

### 3. 製剤を用いた試験成績

#### ① 急性経口投与毒性試験

ラットを用いた急性経口投与毒性試験

(資料 No.毒 C1)

試験機関：(株)DIMS 医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度 : トブラメゾン 3.6%液剤

組成 ; トブラメゾン原体 3.6%  
水、界面活性剤等 96.4%

試験動物 : SD 系ラット、9 週齢、体重 雌 199~229 g、1 群 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 2000 mg/kg (10 mL/kg) の用量で日本薬局方注射用水に溶解させ、第 1 群の 3 匹に強制経口投与したが、2 匹で死亡が認められたため、第 2 群の 3 匹に 300 mg/kg (10 mL/kg) の用量で強制経口投与した。第 2 群では死亡例が認められなかったため、第 3 群の 3 匹に 300 mg/kg の用量で強制経口投与した。

試験項目 : 一般状態および死亡の有無を投与当日は投与直前および投与 15、30 分後、投与 1、2、4 および 6 時間後に、投与後 1 日から 14 日 (実験終了日) までは 1 日 2 回観察した。体重は投与直前、投与後 1、3、5、7 および 14 日に測定した。実験終了時に全生存動物を剖検し、肉眼的病理学検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000
死亡開始および終了時間	投与 4 時間後から 6 時間後
症状発現および消失時間	投与 15 分後から開始 投与 24 時間後には回復
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

300 mg/kg 体重で投与した群では、一般状態および体重で被験物質投与による変化はみられず、肉眼的病理学検査で異常所見は観察されなかった。

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

2000 mg/kg 体重で投与した群では、投与 15 分後から全例に沈静、筋緊張低下、緩徐呼吸および側臥位がみられ、投与 6 時間後までには 3 例中 2 例が死亡した。生存した 1 例は、翌日には回復していた。体重では、投与 1 日後に減少が認められたが、3 日以降には増加がみられた。肉眼的病理学検査において、投与 6 時間後に死亡した 2 例では、肝臓の変色がみられたが、生存した 1 例には異常所見が認められなかった。

② 急性経皮投与毒性試験

ラットを用いた急性経皮投与毒性試験

(資料 No. 毒 C2)

試験機関：(株)DIMS 医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度 : トプラメゾン 3.6%液剤

組成 ; トプラメゾン原体 3.6%  
水、界面活性剤等 96.4%

試験動物 : SD系ラット、雄7週齢、雌10週齢、体重 雄244~252g、雌247~267g、  
1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間

投与方法 : 2000mg/kgの検体を、前日剪毛したラットの背部皮膚に4×5cmの広さで塗布し、  
ガーゼ4枚を重ねて当て、テフロンシートで覆った後、非刺激性テープでラッ  
トの身体を二重に巻き、24時間貼付投与した。投与終了後、残存する検体を注  
射用水で除去した。

試験項目 : 一般状態および死亡の有無を投与当日は投与直前および投与15、30分後、投与  
1、2、4および6時間後に、投与後1日から14日(実験終了日)までは1日2  
回観察した。体重は投与直前、投与後3、7および14日に測定した。実験終了  
時に全生存動物を剖検し、肉眼的病理学検査を行った。

結 果 :

投与方法	経皮
性	雌雄
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始および終了時間	雌雄ともに死亡例なし
症状発現および消失時間	一般状態の変化なし
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

観察期間中に死亡例は認められず、一般状態および体重においても影響は認め  
られなかった。剖検所見においても、雌雄ともに異常は認められなかった。

③ 皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 C3)

試験機関：(株)DIMS 医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度 : トプラメゾン 3.6%液剤

組成 ; トプラメゾン原体 3.6%  
水、界面活性剤 等 96.4%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、10 週齢、雄、体重 1.884~2.442 kg、1 群 3 匹

試験期間 : 4 日間観察

試験方法 : 投与前日に剪毛したウサギの背部に検体 0.5 mL を含ませたリント布 (2.5×2.5 cm) に閉塞貼布した。閉塞貼布 4 時間後に、微温の注射用水を含ませた脱脂綿で、皮膚に残留した検体を除去した。

試験項目 : 検体除去約 1、24、48、72 時間後および 4 日後に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し Draize 法にしたがって採点した。さらに、各個体の 1、24、48、72 時間の点数を合計し、観察数で割った。各個体の点数を加算し、動物数で除して皮膚一次刺激評点 (PII) を算出し、以下に従い刺激性を評価した。

刺激性：なし PII=0  
軽度 0 < PII ≤ 2  
中等度 2 < PII ≤ 5  
強度 5 < PII

結果 : 観察した刺激性変化の採点および PII は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間				PII
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
1	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0.2
	浮腫	4	0	0	0	0	
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	

除去 1 時間後から 24 時間後までグレード 1 の紅斑が 3 例中 1 例にみられた。48 時間以降は刺激性変化がみられなかった。

以上の結果から、皮膚一次刺激評点 (PII) は 0.2 と算出され、ウサギの皮膚に対する軽度の刺激性物質に分類された。

④ 眼刺激性試験

1) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 C4)

試験機関：(株)DIMS 医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度 : トブラメゾン 3.6%液剤

組成 ; トブラメゾン原体 3.6%  
水、界面活性剤 等 96.4%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、10 週齢、雌、体重 1895~2137 g、1 群 3 匹

観察期間 : 8~13 日間 (非洗眼群) および 3~4 日間 (洗眼群)

試験方法 : 検体 0.1 mL を右眼に適用した。洗眼群については、点眼約 30 秒後に 30 秒間、微温の生理食塩液にて洗眼した。

試験項目 : 投与約 1, 24, 48, 72 時間後および非洗眼群はその後 2 匹が投与 8 日後まで、1 匹は投与 13 日後まで、洗眼群の 2 匹は投与 72 時間後まで、1 匹は 4 日後まで角膜、虹彩および結膜などの刺激性変化を観察し、Draize らの基準<sup>1)</sup>にしたがって評価した。

- 1) 角膜 (程度点数×面積点数×5)、虹彩 (点数×5)、結膜 ((発赤点数+浮腫点数+分泌物点数)×2) の各個体の合計を算出し、各個体の合計点数を観察時点ごとに加算し、匹数で除した各時点平均値の最高値 (スコア) を以下に当てはめ刺激性を評価した。

0<スコア≤ 0.5	刺激性なし
0.5<スコア≤ 2.5	実質的に刺激性なし
2.5<スコア≤ 15	ごく軽度の刺激性あり
15<スコア≤ 25	軽度の刺激性あり
25<スコア≤ 50	中等度の刺激性あり
50<スコア≤ 80	重度の刺激性あり
80<スコア≤ 100	ごく重度の刺激性あり
100<スコア≤ 110	最強度の刺激性あり

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁に示す。

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

項目			最高 点数	投与後時間														
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日	10 日	11 日	12 日	13 日	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜混濁	程度 <sup>a)</sup>	4	0	2	2	2	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-
			面積 <sup>b)</sup>	4	0	4	4	4	4	3	1	0	0	-	-	-	-	-
			虹彩 <sup>c)</sup>	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-
		結膜	発赤 <sup>d)</sup>	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-
			浮腫 <sup>e)</sup>	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-
			分泌物 <sup>f)</sup>	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	動物 番号 2	角膜混濁	程度	4	0	2	2	2	1	1	0	0	0	-	-	-	-	-
			面積	4	0	4	4	4	3	2	0	0	0	-	-	-	-	-
			虹彩	2	1	1	1	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-	
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-
			浮腫	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	-	-	-	-	-
			分泌物	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	動物 番号 3	角膜混濁	程度	4	0	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	4	4	4	4	4	4	4	2	0	0	0	0	0
			虹彩	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
評点*合計			330	41	167	155	153	102	92	70	31	17	7	7	2	2	0	
平均*			110	13.7	55.7	51.7	51.0	34.0	30.7	23.3	10.3	5.7	7.0	7.0	2.0	2.0	0.0	
洗眼群 (注)	角膜混濁	程度	4	0.0	0.7	0.3	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		面積	4	0.0	1.0	0.7	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		虹彩	2	1.0	0.3	0.3	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	1.0	0.3	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		浮腫	4	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		分泌物	3	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	平均*			110	11.7	11.3	7.0	0.7	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	

(注) : 3匹の平均 ただし4日は1匹

\* : Draize 法による評価点

角膜では非洗眼群および洗眼群ともに投与 24 時間後に混濁がみられ、非洗眼群では投与 8 日まで継続したのに対し、洗眼群では投与 3 日にはすべて消失した。

虹彩では非洗眼群および洗眼群ともに投与 1 時間後に刺激性変化がみられ、非洗眼群では投与 11 日にはすべて消失したのに対し、洗眼群では、投与 3 日にはすべて消失した。

結膜では非洗眼群および洗眼群ともに発赤、浮腫および分泌物が投与 1 時間後からみられ、これらは非洗眼群では投与 13 日にすべて消失したのに対し、洗眼群では投与 4 日にすべて消失した。

以上の結果から、Draiz らの基準に従い、検体のウサギの眼粘膜に対する刺激性は重度に分類され、洗眼により刺激性は軽減されるものと判断する。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験 (600 倍希釈液)

(資料 No. 毒 C5)

試験機関：(株)DIMS 医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度 : トブラメゾン 3.6%液剤

組成 ; トブラメゾン原体 3.6%  
水、界面活性剤 等 96.4%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、10 週齢、雄、体重 2.024~2.264 kg、1 群 3 匹

観察期間 : 3 日間

試験方法 : 検体 (600 倍希釈液) 0.1 mL を右眼に適用した。

試験項目 : 投与約 1、24、48、72 時間後まで角膜、虹彩および結膜などの刺激性変化を観察し、Draize らの基準<sup>1)</sup>にしたがって評価した。

- 1) 角膜 (程度点数×面積点数×5)、虹彩 (点数×5)、結膜 ((発赤点数+浮腫点数+分泌物点数) ×2) の各個体の合計を算出し、各個体の合計点数を観察時点ごとに加算し、匹数で除した各時点平均値の最高値 (スコア) を以下に当てはめ刺激性を評価した。

0<スコア≤ 0.5	刺激性なし
0.5<スコア≤ 2.5	実質的に刺激性なし
2.5<スコア≤ 15	ごく軽度の刺激性あり
15<スコア≤ 25	軽度の刺激性あり
25<スコア≤ 50	中等度の刺激性あり
50<スコア≤ 80	重度の刺激性あり
80<スコア≤ 100	ごく重度の刺激性あり
100<スコア≤ 110	最強度の刺激性あり

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 点数	投与後時間			
				1 時 間	24 時 間	48 時 間	72 時 間
動物 番号 1	角膜 混濁	程度 <sup>a)</sup>	4	0	0	0	0
		面積 <sup>b)</sup>	4	0	0	0	0
	虹彩 <sup>c)</sup>		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 <sup>d)</sup>	3	0	0	0	0
		浮腫 <sup>e)</sup>	4	0	0	0	0
		分泌物 <sup>f)</sup>	3	0	0	0	0
動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
評点*合計			330	0	0	0	0
平均*			110	0.0	0.0	0.0	0.0

\* : Draize 法による評価点

角膜、虹彩、結膜に刺激性変化はみられなかった。

以上の結果から、Draiz らの基準に従い、検体（600 倍希釈液）のウサギの眼粘膜に対する刺激性なしに分類された。



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

⑤ 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C6)

試験機関：Biototech Co., Ltd. (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度 : トブラメゾン 3.6%液剤  
組成、トブラメゾン原体 3.6%  
水、界面活性剤等 96.4%

試験動物 : ハートレイ系モルモット、5 週齢、雄、体重 342~396 g、  
試験群 20 匹、対照群 10 匹、陽性対照については試験機関の背景データを引用した。

試験期間 : 誘発後 48 時間観察

試験方法 : [Buehler 法]

投与量設定根拠:

陽性対照; 本試験では既知の感作性物質を用いた陽性対照 (信頼性確認) 群を設けていないが、試験施設では定期的に別に試験を行なっている (2010 年 1 月 29 日から 2 月 28 日に実施)。その結果、陽性対照物質 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン (CDNB) により、試験系は選択した実験条件下で感作性化合物を検出できることが示された。

感作; 感作までに肩部位を刈毛し、リント布に検体処置群は 100%濃度の検体 0.2mL を含ませて 6 時間閉塞貼付した。閉塞貼付 6 時間後に微温の注射用水を含ませた脱脂綿で皮膚に残留した検体を除去した。初回感作の 7 および 14 日後に、再感作を実施した。陰性対照群には同様の方法で注射用水 0.2 mL を 6 時間閉塞貼付した。

惹起; 最終感作の 14 日後に左右腹側部を刈毛し、左腹側部には 100%濃度の検体 0.2mL を、右腹側部には注射用水 0.2 mL を感作時と同様の方法で 6 時間閉塞貼付した。

観察項目: 惹起貼付除去 24 時間および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。

評価: 群ごとに評点 1 以上を示した動物数を全動物数で除し、100 分率で示した陽性率(%) を以下に当てはめ皮膚感作性の程度を評価した。

0% ≤ 陽性率 ≤ 8%	ごく軽度
9% ≤ 陽性率 ≤ 28%	軽度
29% ≤ 陽性率 ≤ 64%	中等度
65% ≤ 陽性率 ≤ 80%	強度
81% ≤ 陽性率 ≤ 100%	極度

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

結果 : 各観察時間における感作反応が認められた動物数を下表に示す。

群		供試動物数	感作反応動物数								陽性率(%)		
			24 時間				48 時間				24 時間	48 時間	
			皮膚反応評点				皮膚反応評点						
			感作	惹起	0	1	2	3	0	1	2	3	
検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
		注射用水	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
	溶媒 (注射用水)	100% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		注射用水	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
陽性 対照	感作群 *	1.0% DNCB	10	0	0	4	6	0	0	4	6	100	100
		オリーブ油	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
	対照群 *	溶媒 (オリーブ油)	0.1% DNCB	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0
		オリーブ油	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

\* : 試験機関の背景データを引用

検体処理の誘発部位には、皮膚反応が認められなかった。

本試験では、陽性対照群を設定していないが、当施設では定期的に皮膚感作性において DNCB を用いて Beuhler 法による試験を実施し、その結果から試験手技に問題のないことを確認している。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると考えられる。

### IX. 動植物および土壌等における代謝・動態

(代謝・動態試験一覧表)

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-1 GLP	動物代謝 ( 標識)	ラット	500、400、200、100、10 mg/kg 単回経口投与  120 時間 血中濃度測定	血漿半減期(t <sub>1/2</sub> ) 初期：雄 1.1~9.6、雌 0.9~13.5 終末：雄 30.3~41.1、雌 20.7~39.9 T <sub>max</sub> (hr) : 1 C <sub>max</sub> (ug Eq/g) : 雄 0.179~25.41 雌 0.135~19.75 AUC (μg Eq×hr/g) : 雄 1.3~94.2 雌 1.0~69.0	(2002 年)	代謝-10
	動物代謝 ( 標識、 標識)		標識体 高用量(300mg/kg) 低用量(10mg/kg) 単回経口投与 168 時間排泄率測定	高用量 尿：雄 7.91%、雌 16.04% 糞：雄 91.99%、雌 86.71% 体内残留：雄 0.13%、雌 0.09% 総回収率：雄 100.03%、雌 102.91% 呼吸：<0.1%(投与後 96 時間まで) 低用量 尿：雄 15.68%、雌 29.15% 糞：雄 80.16%、雌 73.08% 体内残留：雄 0.01%、雌 0.01% 総回収率：雄 96.86%、雌 103.40%		代謝-15
			標識体 非標識体 14 回+ 標識体 1 回 高用量経口投与 168 時間排泄率測定	高用量(前投与有) 尿：雄 8.89%、雌 14.44% 糞：雄 85.30%、雌 86.74% 体内残留：雄 0.05%、雌 0.02% 総回収率：雄 94.36%、雌 102.37%		
			標識体 高用量(300mg/kg) 単回経口投与 168 時間排泄率測定	高用量 尿：雄 8.69%、雌 10.33% 糞：雄 89.78%、雌 85.48% 体内残留：雄 0.01%、雌 0.01% 総回収率：雄 98.82%、雌 95.96%		
	動物代謝 ( 標識)		標識体 高用量(300mg/kg) 低用量(10mg/kg) 単回経口投与  経時的組織内分布測定	肝臓、腎臓、胃腸管およびその内容物で投与後 1~2 時間で最も高い。 高用量(投与後 2 時間) 肝臓：(26.28-40.25 μg eq/g) 腎臓：(38.07-66.74 μg eq/g) 胃腸管及び内容物(投与後 1~2 時間)： (114.77-12848.56 μg eq/g) 低用量(投与後 1 時間) 肝臓：(2.21-2.56 μg eq/g) 腎臓：(2.30-3.26 μg eq/g) 胃腸管及び内容物： (12.35-194.36 μg eq/g) いずれの臓器・組織においても投与後 168 時間まで次第に減少。		代謝-19

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
(続き) 代謝-1 GLP	動物代謝 ( 標識)  (4) 胆汁排泄	ラット	標識体 高用量(300mg/kg) 低用量(10mg/kg) 単回経口投与  48時間胆汁排泄測定	胆汁排泄率 高用量：雄 9.42%、雌 6.69% 低用量：雄 31.46%、雌 18.98% 生物学的利用率： 高用量：17.21-22.33% 低用量：46.75-47.56% 吸収率(推定) 高用量：>7% 低用量：>19%	(2002年)	代謝-23
代謝-2 GLP	動物代謝 ( 標識、 標識)  代謝物定性	ラット	標識体 高用量(500mg/kg) 単回経口投与 DX 群 標識体 高用量(300mg/kg) 単回経口投与 D 群  尿中の代謝物の定性分析	同定された尿中代謝物 標識体：  トブラメゾン  標識体：	(2002年)	代謝-24
	動物代謝 ( 標識、 標識)  代謝物定量		標識体 高用量(500mg/kg) 単回経口投与 DX 群 および 1) 生体内動態実験 試料(代謝-1)の 尿、糞および胆汁  尿、糞および胆汁中 代謝物の定量分析	尿中代謝物： トブラメゾン(3.96-21.30% IAR)  糞中代謝物： トブラメゾン(66.33-91.71% IAR)  胆汁中代謝物： トブラメゾン(3.41-13.65% IAR)		
	動物代謝 ( 標識、 標識)  代謝物定量		低用量(10mg/kg) 標識体 標識体 単回経口投与 V 群  高用量(300mg/kg) 標識体 標識体 単回経口投与 W 群  肝臓および腎臓中 代謝物の定量	肝臓中代謝物： トブラメゾン(0.52-1.72% IAR)  腎臓中代謝物： トブラメゾン(0.24-0.55% IAR)		

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
代謝-3 GLP	動物代謝 ( 標識)  排泄率 代謝物分析	ウサギ	標識体 高用量(50mg/kg) 低用量(10mg/kg) 単回経口投与  168時間尿・糞 排泄率測定  高用量排泄物中の 代謝物の分析	高用量 尿：16.40%、糞：31.05% ケージ洗浄液：1.00% 体内残留：1.65% 総回収率：50.09%  低用量 尿：51.47%、糞：42.45% ケージ洗浄液：5.11% 体内残留：1.89% 総回収率：100.92%  尿中代謝物の定性  尿中代謝物： トプラメゾン(33.19% IAR)  糞中代謝物： トプラメゾン(48.85% IAR)	(2003年)	代謝-33
代謝-4 GLP	植物代謝 ( 標識、 標識) (in-life試験)	トウモ ロコシ	両標識体をSC化し 146.4 g/haの割合で ポット植えの3-5葉 期の植物に散布、処 理後経時的に各部 位を採取	各時点でのTRR( 標識体、 標識体処理の親換算 mg/kg) 1日後青刈り：7.681、7.645 9日後青刈り：2.130、2.089 16、15日後青刈り：1.163、0.827 30、29日後青刈り：0.544、0.468 60、59日後 糊熟後期の地上部： 0.294、0.534 77日後茎葉： 0.213、0.730 77日後穀粒： 0.032、0.107	(2000年、 修正報告 書2002年)	代謝-39
代謝-5 GLP	植物代謝 ( 標識、 標識) (残留物の分析)	トウモ ロコシ	資料No.代謝-4で採 取した試料の代謝 試験	各部位の主要代謝物 ( 標識 体、 標識体処理の%TRR) 青刈り：親 (33.2-78.7、55.7-69.9) 糊熟後期の地上部： 親 (10.5、40.4) 茎葉：親 (19.6、40.9) 穀粒：親 (2.5、2.1) 定量された代謝物	(2002年、 修正報告 2004年)	代謝-41

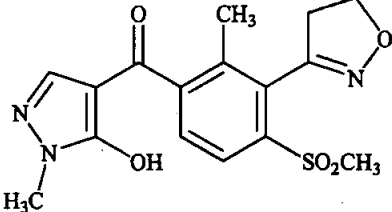
本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

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)	記載ページ
—	土壌中動態 (好氣的湛水土壤)		当該農薬が「水田等において使用されない」ことから試験成績の提出を行わない			代謝-46
代謝-6 GLP	土壌中動態 (好氣的土壤) (標識、標識)	土壤 (米国土壤) ノースカロライナ	好氣的条件下 100g/ha 0.153 g/kg 乾土換算で添加 364 日間経時的に測定	親化合物の半減期：(兩標識体の平均より算出) DT <sub>50</sub> ：31.0 日 DT <sub>90</sub> ：43653 日(申請者計算) 揮散性物質(364 日)： 標識：0.75% 標識：1.61% 主たる代謝物： 親化合物、 抽出残渣：	(2002 年)	代謝-47
代謝-7 GLP	土壌中動態 (好氣的土壤) (標識)	土壤 (米国土壤) アダホ イディア アイオ ミネソタ カスカゴタ	好氣的条件下 2 x 50 g/ha 約 0.14 g/kg で添加 383 または 388 日間経時的に測定	親化合物の半減期： DT <sub>50</sub> ：93.7-201.5 日 DT <sub>90</sub> ：397-94001 日(申請者計算) CO <sub>2</sub> 発生率(383 または 388 日)： 3.28-14.22% 主たる代謝物： 親化合物、 抽出残渣：	(2002 年)	代謝-55
代謝-8 GLP	土壌中動態 (好氣的土壤) (標識) 代謝物の分析	土壤 (米国土壤) アダホ ミネソタ	資料 No. 代謝-7 で得られた土壤 (アダホ、ミネソタ)	Unk1 は、参照物質との比較分析により 同定	(2004 年)	代謝-69
代謝-9 GLP					(2002 年)	代謝-70
代謝-10 GLP	土壌中動態 (嫌氣的土壤) (標識)	土壤 (ドイツ土壤) リンパガウ	嫌氣的条件下 100g/ha 0.114 g/kg 乾土換算で添加 119 日間経時的に測定	親化合物の半減期： DT <sub>50</sub> ：22 日 DT <sub>90</sub> ：72 日 揮散性物質(119 日)：0.0% 主たる代謝物： 親化合物、 抽出残渣：	(2003 年)	代謝-76

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)	記載ページ
代謝-11 GLP	土壌中動態 (嫌氣的土壌) ( 標識)	土壌 (ドイツ土壌) リンガガ初	嫌氣的条件下 100 g/ha 0.131g/kg 乾土換算 で添加 120 日間経時的に測定	親化合物の半減期： DT <sub>50</sub> ：30 日 DT <sub>90</sub> ：100 日 揮散性物質(120 日)：0.0% 主たる代謝物： 親化合物、 抽出残渣：	(2003 年)	代謝-82
代謝-12 GLP	水中動態 (加水分解) ( 標識)	pH4、5、 7および 9の 緩衝液	5.19-5.30μg/ml 溶液 50°C(5 日間測定) 25°C(30 日間測定)	推定半減期 いずれの条件においても 親化合物は分解せず	(1999 年)	代謝-88
代謝-13 GLP	水中動態 (水中光分解) ( 標識)	pH5、9の 緩衝液 および 自然水	約 5 μg/ml 溶液 キノンランプ 光強度平均 471W/m <sup>2</sup> 測定波長範囲： 300-1100nm 照射日数： 17 日(緩衝液) 30 日(自然水)	半減期(東京太陽光換算値) 緩衝液：安定なため算出せず 自然水：DT <sub>50</sub> 252 日 DT <sub>90</sub> 840 日	(2000 年)	代謝-92
代謝-14 GLP	土壌吸着	土壌 (日本4 土壌) 茨城 栃木 埼玉 宮崎)	5.020、2.008、0.5020、 0.2008 および 0.04016 μg/mL の 0.01 M CaCl <sub>2</sub> 溶液 10mL を 10g の土壌 に添加 25°C で 24 時 間振とう	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> <sub>oc</sub> ：111-255	日曹分析 センター (2010 年)	代謝-99
-	生物濃縮性 (魚類濃縮性)	本試験は、トプラメゾンの水-オクタノール分配係数 (LogPow) が、3.5 以下 (LogPow = -1.13) であるため、当該試験成績の提出を行わない。				代謝-102
代謝-15 GLP	嫌氣的水中 動態 ( 標識) ( 標識)	ため池 底質 (米国) ササゴク	嫌氣的底質条件 100 g ai/ha/年 0.2 μg/g 水中濃度で 添加 362 日間経時的に測定	親化合物の半減期：(水+底質) 標識：DT <sub>50</sub> ：7.4 日 標識：DT <sub>50</sub> ：8.1 日 主たる代謝物：(両標識体) 親化合物、 底質抽出残渣：(両標識体)	(2002 年)	代謝-103

〈代謝物一覧〉

由来	略称	化学名	構造式
親化合物	トブラゾン	[3-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)-4-mesyl-o-tolyl](5-hydroxy-1-methylpyrazol-4-yl) methanone  [3-(4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-4-メシル-オ-トリル](5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール-4-イル)メタンオン	 <p>The chemical structure shows a central benzene ring substituted with a methyl group (CH<sub>3</sub>) and a mesityl group (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). This benzene ring is connected via a carbonyl group (C=O) to a pyrazole ring. The pyrazole ring has a methyl group (H<sub>3</sub>C) at the 1-position and a hydroxyl group (OH) at the 5-position. The pyrazole ring is further connected to a 4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl group.</p>
動物 土壌			
動物			
植物			
動物 植物 土壌			
土壌			
嫌気水中			



