 60 日後の地上部および根部において、10%TRR を超える代謝物は、 であった。他に代謝物として、 も検出された。 代謝経路</p>	処理後日数	試料	TRR 濃度 (ppm)	0	地上部	33.8	根部	0.03	60	地上部	22.2	根部	1.4	100	地上部	5.3	根部	0.6	日本曹達 (1994)	運命-105			
処理後日数	試料	TRR 濃度 (ppm)																									
0	地上部	33.8																									
	根部	0.03																									
60	地上部	22.2																									
	根部	1.4																									
100	地上部	5.3																									
	根部	0.6																									
運命-12	植物代謝	棉	<p>標識化合物： [^{14}C] トキソジム</p> <p>処理方法： 7~8 葉期の棉植物に 0.55 kg ai/ha で茎葉散布した後、米国の野外圃場で栽培した。</p> <p>試料採取： 未成熟植物および成熟種子</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度の測定、代謝物の検索 (種子のみ)</p>	<p>・総残留放射能 (TRR) 濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>処理後日数</th> <th>試料</th> <th>TRR 濃度 (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>未成熟植物</td> <td>32.2</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>未成熟植物</td> <td>18.8</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>未成熟植物</td> <td>14.5</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td>未成熟植物</td> <td>8.7</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>未成熟植物</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>87 および 91</td> <td>成熟種子</td> <td>0.08</td> </tr> </tbody> </table> <p>・代謝物 未成熟植物の代謝物分析は実施しなかった。種子中に 10% を超える代謝物として、 検出された。</p> <p>・代謝経路</p>	処理後日数	試料	TRR 濃度 (ppm)	0	未成熟植物	32.2	2	未成熟植物	18.8	7	未成熟植物	14.5	13	未成熟植物	8.7	30	未成熟植物	2.1	87 および 91	成熟種子	0.08	BASF (1982)	運命-124
処理後日数	試料	TRR 濃度 (ppm)																									
0	未成熟植物	32.2																									
2	未成熟植物	18.8																									
7	未成熟植物	14.5																									
13	未成熟植物	8.7																									
30	未成熟植物	2.1																									
87 および 91	成熟種子	0.08																									

資料 No.*	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁													
運命-13	植物代謝	アルファルファ	<p>標識化合物： [^{14}C]セトキシジム</p> <p>処理方法： アルファルファに、0.56 kg ai/ha で茎葉散布し、米国の圃場で栽培した。</p> <p>試料採取： 処理 12 日後の植物試料</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度の測定、代謝物の検索</p>	<p>・総残留放射能 (TRR) 濃度 処理 12 日後の植物試料は、13.2 ppm であった。</p> <p>・代謝物 遊離体と抱合体の合計が 10% を超える代謝物として、</p> <p>も検出された。 代謝経路</p>	日本曹達 (1984)	運命-131													
運命-14 GLP	土壌代謝	好気的湛水土壌	<p>標識化合物： [^{14}C]セトキシジム</p> <p>処理方法： 好気的湛水土壌 (軽埧土) に 0.43 mg/kg の濃度になるように添加して 25°C の暗条件下で 181 日間静置した。滅菌系も設置し、同様に処理した。</p> <p>試料採取： 0、3、7、14、30、58、120 および 181 日後</p> <p>試験項目： 代謝物の検索、消失半減期の計算</p>	<p>・代謝物 10% を超える代謝分解物として、</p> <p>であった。他に代謝物として、 が検出された。</p> <p>・消失半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験系</th> <th>化合物</th> <th>消失半減期 (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">非滅菌</td> <td>セトキシジム</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">滅菌</td> <td>セトキシジム</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>代謝経路</p>	試験系	化合物	消失半減期 (日)	非滅菌	セトキシジム	14			滅菌	セトキシジム	18			日本曹達 (2006)	運命-138
試験系	化合物	消失半減期 (日)																	
非滅菌	セトキシジム	14																	
滅菌	セトキシジム	18																	
運命-15	土壌代謝	好気的土壌	<p>標識化合物： [^{14}C]セトキシジム</p> <p>処理方法： 2 種類の好気的土壌 (埧壤土および砂質埧壤土) に約 1.0 mg/kg の濃度になるように添加して 15°C および 25°C の暗条件下で 30 日間静置した。</p> <p>試料採取： 0、1、2、7、14 および 30 日後</p>	<p>・$^{14}\text{CO}_2$ 生成量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌</th> <th>温度</th> <th>処理放射能に対する割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">埧壤土</td> <td>15°C</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>25°C</td> <td>15.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">砂質埧壤土</td> <td>15°C</td> <td>9.0</td> </tr> <tr> <td>25°C</td> <td>15.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>・代謝物 10% を超える代謝物として が検出され、</p> <p>であった。他に代謝物として、 が</p>	土壌	温度	処理放射能に対する割合 (%)	埧壤土	15°C	8.0	25°C	15.7	砂質埧壤土	15°C	9.0	25°C	15.2	日本曹達 (1982)	運命-146
土壌	温度	処理放射能に対する割合 (%)																	
埧壤土	15°C	8.0																	
	25°C	15.7																	
砂質埧壤土	15°C	9.0																	
	25°C	15.2																	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

資料 No.*	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁								
			試験項目： ¹⁴ CO ₂ 生成量の測定、代謝物の検索、消失半減期の計算	検出された。 ・消失半減期 セトキシジムは両土壌および両温度において急速に分解し、消失半減期は約 1 日前後であった。 ・代謝経路										
運命-16	土壌代謝	嫌氣的土壌 (参考データ)				運命-155								
運命-17	加水分解	滅菌緩衝液	標識化合物： [¹⁴ C]セトキシジム 処理方法： pH 5.0、7.0 および 8.6 の滅菌緩衝液に 10 ppm の濃度になるように添加して 25℃ の暗条件下で 28 日間静置した。 試料採取： 0、1、2、4、7、14 および 28 日後 試験項目： 分解物の検索、消失半減期の計算	・分解物 10% を超える分解物は を占めた。他に分解物としても検出されたが、試験期間を通してすべての pH で であった。 ・消失半減期 (25℃) <table border="1"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>消失半減期 (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5.0</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>7.0</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>8.6</td> <td>284</td> </tr> </tbody> </table> 分解経路	pH	消失半減期 (日)	5.0	9	7.0	115	8.6	284	日本曹達 (2007)	運命-160
pH	消失半減期 (日)													
5.0	9													
7.0	115													
8.6	284													

資料 No.*	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁														
運命-18 GLP	水中光分解	滅菌緩衝液／滅菌自然水	<p>標識化合物： [^{14}C]セトキシジム</p> <p>処理方法： 滅菌緩衝液 (pH 9) および滅菌自然水 (河川水) に 10 ppm の濃度になるように添加して 25°C に おいてキセノンランプ 光 (光強度約 700 W/m²) を 103 時間連続照射した。</p> <p>試料採取： 照射 0、2、4、7、24、48、72 および 103 時間後</p> <p>試験項目： 分解物の検索、消失半減期の計算</p>	<p>・分解物 10%を超える分解物は、</p> <p>も検出された。</p> <p>・消失半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">化合物</th> <th colspan="2">消失半減期 (日)</th> </tr> <tr> <th>滅菌緩衝液</th> <th>滅菌自然水</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セトキシジム</td> <td>0.2 (1.4) *</td> <td>0.2 (1.4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*：括弧内は北緯 35 度 (東京) の春 (4 月～6 月) の太陽光に換算した半減期を示す。</p> <p>・分解経路</p>	化合物	消失半減期 (日)		滅菌緩衝液	滅菌自然水	セトキシジム	0.2 (1.4) *	0.2 (1.4)							日本曹達 (2006)	運命-163
化合物	消失半減期 (日)																			
	滅菌緩衝液	滅菌自然水																		
セトキシジム	0.2 (1.4) *	0.2 (1.4)																		
運命-19	土壌吸着	土壌 (福島、牛久、愛知、宮崎)	<p>標識化合物： [^{14}C]セトキシジム</p> <p>振とう濃度： 0.13、0.50、2.0、6.0 mg/L 6 時間振とう</p>	<p>土壌 $K_{F_{oc}}^{ads}$ (吸着)</p> <p>福島 (Clay loam) 38.0</p> <p>牛久 (Silty clay loam) 20.5</p> <p>愛知 (Sandy clay loam) 31.6</p> <p>宮崎 (Sand) 60.6</p>	日本曹達 (1989)	運命-169														
運命-20	生物濃縮性 (魚類濃縮性)	ブルーギル、ソフィッシュ	<p>標識化合物： [^{14}C]セトキシジム</p> <p>取込期間 28 日、 排泄期間 14 日、 水温 21.3～22.3°C 水中濃度 2.20 µg/L 可食部、非可食部、 魚全体で分析</p>	<p><濃縮係数> BCF_{SS} (7～28 日の STM 平均値で計算) 可食部：7 BCF (非線形評価) 可食部：7、非可食部：25、 魚全体：21</p> <p><可食部、非可食部、魚全体の総 ^{14}C 濃度> 取込期間 28 日：16.9ppm, 71.3ppm, 52.5ppm 排泄期間 14 日：1.45ppm, 5.48ppm, 3.74ppm</p> <p><代謝物></p>	BASF (ドイツ) (1991)	運命-170														

*：資料 No.中、下線と網掛けで示したものは既評価資料 (改定版)

<代謝分解物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	セトキシジム	(±)-2-(1-エトキシイソブチル)-5-[2-(エチルチオ)プロピル]-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エン	
動/植/土/ 水/光			
動/植/土			
動/植/土/ 光			
動/植/土/ 光			
動/植/土/ 光			
動/植/土/ 水/光			
動/植/土/ 水			

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動/植/土			
植物			
植物			
(アライファクト)			
植/土			
植			
光			
動			
植			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<代謝分解試験に用いた標識化合物>

1. 動物体内運命に関する試験

1) セトキシジムのラットにおける代謝試験

(資料 No. 運命-1)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年: 1981 年

供試標識化合物:

[^{14}C]セトキシジム

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

供試動物: Fischer 系ラット、10 週齢

1 群雌雄各 5 匹

各群の平均体重: 雄; 208~224 g、雌; 130~144 g

試験方法:

投与: ^{14}C -セトキシジムおよび非標識セトキシジム (化学純度:) を、

に溶解し、濃縮後、 に溶解させて投与液を調製

した。投与量は、低用量を 10 mg/kg 体重、高用量を 325 mg/kg 体重とした。低用量では、大腿静脈に静脈内投与、または胃ゾンデを用いて強制経口投与を行い、高用量では、強制経口投与を行った。また反復投与群には、非標識セトキシジンを 10 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間経口投与後、15 日目に ^{14}C -セトキシジンを 10 mg/kg 体重の用量で経口投与した。各試験群について、投与経路、投与量、投与回数、投与放射エネルギーおよび投与液量を表 1 に示す。

表 1 各試験群における投与経路、投与量、投与回数、
投与放射エネルギーおよび投与液量

試験群	投与経路	投与量および投与回数	投与放射エネルギーおよび投与液量
A 静脈内投与群	静脈内	10 mg/kg 単回投与	10 μCi /25 μL /匹
B 低用量経口投与群	経口	10 mg/kg 単回投与	10 μCi /300 μL /匹
C 反復経口投与群	経口	非標識体 14 日間投与後 10 mg/kg 単回投与	10 μCi /300 μL /匹
D 高用量経口投与群	経口	325 mg/kg 単回投与	10 μCi /300 μL /匹

用量設定理由：

試料の採取：¹⁴C-セトキシジムを投与後、ラットを個別に代謝ケージに収容した。投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24 および 48 時間後に血液を採取し、血漿と血球に分離した。尿および糞は、投与 24 および 48 時間後に採取した。代謝ケージは を用いて洗浄し、尿と合わせた。ラットは ¹⁴C-セトキシジム投与 48 時間後に、ペントバルビタールによる麻酔下で頸動脈放血により致死させ、血液、脂肪、生殖腺（精巣および精巣上体または卵巣）、脾臓、腎臓、肝臓、心臓、脳、肺、膀胱、大腿筋および大腿骨、および残屍体を採取した。屠殺時期は、¹⁴C-セトキシジムを経口投与した予備試験において、2 日目における放射能の体内残存率が投与量の 5%以下であったことから、投与 48 時間後とした。また、予備試験において、投与後 2 日間の呼気への放射能の排泄は検出限界（投与量の 0.04%）以下であったことから、本試験では呼気の捕集を行わなかった。

分析方法：尿はセライトをのせたろ紙でろ過後、LSCにより放射能を測定し、セライトとろ紙は燃焼後、LSCで放射能を測定した。糞は凍結乾燥後、粉碎して一部を燃焼させ、LSCにより放射能を測定した。血漿および組織は、一部または全量を燃焼、または水を加えてホモジナイズした後、一部を燃焼させ、LSCにより放射能を測定した。大腿骨は凍結乾燥後、粉碎して燃焼させ、残屍体は凍結させて切断後、ホモジナイズして一部を燃焼させて放射能を測定した。

尿中代謝物の定量分析として、0～1 日目の尿はそのまま、1～2 日目の尿は

を用いて抽出（3 回）後、抽出液を濃縮し、TLC に供して標品とのクロマトグラフィーを行った。

また、定性分析用に全群の尿を合わせて、図 1 に示す方法で代謝物を精製後、質量分析に供し、代謝物の構造を確認した。図 1 の水層（1）および水層（2）については、

を行った後、

で抽出し TLC 分析に供した。

糞中代謝物の定量分析には、糞を粉碎後、 を用いて抽出し、抽出液を濃縮後、さらに を用いて pH 7 および pH 2 で抽出した。

抽出液をろ過後、濃縮し、TLC 分析に供した。

また糞中の代謝物の定性分析では、全群の糞試料を合わせて、図 2 に示す方法で代謝物を精製後、質量分析に供し、代謝物の構造を確認した。

尿中代謝物については、代謝物を に変換した後、HPLC によって分析する作物残留分析法も実施し、精製した代謝物を質量分析に供した。

組織試料は、図 3 に示す方法で分析を行い、有機溶媒区、水区および組織残渣中の放射能の合計に対する組織残渣中の放射能の割合を組織結合率とした。

図1 尿中代謝物の精製および定性分析スキーム

図2 糞中代謝物の精製および定性分析スキーム

結果：

血漿中濃度推移：¹⁴C-セトキシジムを 10 mg/kg 体重の用量で静脈内投与（静脈内投与群）または単回経口投与（低用量経口投与群）、非標識セトキシジムを 14 日間投与後、¹⁴C-セトキシジムを 10 mg/kg 体重の用量で経口投与（反復投与群）、または 325 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（高用量経口投与群）後の血漿中放射能濃度を表 2 に示す。

静脈内投与群では、投与直後に最高値の 19~26 ppm を示した後、速やかに減少し、48 時間後には 0.0 ppm となった。低用量単回経口投与群および反復経口投与群では、投与 2~3 時間後に最高値の 11~14 ppm を示した後、速やかに減少し、48 時間後には 0.0~0.1 ppm となった。高用量経口投与群では、投与 4 時間後に最高値の 542~554 ppm を示した後、速やかに減少し、48 時間後には 4~6 ppm となった。静脈内投与群および低用量単回経口投与群では、雄の方が雌より血漿中濃度が高い傾向が認められた。

表 2 の血漿中放射能濃度より申請者がノンコンパートメントモデルを用いて算出した各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータを表 3 に示す。

血漿中濃度の半減期はすべての群において速やかであり、顕著な雌雄差は認められなかった。また、投与量の増加による半減期の延長は認められなかった。AUC は雄の方が雌より高い傾向が認められた。静脈内投与群に対して低用量単回経口投与群の AUC は同等であった。反復投与群の AUC は単回投与群より減少したが、高用量投与群の AUC は低用量投与群との投与量の差（約 33 倍）に対して、54~69 倍に増大した。

表2 ¹⁴C-セトキシジムを 10 mg/kg 体重の用量で静脈内投与（静脈内投与群）または単回経口投与（低用量経口投与群）、非標識セトキシジムを 14 日間経口投与後、¹⁴C-セトキシジムを 10 mg/kg 体重の用量で経口投与（反復投与群）、または 325 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（高用量経口投与群）後の血漿中放射能濃度

投与後 時間	血漿中放射能濃度 (ppm セトキシジム換算)							
	静脈内投与群		低用量経口投与群		反復投与群		高用量経口投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.25	25.5	18.9	2.0	3.6	2.4	2.9	74	99
0.5	22.1	17.2	6.1	7.4	4.2	6.1	202	260
1	19.4	16.5	13.5	9.5	8.4	8.5	389	442
2	14.1	11.8	13.7	10.4	13.0	11.2	485	476
3	12.0	8.5	12.5	10.7	13.0	13.6	521	528
4	10.4	6.8	12.8	10.2	12.4	12.4	554	542
6	7.4	5.3	9.5	8.5	8.2	7.0	522	494
12	2.1	1.5	3.2	2.1	3.0	1.6	234	241
24	0.4	0.2	0.8	0.4	0.5	0.3	68	53
48	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	4	6

表3 各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータ^{*1}

血漿中薬物動態 学的パラメータ	静脈内投与群		低用量経口投与群		反復投与群		高用量経口投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg eq./g)	25.5	18.9	13.7	10.7	13.0	13.6	554	542
T _{max} (h)	0.25	0.25	2	3	2	3	4	4
T _{1/2} (h)	4.2	3.9	7.3	6.5	4.5	6.5	6.0	6.6
AUC (µg eq./g×h)	128	94	142	109	119	103	7724	7499

排泄： ¹⁴C-セトキシジムを 10 mg/kg 体重の用量で静脈内投与（静脈内投与群）または単回経口投与（低用量経口投与群）、非標識セトキシジムを 14 日間投与後、¹⁴C-セトキシジムを 10 mg/kg 体重の用量で経口投与（反復投与群）、または 325 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（高用量経口投与群）後の放射能の排泄および体内残存量を表 4 に示す。

投与した放射能の回収率は 94.6～105.7%であった。各群の排泄パターンは同様で、主要排泄経路は尿中排泄であり、回収された放射能のうち、75.9%～82.6%が尿中に、15.2～22.7%が糞中に排泄された。いずれの群においても、尿中排泄率は雌の方が雄よりやや高く、糞中排泄率は雄の方が雌よりやや高い傾向が認められた。体内残存量は 1.1～2.2%であった。

経口投与群における体内吸収率を静脈内投与群と経口投与群における尿中排泄率を基に算出すると、表 5 に示すように、ほぼ 100%であった。

^{*1} 申請者注：表 2 の血漿中放射能濃度より申請者が算出した。

表4 ¹⁴C-セトキシジムを10 mg/kg体重の用量で静脈内投与（静脈内投与群）または単回経口投与（低用量経口投与群）、非標識セトキシジムを14日間経口投与後、¹⁴C-セトキシジムを10 mg/kg体重の用量で経口投与（反復投与群）、または325 mg/kg体重の用量で単回経口投与（高用量経口投与群）後の放射能の排泄および体内残存量

	放射能の排泄量および体内残存量 ^{a)}							
	静脈内投与群		低用量経口投与群		反復投与群		高用量経口投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿中排泄								
0～1日目	73.3	75.9	71.6	75.1	73.3	75.7	68.1	70.1
1～2日目	4.0	3.5	4.3	3.5	3.7	3.2	9.8	12.5
尿小計	77.3	79.4	75.9	78.6	77.0	78.9	77.9	82.6
糞中排泄								
0～1日目	18.4	16.7	19.6	18.6	19.9	18.7	16.2	12.1
1～2日目	3.2	2.4	3.1	1.7	1.9	1.3	4.1	3.1
糞小計	21.6	19.1	22.7	20.3	21.8	20.0	20.3	15.2
組織および残屍体	1.0	1.2	1.2	0.9	1.1	0.9	1.6	2.0
血液	0.1	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2
回収率	97.7	96.2	97.9	99.5	105.7	100.8	97.7	94.6

a) 放射能の尿中排泄量、糞中排泄量、組織および残屍体中残存量、および血液中放射エネルギーの数値は、各ラットから回収された全放射エネルギーに対する割合(%)から算出した数値で示し、回収率は投与量に対する割合(%)で示す。

表5 経口投与群における体内吸収率

投与群	静脈内投与群		低用量経口投与群		反復経口投与群		高用量経口投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿中排泄率(%)	77.3	79.4	75.9	78.6	77.0	78.9	77.9	82.6
体内吸収率(%)*	—	—	98.2	98.9	99.6	99.4	100.8	104.0

*: 体内吸収率(%) = 経口投与群における尿中排泄率 ÷ 静脈内投与群における尿中排泄率 × 100

組織分布：¹⁴C-セトキシジムを10 mg/kg体重の用量で静脈内投与（静脈内投与群）または単回経口投与（低用量経口投与群）、非標識セトキシジムを14日間投与後、¹⁴C-セトキシジムを10 mg/kg体重の用量で経口投与（反復投与群）、または325 mg/kg体重の用量で単回経口投与（高用量経口投与群）後の組織中放射エネルギー濃度を、表6に示す。

静脈内投与群、低用量経口投与群および反復投与群の組織中放射エネルギー濃度は、肝臓（0.48～0.62 ppm）、腎臓（0.22～0.32 ppm）および膀胱（0.11～0.26 ppm）でやや高かったが、血液および他の組織においては0.1 ppm未満であった。高用量経口投与群の組織中放射エネルギー濃度は、肝臓（12.25～12.84 ppm）、膀胱（6.77～17.27 ppm）、腎臓（6.62～7.09 ppm）、血液（4.45～6.20 ppm）および残屍体（5.22～6.56 ppm）でやや高かったが、他の組織においては3 ppm以下であった。

表6 ^{14}C -セトキシジムを 10 mg/kg 体重の用量で静脈内投与（静脈内投与群）または単回経口投与（低用量経口投与群）、非標識セトキシジムを 14 日間経口投与後、 ^{14}C -セトキシジムを 10 mg/kg 体重の用量で経口投与（反復投与群）、または 325 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（高用量経口投与群）後の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ppm セトキシジム換算)							
	静脈内投与群		低用量経口投与群		反復投与群		高用量経口投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	0.07	0.07	0.08	0.07	0.08	0.06	6.20	4.45
脂肪	ND ^{a)}	ND	ND	ND	ND	ND	0.45	0.61
生殖腺	0.02	ND	0.02	ND	0.02	ND	1.30	ND
脾臓	ND	0.06	ND	ND	ND	ND	2.02	2.47
腎臓	0.22	0.29	0.27	0.32	0.28	0.30	6.62	7.09
肝臓	0.55	0.50	0.62	0.54	0.59	0.48	12.25	12.84
心臓	ND	0.05	0.04	0.03	0.05	ND	2.31	2.33
膀胱	0.16	0.13	0.26	0.11	0.20	0.11	17.27	6.77
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.43	0.64
大腿筋	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	1.29	1.56
大腿骨	0.02	0.02	0.02	ND	ND	ND	1.02	1.38
残屍体	0.10	0.11	0.12	0.09	0.11	0.08	5.22	6.56
肺	- ^{b)}	0.08	0.06	0.07	0.06	0.05	3.01	2.98

a) ND：検出限界以下。

b) -：分析せず。

代謝： ^{14}C -セトキシジムを 10 mg/kg 体重の用量で静脈内投与（静脈内投与群）または単回経口投与（低用量経口投与群）したラットの尿および糞中代謝物の割合を表 7 に、非標識セトキシジムを 14 日間経口投与後、 ^{14}C -セトキシジムを 10 mg/kg 体重の用量で経口投与（反復投与群）、または 325 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（高用量経口投与群）したラットの尿および糞中代謝物の割合を表 8 に示す。