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

由来	略称	化学名	構造式
嫌気水中			
嫌気水中			
動物			
動物			
環境			

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>

以下の2種類の標識化合物を代謝分解試験および環境化学試験に用いた。これらの標識化合物はドイツ BASF 社で合成された。トブラメゾン は基本骨格に を有している。分子内の環構造で代謝的に安定であると思われる をそれぞれ標識した。

1. [ ]トブラメゾン： ラベル

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

2. [ ]トブラメゾン：フェニルラベル

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

1. 動物代謝に関する試験

1) <sup>14</sup>C-トブラメゾンのラットにおける生体内動態

(資料No. 代謝-1)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

供試標識化合物：

I.		[ ]トブラメゾン 比放射能： 放射化学的純度：
II.		[ ]トブラメゾン 比放射能： 放射化学的純度：

標識位置の選択の理由：

供試動物：

Wister ラット(Chbb-THOM 系、投与時に最低7週齢)

実験群：

トブラメゾンの標識体( )を下表に示す各実験群でラットに投与した。投与量は、前もって実施したラットにおける亜急性毒性試験および亜慢性毒性試験の結果を参考にし10~500 mg/kg bw の範囲で血中動態実験を行い、代謝パラメーターに変化が起るかどうかを調べた。得られた結果に基づいて、排泄バランス、組織中分布および胆汁排泄実験で、高用量 300 mg/kg、低用量 100 mg/kg を設定した。

投与薬液は、0.5%のカルボキシメチルセルロースナトリウムを含む二度蒸留した水に懸濁し作製した。

実験群	標識位置 比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
0	非標識体	各性2匹	500	単回経口	予備試験 48時間臨床症状観察
1	標識 雌雄共:	雄4匹 (247g) 雌4匹 (176g)	雄: 516.9 雌: 521.3	単回経口	120時間、 血中(全血、血漿)濃度
2	標識 雌雄共:	雄4匹 (238g) 雌4匹 (175g)	雄: 102.6 雌: 104.1	単回経口	120時間、 血中(全血、血漿)濃度 (100 mg/kg 投与1回目)
3	標識 雌雄共:	雄4匹 (237g) 雌4匹 (179g)	雄: 10.3 雌: 10.1	単回経口	120時間、 血中(全血、血漿)濃度

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

実験群	標識位置 比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
3a	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (212 g) 雌 4 匹 (180 g)	雄: 103.9 雌: 106.2	単回経口	120 時間、 血中(全血、血漿) 濃度 (100 mg/kg 投与 2 回目)
3b	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (220 g) 雌 4 匹 (175 g)	雄: 207.1 雌: 217.2	単回経口	120 時間、 血中(全血、血漿)濃度
3c	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (231 g) 雌 4 匹 (171 g)	雄: 413.4 雌: 422.0	単回経口	120 時間、 血中(全血、血漿)濃度
4	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (267 g) 雌 4 匹 (190 g)	雄: 305.7 雌: 309.6	単回経口	168 時間、尿、糞排泄率 168 時間後組織内分布 内 2 匹は呼気への排泄確認
5	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (246 g) 雌 4 匹 (184 g)	雄: 10.1 雌: 10.4	単回経口	168 時間、尿、糞排泄率 168 時間後組織内分布
6	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (220 g) 雌 4 匹 (185 g)	雄: 298.0 雌: 302.6	単回経口	168 時間、尿、糞排泄率 168 時間後組織内分布 内 2 匹は呼気への排泄確認
7	標識 雄: 雌:	雄 4 匹 (336 g) 雌 4 匹 (203 g)	雄: 318.5 雌: 295.4	14 回非標 識体経口 + 1 回標 識体経口	168 時間、尿、糞排泄率 168 時間後組織内分布
8	標識 雌雄共:	雄 12 匹 (277-313 g) 雌 12 匹 (186-211 g)	雄: 275-314 雌: 267-307	単回経口	1、2、4、12 時間後 組織内分布(各時点 3 匹)
9	標識 雌雄共:	雄 12 匹 (296-303 g) 雌 12 匹 (197-207 g)	雄: 10.0-10.2 雌: 10.1-10.5	単回経口	1、8、18、22 時間後 組織内分布(各時点 3 匹)
10	標識 雄: 雌:	雄 4 匹 (238 g) 雌 4 匹 (173 g)	雄: 304.8 雌: 304.2	単回経口	48 時間、胆汁排泄率
11	標識 雄: 雌:	雄 4 匹 (242 g) 雌 4 匹 (185 g)	雄: 10.28 雌: 10.54	単回経口	48 時間、胆汁排泄率

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

(1) 血中動態 (実験群：1、2、3、3a、3b、3c)

試験方法：

[ ]トプラメゾン を 10、100、200、400 または 500 mg/kg bw でラット(各群各性4匹)に単回強制経口投与した。投与後1、2、4、8、24、48、72、96 および 120 時間で眼窩より血液を採取し、全血および血漿における放射能を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。

試験結果：

被験物質の単回経口投与における血漿中放射能濃度の経時変化を下表に示す。

単位：μg eq/g

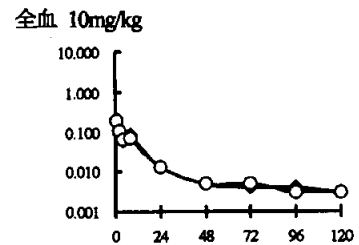
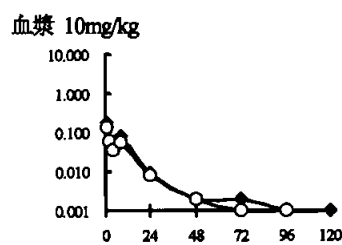
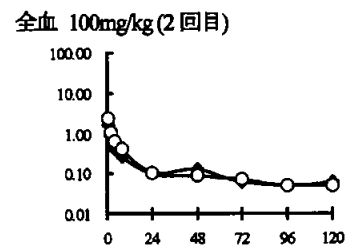
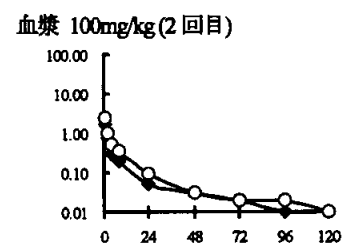
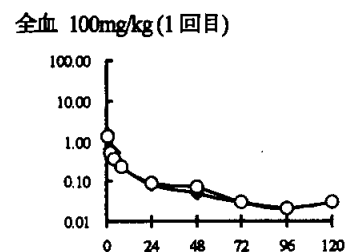
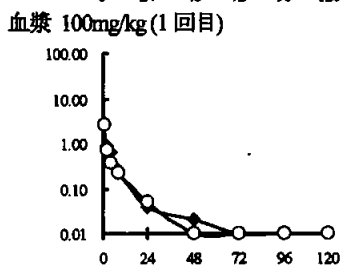
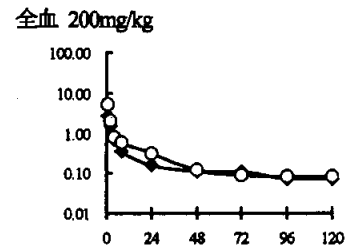
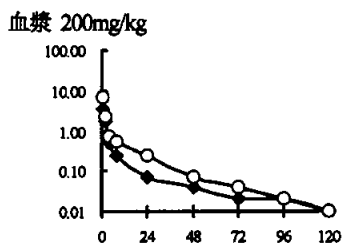
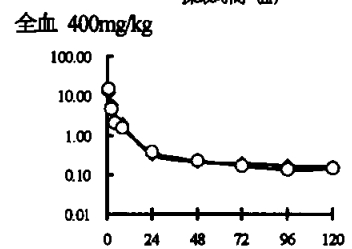
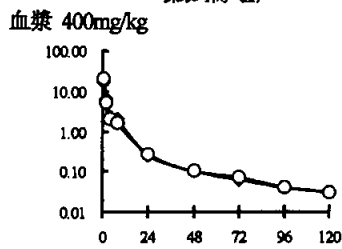
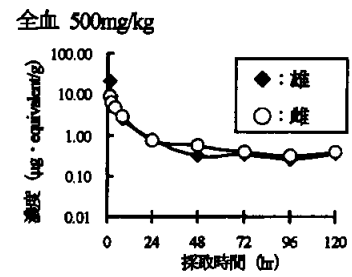
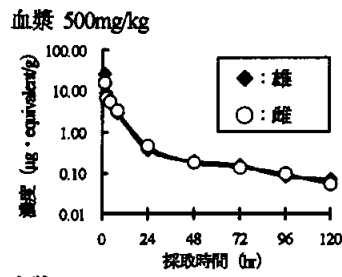
採取時間 (hr)	投与量 (mg/kg bw)											
	500		400		200		100				10	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	1回目		2回目		雄	雌
1	25.41	15.83	16.56	19.75	3.56	6.93	2.81	2.73	1.70	2.48	0.179	0.135
2	8.75	6.44	6.20	5.24	1.71	2.27	0.88	0.72	0.76	1.03	0.058	0.060
4	4.94	5.49	2.37	1.97	0.50	0.70	0.65	0.37	0.31	0.51	0.037	0.035
8	2.72	3.30	2.02	1.55	0.24	0.53	0.26	0.22	0.19	0.36	0.080	0.054
24	0.36	0.44	0.24	0.26	0.07	0.25	0.04	0.05	0.05	0.09	0.009	0.008
48	0.19	0.17	0.10	0.10	0.04	0.07	0.02	0.01	0.03	0.03	0.002	0.002
72	0.15	0.13	0.06	0.07	0.02	0.04	0.01	0.01	0.02	0.02	0.002	0.001
96	0.08	0.09	0.04	0.04	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.001	0.001
120	0.07	0.05	0.03	0.03	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.001	0.000

被験物質の単回経口投与における全血中放射能濃度の経時変化を下表に示す。

単位：μg eq/g

採取時間 (hr)	投与量 (mg/kg bw)											
	500		400		200		100				10	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	1回目		2回目		雄	雌
1	21.04	8.86	12.17	15.00	2.75	5.18	1.52	1.25	1.55	2.26	0.209	0.185
2	8.57	6.13	5.47	4.62	1.52	2.04	0.64	0.51	0.82	1.01	0.082	0.106
4	4.58	4.71	2.33	2.06	0.67	0.78	0.50	0.34	0.41	0.62	0.056	0.061
8	2.38	2.83	1.81	1.55	0.35	0.60	0.24	0.22	0.26	0.40	0.083	0.069
24	0.79	0.74	0.32	0.38	0.16	0.30	0.08	0.09	0.10	0.10	0.013	0.013
48	0.31	0.53	0.21	0.22	0.11	0.12	0.05	0.07	0.13	0.09	0.005	0.005
72	0.34	0.37	0.19	0.16	0.11	0.09	0.03	0.03	0.06	0.07	0.004	0.005
96	0.24	0.30	0.17	0.13	0.07	0.08	0.02	0.02	0.05	0.05	0.004	0.003
120	0.36	0.38	0.15	0.14	0.07	0.08	0.03	0.03	0.06	0.05	0.003	0.003

血漿および全血中放射能濃度の経時変化



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

被験物質のラットの血漿中における薬物動態学的パラメーター下表に示す。

性別	投与量 (mg/kg bw)	Cmax ( $\mu\text{g Eq/g}$ )	Tmax (hr)	初期半減期 (hr)	終末半減期 (hr)	AUC ( $\mu\text{g Eq}\times\text{hr/g}$ )
雄	500	25.41	1	1.4/5.4	40.2	94.2
	400	16.56	1	1.1/9.6	41.1	58.4
	200	3.56	1	1.1/7.5	36.3	14.0
	100 (1回目)	2.81	1	4.0	30.3	9.7
	100 (2回目)	1.70	1	5.3	38.5	8.4
	10	0.179	1	5.3	32.7	1.3
雌	500	15.83	1	2.2/5.7	35.4	69.0
	400	19.75	1	1.0/10.5	39.9	55.9
	200	6.93	1	0.9/13.5	25.5	24.8
	100 (1回目)	2.73	1	5.0	20.7	8.5
	100 (2回目)	2.48	1	5.8	34.7	12.4
	10	0.135	1	5.7	24.0	1.0

血漿中濃度は 10 mg/kg bw 投与後、初期半減期が 5.3-5.7 時間、終末半減期 24.0-32.7 時間で 2 相性を示して減少した。100 mg/kg bw 投与においても同様に、初期半減期が 4.0-5.8 時間、終末半減期 20.7-38.5 時間で減少した。200 mg/kg bw 以上の投与では、3 相性を示し、それぞれの半減期は、0.9-2.2 時間、5.4-13.5 時間および 25.5-41.1 時間で減少した。AUC は、雄で 200 mg/kg bw 以上、雌で 100 mg/kg bw 以上の投与群で投与量に比例して過度に増加した。

申請者註：これは、低用量の Tmax は、実際は 1 時間以内であり、その投与量における AUC の計算値が真の値よりも低く見積もられていると推定される。

以上の結果に基づき、排泄バランス、胆汁ならびに組織中分布に関する試験の投与量を高用量 300 および低用量 10 mg/kg bw と設定した。



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

(2) 排泄バランス (実験群: 4、5、6、7)

試験方法:

[ ]トブラメゾン<sup>\*</sup>を 300 mg/kg bw または 10 mg/kg bw でラット(各性4匹)に単回強制経口投与した。また、[ ]トブラメゾン<sup>\*</sup>を 300 mg/kg bw でラット(各性4匹)に単回強制経口投与した。更に、非標識のトブラメゾン<sup>\*</sup>を 300 mg/kg bw でラット(各性4匹)に1日1回、14日間連続で強制経口投与した後、15日目に[ ]トブラメゾン<sup>\*</sup>を 300 mg/kg bw で単回強制経口投与した。いずれの投与群についても糞および尿を、投与後6、12および24時間に、更にその後24時間間隔で168時間まで採取した。また、[ ]トブラメゾン<sup>\*</sup>の300 mg/kg bw 投与の雄2匹については、呼吸を投与後96時間まで採集した。採取期間の終了後(投与後168時間)、ラットを屠殺し、下記の臓器または組織を採取し、その残留放射能をLSCで測定した。

放射能測定を実施した臓器または組織:

脳、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、骨、骨髄、脂肪、筋肉、胃腸管とその内容物、血球、血漿、皮膚、屍体

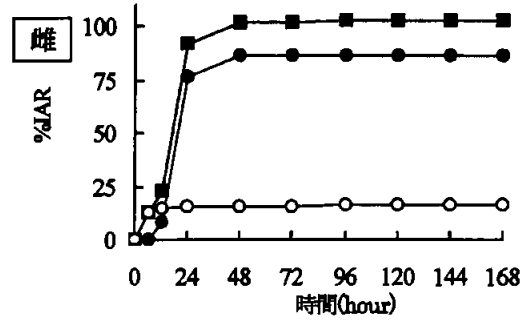
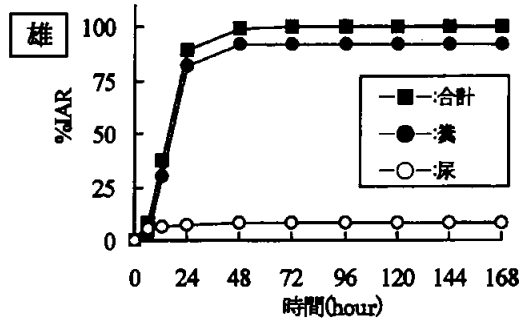
試験結果: 各投与実験における排泄バランスを以下に示す。

単位 %IAR

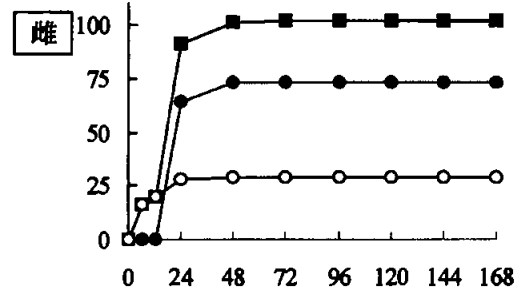
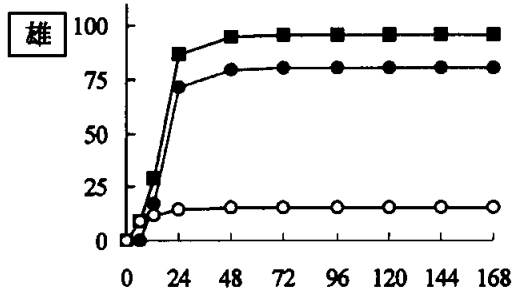
標識部位		300		10		非標識体を300×14回 標識体300×1回		300	
投与量 (mg/kg)									
性別		雄*	雌	雄	雌	雄	雌	雄*	雌
尿	0~6	5.64	13.01	8.63	15.86	5.92	8.98	6.68	7.68
	6~12	1.07	1.31	2.92	3.56	1.61	2.80	1.17	1.46
	12~24	0.86	0.97	3.23	8.13	0.94	1.08	0.37	0.67
	24~48	0.22	0.35	0.51	1.03	0.30	0.81	0.17	0.32
	48~72	0.07	0.23	0.12	0.20	0.05	0.27	0.08	0.08
	72~96	0.03	0.12	0.06	0.09	0.03	0.22	0.05	0.04
	96~120	0.02	0.04	0.05	0.13	0.02	0.15	0.08	0.04
	120~144	0.01	0.01	0.04	0.11	0.01	0.08	0.05	0.04
	144~168	0.01	0.01	0.11	0.05	0.01	0.06	0.06	0.02
	小計	7.91	16.04	15.68	29.15	8.89	14.44	8.69	10.33
糞	0~6	2.36	0.02	0.06	0.05	0.20	0.01	0.21	1.56
	6~12	27.75	8.18	16.96	0.26	0.04	23.83	42.27	39.04
	12~24	51.72	68.05	54.39	63.62	75.00	41.01	45.95	28.75
	24~48	9.62	9.77	8.34	8.84	9.11	20.17	0.97	13.60
	48~72	0.45	0.07	0.24	0.17	0.36	0.85	0.12	0.20
	72~96	0.07	0.62	0.04	0.05	0.57	0.31	0.05	0.03
	96~120	0.02	0.01	0.03	0.03	0.01	0.39	0.02	0.02
	120~144	0.01	0.01	0.11	0.04	0.01	0.08	0.02	0.03
	144~168	0.00	0.00	0.02	0.02	0.02	0.10	0.18	2.26
	小計	91.99	86.71	80.16	73.08	85.30	86.74	89.78	85.48
ケージ洗浄液	0.07	0.10	0.15	0.30	0.04	1.12	0.29	0.10	
組織および臓器	0.07	0.06	0.88	0.88	0.12	0.07	0.07	0.05	
合計	100.03	102.91	96.86	103.40	94.36	102.37	98.82	95.96	

\*: 各雄の2/4匹については、呼吸を投与後96時間まで採集した結果、48時間までに<0.1% IAR だった。

高用量単回経口投与

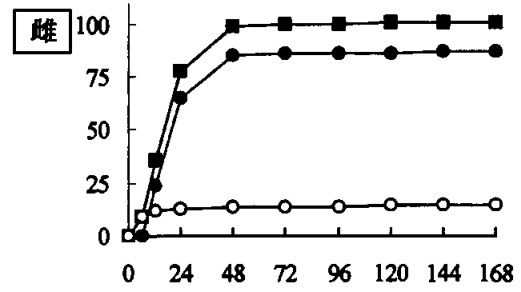
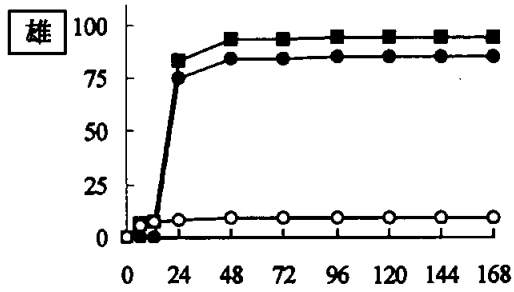


低用量単回経口投与

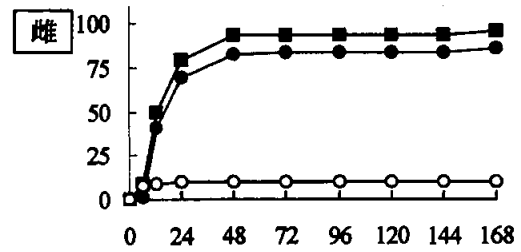
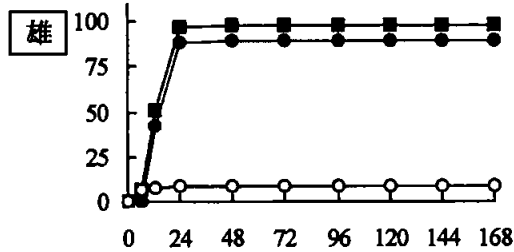


非標識+

高用量複数回経口投与



高用量単回経口投与



○：尿、●：糞、■：尿糞合計

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

[ ]トブラメゾンを高用量で単回経口投与した後、放射能の総回収率は平均で100.03%(雄)または102.91%(雌)だった。投与後96時間までに呼気中に排泄された放射能は、投与量の0.1%より少なかった。尿中に排泄された放射能の割合は投与量に対し、投与後48時間までに7.79%(雄)または15.64%(雌)、さらに投与後168時間までに7.91%(雄)または16.04%(雌)だった。糞中に排泄された放射能の割合は投与量に対し、投与後48時間までに91.45%(雄)または86.02%(雌)、さらに投与後168時間までに91.99%(雄)または86.71%(雌)だった。投与された被験物質は投与後48時間までに、ほぼ全量が排泄された。

[ ]トブラメゾンで低用量で単回強制投与した後、放射能の総回収率は平均で96.86%(雄)または103.40%(雌)だった。尿中に排泄された放射能の割合は投与量に対し、投与後48時間までに15.29%(雄)または28.58%(雌)、同168時間までに15.68%(雄)または29.15%(雌)だった。糞中に排泄された放射能の割合は投与量に対し、投与後48時間までに79.75%(雄)または72.77%(雌)、同168時間までに80.16%(雄)または73.08%(雌)だった。

投与された被験物質は高用量と同じように投与後48時間までに、ほぼ全量が排泄された。

トブラメゾンの非標識体を高用量で1日1回、14日間連続で強制投与後、15日目に[ ]トブラメゾンを高用量で単回強制経口投与の放射能の総回収率は平均で、94.36%(雄)または102.37%(雌)であった。尿中に排泄された放射能の割合は投与量に対し、投与後48時間までに8.77%(雄)または13.67%(雌)、さらに投与後168時間までに8.89%(雄)または14.44%(雌)だった。糞中に排泄された放射能の割合は投与量に対し、投与後48時間までに84.35%(雄)または85.02%(雌)、さらに投与後168時間までに85.30%(雄)または86.74%(雌)だった。

投与された被験物質は投与後48時間までにほぼ排泄され、排泄のパターンは非標識体の前投与(14日間の連続投与)によって変化しなかった。

[ ]トブラメゾンの高用量単回強制投与後の放射能の総回収率は平均で、98.82%(雄)または95.96%(雌)だった。尿中に排泄された放射能の割合は投与量に対し、投与後48時間で8.39%(雄)または10.13%(雌)、さらに投与後168時間で8.69%(雄)または10.33%(雌)だった。糞中に排泄された放射能の割合は投与量に対し、投与後48時間で89.40%(雄)または82.95%(雌)、さらに投与後168時間で89.78%(雄)または85.48%(雌)だった。

投与された被験物質は投与後48時間までにほぼ排泄され、排泄のパターンは[ ]トブラメゾン投与と比較して変化しなかった。

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

標識体投与後 168 時間の組織および臓器内残留放射能

単位 %IAR

標識部位 投与量 (mg/kg)	300		10		非標識体を300×14回 標識体300×1回		300	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血球	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血漿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
肺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腎臓	0.00	0.00	0.04	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
精巣/卵巣	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
子宮	—	0.00	—	0.00	—	0.00	—	0.00
筋肉	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脂肪組織	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨髄	0.00	0.00	0.00	0.00	—	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胃の内容物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胃	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腸管の内容物	0.00	0.00	0.05	0.03	0.01	0.01	0.01	0.00
腸管	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
肝臓	0.04	0.04	0.75	0.72	0.05	0.03	0.05	0.04
皮膚	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
屍体	0.02	0.02	0.02	0.03	0.05	0.02	0.01	0.01

[ ]トプラメゾンを高用量で単回経口投与後、168 時間に微量の放射能が肝臓(雄で 0.04 %、雌で 0.04 %)および屍体(両性で 0.02 %)で検出された。

[ ]トプラメゾンで低用量で単回経口投与後、168 時間に微量の放射能が肝臓(雄で 0.75 %、雌で 0.72 %)および腎臓(雄で 0.04 %、雌で 0.07 %)で検出された。

トプラメゾンの非標識体を高用量で 1 日 1 回、14 日間連続で強制投与後、15 日目に[ ]トプラメゾンを高用量で単回強制経口投与後 168 時間に微量の放射能が肝臓(雄で 0.05 %、雌で 0.03 %)および屍体(雄で 0.05 %、雌で 0.02 %)で検出された。

[ ]トプラメゾンの低用量単回強制投与後 168 時間に微量の放射能が肝臓(雄で 0.05 %、雌で 0.04 %)および屍体(両性で 0.01 %)で検出された。

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

(3) 組織分布 (実験群 8、9)

[ ]トブラメゾン を 300 mg/kg bw または 10 mg/kg bw でラット(各群各性 12 匹)に単回強制経口投与した。その後、300 mg/kg bw については投与後 1、2、4 および 12 時間に、10 mg/kg bw については投与後 1、8、18 および 22 時間に、各時点で各性 3 匹ずつ屠殺し、下記の臓器または組織を採取し、その中に含まれる残留放射能を LSC で測定した。

放射能測定を実施した臓器または組織：

脳、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、骨、骨髄、脂肪、筋肉、胃腸管とその内容物、血球、血漿、皮膚、屍体

試験結果：経時的な組織内濃度分布を下表に示す。

[ ]トブラメゾン 300 mg/kg bw 投与後の各採取時間における放射能分布

単位：μg Eq/g (%IAR)

性	雄									
	1		2		4		12		168*	
採取時間(hr)										
血球	2.94	(0.02)	15.50	(0.08)	1.46	(0.01)	0.62	(0.00)	0.38	(0.00)
血漿	7.66	(0.03)	17.44	(0.04)	2.46	(0.01)	0.47	(0.00)	0.02	(0.00)
肺	4.00	(0.01)	21.62	(0.08)	0.98	(0.00)	0.63	(0.00)	0.08	(0.00)
心臓	2.52	(0.00)	4.70	(0.00)	0.77	(0.00)	0.23	(0.00)	0.08	(0.00)
脾臓	3.10	(0.00)	3.93	(0.00)	0.77	(0.00)	0.55	(0.00)	0.13	(0.00)
腎臓	39.24	(0.12)	66.74	(0.17)	11.48	(0.03)	3.26	(0.01)	0.84	(0.00)
副腎	5.17	(0.00)	13.99	(0.00)	5.24	(0.00)	0.74	(0.00)	0.45	(0.00)
精巣	1.53	(0.01)	3.95	(0.01)	0.68	(0.00)	0.27	(0.00)	0.08	(0.00)
筋肉	1.29	(0.00)	3.09	(0.00)	1.18	(0.00)	1.16	(0.00)	0.13	(0.00)
脳	0.80	(0.00)	1.05	(0.00)	0.36	(0.00)	0.15	(0.00)	0.04	(0.00)
脂肪組織	4.05	(0.01)	5.62	(0.01)	2.48	(0.00)	1.01	(0.00)	0.09	(0.00)
骨	1.13	(0.00)	3.16	(0.00)	1.21	(0.00)	0.46	(0.00)	0.11	(0.00)
骨髄	2.22	(0.00)	5.10	(0.00)	1.55	(0.00)	3.59	(0.00)	0.14	(0.00)
甲状腺	7.40	(0.00)	27.54	(0.00)	8.58	(0.00)	1.62	(0.00)	6.43	(0.00)
膵臓	3.36	(0.00)	10.92	(0.01)	1.04	(0.00)	0.98	(0.00)	0.09	(0.00)
胃の内容物	12484.56	(32.21)	6947.42	(14.47)	61.95	(0.05)	224.86	(1.39)	0.58	(0.00)
胃	2432.42	(5.51)	1038.86	(2.11)	35.38	(0.08)	557.99	(1.16)	0.32	(0.00)
腸管の内容物	2567.00	(35.68)	2787.24	(46.42)	6077.40	(75.26)	1292.47	(16.43)	0.18	(0.00)
腸管	169.64	(1.60)	180.19	(1.48)	553.45	(4.77)	257.93	(2.09)	0.16	(0.00)
肝臓	39.93	(0.77)	40.25	(0.69)	10.80	(0.16)	5.27	(0.10)	3.30	(0.04)
皮膚	25.19	(1.62)	10.93	(0.55)	5.45	(0.37)	0.87	(0.05)	0.12	(0.01)
屍体	6.01	(1.09)	13.85	(2.26)	1.36	(0.24)	17.58	(2.99)	0.13	(0.02)

\*：排泄バランスの実験結果を引用

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

[ ]トプラメゾン 300 mg/kg bw 投与後の各採取時間における放射能分布

単位:  $\mu\text{g Eq/g}$  (%IAR)

性	雌									
	1		2		4		12		168*	
採取時間(hr)										
血球	2.42	(0.02)	4.96	(0.03)	1.30	(0.01)	0.70	(0.01)	0.24	(0.00)
血漿	5.74	(0.02)	5.49	(0.02)	2.10	(0.01)	0.94	(0.00)	0.02	(0.00)
肺	7.02	(0.03)	5.01	(0.01)	1.30	(0.00)	0.45	(0.00)	0.11	(0.00)
心臓	2.16	(0.00)	2.98	(0.00)	0.76	(0.00)	0.29	(0.00)	0.09	(0.00)
脾臓	2.56	(0.00)	5.63	(0.00)	2.82	(0.00)	0.98	(0.00)	0.12	(0.00)
腎臓	46.88	(0.15)	38.07	(0.11)	13.99	(0.04)	5.64	(0.02)	1.11	(0.00)
副腎	4.67	(0.00)	6.78	(0.00)	37.01	(0.00)	1.50	(0.00)	0.22	(0.00)
卵巣	7.18	(0.00)	70.96	(0.03)	9.68	(0.00)	7.58	(0.01)	0.08	(0.00)
子宮	10.13	(0.00)	62.91	(0.01)	14.31	(0.00)	8.94	(0.00)	0.12	(0.00)
筋肉	1.18	(0.00)	1.45	(0.00)	0.41	(0.00)	2.15	(0.01)	0.06	(0.00)
脳	0.87	(0.00)	1.07	(0.00)	0.42	(0.00)	0.19	(0.00)	0.03	(0.00)
脂肪組織	2.42	(0.00)	8.45	(0.01)	5.16	(0.00)	1.19	(0.00)	0.09	(0.00)
骨	1.57	(0.00)	2.26	(0.00)	2.59	(0.00)	0.65	(0.00)	0.14	(0.00)
骨髄	3.50	(0.00)	4.96	(0.00)	2.46	(0.00)	1.58	(0.00)	0.19	(0.00)
甲状腺	14.76	(0.00)	9.57	(0.00)	6.78	(0.00)	4.51	(0.00)	3.31	(0.00)
脾臓	2.48	(0.00)	19.90	(0.02)	1.96	(0.00)	6.57	(0.01)	0.10	(0.00)
胃の内容物	7426.04	(17.61)	7755.89	(13.12)	446.99	(0.43)	158.88	(0.41)	0.06	(0.00)
胃	1009.46	(2.54)	1743.40	(3.61)	108.06	(0.28)	70.64	(0.20)	0.10	(0.00)
腸管の内容物	2645.30	(58.94)	5145.32	(75.72)	5899.26	(73.99)	1191.87	(24.55)	0.16	(0.00)
腸管	200.41	(1.70)	668.66	(4.34)	1121.95	(10.93)	210.08	(1.79)	0.16	(0.00)
肝臓	19.78	(0.42)	26.28	(0.42)	10.19	(0.15)	6.50	(0.13)	3.12	(0.04)
皮膚	29.80	(1.92)	5.84	(0.31)	6.00	(0.34)	2.18	(0.13)	0.12	(0.00)
屍体	3.83	(0.74)	10.95	(1.84)	3.20	(0.59)	6.57	(1.24)	0.09	(0.02)

\*: 排泄バランスの実験結果を引用

高用量経口投与後、各組織の濃度は投与後1~2時間で高く、肝臓は2時間でピークとなり(26.28~40.25  $\mu\text{g/g}$ )、腎臓も2時間でピークとなった(38.07~66.74  $\mu\text{g/g}$ )。その他、消化管およびその内容物に多く残留していたが、投与後168時間までに、いずれの組織においても速やかに減少した。肝臓(雄で3.30  $\mu\text{g/g}$ 、雌で3.12  $\mu\text{g/g}$ )と甲状腺(雄で6.43  $\mu\text{g/g}$ 、雌で3.31  $\mu\text{g/g}$ )は若干高めであったが、その他の臓器・組織では1  $\mu\text{g/g}$ より低く蓄積性は認められなかった。

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

[ トプラメゾン 10 mg/kg bw 投与後の各採取時間における放射能分布

単位:  $\mu\text{g Eq/g}$  (%IAR)

採取時間(hr)	性		雄				
	1	8	18	22	168*		
血球	0.08 (0.02)	0.00 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
血漿	0.33 (0.04)	0.06 (0.01)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
肺	0.16 (0.01)	0.05 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)
心臓	0.12 (0.00)	0.07 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
脾臓	0.08 (0.00)	0.04 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
腎臓	3.26 (0.25)	0.80 (0.09)	0.65 (0.05)	0.60 (0.05)	0.56 (0.04)	0.56 (0.04)	0.56 (0.04)
副腎	0.40 (0.00)	0.13 (0.00)	0.04 (0.00)	0.05 (0.00)	0.04 (0.00)	0.04 (0.00)	0.04 (0.00)
精巣	0.06 (0.01)	0.05 (0.00)	0.01 (0.00)	0.02 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
筋肉	0.06 (0.00)	0.02 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脳	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脂肪組織	0.18 (0.01)	0.20 (0.01)	0.03 (0.00)	0.04 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
骨	0.05 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
骨髄	0.11 (0.00)	0.04 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
甲状腺	0.20 (0.00)	0.13 (0.00)	0.05 (0.00)	0.04 (0.00)	0.04 (0.00)	0.04 (0.00)	0.06 (0.00)
脾臓	0.17 (0.00)	0.06 (0.00)	0.08 (0.00)	0.08 (0.00)	0.08 (0.00)	0.08 (0.00)	0.01 (0.00)
胃の内容物	194.36 (13.98)	1.42 (0.08)	0.56 (0.05)	7.11 (0.09)	0.33 (0.00)	0.33 (0.00)	0.33 (0.00)
胃	27.23 (1.60)	0.74 (0.05)	0.10 (0.00)	0.41 (0.02)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
腸管の内容物	120.45 (53.90)	154.54 (75.63)	11.25 (5.54)	9.42 (4.45)	0.31 (0.05)	0.31 (0.05)	0.31 (0.05)
腸管	50.47 (11.99)	18.81 (4.12)	3.99 (0.80)	2.35 (0.48)	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)
肝臓	2.56 (1.37)	1.83 (0.89)	1.50 (0.83)	1.48 (0.77)	2.49 (0.75)	2.49 (0.75)	2.49 (0.75)
皮膚	0.21 (0.38)	0.18 (0.33)	0.09 (0.18)	0.03 (0.04)	0.01 (0.01)	0.01 (0.01)	0.01 (0.01)
屍体	0.43 (2.15)	0.39 (1.98)	0.02 (0.11)	0.04 (0.22)	0.01 (0.02)	0.01 (0.02)	0.01 (0.02)

\*: 排泄バランスの実験結果を引用

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

[ トプラメゾン 10 mg/kg bw 投与後の各採取時間における放射能分布

単位:  $\mu\text{g Eq/g}$  (%IAR)

採取時間(hr)	性		雌				
	1	8	18	22	168*		
血球	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)	0.01 (0.00)	
血漿	0.24 (0.03)	0.07 (0.01)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	
肺	0.26 (0.02)	0.06 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	
心臓	0.09 (0.00)	0.07 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	
脾臓	0.08 (0.00)	0.05 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	
腎臓	2.30 (0.19)	1.32 (0.11)	0.98 (0.08)	0.97 (0.08)	0.82 (0.07)		
副腎	0.18 (0.00)	0.14 (0.00)	0.04 (0.00)	0.02 (0.00)	0.03 (0.00)		
卵巣	0.44 (0.01)	0.42 (0.01)	0.13 (0.00)	0.34 (0.01)	0.00 (0.00)		
子宮	0.44 (0.00)	0.46 (0.00)	0.12 (0.00)	0.24 (0.00)	0.01 (0.00)		
筋肉	0.13 (0.01)	0.05 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)		
脳	0.02 (0.00)	0.04 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)		
脂肪組織	0.34 (0.01)	0.15 (0.01)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.00 (0.00)		
骨	0.05 (0.00)	0.04 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)		
骨髄	0.13 (0.00)	0.10 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)		
甲状腺	0.23 (0.00)	0.29 (0.00)	0.07 (0.00)	0.06 (0.00)	0.04 (0.00)		
脾臓	0.14 (0.00)	0.14 (0.00)	0.11 (0.00)	0.06 (0.00)	0.01 (0.00)		
胃の内容物	86.66 (6.17)	0.54 (0.06)	0.14 (0.01)	0.14 (0.00)	0.02 (0.00)		
胃	12.35 (0.73)	0.70 (0.04)	0.07 (0.00)	0.06 (0.00)	0.01 (0.00)		
腸管の内容物	119.16 (56.92)	108.16 (58.52)	3.55 (1.77)	3.73 (1.66)	0.16 (0.03)		
腸管	34.91 (10.07)	28.22 (7.24)	1.45 (0.35)	1.03 (0.23)	0.09 (0.02)		
肝臓	2.21 (1.12)	2.11 (1.03)	1.74 (0.97)	1.91 (0.93)	2.26 (0.72)		
皮膚	0.28 (0.46)	0.18 (0.30)	0.06 (0.23)	0.04 (0.05)	0.01 (0.01)		
屍体	0.18 (0.88)	0.68 (3.46)	0.06 (0.33)	0.07 (0.37)	0.01 (0.03)		

\*: 排泄バランスの実験結果を引用

低用量経口投与後、各組織の濃度は投与後1時間で高く、肝臓は1時間でピークとなり(2.21~2.56  $\mu\text{g/g}$ )、腎臓も1時間でピークとなった(2.30~3.26  $\mu\text{g/g}$ )。その他、消化管およびその内容物に多く残留していたが、投与後168時間までに、いずれの組織においても速やかに減少した。肝臓ではピーク時と同程度、残留した(2.26-2.49  $\mu\text{g/g}$ )。その他の臓器・組織で1  $\mu\text{g/g}$ より低く蓄積性は認められなかった。



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

(4) 胆汁排泄 (実験群 10, 11)

実験方法

胆管にカニューレを挿入したラット(各性4匹)に、[ ]トブラメゾン<sup>®</sup>を300 mg/kg bwまたは10 mg/kg bwで単回強制経口投与した。その後、胆汁を3時間間隔で48時間まで採集し、その放射能をLSCで測定した。

試験結果：各投与量における胆汁排泄率の経時変化を以下に示す。

単位：%IAR

採取時間 (hr)	高用量(300 mg/kg)		低用量(10 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0~3	3.35	1.61	10.18	8.36
3~6	1.43	0.94	4.37	3.07
6~9	0.67	0.56	2.68	1.46
9~12	0.66	0.51	2.31	1.39
12~15	0.54	0.52	2.16	1.26
15~18	0.45	0.63	2.04	1.10
18~21	0.38	0.57	2.06	0.83
21~24	0.44	0.42	1.83	0.51
24~27	0.33	0.29	1.26	0.35
27~30	0.43	0.22	0.95	0.20
30~33	0.45	0.12	0.67	0.15
33~36	0.10	0.09	0.32	0.10
36~39	0.06	0.07	0.27	0.07
39~42	0.05	0.07	0.16	0.06
42~45	0.04	0.05	0.11	0.04
45~48	0.03	0.04	0.09	0.03
合計	9.42	6.69	31.46	18.98

トブラメゾンの胆汁への排泄量は、投与後48時間までに、高用量で9.42%(雄)または6.69%(雌)、低用量で31.46%(雄)または18.98%(雌)であった。

また、排泄バランス実験の投与後48時間までの尿糞への排泄率と胆汁排泄率の比較を以下に示す。

単位：%IAR

投与量	高用量 (300 mg/kg)		低用量 (10 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
尿 0~48 hr*	7.79	15.64	15.29	28.58
糞 0~48 hr*	91.45	86.02	79.75	72.77
小計	99.24	101.66	95.04	101.35
胆汁 0~48 hr	9.42	6.69	31.46	18.98
生物学的利用能**	17.21	22.33	46.75	47.56

\*：排泄バランスのデータを引用

\*\*：尿+胆汁

トブラメゾンの生物学的利用能(上表で尿および胆汁排泄率の和)は、高用量で17.21(雄)または22.33%(雌)、低用量で46.75%(雄)または47.56%(雌)と投与量の増加に伴って減少した。このことから、投与量の増加に伴って生体内での吸収は飽和に達することが示された。また、尿糞への排泄率と胆汁排泄率の合計が投与量を上回ることより、被験物質が腸管循環することが示唆された。

申請者註：この実験の放射能分析は胆汁のみで行われており、尿糞の放射能分析は実施していない。そのため尿、胆汁、屍体の放射能分布の総和から吸収率を推定することが出来なかった。よって吸収率の推定を経口投与において胆汁中へと排泄された放射能が最小値と仮定し、雌雄の小さい値を用いて高用量で>7%、低用量で>19%と推定した。

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

2)  $^{14}\text{C}$ -トブラメゾンのラットにおける代謝

(資料No. 代謝-2)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

供試標識化合物:

I.		[ ]トブラメゾン 比放射能: 放射化学的純度:
II.		[ ]トブラメゾン 比放射能: 放射化学的純度:

標識位置の選択の理由:

供試動物: Wistar ラット(Chbb-THOM 系、受け取り時の体重は約 190~280g、投与日に最低 8 週齢)

実験群:

本試験の目的は、トブラメゾンのラットの排泄物、胆汁、組織および血漿中の代謝物を明らかにすることである。前述の「I)  $^{14}\text{C}$ -トブラメゾンのラットにおける生体内動態」から得られた試料を用いて実験を行った。また、本試験においても代謝物の定性・定量分析のために標識体

) トブラメゾンをラットに投与し、分析用試料を得た。投与群の一覧を以下に示す。

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

投与群	由来	標識位置 比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
DX	代謝試験	標識 雄: 雌:	雄 10 匹 (246g) 雌 10 匹 (221g)	雄: 441.0 雌: 417.3	単回経口	排泄物 代謝物の定性・定量
		標識 雄: 雌:	雄 10 匹 (236g) 雌 10 匹 (204g)	雄: 404.0 雌: 425.7	単回経口	
B	生体内動態 実験群 5	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (246 g) 雌 4 匹 (184 g)	雄: 10.1 雌: 10.4	単回経口	排泄物 代謝物の定量
D	生体内動態 実験群 4	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (267 g) 雌 4 匹 (190 g)	雄: 305.7 雌: 309.6	単回経口	排泄物 代謝物の定量
	生体内動態 実験群 6	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (220 g) 雌 4 匹 (185 g)	雄: 298.0 雌: 302.6	単回経口	排泄物 代謝物の定量
C	生体内動態 実験群 7	標識 雄: 雌:	雄 4 匹 (336 g) 雌 4 匹 (203 g)	雄: 318.5 雌: 295.4	14 回非標 識体経口 + 1 回標 識体経口	排泄物 代謝物の定量
R	生体内動態 実験群 11	標識 雄: 雌:	雄 4 匹 (242 g) 雌 4 匹 (185 g)	雄: 10.28 雌: 10.54	単回経口	胆汁中代謝物パターン・ 定量
S	生体内動態 実験群 10	標識 雄: 雌:	雄 4 匹 (238 g) 雌 4 匹 (173 g)	雄: 304.8 雌: 304.2	単回経口	胆汁中代謝物パターン・ 定量
V	代謝試験	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (257g) 雌 4 匹 (236g)	雄: 10.26 雌: 10.42	単回経口	血漿、肝臓、腎臓中 代謝物パターン・定量
		標識 雌雄共:	雄 4 匹 (270g) 雌 4 匹 (236g)	雄: 10.19 雌: 10.34	単回経口	
W	代謝試験	標識 雌雄共:	雄 4 匹 (257g) 雌 4 匹 (239g)	雄: 312.15 雌: 313.15	単回経口	血漿、肝臓、腎臓中 代謝物パターン・定量
		標識 雌雄共:	雄 4 匹 (256g) 雌 4 匹 (230g)	雄: 321.60 雌: 318.06	単回経口	

## 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

トブラメゾンの生体内における代謝を調べた。を<sup>14</sup>Cで標識した被験物質をラットへ経口投与し排泄物、胆汁または血漿、肝臓および腎臓中の代謝物パターン<sup>1</sup>の分析、定量分析を実施した。試料は本試験において被験物質を投与し得られたもののほか、前述の生体内動態試験から得られた試料を用いて実験を行った。

### 試験方法：

#### ①試料の調製

- a. (DX群)：ラット(各性10匹)に を<sup>14</sup>Cで標識した被験物質を500 mg/kg bwでラットへ単回強制経口投与した。その後、尿と糞を投与後96時間まで24時間毎に採取した。このサンプルを代謝物の同定、定量分析に供した。
- b. (V群)：ラット(各性4匹)にピラゾールまたは を<sup>14</sup>Cで標識した被験物質を10 mg/kg bwでラットへ単回強制経口投与した。その後、血漿濃度最高時間(T<sub>max</sub>：1時間)で解剖し、血漿、肝臓および腎臓を採取した。このサンプルを代謝物の定量分析に供した。
- c. (W群)：ラット(各性4匹)に を<sup>14</sup>Cで標識した被験物質を300 mg/kg bwでラットへ単回強制経口投与した。その後、血漿濃度最高時間(T<sub>max</sub>：1時間)で解剖し、血漿、肝臓および腎臓を採取した。このサンプルを代謝物の定量分析に供した。
- d. (B、D、C、R、S群)：これらの群の試料(排泄物、胆汁)は、前述の生体内動態試験で採取され、代謝物の定量分析に供した。

#### ②代謝物の定性および定量

##### a. 尿中代謝物の定性および定量分析：

標識体のDX群の尿を高速液体クロマトグラフィーで1-7の画分に分取精製した。得られた画分を更にHPLCで精製し、画分2から7をLC-MS/MSで分析を行った。また、別に尿を分取し、と液々分配し、をHPLCで精製し、画分4および5を<sup>1</sup>H-NMRで分析を行った。

標識体のDX群の尿を高速液体クロマトグラフィーでA、B、C、DおよびEの画分に分取精製した。画分B、C、DおよびEをLC-MS/MSで分析を行った。

標識体のD群の尿を高速液体クロマトグラフィーで253分の微量画分を分取し、LC-MS/MSで分析を行った。

全ての投与群の両性の尿を用いてHPLCで分析を行った。

##### b. 糞中代謝物の定量分析：

標識体のDX群の糞を で2回、磨砕抽出した。標識体の試料は更に で1回磨砕抽出した。磨砕後、試料をそれぞれ遠心し上清を得た。各抽出液は別々にHPLCで分析した。

B、C、D群から得られた糞は、分析前に再度凍結乾燥し、前述と同様に

で磨砕抽出した。磨砕後、試料をそれぞれ遠心し上清を得た。得られた抽出液を合せて濃縮、定容後HPLCで分析した。

##### c. 胆汁代謝物の定量分析：

標識体のRおよびS群の胆汁は、各採取時間の雄雌の試料をそれぞれ合せた。合せた試料を採取時間毎にHPLCで分析した。

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

d. 肝臓中代謝物の定量分析：

凍結乾燥し、均質化した試料に  
をそれぞれ遠心し、上清を得た。  
で分析した。

を加えて2回、水を加えて2回磨砕抽出した。磨砕後、試料  
抽出液を合せて濃縮乾固し、 に再溶解してHPLC

e. 腎臓中代謝物の定量分析：

凍結乾燥し、均質化した試料に  
をそれぞれ遠心し、上清を得た。V群については更に  
抽出液を合せて濃縮乾固し、

を加えて2回、水を加えて2回磨砕抽出した。磨砕後、試料  
を加えて2回磨砕抽出した。  
に再溶解してHPLCで分析した。

f. 血漿中代謝物の定量分析：

血漿試料を

と混合し、4°Cで1時間保存し、遠心して上清を得た。沈殿物を

で洗い、その洗浄液を上清に加えた。さらに

を加えて定容し、放

射能分析した。

申請者註：

試験結果：

① 代謝物の定性

DX群の尿( 標識体、雄)をHPLCで精製した。それぞれの画分および標準品のLC-MSおよび  
MS/MSで分析しマススペクトルを比較した。その結果、画分2が、

画分5が

と推定した。画分6が活性成分のトブラメゾン(m/z 364

の[M+H]<sup>+</sup>イオン)と同定した。画分7をもう一度単離・精製し、LC-MS/MS分析に供したが、画分7  
の代謝物の同一性は不明だった。

別途DX群の尿試料を液々分配、HPLCにより精製し、画分4および5を単離し<sup>1</sup>H-NMRを測定し、標  
準品との比較を行い、画分4を

、画分5を

と同定した。

DX群の尿( 標識体、雄)をHPLCで精製した。精製した画分B~DをLC-MS/MSで分析した。

画分Cの代謝物は、標準品と比較することによって、

と同定した。水酸基の位置を<sup>1</sup>H-NMRで決定した。

D群の尿( 標識体、雄)についてHPLC分画を行い、保持時間t<sub>R</sub>=25.3分の微量代謝物を分取し、

LC-MS/MS測定を行った。その結果を標準品と比較することによって、

であると確認した。

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

②代謝物の定量

a. 各群における尿中代謝物の定量分析結果を以下に示す。

[ ] トプラメゾン 500 mg/kg 単回強制経口投与(DX 群)における尿中代謝物  
単位：%IAR

代謝物	雄			雌		
	0~24 h (13.89)*	24~48 h (0.40)	0~48 h (14.29)	0~24 h (15.86)	24~48 h (0.33)	0~48 h (16.19)
トプラメゾン	10.52	0.21	10.73	13.33	0.26	13.59
合計 (同定率)						

\*：排泄率

[ ] トプラメゾン投与における尿中代謝物  
単位：%IAR

投与群	10 mg/kg 単回経口投与(B 群)		300 mg/kg 単回経口投与(D 群)		300 mg/kg 非標識体 14 回+ 標識体 1 回経口投与(C 群)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
採取時間	0~24 h (14.78)*	0~24 h (27.55)	0~24 h (7.57)	0~24 h (15.29)	0~24 h (8.47)	6~24 h (3.88)
トプラメゾン	7.85	21.30	4.89	11.68	6.65	2.69
合計 (同定率)						

\*：排泄率

[ ] トプラメゾン強制経口投与における尿中代謝物  
単位：%IAR

投与群	500 mg/kg 単回経口投与(DX 群)		300 mg/kg 単回経口投与(D 群)	
	雄	雌	雄	雌
採取時間	0~24 h (5.47)*	0~24 h (9.05)	0~24 h (8.22)	0~24 h (9.81)
トプラメゾン	4.21	7.78	4.88	7.20
合計 (同定率)				

\*：排泄率

尿における主要な代謝物は、いずれの投与群においても未変化体のトプラメゾン、  
だった。

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

b. 各群における糞中代謝物の定量分析結果を以下に示す。

[ ] トプラメゾン 500 mg/kg 単回強制経口投与(DX 群)における糞中代謝物  
単位：%IAR

代謝物	雄			雌		
	0~24h (81.33)*	24~48h (11.65)	0~48h (92.98)	0~24h (70.74)	24~48h (9.30)	0~48h (80.04)
トプラメゾン	72.23	12.08	84.31	62.37	8.87	71.24
合計 (同定率)						