尿および糞中の排泄された代謝物は、投与量に対し 〃 が同定された。

尿中の主要代謝物は 〃 であり、投与量の 〃 を占めた。また、

〃 も認められた。尿中の未変化のセトキシジムは 0.0~0.3%

であった。

糞中の主要代謝物は 〃 であり、投与量の 〃 認められた。また、

〃 認められ、他に尿中代謝物と同様の代謝物が認められた。糞中の未変化のセトキシジムは 0.0~0.5% であった。

また、尿中代謝物を 〃 に変換した後、HPLC によって分析する作物残留分析法によって、〃 の存在が明らかとなり、〃 の存在も示唆された。

〃 の同定の確認は質量分析だけでなく NMR スペクトルによっても行った。

さらに、ヤギにおける尿中の主要代謝物 〃 がラット代謝物に存在するか調べるために、ラットの尿から精製した未同定代謝物およびその合成標品を質量分析に供しそれらの

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<動物体内運命>

推定代謝経路：

図4 セトキシジムのラットにおける推定代謝経路^{*3}

2. 植物体内運命に関する試験

1) セトキシジムのとうもろこし代謝試験

(資料 No. 運命-2)

試験実施機関：BASF

[GLP 非対応]

報告書作成年：1988年

供試標識化合物：

[¹⁴C]セトキシジム

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：とうもろこし（種類および品種などは下表に示す）

とうもろこしは、米国 Mississippi 州 Greenville (1983 年) および New Jersey 州 Alpha (1984 年) にある BASF 社研究圃場（野外）において栽培した。圃場の土壌の物理化学的性質は以下の通りであった。

Greenville の土性：壤土（砂 47.2%、シルト 38.4%、粘土 14.4%）、有機物含量：1.4%、pH：6.1、CEC：9.56 meq/100 g

Alpha の土性：埴壤土（砂 22%、シルト 46%、粘土 32%）、有機物含量：1.5%、pH：6.2、CEC：14.10 meq/100 g

試験名	とうもろこしの種類／品種	試験場所	播種日	処理日	播種から処理までの間隔（日）	処理時の植物の生育段階	処理量	プロット数（面積、ft ² ）
A	フィールド・コーン／Pioneer No.2	Greenville, MS	1983.8.15	1983.9.26	41	出穂期（12 節位）	0.1 lb ai/acre (0.112 kg ai/ha)	1 (18)
B	スイート・コーン／IO Chief	Greenville, MS	1983.8.15	1983.9.26	41	出穂期（11 節位）	0.1 lb ai/acre (0.112 kg ai/ha)	1 (18)
C	フィールド・コーン／Agway 754X	Alpha, NJ	1984.5.16	1984.7.13 (1 回目)	58	出穂期（11～12 節位）	0.15 lb ai/acre (0.168 kg ai/ha)	3 (32)
				1984.7.26 (2 回目)	71	—		

試験方法：

処理

とうもろこしへの¹⁴C処理は、試験AおよびBでは1回、試験Cでは2回行った。¹⁴C標識セトキシジム、キシレン、界面活性剤およびAromatic-150を、20:20:7:53(重量比)の割合で混合して調製した散布液にコーンオイルを加え水で希釈して懸濁液とした。葉害を軽減するために、6インチより上の茎部をアルミホイルで保護したのち、製剤化した¹⁴C標識セトキシジム(水懸濁液)を0~6インチのとうもろこしの茎部に、携帯式散布機を用いて処理した。

試料採取および保存

すべての植物は根元で切断することにより採取した。種々の生育段階における未乾燥の青刈り(Forage)試料、および収穫時の飼料(Fodder、茎葉部)、子実(Grain)、穂軸(Cob)および皮(Husk)試料に分けたのち、分析まで冷凍庫内(-4℃以下)で保管した。

総残留放射能(TRR)濃度の測定

すべての植物試料はWaringブレンダーでドライアイスとともに粉砕することによりホモジナイズし、ホモジネートの一部をオキシダイザーで燃焼させてから液体シンチレーションカウンティング(LSC)により放射能を測定し、総残留放射能(TRR)濃度を求めた。特定の青刈り(試験C、1回目処理後20日目に採取)、飼料(試験C、1回目処理後104日目に採取)および子実(試験A、処理後78日目に採取)試料については、代謝物の検索や残留放射能の化学的特徴付けを実施した。

青刈り試料の分析

青刈り試料の分析スキームを図1に示す。青刈り試料は水で浸漬抽出し、
抽出液は、
により精製した。
分配液は、
分配に続くpH2での
は薄層クロマトグラフィー(TLC)により分析した。分配した
の代謝物は、それらを共通する基、
に変換させ化学的特徴付けを行った。

飼料試料の分析

飼料試料は、図2に示すように、水を用いて抽出し青刈り試料とほぼ同様の操作で分析した。ただし、残渣は、
溶液を用いてさらに抽出した。また、
残渣から、
を単離した。単離した
などの菌類を接種して培養し、¹⁴CO₂に無機化されるか調べた。また単離した
に変換した。

子実試料の分析

子実試料については、
抽出、
抽出、
抽出(還流)の段階的抽出を行った。抽出された放射能についてはTLC分析を実施した。抽出後の残渣(でんぷん)は
に変換することによって放射能がでんぷんに取り込まれているか調べた。

図1 青刈り試料の分析スキーム

図2 飼料試料の分析スキーム*1
(つづく)

*1 申請者注：申請者が報告書の分析スキームを統合して作成し記載した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
<植物体内運命>

図2 つづき

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
<植物体内運命>

図2 つづき

試験結果：

1) 総残留放射能 (TRR) 濃度

^{14}C 標識セトキシジムをとうもろこしに 0.112 kg ai/ha で 1 回処理 (試験 A および B) および 0.168 kg ai/ha で 2 回処理 (試験 C) したのち採取した試料の TRR 濃度 (セトキシジム換算) を表 1 に示す。試験 A では、青刈りで 0.01~0.06 ppm、飼料で 0.03~0.06 ppm、および子実で 0.04~0.06 ppm の範囲であり、試験 B では、青刈りが 0.03~0.15 ppm、飼料が 0.05 ppm、および子実が 0.05 ppm であった。試験 C においては、青刈りが 0.08~0.56 ppm、飼料が 0.18~0.30 ppm、および子実が 0.01 ppm であった。すべての試験において、処理後の時間が長くなるにつれ、残留濃度は減少した。0.112 kg ai/ha での処理 (試験 A および B) では、青刈り、飼料および子実試料における残留放射能を確実に化学的特徴付けるための放射能濃度が十分に得られないと考えられたので、2 回処理 (試験 C) を実施した。0.168 kg ai/ha の 2 回処理で青刈りおよび飼料においては高い放射能濃度が得られたが、子実中の放射能は非常に低濃度のままであった。

2) 青刈り試料の代謝物分析

試験 C の 1 回目処理後 20 日目の青刈り試料は、代謝物分析に十分な放射能を有していたため (0.21 ppm)、代謝プロファイルを調べる実験に使用した。その分析結果を表 2 に示す。青刈りホモジネート試料を、

抽出画分 (85.5%TRR) と残渣 (14.5%TRR) に分画した。抽出画分は

で洗浄した後、分配によりさらに分画した。

分配層 (59.4%TRR) は、TLC を用いて標品との直接比較により代謝物を同定した。

が 10%TRR を超えて検出され、その他に

が検出されたが、は検出されなかった。

が含まれていたため、その影響を取り除くために、

と反応させた。

とした。

は、

から誘導されたと考

えられた。他に

も検出された。残った

水層には、わずか

の放射能しか残存していなかった。これらの

を受けたと推測され、

に分配した。これらの反応により、

が検出された。以上のように、

のうち、

合計 が TLC により同定された。リグニンおよびでんぷんへの ^{14}C -取り込みを明らかにした飼料および子実での実験に基づくと、残りの放射能は に関連すると考えられた。

3) 飼料試料の代謝物分析

抽出性画分の分析

試験 C からの 1 回目処理後 104 日目の飼料試料は十分な放射能を含んでいたため (約 0.3 ppm)、詳細な分析用に選択した。その分析結果を表 3 に示す。段階的抽出により、この試料は、

に分画された。

の溶媒先端に移動する黄色の油性のスポットに存在した。セトキシジム関連の代謝物はすべて抽出されなかったため、この画分には代謝物は存在しないと推定された。抽出画分はさらに、分配層 (2.0%TRR)、分配層 (0.8%TRR)、および残りの水層 (4.5%TRR) に分画された。分配層のみ TLC 分析したが、極めて低い放射エネルギーのため、それらを化学的特徴付けすることは不可能であった。抽出画分は放射エネルギーが低過ぎるため、化学的特徴付けができなかったが、多糖よりも低分子量の糖と関連していると考えられた。

抽出された放射性残留物の性質を知るために、別の実験で子実試料を直接で抽出し、存在するすべてのに変換して分析した。その結果、子実中で最大がと思われ、この濃度はでありに相当するものであった。

抽出残渣は主にでんぷんから成るため、放射能がでんぷんに取り込まれているか調べた。でんぷんをにし、さらにに変換すると、単離した中に放射能が含まれることが示された。の同定は、標品とのマススペクトルや融点、赤外スペクトルおよびUV スペクトルの比較により行った。

以上の結果より、とうもろこし子実における放射能分布を要約すると以下の通りであった。

5) 代謝経路

セトキシジムのとうもろこしにおける推定代謝経路を図3に示す。セトキシジムは、

へ変換され、これらの化合物はまたに変換され、さらにはこれらのは、に取り込まれると推定された。

表1 ^{14}C 標識セトキシジムを処理したとうもろこし試料の総残留放射能 (TRR) 濃度

試験場所、 播種日、 処理日	日付	処理から 試料採取 までの期 間 (日)	播種から の期間 (日)	試料名	TRR 濃度 (セトキシジム換算) ^{a)} (ppm)		
					試験 A	試験 B	試験 C
Greenville, MS 播種日 : 1983-8-15 処理日 : 1983-9-26	1983-10-3	7	49	青刈り	---	0.15	---
	10-10	14	56	青刈り	0.06	0.11	---
	10-17	21	63	青刈り	0.03	0.07	---
	10-25	29	71	青刈り	0.01	0.03	---
	11-21	56	98	飼料	---	0.05	---
	11-21	56	98	子実	---	0.05	---
	11-21	56	98	穂軸	---	0.02	---
	11-21	56	98	皮	---	0.03	---
	11-23	58	100	飼料	0.06	---	---
	11-23	58	100	子実	0.04	---	---
	11-23	58	100	穂軸	0.03	---	---
	11-23	58	100	皮	0.01	---	---
	12-13	78	120	飼料	0.03	---	---
	12-13	78	120	子実	0.06 ^{c)}	---	---
12-13	78	120	穂軸	0.03	---	---	
12-13	78	120	皮	0.02	---	---	
Alpha, NJ 播種日 : 1984-5-16 処理日 : (1回目) 1984-7-13 (2回目) 1984-7-26	1984-7-13	0	55	青刈り	---	---	0.20
	7-20	7	62	青刈り	---	---	0.08
	7-26	13	68	青刈り	---	---	0.16
	7-26	13 (0) ^{b)}	68	青刈り	---	---	0.56
	8-2	20 (7)	75	青刈り	---	---	0.21 ^{c)}
	8-14	32 (19)	87	飼料 ^{d)}	---	---	0.18
	8-14	32 (19)	87	子実	---	---	0.01
	8-14	32 (19)	87	穂軸	---	---	0.01
	8-17	35 (22)	90	子実	---	---	0.01
	10-25	104 (91)	159	飼料	---	---	0.30 ^{c)}
	10-25	104 (91)	159	子実	---	---	0.01
10-25	104 (91)	159	穂軸	---	---	0.02	
10-25	104 (91)	159	皮	---	---	0.04	

- a) 試料の燃焼分析に基づく。
 b) 括弧内の数字は 2 回目処理後の経過日数を示す。
 c) 代謝物分析に使用。
 d) (申請者注) 試料名を飼料に修正して記載した。

表2 とうもろこし青刈り試料（試験C、1回目処理後20日目、0.21 ppm）における代謝物分布^{*2}

画分	%TRR							合計
抽出								
抽出								
抽出								
抽出								
合計								
セトキシジム換算濃度 (ppm)								

表3 とうもろこし飼料試料（試験C、1回目処理後104日目、0.30 ppm）における代謝物分布

画分	%TRR	に変換され た割合 (%TRR)	残留放射能の性質
抽出（浸漬）			
抽出 抽出 (小計)			
抽出			
合計			

a) 2つの抽出液を混合してから%TRRを測定した。

*2 申請者注：申請者が代謝物の濃度を計算し記載した。

図3 セトキシジムのとうもろこしにおける推定代謝経路

2) セトキシジムの耐性とうもろこし代謝試験

(資料 No. 運命-3)

試験実施機関：BASF

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

供試標識化合物：

[^{14}C]セトキシジム
比放射能：
放射化学的純度： (1 回目処理)
(2 回目処理)

標識位置の設定理由：

供試植物：セトキシジム耐性ハイブリッドとうもろこし (Lot W153RBC、BASF Corporation) と
とうもろこしは、米国オハイオ州 Columbus にある Battelle 試験圃場 (屋外) において、
その地域の通常の農業規範の管理下で栽培した。圃場の土壌の物理化学的性質は以下
の通りであった。土性：壤土 (砂 41%、シルト 33%、粘土 26%)、有機物含量：1.6%、
pH：6.6、CEC：13.0 meq/100 g。

試験方法：

処理

とうもろこしへの ^{14}C 処理は播種 33 日後 (5~6 葉期) および 63 日後 (出穂直前) の計 2 回、
0.56 lb ai/acre (0.63 kg ai/ha) および 0.49 lb ai/acre (0.55 kg ai/ha) の用量 (最大年間処理量の約
1.7 倍量) で処理した。散布溶液は、典型的な散布タンク混合物と同じ割合で白試料乳剤、クロ
ップオイルおよび水と ^{14}C -セトキシジム原液を混合することにより調製した。それぞれの処理
は、炭酸ガス加圧式散布機を用いて散布溶液約 50 mL を植物に直接散布することにより実施し
た。

試料採取および保存

植物試料は、1 回目の処理日 (1992 年 6 月 24 日) に採取した。青刈り (Forage) 試料は、処理
後 21 日目 (1992 年 7 月 15 日) に採取した。植物試料は、2 回目の処理日 (1 回目処理後 30 日
目、1992 年 7 月 24 日) にも採取し、2 回目処理後 24 日目 (1 回目処理後 54 日目、1992 年 8
月 17 日) にサイレージ (Silage) 試料を採取し、2 回目処理後 76 日目 (1 回目処理後 106 日目、
1992 年 10 月 8 日) の成熟期に飼料 (Fodder、主に茎葉部分からなる) および子実 (Grain、種
子) 試料を採取した。採取した試料はそれぞれ冷凍庫内で約 -20°C で保管した後、ドライアイス

で凍結して分析機関（日曹分析センター）へ輸送した。到着後、試料は分析まで冷凍庫（-15℃以下）で保管した。

総残留放射能（TRR）濃度の測定

植物試料は切断し、Waring ブレンダーでドライアイスとともに粉碎することによりホモジナイズし、ホモジネートの一部（0.2～0.5 g）を凍結乾燥後、サンプルオキシダイザーで燃焼させてから液体シンチレーションカウンティング（LSC）により放射能を測定し、総残留放射能（TRR）濃度を求めた。

抽出および有機溶媒可溶性代謝物の分析

サイレージ（Silage）、飼料（Fodder）および子実（Grain）試料については、詳細な代謝物の検索を実施した。それぞれの試料のホモジネート（約 250 g）は図 1 に示す分析スキームに従って分画した。それぞれの試料は、polytron を用いて に浸漬し、続いて で 2 回、再抽出した。抽出液は、 で洗浄後、pH 2 で を用いて抽出した。 を確実に回収するために、抽出操作を繰り返した。 は、 に分配することにより に分画し、続いて、 に再抽出することにより、 を分離した。この分画操作の結果、 代謝物を含む 画分を得た。サイレージ、飼料および子実からの有機溶媒可溶性画分は、薄層クロマトグラフィー（TLC）により同定した。

水溶性代謝物の分析

上述の操作からの水溶性画分は合わせて、Amberlite XAD-4 カラムに通し、保持されなかった物質を にし、同じ Amberlite XAD-4 カラムに通した。保持された物質をカラムから を用いて溶出 後、 抽出液は、濃縮乾固し、 緩衝液で希釈し、 処理に供した。 に続いて、 を用いて抽出した。 抽出液は 残留物に分画し、TLC 分析した。 分配後の残りの は濃縮して を除去し、その後 で Amberlite XAD-4 カラムに通し、 を用いて溶出した。 溶出液は濃縮乾固後、 に供した。反応混合液を で分配後、 抽出液 は濃縮し、TLC 分析に供した。 残りの 抽出液は、 し、 を用いて抽出した。 は乾燥させ、TLC により分析した。残った水層は、濃縮乾固し、最後の に供し、続いて 分画した。その後、 は TLC により分析した。

代謝物の同定の確認

サイレージ試料を用いて、主要代謝物を単離し同定の確認を行った。液-液分配、固相抽出、分取 TLC および高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、ならびに液体クロマトグラフ-質量分析 (LC-MS) などにより精製した。また代謝物もまた同様の方法を使用して、化学的特徴付けおよび同定を行った。

未同定代謝物の誘導体への変換

サイレージにおいて 0.05 ppm を超える未同定代謝物 (計 9 個) を種々の画分から精製し、残留分析法

に従って、
して
に変換される割合 (変換率) を測定した。得られた変換率を基に、とうもろこし各試料における未同定代謝物 (計 9 個) の
へ変換される量を計算した。

抽出残渣の化学的特徴付け

で抽出されなかった残渣を種々の化学的および酵素処理に供して化学的特徴付けを行った。子実からの抽出残渣は
で抽出し、
で処理し、でんぷんを抽出した。残った残留物は低温で再磨砕後、
水溶液および
を用いて抽出し、残存する
を除去した。残りの残留物は
で処理して
を抽出し、続いて
処理をした。その後、残りの残留物は
の溶媒システムを用いる化学的抽出に供した。最後に、残存する残留物を
と反応させ、
を可溶化した。サイレージおよび飼料からの抽出残渣もでんぷん抽出を除いては、子実と同じように分析した。

試験結果:

1) 総残留放射能 (TRR) 濃度

¹⁴C 標識セトキシジムを耐性とうもろこしに約 0.6 kg ai/ha で 2 回処理し採取した試料の TRR 濃度 (セトキシジム換算) を表 1 に示す。1 回目の処理直後の植物試料の TRR 濃度は 77.6 ppm であったが、処理 21 日後に採取した青刈り試料では 1.45 ppm に減少した。2 回目の処理直後の植物試料の TRR 濃度は 15.9 ppm であったが、2 回目の処理 24 日後に採取したサイレージでは 7.34 ppm になり、2 回目の処理 76 日後に採取した飼料では 5.35 ppm に減少した。2 回目の処理 76 日後に採取した子実の TRR 濃度は 0.40 ppm と極めて低かった。

2) 抽出画分における代謝物分布

とうもろこし各試料の種々の分画段階における放射能の分布を表 2 に示す。また、サイレージ、飼料および子実における代謝物分布をそれぞれ表 3、表 4 および表 5 に示す。サイレージ、飼料および子実において、
により抽出された放射能
は、それぞれ
であり、抽出残渣に残存した放射能
は、それ

それぞれであった。抽出された放射能を、液-液分配により、画分に画分にはわずかの放射能しか検出されなかったことから、以降の分析は行わなかった。

遊離体代謝物の分析

サイレージ、飼料および子実の分配画分には、それぞれの放射能が含まれた。酸性代謝物を、画分からに再抽出した。は最初の分配層に残存した。サイレージ、飼料および子実における画分は、それぞれを占め、画分は、それぞれを占めた。および画分は、TLCにより分析した。画分で同定された主要代謝物は、であった。これらの代謝物の同定は、TLCのほかHPLCやLC-MSによっても確認した。

の分析

サイレージ、飼料および子実の抽出後に残存する画分は、濃縮し水層にした後、でAmberlite XAD-4カラムに通した。保持されなかった水溶性残留物は、その後pH 2の酸性にし、XAD-4カラムに再添加した。ほとんどすべての残留物がカラムに保持され、で溶出された。溶出液はに供し、で抽出した。その結果、サイレージ、飼料および子実において、画分には、それぞれ合計が分配された。これらの画分における主要代謝物は、であった。

処理後の水層に残存するの残留物を濃縮し、前述同様にXAD-4樹脂に再度通した。溶出した残留物は、乾燥させ最初のに供した。サイレージ、飼料および子実における最初の画分の分配層は、それぞれを占めた。この画分における主要代謝物は、であり、これらは代謝物の誘導体である。

残りの水溶性画分の分析

画分における他のTRRの残りは、と反応させ、残ったし、に変換した。この画分のとによる抽出を2回行いを生成させた。サイレージ、飼料および子実において、それぞれ合計がに抽出された。この画分で同定された主要代謝物は、の同定の確認は、LC-MSにより行った。その他の画分

に含まれる放射能はそれぞれ 5%TRR 未満であり、さらなる分析は行わなかった。

未同定代謝物の _____ への変換

表 6 に示すように、サイレージにおいて 0.05 ppm を超える未同定代謝物 (計 9 個) を _____ に変換される割合 (変換率) を測定した結果、 _____ と代謝物によってばらつきが認められた。サイレージにおいて測定された _____ への変換率を、飼料および子実における _____ へ変換可能な未同定代謝物の残留量の計算に使用した。その結果、サイレージ、飼料および子実において、それぞれ合計 _____ 未同定代謝物が _____ へ変換可能であることが示された。

代謝物の同定および化学的特徴付けの割合

サイレージ、飼料および子実において同定および化学的特徴付けが行われた化合物の %TRR に対する割合を表 7 に要約する。サイレージ、飼料および子実において、同定された割合はそれぞれ、 _____ であり、化学的に特徴付けられた割合はそれぞれ、 _____ であった。