\*：排泄率  
ND：検出されず

[ ] トプラメゾン 10 mg/kg 単回強制経口投与(B 群)における糞中代謝物  
単位：%IAR

代謝物	雄			雌		
	6~24h (71.35)*	24~48h (8.34)	6~48h (79.69)	6~24h (63.88)	24~48h (8.84)	6~48h (72.72)
トプラメゾン	67.38	7.44	74.82	57.61	8.72	66.33
合計 (同定率)						

\*：排泄率  
ND：検出されず

[ ] トプラメゾン 300 mg/kg 単回強制経口投与(D 群)における糞中代謝物  
単位：%IAR

代謝物	雄			雌		
	0~24h (81.83)*	24~48h (9.62)	0~48h (91.45)	6~24h (76.23)	24~48h (9.77)	6~48h (86.00)
トプラメゾン	79.99	9.75	89.74	74.35	10.98	85.33
合計 (同定率)						

\*：排泄率  
ND：検出されず

非標識体 14 回+[ ] トプラメゾン 1 回強制経口投与(C 群)における糞中代謝物  
単位：%IAR

代謝物	雄			雌		
	12~24h (75.00)*	24~48h (9.11)	12~48h (84.11)	6~24h (64.84)	24~48h (20.17)	6~48h (85.01)
トプラメゾン	72.56	10.19	82.75	63.97	20.11	84.08
合計 (同定率)						

\*：排泄率  
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

[ ] トプラメゾン 500 mg/kg 単回強制経口投与(DX 群)における糞中代謝物

単位：%IAR

代謝物	雄			雌		
	0~24h (79.37)*	24~48h (7.79)	0~48h (87.16)	0~24h (76.62)	24~48h (5.52)	0~48h (82.14)
トプラメゾン	71.79	6.88	78.67	70.87	5.70	76.57
合計 (同定率)						

\*：排泄率

ND：検出されず

[ ] トプラメゾン 300 mg/kg 単回強制経口投与(D 群)における糞中代謝物

単位：%IAR

代謝物	雄			雌		
	6~24h (88.22)*	24~48h (0.97)	0~48h	6~24h (67.79)	24~48h (13.60)	6~48h (81.39)
トプラメゾン	91.71	—	—	77.53	13.56	91.09
合計 (同定率)						

\*：排泄率

ND：検出されず

—：分析せず

糞における主要な代謝物は尿と同様に、いずれの投与群においても未変化体のトプラメゾン、  
だった。また、  
が微量検出された。

c. 胆汁代謝物の定量分析：低用量(10 mg/kg：R 群)および高用量(300 mg/kg：S 群)の胆汁中代謝物の定量結果を以下に示す。なお、これらの分析値は、3 時間毎に採取した胆汁をそれぞれ HPLC で分析した結果を 0 から 24 時間まで合計したものである。

[ ] トプラメゾン単回強制経口投与(R、S 群)における胆汁中代謝物

単位：%IAR

代謝物	10 mg/kg (R 群)		300 mg/kg (S 群)	
	雄 0~24h (27.63)*	雌 0~24h (17.11)	雄 0~24h (7.92)	雌 0~24h (5.76)
トプラメゾン	13.65	10.56	3.65	3.41
合計 (同定率)				

\*：排泄率

10 mg/kg 投与群(R 群)では、胆汁における主要な代謝物は

だった。未変化体のトプラメゾンは低用量で 10.56 - 13.65%、高用量で 3.41 - 3.65%  
だった。



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

d. 肝臓代謝物の定量分析：低用量(10 mg/kg：V 群の または <sup>14</sup>C)および高用量(300 mg/kg：W 群の または <sup>14</sup>C)の肝臓中代謝物の定量結果を以下に示す。

標識体トブラメゾン単回強制経口投与(V、W 群)における肝臓中代謝物

単位：%IAR

代謝物	10 mg/kg (V 群)				300 mg/kg (W 群)			
	雄 (2.92)*	雌 (2.48)	雄 (3.00)	雌 (2.72)	雄 (0.94)	雌 (1.09)	雄 (1.24)	雌 (1.08)
トブラメゾン	1.41	1.31	1.72	1.68	0.52	0.64	0.69	0.59
合計 (同定率)								

\*：排泄率

ND：検出されず

各投与後1時間の肝臓における主要な代謝物は、

だった。未変化体のトブラメゾンは低用量

で1.31-1.72%、高用量で0.52-0.69%だった。

e. 腎臓代謝物の定量分析：低用量(10 mg/kg：V 群の または <sup>14</sup>C)および高用量(300 mg/kg：W 群のピラゾールまたはフェニル-<sup>14</sup>C)の腎臓中代謝物の定量結果を以下に示す。

標識体トブラメゾン単回強制経口投与(V、W 群)における腎臓中代謝物

単位：%IAR

代謝物	10 mg/kg (V 群)				300 mg/kg (W 群)			
	雄 (1.02)*	雌 (0.62)	雄 (0.74)	雌 (0.56)	雄 (0.36)	雌 (0.40)	雄 (0.43)	雌 (0.40)
トブラメゾン	0.55	0.46	0.41	0.41	0.24	0.33	0.34	0.30
合計 (同定率)								

\*：排泄率

ND：検出されず

各投与後1時間の腎臓における主要な代謝物は、

だった。未変化体のトブラメゾンは低用量

で0.41-0.55%、高用量で0.24-0.34%だった。

f. 血漿中代謝物の定量分析：

血漿中の放射能は、いずれの群(VまたはW 群)においても0.06-0.15%と微量であったため、抽出まで行い、それ以降の分析は実施しなかった。

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

③ 代謝経路

トブラメゾンを経口投与後、未変化体が糞、尿または胆汁中の主要化合物として検出された。トブラメゾンは消化管から吸収後、ゆっくり代謝された。第一の経路では、

が生じた。第二の経路では、  
が生じ

た。これらの結果より推定される代謝経路を以下に示す。

トブラメゾンのラットにおける推定代謝経路

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

3)  $^{14}\text{C}$ -トブラメゾンのウサギにおける代謝

(資料No. 代謝-3)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

供試標識化合物:

I.		
II.		

標識位置の選択の理由:

供試動物: ウサギ(ニュージーランド・ホワイト系、雌、高用量と低用量とで3匹ずつ、投与時3~4月齢)

実験群:

トブラメゾンの非標識体、 $^{13}\text{C}$  標識体および  $^{14}\text{C}$  標識体をそれぞれ約 55/35/10 の比率で混合した。この混合液を  $^{13}\text{C}$  標識体を含む  $^{14}\text{C}$  標識体に懸濁し調製した。投与量は、出生前毒性試験と生体内動態試験の結果に基づき、高用量 50 mg/kg bw、低用量 10 mg/kg bw を設定した。投与容量は、10 mL/kg とし、投与経路を他の試験と関連付けるため、同じ強制経口投与を選択した。

実験群	標識位置 比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
高用量	標識 雌:	雌 3 匹 (4000 g)	雌: 50.2	単回経口	168 時間、尿、糞排泄率 168 時間後屍体残留
低用量	標識 雌:	雌 3 匹 (3867 g)	雌: 10.1	単回経口	168 時間、尿、糞排泄率 168 時間後屍体残留

試験方法:

(1) 排泄バランス

標識トブラメゾン(非標識、 $^{13}\text{C}$  および  $^{14}\text{C}$  標識体の混合物)を 50 または 10 mg/kg bw で雌ウサギ(各群 3 匹)に単回強制経口投与した。投与後、ウサギを代謝ケージに移し、尿および糞を投与後 12 および 24 時間、その後 24 時間間隔で 168 時間まで別々に採取した。更にケージ洗浄液および屍体を採取した。尿およびケージ洗浄液にシンチレーターを加え、試料中の放射能を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。糞は水で懸濁し、屍体は水を加えてブレンダーで均一化し、それぞれの懸濁液を凍結乾燥後ソルエンで溶解した。溶解した試料にシンチレーターを加えて LSC で放射能を分析した。

(2) 代謝物の定性および定量

尿および糞は生体内動態試験から得られたものを使用した。

また、これらの試料は改めて各試料中放射能を測定した。

その結果、生体内動態試験の結果より明らかに多く放射能が検出されたが、これは、生体内動態試験での尿試料を十分に均質化しないまま放射能を測定した為と推察した。

① 代謝物の定性

高用量群（投与後 0～12 時間）の尿の試料を HPLC で分取した。画分 1 を合わせ濃縮乾固し、水に再溶解し、別条件の HPLC で分析した。またその試料を LC-MS/MS で分析した。

② 代謝物の定量

上記の高用量群の尿または糞の抽出液を HPLC で分析した(動物番号 4)。尿または糞における代謝物のパターンを、投与後 72 時間まで調査した。投与量の 0.02% 以上を占める代謝物について、ラットの尿中の既知代謝物と保持時間を比較することによって同定した。

試験結果：

(1) 排泄バランス

各投与群における排泄バランスを下表に示す。なお、高用量群において回収率の平均が約 50% と低い理由として、一部のウサギで吐き戻しがあったこと、および試料の均一性が不十分であることと推察した。

[ ] トプラメゾン投与した雌ウサギにおける排泄率

単位：%IAR

試料	採取時間	高用量	低用量
尿	0～12 h	2.83	13.83
	12～24 h	7.26	22.68
	24～48 h	2.88	9.10
	48～72 h	2.87	3.33
	72～96 h	0.84	1.16
	96～120 h	0.34	0.70
	120～144 h	0.22	0.37
	144～168 h	0.12	0.32
	小計	16.40	51.47
糞	0～12 h	4.63**	13.41*
	12～24 h	15.36	18.74
	24～48 h	6.21	10.41
	48～72 h	3.25	2.88
	72～96 h	1.39	2.43
	96～120 h	0.87	1.43
	120～144 h	0.52	1.40
	144～168 h	0.37	0.68
	小計	31.05	42.45
ケージ洗浄液		1.00	5.11
屍体		1.65	1.89
総計		50.09	100.92

\*: 3 例中 1 例のみのデータ

\*\* : 3 例中 2 例の平均

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

高用量：

放射能の総回収率は投与量に対して 50.09%だった。この回収率が低かったことの原因は二つある。その一つは一匹の動物が投与液の一部をその投与後に嘔吐し、その嘔吐した分の放射能を定量できず、それが総回収率に含まれていないからである。もう一つは、尿サンプルの一部を液体シンチレーション計数のために採取する前に、充分均質化しなかったと推察した。投与後 168 時間までの排泄率は尿で 16.40% IAR、糞で 31.05% IAR だった。

低用量：

放射能の総回収率は投与量に対して 100.92% だった。投与後 168 時間までの排泄率は尿で 51.47% IAR、糞で 42.45% IAR だった。また被験物質は、投与後 48 時間までにその大部分が尿糞へと排泄されたことより、吸収された被験物質は速やかに排泄されることが示唆された。

(2) 代謝物の定性および定量

① 代謝物の定性

画分 1 を別の HPLC 条件で分析した結果、2 つのピークが検出された (tR = 6.8 および 29.0 分)。これら両ピークを LC-MS および LC-MS/MS で分析した。tR = 6.8 分のピークは、

における特徴的なフラグメントが検出されたことから、と同  
定した。第 2 の tR = 29 分のピーク、分子イオン  $[M-H]^-$  が  $m/z$  362 であることから、有効成分トプラメゾンと同定した。なお、分取した画分 1 に、少量の が含まれることは、別の試験で既知のこと  
であった。

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

② 代謝物の定量

以下に高用量のウサギの排泄物中(0~72時間)の代謝物の定量値を示す。

[ ]トブラメゾンを高用量経口投与した雌ウサギの尿糞における代謝物  
単位：%IAR

代謝物	採取時間				小計	
	0~12 h	12~24 h	24~48 h	48~72 h	0~72 h	
尿						
	トブラメゾン	17.90	9.83	4.24	1.22	33.19
	小計					
72時間までの尿中放射能の割合						
糞						
	トブラメゾン	8.56	27.57	7.02	2.70	48.85
	小計					
72時間までの糞抽出液放射能の割合						

ND：検出されず

尿における主要な化合物は、トブラメゾンで投与72時間までに33.19%IARであり、その多くは投与後0~48時間までにみられた。また、投与72時間までに検出された微量の代謝物として、  
が存在した。

糞における主要な化合物は、トブラメゾンで投与72時間までに48.85%IARであり、その多くは尿と同様に投与後0~48時間までにみられた。  
であった。

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

(3) 代謝経路

トブラメゾンを経口投与後、未変化体の親化合物が尿または糞中に多量に排泄された。親化合物の代謝は二つの経路から成ると推定した。第1の経路では、トブラメゾンの  
を生じた。第2の経路では、

まで代謝され

た。よって、この代謝物に対応する の存在が示唆された。

この様に、トブラメゾンは

よって代謝されると推定した。この代謝経路は、ラット、ヤギおよびニワトリで同定された代謝物を含んでいる。

トブラメゾンのウサギにおける推定代謝経路

## 2. 植物代謝に関する試験

植物代謝試験は、トブラメゾンの  $^{14}\text{C}$  で標識した化合物 (  $^{14}\text{C}$  標識体、  $^{14}\text{C}$  標識体) および  $^{13}\text{C}$  標識化合物 ( $^{13}\text{C}$  標識体) を用いて、トウモロコシで試験を実施した。試験は取込試験 (in-life フェーズ)を両標識化合物でそれぞれ実施し、得られた試料を用いて残留物の分析 (代謝試験)を実施した。取込試験および残留物の分析の報告書に対してそれぞれ修正報告書が発効されているので、試験項目毎にまとめて本抄録に記載する。

記載	試験項目	被験物質	資料No.
1)	取込試験	$^{14}\text{C}$ 標識体、ならびに $^{14}\text{C}$ 標識体および $^{13}\text{C}$ 標識体との混合物	代謝-4
	取込試験、修正報告書		
2)	残留物の分析		代謝-5
	残留物の分析、修正報告書		



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

1) トウモロコシにおけるトプラメゾンの残留物の性質 (In-life フェーズ)

(資料No. 代謝-4)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000年

修正報告書作成年: 2002年

供試標識化合物: を<sup>14</sup>C、ならびに<sup>13</sup>Cで標識した。

名称	標識体	標識体	<sup>13</sup> C 標識体
構造式			
標識位置			
比放射能			
純度	(放射化学的純度)	(放射化学的純度)	(化学的純度)

標識位置の設定理由:

供試植物:

トウモロコシ 品種 Merlin

試験方法:

栽培

北米の夏における気候を模した人工気象室内のプラスチックポット中 (直径約 25cm、高さ 22 cm) の砂壤土 (pH 6.5、有機物含量 1.24%、砂 73.00%、シルト 19.31%、粘土 7.68%(USDA 法)、CEC 7.1 mval/100g 乾土、最大容水量 34.0%) で栽培した。1 ポットあたり 3 種子を播種し、各試料採取時点で間引いて最終的に 1 ポット当り 1 植物とした。自動小滴システムにより灌水した。元肥として活性窒素を 60kg/ha 相当処理した。

散布液の調製および処理

を 1:1 の割合で混合した 2 種類を被験物質とし、それぞれ散布液を調製した。設定処理量は 150 gai/ha、320-330L/ha 相当とした。アジュバントとして Dash HC を散布液の 0.6 vol% 相当加えた SC をそれぞれ調製した。3-5 葉期の植物を 2.352m<sup>2</sup> の処理区域に置き、散布液 38-39 mL を単回散布した。

散布液中の被験物質の安定性をラジオ薄層クロマトグラフィーで確認した。分取した放射能および散布後に噴霧器および容器から洗浄した放射能より実際の処理濃度を計算した。

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

試料採取、保存および輸送

処理前、処理後1、9、15-16、29-30、59-60(糊熟後期) および77日(収穫期)でそれぞれ採取した。処理後30日までは土壌表面から5cm以上の地上部を青刈りとして採取した。糊熟後期では地上部を糊熟後期の地上部として、収穫期では茎葉および穀粒に分けて採取した。採取した試料は重量を測定し、約-18℃で冷凍保存した。輸送中の事故による試料の喪失リスクを減じるため、4回に分けて輸送した(1999年7月5日から2001年1月29日までの間)。

試験結果:

被験物質の安定性および実処理量

ラジオ HPLC クロマトグラム上の放射化学的純度は100%であり、被験物質は散布液中で安定であった。散布後に噴霧器および容器から洗浄した放射能測定より、両被験物質とも処理した放射能の2.4%を損失していた。このことから実際の処理量は146.4 g/ha相当であった。

試料採取データ

各被験物質で処理した試料の採取データを下表に示す。

ピラゾール標識体処理

DAT	部位	詳細	採取生重量 (g)	採取日
—	地上部	青刈り、処理直前	143	2000年10月5日
1	地上部	青刈り	218	2000年10月6日
9	地上部	青刈り	207	2000年10月14日
15	地上部	青刈り	315	2000年10月20日
29	地上部	青刈り	1491	2000年11月3日
60	地上部	糊熟後期	1173	2000年12月4日
77	穀粒	収穫期穀粒	1777	2000年12月21日
77	茎葉	収穫期麦わら	4981	2000年12月21日

フェニル標識体および<sup>13</sup>C 標識体の混合物処理

DAT	部位	詳細	採取生重量 (g)	採取日
—	地上部	青刈り、処理直前	178	1999年6月1日
1	地上部	青刈り	168	1999年6月2日
9	地上部	青刈り	188	1999年6月10日
16	地上部	青刈り	322	1999年6月17日
30	地上部	青刈り	1144.1	1999年7月1日
59	地上部	糊熟後期	1132.8	1999年7月30日
77	穀粒	収穫期穀粒	2060.2	1999年8月17日
77	茎葉	収穫期麦わら	6399.2	1999年8月17日

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

2) [<sup>14</sup>C]-トブラメゾンのトウモロコシにおける代謝

(資料 No. 代謝-5)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

修正報告書作成年：2004 年

供試標識化合物： を <sup>14</sup>C、ならびに <sup>13</sup>C で標識した。

名称	標識体	標識体	<sup>13</sup> C 標識体
構造式			
標識位置			
比放射能			
純度	(放射化学的純度)	(放射化学的純度)	(化学的純度)

標識位置の設定理由：

供試植物：

トウモロコシ 品種 Merlin

試験方法：

資料 No. 代謝 4 で採取した、 を <sup>14</sup>C 標識したトブラメゾンを処理したトウモロコシ試料(青刈り、糊熟後期の地上部、収穫期の茎葉および穀粒)を用いて残留物の定性および定量を行った。

各部位を液体窒素下で粉碎して均質化した。液々分配もしくは高速溶媒抽出装置を用い、 で3回抽出した。穀粒試料は、 で3回抽出してコーン油を除去した後にの混合溶媒で3回抽出した。抽出区および抽出残渣の各画分の放射能を測定した。抽出区の合計を ERR (抽出性放射能もしくは抽出性残留物) とし、抽出残渣を RRR (非抽出放射能もしくは非抽出残留物) とした。TRR (総残留放射能) は、ERR および RRR の合計とした。

もしくは 抽出区は、フィルターろ過後、一部を HPLC もしくは LC/MS 分析した。一部の試料では、分析後の残りを 100℃の で1晩処理した後に HPLC 分析した。また穀粒の 抽出区に を加え 60℃で させた。 で処理して とし、 で再抽出して HPLC 分析に供した。

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

糊熟後期の地上部、茎葉および穀粒の抽出残渣は で振とう抽出した。  
 画分に を加え、 を沈殿させた。 残渣は  
 1 の混合溶媒で抽出し、可溶性画分にエタノールを加えてデンプンを沈殿させた。デンプンを含む沈  
 に溶解し 50℃で処理することで成分を に誘導  
 化して HPLC 分析に供した。 抽出残渣は、 水溶液で還流してセルロー  
 スを含む残渣を得た。 画分を塩酸で pH 1 に調整し、遠心分離することで多  
 糖類を含む上清およびリグニンを含む残渣に分けた。

全ての試料を試料採取から 6 ヶ月以内に実施したので、保存安定性の検討を行わなかった。

試験結果：

① 吸収・移行・分布

両標識体を処理したトウモロコシの経時的な TRR、ならびに ERR および RRR の分布を表 1、表 2 に示す。抽出残渣の放射能が経時的に増加し、糊熟後期の地上部で 22.3-50.7%TRR (0.119-0.149 mg/kg)、茎葉で 26.6-38.0%TRR (0.081-0.194 mg/kg)の範囲であり、穀粒で 75.7-87.5%TRR (<0.081 mg/kg)であった。抽出残渣は主に自然生成物の多糖類およびデンプン画分に分布し、その合計値は糊熟後期の地上部、茎葉および穀粒のそれぞれで 10.9-11.5%TRR、8.1-22.1%TRR および 53.2-62.7%TRR となった。その他、リグニン、セルロースおよびタンパク質画分中にも少量分布した。

表 1 標識体処理したトウモロコシの各画分における放射能の分布および残留量

部位 画分	青刈り (1 日)		青刈り (9 日)		青刈り (15 日)		青刈り (29 日)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総放射能 (TRR)	100.0	7.681	100.0	2.130	100.0	1.163	100.0	0.544
抽出区	94.2	7.233	77.7	1.655	77.8	0.905	66.9	0.364
水抽出区	91.3	7.009	73.0	1.555	60.6	0.705	45.2	0.246
抽出残渣	5.8	0.448	22.3	0.475	22.2	0.258	33.1	0.180

部位 画分	糊熟後期の地上部 (60 日)		茎葉 (77 日)		穀粒 (77 日)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総放射能 (TRR)	100.0	0.294	100.0	0.213	100.0	0.032
抽出区	49.3	0.145	62.0	0.132	12.5	0.004
抽出区 (コーン油)	—	—	—	—	7.2*	0.002
抽出区	33.3	0.098	45.5	0.097	5.3	0.002
抽出残渣	50.7	0.149	38.0	0.081	87.5	0.028
タンパク質画分	—	—	—	—	3.1	<0.001
デンプン画分	0.3	0.001	0.5	<0.001	31.3	0.010
セルロース画分	2.0	0.006	2.8	0.006	3.1	0.001
多糖類画分	11.2	0.033	21.6	0.046	21.9	0.007
リグニン画分	4.1	0.012	0.5	0.001	3.1	0.001
その他可溶性画分合計	10.5	0.031	9.9	0.021	6.2	0.002

\*:当初の分析では 洗浄をしなかった為、 洗浄のために穀粒を別途抽出した。

表2 標識体処理したトウモロコシの各画分における放射能の分布および残留量

部位 画分	青刈り (1日)		青刈り (9日)		青刈り (16日)		青刈り (30日)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総放射能 (TRR)	100.0	7.645	100.0	2.089	100.0	0.827	100.0	0.468
抽出区	90.1	6.890	88.7	1.853	84.5	0.669	83.5	0.391
抽出区	88.7	6.783	84.6	1.767	80.2	0.663	81.2	0.380
抽出残渣	9.9	0.755	11.3	0.236	15.5	0.128	16.5	0.077

部位 画分	糊熟後期の地上部 (59日)		茎葉 (77日)		穀粒 (77日)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総放射能 (TRR)	100.0	0.534	100.0	0.730	100.0	0.107
抽出区	77.7	0.415	73.4	0.536	24.3	0.026
抽出区 (コーン油)	—	—	—	—	7.5	0.008
抽出区	67.6	0.361	65.3	0.477	16.8	0.018
抽出残渣	22.3*	0.119	26.6	0.194	75.7	0.081
タンパク質画分	0.4	0.002	—	—	0.9	0.001
デンプン画分	—	—	—	—	57.1	0.061
セルロース画分	3.0	0.016	1.2	0.009	1.9	0.002
多糖類画分	10.9	0.058	8.1	0.059	5.6	0.006
リグニン画分	0.6	0.003	2.1	0.015	0.9	<0.001
その他可溶性画分合計	2.0	0.011	5.9	0.043	7.4	0.008

② 残留物の同定および定量

(a) 残留物の同定

抽出区について、分析標品とのクロマトグラフィーおよび LC/MS による分析を行った結果、未変化のトプラメゾン、標識体処理試料では更に を同定した。 はクロマトグラフィーにより同定した。

抽出区を した結果、HPLC クロマトグラム上の残留物の一部が 反応し、 生成した。なお、 により生じた人工産物であるため、代謝物の定量値には含めず「同定 / 特徴付けした残留物」として表示すると共に、代謝経路にも記載しない。

穀粒の 抽出区 (コーン油) を した後に HPLC 分析したところ、放射能のピークが市販のコーン油の脂肪酸の保持時間と一致した。このことより <sup>14</sup>C は ことが判った。穀粒の抽出残渣の主要画分はデンプン画分であり、別途抽出残渣を塩酸で加水分解させ、HPLC 分析したところ、遊離したデンプン分子のグルコース単位中の炭素に放射能があることが判った。抽出残渣のデンプン画分を して HPLC 分析に供したところ、 として検出された。これらのことより <sup>14</sup>C は ことが判った。

(b) 残留物の定量

両標識体を処理したトウモロコシ中の残留物の定量データを表3、表4に示す。ERR 中の残留物の主体は未変化のトプラメゾンであり、糊熟後期の地上部、茎葉および穀粒において、 標識体処理でそれぞれ 10.5%TRR (0.031 mg/kg)、19.6%TRR (0.042 mg/kg) および 2.5%TRR (0.001 mg/kg) であり、 標識体処理でそれぞれ 40.4%TRR (0.216 mg/kg)、40.9%TRR (0.299 mg/kg) および 2.1%TRR (0.002 mg/kg) であった。10%TRR かつ 0.05 mg/kg 以上の代謝物は検出されなかった。 は穀粒以外の部位で微量検出され、生鮮農産物としての糊熟後期の地上部および茎葉で最大

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

であった。 は 標識体処理試料で検出され、糊熟後期の地上部、茎葉および穀粒で であった。

表3 標識体処理したトウモロコシにおける残留物の定量

残留物	部位	青刈り (1日)		青刈り (9日)		青刈り (15日)		青刈り (29日)	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
トブラマゾン									
特徴付けした未知代謝物の合計									
同定 / 特徴付けした残留物の合計									