3) 抽出残渣 (Residue-Total) の化学的特徴付け

有機溶媒で抽出されなかった残渣を各種酵素による可溶化および化学的抽出を行い、種々の画分に分けた結果を表 8 に示す。サイレージおよび飼料において、TRR の大部分が _____ 画分と関連し、子実では、 _____ と関連していた。これら植物構成成分に分画された放射能の割合は、サイレージ、飼料および子実において、それぞれ _____ に達した。これらの結果より、セトキシジム由来の ^{14}C が天然物に取り込まれ、 _____ を含まないことが示唆された。

4) 代謝経路

図1 ^{14}C 標識セトキシジムで処理されたとうもろこし試料
(サイレージ、飼料および子実) の分析スキーム
(つづく)

図1 つづき

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
<植物体内運命>

図1 つづき

図1 つづき

表1 ^{14}C 標識セトキシジムを約 0.6 kg ai/ha で2回処理し採取した
 耐性とうもろこし試料中の総残留放射能 (TRR) 濃度

試料	1回目処理後日数	2回目処理後日数	放射能濃度 (セトキシジム換算、ppm)
1回目処理			
処理直後試料	0	---	77.6
青刈り	21	---	1.45
2回目処理			
処理直後試料	30	0	15.9
サイレージ*	54	24	7.34
飼料*	106	76	5.35
子実*	106	76	0.40

* : 代謝物分析を実施。

表2 ^{14}C 標識セトキシジムを処理した耐性とうもろこし試料の抽出画分における放射能分布

画分	図1における 略号	サイレージ		飼料		子実	
		%TRR	濃度	%TRR	濃度	%TRR	濃度
水溶液抽出液	M-Total	89.2	6.55	67.1	3.59	85.0	0.34
	DCM-1	11.8	0.87	5.4	0.29	37.6	0.15
	DCM-2	6.7	0.49	3.8	0.20	8.8	0.04
	W-D-2	10.3	0.76	3.6	0.19	3.2	0.01
	W-D-3	9.5	0.70	4.8	0.26	4.8	0.02
	W-D-5	25.3	1.86	28.0	1.50	17.7	0.07
	W-D-6	8.2	0.60	7.6	0.41	5.8	0.02
	W-D-8	3.0	0.22	2.1	0.11	2.0	0.01
最終水溶性画分	W-W-7	3.5	0.26	3.7	0.20	3.6	0.01
	W-W-8	0.5	0.04	0.9	0.05	0.6	0.00
洗浄液	Hex. fr.	0.0	0.00	0.0	0.00	0.3	0.00
Amberlite XAD-4 カラム通過画分	W-P-1	0.4	0.03	0.7	0.04	0.6	0.00
	W-P-2	0.4	0.03	0.4	0.02	0.3	0.00
抽出画分 合計		79.6	5.86	61.0	3.28	85.3	0.33
抽出残渣	Residue-Total	20.7	1.52	35.0	1.87	18.4	0.07
合計		100.3	7.38	96.0	5.15	103.7	0.40

表 6

未同定代謝物（計 9 個）の量

未同定代謝物	変換率* (%)	試料中の DME に変換される代謝物の量					
		サイレージ		飼料		子実	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
合計							

表 7 耐性とうもろこし各試料における ¹⁴C-成分の同定および特徴付けされた割合

	%TRR		
	サイレージ	飼料	子実
遊離体および抱合体			
画分			
画分			
未同定代謝物（計 9 個）			
同定された割合 合計			
未同定代謝物（計 9 個）			
未同定化合物			
その他			
原点物質（TLC）			
特徴付けされた割合* 合計			
XAD-4 通過画分、最終水溶性画分および 洗浄液			
抽出残渣			
合計			

表 8 ^{14}C 標識セトキシジムを処理した耐性とうもろこし試料の抽出残渣における放射能分布

画分	サイレージ		飼料		子実	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出残渣						
<u>フリーザーミルおよび再抽出</u>						
小計						
<u>でんぷん (子実のみ)</u>						
小計						
<u>ペクチン</u>						
小計						
<u>セルロースおよびヘミセルロース</u>						
化学的抽出						
小計						
<u>リグニン</u>						
最終残渣						
合計						

図2 セトキシジムの耐性とうもろこしにおける推定代謝経路

3) セトキシジムを用いたトマトにおける代謝試験

(資料No. 運命-4)

試験実施機関：BASF WYANDOTTE Co.

[GLP 非対応]

報告書作成年：1985年

供試標識化合物：

[^{14}C]-BAS 9052 H ([^{14}C]-セトキシジム)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：

トマト (Supersonic VF Hybrid F-2)

試験方法：

New Jersey 州 Alpha の 4 × 8 フィート、2 ヲ所の土地を除草し 4~5” (インチ) の深さを耕し、通常の農場慣習に従い、石灰と肥料を移植前に処理した。そこへ、New Jersey 州の Fairfield にある Fairfield garden center から得た “Supersonic VF Hybrid F-2” のトマトを 1982 年 6 月 16 日に移植した。

標識親化合物のセトキシジム (125.4 mg) と Iconol 3 (NP-11 界面活性剤) と “Aromatic-150” を 20 : 7 : 73 の割合で混合し、処理液を作成した。セトキシジム処理液 (3.5.1) を水で乳化し、1982 年 7 月 23 日および 8 月 6 日に 0.5 lb ai./A (約 560 g ai./ha) で 2 × 6 フィートの広さに散布した。植物は 4-6 葉期で高さは 18 インチであった。

トマトは以下の示したように収穫した。すべてのサンプルはすぐにドライアイスで冷凍させ、分析時まで -20°C の冷凍庫で静置した。

サンプリング日 (1982)	処理後の経過日	TRR (mg/kg)	Matrix
7月30日	7	3.11	未成熟トマト
8月6日	14	1.48	〃
8月13日	21 (7) ^{a)}	2.48	〃
8月20日	28 (14)	2.18	〃
8月27日	35 (21)	1.27	成熟トマト
9月10日	49 (35)	0.88	〃
9月17日	56 (42)	0.87	〃
9月24日	63 (49)	0.73	〃
10月4日	73 (59)	0.48	〃
10月11日	80 (66)	0.21	〃
10月18日	87 (73)	0.08	〃

a) 2回目処理後日数 (申請者註)

トマトにおける残留物の性質を調べるために、果実はドライアイスとともに均一化し、
 で抽出した。画分は、沈殿により精製し、続いて
 で分配した。水溶性代謝物は後、で抽出した。
 代謝物はTLCでのLinear radioactivity analyzerにより定量した。代謝物の定性はTLCやHPLC
 を用い標準物質と直接比較することにより行い、主代謝物の同一性を確かめるに、一部の化合
 物は抽出液をHPLCにより、分離精製し、direct probe MS-DCI (NH₃)により解析した。

試験結果:

1) 吸収・移行・分布

トマト試料における各分画中の放射能分布を表に示す。

処理後 日数 ^{a)}	総残留放 射能	非抽出 残渣	抽出液	抽出液			水層	
				沈殿 ^{b)}	分配	分配		
7	ppm	3.11	0.04	3.07	0.01	2.93	0.00	0.11
	%TRR	100.00	1.24	98.76	0.42	94.27	0.70	3.38
14	ppm	1.48	0.02	1.46	0.02	1.36	0.02	0.06
	%TRR	100.00	1.47	98.53	1.22	92.04	1.52	3.78
21 (7)	ppm	2.48	0.05	2.43	0.01	2.28	0.03	0.11
	%TRR	100.00	1.82	98.18	0.50	91.83	1.35	4.50
35 (21)	ppm	1.27	0.03	1.24	0.05	1.09	0.03	0.07
	%TRR	100.00	2.08	97.92	3.73	86.11	2.26	5.90
49 (35)	ppm	0.88	0.01	0.87	0.01	0.67	0.05	0.08
	%TRR	100.00	0.90	99.10	1.17	75.85	5.81	8.83
63 (49)	ppm	0.73	0.01	0.72	0.02	0.60	0.03	0.08
	%TRR	100.00	1.21	98.79	2.17	81.64	3.58	11.29
80 (66)	ppm	0.21	0.01	0.20	0.01	0.14	0.01	0.04
	%TRR	100.00	2.62	97.38	5.45	67.49	4.98	18.90

a) 括弧内の数値は2回目の処理後日数

b) 蛋白結合放射能

トマト果実（未成熟および成熟）を処理 7~87 (73) 日後に収穫した。すべての試料は燃焼処理して全残留放射能 (TRR) を測定した。TRR は、肥大生長による典型的な希釈で、3 ppm から約 0.1 ppm の減衰であった。

トマトの残留放射能は、抽出後の残渣に、少量 (1~3%TRR) が検出された。抽出液の一部を沈殿させたタンパク質の分画には、少量の放射能 (1~5%TRR) が検出され、TRR の大部分 (67~94%TRR) は pH 2 層に分配された。

層の放射能は、実質上の収穫前の日数 (PHI : pre-harvest interval) が増加するにつれてゆっくり減衰し、TRR の 80%以上は分画に存在しており、その結果、代謝物の同定は、ほとんどをこの分画で行った。

2) 代謝物の同定および定量 ;

① 残留物の同定および特徴付け

代謝物は TLC や HPLC を用い標準物質と直接比較することにより同定した。

主代謝物の同一性を確かめるに、抽出液を 49 (35) 日後のトマトの抽出液から HPLC により、分離精製した。2 度の HPLC の精製の後、抽出液は、direct probe MS-DCI (NH₃) により解析した。得られたスペクトラムによりこれらの代謝物の同一性を確認した。¹⁴C/¹²C 同位体の存在比は予想通りであった。抽出液により予測した溶出時間に抽出液のイオンを確認することにより解析した。

また代謝物を、参考資料¹⁾ の Method 30B によって

し、GC/FPD や GC/MS

により

と同定した。

② 残留物の定量

代謝物は TLC で Linear radioactivity analyzer により定量した。定量値 (%TRR) を下表に示す。すべてのサンプルで既知代謝物の同定率は TRR の 50%以上であった。

処理後日数	pH 2 抽出液中 の放射能							同定された 割合%TRR
7								
14								
21 (7)								
35 (21)								
49 (35)								
63 (49)								
80 (66)								

49 (35) 日のトマトの 画分を用い Method 30B (Reference 4) により
の絶対量を確認した。TLC により
特徴付けられた の画分は、Method 30B おける最終液中に、LSC 分析で
が存在し、GC/FPD (FPD : Sulfur Specific (394nm Filter)) により が存在し
ていた。

抽出液と最終水溶性画分は放射能が僅かだったので TLC
や HPLC で分析しなかった。
水層に存在する残留物の性質の知見を得るために Method 30B によりそれらの 3 つの試料
(35、63、80 日後のサンプル) を分析した。分析の結果、
の濃度が低すぎたため GC/FPD で検出できなかった。Method 30B の最終液は、LSC 分析で、
水層中に存在していた放射能の約 を示した。このように最終水溶液は
であった。

セトキシジムのトマトにおける推定代謝経路を以下に示す。

図1 セトキシジムのトマトにおける推定代謝経路

4) セトキシジムの大豆代謝試験-1 (葉面処理)

(資料 No. 運命-5)

試験実施機関：日本曹達
[GLP 非対応]
報告書作成年：1982 年

供試標識化合物：

[¹⁴C]セトキシジム
比放射能：
放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：大豆 (品種キタムスメ)

ポット (直径 16 cm、深さ 18 cm) に植え付け、屋外で栽培。

試験方法：

¹⁴C 標識セトキシジム (31.8 mg) と界面活性剤 (11.0 mg) をキシレン 112.3 mg に溶解して 20% 乳剤を調製し、これを蒸留水 31.8 mL で希釈して 1000 ppm 溶液を作成し処理液とした。第 3~4 複葉期に処理液 150 μL をマイクロシリンジを用いて第 1 複葉 (約 30 cm²) に均一に塗布した。最初の 8 日間の雨天 (1 日) および夜間は温室で、それ以外は屋外で植物を生育させた。植物を経時的に採取し、処理葉、非処理葉、根部、茎部、莢および種子に分け生重量を測定した。

処理葉は 表面洗浄し、洗浄液は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後、溶媒濃縮後、シリカゲル 2 次元薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析に供した。代謝物の同定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) でも行った。

表面洗浄後の処理葉およびその他の植物試料は図 1 に示す分析スキームに従って分析した。

を分析するため、Amberlite XAD-4 カラムの 溶出液を TLC により分離した未知成分を

に供した。各反応液は pH 2 に調整後、

で抽出し TLC 分析に供した。

別途、開花期の大豆に葉面処理してから完熟期まで栽培して収穫した大豆種子を用いて、種子中の代謝物をより詳しく検索する実験を行った。

また、完熟期の大豆種子を脂質、タンパク質および水溶性 (乳漿) 画分に分画し、処理した放射能がどの画分に分布するか調べる実験も行った。

図1 植物試料の分析スキーム

試験結果：

1) 吸収、移行、分布

^{14}C 標識セトキシジムを大豆の葉面に処理した時の各部位における放射能の分布を表 1 に、濃度を表 2 に示す。処理された放射能は葉面上から急速に減少し、処理葉の放射能の大部分は、葉の内部、すなわち抽出液および抽出残渣中に存在した。処理葉内に浸透した放射能は他の部位に移行し、その量は処理後 30 日で処理放射能の約 22% に達した。浸透移行した放射能の多くはで抽出可能であった。非処理葉中の放射能はセトキシジム換算で、処理 7 日後に最大値 9.5 ppm に達したが、収穫時 (90 日後) には、2.6 ppm にまで減少した。莢および種子中の濃度はほぼ同じで、初期には 3.2 ppm、収穫時には 0.2~0.5 ppm であった。根部および基部中の濃度は比較的lowかった。別途大豆種子の放射能を分画した実験で、脂質画分には種子中放射能の 0.3%、タンパク質画分には 1.4% しか存在せず、大部分の放射能は水溶性 (乳漿) 画分に存在することが明らかになった。

2) 代謝物

処理葉、非処理葉および種子中のセトキシジムおよび代謝物の経時変化を表 3~5 に示す。葉面処理されたセトキシジムは半減期 1 日以内で減少し、等の代謝物に変換された。セトキシジムは初期に非処理葉にも少量認められたが、種子には認められなかった。初期にはが主代謝物であったが、90 日後にはもかなり多く存在した。Amberlite XAD-4 カラムのを TLC 分析すると、未知成分 1~7 と少量のが認められた。未知成分 1~7 を各種酵素で処理すると、が最も有効であり、それについても有効であったが、は無効であった。抽出液の TLC 分析の結果、表 6 に示すように、および少量の未知代謝物が認められたことから、であると推定された。別途種子中の代謝物をより詳しく検索するために実施した実験で、TLC 上のであることが明らかになった。

3) 代謝経路

表1 ^{14}C 標識セトキシジムを葉面処理された大豆植物における放射能分布

	処理放射能に対する割合 (%)						
	処理後日数						
	1	3	7	15	30	60	90
処理葉							
洗浄液	8.63	4.22	2.43	NA	NA	NA	NA
抽出液	52.27	38.18	30.02	12.25	NA	NA	NA
抽出残渣	3.54	2.98	1.89	2.05	NA	NA	NA
小計	64.44	45.38	34.34	14.30	NA	NA	NA
非処理葉							
抽出液	3.55	6.22	10.92	7.45	10.01	2.21	1.42
抽出残渣	0.25	1.34	0.67	3.57	3.53	0.48	0.46
小計	3.80	7.56	11.59	11.02	13.53	2.69	1.88
根部							
抽出液	1.26	1.57	1.87	1.74	1.11	0.43	0.09
抽出残渣	0.13	0.68	0.40	0.46	0.37	0.42	0.07
小計	1.39	2.25	2.27	2.20	1.48	0.85	0.16
茎部							
抽出液	4.02	3.65	2.37	1.52	1.17	0.45	0.64
抽出残渣	0.54	0.51	0.38	0.45	0.31	0.08	0.37
小計	4.56	4.16	2.75	1.97	1.48	0.53	1.01
莢							
抽出液	NA	NA	NA	1.70	1.58	0.45	0.37
抽出残渣	NA	NA	NA	0.06	0.25	0.39	0.23
小計	NA	NA	NA	1.76	1.83	0.84	0.60
種子							
抽出液	NA	NA	NA	NA	2.95	2.26	1.75
抽出残渣	NA	NA	NA	NA	0.08	0.71	0.28
小計	NA	NA	NA	NA	3.03	2.97	2.03
合計	74.19	59.35	50.95	31.25	21.36	7.88	5.68

NA：分析せず

表2 ¹⁴C 標識セトキシジムを葉面処理された大豆植物における放射能濃度

	濃度 (ppm) *						
	処理後日数						
	1	3	7	15	30	60	90
処理葉	176.2	106.3	112.6	5.9	NA	NA	NA
非処理葉	3.4	6.9	9.5	4.9	6.5	2.0	2.6
根部	0.4	0.6	0.7	0.3	0.3	0.2	0.1
基部	3.4	3.1	2.0	0.8	0.8	0.4	0.7
莢	NA	NA	NA	3.2**	1.7	0.9	0.5
種子	NA	NA	NA	NA	1.3	0.6	0.2
全植物体	10.9	9.0	7.7	2.4	1.7	0.6	0.4

NA：分析せず

*：セトキシジム換算放射能重量 $\mu\text{g/g}$ 生重量

**：種子を含む。

表3 処理葉におけるセトキシジムおよび代謝物の経時変化

	処理放射能に対する割合 (%)			
	処理後日数			
	1	3	7	15
洗浄液				
セトキシジム	0.58	0.11	ND	NA
小計				
抽出液				
セトキシジム	1.14	0.38	0.33	0.08
小計				
溶出液 (水溶性)				
未知成分 1~7				
その他				
小計				
合計				

NA : 分析せず

ND : 検出せず

表4 非処理葉におけるセトキシジムおよび代謝物の経時変化

	処理放射能に対する割合 (%)						
	処理後日数						
	1	3	7	15	30	60	90
抽出液							
セトキシジム							
その他							
小計							
溶出液 (水溶性)							
未知成分 1~7							
その他							
小計							
合計							

NA : 分析せず
 ND : 検出せず

表5 種子におけるセトキシジムおよび代謝物の経時変化

	処理放射能に対する割合 (%)		
	処理後日数		
	30	60	90
抽出液			
セトキシジム	ND	ND	ND
その他			
小計			
溶出液 (水溶性)			
未知成分 1~7			
その他			
小計			
合計			

ND：検出せず

図2 セトキシジムの大豆における推定代謝経路

5) セトキシジムの大豆代謝試験-2 (未成熟植物および子実の分析) (資料 No. 運命-6)

試験実施機関：BASF
 [GLP 非対応]
 報告書作成年：1980 年

供試標識化合物：

[¹⁴C]セトキシジム
 比放射能：
 放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：大豆

米国 New Jersey 州 Alpha および Mississippi 州 Greenville にある屋外の試験区画 (60 × 180 cm) において、以下に示す通りに大豆を栽培した。

栽培の詳細	試験場所	
	Alpha、NJ (1979)	Greenville、MS (1979)
大豆品種	Williams	SRF400
播種日	6 月 1 日	6 月 1 日
処理時の生育時期	1~2 葉期	3~4 葉期
処理日	6 月 23 日	6 月 27 日
最終収穫日	10 月 11 日	9 月 24 日
処理から最終収穫までの日数	110 日	89 日

栽培場所の土壌の性質は以下の通り。

Alpha：種類 - シルト質壤土 (砂 24.8%；シルト 63.2%；粘土 12.0%)；
 pH - 6.1；CEC - 9.5 meq/100 g；有機物 - 1.6%

Greenville：種類 - シルト質壤土 (砂 27.2%；シルト 57.6%；粘土 15.2%)；
 pH - 7.3；CEC - 14.5 meq/100 g；有機物 - 0.6%

試験方法：

^{14}C 標識セトキシジム (108 mg) を Iconol NP11 : キシレン (7 : 71) の混合物 383 mg に溶解して、水 (100 mL) で乳化して処理液を調製した。この処理液を携帯式散布機を用いて各区画 (60 × 180 cm) に 1 回処理した。この散布量 (1 kg ai/ha あるいは 0.892 lb ai/acre) は最大施用量の 2 倍量に相当した。

植物試料は地上部分をナイフで切り取るにより採取した。Alpha では、未成熟植物試料は処理 0、6、19、41 および 69 日後に採取し、最終収穫は 110 日後であった。Greenville では、未成熟植物試料は処理 0、3、7、14、28 および 56 日後に採取し、最終収穫は 89 日後であった。

採取された試料は速やかに冷凍保存し、分析機関 (日本曹達) に凍結状態で輸送した。

試料は Waring blender でドライアイスと共に粉碎してホモジナイズし、0.1 g をオキシダイザーで燃焼させたのち、液体シンチレーションカウンティング (LSC) により放射能を測定した。

Alpha の区画 6 から採取した未成熟植物試料を使用して、図 1 に示す分析スキームに従って抽出し化学的特徴付けを行った。また、Greenville の 2 つの区画から採取し混合した大豆子実試料を使用して、図 2 に示す分析スキームに従って、薄層クロマトグラフィー (TLC) および質量分析などにより代謝物の検索を行った。

試験結果：

1) 分布

^{14}C 標識セトキシジムを大豆に 1 kg ai/ha で処理した時の未成熟植物および大豆子実の総残留放射能 (TRR) 濃度を表 1 に示す。両試験場所とも未成熟植物中の放射能濃度は処理直後には約 59 ppm であったが、Alpha では 41 日後に、Greenville では 56 日後に 1 ppm 未満に減少した。大豆子実 (混合) 中の放射能濃度は、Alpha では 0.05 ppm で、Greenville では 0.52 ppm であった。

2) 未成熟植物の分析

Alpha の区画 6 から処理 6、19 および 41 日後に採取した未成熟植物試料について、化学的特徴付けを行った。図 1 に示すように、によりホモジナイズした試料から放射能は容易に抽出され、6 日の試料の抽出率は 94% TRR であり、その後の試料ではそれよりわずかに低かった。その後、異なる pH 条件下での抽出、抽出、Amberlite XAD-4 カラム処理および各種酵素処理を実施し種々の画分に分画した。については、TLC 分析の結果、代謝物としてが同定された。についてはさらに質量分析により同定の確認を行った。各種酵素処理により合計された。内訳は以下の通り。

で遊離した放射能を TLC 分析すると、が検出された。ただし、はである可能性が疑われた。

3) 大豆子実の分析

Greenville の2つの区画から採取し混合した大豆子実試料を使用して、化学的特徴付けや代謝物の検索を行った。分析の結果を図2および表2に示す。 およ

び の TLC 分析の結果、主要成分として

検出された の同定の確認は を質量分析することにより行った。他に代謝物として、

が検出された。

の一部について、各種酵素処理 を行ったが、

は存在しないと考えられた。また、の一部について、Sephadex G10 (排除限界 700) を用いてゲル濾過を行い、放射能の大きさを測定した。その結果、この画分の放射能は分子量 327~700 の範囲であったことから、子実の天然炭水化物に取り込まれたと推定された