残留物	部位	糊熟後期の地上部 (60日)		茎葉 (77日)		穀粒 (77日)	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
トブラマゾン		10.5	0.031	19.6	0.042	2.5	0.001
特徴付けした未知代謝物の合計							
特徴付けられた抽出残渣中残留物							
同定 / 特徴付けした残留物の合計							

表4 標識体処理したトウモロコシにおける残留物の定量

残留物	部位	青刈り (1日)		青刈り (9日)		青刈り (16日)		青刈り (30日)	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
トブラマゾン		55.7	4.255	69.9	1.460	58.3	0.482	56.4	0.264
特徴付けした未知代謝物の合計									
同定 / 特徴付けした残留物の合計									

残留物	部位	糊熟後期の地上部 (59日)		茎葉 (77日)		穀粒 (77日)	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
トブラマゾン		40.4	0.216	40.9	0.299	2.1	0.002
特徴付けした未知代謝物の合計							
特徴付けられた抽出残渣中残留物							
同定 / 特徴付けした残留物の合計							

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

③ 推定代謝経路

以上の結果より、親化合物からの  
の生成、その後の

の生成および

ことがトプラメゾンの主な代謝経路であると推定した。トウモロ  
コシにおける推定代謝経路を以下に示す。

トプラメゾンのトウモロコシにおける推定代謝経路

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

### 3. 土壌中動態試験

#### 1) 好氣的湛水土壌中動態試験

12 農産第 8147 号農薬の登録申請に係る試験成績の提出の除外の別表 2 に示されている「水田において使用されない場合」に該当するため、本農薬の好氣的湛水土壌中動態試験成績の提出を行わない。



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

2) 好氣的土壤中動態試験

- (1)  $^{14}\text{C}$  標識および  $^{14}\text{C}$  標識トプラメゾンを用いた好氣的土壤中動態試験  
 (資料No. 代謝-6)  
 試験実施機関：  
 [GLP 対応]  
 報告書作成年：2002 年

供試標識化合物： トプラメゾン を  $^{14}\text{C}$  で標識した。

名称	トプラメゾン	トプラメゾン
化学構造	• $^{14}\text{C}$ 標識の位置	• $^{14}\text{C}$ 標識の位置
比放射能		
放射化学的純度		

[以下、 標識体および 標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試土壌：下記の土壌を供試した。

砂壤土(採取場所：ノースカロライナ州ルカーマ)試料のごみを取り除くために 2 mm の篩にかけ、防水の袋に入れて 5°C の冷蔵庫内に保存した。その土壌の水分含量は、1/3 bar における最大容水量の 75% の 98.4% に相当する 12.6% であった。その後、その土壌を使用時まで追加の水分調整を行わず冷蔵庫内に保存した。土壌の性質は次頁の通りであった。

特性項目と測定値	土性分析		
pH: 6.3(飽和ペースト状態)	USDA の分類	砂(%)	63
陽イオン交換容量(CEC): 7.6 meq/100 g 土壌		シルト(%)	26
有機物含量: 2.6%		粘土(%)	11
最大容水量(1/3 bar): 17.1%		土性分類	Sandy loam
容積重: N.A.			
含有水分, 1/3bar: 12.63%			



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

LC-MS による放射性残留物の同定：

標識体および 標識体で処理した土壌の 120 DAT で抽出された画分をトプラメソンの確認のために用いた。

試験結果：

① 放射能の収支バランス：結果を次表に示す。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

標識体	試料採取 (日数)	土壌		揮発性物質	回収合計
		抽出画分	抽出残渣	NaOH	
標識体	0	101.15	1.90	0.00	103.05
	3	77.93	22.91	0.09	100.93
	7	71.05	30.96	0.30	102.31
	14	66.5	31.37	0.33	98.20
	36	49.63	49.62	0.44	99.69
	62	41.83	58.77	0.48	101.08
	90	40.08	55.19	0.52	95.79
	120	40.05	61.62	0.54	102.21
	188	34.01	61.58	0.57	96.16
	272	33.63	63.85	0.64	98.12
	364	35.81	64.75	0.75	101.31
全平均回収率(%)					99.90
標識体	0	97.76	2.05	0.00	99.81
	3	78.23	23.84	0.19	102.26
	7	69.59	28.01	0.75	98.35
	14	65.79	38.50	0.91	105.20
	36	48.17	55.59	1.12	104.88
	62	40.65	55.38	1.26	97.29
	90	38.54	55.05	1.34	94.93
	120	35.91	58.96	1.40	96.27
	188	32.26	64.04	1.49	97.79
	272	31.61	57.26	1.58	90.45
	364	33.3	60.24	1.61	95.15
全平均回収率(%)					98.40

抽出残渣は、時間の経過とともに増加し 62 日後で 55.38 %~58.77 %TAR となった。その後の増加はわずかであり、364 日後において 60.24 %~64.75 %TAR であった。また、捕集  $^{14}\text{CO}_2$  量はわずかであり、364 日後で 0.75 %~1.61 %TAR であった。実験期間中の総回収率は、90.45 %~105.20 %TAR であった。

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

② 代謝物の生成およびその特徴付け：

(a) HPLC 分析による土壌抽出液中各成分の生成割合は、以下の通りであった。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

標識体	日数	代謝分解物、%TAR				
				トプラメゾン		合計
標識体	0			94.63		
	3			72.66		
	7			66.28		
	14			60.00		
	36			44.50		
	62			37.01		
	90			36.24		
	120			37.07		
	188			29.92		
	272			31.55		
364			30.80			

—： 検出されず

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

標識体	日数	代謝分解物、%TAR			
			トプラメゾン	その他	合計
標識体	0		94.03		
	3		77.25		
	7		66.64		
	14		60.02		
	36		42.47		
	62		37.86		
	90		36.33		
	120		34.10		
	188		29.13		
	272		28.77		
364		31.07			

—： 検出されず

トプラメゾンは好氣的土壌中において速やかに減衰し、処理 36 日後における残存率は 42.47 % ~44.50 %TAR であった。その後の減衰は緩やかであり処理 364 日後における残存率は 30.80 %~31.07%TAR であった。代謝物として

検出された。その他、  
 時間が一致する  
 以下に留まった。  
 以下の  
 が認められ、その量は実験期間を通じて大きく変化せず両標識体で  
 標識体処理土壌および  
 が認められた。  
 が主に生成し、14 日後において  
 と保持  
 標識体処理土壌の両方で濃度が

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

(b) 抽出残渣中放射能の特徴付け：  
抽出残渣中放射能分布の結果を次表に示す。

(n=1 平均値、%TAR)

標識体	供試試料 (処理後日数)	分面前				合計	
標識体	3	22.91	12.09	6.73	0.31	5.53	24.66
	7	30.96	15.16	8.21	0.35	6.86	30.57
	14	31.37	16.08	10.05	0.35	7.23	33.71
	36	49.62	22.50	15.23	0.45	11.86	50.03
	62	58.77	25.91	17.79	0.49	13.58	57.77
	90	55.19	26.99	17.48	0.50	12.44	57.42
	120	61.62	26.75	19.56	0.60	12.36	59.27
	188	61.58	23.46	21.99	0.59	11.73	57.77
	272	63.85	28.49	22.46	0.62	15.68	67.25
	364	64.75	24.14	20.44	0.64	11.59	56.81
標識体	3	23.84	12.53	5.60	0.44	5.49	24.06
	7	28.01	14.34	7.21	0.48	6.72	28.75
	14	38.50	15.94	7.63	0.47	7.33	31.37
	36	55.59	21.38	12.54	0.55	10.61	45.08
	62	55.38	24.00	17.27	0.67	13.14	55.08
	90	55.05	26.09	17.61	0.60	14.24	58.54
	120	58.96	25.58	15.51	0.72	11.44	53.25
	188	64.04	24.54	22.94	0.82	11.05	59.35
	272	57.26	26.00	20.70	0.81	14.04	61.55
	364	60.24	23.35	18.95	0.66	12.19	55.15

抽出残渣の割合は両標識体において最大約 64.04%~64.75%TAR まで増加した。いずれの土壌試料においても放射性残留物は  
に、残り  
に分画された。また、  
画分の放射性残留物の大部分は  
に回収された。

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

(c) 中放射能の特徴付け：

HPLC 分析による 中各成分の生成割合は、以下のとおりであった。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

標識体	日数	代謝分解物、%TAR			
			トブラメゾン		合計
標識体	3		6.10		
	7		7.05		
	14		8.60		
	36		13.57		.....
	62		15.36		
	90		14.46		
	120		17.08		
	188		19.44		.....
	272		19.12		
	364		18.35		

ー： 検出されず

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

標識体	日数	代謝分解物、%TAR			
			トブラメゾン		合計
標識体	3		5.36		
	7		7.05		
	14		7.13		
	36	---	11.90		
	62		16.20		
	90	---	16.53		
	120		14.75		.....
	188		21.15		---
	272		19.72		
	364		18.35		

ー： 検出されず

両標識体処理土壌の

における主な残留物はトブラメゾンであり、全体の約95%以上を

占めていた。

③ 分解速度：

トブラメゾンの減衰を非線形一次モデルである Gustafson and Holden モデルによって解析した結果を次表に示す。

DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>50</sub> (日)*	相関係数 R <sup>2</sup>
31.0	43653	0.98

\*：申請者計算

トブラメゾンの半減期については、

標識体および

標識体処理土壌抽出区中のトブラ

メゾンの残存率の平均値から計算した。

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

④ LC-MS による放射性残留物の同定：

土壤抽出液中放射性残留物の LCMS/MS スペクトルを参照物質トブラメゾンと比較した結果、  
標識体処理土壤および 標識体処理土壤の 画分中の成分がトブラメゾンと同定された。

⑤ 推定代謝分解経路：

同定された代謝分解物からトブラメゾンの土壤中動態は、次の通りと推定される。トブラメゾンは、その  
の が生成することで分解する。更に  
となる。以下に、好氣的土壤中におけるトブラメゾンの推定代謝経路を示す。

好氣的土壤中におけるの推定代謝経路



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

2) 米国土壌を用いた

標識トブラメゾンを用いた好氣的土壤中動態試験

(資料No. 代謝-7)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

供試標識化合物：

で標識した。

名称	トブラメゾン
化学構造	
比放射能	
放射化学的純度	

標識位置の設定理由：

供試土壌：下記の土壌を供試した。

試験土壌を Idaho, Indiana, Iowa, Minnesota および South Dakota から入手した。これらの土壌の性質は以下の通りであった。土壌のごみを取り除くために 2 mm の篩にかけ、防水の袋に入れて 5°C の冷蔵庫内に保存した。土壌の水分含量は、それぞれ 23.4%、14.8%、20.8%、22.8% および 18.4% であった。土壌は全て HPLC グレード水で 1/3 bar の値の 75% に調整し、使用するまで冷蔵庫で保存した。

Idaho

特性項目と測定値	土性分析		
pH: 6.6(飽和ペースト状態)	USDA の分類	砂 (%)	40
pH: 6.7(水)			
陽イオン交換容量(CEC): 20.3 meq/100 g 土壌			
有機物含量: 6.3%		シルト (%)	42
最大容水量(1/3 bar): 32.1%			
容積重: 0.94 gm/cc			
微生物バイオマス: 393.5 [ $\mu\text{g/g}$ dry wt soil]		粘土 (%)	18
土壌微生物数 [CFU/g dry wt soil]			
放線菌: 855,000			
真菌: 38,400			
真正細菌: 9,590,000			
	土性分類	Loam	

Indiana

特性項目と測定値	土性分析		
pH: 6.8(飽和ペースト状態)	USDA の分類	砂 (%)	30
pH: 6.9(水)			
陽イオン交換容量(CEC): 10.4 meq/100 g 土壌			
有機物含量: 14%		シルト (%)	56
最大容水量(1/3 bar): 24.5%			
容積重: 1.21 gm/cc			
微生物バイオマス: 140.2 [ $\mu\text{g/g}$ dry wt soil]		粘土 (%)	14
土壌微生物数 [CFU/g dry wt soil]			
放線菌: 5,800,000			
真菌: 6,590			
真正細菌: 6,300,000			
	土性分類	Silt loam	

Iowa

特性項目と測定値	土性分析		
pH: 6.6(飽和ペースト状態)	USDA の分類	砂 (%)	36
pH: 6.8(水)			
陽イオン交換容量(CEC): 27.8 meq/100 g 土壌			
有機物含量: 6.4%		シルト (%)	40
最大容水量(1/3 bar): 33.1%			
容積重: 1.14 gm/cc			
微生物バイオマス: 429.5 [ $\mu\text{g/g}$ dry wt soil]		粘土 (%)	24
土壌微生物数 [CFU/g dry wt soil]			
放線菌: 12,600,000			
真菌: 54,400			
真正細菌: 2,840,000			
	土性分類	Loam	

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

Minnesota

特性項目と測定値	土性分析		
pH: 6.0(飽和ペースト状態)	USDA の分類	砂 (%)	33
pH: 6.1(水)			
陽イオン交換容量(CEC): 25.6 meq/100 g 土壌			
有機物含量: 7.0%		シルト (%)	38
最大容水量(1/3 bar): 33.2%			
容積重: 1.04 gm/cc		粘土 (%)	29
微生物バイオマス: 535.7 [ $\mu\text{g/g dry wt soil}$ ]			
土壌微生物数 [CFU/g dry wt soil]		土性分類	Clay loam
放線菌: 5,830,000			
真菌: 31,100			
真正細菌: 3,480,000			

South Dakota

特性項目と測定値	土性分析		
pH: 5.9(飽和ペースト状態)	USDA の分類	砂(%)	22
pH: 5.9(水)			
陽イオン交換容量(CEC): 23.6 meq/100 g 土壌			
有機物含量: 4.9%		シルト(%)	52
最大容水量(1/3 bar): 29.1%			
容積重: 1.08 gm/cc		粘土(%)	26
微生物バイオマス: 420.8 [ $\mu\text{g/g dry wt soil}$ ]			
土壌微生物数 [CFU/g dry wt soil]		土性分類	Silt loam
放線菌: 773,000			
真菌: 19,400			
真正細菌: 2,660,000			

試験方法:

実験系

ガラスシャーレに約 60 g の試験土壌を入れ、放射性標識したトプラメゾン<sup>®</sup>を土壌表面に均一に処理し、スパチュラで十分に混和した。これをガラス製のタワー状容器の中に静置し、密栓した。試料を取り出す前に、そのガラス製のタワー状容器の中の空気を、インキュベーションの間に生成した揮発性放射性代謝物を捕集するため、の中を連続的に通  
気させた。捕集液を各サンプリングタイムで交換した。

標識体の処理方法およびその量

で希釈調製した薬液をシリンジで土壌に処理した。処理量は、1 シーズン最大施用量に相当する量(50 g/ha)の倍量とし、土壌表層 5 cm、土壌密度 1.5 g/cm<sup>3</sup>の土壌中で均一に分布したことに基ついで計算した。その結果、実際の処理量は 1 シーズン最大施用量の 2 倍に相当する約 0.14 ppm であった。

培養方法

培養は 27±1°C の暗所で行った。試験土壌の水分含量は 2 週毎および各採取時に確認し、水を加えて元の水分含量に調整した。

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

#### 試料の採取

Idaho : 処理後 0、19、35、67、95、152、262 および 388 日  
Indiana : 処理後 0、18、35、67、95、152、262 および 388 日  
Iowa : 処理後 0、16、30、63、92、140、267 および 388 日  
Minnesota : 処理後 0、15、34、62、92、131、279 および 383 日  
South Dakota : 処理後 0、15、34、62、92、131、279 および 383 日

#### 放射能の測定、HPLC 分析

採取した土壌試料を以下に示したスキームに従って抽出し放射能を測定した。HPLC を用いて、放射性残留物の定量を行った。また、Idaho 土壌(処理 152 日後および 388 日後)、Indiana 土壌(処理 152 日後および 388 日後)、Iowa 土壌(処理 140 日後および 388 日後)、Minnesota 土壌(処理 131 日後および 383 日後) および South Dakota 土壌(処理 131 日後および 383 日後)の抽出残渣については次頁に示したスキームに従って画分に分画し、各画分中放射能を測定した。揮発性物質を定量するため、の順に捕集瓶をチューブで連結させた。陽圧下で硫酸捕集液を捕集液と混合させ、発生する二酸化炭素を にパブリングさせ捕集した。を LSC で測定した。

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

LC-MS による放射性残留物の同定：

処理 262 日後 Idaho 土壌および処理 279 日後 Minnesota 土壌の抽出液を用いて、参照物質を用いた HPLC  
クロマトグラフィーおよび質量分析計により放射性残留物の同定を行った。

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

試験結果：

① 放射能の収支バランス：結果を次表に示す。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

土壌	試料採取 (日数)	土壌		CO <sub>2</sub>	回収合計
		抽出画分	抽出残渣		
Idaho	0 (n=1)	99.12	1.32	—	100.44
	0 (n=2)	90.89	1.05	—	91.94
	平均	95.01	1.19	—	96.19
	18	77.61	19.07	0.24	96.92
	35	72.70	16.90	0.52	90.11
	67	69.16	22.13	1.19	92.49
	95	59.51	30.16	3.76	93.43
	152	63.56	34.17	6.74	104.47
	262	58.10	36.42	10.22	104.74
	388 (n=1)	50.31	34.88	13.81	99.00
	388 (n=2)	41.32	28.83	13.81	83.96
	平均	45.82	31.86	13.81	91.48
	平均総回収率(%)				

—：分析せず

Idaho 土壌における抽出画分の放射能は、処理直後の 95.0 %TAR から処理 388 日後の 45.8 %TAR まで減少した。抽出残渣の放射能は処理直後の 1.3 %TAR から処理 388 日後の 31.9 %TAR まで増加した。揮発性物質(二酸化炭素)の放射能は処理 18 日後の 0.2 %TAR から処理 388 日後の 13.8 %TAR まで増加した。平均総回収率は 96.2 %TAR であった。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

土壌	試料採取 (日数)	土壌		CO <sub>2</sub>	回収合計
		抽出画分	抽出残渣		
Indiana	0 (n=1)	103.39	2.27	—	105.66
	0 (n=2)	104.50	1.85	—	106.01
	平均	103.95	2.06	—	105.56
	18	78.04	25.85	0.63	104.51
	35	75.34	21.98	1.62	98.94
	67	65.80	26.08	4.20	96.08
	95	72.55	35.43	4.84	112.82
	152	48.84	45.69	6.69	101.22
	262	41.29	50.05	11.49	102.83
	388 (n=1)	31.58	39.87	14.22	85.68
	388 (n=2)	37.77	41.70	14.22	93.69
	平均	34.68	40.79	14.22	89.68
	平均総回収率(%)				

—：分析せず

Indiana 土壌における抽出画分の放射能は、処理直後の 104.0 %TAR から処理 388 日後の 34.7 %TAR まで減少した。抽出残渣の放射能は処理直後の 2.1 %TAR から 40.8 %TAR まで増加した。揮発性物質(二酸化炭素)の放射能は処理 18 日後の 0.6 %TAR から処理 388 日後の 14.2 %TAR まで増加した。平均総回収率は 101.5 %TAR であった。

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

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

土壌	試料採取 (日数)	土壌		CO <sub>2</sub>	回収合計
		抽出画分	抽出残渣		
Iowa	0 (n=1)	93.52	2.75	—	96.28
	0 (n=2)	101.39	2.18	—	103.57
	平均	97.46	2.47	—	99.93
	16	73.27	21.71	0.43	95.41
	30	68.30	32.93	0.53	101.76
	63	67.06	32.80	1.04	100.91
	92	61.00	34.27	1.45	96.72
	140 (n=1)	74.94	22.51	1.94	99.39
	140 (n=2)	74.17	22.29	1.94	98.40
	平均	74.56	22.40	1.94	98.90
	267	55.55	28.86	2.74	87.15
	388 (n=1)	46.86	42.87	3.28	93.02
	388 (n=2)	44.68	49.89	3.28	97.85
	平均	45.77	46.38	3.28	95.43
平均総回収率(%)					97.03

—：分析せず

Iowa 土壌における抽出画分の放射能は、処理直後の 97.5 %TAR から処理 388 日後の 45.8 %TAR まで減少した。抽出残渣の放射能は処理直後の 2.5 %TAR から 46.4 %TAR まで増加した。揮発性物質(二酸化炭素)の放射能は処理 16 日後の 0.4 %TAR から処理 388 日後の 3.3 %TAR まで増加した。平均総回収率は 97.0 %TAR であった。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

土壌	試料採取 (日数)	土壌		CO <sub>2</sub>	回収合計
		抽出画分	抽出残渣		
Minnesota	0 (n=1)	100.19	2.25	—	102.45
	0 (n=2)	102.40	2.31	—	104.72
	平均	101.30	2.28	—	103.59
	15	72.76	21.94	0.70	95.40
	34	75.99	28.09	1.04	105.13
	62	69.42	28.78	2.00	100.20
	92	54.82	48.05	2.50	105.37
	131 (n=1)	60.12	44.25	3.01	107.39
	131 (n=2)	60.40	40.37	3.01	103.78
	平均	60.26	42.31	3.01	105.59
	279	50.87	31.24	4.19	86.30
	383 (n=1)	48.71	35.63	6.32	90.66
	383 (n=2)	42.49	38.72	6.32	87.53
	平均	45.60	37.18	6.32	89.10
全平均回収率(%)					98.84

—：分析せず

Minnesota 土壌における抽出画分の放射能は、処理直後の 101.3 %TAR から処理 383 日後の 45.6 %TAR まで減少した。抽出残渣の放射能は処理直後の 2.3 %TAR から処理 383 日後の 37.2 %TAR まで増加した。揮発性物質(二酸化炭素)の放射能は処理 15 日後の 0.7 %TAR から処理 383 日後の 6.3 %TAR まで増加した。平均総回収率は 98.8 %TAR であった。

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

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

土壌	試料採取 (日数)	土壌		CO <sub>2</sub>	回収合計
		抽出画分	抽出残渣		
South Dakota	0 (n=1)	99.94	4.27	—	104.21
	0 (n=2)	99.71	2.99	—	102.70
	平均	99.83	3.63	—	103.46
	15	79.20	21.76	0.38	101.34
	34	68.99	34.56	0.98	104.53
	62	62.81	36.30	1.51	100.62
	92	52.43	52.55	2.40	107.38
	131 (n=1)	58.70	38.84	3.40	100.94
	131 (n=2)	50.46	49.30	3.40	103.15
	平均	54.58	44.07	3.40	102.05
	279	46.31	33.71	5.77	85.79
	383 (n=1)	38.96	43.76	6.99	89.71
	383 (n=2)	41.92	46.58	6.99	95.49
	平均	40.44	45.17	6.99	92.60
	平均総回収率(%)				

—：分析せず

South Dakota 土壌における抽出画分の放射能は、処理直後の 99.8 %TAR から処理 383 日後の 40.4 %TAR まで減少した。抽出残渣の放射能は処理直後の 3.6 %TAR から処理 383 日後の 45.2 %TAR まで増加した。揮発性物質(二酸化炭素)の放射能は処理 15 日後の 0.4 %TAR から処理 383 日後の 7.0 %TAR まで増加した。平均総回収率は 99.7 %TAR であった。

② 代謝物の生成およびその特徴付け：

(a) 各土壌抽出液中各成分の生成割合

HPLC 分析による各土壌抽出液中各成分の生成割合は、以下のとおりであった。各土壌において約 11、13 および 14 分に検出されたピークは、参照物質との HPLC コクロマトグラフィーの結果、それぞれおよびトプラメゾンと同じ保持時間であった。



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

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

土壌	日数	代謝分解物、%TAR					
		抽出区				トブラメゾン (R約14-15分)	その他
Idaho	0 (n=1)					93.82	
	0 (n=2)					86.19	
	平均					90.01	
	18					72.63	
	35					60.24	
	67					55.97	
	95					44.60	
	152					45.92	
	262					17.54	
	388 (n=1)					22.31	
	388 (n=2)					18.76	
	平均					20.54	

ー： 検出されず

Idaho 土壌において、トブラメゾンが主な放射性残留物であり、処理直後の 90.0 %TAR から処理 388 日後の 20.5 %TAR まで減少した。また、試験期間中に検出された分解物

の最大量はそれぞれ

であった。その他の分解物の内、5.0 %TAR 以上を示すものは無かった。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

土壌	日数	代謝分解物、%TAR					
		抽出区				トブラメゾン (R約14-15分)	その他
Indiana	0 (n=1)					98.10	
	0 (n=2)					98.49	
	平均					98.30	
	18					70.68	
	35					63.45	
	67					56.50	
	95					61.34	
	152					40.48	
	262					29.20	
	388 (n=1)					19.25	
	388 (n=2)					20.43	
	平均					19.84	

ー： 検出されず

Indiana 土壌において、トブラメゾンが主な放射性残留物であり、処理直後の 98.3 %TAR から処理 388 日後の 19.8 %TAR まで減少した。また、試験期間中に検出された分解物

であった。その他の分解物の内、

3.5 %TAR 以上を示すものは無かった。

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

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

土壌	日数	代謝分解物、%TAR					
		抽出区				トブラメゾン (R約14-15分)	その他
Iowa	0 (n=1)					90.29	
	0 (n=2)					96.85	
	平均					93.57	
	16					69.70	
	30					64.92	
	62				---	63.33	
	92				---	59.70	
	140 (n=1)					68.40	
	140 (n=2)					63.90	
	平均					66.15	
	267					49.48	
	388 (n=1)					37.87	
	388 (n=2)					27.02	
	平均					32.45	

—： 検出されず

Iowa 土壌において、トブラメゾンが主な放射性残留物であり、処理直後の 93.6 %TAR から処理 388 日後の 32.5 %TAR まで減少した。また、試験期間中において  
検出された。また、  
であった。  
その他の分解物の内、6.8 %TAR 以上を示すものは無かった。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

土壌	日数	代謝分解物、%TAR					
		抽出区				トブラメゾン (R約14-15分)	その他
Minnesota	0 (n=1)					95.18	
	0 (n=2)					96.82	
	平均					96.00	
	15					66.66	
	34					68.87	
	62					63.97	
	92					48.25	
	131 (n=1)					52.18	
	131 (n=2)					52.64	
	平均					52.41	
	279					10.84	
	383 (n=1)					10.24	
	383 (n=2)					14.23	
	平均					12.24	