次に し精製した に 変換することにより、可溶性炭水化物に取り込まれた放射能の割合は、子実中の放射能のと定量された。

子実の化学的特徴付けの結果、子実中の放射能の合計 がセトキシジム関連代謝物および天然成分として同定された。未同定成分は合計 であったが、各未同定成分は 以下であった (表2)。

4) 代謝経路

表 1 ¹⁴C 標識セトキシジムで処理された大豆植物試料中の総放射能残留濃度

栽培場所	試料	処理後日数	濃度 (セトキシジム換算、ppm)			
			区画 2	区画 3	区画 6	平均
Alpha、NJ	未成熟植物					
		0	81.6	62.1	31.9	58.5
		6	21.8	24.4	21.2 ^{b)}	22.5
		19	5.52	7.66	7.45 ^{b)}	6.88
		41	—	—	0.97 ^{b)}	0.97
		69	0.11	0.23	—	0.17
	子実 ^{a)}	110	0.05	0.05	—	(混合) 0.05
Greenville、MS	未成熟植物		区画 4	区画 9	—	平均
		0	54.9	64.0	—	59.4
		3	29.6	32.9	—	31.2
		7	14.2	28.8	—	21.5
		14	4.31	5.55	—	4.93
		28	0.67	2.00	—	1.34
		56	0.45	1.30	—	0.88
	子実	89	0.41	0.65	—	(混合) 0.52 ^{b)}

a) 子実は完熟の 20 日前に採取されたために水分含量が高かった。

b) 化学的特徴付けに使用した試料

表 2 大豆子実中に残留する放射能の分析結果

同定代謝物	%TRR	濃度 (ppm) (セトキシジム換算)	未同定画分	%TRR	濃度 (ppm) (セトキシジム換算)
			可溶性画分		
			不溶性画分		
			最終タンパク質沈殿物		
			タンパク質洗浄液		
			親水性画分		
			抽出画分		
天然炭水化物					
合計			合計		

図1 Alpha、NJから採取した未成熟植物の分析スキーム
(%の数值は最初の放射能に対する割合(%TRR)を示す。)

図2 Greenville、MS から採取した大豆子実の分析スキーム

図3 セトキシジムの大豆における推定代謝経路

6) セトキシジムの大豆代謝試験-3 (処理 14 日後の未成熟植物の分析) (資料 No. 運命-7)

試験実施機関：日本曹達
[GLP 非対応]
報告書作成年：1984 年

供試標識化合物：

[¹⁴C]セトキシジム
比放射能：
放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：大豆

米国 New Jersey 州 Alpha にある屋外の試験区画 (60 × 180 cm) において、以下に示す通りに大豆を栽培した。

栽培の詳細	試験場所
	Alpha, NJ (1982)
大豆品種	Williams
播種日	6 月 17 日
処理時の生育時期	—
処理日	8 月 13 日
試料採取日	8 月 27 日
処理から試料採取までの日数	14 日

栽培場所の土壌の性質は以下の通り。

Alpha：種類 - シルト質壤土 (砂 24.8%；シルト 63.2%；粘土 12.0%)；
pH - 6.1；CEC - 9.5 meq/100 g；有機物 - 1.6%

試験方法：

¹⁴C 標識セトキシジム (63.54 mg)、Aromatic 150 (0.2 mL) および NP-11 (0.02 mL) をクロップオイル (0.25 mL) および水 (100 mL) に乳化して処理液を調製した。この処理液を携帯式散布機を用いて各区画 (60 × 180 cm) に 1 回処理した。この散布量 (0.56 kg ai/ha あるいは 0.5 lb ai/acre) はほぼ最大施用量に相当した。

処理 14 日後に未成熟植物試料を地上部分をナイフで切り取るにより採取した。採取した試料は直ちに冷凍保存し、分析機関（日本曹達）に凍結状態で輸送した。

試料は Waring blender でドライアイスと共に粉碎してホモジナイズし、0.1 g をオキシダイザーで燃焼させたのち、液体シンチレーションカウンティング（LSC）により放射能を測定した。

未成熟植物試料は、図 1 に示す分析スキームに従って抽出し分画した。

試験結果：

1) 分布

^{14}C 標識セトキシジムを大豆に 0.56 kg ai/ha で処理し 14 日後に採取した未成熟植物の総残留放射能（TRR）濃度は、3.73 ppm であった。図 1 に示すように、この試料を
で計 6 回抽出すると、95%以上の放射能が抽出された。その後、抽出、
抽出、抽出などを実施し種々の分画に分画した。

2) 代謝物分析

分析

大部分の抽出液中に認められた。薄層クロマトグラフィー（TLC）分析によって、
には
、にはが検出された。

分析

合わせた分画を Amberlite XAD-4 での吸着クロマトグラフィーに供した。
溶出液を濃縮乾固してからに溶解することにより精製したエタノール可溶性分画をさらに TLC によりおよび
に分離した。分離したに対して、それぞれ処理を
行い、で抽出し TLC 分析を行うと、主要な成分として
が検出された。についてはさらに質量分析により同定の確認を行った。

別途、に対して、それぞれ
実施したが、に抽出される放射能はと
と比べて少なく、にはあまり効果を示さなかった。
が検出された。

の分析

別途、開環代謝物を分析するために、抽出液をで抽出した後、
し TLC 分析を行った。その結果、として、
を検出した。の同定の確認は、
を GC-MS 分析することにより行っ
た。

以上の分析結果をまとめて表1に示す。試料中の放射能の が同定され、そのうち10%TRR
を超える代謝物は、 であった。他に

が検出された。このように、大豆子実には検出されなかった
は未成熟植物のみに検出されたが、大豆子実に検出された
は未成熟植物には検出されなかった。

3) 代謝経路

表1 処理14日後に採取された未成熟植物試料中に残留する放射能の分析結果 *¹

同定成分

代謝物	非抱合体		抱合体		合計	
	%TRR	濃度 (ppm) *	%TRR	濃度 (ppm)	%TRR	濃度 (ppm)
合計						

* : セトキシジム換算濃度

未同定成分

画分	%TRR	濃度 (ppm) *
不溶性 (抽出残渣)		
可溶性		
親水性 (いくつかの画分)		
により生成した成分		
可溶性		
合計		

* : セトキシジム換算濃度

*1 申請者注：報告書の代謝物分析のまとめ表 (TABLE XXI、Page 56) に記載ミスが認められたため、申請者が修正して記載した。

図1 Alpha、NJ から採取した処理 14 日後の未成熟植物の分析スキーム

図2 セトキシジムの大豆における推定代謝経路

7) セトキシジムの大豆代謝試験-4 (側鎖 ^{14}C 標識、葉面処理)

(資料 No. 運命-8)

試験実施機関：日本曹達
〔GLP 非対応〕
報告書作成年：1979 年

供試標識化合物：

[^{14}C]セトキシジム
比放射能：
放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：大豆 (品種キタムスメ)
ポットで栽培。

試験方法：

^{14}C 標識セトキシジンを界面活性剤 (ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル) およびキシレンと 22 : 7 : 71 (重量) の比率で混合して乳剤を調製した。この乳剤から 1000 ppm の水溶液を調製し処理液とした。この処理液 (150 μL) を大豆の第 1~2 葉期にマイクロシリンジを用いて第 1 本葉 (面積約 30 cm^2) に塗布した (この処理量は、セトキシジムの 1000 ppm 溶液 0.5 m^3 を圃場面積 1 ヘクタールに散布するという設定に基づく)。植物は、晴れの日や曇りの日の昼間は屋外で、夜および雨の日は屋内で、1978 年 7 月 24 日~10 月 12 日の間栽培した。

植物は処理 1、3、7、14、21、28、60 および 80 日後に収穫し、処理葉、非処理葉、茎、根、莢および子実に分けた。これらの植物部位を秤量し、分析まで冷凍庫に保管した。処理葉は
で表面洗浄し、その後、
を用いて抽出し

た。1~60 日の試料の処理葉以外の植物部位は、

を用いて抽出した。葉の洗浄液および抽出液の放射能は、液体シンチレーションカウンティング (LSC) により測定した。抽出残渣はデシケーター内で乾燥させてから、サンプルオキシダイザーで燃焼後 LSC 分析した。ただし、処理 80 日後に収穫した植物は、放射能が非常に低かったため、抽出せずに燃焼法のみで総放射エネルギーを測定した。

処理 1~28 日後の処理葉および 1~60 日後の非処理葉からの
抽出液は、図 1 に示す分析スキームに従って抽出した。代謝物の分析には薄層クロマトグラフィー (TLC) を使用した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
＜植物体内運命＞

処理 60 日後に採取した未成熟子実（枝豆）および処理 80 日後に採取した成熟子実は、それぞれ図 2 および図 3 に示す分析スキームに従って抽出した。

図 1 処理葉および非処理葉の分析スキーム

図2 処理60日後の未成熟子実（枝豆）の分析スキーム*1

*1 申請者注：%TRR（総残留放射能に対する割合）は申請者が計算し記載した。

図3 処理80日後の成熟子実の分析スキーム

試験結果：

1) 吸収、移行、分布

^{14}C 標識セトキシジムを大豆の葉面に処理した時の各部位における放射能の分布を表 1 に示す。放射能の総回収率は 28 日で処理量の半分に減少した。また、 ^{14}C 標識セトキシジム由来の ^{14}C -化合物が移行し、処理葉の内部および表面上の放射能は徐々に減少した。一方、非処理葉中の放射能は処理 7 日後に最大 (33.4%) に達し、その後経時的に減少した。

洗浄液中の放射能は非常に低く、処理 3 日後には処理放射能の 1.5% まで減少したので、処理葉の洗浄は、1 日および 3 日後の試料についてのみ実施した。これらのデータは、 ^{14}C -化合物が処理葉に浸透し、非処理葉に容易に移行したことを示唆している。大部分の放射能が葉部に存在し、

により抽出された。処理葉および非処理葉のいずれにおいても、層中の放射能は経時的に減少したが、層中の放射能は逆に増加した。葉部の層の代謝物分析の結果を表 2 に示す。処理葉の層中の ^{14}C -化合物の TLC パターンは、非処理葉と同じであった。が主要代謝物として、が微量代謝物として検出された。

抽出後の層には、かなりの量の放射能が残存した (処理葉：7~10%、非処理葉：3~7%)。各時点での層をそれぞれ Amberlite XAD-4 カラムで処理することにより、放射能の 74~99% が溶出液に回収された。すべての

溶出液 (処理葉の 1~28 日の試料および非処理葉の 3~28 日の試料) は、TLC-ラジオオートグラムで同じパターンを示したため、混合して分析した。を濃縮により除去した後、この画分を、塩酸加水分解あるいは、酵素を用いて 37°C で処理した。

が最も効果的で、放射能の 50~60% がにより抽出された。1 個の主要な ^{14}C -化合物がこれらの抽出液に検出され、その TLC の Rf 値はの Rf 値と一致した。

莢、子実、茎および根には少量の放射能が存在した。子実中の放射能濃度は、60 日後の未成熟子実 (枝豆) および成熟子実でそれぞれ 0.6 および 0.8 ppm であった。未成熟子実中の放射能の大部分はにより抽出され、図 2 に示すに存在した。TLC 分析により、が主要代謝物として検出された。

2) 成熟子実の分析

図 3 および表 3 に示すように、成熟子実中の放射能の一部は脂質 (約 3% TRR) およびに存在したが、大部分の放射能はに存在した。

画分中の放射能の約 3 分の 2 がにより抽出された。その TLC 分析の結果から、主要代謝物としてが認められたが、セトキシジムはほとんど検出されなかった。この結果から、が葉から子実に移行したことが明らかになった。しかし、は葉面処理の葉において検出されず、子実中でのみ検出されたことから、おそらく、子実中でから生成したと考えられた。

3) 代謝経路

表 1 ^{14}C 標識セトキシジムを葉面処理された大豆植物における放射能分布

処理後日数	処理放射能に対する割合 (%)						
	1日	3日	7日	14日	28日	60日	80日 ^{a)}
処理葉							
洗浄液	4.3	1.5	NA	NA	NA		
抽出液	59.0	37.6	25.3	20.4	15.9		
層	52.2	29.9	15.5	10.6	5.7		
層	6.8	7.7	9.8	9.8	10.2		
残渣	3.6	3.1	2.8	3.6	2.7		
小計	66.9	42.2	28.1	24.0	18.6	--- ^{b)}	--- ^{b)}
非処理葉							
抽出液	6.0	25.1	32.0	25.6	23.1	12.8	
層		22.4	27.0	19.6	16.0		
層		2.7	5.0	6.0	7.1		
残渣	0.2	0.4	1.4	2.8	2.8	3.8	
小計	6.2	25.5	33.4	28.4	25.9	16.6	6.0
莢					3.3 ^{c)}	2.5	2.6
子実						2.3	3.9
茎	2.9	4.3	5.5	3.8	1.9	2.0	1.0
根	0.5	1.6	2.1	1.5	1.0	0.6	--- ^{d)}
合計	76.5	73.6	69.1	57.7	50.7	24.0	

NA : 分析せず

- a) 80日後の試料は抽出せずに燃焼法により総放射エネルギーを測定。
- b) 処理葉は落下したため、採取できなかった。
- c) この莢は子実を含む。
- d) 根の総放射エネルギーを測定することは不可能であった。

表 2 葉部の含水 抽出液 層の代謝物分析の結果

処理後日数		処理放射能に対する割合 (%)				
		1 日	3 日	7 日	14 日	28 日
部位	化合物					
処理葉	セトキシジム					
	その他					
	合計					
非処理葉	セトキシジム	NA	0.0	0.0	0.0	0.0
	その他					
	合計					

NA : 分析せず

表 3 成熟子実における放射能分布*2

分画	子実中放射能に対する割合 (%TRR)	処理放射能に対する割合 (%AR)	濃度 (セトキシジム換算) (ppm)
抽出残渣			
抽出液 (脂質)			
層			
セトキシジム	< 0.3	< 0.1	< 0.01
その他			
水層			
合計			

*2 申請者注 : 申請者が報告書のデータをもとに計算し記載した。

図4 セトキシジムの大豆における推定代謝経路 *3

*3 申請者注：推定代謝経路図は同定された代謝物をもとに申請者が作成し記載した。
運命-88

8) セトキシジムのてんさい代謝試験-1 (葉面処理)

(資料 No. 運命-9)

試験実施機関：日本曹達
[GLP 非対応]
報告書作成年：1980 年

供試標識化合物：

[^{14}C]セトキシジム
比放射能：
放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：てんさい (品種モノヒル)

屋外にてポットで栽培。

試験方法：

^{14}C 標識セトキシジム (31.8 mg) と界面活性剤 (11.0 mg) をキシレン 112.3 mg に溶解して 20% 乳剤を調製し、これを蒸留水 31.8 mL で希釈して 1000 倍希釈液を作成し処理液とした。第 3~4 本葉期に処理液 50 μL を第 1 および第 2 本葉 (約 10 cm^2) にマイクロシリンジを用いて均一に塗布した。処理後の 8 日間の雨天 (1 日) および夜間は屋内で、それ以外は屋外で植物を生育させた。

植物を経時的に採取し、処理葉、非処理葉および根部に分け生重量を測定した。処理葉はで表面洗浄し、洗浄液は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後、溶媒濃縮後、シリカゲル 2 次元薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析に供した。代謝物の同定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) でも行った。

表面洗浄後の処理葉およびその他の植物試料は図 1 に示す分析スキームに従って分析した。

水溶性代謝物を分析するため、Amberlite XAD-4 カラムの 溶出液を TLC により分離した未知成分を 処理 (pH 4.0、37°C、4.5 時間) に供した。反応溶液は pH 2 に調整後、 で抽出し TLC 分析に供した。

図1 植物試料の分析スキーム

試験結果：

1) 吸収、移行、分布

^{14}C 標識セトキシジムをてんさいの葉面に処理した時の各部位における放射能の分布を表 1 に示す。処理された放射能は葉面上から急速に減少し、処理葉の放射能の大部分は、葉の内部、すなわち抽出液および抽出残渣中に認められた。処理葉から非処理葉および根部へ移行した放射能は処理 3 日後で最大となり処理放射能の約 20% に達したが、根部への移行は少なかった。しかも根部の放射能はその後急速に減少した。浸透移行した放射能の大部分は抽出可能であった。表 2 に示すように、非処理葉および根部におけるセトキシジム換算濃度は、初期にはそれぞれ 9.7 および 15.4 ppm を示したが、処理 90 日後にはともに 0.02 ppm 以下になった。

2) 代謝物

処理葉、非処理葉および根部中のセトキシジムおよび代謝物の経時変化を表 3~5 に示す。葉面処理されたセトキシジムは半減期 1 日以内で減少した。セトキシジムは初期の洗浄液中にやや多く認められるだけで、抽出液にはほとんど存在しなかった。抽出液において最も多く認められた代謝物はであり、処理葉中に最大処理放射能の、非処理葉中に最大認められた。処理 15 日後の非処理葉中には、セトキシジム、が存在した。全体的に初期にはがより多かったが、60 日後には後者の比率が高くなった。Amberlite XAD-4 カラムのを TLC 分析すると、未知成分 1~7 と少量の およびが認められた。未知成分 1~7 をで処理すると、表 6 に示すように、および少量の未知代謝物が認められたことから、未知成分 1~7 はであると推定された。大豆種子中に認められたはてんさいの葉および根部には検出されなかった。

3) 代謝経路

表1 ¹⁴C 標識セトキシジムを葉面処理されたてんさいにおける放射能分布

	処理放射能に対する割合 (%)						
	処理後日数						
	1	3	7	15	35	60	90
処理葉							
洗浄液*	13.68	5.34	0.98	NA	NA	NA	NA
抽出液*	58.11	43.25	34.13	18.29	NA	NA	NA
抽出残渣	1.82	2.37	2.04	2.38	NA	NA	NA
小計	73.61	50.96	37.15	20.67	NA	NA	NA
非処理葉							
抽出液*	4.45	13.92	10.36	9.07	9.03	4.74	0.29
抽出残渣*	1.09	1.96	1.47	2.47	0.71	0.21	0.05
小計	5.54	15.88	11.83	11.54	9.74	4.95	0.34
根部							
抽出液*	2.54	3.40	0.52	0.56	0.30	0.27	0.29
抽出残渣*	0.26	0.78	0.17	0.22	0.16	0.21	0.17
小計	2.80	4.18	0.69	0.78	0.46	0.48	0.46
合計	81.95	71.02	49.67	32.99	10.20	5.43	0.80

NA：分析せず

*：(申請者註) 原文のデータを用いて申請者が算出した

表2 ¹⁴C 標識セトキシジムを葉面処理されたてんさいにおける放射能濃度

	濃度 (ppm) *						
	処理後日数						
	1	3	7	15	35	60	90
処理葉	70.3	58.7	38.2	28.2	NA	NA	NA
非処理葉	3.4	9.7	6.6	5.4	0.70	0.14	0.006
根部	15.4	13.4	3.0	1.8	0.18	0.03	0.02
全植物体	28.4	25.0	16.5	10.0	0.62	0.10	0.01

NA：分析せず

*：セトキシジム換算放射能重量 μg/g 生重量

表3 処理葉におけるセトキシジムおよび代謝物の経時変化

	処理放射能に対する割合 (%) **			
	処理後日数			
	1	3	7	15
洗浄液				
セトキシジム	6.28	0.51	0.04	NA
その他				
小計				
抽出液				
セトキシジム	0.20	0.12	0.03	0.04
その他				
小計				
溶出液				
未知成分 1~7*				
その他				
小計				
合計				

NA：分析せず

ND：検出せず

*： 処理実施（結果は表6参照）

**：（申請者註）原文のデータを用いて申請者が算出した

表4 非処理葉におけるセトキシジムおよび代謝物の経時変化

	処理放射能に対する割合 (%) **						
	処理後日数						
	1	3	7	15	35	60	90
ジクロロメタン抽出液							
セトキシジム	0.19	0.03	0.01	0.02	ND	ND	NA
その他							
小計							
溶出液							
未知成分 1~7*							
その他							
小計							
合計							

NA：分析せず

ND：検出せず

*： 処理実施（結果は表6参照）

**：（申請者註）原文のデータを用いて申請者が算出した

表5 根部におけるセトキシジムおよび代謝物の経時変化

	処理放射能に対する割合 (%) **						
	処理後日数						
	1	3	7	15	35	60	90
抽出液							
セトキシジム	0.02	0.01	ND	NA	NA	NA	NA
その他							
小計							
溶出液 (水溶性代謝物)							
未知成分 1~7*							
その他							
小計							
合計							

NA : 分析せず

ND : 検出せず

* : 処理実施 (結果は表6参照)

** : (申請者註) 原文のデータを用いて申請者が算出した

表 6 処理葉、非処理葉および根部中に認められた未知成分の 処理後の抽出液の TLC 分析結果

	処理放射能に対する割合 (%) **					
	処理後日数					
	1	3	7	15	35	60*
処理葉						
その他						
小計						
非処理葉						
その他						
小計						
根部						
その他						
小計						

NA：分析せず

ND：検出せず

*：処理後 60 日の非処理葉および根部の は夾雑物が多過ぎて TLC 分析できなかつたため、未知成分を TLC 分離することなく、Amberlite XAD-4 カラムの 溶出液を処理した。

**：(申請者註) 原文のデータを用いて申請者が算出した

図2 セトキシジムのてんさいにおける推定代謝経路*1

*1 申請者注：申請者が代謝経路図を作成し記載した。

9) セトキシジムのてんさい代謝試験-2 (青刈り試料の分析)

(資料 No. 運命-10)

試験実施機関：BASF

[GLP 非対応]

報告書作成年：1983 年

供試標識化合物：

[^{14}C]セトキシジム
比放射能：
放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：てんさい (品種 Kawepoly)

てんさい植物は、正方形のプラスチックポット (内径 16 cm × 高さ 16 cm) に植え付け、アイソトープ温室の屋外部分で栽培した。試験に使用した土壤の物理化学的性質は以下の通りであった。土性：壤質砂土 (200~2000 μm 砂 67%、20~200 μm 砂 16%、2~20 μm シルト 7%、<2 μm 粘土 10%)、有機物含量：2.6%、pH：6.8、CEC：10 meq/100 g 土壤

試験方法：

播種 66 日後のてんさい植物 (4~6 葉期) が植え付けられている 40 個のポット (面積 = 1 m^2) に、 ^{14}C 標識セトキシジム製剤水溶液 (水 100 mL 中に 20% 乳剤 250 mg を含む) を 0.5 kg ai/ha の用量で処理した。処理は携帯式の散布機を用いて実施した。

処理直後 (植物が乾燥直後) および処理 3、10、26、73 および 126 日後に、全植物試料を採取した。73 および 126 日後の試料は地上部と根部に分けた。試料は分析まで -21°C で冷凍保存した。なお、73 および 126 日後の根部中の放射エネルギーが十分ではなかったため、根部については以後の分析は行わなかった。植物試料はまず初めに で抽出し、図 1 に示す分析スキームに従って分析した。液体試料は液体シンチレーションカウンティング (LSC) により放射能を測定した。固形物試料はサンプルオキシダイザーで燃焼させた後、LSC 分析した。

、Amberlite XAD-2 による吸着、

、薄層クロマトグラフィー (TLC)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、ガスクロマトグラフィー (GC)、質量分析 (MS) などを用いて、代謝物の同定・定量を行った。また、一部の植物試料または抽出画分を残留分析法 No.181

に従って分析した。

図1 てんさい青刈り試料の分析スキーム

試験結果：

1) 総残留放射能 (TRR) 濃度

^{14}C 標識セトキシジムをてんさいに 0.5 kg ai/ha の用量で散布処理し、その後経時的に採取した青刈り試料の TRR 濃度を表 1 に示す。TRR 濃度は経時的に減少した。また抽出残留放射能 (ERR) 濃度も経時的に減少し、最終試料採取時 (126 日) で 69%TRR を示した。逆に、非抽出残留放射能 (RRR) は 126 日において 31%TRR に増加した。

2) 液-液分配後の放射能分布

表 2 に示すように、
で抽出された放射能 (ERR) は、
により分配された。0 日試料を除いて、
には 7%TRR 未満の放射能しか抽出されなかった。
に抽出される放射能の割合は、経時的に減少し、0 日試料の約 73%TRR から、73 および 126 日試料の約 14%TRR の範囲であった。すべての試料において、
でさらに放射能が抽出されたが、その量は 10%TRR を超えなかった。概して、水層に残存する
抽出可能な放射能の割合は、経時的に増加し、73 日試料で約 39%TRR を示した。

3) 有機溶媒に分配された放射能の分析

に分配された放射能をそれぞれ TLC により分析した。各抽出液の分析結果をまとめて表 3 に示す。親化合物は 0 日試料においてのみ、無視できない量が存在した。初期における主要代謝物は
であり、0 日に
であったが、26 日には
に減少した。
もまた経時的に減少し、
から 26 日に
になった。代わりに、
は同じ採取時点で
から
に増加した。他に微量の
も検出された。73 および 126 日の青刈り試料には、種々の有機溶媒抽出液において、TLC 分析には十分な放射能が含まれていなかった。

4) 水層中の放射能の分析

酵素分解

3 日の青刈り試料からの水層を酵素分解
、
XAD-2 樹脂への吸着、続いて樹脂からの抽出により得られた
抽出液を
した後 TLC 分析した結果、放射能が単一の成分ではなく、化学的特徴付けできない多数の成分からなることが示された。

化学的加水分解

26 日の青刈り試料からの水層を
で抽出した放射能を TLC
分析した結果、抽出された放射能は、単一の成分ではなく、化学的特徴付けできない複数成分の混合物であることが示された。

残留分析法 No.181 による分析

3 および 10 日の青刈り試料の水層を残留分析法 No.181 に従い分析した結果を表 4 に示す。ラジオ-HPLC 分析で、シリカゲルカラム（精製の最終段階）からの溶出液中に と同じ保持時間の放射能ピークが認められ、この成分の同定は、GC/MS により、 であることが確認された。

中の放射性残留物の割合は、3 日の試料で水層中放射能の 、および 10 日の試料で であった。 はラジオ-HPLC あるいは GC/MS で検出されなかったことから、 を含む代謝物は存在しないことが示された。

5) 青刈り試料の残留分析法 No.181 による分析

10、26、73 および 126 日の青刈り試料を残留分析法 No.181 に従い分析した結果を表 5 に示す。ラジオ-GC 分析で、シリカゲルカラム溶出液中に と同じ保持時間の放射能ピークが認められ、この成分の同定は、GC/MS により、 であることが確認された。 を含む抽出可能な放射性残留物の割合は、10 および 26 日の試料で 、ならびに 73 および 126 日の試料で であった。青刈り試料においても、 はラジオ-GC あるいは GC/MS で検出されなかった。

6) 代謝経路

表1 ¹⁴C 標識セトキシジムを処理したてんさい青刈り試料中の総残留放射能 (TRR) 濃度

処理後日数	植物部位	TRR*	抽出			
			抽出残留放射能 (ERR)		非抽出残留放射能 (RRR)	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
0	全植物	17.76	17.24	97.1	0.52	2.9
3	全植物	6.00	5.62	93.7	0.38	6.3
10	全植物	1.68	1.46	86.9	0.22	13.1
26	全植物	0.83	0.72	86.7	0.11	13.3
73	地上部	0.26	0.21	80.8	0.05	19.2
126	地上部	0.042	0.029	69.0	0.013	31.0

* : ERR と RRR の合計

表2 抽出残留放射能 (ERR) の液-液分配後の放射能分布

処理後日数	抽出液 (ERR)		抽出液		抽出液		抽出液		層	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
0	17.24	97.1	2.97	16.7	12.87	72.5	0.31	1.7	1.23	6.9
3	5.62	93.7	0.39	6.5	3.36	60.5	0.31	5.2	1.32 ^{a)c)}	22.0
10	1.46	86.9	0.07	4.2	0.68	40.5	0.08	4.8	0.57 ^{c)}	33.9
26	0.72	86.7	0.03	3.6	0.30	36.1	0.07	8.4	0.34 ^{b)}	41.0
73	0.21	80.8	0.003	1.2	0.037	14.2	0.014	5.4	0.10	38.5
126	0.029	69.0	---	---	0.006	14.3	0.002	4.8	0.010	23.8

- a) 酵素分解実験に使用。
 b) 化学的加水分解実験に使用。
 c) : 残留分析法 (No.181) を用いて分析。

表3 有機溶媒抽出液中の代謝物分布^{a) *1}

日数	セトキシジム											
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
0	1.83	10.3										
3	0.02	0.3										
10	---	---										
26	---	---										
73 ^{b)}	---	---										
126 ^{c)}	---	---										

- a) 抽出液中のセトキシジムおよび代謝物の合計
 b) 73 日後の抽出液には、抽出液中の を除いて、分析に十分な放射能が含まれていなかった。
 c) 126 日後の抽出液には、分析に十分な放射能が含まれていなかった。

*1 申請者注：化合物濃度は申請者が計算して記載した。

表4 水層の残留分析法 No.181 による分析結果

処理後 日数	水層						水層中放射能 に対する%
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
3	1.32	22.0					
10	0.57	33.9					

- a) LSC データから計算。
 b) 分析操作の回収率 (70%) で補正。

表5 てんさい青刈り試料の残留分析法 No.181 による分析結果

処理後 日数	TRR	ERR						
	mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	%ERR
10								
26								
73								
126								

- a) LSC データから計算。
 b) 分析操作の回収率 (70%) で補正。

図2 セトキシジムのてんさいにおける推定代謝経路 *2

*2 申請者注：申請者が代謝経路図を作成し記載した。
運命-104

10) セトキシジムのてんさい代謝試験-3 (処理 60 日後の地上部および根部の分析)

(資料 No. 運命-11)

試験実施機関：日本曹達

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

供試標識化合物：

[^{14}C]セトキシジム

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：てんさい

てんさい植物は、1992年1月22日に ^{14}C 標識セトキシジムを1.12 kg ai./ha (1 lb ai./acre)の用量で処理され(温室処理)、処理直後、処理60日および100日後に収穫された。これらのでんさい試料は、冷凍条件下で、米国の Battelle Columbus Operations から輸送され、1992年6月8日に分析機関(日本曹達)に到着し、分析まで冷凍庫(-16°C以下)で保管された。

試験方法：

植物試料は切断し、Waring ブレンダーでドライアイスとともに粉碎することによりホモジナイズし、ホモジネートの一部(0.5~1 g)を凍結乾燥後、サンプルオキシダイザーで燃焼させてから液体シンチレーションカウンティング(LSC)により放射能を測定し、総残留放射能(TRR)濃度を求めた。

処理60日後のでんさい地上部および根部試料のホモジネート(50 g)については、詳細な代謝物の検索を実施した。それぞれの試料は

を用いて抽出した後、図1および図2に示す分析スキームに従って、分配、Amberlite XAD-4 カラム処理、処理、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)、化学イオン化質量分析(CI-MS)などを用いて、の同定・定量を行った。また、抽出残渣については、を用いて可溶化し特徴付けを行った。

試験結果：

1) 総残留放射能 (TRR) 濃度

^{14}C 標識セトキシジムをてんさいに 1.12 kg ai/ha で処理し、処理直後、60 日および 100 日後に収穫したてんさい試料の TRR 濃度を表 1 に示す。地上部の TRR 濃度は処理直後から経時的に減少したが、根部の TRR 濃度は処理 60 日後に最大であった。処理 60 日後の地上部試料 (22.22 ppm) および根部試料 (1.42 ppm) について、代謝物の検索を行った。

2) 代謝物分布

地上部の抽出画分における放射能の分布を表 2 および図 1 に、根部の抽出画分における放射能の分布を表 3 および図 2 に示す。また、地上部における代謝物分布を表 5 に、根部における代謝物分布を表 6 に示す。

それぞれの TRR に対して、地上部が および根部が による抽出率は、
および 抽出液は、液-液分配により 水溶液、
画分に分配した。 層中の放射能は、合計で であったため、分析し
なかった。 層の総放射能は、地上部が および根部
が であった。

遊離体代謝物の分析

抽出液から移行した 層における は、地上部およ
び根部の により、
代謝物に分けられた。TLC 分析により、主要代謝物
ならびにその他の代謝物
が 層 において検出された。また、微量代謝物として、セトキシジム、
も検出さ
れた。ただし、 は分析操作中に生成した可能性がある。

の分析

遊離体の酸性あるいは中性代謝物として抽出されなかった残存残留物を合わせた後、
処理前の 水溶液中の放射能は、地上部および根部において、それぞれ TRR の
および であった
。大部分の放射能が、Amberlite XAD-4 処理における 溶出液中に回収された。
地上部については、TRR の が、水溶液から により抽出された
。これらの ^{14}C -成分は、Amberlite XAD-4 処理により
した可能性があるが、便宜上、 に含めた。最初および 2 回目の 処理後、
層に移行した 。これらの層で検出された
であった。

残りの水溶性画分の分析

酵素処理後、Amberlite XAD-4 処理から得られた 溶出液中の代謝物を 化し、その後 層と 層に分配した。地上部では、合計 が に移行した。この画分中には、 が検出された。 は、部分的に精製した画分を用いて、LC-MS により確認した。 は、LC-MS および、 を用いた の TLC により同定された。これらの されたと仮定すると、 の量は画分中の の量に相当した。

地上部において の放射能が、 層との分配後にも、 層に残存していた。水溶液には、 を含むと 考えられた。従って、これらの残留物を を行い、続いて、 を実施した。その後も 層に放射能の がまだ含まれていたため、この画分における 3 回目の を実施した。この際、 の収率を高めるのに効果的である および と共に使用した。上記の液-液分配後、 層 を TLC 分析に供すると、 および がそれぞれ および 追加して 検出された。

根部からの水層については、 が 処理後に 層に分配された。 検出された。一方で、 により、 での抽出率がわずかに 高まり、 が検出された。残存する水層は、塩を除くために Amberlite XAD-4 処理を行い、続いて、 を実施した。この処理後、 により抽出され、 が検出された。

以上要約すると、てんさいの地上部および根部において同定された代謝物の種類および量はほぼ同様であり、代謝物は主に、 であった。これらのうち、 は最大の代謝物であった。 することにより得られた主要分解物は、地上部では 、根部では であった。これら同定された代謝物を合計すると、地上部では 根部では に達した。地上部では 、根部では の未同定化合物が検出されたが、個々の化合物量はいずれも であった。

図1 ^{14}C 標識セトキシジム処理 60 日後に収穫されたてんさい地上部試料の分析スキーム
(つづく)

図1 つづき

図1 つづき

図1 つづき

図1 つづき

図1 つづき

図2 ^{14}C 標識セトキシジム処理 60 日後に収穫されたてんさい根部試料の分析スキーム
(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
<植物体内運命>

図2 つづき

図2 つづき

図2 つづき

表1 ¹⁴C 標識セトキシジムを 1.12 kg ai/ha で処理し採取されたてんさい試料の総放射能濃度

処理後日数	植物部位	総放射能濃度 (セトキシジム換算、ppm)
0	地上部	33.78
	根部	0.03
60	地上部	22.22
	地上部 (枯死した部分)	51.9
	根部	1.42
100	地上部	5.33
	地上部 (枯死した部分)	61.8
	根部	0.62

表2 ¹⁴C 標識セトキシジム処理 60 日後のてんさい地上部試料の抽出画分における放射能分布

画分	図 1 における略号	%TRR	セトキシジム 換算濃度 (ppm)
水溶液抽出液	M-Total	90.5	20.11
抽出液	Lipids	0.5	0.11
抽出 合計		91.0	20.22
	DCM-I	39.7	8.82
	DCM-II	4.8	1.06
	DCM-Lip	0.2	0.04
(Amberlite XAD-4 から)	W-D-1	4.3	0.95
	W-D-2	1.2	0.26
(処理から)	W-D-3	6.5	1.44
	W-D-4	2.8	0.61
(1回目 から)	W-D-5	18.8	4.17
(から)	W-D-6	6.3	1.39
最終水溶性画分	Final-aq.-1	4.7	1.05
	Final-aq.-2	0.8	0.18
洗浄液	Hex-I	0.0	<0.01
	Hex-II	0.0	0.01
	Hex-Lip	0.0	0.01
水溶性画分 (Amberlite XAD-4 から)	Pass + Wash-1	0.4	0.09
	Acetone -NH ₄ OH aq.	0.5	0.11
	Pass + Wash-2	0.0	<0.01
	Pass + Wash-3	<0.1	0.01
抽出残渣	Residue-Total	9.0	1.98
酵素 - 可溶化画分	Sol-Enz	5.1	1.13
酵素 - 非可溶化画分	Res-Enz	3.9	0.87
合計		100	22.22

表3 ¹⁴C 標識セトキシジム処理 60 日後のてんさい根部試料の抽出画分における放射能分布

画分	図 2 における略号	%TRR	セトキシジム 換算濃度 (ppm)
水溶液抽出液	M-Total	93.4	1.33
抽出液	Lipids	0.4	<0.01
抽出 合計		93.8	1.33
	DCM-I	57.5	0.82
	DCM-II	9.6	0.14
(から)	W-P-D	5.9	0.08
(から)	W-H-D	1.0	0.01
(から)	W-OM-D	11.9	0.17
最終水溶性画分	Final-aq.	2.6	0.04
洗浄液	Hex-I	0.0	0.00
	Hex-II	0.0	<0.01
水溶性画分 (Amberlite XAD-4 から)	Pass + Wash-1	1.4	0.02
	Acetone -NH ₄ OH aq.	2.8	0.04
	Pass + Wash-2	0.6	<0.01
抽出残渣	Residue-Total	6.2	0.09
酵素 - 可溶化画分	Sol-Enz	2.3	0.03
酵素 - 非可溶化画分	Res-Enz	3.9	0.06
合計		100	1.42

表 4 抽出残渣の による可溶化処理後の放射能分布

画分	図 1 および 2 における略号	%TRR	
		地上部	根部
酵素 - 可溶画分	Sol-Enz	5.1	2.3
Amberlite XAD-4 処理 通過 洗浄液	Pass	0.1	0.2
	Wash	0.1	0.0
溶出液	M-Enz'	4.8	1.9
層	DCM-Enz	0.5*	0.2
層	Water-Enz	4.4*	1.7
水溶出液	AA-Enz	0.1*	0.1
酵素 - 不溶画分	Res-Enz	3.9	3.9
各種溶媒抽出	Sol-Lignin	1.6	1.3
層 (pH 2)	DCM-Lig A	0.2	0.1
層 (pH 10)	DCM-Lig B	1.1	1.0
	Water-Lig	0.4	0.2
最終残渣	Res-Lignin	2.3	2.6
合計	Residue-Total	9.0	6.2

* : 地上部は 水溶出液 (AA-Enz) も含めて、 抽出を実施。

図3 セトキシジムのてんさいにおける推定代謝経路

11) セトキシジムの棉代謝試験

(資料 No. 運命-12)

試験実施機関：BASF

[GLP 非対応]

報告書作成年：1982 年

供試標識化合物：

[¹⁴C]セトキシジム
比放射能：
放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：棉（品種 DP 16）

米国 Mississippi 州 Greenville にある BASF 研究圃場において、屋外の 5 箇所の 60 × 180 cm 区画に植え付けて栽培。圃場の土壌の性質は以下の通り。

土性：シルト質壤土（砂 26.2%、シルト 57.6%、粘土 16.2%）、pH：7.4

CEC：14.5 me/100 g、有機物含量：0.6%

試験方法：

¹⁴C 標識セトキシジム（59.4 mg）を Iconol NP11 および Armatic 150（7：73）の混合物 240 mg に溶解し、この濃縮物を 100 mL の水で乳化した後、0.25 mL の At Plus 411F（オイル濃縮物）と混合した。この懸濁液を散布機を用いて、第 7～8 葉期の植物の上から散布することにより各試験区画に処理した。散布量は棉への想定最大推奨量（0.55 kg ai/ha、約 0.5 lb ai/A）をシミュレートした。

未成熟棉植物は処理 0、2、7、13 および 30 日後に、成熟棉種子は処理 87 および 91 日後に採取し、直ちに凍結保存した。未成熟植物試料は解凍して小片に細断し、その後 Waring blender でドライアイスと共にすりつぶして細かい粉末にした。CO₂ の昇華後、燃焼用試料を採取した。棉種子も同様にしてドライアイスと共にホモジナイズした。各燃焼用試料はサンプルオキシダイザーを用いて燃焼し、液体シンチレーションカウンティング（LSC）により放射能を測定した。未成熟棉植物および棉種子はそれぞれ図 1 および図 2 に示す分析スキームに従って抽出し分画した。棉種子については、薄層クロマトグラフィー（TLC）分析を実施し、代謝物の検索を行った。未成熟棉植物については、代謝物分析は実施しなかった。

図1 棉未成熟植物の分析スキーム

図2 棉種子の分析スキーム

試験結果：

1) 吸収、移行、分布

^{14}C 標識セトキシジムを棉に処理した時の未成熟植物および成熟種子の総残留放射能濃度を表 1 に示す。未成熟棉植物中の放射能濃度は処理直後の 32.16 ppm から 30 日後には 2.10 ppm に減少した。初期のサンプリング時期での植物における急速な放射能の減衰は、おそらくある程度は成長の希釈によるものと考えられた。成熟種子に含まれる放射能濃度は、0.084 ppm と少量であった。

2) 未成熟植物の分析

未成熟植物の各抽出画分における放射能分布を表 2 に示す。抽出残渣の量は、処理直後は約 6% TRR であったが、30 日後には約 16%TRR と経時的に増加した。処理直後の試料からの抽出残渣が 6%TRR であったことは、この初期においてさえ、処理放射能の一部が何らかの方法で植物成分と結合することを示唆した。処理からの時間が長くなるにつれ、により植物から抽出された放射能は少なくなり、また、この抽出液から で抽出された放射能は少なくなった。処理 30 日後の植物試料においては、総放射能残留量の 15%未満しか により抽出されず、半分以上の放射能が水層に残存した。これらの未成熟植物試料の抽出パターンは、先に実施した大豆試験の結果と類似していることから代謝経路も同じであると推測し、さらなる分析は実施しなかった。

3) 成熟種子の分析

成熟種子の各抽出画分における放射能分布を表 3 に示す。 によって抽出されない残渣は を超えたが、濃度はわずか であったため、さらなる分析は実施しなかった。 に抽出された放射能のうち、 に抽出された。 および沈澱物は合計で を占め、抽出液（水層-2 および水層-4）には が残存した。 についてさらなる化学的特徴付けを行い、 抽出液については実施しなかった。収穫した種子からの最終的な放射能の回収率は約 99%TRR であった。成熟種子の 抽出液の TLC 分析の結果を表 4 に示す。 抽出液には、 が、 抽出液には、 が検出された。 抽出液および 抽出液とも、 が主要成分であり、合計して種子中の総放射能の 10%を超えた。

4) 代謝経路

表1 ¹⁴C 標識セトキシジムで処理された棉の未成熟植物および成熟種子の総残留放射能濃度

試料	処理後日数	残留放射能濃度
		(セトキシジム換算、ppm)
未成熟植物	0	32.16
	2	18.82
	7	14.47
	13	8.70
	30	2.10
成熟種子	87 および 91	0.084

表2 棉の未成熟植物における抽出画分における放射能分布

分画	%TRR		
	処理後日数		
	0	13	30
棉未成熟植物 ^{a)}	100 ^{b)}	100 ^{c)}	100 ^{d)}
抽出残渣	6.32	10.35	15.53
非酸性化合物 層-3	12.37	10.95	4.25
酸性化合物 層-2	49.84	17.53	9.52
	8.38	13.11	4.36
	41.46	4.42	5.16
水溶性化合物	20.01	43.98	54.40
水層-2	16.37	41.82	53.34
水層-4	3.64	2.16	1.06
合計	88.54	82.81	83.70

a) 燃焼分析により測定

b) 32.16 ppm

c) 8.70 ppm

d) 2.10 ppm

表3 棉種子における抽出画分における放射能分布

分画	%TRR	セトキシジム換算放射能濃度 (ppm)
棉種子	100	0.084
抽出残渣	37.52	0.032
層-1	19.80	0.017
層-4	14.29	0.012
抽出液	0.20	< 0.001
層-3	3.76	0.003
沈澱物	3.96	0.003
水層-2	16.98	0.014
水層-4	2.29	0.002
合計	98.8	0.083

表4 棉種子の抽出液中の代謝物分析

分画	%TRR ^{a)}					合計
抽出液 ^{c)}						
抽出液 ^{d)}						
合計 %TRR ppm						

a) 100%TRR = 0.084 ppm

b) を含む。

c) 表3における 層-4由来の抽出液。精製に用いたシリカゲルに残りの
が含まれる。

d) 表3におけるジ 層-1。精製に用いたシリカゲルに残りの
が含まれる。

図3 セトキシジムの棉における推定代謝経路*

* 申請者注：報告書に記載された推定代謝経路図に
運命-130 を追記して記載した。

12) セトキシジムのアルファルファ代謝試験

(資料 No. 運命-13)

試験実施機関：日本曹達

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984 年

供試標識化合物：

[^{14}C]セトキシジム

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：アルファルファ

米国 New Jersey 州 Alpha において、 ^{14}C 標識セトキシジンを 0.5 lb ai/acre (560 g ai/ha) で処理され、処理 12 日後に採取された試料を冷凍状態で米国より輸入し、試験に使用した。BASF 社で測定した試料の総残留放射能濃度 (セトキシジム換算) は、15.8 ppm であったが、日本曹達での測定値は、13.2 ppm であった。