—： 検出されず

Minnesota 土壌において、トブラメゾンが主な放射性残留物であり、処理直後の 96.0 %TAR から処理 383 日後の 12.2 %TAR まで減少した。また、試験期間中において検出された分解物  
の最大量はそれぞれ  
であった。その他の分解物の内、7 %TAR 以上を示すものは無かった。

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

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

土壌	日数	代謝分解物、%TAR					
		抽出区				トプラメゾン (R 約14-15分)	その他
South Dakota	0 (n=1)					93.64	
	0 (n=2)					93.18	
	平均					93.41	
	15					71.74	
	34					63.83	
	62					56.47	
	92					50.14	
	131 (n=1)					49.32	
	131 (n=2)					38.74	
	平均					45.44	
	279					31.47	
	383 (n=1)					19.57	
	383 (n=2)					21.73	
	平均					20.65	

—： 検出されず

South Dakota 土壌において、トプラメゾンが主な放射性残留物であり、処理直後の 93.4 %TAR から処理 383 日後の 20.7 %TAR まで減少した。また、試験期間中において検出された分解物の最大量はそれぞれであった。その他の分解物の内、7 %TAR 以上を示すものは無かった。

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

(b) 抽出残渣中放射能の特徴付け：

抽出残渣中放射能分布の結果を次表に示す。

単位：%TAR

土壌	DAT	連	抽出 残渣				合計		合計
Idaho	152	1	34.17	13.96	5.30	1.01	6.31	14.50	34.77
	388	1	34.88	9.12	4.56	2.21	6.77	10.69	26.58
		2	28.83	13.57	3.69	2.58	6.27	13.47	33.31
		平均	31.86	11.35	4.13	2.40	6.52	12.08	29.95
Indiana	152	1	45.69	15.22	13.77	1.83	15.60	15.89	46.71
	388	1	39.87	11.86	12.12	2.37	14.49	16.81	43.16
		2	41.70	11.90	14.42	2.26	16.68	16.50	45.08
		平均	40.79	11.88	13.27	2.32	15.59	15.58	43.04
Iowa	140	2	22.29	15.39	0.90	0.14	1.04	7.77	24.20
	388	1	42.87	9.10	3.26	0.32	3.58	14.38	27.06
		2	49.89	12.87	3.26	0.33	3.59	20.86	37.32
		平均	46.38	10.99	3.26	0.33	3.59	17.62	32.19
Minnesota	131	1	40.37	26.23	1.97	0.20	2.17	14.32	42.72
	383	1	35.63	7.87	3.01	0.99	4.00	12.14	24.01
		2	38.72	15.63	3.17	1.08	4.25	14.40	34.28
		平均	37.18	11.75	3.09	1.04	4.13	13.27	29.15
South Dakota	131	2	49.30	29.34	4.75	0.50	5.25	14.39	48.98
	383	1	43.76	21.20	5.39	0.72	6.11	15.86	43.17
		2	46.58	23.75	7.00	0.79	7.79	15.77	47.31
		平均	45.17	22.48	6.20	0.76	6.95	15.82	45.24

全ての試料において、約50%の抽出残渣中の放射能が、NaOHにより抽出され、残りの8-16%TARは  
に存在した。Indiana土壌の例外を除き、抽出された放射能の内、約66%が画分で、ま  
た、約33%が画分で検出された。画分の大部分(>80%)はに回収された。

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

(c) 中放射能の特徴付け：

HPLC 分析による 中各成分の生成割合は、以下のとおりであった。

土壌	DAT	連	代謝分解物、%TAR				
			分析 画分				トブラメゾン (R約14-15分)
Idaho	152	1					3.05
		1					0.89
	388	2					0.77
		平均					0.83
Indiana	152	1					10.58
		1					6.47
	388	2					9.14
		平均					7.81
Iowa	140	2					0.66
		1					2.40
	388	2					2.21
		平均					2.31
Minnesota	131	1					1.41
		1					0.57
	383	2					0.87
		平均					0.72
South Dakota	131	2					3.34
		1					3.35
	383	2					4.78
		平均					4.07

—： 検出されず

画分の II に放射性残留物として およびトブラメゾンが  
 検出された。主な放射性残留物はトブラメゾンであり、Idaho、Indiana、Iowa、Minnesota および South Dakota  
 土壌中においてそれぞれ 0.8-3.1 %TAR、7.8-10.6 %TAR、0.7-2.3 %TAR、0.7-1.4 %TAR および 3.3-4.1 %TAR  
 検出された。

(d) 分解速度：

トブラメゾンの減衰を非線形一次モデルである Gustafson and Holden モデルによって解析した結果を次表  
 に示す。

土壌	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)*	r <sup>2</sup>
Idaho	108.7	810.0	0.90
Indiana	107.8	972.7	0.96
Iowa	201.5	94001	0.77
Minnesota	93.7	397.0	0.92
South Dakota	97.2	1597.9	0.96

トブラメゾンの半減期については、各土壌抽出区中のトブラメゾンの残存率から計算した。

\*：申請者計算

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

③LC-MSによる放射性残留物の同定：

土壤抽出液中放射性残留物の LC-MSMS スペクトルを参照物質トプラメゾン、

と比較した結果、データが一致したため、それらはトプラメゾン、

と同定された。また、土壤抽出液中にわずかに含まれていた放射性成分

と保持時間

が同じであった。また、

と推定された。

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

### 3) トプラメゾンの未知代謝物1の分離と同定

(資料No. 代謝-8)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

#### 被験物質:

この試験では被験物質を被験土壌に処理しておらず、[  
試験(資料No. 代謝-7)で得られた土壌試料を、

]トプラメゾンの好氣的土壌分解試  
を同定するために用いた。

#### 参照物質:

名称	
化学構造	
化学的純度	

#### 試験方法:

の含有量が多かった、<sup>14</sup>C-トプラメゾン ( 標識体) を処理した Minnesota 土壌 (処理後 383 日目、約 120 g)、Idaho 土壌 (処理後 388 日目、約 300 g) および South Dakota 土壌 (処理後 383 日目、約 120 g) の試料を、 を分離するために抽出した。土壌抽出液を濃縮後、 による液々分配を行った。 の放射能を測定後、濃縮し、HPLC フラクション・コレクションによって を含む画分を回収した。これを HPLC コクロマトグラフィーおよび質量分析計により分析した。

#### 結果:

分離された代謝物  
あり、

のクロマトグラフィーおよび質量分析計のデータは同一で  
と同定された。

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



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

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

3) 嫌氣的土壤中動態試験

(1) 標識トプラメゾンを用いた嫌氣的土壤中動態試験

(資料 No. 代謝-10)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

供試標識化合物: で標識した。

名称	
化学構造	
比放射能	
放射化学的純度	

標識位置の設定理由:

供試土壌: 下記の土壌を供試した。

USDA の分類図によると砂壤土を本代謝試験のために用いた。当該土壌は BASF 社の Limburgerhof 農業センターから得られたものであり、小区画地 Bruch West(Limburgerhof、Rhineland-Palatinate、ドイツ)で採取したものである。その土壌を 2 mm の目の篩にかけた。土壌の性質は以下の通りであった。

特性項目と測定値	土性分析		
土壌 pH: 7.7 (CaCl <sub>2</sub> )	USDA の 分類	砂(%)	70.6
陽イオン交換容量(CEC): 13.3 meq/100 g 土壌		シルト(%)	21.1
有機炭素含量: 14.2%		粘土(%)	8.3
最大容水量: 34.0%		土性分類	Sandy loam
容積重: N.A.			

供試土壌中の微生物活性:

試料検査時期	バイオマス活性 ( $\mu\text{g/g dry wt soil}$ )
試験開始時	23.5

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

#### 試験方法：

##### 実験系

土壌 108.7 g(乾燥土壌の 100 g に相当)をガラス容器に移し、そこに約 50 mL の脱イオン水を添加した。その結果、その土壌は厚さ 1~2 mm の水の層に覆われた。そのガラス容器を金属製の皿に並べ、開放式の気流システムを備えた代謝装置のチューブ内で 28 日間、20°C、暗所下でインキュベートした。インキュベートの間、その代謝装置に湿潤させた低流速の窒素ガスを連続的に通気した。培養 22 日後に土壌の酸化還元電位が -249 mV まで低下したことから、嫌気的条件となったことが示された。揮散性物質を 3 種類の液体、すなわち(1)50 mL の \_\_\_\_\_、(2)50 mL \_\_\_\_\_、および(3)50 mL の \_\_\_\_\_ からなる捕集液系(1 インキュベーションチューブあたり 1 セット)の中に集めた。その捕集液系を 2 または 4 週に 1 回サンプリングし、放射能を測定した。処理 14 日後およびその後のサンプリングの際に、捕集液系を新しいものに交換した。

##### 標識体の処理方法およびその量

\_\_\_\_\_ で調製した処理液をシリンジで土壌に処理した。処理量は、年間最大施用量に相当する量(100 g/ha)とし、土壌表層 5 cm、土壌密度 1.5 g/cm<sup>3</sup> の土壌中で均一に分布したことに基つて計算した。これは乾土換算 0.13 mg/kg に相当する。実際の処理量は、0.114 mg/kg となった。

##### 培養方法

培養は 20°C、暗所下で行った。

##### 試料の採取

サンプリングは処理後 0、7、14、28、63、91 および 119 日に行い、土壌の酸化還元電位を測定した。試料は常に 2 本採取し、1 本目を分析に供し、2 本目は酸化還元電位を測定後、冷蔵保存した。また、処理直後および 7 日後においては揮発性物質の測定を実施しなかった。

##### 放射能の測定、HPLC 分析

採取した土壌試料を次頁に示したスキームで抽出し放射能を測定した。HPLC を用いて、参照標準品の保持時間との比較により代謝分解物の定量あるいは同定/特徴付けを行った。処理 14 日後以降の抽出残渣については定法に従って \_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_ および \_\_\_\_\_ 画分に分離し、各画分中放射能を測定した。

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

LC-MSによる未知物代謝物の同定：

処理後 91 日の による抽出物  
および新規代謝物の同定を行った。

を用いて、親化合物



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

試験結果：

放射能の収支バランス：結果を次表に示す。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

試料採取 (日数)	土壌		揮発性物質		回収合計
	抽出画分	抽出残渣	NaOH	その他	
0	99.1	0.9	n.d.	n.d.	100.0
7	82.5	8.8	n.d.	n.d.	91.2
14	67.5	30.7	0.0	0.0	98.2
28	41.2	51.8	0.0	0.0	93.0
63	19.3	72.8	0.0	0.0	92.1
91	16.7	71.1	0.0	0.0	87.7
119	13.2	78.9	0.0	0.0	92.1
平均回収率(%)					93.5

n.d.: 分析せず

抽出画分は、13.2%~99.1%TARの範囲であった。抽出残渣は、処理119日後に最大78.9%TARとなった。またCO<sub>2</sub>およびその他の揮散性物質は検出されなかった。物質収支は87.7~100.0%TARの範囲内にあり、平均値は93.5%TARであった。

代謝物の生成およびその特徴付け：

HPLC分析による土壌抽出液中各成分の生成割合は、以下のとおりであった。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

日数	代謝分解物、%TAR					合計
	ピークA	ピークB	ピークC	ピークD (トブラメゾン)	その他	
0	—	—	—	99.1	—	99.1
7	—	—	1.1	81.4	—	82.5
14	—	—	1.1	66.4	—	67.5
28	1.1	1.4	2.1	36.6	—	41.2
63	1.7	1.1	3.6	12.9	—	19.3
91	2.5	2.0	4.2	8.0	—	16.7
119	1.2	2.5	4.0	5.5	—	13.2

—: 検出されず

トブラメゾンは処理直後における99.1%TARから119日後の5.5%TARまで減少した。は7日後に初めて検出され、91日後に に達し、119日後には まで緩やかに減少した。28日後以降、2個の代謝物(ピークAおよびピークB)が検出された。それらはごく少量生成し、2.5%TARを超えることはなかった。

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

抽出残渣中放射能の特徴付け：

抽出残渣中放射能分布の結果を次表に示す。

(n=1 平均値、%TAR)

処理後日数	抽出残渣	NaOH					
			合計				
14	30.7	18.4	9.6	4.4	6.1	6.1	14.9
28	51.8	26.3	14.0	3.5	9.6	12.3	24.6
63	72.8	34.2	20.2	4.4	14.0	18.4	39.5
91	71.1	32.5	15.8	4.4	14.9	16.7	41.2
119	78.9	37.7	19.3	5.3	11.4	20.2	48.2

で抽出後、抽出液中放射能のほぼ半分は にみられ、残りの半分は 画分に残留していた。 画分を で および に分配した結果、ほとんどの放射能はに残った。 に抽出された放射能は3.5~5.3%TARのみであったので、更なるクロマトグラフィー分析を行わなかった。以上の結果、嫌氣的土壤における抽出残渣の放射能は土壤マトリックスに強固に結合しており、苛酷な抽出操作によっても遊離させることができないことが示唆された。

分解速度：

トブラメゾンの分解速度を、一次速度式を応用して計算した。結果を次表に示す。

半減期およびDT<sub>90</sub>値 - ModelMakerによる値(一次)

コンパートメント	成分	半減期(日)	DT <sub>90</sub> 値(日)	r <sup>2</sup>
1	トブラメゾン	22	72	0.99
2		*	*	-

\* = 計算値>試験期間の2倍(240日以上)。従って、信頼できる推定の期間を超えるとみなされる。

LC-MSによる放射性残留物の同定：

抽出画分中のピーク D は LC-MS/MS スペクトルおよび保持時間を参照物質トブラメゾンと比較した結果、データが一致したため、トブラメゾンと同定された。また、抽出画分中のピーク C は LC-MS スペクトルおよび保持時間を参照物質 と比較した結果、データが一致したため、 と同定された。

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

推定代謝代謝経路：

嫌氣的土壤中における推定代謝経路

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

(2) 標識トブラメゾンを用いた嫌氣的土壤中動態試験

(資料 No. 代謝-11)  
 試験実施機関：  
 [GLP 対応]  
 報告書作成年：2003 年

供試標識化合物： で標識した。

名称	
化学構造	
比放射能	
放射化学的純度	

供試標識化合物：4 箇所を  $^{13}\text{C}$  で標識した。

名称	
化学構造	
化学的純度	

標識位置の設定理由：

供試土壌：下記の土壌を供試した。

USDA の分類図によると壤質砂土を本代謝試験のために用いた。当該土壌は から得られたものであり、小区画地 Bruch West(Limburgerhof、Rhineland-Palatinate、ドイツ) で採取したものである。その土壌を 2 mm の目の篩にかけた。土壌の性質は以下の通りであった。

特性項目と測定値		土性分析		
8.7 (H <sub>2</sub> O)、7.6 (CaCl <sub>2</sub> )		USDA の分類	砂(%)	72.2
陽イオン交換容量(CEC): 14.7 meq/100 g 土壌			シルト(%)	25.1
			粘土(%)	2.7
有機炭素含量: 1.83%		土性分類	Loamy sand	
最大容水量: 39.2%				
バイオマス活性 (mg C/100g dry weight)	25.8			

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

#### 試験方法：

##### 実験系

土壌 105.7 g(乾燥土壌の 100 g に相当)をガラス容器に移し、そこに約 80 mL の脱イオン水を添加した。その結果、その土壌は厚さ 1~2 mm の水の層に覆われた。そのガラス容器を金属製の皿に並べ、開放式の気流システムを備えた代謝装置(インキュベーター)で 23 日間、20°C、暗所下でインキュベートした。インキュベートの間、その代謝装置に湿潤させた低流速の窒素ガスを連続的に通気した。培養 21 日後に土壌の酸化還元電位が -255 mV まで低下したことから、嫌気的条件となったことが示された。揮散性物質を 3 種類の液体、すなわち(1)50 mL の、(2)50 mL、および(3)50 mL の からなる捕集液系(1 インキュベーションチューブあたり 1 群)の中に集めた。処理 7 日後以降のサンプリングの際に、捕集液系の放射能を測定し、新しいものに交換した。

##### 標識体の処理方法およびその量

<sup>14</sup>C 標識化合物および <sup>13</sup>C 標識化合物を重量比で 1:1 の割合で混合した被験物質と で調製した処理液をシリンジで土壌に処理した。処理量は、年間最大施用量に相当する量(100 g/ha)とし、土壌表層 5 cm、土壌密度 1.5 g/cm<sup>3</sup> の土壌中で均一に分布したことに基ついで計算した。これは乾土換算 0.13 mg/kg に相当する。実際の処理量は、0.131 mg/kg となった。

##### 培養方法

培養は 20°C、暗所下で行った。

##### 試料の採取

サンプリングは処理後 0、7、14、28、61、91 および 120 日に行い、土壌の酸化還元電位を測定した。試料は常に 2 本採取し、1 本目は分析に供し、2 本目は酸化還元電位を測定後、冷蔵保存した。また、処理直後においては揮散性物質の測定を実施しなかった。

##### 放射能の測定、HPLC 分析

採取した土壌試料を以下に示したスキームで抽出し放射能を測定した。HPLC を用いて、参照標準品の保持時間との比較により代謝分解物の定量あるいは同定/特徴付けを行った。処理 14 日後以降の抽出残渣については定法に従って 画分に分画し、各画分中放射能を測定した。

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

LC-MS による未知物代謝物の同定：

処理後 91 日の  
およびピーク B  
による抽出物  
の同定を行った。

を用いて、被験物質

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

試験結果：

(1) 放射能の収支バランス：結果を次表に示す。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

試料採取 (日数)	土壌		揮発性物質		回収合計
	抽出画分	抽出残渣	NaOH	その他	
0	97.7	2.3	n.d.	n.d.	100.0
7	93.9	14.5	0.0	0.0	108.4
14	73.3	29.8	0.0	0.0	103.1
28	61.1	32.8	0.0	0.0	93.9
61	35.9	48.9	0.0	0.0	84.7
91	29.0	59.5	0.0	0.0	88.5
120	24.4	61.8	0.0	0.0	86.3
平均回収率(%)					95.0

n.d.: 分析せず

抽出画分は、処理直後の 97.7 %TAR から処理 120 日後の 24.4 %TAR の範囲であった。抽出残渣は、処理 120 日後に 61.8 %TAR となった。また CO<sub>2</sub> およびその他の揮発性物質は検出されなかった。物質収支は 84.7~108.4 %TAR の範囲内にあり、平均値は 95.0 %TAR であった。

代謝物の生成およびその特徴付け：

HPLC 分析による土壌抽出液中各成分の生成割合は、以下のとおりであった。

(n=1、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

日数	代謝分解物、%TAR					合計
	ピーク A	ピーク B	ピーク C (トブラメゾン)	ピーク D	その他	
0	3.3	5.2	84.7	—	—	93.1
7	1.0	4.0	76.6	—	—	81.7
14	1.5	3.8	68.7	—	—	74.0
28	1.5	4.6	37.1	1.8	—	45.0
61	—	8.1	25.5	—	—	33.6
91	—	7.1	10.4	—	—	17.6
120	—	7.4	5.6	—	—	13.0

—: 検出されず

トブラメゾンは処理直後における 84.7 %TAR から 120 日後の 5.6 %TAR まで減少した。は処理直後において既に 5.2 %TAR 存在したことから、被験物質の不純物であると考えられた。この化合物は大きな変動を示さずに、61 日後には最高値 8.1 %TAR に達した。ピーク A も被験物質の不純物であるが、その検出量は処理直後に 3.3 %TAR と最も高く、初めの 4 週間のみで検出することができた。そのため、この化合物は土壌中で生成した代謝物または分解物ではないと考えられた。ピーク D は 28 日後においてのみ 1.8 %TAR 検出された。

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

抽出残渣中放射能の特徴付け：

抽出残渣中放射能分布の結果を次表に示す。

(n=1 平均値、%TAR)

処理後日数	抽出残渣	NaOH					
			合計				
14	29.8	16.8	13.7	9.2	6.1	3.8	9.9
28	32.8	19.1	10.7	4.6	7.6	7.6	21.4
61	48.9	26.0	11.5	4.6	9.2	9.2	29.0
91	59.5	28.2	16.8	3.8	13.0	12.2	39.7
120	61.8	30.5	11.5	3.8	13.7	13.7	39.7

で抽出後、抽出液中放射能の約40%は にみられ、約60%は 画分に残留していた。 画分を で に分配した結果、ほとんどの放射能はに残った。 に抽出された放射能は3.8~4.6 %TAR(処理14日後の例外は除き)のみであったので、更なるクロマトグラフィー分析を行わなかった。以上の結果、嫌氣的土壌における抽出残渣の放射能は土壌マトリックスに強固に結合しており、苛酷な抽出操作によっても遊離させることができないことが示唆された。

分解速度：

トプラメゾンの分解速度を、一次速度式を応用して計算した。結果を次表に示す。

半減期およびDT<sub>90</sub>値 - ModelMakerによる値(一次)

コンパートメント	成分	半減期(日)	DT <sub>90</sub> 値(日)	r <sup>2</sup>
1	トプラメゾン	30	100	0.98
2		*	*	-

\*=見積もりのパラメーターが非常に不確かであるために、分解速度は、正確に計算され得なかった。

LC-MSによる放射性残留物の同定：

抽出画分中のピークCおよびBはLC-MS/MSスペクトルおよび保持時間を参照物質トプラメゾンおよび と比較した結果、データが一致したため、それらがトプラメゾンおよび と同定された。



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

推定代謝分解経路：

嫌氣的土壤中における推定代謝経路

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

#### 4. 水中における動態

##### 1) 標識トプラメゾンの加水分解性試験

(資料No. 代謝-12)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

供試標識化合物: を  $^{14}\text{C}$  で標識した。

名称	
化学構造	
比放射能	
放射化学的 純度	

標識位置の設定理由:

##### 試験系:

以下の表に示す試薬を用いて pH4、5、7 および 9 の緩衝溶液を 0.01 M の濃度で調製した。緩衝液の pH を、2 M 塩酸または 2.0 N 水溶液を用いて調整した。調製後、各緩衝液は無菌フィルターに通した。寒天培地を用いて各緩衝液の無菌性を確認した。

pH	化合物
4	フタル酸水素カリウム
5	酢酸ナトリウム三水和物
7	Trizma 緩衝液、pH7
9	Trizma 緩衝液、pH9

##### 試験緩衝溶液の調製:

被験物質を で溶解させることにより調製した処理液の一部を 25 mL 容三角フラスコに分取した。その後、窒素ガスにより溶媒を留去し、各種緩衝溶液 25 mL (pH 5 については 10 mL) を加え、超音波処理により溶解した。一部を LSC 測定し、試験溶液中の被験物質濃度を測定したところ、5.19~5.30 ppm であった。

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

試験方法： 以下に示す2種類の試験を実施した。

① 50°C、pH4、7および9

pH 4、7および9の試験緩衝溶液の一部(1.5 mL)を12本の試験バイアルに移した。すべての試験バイアルをテフロンで裏張りした蓋で密閉し、50±0.5°Cに維持したインキュベーターの中に置いた。インキュベーション前に、0日目の試料を2連で採取した。また、処理後1、2、3、4および5日に試料を2連で採取し、分析した。

② 25°C、pH5、7および9

pH 5、7および9の試験緩衝溶液の一部(1.5 mL)を6本の試験バイアルに移した。すべての試験バイアルをテフロンで裏張りした蓋で密閉し、25±0.5°Cに維持したインキュベーターの中に置いた。0日目のインキュベーション前に、試料を2連で採取した。pH 7および9の処理直後の試料は、25°C実験および50°C実験と同一とした。処理後15および30日に試料を2連で採取し分析した。

分析：

各バイアルからの試験緩衝溶液の一部について物質収支を決定するためにLSCで測定した。インキュベートした試験緩衝溶液における放射性残留物をHPLCで測定した。各試験バイアルからの試験緩衝溶液のpHをpH試験紙で検査した結果、いずれもpHに変化は認められなかった。更に、50°Cでの処理0日および5日後における試料と、25°Cでの処理0、15および30日後における試料について、その無菌性についてを寒天培地を用いて検査した。その結果、いずれにおいても細菌の増殖が認められず、無菌性が保証された。

放射性残留物の同定：

50°C、処理0～5日後の試料および25°C、処理0、15および30日後の試料を合わせたものについて、親化合物標品とのHPLCクロマトグラフおよびLC-MSにて実施した。

試験結果

放射能の収支バランス：結果を次表に示す。表の数値は2連の平均値である。

温度 50°C

試料採取 (日数)	処理放射能に対する割合(%TAR)		
	pH4	pH7	pH9
0	99.4	99.7	97.7
1	97.8	98.8	99.2
2	98.5	101.9	99.0
3	97.7	98.7	99.2
4	98.2	100.6	99.1
5	98.2	99.5	98.9

50°Cのすべての試験条件において、その物質収支は97.7～101.9%TARの範囲内にあった。

温度 25°C

試料採取 (日数)	処理放射能に対する割合(%TAR)		
	pH5	pH7	pH9
0	95.7	99.7	97.7
15	97.9	99.5	98.7
30	98.2	101.7	101.1

25°Cのすべての試験条件において、その物質収支は95.7～101.7%TARの範囲内にあった。

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

代謝物の生成およびその特徴付け：

試験温度：50°C

	日数	処理放射能に対する割合(%TAR)				
		ピーク1 R 約13.2	ピーク2 R 約13.4	トプラメゾン R 約14.5	その他	合計
pH 4	0	0.90	1.24	95.07	2.23	99.43
	1	0.88	1.21	92.98	2.71	97.79
	2	0.92	1.27	94.00	2.33	98.52
	3	0.98	1.21	92.05	3.47	97.72
	4	0.97	1.31	91.99	3.91	98.18
	5	1.08	1.26	91.65	4.19	98.18
pH 7	0	0.43	1.94	94.97	2.39	99.73
	1	0.95	1.36	93.91	2.60	98.83
	2	0.77	1.49	97.43	2.18	101.87
	3	0.91	1.30	93.01	3.48	98.71
	4	0.94	1.32	93.72	4.58	100.55
	5	0.77	1.35	93.89	3.49	99.50
pH 9	0	0.43	1.69	92.93	2.69	97.74
	1	1.00	1.31	93.53	3.36	99.21
	2	0.88	1.32	93.93	2.86	98.99
	3	0.92	1.26	93.92	3.10	98.19
	4	0.89	1.43	93.10	3.67	99.09
	5	0.87	1.24	93.27	3.54	98.92

トプラメゾンは処理0～5日後試料において、91.6～97.4 %TAR の範囲内であった。13.2および13.4分で溶出する2個のマイナーピークがみられ、それらはいずれも2%TAR未満であった。これらは被験物質に存在する微量の不純物と考えられ、インキュベーション後に変化しなかった。

これらの結果からトプラメゾンは50°C、pH4、7および9の条件下で5日間処理しても、加水分解しないことが示された。

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

試験温度：25°C

	日数	処理放射能に対する割合(%TAR)				
		ピーク1 R 約132	ピーク2 R 約134	トブラメゾン R 約145	その他	合計
pH5	0	0.75	1.23	91.03	2.69	95.70
	15	1.05	1.36	92.01	3.48	97.89
	30	0.86	1.41	91.62	4.31	98.20
pH7	0	0.43	1.94	94.97	2.39	99.73
	15	1.01	1.40	93.65	3.41	99.47
	30	0.72	1.48	96.01	3.47	101.68
pH9	0	0.43	1.69	92.93	2.69	97.74
	15	0.98	1.38	93.35	4.03	98.74
	30	0.92	1.34	95.43	3.47	101.45

トブラメゾンはpH5、7および9の処理0、15および30日後の試料において本質的には変化せず、91.0～96.0%TARの範囲内であった。50°Cの実験で観察された2個のマイナーピークも2%TAR未満であった。これらの結果からトブラメゾンはpH5、7および9、25°Cにおける30日間の加水分解処理の間に、加水分解しないことが示された。

#### LC-MSによる放射性残留物の同定

試料中の主要な放射性残留物はLC-MSおよびLC-MS/MSスペクトルを参照物質トブラメゾンと比較した結果、データが一致したため、それがトブラメゾンと同定された。

#### 半減期：

酸性、中性および塩基性の条件下で25°Cおよび50°Cにおいて、トブラメゾンの分解が起らなかったため、半減期は計算できなかった。

#### 結論：

トブラメゾンは50°CでのpH4、7および9ならびに25°CでのpH5、7および9における加水分解処理に対して安定であった。

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

2) 標識トプラメゾンの水中光分解動態試験

(資料No. 代謝-13)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

供試標識化合物: を  $^{14}\text{C}$  で標識した。

名称	
化学構造	
比放射能	
放射化学的 純度	

標識位置の設定理由:

試験系:

トプラメゾンの pKa 値は 4.8 であり、加水分解に対して pH 4、5、7 および 9 で安定であった。従って、光分解試験を pH 5 および 9 で行った。

緩衝液:

pH 5 の緩衝液の調製には酢酸ナトリウムを用い、pH 9 の緩衝液の調製には Trizma Pre-set 結晶を用いた。試薬グレードの水を緩衝液の調製に用いた。その緩衝液を無菌にするためにオートクレーブにかけ (126°C、20 分間)、またフィルター (孔径 0.2  $\mu\text{m}$ ) で濾過した。緩衝液の pH を pH メーターおよび pH 試験紙で測定した結果、pH 5 の緩衝液の pH は各々 5.0、pH 9 の緩衝液の pH は各々 9.0 だった。

自然水:

BASF の圃場試験場 (Holly Springs、ノースカロライナ州) にある池から 1999 年 4 月 5 日に 2 L 採取した。その内、1 L を分析のために Agvise Laboratories 社へ送った。

試験容器および器具類の滅菌:

試験に使用するガラス容器は全てオートクレーブにより滅菌した。照射区の試験容器は石英製キャップで蓋をした。

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

#### 光分解装置：

光分解装置はキセノンランプを光源とし、290 nm 以下の波長をカットするコート処理石英ガラスフィルターを備えた光分解装置(Hanau Suntest Unit)を使用した。照射は連続的に行った。300-1100 nm の波長範囲の光強度を、分光放射照度計で試験開始前および試験終了時に測定した。試験前および試験後の平均光強度はそれぞれ、 $5.01 \times 10^2 \text{ W/m}^2$  および  $4.41 \times 10^2 \text{ W/m}^2$  であった。北緯40度における自然光の光強度は、春季には  $5.83 \times 10^2 \text{ W/m}^2$  であり、当該実験の光強度と同程度であった。よって、17日間の照射期間は、自然環境下の約34日に相当する。

#### 光照射中の温度管理：

試料を入れた容器を恒温ブロックの穴に設置し、ブロック内に冷却水を通すことにより試験溶液の水温を  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  に保った。

#### 試験方法：

##### 試験溶液の調製

非標識の参照物質で希釈した標識被験物質の保存溶液を調製した。この内  $925 \mu\text{L}$  ずつ分取し、滅菌した緩衝液(pH 5 および 9)  $125 \text{ mL}$  ずつと混合し、試験溶液とした。各緩衝液について、一部 ( $18 \text{ mL}$ ) を4本の光分解容器に移した。また、一部 ( $15 \text{ mL}$ ) をバイアルに移し、アルミ箔で覆い、インキュベーター ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ) に静置させた。また、試験溶液の一部を微生物の汚染検査に用いた。pH 5 および 9 から調製した試験溶液中の被験物質濃度は、それぞれ  $4.8 \mu\text{g/mL}$  および  $5 \mu\text{g/mL}$  であった。緩衝液への被験物質の処理はフード内で行った。

自然水については、池水  $50 \text{ mL}$  に、被験物質保存溶液を  $450 \mu\text{L}$  加え混合した。この内の一部 ( $18 \text{ mL}$ ) を1本の光分解容器に移し、また、一部 ( $13 \text{ mL}$ ) を暗所対照試料とした。被験物質濃度は、 $4.8 \mu\text{g/mL}$  となった。この溶液  $17 \text{ mL}$  を用いて分析標品  $250 \mu\text{g}$  を溶解させ、高濃度溶液 ( $20 \mu\text{g/mL}$ ) を調製した。

#### 揮発性物質の捕集

恒温ブロックに設置された光分解容器をチューブにつなぎ、揮発性物質を捕集液に通し、捕集した。

#### 光量計溶液の調製

トプラメソンの光量子収率を測定するため、p-nitroacetophenone(PNAP)およびピリジンをういて Dulin と Mill による光量計溶液を調製した。その一部を用いて照射に先立って無菌状態を検査した。PNAP およびピリジン濃度はそれぞれ  $2.0 \times 10^{-5} \text{ M}$  および  $0.02 \text{ M}$  となった。

#### 試料の採取

照射区および暗所対照区ともに以下のようにサンプリングした。処理直後以外は捕集液も取り出し、揮発性物質の定量を行った。自然水以外の試料については、処理17日後において一部を用いて無菌状態を検査した。光量計溶液については、一部 ( $3 \text{ mL}$ ) を分析用に採取し、残りを光分解装置に戻した。また、各サンプリング時に温度を測定した。試験期間中、温度を  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  に保った。

pH 5 および 9 緩衝液： 0、3、7、12\* および 17 日後  
自然水： 0、3、10、17、23 および 30 日後  
光量計溶液： 0、3、7、12\* および 17 日後

\*：最終報告書上の記載ミスのため修正した。(申請者註)

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

水質分析:

試験水について Agvise Laboratories(米)に水質分析を委託した。その結果を次に示す。

検査の対象	単位	自然水
pH	-	7.0
Na	ppm	4
Ca	ppm	6
Mg	ppm	3
硬度	ppm	26
電気伝導率	mmhos/cm	0.11
ナトリウム吸着比(SAR)	-	0.33
全蒸発残留物量	mg/L	48
濁度	NTU	17.8
総窒素	ppm	32.8
硝酸塩窒素	ppm	0.1
総リン	ppm	2.8
総有機炭素	ppm	11.2

測定および分析方法

各試料について、物質収支を計算するため試験溶液、

捕集液および

捕集液の LSC 測定を行った。また、試験溶液中の放射性残留物を HPLC で測定した。また、トプラメゾンの参照物質を用いた TLC コクロマトグラフィーも行った。

計算方法

<sup>14</sup>C-トプラメゾンの自然水中での半減期を、各サンプリング時におけるトプラメゾンの%TAR 値を用いて計算した。また、光量計溶液についてはその半減期を、%PNAP 値を用いて計算した。計算には Microsoft Excel ソフトウェアを用いて、一次速度式をもとに行った。なお、光照射照度から太陽光下(北緯 35°: 東京、春: 4~6 月)での推定半減期も算出した(申請者註)。

試験結果

無菌検査:

無菌検査を行った全ての試料について、細菌の増殖は認められず、実験が無菌状態で行われたことが証明された。

物質収支:

緩衝液試料の物質収支(n=1)

採取時期(DAT)	緩衝液(%TAR)		揮発性物質(%TAR)		物質収支(%TAR)		
	pH 5	pH 9	pH 5	pH 9	pH 5	pH 9	
光照射区	0	100.00	100.00	—	—	100.00	100.00
	3	102.62	101.20	0.48	0.04	103.10	101.24
	7	102.80	103.17	0.89	0.14	103.69	103.31
	12	100.86	107.45	1.24	0.21	102.10	107.66
	17	103.93	107.99	1.71	0.28	105.64	108.27
暗下区	0	100.00	100.00	—	—	100.00	100.00
	3	102.18	98.80	—	—	102.18	98.80
	7	101.50	97.38	—	—	101.50	97.38
	12*	103.44	97.71	—	—	103.44	97.71
	17*	103.55	97.93	—	—	103.55	97.93

—: 分析せず

\*: 最終報告書上の記載ミスのため修正した。(申請者註)



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

照射区における緩衝液試料の物質収支は pH5 で 100~106 %TAR の範囲にあり、pH9 で 100~108 %TAR の範囲にあった。暗所対照の物質収支は pH5 で 100~104 %TAR の範囲にあり、pH9 で 97~100 %TAR の範囲にあった。捕集液における放射能はわずか (2%TAR 以下)であった。

自然水試料の物質収支(n=1):

採取時期 (DAT)	自然水(%TAR)		揮発性物質(%TAR)		物質収支(%TAR)	
	照射区	暗所対照区	照射区	暗所対照区	照射区	暗所対照区
0	100	100	—	—	100	100
3	98.07	98.57	0.20	—	98.27	98.57
10	97.58	100.99	0.78	—	98.36	100.99
17	94.92	99.70	2.95	—	97.87	99.70
23	92.33	103.18	3.93	—	96.26	103.18
30	96.37	102.75	1.10	—	97.47	102.75

—: 分析せず

照射区における自然水試料の物質収支は、96~100 %TAR の範囲内にあり、また、暗所対照区では 99~103 %TAR の範囲内にあった。揮発性物質は 4%TAR 未満であった。

放射性残留物の HPLC 分析:

緩衝液試料中の放射性残留物の HPLC 測定結果(n=1):

	日数	処理放射能に対する割合(%TAR)		
		領域 1* 約 17.11 分	トプラメゾン 約 17.59 分	領域 2* 約 19.01 分
照射区 pH5	0	2.88	95.93	1.19
	3	3.05	97.44	2.11
	7	3.90	96.70	2.21
	12	3.59	96.30	0.97
	17	3.07	99.38	1.49
暗所対照区 pH5	0	2.88	95.93	1.19
	3	2.20	98.05	1.93
	7	1.78	98.71	1.02
	12	2.61	99.70	1.15
	17*	2.24	100.18	1.14
照射区 pH9	0	2.62	95.70	1.68
	3	3.74	96.00	1.47
	7	2.58	98.76	1.83
	12	2.16	104.62	0.67
	17**	2.94	104.19	0.85
暗所対照区 pH9	0	2.62	95.70	1.68
	3	2.10	95.20	1.49
	7	1.66	94.76	0.97
	12	2.24	94.31	1.15
	17**	2.33	94.66	0.95

\*: pH9 照射区の 17 日の HPLC 保持時間を基に設定した。

\*\* : 最終報告書上の記載ミスのため修正した。

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

照射区においては、<sup>14</sup>C-トブラメゾン(標識)は光に対して安定であった。唯一検出された放射性ピークはトブラメゾンであった。暗所対照区においては、試験期間を通じて、トブラメゾンの%TARに有意な変化はみられなかった。

自然水試料中の放射性残留物の HPLC 測定結果(n=1) :

	日数	処理放射能に対する割合(%TAR)			
		領域1* 約6.26分	領域2* 約7.19分	領域3* 約16.55分	トブラメゾン 約17.41分
照射区	0	0.00	0.00	1.90	98.10
	3	0.00	0.00	2.39	95.68
	10	0.50	1.17	3.53	92.40
	17	1.39	5.38	4.60	83.55
	23	2.45	7.91	6.98	74.99
	30	6.24	9.13	4.58	76.43
暗所対照区	0	—	—	1.90	98.10
	3	—	—	2.44	96.13
	10	—	—	2.67	98.78
	17	—	—	2.07	97.62
	23	—	—	2.10	101.07
	30	—	—	2.44	100.32

\*: 照射区の30日のHPLC保持時間を基に設定した。

—: 検出されず

自然水における試験では、トブラメゾンの親化合物は照射開始後0日の98%TARから、同30日には76%TARまで減少した。また、未確定の領域1、2および3がそれぞれ、0~6%TAR、0~9%TARおよび2~7%TARの範囲にあった。暗所対照区では、処理30日後までトブラメゾンの%TARに変化はみられなかった。

光量計溶液におけるPNAPの定量の結果:

採取時期(DAT)	PNAP(%)
0	100.0
3	76.70
7	62.65
12*	56.20
17	52.10

\*: 最終報告書上の記載ミスのため修正した。(申請者註)

照射開始後0および17日における光量計溶液におけるPNAPの量は各々100%および52%だった。

自然水および光量計溶液中におけるトブラメゾンおよびPNAPの半減期:

被験物質	半減期(日)	90%消失期(日)*	速度定数	R <sup>2</sup>	量子収率 Φ
トブラメゾン	72	240	$3.99 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$	0.93	—
PNAP	19	—	$3.62 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$	0.89	$3.38 \times 10^{-4}$

\*: 申請者計算

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

トブラメゾン、水媒体(pH 5 および 9)において、北緯 40 度での春季の正午における日照と同程度 ( $5.84 \times 10^2 \text{ W/m}^2$ ) のキセノンランプ(光分解処理前に  $5.01 \times 10^2 \text{ W/m}^2$ ) の下で、光に対して安定であった。従って、トブラメゾンの半減期および量子収率は計算しなかった。一方、自然水中のトブラメゾンの光分解による半減期は 72 日だった。また、同じ条件下での PNAP の半減期は 19 日であった。なお、化学光量計の量子収率は  $3.4 \times 10^{-4}$  であった。

自然水中におけるトブラメゾンの北緯 35 度での太陽光換算半減期および 90% 消失期(申請者註) :

被験物質	半減期(日)	90%消失期(日)
トブラメゾン	252	840

北緯 35 度での太陽光下におけるトブラメゾンの半減期(DT<sub>50 sun</sub>)及び 90%消失期(DT<sub>90 sun</sub>)の計算法を以下に示す。

太陽光下(北緯 35 度(東京)、春(4 月~6 月))で推定される半減期(DT<sub>50 sun</sub>)を(1)式に従って求めた。同様に半減期(DT<sub>90 sun</sub>)を(2)式に従って求めた。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  $14.6 \text{ MJ/m}^2/\text{day}$ (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 300~1100 nm の放射照度の割合が 79.749%(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))、及び本試験における光強度が  $471 \text{ W/m}^2$ (試験開始前後の平均値)であることから、太陽光下における滅菌自然水中の半減期を(3)式を用いて計算し、252 日となった。同様に 90%消失期を(4)式を用いて計算し、840 日となった。

$$DT_{50 \text{ sun}} = \frac{I_{DT50}}{I_s} = \frac{I_{300-1100} \times DT_{50 \text{ lab}} \times 24(\text{hrs}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{I_o \times (300 \sim 1100 \text{ nm の放射照度}) / (\text{全波長の放射照度})} \quad (1) \text{式}$$

$$DT_{90 \text{ sun}} = \frac{I_{DT90}}{I_s} = \frac{I_{300-1100} \times DT_{90 \text{ lab}} \times 24(\text{hrs}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{I_o \times (300 \sim 1100 \text{ nm の放射照度}) / (\text{全波長の放射照度})} \quad (2) \text{式}$$

DT <sub>50 sun</sub> :	太陽光下での推定水中半減期
I <sub>300-1100</sub> :	キセノンランプの光強度、 $471 \text{ W/m}^2$
DT <sub>50 lab</sub> :	人工光下での自然水中の半減期 72 day
DT <sub>90 lab</sub> :	人工光下での自然水中の 90%消失期 240 day
I <sub>o</sub> :	全天日射量の 1 日積算値、 $14.6 \text{ MJ/m}^2/\text{day}$
300~1100 nm の放射照度 :	$471 \text{ W/m}^2$
全波長の放射照度 :	$1000.00 \text{ W/m}^2$

$$DT_{50 \text{ sun}} = \frac{471 \times 72 \times 24 \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{14.6 \times \frac{797.49}{1000.00}} = 252(\text{day}) \quad (3) \text{式}$$

$$DT_{90 \text{ sun}} = \frac{471 \times 240 \times 24 \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{14.6 \times \frac{797.49}{1000.00}} = 840(\text{day}) \quad (4) \text{式}$$

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

分解物の同定および特徴付け：

HPLC 分析によって未変化の<sup>14</sup>C-トブラメゾンが存在することが示された。また、トブラメゾンの参照物質を用いた TLC クロマトグラムにより、それがトブラメゾンであると同定された。

結論：

トブラメゾンは、pH5 および9 の無菌緩衝液中において、北緯40度での春季の正午における日照と同程度のキセノンランプの下で安定だった。一方、自然水中においては、同条件下において照射30日後に76% TAR まで減衰し、トブラメゾンの半減期は72日と計算された。

その際、未同定の光分解物が最大9% TAR 検出された。

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

## 5. 土壌吸着試験

(資料No. 代謝-14)

試験実施機関：日曹分析センター  
[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

被験物質： トプラメゾン

化学名： [3-(4,5-dihydro-isoxazol-3-yl)-4-methylsulfonyl-2-methylphenyl]  
(5-hydroxy-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanone (IUPAC)

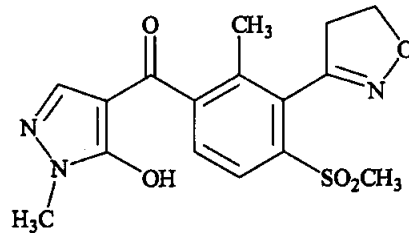
分子式：  $C_{16}H_{17}N_3O_3S$

分子量： 363.39

ロット番号： COD-001123

純度： 99.7%

構造式：



供試土壌：

試験ガイドラインに従い、有機炭素含有率および粘土含有率等の異なった以下の4土壌を用いた。これらの土壌は社団法人 日本植物防疫協会研究所より入手した。土壌は室温で保管し、2 mm のふるいを通して試験に用いた。土壌の水分含量を3連で測定し、その平均値を求めた<sup>(1)</sup>。土壌の特性を以下に示した。

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

土壌名		茨城土壌	栃木土壌	埼玉土壌	宮崎土壌	
採取場所		茨城県牛久市 結束町	栃木県栃木市 大塚町	埼玉県深谷市 岡部	宮崎県宮崎市 佐土原町	
土壌分類		黒ボク土 (火山灰土壌)	灰色低地土	黒ボク土 (火山灰土壌)	砂丘未熟土	
水分含量 <sup>(1)</sup> 、%		8.39	7.64	19.4	1.36	
pH(H <sub>2</sub> O) <sup>(2)</sup>		6.2(21℃)	6.2(21℃)	5.3(20℃)	6.3(21℃)	
pH(CaCl <sub>2</sub> ) <sup>(2)</sup>		5.7(22℃)	5.7(21℃)	5.1(22℃)	5.4(22℃)	
有機炭素 C(腐植) <sup>(3)</sup> 、%		4.52(7.79)	1.17(2.02)	2.96(5.10)	0.47(0.81)	
陽イオン交換容量 <sup>(4)</sup> 、cmol <sub>c</sub> /kg		27.8	16.1	22.4	7.7	
リン酸吸収係数 <sup>(5)</sup> 、10 mg/kg		2040	830	1480	370	
最大容水量 <sup>(6)</sup> 、10 g/kg		103.7	50.8	95.4	37.0	
の 粒 径 組 成	極粗砂 2.0~1.0 mm	wt%	<0.1	<0.1	0.9	0.1
	粗砂 1.0~0.5 mm		0.5	0.3	5.0	1.0
	中砂 0.5~0.25 mm		4.6	4.2	13.4	5.9
	細砂 0.25~0.10 mm		16.0	17.6	15.4	77.2
	極細砂 0.10~0.05 mm		12.4	15.7	8.1	6.9
	シルト 0.05~0.002 mm		47.0	41.7	39.3	5.4
	粘土 ≤ 0.002 mm		19.5	20.5	17.9	3.5
土性 (USDA 法)		L(壤土)	L(壤土)	L(壤土)	S(砂土)	
主要粘土鉱物 <sup>(8)</sup> Ch: 緑泥石、A: アロプフェン Kn: カオリン鉱物 Ch-Vt: 緑泥石・パーミキュライト中間体		Ch、A	Kn	A、Ch-Vt	A	
OECD 土壌分類		タイプ2に類似	タイプ3に類似	タイプ4に合致	タイプ5に類似	

(1) 水分含量は、105℃の乾燥器を用いて24時間乾燥して求めた。供試土壌重量より水分量を差し引いたものを乾燥土壌重量とした。

$$\text{水分含量 (\%)} = \frac{(\text{供試土壌重量} - \text{乾燥土壌重量})}{\text{供試土壌重量}} \times 100$$

(2)~(8): 社団法人 日本植物防疫協会研究所よりの情報

- (2): ガラス電極法「土壌環境分析法」
- (3): アリソン法「METHODS OF SOIL ANALYSIS」
- (4): ショーレンベルガー法「土壌環境分析法」
- (5): リン酸アンモニウム液法「土壌環境分析法」
- (6): ヒルガード法「京大農芸化学実験書 第1巻」
- (7): ビベット法—USDA 法「土壌標準分析・測定法」
- (8): X線回折法

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

試験方法：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け）12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知、一部改正平成20年3月31日19消安第14966号、別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針」識別番号2-9-10土壤吸着性に関する試験およびOECDテストガイドライン106 Adsorption-Desorption Using a Batch Equilibrium Method（2000年1月21日採択）に従って実施した。

水層中の被験物質については、振とう後に遠心分離して得られた水層の一部を分取し、陰イオン交換ミニカラムで精製し、HPLCで定量した。一方、土壌中の被験物質は有機溶媒で抽出した後、陰イオン交換ミニカラムで精製し、HPLCで定量した。水層および土壌層の被験物質の回収率は90～110%の範囲内で、その相対標準偏差が10%以内であった。

土壌/溶液比率について1/1、1/5および1/25での予備試験を行い、被験物質の土壤吸着割合が20%を超えた土壌/溶液比率1/1に決定した。また、吸着平衡時間について、振とう2、4、8、16および24時間での予備試験を行い、16時間以上で吸着平衡に達していることが確認され、本試験では吸着平衡化時間を24時間に決定した。更に、吸着平衡化24時間後の土壌層中の被験物質質量と水層中の被験物質質量の合計が添加した被験物質質量の90%以上であり、物質収支に問題が無いことも確認した。

風乾土10gに0.01M CaCl<sub>2</sub>溶液9mlを加え、25℃(暗所)で12時間予備振とうした。この懸濁液に50.20、20.08、5.020、2.008または0.4016 μg/mLの添加溶液を1.0 mL正確に添加し、試験濃度5.020、2.008、0.5020、0.2008 および0.04016 μg/mLとなるように調製して、25℃(暗所)で24時間振とうした。遠心分離後、水相中の被験物質濃度を算出し、Freundlich 吸着係数 K<sub>F</sub> および K<sub>FOC</sub> を求めた。

試験結果：

	茨城土壌	栃木土壌	埼玉土壌	宮崎土壌
Freundlich の吸着係数 K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> (μg <sup>1-1/n</sup> mL <sup>1/n</sup> g <sup>-1</sup> )	5.66	1.80	3.30	1.20
傾き 1/n	0.9079	0.9030	0.9370	0.9150
相関係数 r	0.9995	0.9979	0.9986	0.9978
有機炭素含有率 (%)	4.52	1.17	2.96	0.47
有機炭素含有量をもとにした Freundlich の吸着係数 K <sub>FOC</sub> <sup>ads</sup> (μg <sup>1-1/n</sup> mL <sup>1/n</sup> g <sup>-1</sup> )	125	154	111	255

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

## 6. 生物濃縮性に関する試験

### 魚類濃縮性試験

本試験は、トプラメゾンの水-オクタノール分配係数 (LogPow) が、精製水を用いた 20°C の試験において 3.5 以下 (LogPow = -1.13) であるため、当該試験成績の提出を行わない。



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

## 7. 嫌気的水中動態試験

標識トプラメゾンを用いた嫌気的水中動態試験

(資料No. 代謝-15)

試験実施機関：

報告書作成年：2002年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

を<sup>14</sup>Cで標識した。

名称		
化学構造		
比放射能		
放射化学的純度		

標識位置の設定理由：

供試試料：下記の試料を供試した。

米国 South Dakota 36 区画の White Township, Marshall County に位置する White Lake と呼ばれる貯め池から得られたものである。このため池は、約 200 エーカーで約 26800 エーカーの流域から流入している。採取した試料をデカントして試験水を得て、試料を 2 mm の目の篩にかけ、3000rpm で 15min 遠沈して底質を得た。試験水および底質の性質は以下の通りであった。

試験水の特性項目と測定値	
pH: 8.2	Na 吸着率(SAR) : 1.02
Na の濃度: 82 ppm	全溶解固形物: 1944 ppm
Ca の濃度: 225 ppm	濁度: 1.14 NTU
Mg の濃度: 160 ppm	有機炭素: 15.6 ppm
水の硬度: 1232 ppm (mg CaCO <sub>3</sub> /L 相当)	リン酸: 0.4 ppm
伝導度: 2.34 mmhos/cm	全窒素: 5.4 ppm

底質の特性項目と測定値			
pH: 7.8 (1:1/土壌:水)	USDA の分類	砂(%)	26
陽イオン交換容量(CEC): 25.2 meq/100 g		シルト(%)	56
最大容水量(1/3 bar): 59.0%		粘土(%)	18
有機物含量: 8.3%		土性分類	Silt loam
酸化還元電位(20°C, pH 7.8) : -15 mV		かさ比重: 0.86 gm/cc	
Ca の濃度: 2600 ppm (51.6%)		粒子密度: 2.21 gm/cc	
Mg の濃度: 1030 ppm (34.1%)		空隙率: 61.0 %	
Na の濃度: 224 ppm (3.9%)			
K の濃度: 345 ppm (3.5%)			
H の濃度: 18 ppm (7.0%)			

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

供試底質中の微生物活性：

試料検査時期	バイオマス活性
試験開始前	78.7 $\mu\text{g/g}$ dry wt soil

試験方法：

実験系

ため池の底質 25 g を 250 mL ガラス製遠沈管に入れ、更に 0.5% 糖を含むため池の水 100 mL を添加した。その後、ブレインキュベートのために窒素ガスで置換し暗黒下で嫌気状態にした。1 ヶ月後試験系の溶存酸素、酸化還元電位および pH を測定し、嫌気および還元状態を確認した。処理後に容器の空隙を窒素ガスで置換して暗黒下 25°C でインキュベートした。

標識体の処理方法およびその量

両標識体とも 1 年間の実用濃度 100 g ai/ha と同等になるように、で調製した処  
理液を試料重量に基づき 0.2  $\mu\text{g/g}$  の濃度で試験系に処理した。また代謝物の定性のために 10 倍の濃度を  
処理した。

培養方法

培養は、25 $\pm$ 1°C、暗所下で行った。

試料の採取

サンプリングは、処理後 0、7、15、30、62、91、120、182 および 362 日に 2 本採取した。各試料は、全量を分析に用いた。

ガスおよび嫌気状態の測定

試験系の  $^{14}\text{CO}_2$  ガスを捕集するため連続した 2 本の苛性ソーダ溶液を通した後、試料燃焼装置の試料導入部分に接続し、4 分間隔で捕集した。

各試料の pH は 6.69 から 7.31 で、溶存酸素は 0.01 から 0.05 mg/L で、酸化還元電位は -359 から -247 mV であった。

放射能の測定、HPLC 分析

試料を次頁に示したスキームで抽出し放射能を測定した。水相および抽出液を HPLC で代謝分解物の定量を行った。

処理 7 日後以降の抽出残渣については定法に従ってフミン酸、フルボ酸およびフミン画分に分画し、各画分中放射能を測定した。フルボ酸画分を酢酸エチルで抽出し、放射能測定と HPLC 分析を行なった。

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

LC-MSによる未知物代謝物の同定：

代謝物の定性のために10倍の濃度を処理し、62日後の試料の水相および底質の抽出分画を用いた。

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

試験結果：

放射能の収支バランス：結果を次表に示す。

通常区：0.2 ppm

(n=2、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

標識位置	試料採取(日数)	水相	土壌			CO <sub>2</sub> 揮発性物質	回収合計
			抽出画分		抽出残渣		
	0*	98.75	NA	NA	2.93	0.00	101.68
	7	64.57	12.13	16.81	8.73	0.02	102.26
	15	55.40	14.44	23.01	11.53	0.02	104.40
	30	28.54	17.64	31.78	21.31	0.01	99.28
	62	20.76	28.64	29.85	19.81	0.01	99.07
	91	19.59	24.11	31.53	23.77	0.02	99.02
	120	14.78	19.01	27.20	32.45	0.03	93.47
	182	15.17	23.30	28.82	28.64	0.04	95.97
	268	17.32	21.02	16.94	38.28	0.10	93.66
	362	18.57	25.36	25.39	26.31	0.03	95.66
	0*	99.24	NA	NA	3.01	0.00	102.25
	7	65.91	13.04	17.71	8.45	0.16	105.27
	15	50.58	15.21	25.81	12.84	0.06	104.50
	30	23.80	14.31	33.20	28.44	0.09	99.84
	62	21.43	34.80	29.76	17.73	0.06	103.78
	91	20.72	26.28	29.60	23.86	0.21	100.67
	120	10.02	11.48	31.80	41.27	0.06	94.63
	182	8.88	8.56	34.36	39.78	0.09	91.67
	268	12.39	19.51	18.33	41.42	0.14	91.79
	362	10.14	16.95	25.81	38.55	0.13	91.58

\*:0日の試料は、水相および底質の分析

NA:該当無し

標識位置による放射能の収支バランスに関して差異は認められなかったので、

標識の物質収支の結果をまとめて記載する。標識体を底質の水相に処理したが急速に底質に分散が認められた。処理120日以降、水相の放射能は、10-15%TARでほぼ一定であった。

水相は、約8.9-99%TARの範囲で、処理直後に約99%TARから3ヵ月後に約20%TARに減少し、終了時には約10から19%TARであった。水相からの減少とともに底質で検出される量は増加し、約35および29%TARとなり、土壌の抽出画分は、約8.6-35%TARの範囲であった。

は、約17-34%TARの範囲であった。抽出残渣は、処理後の経過と共に増加し約26-41%TARとなった。

またCO<sub>2</sub>およびその他の揮散性物質は痕跡程度の1%TAR未満であった。

物質収支は約92-105%TARの範囲内であった。

定性区：2 ppm

(単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

標識位置	試料採取(日数)	水相	土壌			CO <sub>2</sub> 揮発性物質	回収合計	
			抽出画分		抽出残渣			
	15	54.55	14.17	17.80	2.52	9.56	0.00	98.60
	62	22.31	22.51	26.69	2.98	24.87	0.00	99.36
	182	28.06	31.69	21.30		20.85	0.02	101.92
	362	26.12	25.10	17.21		25.28	0.02	93.76
	15	52.48	11.05	16.57	2.12	12.55	0.07	94.84
	62	27.59	35.25	19.37	2.46	16.18	0.07	100.92
	182	26.74	29.27	23.58		18.59	0.12	98.30
	362	29.22	26.63	18.27		20.32	0.12	94.56

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

代謝物の生成およびその特徴付け：

HPLC 分析による土壌抽出液中各成分の生成割合は、以下のとおりであった。

通常区：0.2 ppm

(n=2、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

標識位置 試料部位	試料 採取 (DAT)	代謝分解物、%TAR											
								トブラ メゾン					
水相	0							98.75					
	7							64.57					
	15							46.42					
	30							12.38					
	62							0.98					
	91							0.32					
	120							—					
	182							—					
	268							—					
	362							—					
底質	(DAT)							トブラ メゾン					
	7							5.83					
	15							2.06					
	30							1.11					
	62							0.96					
	91							0.00					
	120							0.59					
	182							—					
	268							—					
	362							—					
水相 +底質	(DAT)							トブラ メゾン					
	0							98.75					
	7							70.40					
	15							48.48					
	30							13.49					
	62							1.94					
	91							0.32					
	120							0.59					
	182							—					
	268							—					
362							—						

Unk：未知代謝物

—： 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

通常区：0.2 ppm

(n=2、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

標識位置 試料部位	試料 採取 (DAT)	代謝分解物、%TAR											
								トブラ メゾン					
水相	0							99.24					
	7							65.91					
	15							43.76					
	30							14.40					
	62							1.40					
	91							0.85					
	120							0.74					
	182							0.17					
	268							0.00					
	362							0.00					
底質	(DAT)							トブラ メゾン					
	7							8.75					
	15							4.54					
	30							2.68					
	62							1.03					
	91							0.63					
	120							0.51					
	182							0.36					
	268							0.00					
	362							0.00					

標識位置 試料部位	試料 採取 (DAT)	代謝分解物、%TAR											
								トブラ メゾン					
水相 +底質	0							99.24					
	7							74.66					
	15							48.30					
	30							17.08					
	62							2.43					
	91							1.48					
	120							1.25					
	182							0.53					
	268							0.00					
	362							0.00					

-： 検出されず

†： HPLC 分析で同一分解物と判断された化合物

代謝物の生成に関して標識位置および水相と底質中による差異は認められなかったため、環お  
よび環お環標識の定量結果をまとめて記載する。

トブラメゾンは、処理直後における約 99 %TAR から 91 日後に約 1 %TAR まで減少し、182 日後には痕跡程度検出された。

全ての代謝物は 7 日後に初めて検出され、代謝物 M670H01 は 120 日後に最大値(約 5 %TAR)に達した。

主代謝物環おは 62-91 日後に最大値環おに達し、362 日後でも環お検出された。

代謝物環おは 62 日後に最大値環おに達し、徐々に減衰した。代謝物環おは 15

-62 日後に最大値環おに達し、徐々に減衰した。

幾つかの未知代謝物が認められたが、環おでは 9 %TAR 未満で、環お環では 4 %TAR 未満であった。

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

抽出残渣中放射能の特徴付け：

抽出残渣中放射能分布の結果を次表に示す。

通常区：0.2 ppm

(n=2 平均値、%TAR)

標識位置	処理後日数					(残渣)
	7	2.05	14.25	.*	-	8.73
	15	2.27	18.61	-	-	11.53
	30	3.48	26.42	-	-	21.31
	62	2.74	-	4.05	20.41	19.81
	91	5.67	24.91	-	-	23.77
	120	5.70	-	3.39	15.83	32.45
	362	2.40	-	6.68	16.57	26.31
	7	1.95	16.38	-	-	8.45
	15	2.52	20.95	-	-	12.84
	30	3.69	27.15	-	-	28.44
	62	2.69	-	4.57	19.37	17.73
	91	5.08	22.91	-	-	23.86
	120	7.43	-	3.13	16.83	41.27
	362	2.98	-	5.62	17.00	39.63

\*: 該当無し

抽出後、抽出液中放射能の大部分は 画分にみられ、 には僅かにしか残留していなかった。一部の 画分を で および に分配した結果、大部分の放射能は に残存した。 に抽出された放射能は 3.4-6.7%TAR であり、TLC 分析を行った。

以上の結果、嫌気的水中動態における抽出残渣の放射能は経時的に増加し量的に最も多かった。土壌マトリックスに強固に結合しており、苛酷な抽出操作によっても遊離させることができないことが示唆された。

半減期：

トブラメゾンの半減期を Gustafson と Holden の非線形回帰分析に従って計算した。結果を次表に示す。

トブラメゾンの半減期、DT<sub>75</sub> 値

標識位置	成分	試験系	半減期(日)	DT <sub>75</sub> 値(日)	r <sup>2</sup>
	トブラメゾン	水	9.2	18.8	0.98
		底質	3.6	15.5	0.93
		水+底質	7.4	16.1	0.97
	トブラメゾン	水	7.3	16.1	0.98
		底質	8.8	24.8	0.99
		水+底質	8.1	18.5	0.97

LC-MS による放射性残留物の同定：

トブラメゾンは、HPLC コクマトグラフィーで定性した。

は、HPLC コクマトグラフィー、LCMS、MS/MS などで定性した。 は LCMS、MS/MS スペクトルおよび保持時間を参照物質と比較しデータが一致した。

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

推定代謝経路：



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

## 8. 代謝・動態のまとめ

トプラメゾンの哺乳動物、植物、土壌、水、光における挙動の要約は下記の通りであり、代謝経路および結果の概要は次頁以降に示す。

### 1) 動物

ラットにトプラメゾンを経口投与した場合、その吸収は早く、いずれの投与量(10 から 500 mg/kg)でも投与後 1 時間で最高血漿濃度(Cmax)に達した。Cmax は投与量に比例して増大したが、500 mg/kg 投与群の Cmax は 100 mg/kg 投与群の 5 倍以上を示したが、

。最高血漿濃度に達した後、10 または 100 mg/kg 投与群では 2 相性を示し、初期半減期が 4 から 6 時間で減少した。200 から 500 mg/kg 投与群では 3 相性を示し、第 1 相の半減期が 1 から 2 時間、第 2 相の半減期が 5 から 13 時間で減少した。AUC 値は、雄で 200 mg/kg bw 以上の投与量、雌で 100 mg/kg bw 以上の投与量で、正比例で増加した。

トプラメゾンの体外への排泄は早く、高用量(300 mg/kg)、低用量(100 mg/kg)のいずれにおいても投与後 48 時間までに大部分排泄され、主要な排泄経路は、糞(>80% IAR)であった。非標識体前投与有の実験においても、排泄は早く投与後 48 時間までに大部分が尿および糞中へと排泄された。また、ラベルの違いによる排泄の変化は認められなかった。投与後 168 時間における臓器および組織への残留は少なく、残留量の最も多い肝臓でも <1% IAR であった。経時的な変化では、投与 1 から 2 時間で最高濃度に達しその後、速やかに減少した。いずれの組織でも蓄積性は認められなかった。経口投与後の胆汁排泄投与後 48 時間までに、高用量で 7 から 9% IAR、低用量で 19 から 31% IAR であった。排泄バランスの糞中への排泄が胆汁排泄率より多いことから腸管循環が示唆された。また、吸収率は高用量で >7%、低用量で >19% と推定した。

トプラメゾンの動物における代謝は、高用量投与の尿を用いて定性分析を行い、標識投与試料からは、親化合物、

を同定した。標識体投与試料からは  
を同定した。代謝物の定量分析において、標識投与試料からは  
は同定された親化合物および 3 種代謝物が尿及び糞中試料において定量され、その大部分は糞中に検出された未変化体であった。標識体投与試料からは  
に変わって定量されたがその量は微量であった。胆汁および肝臓では、排泄物に比べて多く定量された。血漿中の代謝物は微量であったため抽出後の分析は行わなかった。

以上の結果より、トプラメゾンは経口投与後、未変化体が糞、尿または胆汁中の主要化合物として検出された。トプラメゾンは消化管から吸収後、ゆっくり代謝された。

トプラメゾンのウサギにおける代謝試験を実施した。高用量(50 mg/kg)および低用量(10 mg/kg)のそれぞれ単回経口投与による排泄バランスを測定した。投与された放射能の大部分が投与後 48 時間までに速やかに排泄された。高用量群では主に糞へ、低用量群では尿糞同等に排泄された。尿糞の代謝物の分析を行い、ラット代謝物の親化合物、

残留物の大部分は未変化体の親化合物であった。これらの結果、ウサギの代謝経路は、ラット、ヤギおよびニワトリで

## 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

同定された代謝物を含んでおり、トブラメゾンのウサギにおける代謝は他の動物種と同等と思われる。

### 2) 植物

適用作物であるトウモロコシを用い、標識トブラメゾンを3-5葉期の植物に150 g a.i./ha、320-330L/ha相当で散布処理し、吸収移行を調べた。

トウモロコシ試料を処理前、処理後1、9、15-16、29-30、59-60(糊熟後期)および77日(収穫期)でそれぞれ採取した。処理後30日目までは土壌表面から5cm以上の地上部を青刈りとして採取した。糊熟後期では地上部を収穫期では茎葉および穀粒に分けて採取した。

抽出区の放射能は経時的に減少し、青刈りは30日までに66.9から83.5%TRRとなった。抽出残渣の放射能が経時的に増加し、糊熟後期の地上部および茎葉で22.3-50.7%TRR(0.081-0.194 mg/kg)の範囲であり、穀粒で75.7-87.5%TRR(<0.081 mg/kg)であった。抽出残渣は主に自然生成物の多糖類およびデンプン画分に分布し、その合計値は糊熟後期の地上部、茎葉および穀粒のそれぞれで10.9-11.5%TRR、8.1-22.1%TRRおよび53.2-62.7%TRRとなった。その他、リグニン、セルロースおよびタンパク質画分中にも少量分布した。

代謝物の定性分析において、未変化のトブラメゾン、  
標識体処理試料では更に  
を同定した。また  
を標準品とのコク  
ロマトグラフィーにより同定した。代謝物の定量分析において各試料中の残留物の主体はトブラメゾン  
であり、糊熟後期の地上部(59日)に40.4%TRR(0.216 mg/kg)、茎葉(77日)に40.9%TRR(0.299 mg/kg)およ  
び穀粒(77日)に2.1%TRR(0.002 mg/kg)検出された。以上の結果より、トブラメゾンは

### 3) 土壌

好氣的湛水土壌中動態試験は、本化合物が水田において使用されないため、好氣的湛水土壌中動態試験成績の提出を行わない。

標識トブラメゾンの砂壤土を用いた好氣的土壌中動態試験で、土壌半減期が31日(両標識体の平均値)で速やかに減衰し、処理36日後におけるトブラメゾンの残存率は42.47%~44.50%TARであった。その後の減衰は緩やかであり処理364日後における残存率は30.80%~31.07%TARであった。また、捕集<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>量はわずかであり、364日後で0.75%~1.61%TARであった。抽出残渣の大部分は

画分に分布していた。代謝物として  
が主に生成し、14日後において最大  
TAR検出された。その他、被験物質中の不純物の一つである  
と保持時間  
が一致する  
が認められ、その量は実験期間を通じて大きく変化せず両標識体で  
以下に留まった。

標識トブラメゾンの米国5土壌を用いた好氣的土壌中動態試験で、土壌半減期が93から202日で減衰した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>発生率は(383または388日)で3.28-14.22%であり、主たる残留物は、親、  
であった。抽出残渣の大部分は  
画分に分布していた。また、一部の土壌で有意  
に生成した未知代謝物の定性分析を実施し、標準品との比較によって  
を同定した。

代謝物  
の砂壤土を用いた好氣的土壌中動態試験では、土壌半減期15日で減  
衰し、揮散性物質(350日)は6.73%であった。主たる代謝物は、未変化体の  
お  
よび  
であった。抽出残渣の大部分は  
画分に分布していた。

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

標識トブラメゾンのドイツ土壌を用いた嫌氣的土壌中動態試験で、土壌半減期が22から30日で速やかに減衰した。揮散性物質(119または120日)は0.00%であった。主たる代謝物はトブラメゾンと であり、抽出残渣の大部分は 画分に分布していた。

国内土壌を用いた残留試験におけるトブラメゾンおよび代謝物の含量値の推定半減期は、福島土壌で9.5日、茨城土壌で25.6日であり土壌中における減衰は速やかであった。

4) 加水分解および水中光分解

トブラメゾンは、酸性(pH4)からアルカリ性(pH9)条件下で加水分解に対して安定であり、50°C、5日間22°C、30日間に実験において分解は認められなかった。

pH5、9緩衝液を用いた水中光分解において、トブラメゾンは安定であった。自然水では分解が認められ、その半減期は太陽光換算値(北緯35度(東京)、春(4月~6月))で252日であった。分解物の分析において未変化体のみが同定された。

5) 土壌吸着および溶脱性

トブラメゾンの土壌吸着係数を日本の4土壌(茨城、栃木、埼玉および宮崎)を用いて測定した。その結果、 $K_{oc}$ は111-255であった。

6) 生物濃縮性に関する試験(魚類濃縮性試験)

本試験は、トブラメゾンの水-オクタノール分配係数(LogPow)が、精製水を用いた20°Cの試験において3.5以下(LogPow = -1.13)であるため、当該試験成績の提出を行わない。

7) 嫌氣的水中

当該試験は、米国登録対応のため実施した。標識体トブラメゾンを米国(サウスダコタ州)の「ため池底質」を用いた嫌氣的水中動態試験でトブラメゾンの半減期は、水系で7.3~9.2日、底質で3.6~8.8日そして水系+底質で7.4~8.8日であった。CO<sub>2</sub>および揮発性物質は試験期間を通して<1%であった。主たる残留物は親、 であり、底質における抽出残渣の大部分は 画分に分布した。

以上の結果から、畑地に処理されたトブラメゾンは土壌微生物により速やかに分解される。親化合物の土壌への吸着は弱い、土壌中半減期が短く、抽出残渣へと分配されることから水系を汚染する心配は少ないものと考えられる。

植物中の残留主体は、トブラメゾンであった。その他の代謝物として、穀粒では だが、その他の部位では が検出されたが、いずれも微量であった。 は動物の代謝物にも検出された。また、土壌中の主分解物は であり、その他、 と が検出された。

動・植物、環境中におけるトブラメゾンの推定代謝経路を次頁に示す。

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・植物、環境中におけるトブラメゾンの推定代謝経路

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

<sup>14</sup>C-標識トブラメゾン投与におけるラット排泄物中代謝物

単位：%IAR

標識位置	10 mg/kg 単回投与(B群)		300 mg/kg 単回投与(D群)		300 mg/kg 非標識体 14回+ 標識体 1回投与(C群)		500 mg/kg 単回投与(DX群)		300 mg/kg 単回投与(D群)		500 mg/kg 単回投与(DX群)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
採取時間	0~24h		0~24h		6~24h		0~48h		0~24h		0~24h	
尿												
トブラメゾン	7.85	21.30	4.89	11.68	6.65	2.69	10.73	13.59	4.88	7.20	4.21	7.78
小計												
採取時間	6~48h		6~48h		12~48h		0~48h		6~48h		0~48h	
糞												
トブラメゾン	74.82	66.33	89.74	85.33	82.75	84.08	84.31	71.24	91.71	91.09	78.67	76.57
小計												
合計												

トブラメゾンを高用量(50mg/kg)投与における雄ウサギの排泄物中代謝物

単位：%IAR

採取時間	0~72h
尿	
トブラメゾン	33.19
小計	
糞	
トブラメゾン	48.85
小計	
合計	

<sup>14</sup>C-標識トブラメゾン投与におけるラット胆汁、肝臓、肝臓および腎臓中代謝物

単位：%IAR

胆汁	胆汁		肝臓		腎臓	
	10 mg/kg (R群)	300 mg/kg (S群)	10 mg/kg (V群)	300 mg/kg (W群)	10 mg/kg (V群)	300 mg/kg (W群)
採取時間	0~24h		0~24h		0~24h	
胆汁						
トブラメゾン	13.65	10.56	3.65	3.41	1.41	1.31
小計						
肝臓						
トブラメゾン	74.82	66.33	89.74	85.33	82.75	84.08
小計						
腎臓						
トブラメゾン	13.65	10.56	3.65	3.41	1.41	1.31
小計						
合計						

ND：未検出

—：該当せず

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

<sup>14</sup>C-環状トブラメゾン処理したトリモロコシにおける農薬残留物の定量

採取位置	部位	青刈り (1日)		青刈り (9日)		青刈り (15日)		青刈り (29日)		収穫後期の地上部(60日)		茎葉 (77日)		穀粒 (77日)			
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
トブラメゾン		78.7	6.046	47.7	1.017	33.3	0.387	33.2	0.181	10.5	0.031	19.6	0.042	2.5	0.001		
	特徴付けした未知代謝物の合計																
	特徴付けられた抽出液液中農薬物																
	同定 / 特徴付けした農薬物の合計																

採取位置	部位	青刈り (1日)		青刈り (9日)		青刈り (16日)		青刈り (30日)		収穫後期の地上部(59日)		茎葉 (77日)		穀粒 (77日)			
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
トブラメゾン		55.7	4.255	69.9	1.460	58.3	0.482	56.4	0.264	40.4	0.216	40.9	0.299	2.1	0.002		
	特徴付けした未知代謝物の合計																
	特徴付けられた抽出液液中農薬物																
	同定 / 特徴付けした農薬物の合計																

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

<sup>14</sup>C-標識トブラメゾン処理した米国土壤を用いた好氣的土壤中毒態(2)

単位：%TAR

土壤	標識物		トブラメゾン	その他	抽出区	抽出濃度	CO <sub>2</sub>	回収合計
	日数	濃度						
Idaho	0		90.01					
	18		72.63					
	35		60.24					
	67		55.97					
	95		44.60					
	152		45.92					
	262		17.54					
	388		20.54					
Indiana	0		98.30					
	18		70.68					
	35		63.45					
	67		56.50					
	95		61.34					
	152		40.48					
	262		29.20					
	388		19.84					
Iowa	0		93.57					
	16		69.70					
	30		64.92					
	62		63.33					
	92		59.70					
	140		66.15					
	267		49.48					
	388		32.45					
Minnesota	0		96.00					
	15		66.66					
	34		68.87					
	62		63.97					
	92		48.25					
	131		52.41					
	279		10.84					
	383		12.24					
South Dakota	0		93.41					
	15		71.74					
	34		63.83					
	62		56.47					
	92		50.14					
	131		45.44					
	279		31.47					
	383		20.65					

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



標準トブラメノンの加水分解動態

単位：%TAR

濃度	pH	日数	ピーク1	ピーク2	トブラメノン	その他	合計
50°C	pH 4	0			95.07		
		1			92.98		
		2			94.00		
		3			92.05		
		4			91.99		
	5			91.65			
	pH 7	0			94.97		
		1			93.91		
		2			97.43		
		3			93.01		
		4			93.72		
	5			93.89			
	pH 9	0			92.93		
		1			93.53		
		2			93.93		
3				93.92			
4				93.10			
5			93.27				
25°C	pH 4	0			91.03		
		15			92.01		
		30			91.62		
	pH 7	0			94.97		
		15			93.65		
		30			96.01		
	pH 9	0			92.93		
		15			93.35		
		30			95.43		

標準トブラメノンの水中光分解動態

単位：%TAR

試料	日数	領域1* 17.11分付近	トブラメノン* 17.59分付近	領域2* 19.01分付近	揮発性物質	合計	
緩衝液 pH 5	0		95.93				
	3		97.44				
	7		96.70				
	12		96.30				
	17		99.38				
	0		95.93				
	3		98.05				
	7		98.71				
	12		99.70				
	17		100.18				
	緩衝液 pH 9	0		95.70			
		3		96.00			
7			98.76				
12			104.62				
17			104.19				
0			95.70				
3			95.20				
7			94.76				
12			94.31				
17			94.66				

試料	日数	領域1** 6.26分付近	領域2** 7.19分付近	領域3** 16.55分付近	トブラメノン** 17.41分付近	揮発性物質	合計
自然水	0				98.10		
	3				95.68		
	10				92.40		
	17				83.55		
	23				74.99		
	30				76.43		
	0				98.10		
	3				96.13		
	10				98.78		
	17				97.62		
	23				101.07		
	30				100.32		

\*: pH 9 照射区の17日のHPLC保持時間を基に設定した。  
 \*\*: 照射区の30日のHPLC保持時間を基に設定した。

—: 未検出

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

[附]  
トプラメゾンの開発年表