試験方法：

図 1 に分析スキームに従って、試料 (20 g) を抽出し分画した。放射能は液体シンチレーションカウンティング (LSC) により測定した。抽出残渣中の放射能はサンプルオキシダイザーで燃焼した後、LSC により測定した。代謝物の同定・定量には、薄層クロマトグラフィー (TLC)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、質量分析 (CI-MS および GC-MS) を使用した。

図1 試料の分析スキーム

試験結果：

1) 分布

^{14}C 標識セトキシジム処理後 12 日目に採取されたアルファルファ試料の抽出画分における放射能分布を表 1 に示す。水溶液により大部分の放射能が抽出され、抽出されない

残渣中の放射能は約 6%TRR にとどまった。層

には約 35%TRR、画分には約 52%TRR の放射能が存在した。

2) 代謝物分析

各抽出画分における代謝物分析の結果を表 2 に示す。

層

抽出液の画分における放射能は、TRR のであった。各代謝物の定量は 2 次元 TLC により行った。同定は各画分を分取 TLC により精製し、分析標品との 2 次元 TLC コクロマトグラフィーや HPLC により行った。この画分における最も主要な代謝物はであり、を占めた。他に、

が検出された。ただし、はそれぞれより分析操作中に人為的に生じた可能性があると推測された。

層

この画分の放射能は TRR のであった。各代謝物の定量は 2 次元 TLC と HPLC を併用して行った。この画分において、が検出された。ただし、は分析操作中により人為的に生じた可能性があると推測された。

画分中の分析

XAD-4 カラム処理の結果、TRR のの放射能が、それぞれカラム通過画分および溶出液中に検出された(表 1)。カラム通過画分中の代謝物は同定しなかった。

溶出液は乾固させ残留物をに溶解させた。可溶性および不溶性画分における放射能は、それぞれ TRR のおよびであった(表 1)。可溶性画分の一部を 3 種の酵素を用いて

の効果を調べた結果、の効果が認められたため、以後の実験にはを使用した。残りの可溶性画分中の代謝物は、TLC により精製した。11 個の放射能バンドが TLC プレート上に認められ、それぞれのバンドを抽出して放射能を計測した。バンド 1~5 の代謝物について、2 次元 TLC コクロマトグラフィーを実施した結果、バンド 1(最も Rf 値の高いバンド)からが同定されたが、他のバンドの代謝物は低放射能のため同定しなかった。バンド 6~11 の代謝物について、それぞれ pH 4.3、37°C の条件下で処理

(4 時間)を行った。各反応液をにより抽出した後合わせて濃縮し TLC 分析すると、10 個のバンドに分離した。それぞれのバンドの代謝物を 2 次元 TLC コクロマトグラフィーにより分析した結果、が同定さ

れた。これら の割合が最も高かった。さらに に
については質量分析計を用いて同定の確認を行った。
別途、バンド 6~11 の代謝物について、それぞれ pH 2.9 緩衝液中 37℃で 4 時間インキュベート
し 実施したが、 に抽出される放射能は と
処理の場合 と比べて少量であり、 にはあまり効果がなかった。
により を調べた結果、 が検出
された。

水可溶性画分中の の分析

XAD-4 カラムの通過画分の一部および 処理後の 非抽出層の混合物
中の微量代謝物を、 により抽出した後 し GC-MS に供した。分析標品
Dimethyl MG-SO₂ (フラグメントイオン 137、169 および 263) とのマスフラグメントグラフィ
ーの比較から、水可溶性画分に が存在することを確認した。これら代
謝物の定量は検量線を用いて実施し、試料中に が 、 が 検
出された。これらの代謝物はバンド 11 (最も低い Rf 値のバンド) に存在する可能性があると
推測された。

要約すると、非抱合体代謝物のうち最も多く検出された代謝物は、 であり を
占め、

の順に検出された。他に 1%TRR 未満の代謝物として、
も検出された。 が最も多く
検出され 、

の順に検出された。

3) 代謝経路

表1 ^{14}C 標識セトキシジム処理後 12 日目に採取されたアルファルファ試料の
 抽出画分における放射能分布*¹

抽出画分	%TRR	放射能濃度* (セトキシジム換算 ppm)
抽出残渣	5.81	0.77
層	0.02	< 0.01
層 (画分)	25.94	3.42
層 (画分)	9.10	1.20
水溶性画分		
XAD-4 カラム通過画分	6.07	0.80
溶出画分		
不溶性画分	0.60	0.08
可溶性画分	44.91	5.93
内訳 (画分)	(7.95)	
(画分)	(36.95)	
(抽出層)	(25.15)	
(非抽出層)	(11.80)	
合計	92.45	12.2

*1 申請者注：抽出画分の濃度（セトキシジム換算）は申請者が計算して記載した。

表2 ¹⁴C 標識セトキシジム処理後 12 日目に採取されたアルファルファ試料中の代謝物分析結果*2

抽出画分	%TRR													未知成分	その他	合計
層																
層																
画分 / 溶出 画分 / 可溶性画分 画分																
代謝物 合計																
濃度 (セトキシジム換算、ppm) ^b																
代謝物 合計																
濃度 (セトキシジム換算、ppm) ^b																
代謝物 合計																
濃度 (セトキシジム換算、ppm) ^b																

a : 画分の 非抽出層および XAD-4 カラム通過画分の混合液から検出。

*2 申請者注：代謝物の濃度（セトキシジム換算）は申請者が計算して記載した。

図2 セトキシジムのアルファルファにおける推定代謝経路*3

*3 申請者注：申請者が推定代謝経路図を作成し記載した。

<土壌中運命>

3. 土壌中における代謝分解試験

セトキシジムの好氣的湛水土壌中運命試験

(資料 No. 運命-14)

試験実施機関：日本曹達（株）小田原研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

供試標識化合物：

[^{14}C]セトキシジム

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試土壌：下表記載の土壌を使用した。

採取場所	神奈川県平塚市の水田土壌表層
土性 (国際土壌学会法)	軽埴土
砂 (%)	30.8
シルト (%)	39.8
粘土 (%)	29.4
粘土鉱物	アロフェン主体
有機炭素量 (g/kg)	36.6
陽イオン交換容量 (cmol (+) /kg)	34.9
pH (H ₂ O)	6.2
pH (0.01 M CaCl ₂)	5.3

試験方法：

セトキシジムの湛水土壌中運命試験を「農薬の登録申請に係る試験成績について」12 農産第 8147 号農産園芸局長通知（一部改正 16 消安第 9260 号）に従って実施した。2 mm で篩過後の生土 138.0 g (乾土 82.8 g 相当) を 250 mL 容ガス洗浄ビンに入れ、精製水 80 mL を添加して攪拌し、土壌の厚さ 5 cm 以上かつ水深 1 cm 以上となるように調整して、25 ± 2°C の暗条件下で 15 日間プレインキュベーションした。微生物の影響を検討するために滅菌試験系も設定し、121°C で 20 分間、高圧蒸気滅菌した後、同様にプレインキュベーションした。試料は、非滅菌系および滅菌系について、それぞれ 13 本および 11 本作製した。還元層の形成を確認（非滅菌系 174 mV、滅菌系 148 mV）した後、[^{14}C]セトキシジム処理液 500 μL をメスピペットを用いて添加してスパチュラで攪拌し、処理濃度を乾土当り 0.4 mg/kg (最大慣行施用量 40 g ai/10 a に相当) とした (実測濃度 0.43 mg/kg)。処理土壌は 25 ± 2°C の暗条件下で

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

181 日間静置した。試料には湿潤空気を通気し、揮発性化合物の捕集は実施しなかった。非滅菌系は処理直後、3、7、14、30、58、120 および 181 日後に、滅菌系は処理直後、7、30、58、120 および 181 日後に、土壌を 1 連で採取し、以下のスキームに従って分析を行い、HPLC を用いて定量分析を行った。また 10%IAR (%IAR : 処理量に対する割合) を超える代謝物については LC/MS による同定確認を行った。

20%IAR 以上の土壌残渣は 分画を行い、 に分画した。

セトキシジムおよび主要代謝物の半減期は、それぞれ一次式または擬一次式を用いて算出した。

試験結果：

1) 分布

表1および表2に非滅菌および滅菌試験系における放射能分布を示す。

物質収支は、非滅菌系では94.2~103.5%IAR(処理181日後の88.4%IARを除く)、滅菌系では100.4~103.1%IARの範囲であった。両試験系ともに、水層中放射能は経時的に減少して土壌層中放射能が増加し、さらに時間が経過すると土壌残渣に取り込まれた。

代謝物はHPLCクロマトグラフィーにより、その存在を推定した。セトキシジム、代謝物

については、参照物質とLC/MSのマスペクトルを比較することにより同定の確認を行った。

セトキシジムは速やかに減少し、非滅菌系では処理直後の91.4%IARから181日後には0.6%IAR、滅菌系では処理直後の90.5%IARから181日後には1.8%IARとなり、両試験系で差はなかった。

非滅菌系における主要代謝物は であり、他の代謝物として、

が推定された。

滅菌系における主要代謝物は非滅菌系と同様、 であった。

他の代謝物として、

が推定された。

非滅菌系および滅菌系において、未知代謝物がそれぞれ6種類および4種類検出されたがいずれも微量(10%IAR未満)であった。

表3に土壌抽出残渣の 分画後の各画分の放射能分布を示す。

土壌残渣の 分画により、非滅菌系では処理30日~181日後において、 画分に、 画分に、および 画分に が含まれていた。滅菌系では処理58日~181日後において、 画分に19.7、 画分に、および 画分に が含まれていた。両試験系ともに 画分に主に分布していた。

表1 水層および土壌層におけるセトキシジムおよびその代謝物の放射能分布（非滅菌系）

化合物		単位：%IAR							
		処理後日数（日）							
		0	3	7	14	30	58	120	181
セトキシジム	水層	39.2	37.0	32.6	26.2	12.8	5.0	0.3	ND
	土壌抽出液	52.3	42.2	33.9	24.6	9.6	2.1	ND	0.6
	小計*1	91.4 (0.40)	79.2 (0.34)	66.5 (0.29)	50.8 (0.22)	22.4 (0.10)	7.1 (0.03)	0.3 (<0.01)	0.6 (<0.01)
	水層								
	土壌抽出液								
	小計								
	水層								
	土壌抽出液								
	小計								
	水層								
	土壌抽出液								
	小計								
	水層								
	土壌抽出液								
	小計								
	水層								
	土壌抽出液								
	小計								
合計	水層								
	土壌抽出液								
	土壌残渣								
	試験系全体								

ND：検出せず () 内の数値は濃度 (mg/kg) を示す。

*1：水層と土壌抽出液の合計を示す。

*2：6種類の未知代謝物の合計を示す（最大値は181日後のUK2の2.5%IARであった）。

表2 水層および土壌層におけるセトキシジムおよびその代謝物の放射能分布（滅菌系）

化合物		単位：%IAR					
		処理後日数（日）					
		0	7	30	58	120	181
セトキシジム	水層	45.8	34.4	17.8	5.7	1.4	0.7
	土壌抽出液	44.7	31.7	13.8	3.3	1.2	1.1
	小計* ¹	90.5	66.2	31.7	8.9	2.6	1.8
		(0.39)	(0.29)	(0.14)	(0.04)	(0.01)	(0.01)
	水層						
	土壌抽出液						
	小計						
	水層						
	土壌抽出液						
	小計						
	水層						
	土壌抽出液						
	小計						
	水層						
	土壌抽出液						
	小計						
	水層						
	土壌抽出液						
	小計						
合計	水層						
	土壌抽出液						
	土壌残渣						
	試験系全体						

ND：検出せず () 内の数値は濃度 (mg/kg) を示す。

*1：水層と土壌抽出液の合計を示す。

*2：4種類の未知代謝物の合計を示す（最大値は120日後のUK6の3.5%IARであった）。

表3 土壌抽出残渣の 分画後の各画分の放射能分布

試験系	画分	単位：%IAR			
		処理後日数（日）			
		30	58	120	181
非滅菌	土壌残渣	20.5	25.5	34.3	33.9
		(0.09)	(0.11)	(0.15)	(0.15)
		14.5	17.7	20.3	17.9
		(0.06)	(0.08)	(0.09)	(0.08)
		2.1	3.0	4.8	3.0
		(0.01)	(0.01)	(0.02)	(0.01)
		3.6	6.0	10.8	11.3
		(0.02)	(0.03)	(0.05)	(0.05)
滅菌	土壌残渣	16.3	25.2	34.3	39.3
		(0.07)	(0.11)	(0.15)	(0.17)
		NA	19.7	24.2	28.8
			(0.08)	(0.10)	(0.12)
		NA	3.5	6.2	6.5
		(0.01)	(0.03)	(0.03)	
		NA	3.5	5.7	4.0
			(0.02)	(0.02)	(0.02)

NA：適用せず ()内の数値は濃度 (mg/kg)を示す。

2) 推定半減期

表4にセトキシジムおよび主要代謝物 M1-S の半減期の計算結果を示す。

セトキシジムの試験系全体における半減期は、非滅菌系で14日、滅菌系で18日であった。また、主要代謝物である の半減期は、非滅菌系で 、滅菌系で であった。

の減衰は滅菌系よりも非滅菌系において速い傾向にあったが、両試験系ともに、セトキシジムおよび の分解および減衰が認められたことから、分解には が寄与していると考えられた。

表4 セトキシジムおよびM1-Sの半減期(DT50)および90%消失時間(DT90)

試験系	化合物	画分	適用式	速度定数		DT50 (日)	DT90 (日)	
				k_1 (／日) * ⁵	k_2 (／日) * ⁶			
非滅菌	セトキシジム	水層	一次式* ³	4.20E-02	NA	17	55	
		土壌層* ¹	一次式	5.53E-02	NA	13	42	
		試験系全体* ²	一次式	4.87E-02	NA	14	47	
		水層	—	NC* ⁷				
		土壌層	擬一次式* ⁴					
		試験系全体	擬一次式					
滅菌	セトキシジム	水層	一次式	2.92E-02	NA	24	79	
		土壌層	一次式	4.42E-02	NA	16	52	
		試験系全体	一次式	3.92E-02	NA	18	59	
		水層	—	NC				
		土壌層	擬一次式					
		試験系全体	擬一次式					

NA：適用せず

*1：土壌抽出液を示す。

*2：水層および土壌層の合計を示す。

*3： $C = C_0 \exp(-k_1 \times t)$

*4： $C = (C_1 \times C_0) \exp(-k_1 \times t) + (C_2 \times C_0) \exp(-k_2 \times t)$ 、ただし $C_1 + C_2 = 1$

*5：コンパートメント1の速度定数。

*6：コンパートメント2の速度定数。擬一次式を用いた場合、DT50およびDT90の計算は k_2 を用いて行った。

*7：実験期間中の放射能が低かったため、計算は行わなかった。

3) 代謝分解経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

図1 セトキシジムの好氣的湛水土壤中における推定代謝分解経路

2) セトキシジムの好氣的土壌中運命試験

(資料 No. 運命-15)

試験実施機関：日本曹達（株）

[GLP 非対応]

報告書作成年：1982 年

供試標識化合物：

[¹⁴C]セトキシジム

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試土壌：下表記載の土壌を使用した。風乾後の分析値を示す。

採取場所	小田原市	長野市
土性	埴壤土	砂質埴壤土
砂 (%)	58	61
シルト (%)	24	16
粘土 (%)	18	23
有機物含量 (%)	1.7	11.8
陽イオン交換容量 (me/100 g)	35.6	31.3
pH (H ₂ O)	7.4	6.3

試験方法：

各土壌(乾土 50 g 相当)を三角フラスコに入れ、最大容水量の 60%となるように水を添加して、15℃および 25℃の暗条件下で 1 週間保存した。その後、約 50 μg のセトキシジムの処理液

0.17 mL

を各土壌

に処理した。これらを、15℃および 25℃の暗条件下で 30 日間保存した。保存期間中は三角フラスコの口をアルミ箔で覆った。処理 0、1、2、7、14 および 30 日後に試料を採取し、以下のスキームに従って分析を行い、TLC を用いて定量分析を行った。また、抽出後の水層は TLC 分析における放射能領域を掻き取って抽出し、放射能を測定した。主要代謝物については CI-MS による同定確認を行った。

土壌残渣は 分画を行い、 と に分画した。

生成した CO₂ は、 トラップで捕集して放射能を測定後、 にして残りの放射能を

再測定した。

試験結果：

1) 分布

表 1 および表 2 にそれぞれ小田原および長野土壌における放射能分布を示す。

物質収支は、小田原土壌で 97.5～102.6% IAR (% IAR：処理放射能に対する割合)、長野土壌で 98.3～103.4% IAR の範囲であった。両土壌において、抽出性放射能は経時的に減少した。一方、土壌残渣は経時的に増加し、30 日後には小田原土壌では 27.3～32.5% IAR、長野土壌では 43.5～64.2% IAR に達した。

抽出性放射能の割合は 15℃の方が高く、土壌残渣の割合は 25℃の方が高い傾向にあり、また、抽出性放射能の割合は小田原土壌の方が高く、土壌残渣の割合は長野土壌の方が高い傾向にあった。CO₂の生成量は経時的に増加し、30 日後には両土壌ともに 15℃で 8.0～9.0% IAR、25℃で 15.2～15.7% IAR となった。

表 3 および表 4 にそれぞれ小田原および長野土壌における抽出液中のセトキシジムおよび代謝物の経時的变化を示す。両土壌、両温度においてセトキシジムは速やかに減少した。セトキシジムは 15℃において、小田原土壌では処理直後の 93.4% IAR から 30 日後には 0.4% IAR、長野土壌では処理直後の 83.5% IAR から 30 日後には 0.7% IAR となった。25℃において、小田原土壌では処理直後の 93.4% IAR から 30 日後には 0.2% IAR、長野土壌では処理直後の

83.5% IAR から 30 日後には 0.1% IAR となった。15°Cでの主要代謝物は両土壌とも であり、小田原および長野土壌のいずれにおいても処理 7 日後にそれぞれ最大で および となり、その後減少した。2 番目に主要な代謝物として も認められたが、いずれの土壌も最大で 以下であった。25°Cでの両土壌での主要代謝物は処理 7 日後程度までは であったが、30 日後の残留量は が多かった。 は、小田原および長野土壌においてそれぞれ処理 7 日および 1 日後に最大で および となり、その後減少した。 は、小田原および長野土壌においてそれぞれ処理 14 日および 7 日後に最大で および となった。その他、微量代謝物としては、 等が認められたが、光照射の無い実験条件であったため の生成量は少なかった。また、 を生成する は、温度が高い程進行した。

処理 14 日後以降、抽出性放射エネルギーが減少したことから、14 日後の 抽出区の水層を使って分析した。結果を表 5 に示す。両土壌および両温度とも代謝物として主に が認められ、 も検出された。

表1 $[^{14}\text{C}]$ セトキシジムを処理した小田原土壌における放射能分布

処理後日数 (日)	処理放射能に対する割合 (%)					
	0	1	2	7	14	30
15°C						
トラップ ($^{14}\text{CO}_2$)	NA	ND	0.5	3.3	4.6	8.0
抽出液	99.6	91.3	88.0	73.8	70.4	50.5
抽出液 (1)	99.6	90.0	87.2	69.2	68.5	47.1
水層 (1)	ND	1.3	0.8	4.6	1.9	3.4
抽出液	1.5	6.0	7.7	13.5	13.6	13.1
画分	NA	6.0	7.7	13.5	13.6	13.1
抽出液 (2)	NA	5.2	7.0	9.0	7.8	7.0
水層 (2)	NA	0.8	0.7	4.5	5.8	6.1
画分	NA	ND	ND	ND	ND	ND
土壌残渣	1.5	3.3	4.0	7.7	11.6	27.3
合計	102.6	100.6	100.2	98.3	100.2	98.9
25°C						
トラップ ($^{14}\text{CO}_2$)	NA	0.1	1.3	6.7	9.4	15.7
抽出液	99.6	92.1	82.6	69.5	50.8	38.5
抽出液 (1)	99.6	89.9	82.4	68.5	47.8	36.5
水層 (1)	ND	2.2	0.2	1.0	3.0	2.0
抽出液	1.5	6.4	7.3	10.3	12.5	10.8
画分	NA	6.4	7.3	10.3	12.4	10.6
抽出液 (2)	NA	4.7	5.1	6.6	7.8	7.9
水層 (2)	NA	1.7	2.2	3.7	5.6	2.7
画分	NA	ND	ND	ND	0.1	0.2
土壌残渣	1.5	2.9	7.5	14.4	29.8	32.5
合計	102.6	101.5	98.7	100.9	102.5	97.5

NA : 分析せず ND : 検出せず

表2 $[^{14}\text{C}]$ セトキシジムを処理した長野土壌における放射能分布

処理後日数 (日)	処理放射能に対する割合 (%)					
	0	1	2	7	14	30
15°C						
トラップ ($^{14}\text{CO}_2$)	NA	ND	0.2	3.6	5.5	9.0
抽出液	97.3	87.6	81.4	69.6	52.9	40.1
抽出液 (1)	96.6	86.9	77.1	64.0	48.4	36.2
水層 (1)	0.7	0.7	4.3	5.6	4.5	3.9
抽出液	0.8	8.1	10.4	11.5	8.1	5.9
画分	NA	7.5	10.4	10.9	8.0	5.8
抽出液 (2)	NA	6.9	8.0	7.2	4.5	3.4
水層 (2)	NA	0.6	2.4	3.7	3.5	2.4
画分	NA	0.6	ND	0.6	0.1	0.1
土壌残渣	1.3	6.4	9.4	18.7	35.1	43.5
合計	99.4	102.1	101.4	103.4	101.6	98.5
25°C						
トラップ ($^{14}\text{CO}_2$)	NA	0.2	1.4	5.5	8.7	15.2
抽出液	97.3	79.2	72.5	49.0	29.1	12.4
抽出液 (1)	96.6	77.1	71.7	47.5	27.7	10.3
水層 (1)	0.7	2.1	0.8	1.5	1.4	2.1
抽出液	0.8	13.3	8.0	7.9	8.6	6.5
画分	NA	13.1	8.0	7.9	7.1	6.5
抽出液 (2)	NA	9.4	4.9	4.1	4.7	4.5
水層 (2)	NA	3.7	3.1	3.8	2.4	2.0
画分	NA	0.2	ND	ND	1.5	ND
土壌残渣	1.3	10.4	21.4	37.3	52.7	64.2
合計	99.4	103.1	103.3	99.7	99.1	98.3

NA : 分析せず ND : 検出せず

表3 小田原土壌における 抽出液中の
セトキシジムおよび代謝物の経時的变化

処理後日数 (日)	処理放射能に対する割合 (%)					
	0	1	2	7	14	30
15°C*¹						
抽出液 (1)						
抽出液 (2)						
セトキシジム	93.4	53.0	35.9	5.4	1.4	0.4

その他*²

小計

25°C*¹

抽出液 (1)						
抽出液 (2)						
セトキシジム	93.4	44.5	25.7	0.8	0.1	0.2

その他*²

小計

NA : 分析せず ND : 検出せず

*2 : その他には、

を含む。

表4 長野土壌における塩化メチレン抽出液中のセトキシジムおよび代謝物の経時的変化

処理後日数 (日)	処理放射能に対する割合 (%)					
	0	1	2	7	14	30
15℃*¹						
抽出液 (1)						
抽出液 (2)						
セトキシジム	83.5	38.6	27.5	3.7	1.2	0.7

その他*²

小計

25℃*¹

抽出液 (1)						
抽出液 (2)						
セトキシジム	83.5	19.5	9.8	0.8	1.1	0.1

その他*²

小計

NA : 分析せず ND : 検出せず

*2 : その他には、

を含む。

表 5 処理 14 日後の		抽出後の水層（「水層（2）」中の代謝物分布	
処理放射能に対する割合（％）			
処理後日数（日）	14		
15℃	小田原土壌	長野土壌	
その他*1			
合計			
25℃			
その他*1			
合計			

*1：その他には、

を含む。

2) 推定半減期

土壌中でのセトキシジムの分解は速く、両土壌、両温度においてセトキシジムの半減期は約 1 日前後であった。

3) 代謝分解経路

図1 セトキシジムの好氣的土壤における推定代謝分解経路

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<土壌中運命>

3) セトキシジムの嫌氣的土壌中運命試験

(資料 No. 運命-16)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

4. 水中運命に関する試験

1) セトキシジムの加水分解

(資料 No. 運命-17)

試験実施機関：日本曹達（株）小田原研究所

[GLP 非対応]

報告書作成年：2007 年

供試標識化合物：

[^{14}C]セトキシジム

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試水：以下の3種類の pH の Clark-Lubs 緩衝液を作成した。

pH 5 緩衝液 0.10 M フタル酸水素カリウム 250 mL と 0.10 M 水酸化ナトリウム 113 mL を混合し、蒸留水で 500 mL に定容した。

pH 7 緩衝液 0.10 M フタル酸水素カリウム 250 mL と 0.10 M 水酸化ナトリウム 145 mL を混合し、蒸留水で 500 mL に定容した。

pH 9 緩衝液 0.10 M ホウ酸 / 0.01 M 塩化カリウム (1/1) 500 mL と 0.10 M 水酸化ナトリウム 213 mL を混合し、蒸留水で 1000 mL に定容した。

これらを蒸留水で 10 倍希釈し、孔径 0.2 μm のメンブランフィルターでろ過滅菌して使用した。

試験方法：

セトキシジムの加水分解試験を EPA ガイドライン §161-1 および標準評価法に従って実施した。適量の標識セトキシジムおよび非標識セトキシジムの保存溶液を混合して減圧下乾固し、各緩衝液 150 mL を加え超音波で溶解して、10 ppm の試験溶液を作成した。各試験溶液を滅菌した試験管に 10 mL ずつ分注して共栓をし、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の恒温槽内に暗条件下で静置した。各試験溶液の pH の測定は試験開始前、7 日後および終了時 (28 日後) に実施した。

0 (薬剤添加から約 1 時間後)、1、2、4、7、14、28 日後に各試料を 2 連で取り出し、試験溶液の一部を放射能測定した後、以下のスキームに従い処理した。定量分析の結果より、被験物質の加水分解速度定数、相関係数、および半減期を一次反応式によって算出した。また分解物の同定は 28 日後の試料を用いて HPLC 分析により確認した。

試験結果：

1) 分布

試験溶液の pH の平均値は pH 5.0、7.0 および 8.6 であった。表 1 に示すように、試料中の物質収支は全ての試料で 95.5~101.8% と定量的に回収され、揮散性物質はないと推定された。

表 1 滅菌緩衝液におけるセトキシジムおよび分解物の定量値

pH	化合物	放射能回収率%						
		処理後日数						
		0	1	2	4	7	14	28
5.0	セトキシジム	96.3	95.9	77.5	66.2	52.0	32.8	13.9
	その他*							
	Total							
7.0	セトキシジム	95.3	94.8	96.9	94.7	92.5	93.7	85.7
	その他*							
	Total							
8.6	セトキシジム	99.1	97.4	100.7	99.2	95.6	95.2	93.0
	その他*							
	Total							

*：TLC 分析において同定された領域以外の放射能および水層中放射能の和

主分解物は であり、全ての pH で終了時（28 日後）に最大となり、pH 5.0、7.0 および 8.6 において、それぞれ を占めた。他に が検出されたが、試験期間を通して全ての pH で であった。

2) 推定半減期：

一次反応式によって算出したセトキシジムの加水分解速度定数および半減期を表 2 に示す。セトキシジムは、pH 5.0、pH 7.0、pH 8.6 の順に速く分解した。

表 2 pH 5.0、7.0、および 8.6 におけるセトキシジムの半減期

pH	加水分解速度係数 (／日)	相関係数 (r)	半減期 (日)
5.0	7.97×10^{-2}	0.9954	8.7
7.0	4.47×10^{-3}	0.9472	115.2
8.6	2.44×10^{-3}	0.8650	283.7

3) 分解経路

図 1 セトキシジムの推定加水分解経路 *1

*1 申請者注：申請者が 作成し記載した。

2) セトキシジムを用いた水中光分解運命試験

(資料 No. 運命-18)

試験実施機関：日本曹達（株）小田原研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

供試標識化合物：

[^{14}C]セトキシジム

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試水：セトキシジムは酸性条件で不安定であり、塩基性で安定であることが確認されていることから供試水として蒸留水に換えて安定である緩衝液（pH 9）を細孔径 0.2 μm の除菌フィルターで除菌したもの。

滅菌河川水；2005 年 11 月 8 日に神奈川県足柄上郡開成町の小田急線開成駅東の酒匂川より採取し、No. 5A の濾紙（桐山ルート用）を用いて濾過後、細孔径 0.2 μm の除菌フィルターで除菌したもの。

光源：キセノン光源（サンテスト加速暴露装置、フィルター使用 290 nm 以下を遮断）

光強度：平均 701 W/m^2 （波長範囲 290~800 nm）

試験方法：

セトキシジムの水中光分解運命試験を「農薬の登録申請に係わる試験成績について」12 農産 8147 号農産園芸局長通知（一部改正 13 生産第 1739 号）に従って実施した。適当量の標識セトキシジムの保存溶液を濃縮乾固し、各試験用液 200 mL 加え超音波で溶解した。それぞれの試験溶液を除菌フィルターでろ過後、約 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験溶液を作成した。クリーンベンチ内で照射区用に石英試験管へ 10 mL、暗対照区にガラス試験管へ 10 mL を、それぞれ 9 本ずつ分注し密栓した。

光照射区の試験容器は、キセノンランプ光源から 23 cm の位置に置き、周囲に冷却水を循環させることにより試験液を $25 \pm 2^\circ\text{C}$ に維持して設置した。暗所対照区は共栓付ガラス試験管を、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の温度範囲で調節した環境試験室（暗所）に設置した。各試験溶液の pH の測定は調製直後の測定に加え、照射終了時点においても実施した。

処理 0 時間の試料採取は試験溶液調製後、その他の試料は 2、4、7、24、48、72、103 時間後に

試験管を1本ずつ取り出し、試験溶液の一部を放射能測定し、HPLCを用いて定量分析を行った。定量分析の結果より、被験物質の分解速度定数および半減期を算出した。なお本試験における光強度の測定値は約700 W/m²であった。また分解物の同定はLC/MSで行った。

試験結果：

試料中の物質収支は全採取時点を通し、全ての試料で の範囲であり、定量的に回収された。

表1 滅菌緩衝液におけるセトキシジムおよび分解物の定量値

(光照射区)		単位：%IAR							
化合物	照射時間								
	0	2	4	7	24	48	72	103	
セトキシジム	95.7	78.2	62.4	43.5	2.8	ND	ND	ND	
Total		ND : 0.7%IAR 未満							

(暗対照区)		単位：%IAR							
化合物	経過時間								
	0	2	4	7	24	48	72	103	
セトキシジム	95.7	95.3	95.2	94.9	95.1	94.0	93.4	93.7	
Total		ND : 0.7%IAR 未満							

表2 滅菌自然水におけるセトキシジムおよび分解物の定量値

(照射区)		単位：%IAR							
化合物	照射時間								
	0	2	4	7	24	48	72	103	
セトキシジム	96.1	77.5	60.8	43.0	3.3	ND	ND	ND	
Total									
ND : 0.7%IAR 未満									

(暗対照区)		単位：%IAR							
化合物	経過時間								
	0	2	4	7	24	48	72	103	
セトキシジム	96.1	96.4	96.1	94.1	95.8	95.0	94.8	93.7	
Total									
ND : 0.7%IAR 未満									

光照射区の両試験溶液において、セトキシジムは処理 24 時間後ではほぼ消失し、処理 48 時間後では検出されなかった。

光照射区滅菌緩衝液において、

であった。この他に微量分解物として

を 検出した。

光照射区滅菌自然水において、

であった。この他に微量

分解物として を 検出した。

暗所対照区 103 時間後において、セトキシジムは滅菌緩衝液および滅菌自然水共に 93.7%IAR 残存していた。調製直後から少量 (約 4%IAR) 存在していた は 103 時間後でもほぼ同量

が残存していた。その他の分解物は検出されなかった。

推定半減期：

太陽光下における半減期 (DT50 sun) および 90% 消失期 (DT90 sun) の計算

太陽光下 (北緯 35 度 (東京)、春 (4 月～6 月)) で推定される半減期 (DT50 sun) および 90% 消失期 (DT90 sun) を求めた。北緯 35 度 (東京)、春 (4 月～6 月) における全天日射量の 1 日換算平均値が 14.6 MJ/m²/day (平成 10 年版理科年表、1974 年～1990 年の累年平均値)、太陽光の全波長の放射照度に対する 290～800 nm の放射照度の割合が 58.512% (日本工業規格 二次基準結晶系太陽電池セル規定の基準太陽光の分光放射照度分布 (JIS C 8911-1998))、および本試験における光強度が 701 W/m² であることから、(1) 式を用いて計算した。DT90 sun は (2) 式を用いて計算した。

$$DT50_{sun} = \frac{I_{DT50}}{I_s} = \frac{I_{290-800} \times DT_{50} \text{ lab} \times 24(\text{hr}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{I_0 \times (290\sim 800 \text{ nm の放射照度}) / (\text{全波長の放射照度})} \quad (1)$$

式

$$DT90_{sun} = \frac{I_{DT90}}{I_s} = \frac{I_{290-800} \times DT_{90} \text{ lab} \times 24(\text{hr}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{I_0 \times (290\sim 800 \text{ nm の放射照度}) / (\text{全波長の放射照度})} \quad (2)$$

式

DT ₅₀ sun :	太陽光下での推定水中半減期 (day)
DT ₉₀ sun :	太陽光下での推定水中 90% 消失期 (day)
I ₂₉₀₋₈₀₀ :	キセノンランプの光強度、701 W/m ²
I ₀ :	全天日射量の 1 日積算値、14.6 MJ/m ² /day
290～800 nm の放射照度 :	585.12 W/m ²
全波長の放射照度 :	1000.00 W/m ²
照射時間 :	103 hr

本試験における光強度設定値 701 W/m² のキセノンランプによる擬似太陽光 103 時間照射の太陽光換算での照射日数は以下のように算出される。

$$\text{太陽光換算日数 (日)} = \frac{I_{290-800} \times \text{照射時間 (hr)} \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{I_0 \times (290\sim 800 \text{ nm の放射照度}) / (\text{全波長の放射照度})}$$

$$\text{太陽光換算日数 (日)} = \frac{701 \times 103 (\text{hr}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{14.6 \times (585.12 / 1000)} = 30.4 (\text{日})$$

以下の表に人工光下 (若しくは暗所) における被験物質の人工光下での半減期 (DT50 lab)、90% 消失時間 (DT90 lab)、および自然太陽光下 (北緯 35 度 (東京)) における半減期、90% 消失時間の換算値 (DT50 sun、DT90 sun) を示す。

表3 人工光下および太陽光換算によるセトキシジムの半減期 (DT50)
 および90%消失時間 (DT90)

供試水	光照射区		暗所対照区
	人工光 DT ₅₀ lab (day)	太陽光換算* DT ₅₀ sun (day)	DT ₅₀ lab (day)
滅菌緩衝液	0.2	1.4	134.9
滅菌自然水	0.2	1.4	151.3

*: 北緯 35° 春の太陽光換算値

光照射区の滅菌緩衝液および滅菌自然水の人工光におけるセトキシジムの半減期は共に 0.2 日 (太陽光換算半減期 1.4 日) であった。暗所対照区の滅菌緩衝液の半減期は 134.9 日、滅菌自然水の半減期は 151.3 日であり、セトキシジムは水中における光分解を受けやすい化合物であった。細菌検出用培地を用い、試験期間における試験溶液の無菌状態の維持を確認し、セトキシジムの水中光分解に生物学的な影響が関与していないことを確認した。

主分解物の 〇〇〇 の減衰を以下に示す。 〇〇〇 の人工光による半減期は滅菌緩衝液で 〇.〇 日、滅菌自然水で 〇.〇 日であり、90%消失期は滅菌緩衝液で 〇.〇 日、滅菌自然水で 〇.〇 日であった。 〇〇〇 の人工光による半減期は滅菌緩衝液および滅菌自然水で共に 〇.〇 日であり、90%消失期は滅菌緩衝液で 〇.〇 日、滅菌自然水で 〇.〇 日であった。なお、この半減期の算出は、親化合物からの供給がある状態での値である。10% IAR を越えた 〇〇〇 は減衰が認められなかったため、半減期の計算は実施できなかった。それ以外の化合物については、生成量が 10% IAR 以下と少量であったため、半減期等の計算は行わなかった。

試験区	DT ₅₀ lab	DT ₉₀ lab	DT ₅₀ lab	DT ₉₀ lab
	(day)	(day)	(day)	(day)
滅菌緩衝液				
滅菌自然水				

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
<水中運命>

以下に本試験より推定されたセトキシジムの水中光分解における分解経路を示す。

図1 セトキシジムの水中における推定光分解経路

5. 土壌吸着試験

1) ¹⁴C-セトキシジムを用いた日本土壌における土壌吸着試験

(資料No. 運命-19)

試験実施機関：日本曹達株式会社安全性研究所

報告書作成年：1989年 [Non-GLP]

供試標識化合物：

[¹⁴C]セトキシジム
 比放射能：
 放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試土壌：

Clay loam (福島)、Silty clay loam (牛久)、Sandy clay loam (愛知)、Sand (宮崎) の4土壌。

土壌採取場所	福島農試	牛久圃場	愛知農総試	宮崎試験農場
土性*	CL	SiCL	SCL	S
砂 (%)	53.4	26.2	68.0	87.1
シルト (%)	22.8	50.9	14.5	5.7
粘土 (%)	23.8	22.9	17.5	7.2
有機炭素含有率 (%)	1.08	3.61	0.76	1.50
pH H ₂ O	7.6	7.7	7.1	7.2
KCl	6.7	6.9	6.0	6.3
陽イオン交換容量	13.5	21.4	7.9	7.0
リン酸吸収係数	540	2000	290	660
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 パーミキュライト	アロフェン パーミキュライト	カオリン鉱物 イライト	アロフェン ロイヤイト

*：国際土壌学会法による分類

試験方法：

標識セトキシジムおよび非標識セトキシジムを0.01 M CaCl₂ 溶液に溶解し、0.13、0.50、2.0 および6.0 ppm の溶液を調製した。風乾土5gに純水5mlを加え24時間放置後、各処理液20mlを加え25±1°Cで6時間振とうした。遠心分離後、上澄み液の放射能を測定し、Freundlich 吸着係数を求めた。

試験結果：

土壌採取場所	土性	1/n	K _F ^{ads}	K _F ^{ads} oc	回収率*
福島農試	Clay loam	1.089	0.41	38.0	96.2%
牛久圃場	Silty Clay loam	0.9606	0.74	20.5	96.8%
愛知農総試	Sandy clay loam	1.059	0.24	31.6	96.7%
宮崎試験農場	Sand	0.962	0.90	60.6	98.2%

* 溶液濃度0.2 ppmの場合(48時間振とう後)

6. 生物濃縮性に関する試験

魚類濃縮性試験

(資料 No. 運命-20)

試験機関：BASF (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

供試標識化合物： [^{14}C]セトキシジム

構造式：

化学名： (±)-2-(1-エトキシイミノブチル)-5-[2-(エチルチオ)プロピル]
-3-ヒドロキシシクロヘキセン-2-エノン

標識位置： ^{14}C 標識

放射化学的純度：

比放射能：

供試生物： ブルーギルサンフィッシュ (学名 *Lepomis macrochirus*)
一群各 86 尾 (処理区および無処理区)
体長：45.0 ± 2.6 mm、体重：1.16 ± 0.21 g (いずれも開始時)

方法： 魚は以下に示すとおり、連続流水式にて ^{14}C 標識セトキシジムを含む試験水に 28 日間 (取込期間) 暴露後、清水に移し 14 日間の排泄期間を設定した。経時的に魚および試験水を採取し各試料中の放射能濃度を測定し、濃縮係数、排泄速度定数、排泄半減期を求めた。また各試料を分析し、代謝物の定量・定性を行った。

暴露条件： 連続流水式

試験期間： 取込期間；28 日間
排泄期間；14 日間

試験濃度区：セトキシジム処理区 (1 濃度) と無処理区の 2 試験区を設けた。試験濃度は 2.33 ± 0.20 mg/L であった。

試験水の調製：処理区は標識体 と非標識体 18.77g を混合し、5.2L の緩衝液で原液を調製した。原液 0.625L を 3 日間で供給し、2ml/2hr を 2.5L の混合器内に入れ、連続的に希釈水と攪拌して混合した。希釈水の流速は 8.75 L/時、魚 0.5g/L/日とした。試験水槽は 60 L のガラス製のものを使用した。

環境条件： 希釈水として活性炭/イオン交換/逆浸透した井戸を用いた。水温 20.0°C (21.3 ~ 22.3°C)、明/暗条件は 16 時間/8 時間にて試験を実施した。1 日あたりの給餌量は体重の約 2% とした。なお、試験水槽は供試生物を導入するまでに 2 日間試験濃度を安定化させた。

観察および測定： 処理区および無処理区の水温、pH、溶存酸素を毎日、硬度、アルカ

り度、伝導度を1週間毎に測定した。魚の生死、異常行動についても毎日観察した。

魚採取時期：取込期間；0、1、3、7、10、14、21、28日目、下線は代謝物分析試料
排泄期間；1、3、7、10、14日目

水採取時期：取込期間；0、7、14、21、28日目、下線は代謝物分析試料
(排泄期間；0、7、14、21日目)

採取試料： 魚試料； 4尾/試料採取日、19尾/10日目、15尾/28日目、
試験水試料；1L/取込期間中の試料採取日
10mL/排泄期間の試料採取日

総¹⁴C分析方法： 魚試料；体長および重量測定後、全魚体(2尾)および全魚体(2尾)を可食部および非可食部に分離した試料を別個に均質化して2連を試料燃焼装置で処理してLSCにより放射能測定した。これを均質化全試料に供して、「魚体中の被験物質濃度(C_a)」を求めた、

試験水試料；3連で1mLをLSCにより測定して「試験水中の被験物質濃度(C_w)」を求めた。

分析方法： 魚試料；均質化した試料の一部を で抽出し、抽出物を濃縮後
で再溶解し で分配後 層を濃縮し、
で抽出した。抽出液をRadio-TLCで分析した。水
層Iは分析法30改良法により下記の原理により
に変化させてGC/MSで分析した。

未抽出残留物の は、 で
との分配により更に分離した。

また別個に、均質化した試料の一部を で抽出し、抽出物を濃縮
後水で再溶解し、この溶液を改良した分析法30で分析した。

し、 して および を生成
させ、 抽出液をRadio-TLCおよびGC/MSで分析した。

試験水試料；pH2にしてDCMで抽出し、抽出液を分析標品とのクロマト
グラフィーによりRadio-TLCおよびHPLCで分析した。

計算： BCFは一次反応速度定数である取込速度定数kuと排泄速度定数kdの比(ku/kd)として算出した。取込期間および平衡期間におけるBCFは非線形回帰曲線を用いて以下のように計算した。

$$1) \quad dCa/dt = KuCw - KdCa$$

ここで、 Ku = 取込期間中の吸収速度定数
Kd = 排泄期間の排泄速度定数
Cw = 水中のセトキシジム平均濃度
Ca = 魚体中のセトキシジム濃度
t = 時間

平衡状態では、その時間の魚体濃度変化が0になるので上の式は

$$2) \quad dCa/dt = KuCw - KdC_{ss} = 0$$

ここで、 C_{ss} = 平衡状態における魚体中のセトキシジム濃度

2)式は、計算して

$$3) \quad C_{ss} = Ku/Kd \times Cw$$

これより

$$4) \quad BCF = C_{ss}/Cw = Ku/Kd$$

3部位のBCF値は、取込データの非線形回帰曲線から計算されるKuおよびKdの値から求めた。

この方法によるの化合物分析の原理を記す。セトキシジムおよび代謝物を
 した。 の除去のあと、 で反応し、
 で分配した。親のセトキシジムおよび代謝物を
 に変換し、更に して分析する。

取込期間 28 日の魚の I の代謝物の分布

試料部位	可食部		非可食部	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
セトキシジム	'---	'---	1.60	1.03
総同定率				
未同定分画				

可食部には親化合物が検出されず、非可食部に僅か 2%TRR が検出された。 は、両
 組織で TLC により同定された主代謝物であった
 。他に が可食部で 、非可食部で 存在した。他の代
 謝物は、各々 10%TRR 未満であり、 は、検出されなかった。

取込期間 28 日の魚を分析法 30 で分析した 2 方法の比較

試料部位	可食部		非可食部	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出前の試料				
の代謝物+ 水層 I の				
分析法 30 で分析(補正值)				

可食部および非可食部の分画の [] が親化合物セトキシジムの [] から派生していた。非可食部から単離された [] を GC/MS で同定した。

取込期間 28 日の魚を分析法 30 で分析した DME の分布

試料部位	可食部		非可食部		魚全体	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出前の試料	100	21.78	100	65.00	100	59.10
抽出残渣	9.40	2.05	6.22	4.04	7.50	4.43
抽出液*	90.60	19.73	93.78	60.95	92.50	54.67
水層	47.59	10.36	54.81	35.63	31.96	18.89
層 II (TLC)	46.07	10.04	54.03	35.12	67.41	39.84
([] の添加回収率)	42.31	9.22	44.20	28.73	65.00	38.42
([] の添加回収率)	(61.92)		(69.04)			
添加回収率で補正した	68.33		64.02		NA	

* 抽出液を分析法 30 で [] に残留物を変換

取り込み期間 28 日目の可食部での [] I (TLC) で同定された親化合物および代謝物の濃度と水溶性残留 I (BASF 分析法 30 の適用) で定量された [] の合計濃度は、分析法 30 の適用により濃度と良く一致した。

(2) 試験水中の被験物質濃度 (µg/L)

濃度	取込期間 (日)				平均値	
	7	14	21	28		
総 ¹⁴ C 濃度(µg/mL)						
%TRR(ppm)	STM	91.3 (1.95)	90.6 (1.99)	90.7 (2.14)	92.2 (1.97)	91.2*

* : 申請者計算

セトキシジムの濃度は、取り込み期間を通して一定で 91 から 92%TRR 残存した。
 [] は、 [] 検出されたが [] は、7 日目および 14 日目で痕跡程度 [] 検出された。ほとんど全てがこれら 3 化合物であった。

(3) 濃縮係数

① BCF と C_{ss}

各部位の BCF 値

	可食部	非可食部	魚全体
非線形評価*	7	25	21
平衡状態での評価**	7	NA	NA

* : BCF = K_u / K_d

** : C_{ss} = BCF X C_w、C_{ss} は 7 日から 28 日の可食部中の ¹⁴C-セトキシジムの平均値で計算

可食部、非可食部、魚全体の BCF は、非線形評価では各々 7、25、21 であった。

取込期間中魚体中濃度がほぼ平衡状態に達したため 7 日から 28 日の可食部中の ¹⁴C-セトキ

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
<生物濃縮性>

シジム平均値で計算し、可食部で7であった。

7. 運命試験のまとめ

セトキシジムの哺乳動物（ラット）、植物、土壌および水中における代謝分解の要約は下記の通りであり、代謝分解経路を図1に、代謝分解の概要を表1に示す。

1) 哺乳動物（ラット）

^{14}C 標識したセトキシジム（以後、[^{14}C]セトキシジム）を用いて、ラットへの静脈内投与（10 mg/kg、単回投与）、低用量経口投与（10 mg/kg、単回投与）、反復経口投与（非標識体 14 日間投与後、10 mg/kg 単回投与）、高用量経口投与（325 mg/kg、単回投与）を行い、薬物動態、吸収・排泄、組織分布および代謝について調べた。

薬物動態

血漿中放射能濃度は、静脈内投与群では、投与直後に最高値の 19～26 ppm を示した後、速やかに減少し、48 時間後には 0.0 ppm となった。低用量単回経口投与群および反復経口投与群では、投与 2～3 時間後に最高値の 11～14 ppm を示した後、速やかに減少し、48 時間後には 0.0～0.1 ppm となった。高用量経口投与群では、投与 4 時間後に最高値の 542～554 ppm を示した後、速やかに減少し、48 時間後には 4～6 ppm となった。静脈内投与群および低用量単回経口投与群では、雄の方が雌より血漿中濃度が高い傾向が認められた。

吸収・排泄

投与した放射能の回収率は 94.6～105.7%であった。各群における排泄パターンは同様で、主要排泄経路は尿中排泄であり、回収された放射能のうち、75.9%～82.6%が尿中に、15.2～22.7%が糞中に排泄された。いずれの群においても、尿中排泄率は雌の方が雄よりやや高く、糞中排泄率は雄の方が雌よりやや高い傾向が認められた。体内残存量は 1.1～2.2%であった。

経口投与群における体内吸収率を静脈内投与群と経口投与群における尿中排泄率を基に算出すると、すべての経口投与群でほぼ 100%であった。

組織分布

静脈内投与群、低用量経口投与群および反復投与群の組織中放射能濃度は、肝臓（0.48～0.62 ppm）、腎臓（0.22～0.32 ppm）および膀胱（0.11～0.26 ppm）でやや高かったが、血液および他の組織においては 0.1 ppm 未満であった。高用量経口投与群の組織中放射能濃度は、肝臓（12.25～12.84 ppm）、膀胱（6.77～17.27 ppm）、腎臓（6.62～7.09 ppm）、血液（4.45～6.20 ppm）および残屍体（5.22～6.56 ppm）でやや高かったが、他の組織においては 3 ppm 以下であった。

代謝

尿中の主要代謝物は _____ であり、投与量の _____ を占めた。また、 _____ は _____ は _____ は _____ 認められ、他に _____ も認められた。尿中の未変化のセトキシジムの割合は 0.0～0.3%であった。糞中の主要代謝物は _____ であり、投与量の _____ 認められた。また、 _____ は _____ 認められ、他

に尿中代謝物と同様の代謝物が認められた。糞中の未変化のセトキシジムは0.0~0.5%であった。また、植物の主要代謝物 およびヤギの主要代謝物 がラットの尿において存在することが確認された。

セトキシジムはラットにおいて、

代謝されて速やかに体外に排泄されると考えられた。

2) 植物

^{14}C で標識したセトキシジムを用いて、とうもろこし、トマト、大豆、てんさい、棉およびアルファルファにおける代謝試験を行った。

とうもろこし

①とうもろこし

[^{14}C]セトキシジムを出穂期のとうもろこしに0.112 kg ai/ha で1回処理(試験 A: フィールド・コーンおよび試験 B: スイート・コーン) および0.168 kg ai/ha で2回処理(試験 C: フィールド・コーン) したのち、米国の野外圃場で栽培し経時的に試料を採取した。試料中の総残留放射能(TRR)濃度(セトキシジム換算)を測定すると、試験 A の青刈り(Forage、未成熟植物)で0.01~0.06 ppm、飼料(Fodder、成熟期の茎葉部分)で0.03~0.06 ppm、および子実(Grain)で0.04~0.06 ppm の範囲であり、試験 B の青刈りが0.03~0.15 ppm、飼料が0.05 ppm、および子実が0.05 ppm であった。試験 C では、青刈りが0.08~0.56 ppm、飼料が0.18~0.30 ppm、および子実が0.01 ppm であった。すべての試験において、処理後の時間が長くなるにつれて残留濃度は減少し、また、子実中の放射能濃度は非常に低かった。試験 C の1回目処理後20日目の青刈り(0.21 ppm)には、主要代謝物として、 および が検出され、その他に が10%TRR未満であるが検出された。 された代謝物は検出されなかった。

すると が検出されたことから、

が存在したと考えられた。試験 C からの1回目処理後104日目の飼料(約0.3 ppm)の水抽出画分にも青刈りと同様な代謝物が検出された。抽出後の残渣(55%TRR)からリグニンおよびセルロースを単離すると、それぞれにおいて約23%TRR および約1%TRRの放射能が検出されたことから、放射能はセルロースよりもリグニンに取り込まれていたと考えられた。残りの放射能は、多糖類から成ると推測された。試験 A において処理後78日目に収穫した子実(0.06 ppm)には、 に変換される代謝物は しか検出されず、大部分(84.5%TRR)の放射能がでんぷんに取り込まれたと考えられた。

②遺伝子組み換えとうもろこし

[^{14}C]セトキシジムをセトキシジム耐性ハイブリッドとうもろこしの5~6葉期および出穂直前の計2回、それぞれ約0.6 kg ai/ha の用量(最大年間処理量の約1.7倍)で処理し、米国の屋外圃場において栽培し経時的に試料を採取した。試料中の総残留放射能(TRR)濃度(セトキシジム換算)を測定すると、2回目の処理24日後に採取したサイレージ(Silage)では7.34 ppm、

2 回目の処理 76 日後に採取した飼料 (Fodder) では 5.35 ppm であったが、子実 (Grain) の TRR 濃度は 0.40 ppm と極めて低かった。サイレージ、飼料および子実において、10%TRR を超える代謝物は認められなかったが、

として検出され、それぞれにおいて、合計
認められた。すると、
が検出されたことから、
が存在したことが示された。

すると、同様に
が検出された。有機溶媒で抽出されなかった残渣について各種酵素による可溶化および化学的抽出を行った結果、植物構成成分 (でんぷん、セルロース、ヘミセルロースおよびリグニン) に分画された放射能の割合は、サイレージ、飼料および子実において、それぞれ約 12%、21%および 16%TRR であった。以上のように耐性ハイブリッドとうもろこしにおいて検出された代謝物は、非遺伝子組み換えとうもろこしにおいて検出された代謝物とほとんど変らなかった。

以上 2 つのとうもろこし代謝試験の結果から、セトキシジムはとうもろこしにおいて、遺伝子組み換えの有無にかかわらず、

と推定された。

トマト

[¹⁴C]セトキシジムをトマトに 4~6 葉期 (草丈 18 インチ) およびその 2 週間後の計 2 回、それぞれ約 0.56 kg ai/ha の用量で茎葉散布したのち、米国の野外圃場で栽培し経時的に試料を採取した。試料中の総残留放射能 (TRR) 濃度 (セトキシジム換算) を測定すると、2 回目処理後 21~73 日までに採取した成熟トマトの TRR 濃度は、0.08~1.27 ppm の範囲であり、経時的に TRR 濃度が減少する傾向が認められた。成熟トマトには、10%TRR を超える代謝物として、
が検出された。他に、
も検出された。セトキシジムはトマトにおいて、
代謝されると推定された。

大豆

①葉面処理 ([¹⁴C]セトキシジム)
[¹⁴C]セトキシジムの 1000 ppm 溶液 150 μL (150 μg セトキシジム) を大豆の第 3~4 複葉期にマイクロシリンジを用いて第 1 複葉の葉面 (約 30 cm²) に均一に塗布し、最初の 8 日間の雨天 (1 日) および夜間は温室で、それ以外は屋外で栽培した。植物を経時的に採取し、処理葉、非処理葉、根部、莖部、莢および子実に分けて分析した。処理された放射能は葉面上 (洗浄液) から急速に減少し、処理葉の放射能の大部分は葉の内部に存在した。処理葉内

に浸透した放射能は他の部位に移行し、その量は処理後 30 日で処理放射能の約 21%に達した。処理 30~90 日後に採取された子実において検出された放射能は、処理放射能の 2~3%であった。葉面処理されたセトキシジムは半減期 1 日以内で減少し、

等の代謝物に変換された。セトキシジムは初期に非処理葉にも少量認められたが、子実には認められなかった。初期には ^{14}C が多く、 ^{14}C が主代謝物であったが、90 日後には ^{14}C もかなり多く存在した。別途子実中の代謝物をより詳しく検索した結果、 ^{14}C が検出された。

②茎葉散布処理（子実の分析）

[^{14}C]セトキシジムを大豆に 1~2 葉期または 3~4 葉期に、1 kg ai/ha（最大使用量の 2 倍量）で茎葉散布（1 回）したのち、米国の野外圃場（2 ヲ所）において栽培し経時的に試料を採取した。両試験場所とも未成熟植物中の総残留放射能（TRR）濃度（セトキシジム換算）は、処理直後には約 59 ppm であったが、1 ヲ所では 41 日後に、もう 1 ヲ所では 56 日後に 1 ppm 未満に減少した。処理 89 日後の成熟期に 1 ヲ所より採取した子実中の TRR 濃度は 0.52 ppm で、その主要成分は ^{14}C であった。他に代謝物として、 ^{14}C も検出され

た。また、 ^{14}C 画分中において、 ^{14}C 存在することが示された。

③茎葉散布処理（未成熟植物の分析）

[^{14}C]セトキシジムを播種後約 2 ヲ月目の大豆に、0.56 kg ai/ha（最大使用量に相当する量）で茎葉散布したのち、米国の野外圃場において栽培した。処理 14 日後に採取した未成熟植物試料の総残留放射能（TRR）濃度（セトキシジム換算）は、3.73 ppm であり

^{14}C も検出された。

④葉面処理（[^{14}C]セトキシジム）

[^{14}C 標識したセトキシジム（[^{14}C]セトキシジム）の 1000 ppm 溶液 150 μL （150 μg セトキシジム）を大豆の第 1~2 本葉期にマイクロシリンジを用いて第 1 本葉の葉面（約 30 cm^2 ）に均一に塗布し、雨天および夜間は屋内で、それ以外は屋外で栽培した。植物を経時的に採取し、処理葉、非処理葉、根部、莖部、莢および子実に分けて分析した。処理葉の内部および表面上の放射能は徐々に減少したが、非処理葉中の放射能は処理 7 日後に最高値（処理放射能に対して 33.4%）に達し、その後経時的に減少した。大部分の放射能が葉部（処理葉および非処理葉）に存在した。処理葉中の代謝物パターンは、非処理葉とほぼ同様であり、10%を超える代謝物として、 ^{14}C が処理葉で処理放射能に対して最高 ^{14}C 、非処理葉で最高 ^{14}C 検出された。他に、 ^{14}C も検出された。

[^{14}C]標識体に特有の代謝物は検出されなかった。処理 80 日後に採取された成熟子実（TRR 濃度 0.8 ppm）には、 ^{14}C

も検出された。

以上の大豆代謝試験の結果から、セトキシジムは大豆において、

と推定された。

てんさい

①葉面処理

[¹⁴C]セトキシジムの 1000 ppm 溶液 50 μL (50 μg セトキシジム) を第 3~4 本葉期にてんさいの第 1 本葉および第 2 本葉の葉面 (約 10 cm²) にマイクロシリンジを用いて均一に塗布し、最初の 8 日間の雨天 (1 日) および夜間は屋内で、それ以外は屋外で栽培した。植物を経時的に採取し、処理葉、非処理葉および根部に分けて分析した。処理された放射能は葉面上から急速に減少し、処理葉の放射能の大部分は葉の内部に存在した。処理葉内に浸透した放射能は非処理葉および根部へ移行し、その量は処理 3 日後で最大となり処理放射能の約 20% に達したが、根部への移行は少なかった。葉面処理されたセトキシジムは半減期 1 日以内で減少し、初期に少し認められるだけであった。処理葉中に最も多く検出された代謝物は、
、処理 1 日後に最高値

に達した。他に代謝物として、
が検出された。
全体的に初期には
が
より多かったが、処理 60 日後には後者の比率が高くなった。

②茎葉散布処理 (未成熟植物の分析)

¹⁴C]セトキシジムを播種後 66 日目のてんさい (ポット栽培) に、0.5 kg ai/ha で茎葉散布したのち、屋外 (米国) で栽培した。処理直後に採取した青刈り (未成熟植物) 試料の総残留放射能 (TRR) 濃度 (セトキシジム換算) は 17.8 ppm であったが、経時的に減少し、処理 73 日後 (成熟期) の地上部には 0.3 ppm であった (根部については、放射エネルギーが十分ではなかったため、分析は行わなかった)。セトキシジムは処理直後 10.3% TRR 検出されたが、以後急速に減少し、処理 10 日後には検出されなかった。10% を超える代謝物として、

が検出された。他に代謝物として、
も検出された。

③茎葉散布処理 (成熟期試料の分析)

[¹⁴C]セトキシジムをてんさいに、1.12 kg ai/ha で茎葉散布したのち、温室 (米国) で栽培した。地上部の総残留放射能 (TRR) 濃度 (セトキシジム換算) は、処理直後から経時的に減少したが、根部の TRR 濃度は処理 60 日後に最高となった。処理 60 日後の地上部試料 (22.2 ppm) および根部試料 (1.4 ppm) について代謝物分析を行った結果、

であった。他に代謝物として、

も検出された。また、抽出残渣の分析から、放射能が炭水化物などの植物構成成分に取り込まれていることが示された。

以上のでんさい代謝試験の結果から、セトキシジムはでんさいにおいて、

と推定された。

楳

[¹⁴C]セトキシジムを第7~8葉期の棉植物に0.55 kg ai/haの用量で茎葉散布し、米国の圃場で栽培した。未成熟棉植物中の総残留放射能 (TRR) 濃度 (セトキシジム換算) は、処理直後の32.2 ppmから30日後には2.1 ppmに減少した (未成熟棉植物の代謝物分析は実施しなかった)。成熟種子のTRR濃度は、0.08 ppmと少量であった。種子中には10%を超える代謝物として が検出され、他に も検出された。セトキシジムは棉において、

と推定された。

アルファルファ

[¹⁴C]セトキシジムをアルファルファに0.56 kg ai/haの用量で茎葉散布し、米国の圃場で栽培した。処理12日後に採取された試料 (総残留放射能濃度 (セトキシジム換算) 13.2 ppm) について代謝物分析した結果、

も検出された。セトキシジムはアルファルファにおいて、

と考えられた。

以上、種々の植物において実施された代謝試験の結果から、セトキシジムはすべての植物において、ほぼ同じような経路を経て代謝されることが明らかになった。

と推定される。

3) 土壌：

^{14}C で標識したセトキシジムを用いて、好氣的湛水条件、好氣的条件および嫌氣的条件下において土壌中運命試験を行った。

好氣的湛水土壌中運命

[^{14}C]セトキシジムを好氣的湛水土壌（軽埴土）に 0.43 mg/kg の濃度になるように添加して 25℃ の暗条件下に 181 日間静置し、経時的に土壌試料を分析した（揮発性化合物の捕集は実施しなかった）。微生物の分解に対する影響を調べるために滅菌系も設定した。セトキシジムは、非滅菌系および滅菌系で速やかに減少し、消失半減期は、14 日（非滅菌系）および 18 日（滅菌系）と算出された。10% を超える代謝分解物として、 ^{14}C が認められ、非滅菌系で処理放射能（IAR）に対して最高 ^{14}C 、滅菌系で最高 ^{14}C 検出された。他に代謝物として、 ^{14}C も検出された。主要代謝物 ^{14}C の消失半減期は、 ^{14}C と算出された。の減衰は滅菌系よりも非滅菌系において速い傾向にあったが、滅菌の有無にかかわらず、セトキシジムおよび ^{14}C の分解が認められたことから、分解には微生物分解よりも物理化学的分解が大きく寄与していると考えられた。セトキシジムは好氣的湛水土壌中において、主として

^{14}C も存在すると考えられた。

好氣的土壌中運命

[^{14}C]セトキシジムを 2 種類の好氣的土壌（埴壤土および砂質埴壤土）に約 1.0 mg/kg の濃度になるように添加して 15℃ および 25℃ の暗条件下に 30 日間静置し、経時的に土壌試料を分析した。セトキシジムは両土壌および両温度において急速に分解し、消失半減期は約 1 日前後であった。10% を超える代謝物として ^{14}C が検出された。は埴壤土で処理放射能（IAR）に対して最高 ^{14}C 、砂質埴壤土で最高 ^{14}C 、 ^{14}C は埴壤土で最高 ^{14}C 、砂質埴壤土で最高 ^{14}C であった。他に代謝物として、 ^{14}C が検出された。放射性炭酸ガス（ $^{14}\text{CO}_2$ ）も認められ、処理 30 日後に埴壤土で 8.0% IAR（15℃）および 15.7% IAR（25℃）、砂質埴壤土で 9.0% IAR（15℃）および 15.2% IAR（25℃）生成した。セトキシジムは好氣的土壌において、 ^{14}C を経て、最終的には CO_2 まで分解されることが考えられた。

嫌氣的土壌中運命

4) 水中

^{14}C で標識したセトキシジムを用いて、加水分解性および水中光分解性について調べた。

加水分解

[^{14}C]セトキシジムを pH の異なる滅菌緩衝液に 10 ppm の濃度になるように添加して 25°C の暗条件下に 30 日間静置し、経時的に試料を分析した。セトキシジムの消失半減期は pH 5.0、pH 7.0、pH 8.6 においてそれぞれ 9 日、115 日および 284 日と算出され、セトキシジムは塩基性条件下で安定であり酸性条件下で不安定であった。10% を超える分解物は であり、すべての pH で終了時 (28 日後) に最大となり、pH 5.0、7.0 および 8.6 において、それぞれ処理放射能に対して を占めた。他に分解物として が検出されたが、試験期間を通してすべての pH で であった。

も認めら

れた。

水中光分解

[^{14}C]セトキシジムを滅菌緩衝液 (pH 9) および滅菌自然水 (河川水) に約 10 ppm の濃度になるように添加し、25°C においてキセノンランプ光 (光強度約 700 W/m²) を 103 時間連続照射し、経時的に試料を分析した。セトキシジムは光照射により速やかに分解し、消失半減期は両試験系とも 0.2 日 (北緯 35 度 (東京) の春 (4 月~6 月) の太陽光換算では 1.4 日) と算出された。処理放射能 (IAR) に対して 10% を超える分解物は、滅菌緩衝液では、

、滅菌自然水では、

であった。他に分解物とし

て、

も検出された。主要光分解物の消失半減期を算出すると、

で

あったが、 は減衰が認められなかったため、その消失半減期は計算できなかった。セトキシジムは水中において光照射により、

すると考えられた。

5) 土壌吸着

OECD 化学品テストガイドライン 106 に従って、4 土壌を用いて土壌吸着試験を実施した結果、Freundlich の土壌吸着係数(Kads Foc)は平均で 37.5 であり、土壌における移行性の可能性が示唆された。

6) 生物濃縮性

ブルーギルサシイッシュを用いた魚体濃縮性試験を設定濃度は2.20 µg/L、流水式で28日間暴露し実施した。その結果、可食部、非可食部、魚全体のBCFは非線形評価で各々7、25、21であった。これは被験物質が魚体組織内に長期間残留しないことを示唆するものであった。

以上の試験結果より、セトキシジムは速やかに環境中で分解され、親およびその代謝分解物はヒトも含めた自然環境中に長期間残留することは極めて少ないものと判断される。

図1 セトキシジムの動植物、土壌および水中における代謝分解経路図

表1 代謝分解の概要 (続き)

試料			投与量または処理量に対する割合 (%)															投与量または処理量に対する回収率				
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	未同定		抽出残渣	CO ₂	その他	未分析
大豆	[¹⁴ C]標識体、第1複葉に葉面処理 (150 µg ai / 30 cm ²)	7日後処理葉	0.3 (1.1)																			
		7日後非処理葉	0.0 (0.0)																			
		30日後種子	ND																			
	[¹⁴ C]標識体、茎葉散布、1 kg ai/ha	89日後子実																				
	[¹⁴ C]標識体、茎葉散布、0.56 kg ai/ha	14日後未成熟植物																				
	[¹⁴ C]標識体、第1本葉に葉面処理 (150 µg ai / 30 cm ²)	7日後処理葉	0.0																			
		7日後非処理葉	0.0																			
		80日後成熟子実	<0.1 (<0.01)																			
	[¹⁴ C]標識体、第1および第2本葉に葉面処理 (50 µg ai / 10 cm ²)	7日後処理葉	0.1 (0.1)																			
		7日後非処理葉	0.0 (0.0)																			
		60日後根部																				
	てんさい	3日後青刈り	0.3 (0.02)																			
26日後青刈り																						
[¹⁴ C]標識体、茎葉散布、1.12 kg ai/ha		60日後地上部	0.3 (0.07)																			
	60日後根部	0.5 (0.01)																				
棉	[¹⁴ C]標識体、茎葉散布、0.55 kg ai/ha	87/91日後成熟種子																				
7N77#77	[¹⁴ C]標識体、茎葉散布、0.56 kg ai/ha	12日後植物体																				

空欄：分析せず、ND：検出されず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある