

## IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																																		
I-1	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： [シアノ-<sup>14</sup>C]CYAP (標識位置およびその選定理由は、この表の最後の&lt;標識化合物一覧表&gt;に記載。)</p> <p>投与方法： 雄性ラットに 50 mg/kg で単回経口投与または 20 mg/kg で単回静脈内投与。</p> <p>試料採取： 排泄試験；糞・尿・呼吸を経口投与後 4 日まで採取。 組織中濃度測定；経口投与後 1、3、6、24 および 48 時間に組織等を採取。 肝臓中濃度および血中濃度測定；静脈内投与後 2.5、5、10、20 および 30 分に採取。</p> <p>検査項目： 排泄率、組織中濃度、糞尿、肝臓および血漿中の代謝物分析</p>	<p>・経口投与後の <sup>14</sup>C 排泄率 投与後 24 時間で尿中に投与放射能に対する割合 (%TAR) として約 60% が認められた。その後の 24 時間で 25% TAR が排泄され、それ以降の排泄はわずかであった。糞中には投与後 24 時間で約 5% TAR が排泄されたが、それ以降は時間とともに排泄率が減少した。投与後 96 時間では尿および糞中に 100% TAR が回収された。また、呼吸中への <sup>14</sup>C 排泄は認められなかった。</p> <p>・経口投与後のラット組織中の総放射能濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織</th> <th colspan="3"><sup>14</sup>C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織]</th> </tr> <tr> <th>1 時間</th> <th>6 時間</th> <th>48 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>脳</td><td>17.2</td><td>3.0</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>肺</td><td>43.0</td><td>16.7</td><td>3.2</td></tr> <tr><td>心臓</td><td>35.7</td><td>14.0</td><td>3.2</td></tr> <tr><td>肝臓</td><td>52.4</td><td>34.4</td><td>2.2</td></tr> <tr><td>脾臓</td><td>37.0</td><td>21.5</td><td>3.2</td></tr> <tr><td>膵臓</td><td>37.3</td><td>5.2</td><td>1.6</td></tr> <tr><td>腎臓</td><td>111.0</td><td>39.4</td><td>1.2</td></tr> <tr><td>副腎</td><td>175.0</td><td>61.6</td><td>9.2</td></tr> <tr><td>筋肉</td><td>47.3</td><td>39.4</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>脂肪組織</td><td>40.4</td><td>15.2</td><td>1.7</td></tr> <tr><td>血漿</td><td>28.6</td><td>1.5</td><td>0.8</td></tr> </tbody> </table> <p>・静脈内投与後の肝臓中の CYAP および代謝物濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="2"><sup>14</sup>C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織] (分布率、%)</th> </tr> <tr> <th>10 分</th> <th>30 分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総 <sup>14</sup>C 濃度</td> <td>104.0 (100.0)</td> <td>36.1 (100.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">クロロホルム層</td> <td>CYAP</td> <td>4.9 ( 4.7)</td> <td>1.6 ( 4.4)</td> </tr> <tr> <td>CYO</td> <td>2.7 ( 2.6)</td> <td>0.7 ( 1.9)</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>13.8 ( 13.3)</td> <td>6.3 ( 17.5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">水層</td> <td>DM-CYAP</td> <td>8.3 ( 8.0)</td> <td>3.7 ( 10.2)</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>6.1 ( 5.9)</td> <td>5.5 ( 15.2)</td> </tr> <tr> <td>4CPS</td> <td>15.8 ( 15.2)</td> <td>6.6 ( 18.3)</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>40.5 ( 38.9)</td> <td>13.3 ( 36.8)</td> </tr> </tbody> </table>	組織	<sup>14</sup> C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織]			1 時間	6 時間	48 時間	脳	17.2	3.0	1.0	肺	43.0	16.7	3.2	心臓	35.7	14.0	3.2	肝臓	52.4	34.4	2.2	脾臓	37.0	21.5	3.2	膵臓	37.3	5.2	1.6	腎臓	111.0	39.4	1.2	副腎	175.0	61.6	9.2	筋肉	47.3	39.4	1.5	脂肪組織	40.4	15.2	1.7	血漿	28.6	1.5	0.8	代謝物	<sup>14</sup> C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織] (分布率、%)		10 分	30 分	総 <sup>14</sup> C 濃度	104.0 (100.0)	36.1 (100.0)	クロロホルム層	CYAP	4.9 ( 4.7)	1.6 ( 4.4)	CYO	2.7 ( 2.6)	0.7 ( 1.9)	4CP	13.8 ( 13.3)	6.3 ( 17.5)	水層	DM-CYAP	8.3 ( 8.0)	3.7 ( 10.2)	DM-CYO	6.1 ( 5.9)	5.5 ( 15.2)	4CPS	15.8 ( 15.2)	6.6 ( 18.3)	抽出残渣	40.5 ( 38.9)	13.3 ( 36.8)	住友化学 (1970)	369
組織	<sup>14</sup> C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織]																																																																																							
	1 時間	6 時間	48 時間																																																																																					
脳	17.2	3.0	1.0																																																																																					
肺	43.0	16.7	3.2																																																																																					
心臓	35.7	14.0	3.2																																																																																					
肝臓	52.4	34.4	2.2																																																																																					
脾臓	37.0	21.5	3.2																																																																																					
膵臓	37.3	5.2	1.6																																																																																					
腎臓	111.0	39.4	1.2																																																																																					
副腎	175.0	61.6	9.2																																																																																					
筋肉	47.3	39.4	1.5																																																																																					
脂肪組織	40.4	15.2	1.7																																																																																					
血漿	28.6	1.5	0.8																																																																																					
代謝物	<sup>14</sup> C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織] (分布率、%)																																																																																							
	10 分	30 分																																																																																						
総 <sup>14</sup> C 濃度	104.0 (100.0)	36.1 (100.0)																																																																																						
クロロホルム層	CYAP	4.9 ( 4.7)	1.6 ( 4.4)																																																																																					
	CYO	2.7 ( 2.6)	0.7 ( 1.9)																																																																																					
	4CP	13.8 ( 13.3)	6.3 ( 17.5)																																																																																					
水層	DM-CYAP	8.3 ( 8.0)	3.7 ( 10.2)																																																																																					
	DM-CYO	6.1 ( 5.9)	5.5 ( 15.2)																																																																																					
	4CPS	15.8 ( 15.2)	6.6 ( 18.3)																																																																																					
抽出残渣	40.5 ( 38.9)	13.3 ( 36.8)																																																																																						

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																															
				<p>・ 静脈投与後の血漿中の CYAP および代謝物濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="2"><sup>14</sup>C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織] (分布率, %)</th> </tr> <tr> <th>10 分</th> <th>30 分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総 <sup>14</sup>C 濃度</td> <td>36.1 (100.0)</td> <td>21.9 (100.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">クロロホルム層</td> <td>CYAP</td> <td>8.5 (23.5)</td> </tr> <tr> <td>CYO</td> <td>2.3 (6.4)</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>4.4 (12.2)</td> </tr> <tr> <td>水層</td> <td>15.3 (42.4)</td> <td>11.2 (51.1)</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>5.0 (13.9)</td> <td>1.5 (6.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>・ 代謝</p> <p>経口投与後の尿中に 4CP、4CPS、DM-CYAP、DM-CYO および 1 種類の未知代謝物が認められた。それぞれの尿中全 <sup>14</sup>C 量に対する割合は 25.0%、39.3%、22.9%、12.2% および 2.0% であった。</p> <p>糞では、クロロホルム抽出液 (糞中全 <sup>14</sup>C 量の 14.7%) 中の 94% が 4CP であり、未変化の CYAP はわずかに (0.01% TAR) 検出された。水層中の放射性成分の大部分は DM-CYAP であった。</p> <p>生成した代謝物はいずれもシアノ基を保持し、また呼気中へ放射能の排泄が全く認められなかったことから、アリアル-CN 結合のシアノ基はラット体内で安定であると考えられた。</p>	代謝物	<sup>14</sup> C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織] (分布率, %)		10 分	30 分	総 <sup>14</sup> C 濃度	36.1 (100.0)	21.9 (100.0)	クロロホルム層	CYAP	8.5 (23.5)	CYO	2.3 (6.4)	4CP	4.4 (12.2)	水層	15.3 (42.4)	11.2 (51.1)	抽出残渣	5.0 (13.9)	1.5 (6.8)																												
代謝物	<sup>14</sup> C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織] (分布率, %)																																																				
	10 分	30 分																																																			
総 <sup>14</sup> C 濃度	36.1 (100.0)	21.9 (100.0)																																																			
クロロホルム層	CYAP	8.5 (23.5)																																																			
	CYO	2.3 (6.4)																																																			
	4CP	4.4 (12.2)																																																			
水層	15.3 (42.4)	11.2 (51.1)																																																			
抽出残渣	5.0 (13.9)	1.5 (6.8)																																																			
I-2 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP</p> <p>投与方法： A 群 (予備試験)；雌雄各 3 匹、0.5 mg/kg で単回経口投与。 B 群 (低用量)；雌雄各 5 匹、0.5 mg/kg で単回経口投与。 C 群 (高用量)；雌雄各 5 匹、25 mg/kg で単回経口投与。 D 群 (反復投与)；雄 10 匹、雌 2 匹、25 mg/kg で反復経口投与 (投与液量 3 mL/kg で 1 日 1 回、合計 500 mg/kg 投与)。</p> <p>試料採取： [A、B、C 群] 呼気 (A 群のみ)；投与後 1、2、3 日に採取。 尿；投与後 0.25、1、2、</p>	<p>・ 単回経口投与後の尿、糞および呼気への累積排泄率 (投与後 7 日)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">試料</th> <th colspan="6">投与放射能に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">A 群*</th> <th colspan="2">B 群**</th> <th colspan="2">C 群**</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>96.3</td> <td>95.3</td> <td>98.2</td> <td>94.5</td> <td>86.2</td> <td>85.9</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>1.9</td> <td>2.9</td> <td>1.7</td> <td>3.0</td> <td>13.3</td> <td>14.1</td> </tr> <tr> <td>呼気</td> <td>0.0<sup>a</sup></td> <td>0.0<sup>a</sup></td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>98.2</td> <td>98.3</td> <td>99.9</td> <td>97.5</td> <td>99.5</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>—：測定せず *：雄 2 匹、雌 3 匹の平均値、**：5 匹の平均値 a：呼気は投与後 3 日まで採取。</p> <p>・ 吸収率</p> <p>経口吸収率は尿中に排泄された <sup>14</sup>C 排泄率から、85.9% 以上と考えられた。</p> <p>・ 組織分布</p> <p>B 群において、組織中放射能濃度は皮膚 (雄：2.0 ng CYAP 相当量/g (ppb)、雌：2.2 ppb) において最も高い値を示し、次いで、雄の骨 (1.2 ppb) が高かったが、それら以外のすべての臓器・組織で検出限界以下であった。C 群において、組織中放射能濃度は皮</p>	試料	投与放射能に対する割合 (%TAR)						A 群*		B 群**		C 群**		雄	雌	雄	雌	雄	雌	尿	96.3	95.3	98.2	94.5	86.2	85.9	糞	1.9	2.9	1.7	3.0	13.3	14.1	呼気	0.0 <sup>a</sup>	0.0 <sup>a</sup>	—	—	—	—	合計	98.2	98.3	99.9	97.5	99.5	100.0	住友化学 (1993)	375
試料	投与放射能に対する割合 (%TAR)																																																				
	A 群*		B 群**			C 群**																																															
	雄	雌	雄	雌	雄	雌																																															
尿	96.3	95.3	98.2	94.5	86.2	85.9																																															
糞	1.9	2.9	1.7	3.0	13.3	14.1																																															
呼気	0.0 <sup>a</sup>	0.0 <sup>a</sup>	—	—	—	—																																															
合計	98.2	98.3	99.9	97.5	99.5	100.0																																															

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																																																																																																														
			3、5、7日に採取。 糞；投与後1、2、3、5、7日に採取。 組織；投与後7日に採取。 [D群] 糞・尿；投与後1、2、3日に採取  検査項目： 排泄率、組織中濃度、糞尿中の代謝物分析	膚（雄：438 ppb、雌：344 ppb）、屍体（雄：482 ppb、雌：87 ppb）および胃（雄：29 ppb）以外はすべて検出限界以下であった。体内に残留する総放射エネルギーはB群で投与放射エネルギーの0.2%TAR未満、C群で1.6%TAR未満であった。  ・単回経口投与後2日目までの尿・糞中代謝物の割合 (B群) : 0.5 mg/kg <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="4">投与放射能に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">雄</th> <th colspan="2">雌</th> </tr> <tr> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>尿</th> <th>糞</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYAP</td> <td>—</td> <td>0.3</td> <td>—</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>3.3</td> <td>0.1</td> <td>5.4</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>3.5</td> <td>0.0</td> <td>2.8</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>0.7</td> <td>0.9</td> <td>1.5</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>4CPS</td> <td>79.8</td> <td>0.0</td> <td>75.0</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>4CPG</td> <td>8.4</td> <td>—</td> <td>7.4</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>2.2</td> <td>0.1</td> <td>1.7</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>非抽出物</td> <td>—</td> <td>0.0</td> <td>—</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>97.9</td> <td>1.4</td> <td>93.7</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>同定された代謝物</td> <td>95.7</td> <td>1.3</td> <td>92.1</td> <td>2.2</td> </tr> </tbody> </table> ー：検出せず  (C群) : 25 mg/kg <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="4">投与放射能に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">雄</th> <th colspan="2">雌</th> </tr> <tr> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>尿</th> <th>糞</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYAP</td> <td>—</td> <td>0.3</td> <td>—</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>5.9</td> <td>0.9</td> <td>41.5</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>13.2</td> <td>0.4</td> <td>7.7</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>2.6</td> <td>10.5</td> <td>1.9</td> <td>7.9</td> </tr> <tr> <td>4CPS</td> <td>56.9</td> <td>0.3</td> <td>29.2</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>4CPG</td> <td>5.0</td> <td>—</td> <td>3.4</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1.3</td> <td>0.8</td> <td>1.2</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>非抽出物</td> <td>—</td> <td>0.1</td> <td>—</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>85.0</td> <td>13.2</td> <td>84.9</td> <td>14.0</td> </tr> <tr> <td>同定された代謝物</td> <td>83.7</td> <td>12.3</td> <td>83.6</td> <td>13.2</td> </tr> </tbody> </table> ー：検出せず  ・主要代謝反応 1. P-O-アリアル結合の開裂 2. 1で生じたフェノール性水酸基の硫化抱合化およびグルクロン酸抱合化 3. P-O-メチル基の開裂 4. P=S から P=O への変換	代謝物	投与放射能に対する割合 (%TAR)				雄		雌		尿	糞	尿	糞	CYAP	—	0.3	—	0.1	DM-CYAP	3.3	0.1	5.4	0.2	DM-CYO	3.5	0.0	2.8	0.0	4CP	0.7	0.9	1.5	1.5	4CPS	79.8	0.0	75.0	0.4	4CPG	8.4	—	7.4	—	その他	2.2	0.1	1.7	0.3	非抽出物	—	0.0	—	0.1	合計	97.9	1.4	93.7	2.5	同定された代謝物	95.7	1.3	92.1	2.2	代謝物	投与放射能に対する割合 (%TAR)				雄		雌		尿	糞	尿	糞	CYAP	—	0.3	—	0.2	DM-CYAP	5.9	0.9	41.5	4.3	DM-CYO	13.2	0.4	7.7	0.7	4CP	2.6	10.5	1.9	7.9	4CPS	56.9	0.3	29.2	0.2	4CPG	5.0	—	3.4	—	その他	1.3	0.8	1.2	0.7	非抽出物	—	0.1	—	0.1	合計	85.0	13.2	84.9	14.0	同定された代謝物	83.7	12.3	83.6	13.2		
代謝物	投与放射能に対する割合 (%TAR)																																																																																																																																			
	雄		雌																																																																																																																																	
	尿	糞	尿	糞																																																																																																																																
CYAP	—	0.3	—	0.1																																																																																																																																
DM-CYAP	3.3	0.1	5.4	0.2																																																																																																																																
DM-CYO	3.5	0.0	2.8	0.0																																																																																																																																
4CP	0.7	0.9	1.5	1.5																																																																																																																																
4CPS	79.8	0.0	75.0	0.4																																																																																																																																
4CPG	8.4	—	7.4	—																																																																																																																																
その他	2.2	0.1	1.7	0.3																																																																																																																																
非抽出物	—	0.0	—	0.1																																																																																																																																
合計	97.9	1.4	93.7	2.5																																																																																																																																
同定された代謝物	95.7	1.3	92.1	2.2																																																																																																																																
代謝物	投与放射能に対する割合 (%TAR)																																																																																																																																			
	雄		雌																																																																																																																																	
	尿	糞	尿	糞																																																																																																																																
CYAP	—	0.3	—	0.2																																																																																																																																
DM-CYAP	5.9	0.9	41.5	4.3																																																																																																																																
DM-CYO	13.2	0.4	7.7	0.7																																																																																																																																
4CP	2.6	10.5	1.9	7.9																																																																																																																																
4CPS	56.9	0.3	29.2	0.2																																																																																																																																
4CPG	5.0	—	3.4	—																																																																																																																																
その他	1.3	0.8	1.2	0.7																																																																																																																																
非抽出物	—	0.1	—	0.1																																																																																																																																
合計	85.0	13.2	84.9	14.0																																																																																																																																
同定された代謝物	83.7	12.3	83.6	13.2																																																																																																																																

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																																																																																																																																																						
I-3 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP</p> <p>投与方法： 0.5 mg/kg (低用量) および 25 mg/kg (高用量) で単回経口投与。</p> <p>試料採取： 血中濃度推移試験；投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、24、48 および 72 時間に採取。</p> <p>組織中濃度推移試験； 0.5 mg/kg 投与群は投与後 0.25、0.5、4 および 48 時間、25 mg/kg 投与群は投与後 0.5、2、8 および 48 時間に組織等を採取。</p> <p>検査項目： 血中濃度、組織中濃度、血漿中の代謝物分析</p>	<p>・単回経口投与後の血中放射能濃度推移</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">採取時間</th> <th colspan="4">μg CYAP 相当量/g 組織 (ppm) *</th> </tr> <tr> <th colspan="2">0.5 mg/kg</th> <th colspan="2">25 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 分</td> <td>0.122</td> <td>0.167</td> <td>8.29</td> <td>5.95</td> </tr> <tr> <td>30 分</td> <td>0.101</td> <td>0.100</td> <td>7.40</td> <td>6.53</td> </tr> <tr> <td>1 時間</td> <td>0.0610</td> <td>0.0600</td> <td>6.06</td> <td>5.58</td> </tr> <tr> <td>2 時間</td> <td>0.0369</td> <td>0.0638</td> <td>3.98</td> <td>3.84</td> </tr> <tr> <td>4 時間</td> <td>0.0158</td> <td>0.0339</td> <td>2.63</td> <td>2.49</td> </tr> <tr> <td>8 時間</td> <td>0.0153</td> <td>0.0274</td> <td>0.574</td> <td>1.37</td> </tr> <tr> <td>24 時間</td> <td>&lt;0.0019</td> <td>&lt;0.0020</td> <td>0.306</td> <td>0.376</td> </tr> <tr> <td>48 時間</td> <td>&lt;0.0035</td> <td>&lt;0.0028</td> <td>0.139</td> <td>0.224</td> </tr> <tr> <td>72 時間</td> <td>&lt;0.0019</td> <td>&lt;0.0020</td> <td>&lt;0.091</td> <td>0.186</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：3 匹の平均値、&lt;：検出限界以下</p> <p>・単回経口投与後の血中放射能濃度の生物学的半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">性別</th> <th colspan="3">生物学的半減期 (時間)</th> </tr> <tr> <th>0.5 mg/kg</th> <th colspan="2">25 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>15 分～4 時間</th> <th>30 分～2 時間</th> <th>8～48 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>1.3</td> <td>1.7</td> <td>19.8</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>2.0</td> <td>2.0</td> <td>15.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>・組織内濃度推移 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP は投与後速やかに吸収されて各組織に分布するが、初期消失半減期が 1～2 時間と速やかに減衰した。0.5 mg/kg 群に比べ 25 mg/kg 群で若干吸収過程が遅いと考えられたが顕著な差が認められず、25 mg/kg 群で組織残留傾向が高くなることもなかった。皮膚中濃度は投与後 48 時間において他の組織に比較して高い値であったが、半減期が遅い 25 mg/kg 群雄 (半減期：22.4 時間) においては投与後 174 時間には 0.02 ppm 以下になると推定された。また、雌の 25 mg/kg 群において脂肪中濃度は他の組織より遅れて投与後 8 時間に最高値を示したが、48 時間には検出限界以下まで減衰することから、脂肪に対して特に残留性を持たないと考えられた。</p> <p>・単回経口投与後の組織内放射能濃度の生物学的半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="4"></th> <th colspan="6">生物学的半減期 (時間)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">0.5 mg/kg</th> <th colspan="4">25 mg/kg</th> </tr> <tr> <th colspan="2">15 分～4 時間</th> <th colspan="2">30 分～2 時間</th> <th colspan="2">8～48 時間</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>1.2</td> <td>1.7</td> <td>1.1</td> <td>0.9</td> <td>10.1</td> <td>7.2</td> </tr> <tr> <td>血漿</td> <td>1.2</td> <td>1.7</td> <td>1.1</td> <td>0.9</td> <td>9.5</td> <td>7.1</td> </tr> <tr> <td>脂肪</td> <td>2.0</td> <td>3.2</td> <td>3.0</td> <td>—</td> <td>16.6</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>1.2</td> <td>1.9</td> <td>0.8</td> <td>0.8</td> <td>11.8</td> <td>6.4</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>1.6</td> <td>2.0</td> <td>1.5</td> <td>1.3</td> <td>9.9</td> <td>5.7</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>1.3</td> <td>2.2</td> <td>1.3</td> <td>1.4</td> <td>9.0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>1.6</td> <td>3.1</td> <td>1.3</td> <td>3.6</td> <td>22.4</td> <td>13.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>—：算出できず</p>	採取時間	μg CYAP 相当量/g 組織 (ppm) *				0.5 mg/kg		25 mg/kg		雄	雌	雄	雌	15 分	0.122	0.167	8.29	5.95	30 分	0.101	0.100	7.40	6.53	1 時間	0.0610	0.0600	6.06	5.58	2 時間	0.0369	0.0638	3.98	3.84	4 時間	0.0158	0.0339	2.63	2.49	8 時間	0.0153	0.0274	0.574	1.37	24 時間	<0.0019	<0.0020	0.306	0.376	48 時間	<0.0035	<0.0028	0.139	0.224	72 時間	<0.0019	<0.0020	<0.091	0.186	性別	生物学的半減期 (時間)			0.5 mg/kg	25 mg/kg		15 分～4 時間	30 分～2 時間	8～48 時間	雄	1.3	1.7	19.8	雌	2.0	2.0	15.1		生物学的半減期 (時間)						0.5 mg/kg		25 mg/kg				15 分～4 時間		30 分～2 時間		8～48 時間		雄	雌	雄	雌	雄	雌	血液	1.2	1.7	1.1	0.9	10.1	7.2	血漿	1.2	1.7	1.1	0.9	9.5	7.1	脂肪	2.0	3.2	3.0	—	16.6	—	腎臓	1.2	1.9	0.8	0.8	11.8	6.4	肝臓	1.6	2.0	1.5	1.3	9.9	5.7	肺	1.3	2.2	1.3	1.4	9.0	—	皮膚	1.6	3.1	1.3	3.6	22.4	13.7	住友化学 (1993)	385
採取時間	μg CYAP 相当量/g 組織 (ppm) *																																																																																																																																																											
	0.5 mg/kg		25 mg/kg																																																																																																																																																									
	雄	雌	雄	雌																																																																																																																																																								
15 分	0.122	0.167	8.29	5.95																																																																																																																																																								
30 分	0.101	0.100	7.40	6.53																																																																																																																																																								
1 時間	0.0610	0.0600	6.06	5.58																																																																																																																																																								
2 時間	0.0369	0.0638	3.98	3.84																																																																																																																																																								
4 時間	0.0158	0.0339	2.63	2.49																																																																																																																																																								
8 時間	0.0153	0.0274	0.574	1.37																																																																																																																																																								
24 時間	<0.0019	<0.0020	0.306	0.376																																																																																																																																																								
48 時間	<0.0035	<0.0028	0.139	0.224																																																																																																																																																								
72 時間	<0.0019	<0.0020	<0.091	0.186																																																																																																																																																								
性別	生物学的半減期 (時間)																																																																																																																																																											
	0.5 mg/kg	25 mg/kg																																																																																																																																																										
	15 分～4 時間	30 分～2 時間	8～48 時間																																																																																																																																																									
雄	1.3	1.7	19.8																																																																																																																																																									
雌	2.0	2.0	15.1																																																																																																																																																									
	生物学的半減期 (時間)																																																																																																																																																											
	0.5 mg/kg		25 mg/kg																																																																																																																																																									
	15 分～4 時間		30 分～2 時間		8～48 時間																																																																																																																																																							
	雄	雌	雄	雌	雄	雌																																																																																																																																																						
血液	1.2	1.7	1.1	0.9	10.1	7.2																																																																																																																																																						
血漿	1.2	1.7	1.1	0.9	9.5	7.1																																																																																																																																																						
脂肪	2.0	3.2	3.0	—	16.6	—																																																																																																																																																						
腎臓	1.2	1.9	0.8	0.8	11.8	6.4																																																																																																																																																						
肝臓	1.6	2.0	1.5	1.3	9.9	5.7																																																																																																																																																						
肺	1.3	2.2	1.3	1.4	9.0	—																																																																																																																																																						
皮膚	1.6	3.1	1.3	3.6	22.4	13.7																																																																																																																																																						

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																																																																																																										
				<p>・単回経口投与後の血液中代謝物濃度</p> <p>0.5 mg/kg 投与群</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="4">μg CYAP 相当量/g 組織 (ppm) *</th> </tr> <tr> <th colspan="2">雄</th> <th colspan="2">雌</th> </tr> <tr> <th>30分</th> <th>4時間</th> <th>30分</th> <th>4時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>0.012</td> <td>0.0008</td> <td>0.002</td> <td>0.0010</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>0.004</td> <td>0.0014</td> <td>0.001</td> <td>0.0007</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>0.005</td> <td>0.0013</td> <td>0.003</td> <td>0.0025</td> </tr> <tr> <td>4CPS</td> <td>0.094</td> <td>0.0108</td> <td>0.075</td> <td>0.0160</td> </tr> <tr> <td>4CPG</td> <td>0.008</td> <td>0.0012</td> <td>0.004</td> <td>0.0015</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0.013</td> <td>0.0031</td> <td>0.015</td> <td>0.0058</td> </tr> <tr> <td>非抽出物</td> <td>0.009</td> <td>0.0019</td> <td>0.007</td> <td>0.0038</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>0.145</td> <td>0.0204</td> <td>0.109</td> <td>0.0313</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 3匹の平均値</p> <p>25 mg/kg 投与群</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="4">μg CYAP 相当量/g 組織 (ppm) *</th> </tr> <tr> <th colspan="2">雄</th> <th colspan="2">雌</th> </tr> <tr> <th>2時間</th> <th>8時間</th> <th>2時間</th> <th>8時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>0.25</td> <td>0.06</td> <td>0.39</td> <td>0.11</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>0.26</td> <td>0.05</td> <td>0.04</td> <td>0.14</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>0.52</td> <td>0.23</td> <td>0.10</td> <td>0.14</td> </tr> <tr> <td>4CPS</td> <td>1.29</td> <td>0.38</td> <td>0.23</td> <td>0.50</td> </tr> <tr> <td>4CPG</td> <td>0.10</td> <td>0.05</td> <td>0.05</td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0.26</td> <td>0.18</td> <td>0.36</td> <td>0.72</td> </tr> <tr> <td>非抽出物</td> <td>0.38</td> <td>0.14</td> <td>0.13</td> <td>0.13</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>3.06</td> <td>1.08</td> <td>1.29</td> <td>1.86</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 3匹の平均値</p>	代謝物	μg CYAP 相当量/g 組織 (ppm) *				雄		雌		30分	4時間	30分	4時間	DM-CYAP	0.012	0.0008	0.002	0.0010	DM-CYO	0.004	0.0014	0.001	0.0007	4CP	0.005	0.0013	0.003	0.0025	4CPS	0.094	0.0108	0.075	0.0160	4CPG	0.008	0.0012	0.004	0.0015	その他	0.013	0.0031	0.015	0.0058	非抽出物	0.009	0.0019	0.007	0.0038	合計	0.145	0.0204	0.109	0.0313	代謝物	μg CYAP 相当量/g 組織 (ppm) *				雄		雌		2時間	8時間	2時間	8時間	DM-CYAP	0.25	0.06	0.39	0.11	DM-CYO	0.26	0.05	0.04	0.14	4CP	0.52	0.23	0.10	0.14	4CPS	1.29	0.38	0.23	0.50	4CPG	0.10	0.05	0.05	0.12	その他	0.26	0.18	0.36	0.72	非抽出物	0.38	0.14	0.13	0.13	合計	3.06	1.08	1.29	1.86		
代謝物	μg CYAP 相当量/g 組織 (ppm) *																																																																																																															
	雄		雌																																																																																																													
	30分	4時間	30分	4時間																																																																																																												
DM-CYAP	0.012	0.0008	0.002	0.0010																																																																																																												
DM-CYO	0.004	0.0014	0.001	0.0007																																																																																																												
4CP	0.005	0.0013	0.003	0.0025																																																																																																												
4CPS	0.094	0.0108	0.075	0.0160																																																																																																												
4CPG	0.008	0.0012	0.004	0.0015																																																																																																												
その他	0.013	0.0031	0.015	0.0058																																																																																																												
非抽出物	0.009	0.0019	0.007	0.0038																																																																																																												
合計	0.145	0.0204	0.109	0.0313																																																																																																												
代謝物	μg CYAP 相当量/g 組織 (ppm) *																																																																																																															
	雄		雌																																																																																																													
	2時間	8時間	2時間	8時間																																																																																																												
DM-CYAP	0.25	0.06	0.39	0.11																																																																																																												
DM-CYO	0.26	0.05	0.04	0.14																																																																																																												
4CP	0.52	0.23	0.10	0.14																																																																																																												
4CPS	1.29	0.38	0.23	0.50																																																																																																												
4CPG	0.10	0.05	0.05	0.12																																																																																																												
その他	0.26	0.18	0.36	0.72																																																																																																												
非抽出物	0.38	0.14	0.13	0.13																																																																																																												
合計	3.06	1.08	1.29	1.86																																																																																																												

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																																																											
II-1	植物代謝	りんご (果実処理)	<p>供試化合物： [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP</p> <p>処理方法： 調製した乳剤を形成期のりんご果実に 92 g ai/10 a の割合で 1 回塗布 (0.461 mg ai/果実)。</p> <p>試料採取時期： 処理 0、1、7、14、21 日後に果実を採取。</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量</p>	<p>・りんご果実における代謝物分布 (以下、「総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)」を「%TRR」と略す。)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="2">7 日後</th> <th colspan="2">21 日後</th> </tr> <tr> <th>%TRR</th> <th>ppm<sup>a)</sup></th> <th>%TRR</th> <th>ppm<sup>a)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出画分</td> <td>99.2</td> <td>0.717</td> <td>97.3</td> <td>0.398</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>74.2</td> <td>0.537</td> <td>36.4</td> <td>0.149</td> </tr> <tr> <td>CYO</td> <td>2.0</td> <td>0.013</td> <td>2.7</td> <td>0.011</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>3.5</td> <td>0.026</td> <td>20.4</td> <td>0.083</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>12.1</td> <td>0.088</td> <td>15.0</td> <td>0.062</td> </tr> <tr> <td>4CP グルコース抱合体</td> <td>3.0</td> <td>0.021</td> <td>13.9</td> <td>0.057</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>4.0</td> <td>0.030</td> <td>7.8</td> <td>0.033</td> </tr> <tr> <td>水層</td> <td>0.3</td> <td>0.002</td> <td>0.7</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>0.8</td> <td>0.006</td> <td>2.7</td> <td>0.011</td> </tr> <tr> <td>総残留量</td> <td>100.0</td> <td>0.723</td> <td>100.0</td> <td>0.409</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a)</sup>CYAP 換算濃度</p> <p>・CYAP のりんご果実における主代謝経路は酸化的脱硫、P-O-メチル結合の開裂、および P-O-アリアル結合の開裂とこれに続く糖抱合化であった。</p>	代謝物	7 日後		21 日後		%TRR	ppm <sup>a)</sup>	%TRR	ppm <sup>a)</sup>	抽出画分	99.2	0.717	97.3	0.398	CYAP	74.2	0.537	36.4	0.149	CYO	2.0	0.013	2.7	0.011	DM-CYAP	3.5	0.026	20.4	0.083	4CP	12.1	0.088	15.0	0.062	4CP グルコース抱合体	3.0	0.021	13.9	0.057	その他	4.0	0.030	7.8	0.033	水層	0.3	0.002	0.7	0.003	抽出残渣	0.8	0.006	2.7	0.011	総残留量	100.0	0.723	100.0	0.409	住友化学 (1988)	397
代謝物	7 日後		21 日後																																																														
	%TRR	ppm <sup>a)</sup>	%TRR	ppm <sup>a)</sup>																																																													
抽出画分	99.2	0.717	97.3	0.398																																																													
CYAP	74.2	0.537	36.4	0.149																																																													
CYO	2.0	0.013	2.7	0.011																																																													
DM-CYAP	3.5	0.026	20.4	0.083																																																													
4CP	12.1	0.088	15.0	0.062																																																													
4CP グルコース抱合体	3.0	0.021	13.9	0.057																																																													
その他	4.0	0.030	7.8	0.033																																																													
水層	0.3	0.002	0.7	0.003																																																													
抽出残渣	0.8	0.006	2.7	0.011																																																													
総残留量	100.0	0.723	100.0	0.409																																																													
II-2 (GLP)	植物代謝	きゅうり	<p>供試化合物： [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP</p> <p>処理方法： 調製した 50%乳剤を成熟期のきゅうり植物全体に 156.5 g ai/10 a の割合にて 7 日間隔で 2 回散布。</p> <p>試料採取： 最終処理 1 日後に果実を採取。</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量</p>	<p>・きゅうり果実における代謝物分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>代謝物</th> <th>%TRR</th> <th>ppm<sup>a)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出画分</td> <td>97.7</td> <td>0.264</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>6.2</td> <td>0.017</td> </tr> <tr> <td>CYO</td> <td>11.6</td> <td>0.031</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>24.9</td> <td>0.067</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>5.6</td> <td>0.015</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>15.6</td> <td>0.042</td> </tr> <tr> <td>4CP グルコース抱合体</td> <td>29.4</td> <td>0.080</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>4.3</td> <td>0.012</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>2.3</td> <td>0.006</td> </tr> <tr> <td>総残留物</td> <td>100.0</td> <td>0.271</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a)</sup>CYAP 換算濃度</p> <p>・CYAP のきゅうりにおける主代謝経路は、酸化的脱硫、P-O-メチル結合の開裂、および P-O-アリアル結合の開裂とこれに続く糖抱合化であった。</p>	代謝物	%TRR	ppm <sup>a)</sup>	抽出画分	97.7	0.264	CYAP	6.2	0.017	CYO	11.6	0.031	DM-CYAP	24.9	0.067	DM-CYO	5.6	0.015	4CP	15.6	0.042	4CP グルコース抱合体	29.4	0.080	その他	4.3	0.012	抽出残渣	2.3	0.006	総残留物	100.0	0.271	Valent (2004)	404																										
代謝物	%TRR	ppm <sup>a)</sup>																																																															
抽出画分	97.7	0.264																																																															
CYAP	6.2	0.017																																																															
CYO	11.6	0.031																																																															
DM-CYAP	24.9	0.067																																																															
DM-CYO	5.6	0.015																																																															
4CP	15.6	0.042																																																															
4CP グルコース抱合体	29.4	0.080																																																															
その他	4.3	0.012																																																															
抽出残渣	2.3	0.006																																																															
総残留物	100.0	0.271																																																															

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																
II-3 (GLP)	植物代謝	はくさい	<p>供試化合物： [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP</p> <p>処理方法： 調製した50%乳剤を伸長期のはくさいに153 g ai/10 aおよび156 g ai/10 aの割合にて7日間隔で2回散布。</p> <p>試料採取： 最終処理14日後にはくさいを採取。</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量</p>	<p>・はくさいにおける代謝物分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>代謝物</th> <th>%TRR</th> <th>ppm<sup>a)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総抽出物</td> <td>99.1</td> <td>5.168</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>&lt; 0.1</td> <td>&lt; 0.001</td> </tr> <tr> <td>CA-CYAP リンゴ酸抱合体</td> <td>35.7</td> <td>1.860</td> </tr> <tr> <td>CA-CYAP グルタミン酸抱合体</td> <td>16.2</td> <td>0.843</td> </tr> <tr> <td>CA-CYO リンゴ酸抱合体</td> <td>2.5</td> <td>0.133</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>18.5</td> <td>0.963</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>4.0</td> <td>0.209</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>2.5</td> <td>0.129</td> </tr> <tr> <td>4CP グルコース抱合体</td> <td>4.1</td> <td>0.215</td> </tr> <tr> <td>4HBAC</td> <td>0.2</td> <td>0.011</td> </tr> <tr> <td>4HBAM</td> <td>0.1</td> <td>0.007</td> </tr> <tr> <td>その他<sup>b)</sup></td> <td>15.3</td> <td>0.799</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>0.9</td> <td>0.047</td> </tr> <tr> <td>総残留量</td> <td>100.0</td> <td>5.215</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a)</sup>CYAP 換算濃度 <sup>b)</sup>15 個以上の成分からなり、最大成分は2.7%TRR(0.142 ppm)</p> <p>・CYAPのはくさいにおける主代謝経路は、シアノ基の水和に続く加水分解と有機酸抱合体、酸化脱硫、P-O-メチル結合の開裂、およびP-O-アリアル結合の開裂とこれに続く糖酸抱合体であった。</p>	代謝物	%TRR	ppm <sup>a)</sup>	総抽出物	99.1	5.168	CYAP	< 0.1	< 0.001	CA-CYAP リンゴ酸抱合体	35.7	1.860	CA-CYAP グルタミン酸抱合体	16.2	0.843	CA-CYO リンゴ酸抱合体	2.5	0.133	DM-CYAP	18.5	0.963	DM-CYO	4.0	0.209	4CP	2.5	0.129	4CP グルコース抱合体	4.1	0.215	4HBAC	0.2	0.011	4HBAM	0.1	0.007	その他 <sup>b)</sup>	15.3	0.799	抽出残渣	0.9	0.047	総残留量	100.0	5.215	Valent (2004)	408																			
代謝物	%TRR	ppm <sup>a)</sup>																																																																				
総抽出物	99.1	5.168																																																																				
CYAP	< 0.1	< 0.001																																																																				
CA-CYAP リンゴ酸抱合体	35.7	1.860																																																																				
CA-CYAP グルタミン酸抱合体	16.2	0.843																																																																				
CA-CYO リンゴ酸抱合体	2.5	0.133																																																																				
DM-CYAP	18.5	0.963																																																																				
DM-CYO	4.0	0.209																																																																				
4CP	2.5	0.129																																																																				
4CP グルコース抱合体	4.1	0.215																																																																				
4HBAC	0.2	0.011																																																																				
4HBAM	0.1	0.007																																																																				
その他 <sup>b)</sup>	15.3	0.799																																																																				
抽出残渣	0.9	0.047																																																																				
総残留量	100.0	5.215																																																																				
III-1 (GLP)	土壌中動態	日本土壌 (好氣的土壌)	<p>供試化合物： [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP</p> <p>供試土壌： 牛久畑地土壌 (砂壤土、pH (H<sub>2</sub>O) 6.80)</p> <p>処理方法： 乾土当たり1.5 μg/gとなるように<sup>14</sup>C-CYAPのアセトン溶液を処理後混合。</p> <p>試験条件： 25±1°Cの暗所で15日間インキュベート。</p> <p>試料採取： 処理0、4、8、20および30時間、2、7および15日後。</p> <p>試験項目： 消失半減期、代謝分解物の同定・定量</p>	<p>・消失半減期 CYAPの消失は非常に速やかで、消失半減期は5.3時間であった。</p> <p>・好氣的条件での放射能分布 (以下、「処理量に対する割合(%)」を「%TAR」と略し、下表は%TARで示す。)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="4">処理後時間</th> </tr> <tr> <th>8時間</th> <th>20時間</th> <th>2日</th> <th>15日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">〈有機溶媒抽出〉</td> </tr> <tr> <td>1回目抽出液</td> <td>72.2</td> <td>58.8</td> <td>20.8</td> <td>4.69</td> </tr> <tr> <td>2回目抽出液</td> <td>15.9</td> <td>16.0</td> <td>10.8</td> <td>3.43</td> </tr> <tr> <td>PES</td> <td>9.41</td> <td>19.8</td> <td>37.8</td> <td>36.6</td> </tr> <tr> <td><sup>14</sup>CO<sub>2</sub></td> <td>0.28</td> <td>2.45</td> <td>12.7</td> <td>44.5</td> </tr> <tr> <td>平均物質収支</td> <td>97.8</td> <td>97.0</td> <td>82.1</td> <td>89.1</td> </tr> <tr> <td colspan="5">〈NaOH直接抽出〉</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>NA</td> <td>52.5</td> <td>27.8</td> <td>12.6</td> </tr> <tr> <td>PES</td> <td>NA</td> <td>42.2</td> <td>43.9</td> <td>34.5</td> </tr> <tr> <td><sup>14</sup>CO<sub>2</sub></td> <td>NA</td> <td>6.27</td> <td>26.0</td> <td>49.1</td> </tr> <tr> <td>平均物質収支</td> <td>NA</td> <td>101</td> <td>97.6</td> <td>96.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA：分析せず</p>	画分	処理後時間				8時間	20時間	2日	15日	〈有機溶媒抽出〉					1回目抽出液	72.2	58.8	20.8	4.69	2回目抽出液	15.9	16.0	10.8	3.43	PES	9.41	19.8	37.8	36.6	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	0.28	2.45	12.7	44.5	平均物質収支	97.8	97.0	82.1	89.1	〈NaOH直接抽出〉					抽出液	NA	52.5	27.8	12.6	PES	NA	42.2	43.9	34.5	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	6.27	26.0	49.1	平均物質収支	NA	101	97.6	96.1	Valent (2004)	412
画分	処理後時間																																																																					
	8時間	20時間	2日	15日																																																																		
〈有機溶媒抽出〉																																																																						
1回目抽出液	72.2	58.8	20.8	4.69																																																																		
2回目抽出液	15.9	16.0	10.8	3.43																																																																		
PES	9.41	19.8	37.8	36.6																																																																		
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	0.28	2.45	12.7	44.5																																																																		
平均物質収支	97.8	97.0	82.1	89.1																																																																		
〈NaOH直接抽出〉																																																																						
抽出液	NA	52.5	27.8	12.6																																																																		
PES	NA	42.2	43.9	34.5																																																																		
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	6.27	26.0	49.1																																																																		
平均物質収支	NA	101	97.6	96.1																																																																		

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																			
				<p>・有機溶媒抽出液中の CYAP および代謝物分布 (%TAR で示す)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="4">処理後時間</th> </tr> <tr> <th>8 時間</th> <th>20 時間</th> <th>2 日</th> <th>15 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4HBAM</td> <td>0.99</td> <td>0.92</td> <td>0.02</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>0.24</td> <td>1.41</td> <td>1.10</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>4HBAC</td> <td>0.79</td> <td>3.11</td> <td>3.26</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>0.38</td> <td>0.10</td> <td>0.06</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>6.58</td> <td>5.64</td> <td>1.21</td> <td>0.41</td> </tr> <tr> <td>CYO</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.02</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>AM-CYAP</td> <td>33.1</td> <td>24.4</td> <td>11.7</td> <td>3.97</td> </tr> <tr> <td>CA-CYAP</td> <td>13.6</td> <td>22.1</td> <td>5.22</td> <td>0.39</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>32.1</td> <td>16.3</td> <td>8.15</td> <td>3.29</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0.25</td> <td>0.39</td> <td>0.92</td> <td>0.83</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND : 検出限界以下</p> <p>・CYAP の好氣的土壌における主代謝経路は、酸化的脱硫、P-O-メチル結合および P-O-アリアル結合の開裂ならびにシアノ基の水和に続く加水分解であり、最終的に二酸化炭素に分解するか、あるいは土壌に強固に吸着された。</p>	画分	処理後時間				8 時間	20 時間	2 日	15 日	4HBAM	0.99	0.92	0.02	ND	DM-CYAP	0.24	1.41	1.10	ND	4HBAC	0.79	3.11	3.26	ND	DM-CYO	0.38	0.10	0.06	ND	4CP	6.58	5.64	1.21	0.41	CYO	ND	ND	0.02	ND	AM-CYAP	33.1	24.4	11.7	3.97	CA-CYAP	13.6	22.1	5.22	0.39	CYAP	32.1	16.3	8.15	3.29	その他	0.25	0.39	0.92	0.83										
画分	処理後時間																																																																								
	8 時間	20 時間	2 日	15 日																																																																					
4HBAM	0.99	0.92	0.02	ND																																																																					
DM-CYAP	0.24	1.41	1.10	ND																																																																					
4HBAC	0.79	3.11	3.26	ND																																																																					
DM-CYO	0.38	0.10	0.06	ND																																																																					
4CP	6.58	5.64	1.21	0.41																																																																					
CYO	ND	ND	0.02	ND																																																																					
AM-CYAP	33.1	24.4	11.7	3.97																																																																					
CA-CYAP	13.6	22.1	5.22	0.39																																																																					
CYAP	32.1	16.3	8.15	3.29																																																																					
その他	0.25	0.39	0.92	0.83																																																																					
IV-1 (GLP)	加水分解	滅菌緩衝液	<p>供試化合物： [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP</p> <p>供試水： 滅菌緩衝液 pH 4.0、7.0 および 9.0</p> <p>処理方法： <sup>14</sup>C-CYAP のアセトニトリル溶液を脱気した各滅菌緩衝液に添加し、被験物質濃度約 1.0 mg/L の試験水 (溶解助剤としてアセトニトリル 0.2% (v/v) を含む) を調製。</p> <p>試験条件： 各試験水を 25±1℃、30 日間、暗条件下でインキュベート。</p> <p>試料採取： 処理直後、3、5、10、14、21 および 30 日後。</p> <p>試験項目：</p>	<p>・消失半減期 (25±1℃) : 107.0 日 (pH 4.0) 87.9 日 (pH 7.0) 65.4 日 (pH 9.0)</p> <p>・各緩衝液中における主要分解物分布 (%TAR で示す)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">分解物</th> <th colspan="3">処理後日数</th> </tr> <tr> <th>5</th> <th>14</th> <th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">pH 4.0</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>97.2</td> <td>91.0</td> <td>82.4</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>3.2</td> <td>8.6</td> <td>16.9</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>100.4</td> <td>99.6</td> <td>99.8</td> </tr> <tr> <td colspan="4">pH 7.0</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>96.3</td> <td>89.6</td> <td>78.6</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>3.5</td> <td>9.6</td> <td>19.3</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>ND</td> <td>0.7</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>99.8</td> <td>99.8</td> <td>99.4</td> </tr> <tr> <td colspan="4">pH 9.0</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>96.0</td> <td>86.3</td> <td>72.9</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>3.5</td> <td>9.4</td> <td>17.6</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>2.0</td> <td>5.1</td> <td>9.7</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>101.5</td> <td>100.8</td> <td>100.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND : 検出されず</p> <p>・CYAP の加水分解における主分解経路は P-O-メチル</p>	分解物	処理後日数			5	14	30	pH 4.0				CYAP	97.2	91.0	82.4	DM-CYAP	3.2	8.6	16.9	4CP	ND	ND	0.4	物質収支	100.4	99.6	99.8	pH 7.0				CYAP	96.3	89.6	78.6	DM-CYAP	3.5	9.6	19.3	4CP	ND	0.7	1.5	物質収支	99.8	99.8	99.4	pH 9.0				CYAP	96.0	86.3	72.9	DM-CYAP	3.5	9.4	17.6	4CP	2.0	5.1	9.7	物質収支	101.5	100.8	100.2	Valent (2004)	419
分解物	処理後日数																																																																								
	5	14	30																																																																						
pH 4.0																																																																									
CYAP	97.2	91.0	82.4																																																																						
DM-CYAP	3.2	8.6	16.9																																																																						
4CP	ND	ND	0.4																																																																						
物質収支	100.4	99.6	99.8																																																																						
pH 7.0																																																																									
CYAP	96.3	89.6	78.6																																																																						
DM-CYAP	3.5	9.6	19.3																																																																						
4CP	ND	0.7	1.5																																																																						
物質収支	99.8	99.8	99.4																																																																						
pH 9.0																																																																									
CYAP	96.0	86.3	72.9																																																																						
DM-CYAP	3.5	9.4	17.6																																																																						
4CP	2.0	5.1	9.7																																																																						
物質収支	101.5	100.8	100.2																																																																						

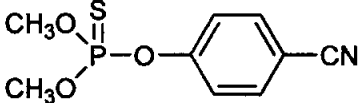
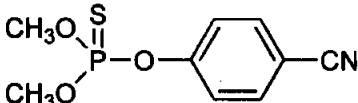


資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																																																																																								
			消失半減期、分解物の同定・定量	結合およびP-O-アリアル結合の開裂であった。																																																																																																																																										
IV-2 (GLP)	水中光分解	滅菌純水および滅菌フミン酸水溶液 (SHW)	<p>供試化合物： [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP</p> <p>供試水： 滅菌した純水 (pH 6.54 ~6.55) および滅菌フミン酸水溶液 (SHW, pH 7.02~7.04)</p> <p>処理方法： <sup>14</sup>C-CYAP アセトニトリル溶液を各供試水に添加し、被験物質濃度約 1.0 mg/L の試験水 (溶解助剤としてアセトニトリル 1% (v/v) を含む) を調製。</p> <p>試験条件： 25±1℃でキセノンランプ (λ&gt;290 nm) を連続照射。</p> <p>光強度： 約 45 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300 ~400 nm)</p> <p>試料採取： 処理直後、1、2、3、4、5 および 5.3 日後 (純水サンプル)、あるいは 5.2 日後 (pH 7 フミン酸水溶液サンプル)</p> <p>試験項目： 消失半減期、分解物の同定・定量</p>	<p>・推定半減期 (25±1℃)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">供試水</th> <th colspan="2">照射区</th> <th rowspan="2">暗対照区</th> </tr> <tr> <th>人工光照射</th> <th>自然光換算*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>純水</td> <td>35.9 日</td> <td>205 日</td> <td>**</td> </tr> <tr> <td>pH 7 SHW</td> <td>40.9 日</td> <td>234 日</td> <td>**</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: 東京 (北緯 35°)、春 (4~6 月) の自然光換算値 **: 分解が遅く、算出不能。</p> <p>・純水中における主要分解物分布 (%TAR で示す)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">分解物</th> <th colspan="3">処理後日数</th> </tr> <tr> <th>2</th> <th>4</th> <th>5.3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">&lt;照射区&gt;</td> </tr> <tr> <td>4HBAM</td> <td>ND</td> <td>0.8</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>ND</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>1.5</td> <td>2.1</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>0.4</td> <td>1.5</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>CYO</td> <td>0.3</td> <td>0.7</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>94.6</td> <td>91.5</td> <td>89.5</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1.3</td> <td>2.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>98.2</td> <td>98.9</td> <td>99.9</td> </tr> <tr> <td colspan="4">&lt;暗照射区&gt;</td> </tr> <tr> <td>4HBAM</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>1.0</td> <td>2.8</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>ND</td> <td>0.7</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>CYO</td> <td>0.7</td> <td>0.7</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>98.4</td> <td>97.0</td> <td>99.1</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>ND</td> <td>0.5</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>100.1</td> <td>101.6</td> <td>103.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND: 検出されず</p> <p>・SHW 中における主要分解物分布 (%TAR で示す)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">分解物</th> <th colspan="3">処理後日数</th> </tr> <tr> <th>2</th> <th>4</th> <th>5.2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">&lt;照射区&gt;</td> </tr> <tr> <td>4HBAM</td> <td>ND</td> <td>1.4</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>1.5</td> <td>2.9</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>1.3</td> <td>1.4</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>CYO</td> <td>1.2</td> <td>0.9</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>91.6</td> <td>92.5</td> <td>87.9</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1.0</td> <td>1.6</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>96.8</td> <td>100.8</td> <td>99.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND: 検出されず</p>	供試水	照射区		暗対照区	人工光照射	自然光換算*	純水	35.9 日	205 日	**	pH 7 SHW	40.9 日	234 日	**	分解物	処理後日数			2	4	5.3	<照射区>				4HBAM	ND	0.8	1.7	DM-CYO	ND	0.5	0.5	DM-CYAP	1.5	2.1	3.0	4CP	0.4	1.5	2.8	CYO	0.3	0.7	0.8	CYAP	94.6	91.5	89.5	その他	1.3	2.0	1.0	物質収支	98.2	98.9	99.9	<暗照射区>				4HBAM	ND	ND	ND	DM-CYO	ND	ND	ND	DM-CYAP	1.0	2.8	3.4	4CP	ND	0.7	1.1	CYO	0.7	0.7	ND	CYAP	98.4	97.0	99.1	その他	ND	0.5	ND	物質収支	100.1	101.6	103.6	分解物	処理後日数			2	4	5.2	<照射区>				4HBAM	ND	1.4	1.0	DM-CYO	ND	ND	0.3	DM-CYAP	1.5	2.9	4.0	4CP	1.3	1.4	1.8	CYO	1.2	0.9	1.1	CYAP	91.6	92.5	87.9	その他	1.0	1.6	2.8	物質収支	96.8	100.8	99.6	Valent (2004)	422
供試水	照射区		暗対照区																																																																																																																																											
	人工光照射	自然光換算*																																																																																																																																												
純水	35.9 日	205 日	**																																																																																																																																											
pH 7 SHW	40.9 日	234 日	**																																																																																																																																											
分解物	処理後日数																																																																																																																																													
	2	4	5.3																																																																																																																																											
<照射区>																																																																																																																																														
4HBAM	ND	0.8	1.7																																																																																																																																											
DM-CYO	ND	0.5	0.5																																																																																																																																											
DM-CYAP	1.5	2.1	3.0																																																																																																																																											
4CP	0.4	1.5	2.8																																																																																																																																											
CYO	0.3	0.7	0.8																																																																																																																																											
CYAP	94.6	91.5	89.5																																																																																																																																											
その他	1.3	2.0	1.0																																																																																																																																											
物質収支	98.2	98.9	99.9																																																																																																																																											
<暗照射区>																																																																																																																																														
4HBAM	ND	ND	ND																																																																																																																																											
DM-CYO	ND	ND	ND																																																																																																																																											
DM-CYAP	1.0	2.8	3.4																																																																																																																																											
4CP	ND	0.7	1.1																																																																																																																																											
CYO	0.7	0.7	ND																																																																																																																																											
CYAP	98.4	97.0	99.1																																																																																																																																											
その他	ND	0.5	ND																																																																																																																																											
物質収支	100.1	101.6	103.6																																																																																																																																											
分解物	処理後日数																																																																																																																																													
	2	4	5.2																																																																																																																																											
<照射区>																																																																																																																																														
4HBAM	ND	1.4	1.0																																																																																																																																											
DM-CYO	ND	ND	0.3																																																																																																																																											
DM-CYAP	1.5	2.9	4.0																																																																																																																																											
4CP	1.3	1.4	1.8																																																																																																																																											
CYO	1.2	0.9	1.1																																																																																																																																											
CYAP	91.6	92.5	87.9																																																																																																																																											
その他	1.0	1.6	2.8																																																																																																																																											
物質収支	96.8	100.8	99.6																																																																																																																																											

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																																											
				<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">分解物</th> <th colspan="3">処理後日数</th> </tr> <tr> <th>2</th> <th>4</th> <th>5.2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">&lt;暗照射区&gt;</td> </tr> <tr> <td>4HBAM</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>DM-CYO</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>DM-CYAP</td> <td>2.0</td> <td>3.6</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>4CP</td> <td>1.3</td> <td>1.1</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>CYO</td> <td>1.1</td> <td>0.4</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>CYAP</td> <td>94.0</td> <td>96.7</td> <td>96.7</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0.3</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>98.7</td> <td>101.7</td> <td>101.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND: 検出されず</p> <p>・CYAP の水中光分解における主分解経路は、P-O-メチル結合および P-O-アリアル結合の開裂、酸化的脱硫ならびにシアノ基の水和であったが、P-O-メチル結合の開裂は暗照射区でも同程度進行していることから主として加水分解による事が示唆された。</p>	分解物	処理後日数			2	4	5.2	<暗照射区>				4HBAM	ND	ND	ND	DM-CYO	ND	ND	ND	DM-CYAP	2.0	3.6	3.3	4CP	1.3	1.1	1.5	CYO	1.1	0.4	ND	CYAP	94.0	96.7	96.7	その他	0.3	ND	ND	物質収支	98.7	101.7	101.5		
分解物	処理後日数																																																
	2	4	5.2																																														
<暗照射区>																																																	
4HBAM	ND	ND	ND																																														
DM-CYO	ND	ND	ND																																														
DM-CYAP	2.0	3.6	3.3																																														
4CP	1.3	1.1	1.5																																														
CYO	1.1	0.4	ND																																														
CYAP	94.0	96.7	96.7																																														
その他	0.3	ND	ND																																														
物質収支	98.7	101.7	101.5																																														
V-1	土壌吸着	日本土壌	<p>供試化合物: CYAP (非標識化合物)</p> <p>供試土壌: 牛久 (シルト質埴土)、愛知 (砂質埴土)、高知 (軽埴土)、宮崎 (砂土)</p> <p>処理方法: 4 種類の畑地土壌 5 g (風乾細土) に純水 5 mL を入れて一夜放置。その後 4 段階の被験物質濃度 (0.387、0.967、2.33、4.66 μg/mL) の 0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加。</p> <p>試験条件: 25±1℃の暗条件下で 24 時間振盪 (平衡化)。</p> <p>試験項目: 土壌吸着係数</p>	<p>・フロイントリッヒ吸着等温式のパラメーター</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌</th> <th>牛久</th> <th>愛知</th> <th>高知</th> <th>宮崎</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(OC% <sup>1)</sup>)</td> <td>(3.61%)</td> <td>(0.76%)</td> <td>(1.15%)</td> <td>(1.50%)</td> </tr> <tr> <td><math>K_{ads}^2</math></td> <td>20.2</td> <td>4.42</td> <td>9.69</td> <td>5.44</td> </tr> <tr> <td><math>1/n^2</math></td> <td>0.751</td> <td>0.794</td> <td>0.700</td> <td>0.775</td> </tr> <tr> <td><math>r^2</math></td> <td>0.999</td> <td>1.00</td> <td>0.998</td> <td>0.994</td> </tr> <tr> <td><math>K_{ads}^{oc}^3</math></td> <td>560</td> <td>582</td> <td>843</td> <td>363</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 土壌の有機炭素含有率 2) フロイントリッヒ吸着等温式における定数項と相関係数 3) <math>K_{ads}^2</math> を OC% で除して求めた有機炭素吸着係数</p>	土壌	牛久	愛知	高知	宮崎	(OC% <sup>1)</sup> )	(3.61%)	(0.76%)	(1.15%)	(1.50%)	$K_{ads}^2$	20.2	4.42	9.69	5.44	$1/n^2$	0.751	0.794	0.700	0.775	$r^2$	0.999	1.00	0.998	0.994	$K_{ads}^{oc}^3$	560	582	843	363	化学分析 (1991)	426													
土壌	牛久	愛知	高知	宮崎																																													
(OC% <sup>1)</sup> )	(3.61%)	(0.76%)	(1.15%)	(1.50%)																																													
$K_{ads}^2$	20.2	4.42	9.69	5.44																																													
$1/n^2$	0.751	0.794	0.700	0.775																																													
$r^2$	0.999	1.00	0.998	0.994																																													
$K_{ads}^{oc}^3$	560	582	843	363																																													

住友化学: 住友化学工業株式会社  
 Valent: Valent Technical Center  
 化学分析: 株式会社化学分析コンサルタント

< 標識化合物一覧表 >

名称	<sup>14</sup> C 標識位置 (*)
[フェニル- <sup>14</sup> C]CYAP	
[シアノ- <sup>14</sup> C]CYAP	

[標識位置の選定理由]

<CYAP 代謝分解物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	CYAP (Cyanox) (シアノホス) (サイアノックス)		
動物、植物、 光分解、土壌	CYO (シアノキノン) (Cyanoxon) (サイアノキノン) (サイアノックスオキノン)		
動物、植物、 土壌、加水分 解、光分解	DM-CYAP (デスマチルシアノホス) (Demethylcyanox) (Desmethylcyanox) (デスマチルサイアノックス) (Desmethyl-cyanox)		
動物、植物、 土壌、光分解	DM-CYO (デスマチルシアノキノン) (Demethylcyanoxon) (Desmethylcyanoxon) (Desmethyl-cyanoxon)		
動物、植物、 土壌、加水分 解、光分解	4CP (4-シアノフェノール) (p-cyanophenol) (4-cyanophenol)		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物	4CP 硫酸抱合体 (4CPS)		
動物	4CP グルクロン酸抱合体 (4-cyanophenylglucuronide) (4CPG)		
土壌	AM-CYAP (CONH <sub>2</sub> -シアノホス) (CONH <sub>2</sub> -Cyanophos)		
植物、土壌、 光分解	4HBAM (4-ヒドロキシベンズアミド) (4-hydroxybenzamide)		
土壌	CA-CYAP (シアノホスカルボン酸) (COOH-Cyanophos)		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
植物、土壌	4HBAC (4-ヒドロキシ安息香酸) (4-hydroxybenzoic acid)		
植物	CA-CYO (COOH-cyanoxon)		
植物	CA-CYAP グルタミン酸抱合体		
植物	CA-CYAP リンゴ酸抱合体		
植物	CA-CYO リンゴ酸抱合体		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
植物	4CP グルコース抱合体		

## I. 動物代謝に関する試験

### (1) CYAP のラットにおける代謝

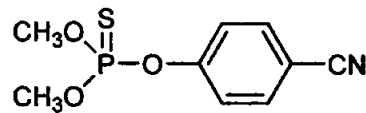
(資料 I-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1970年

供試標識化合物：[シアノ-<sup>14</sup>C]CYAP

化学構造：



化学名：

標識位置：

放射化学的純度：

比放射能：

標識位置の設定理由：

供試動物：Wistar 系雄ラット、体重 150~200 g

試験方法：

投与方法：[シアノ-<sup>14</sup>C]CYAP に乳化剤 Sorpol 2001 と蒸留水または生理食塩水を加え、経口投与液または静脈内投与液を調製した。経口投与は、投与量 50 mg/kg (1 mL/100 g) で単回強制経口投与した。静脈内投与は体内に吸収後、短時間における肝臓および血漿中の代謝生成物を調べるため、投与量 20 mg/kg (0.3 mL/100 g) で股静脈内に投与した。

試料採取および分析方法：投与後、各ラットは代謝ケージに入れ、尿、糞および呼吸を経時的に採取した。呼吸はモノメタノールアミン/エチレングリコールモノエチルエーテル (1/2) に捕集した。尿および呼吸補修液はその一部を液体シンチレーションカウンター (LSC) に供して放射能を測定した。糞は水を加えて均質化したのち、その一部を約 3 倍量の溶解助剤 Soluene 100 を加えて加温溶解し、



LSCで放射能を測定した。

投与後ラットを経時的に屠殺し、血液および各組織を採取した。血液は血球と血漿に分離し、各組織は5倍量の水を加えて均質化した。均質化した各組織中の放射能は糞と同様の方法で溶解し、LSCで放射能を測定した。

組織中の代謝物を分析するため、組織を以下の通り処理した。すなわち、水を加えて溶血した血球および均質化した各組織は、いずれも最終濃度が1%になるように10%過塩素酸を加え、これに2.5~3.0倍量のクロロホルムを加えて3回抽出した。得られたクロロホルム層を合わせて脱水し、残りの水層は遠心分離して残渣を除いたのち、放射能を測定した。抽出残渣は水で均質化後、糞と同様な方法で溶解し、放射能を測定した。

代謝物の分析を以下の通り行った。組織を抽出したクロロホルム層は減圧下、濃縮した。抽出後の水層は0.5%アンモニア性メタノールで中和後、凍結乾燥した。尿は凍結乾燥して濃縮した。各濃縮残渣について、薄層クロマトグラフィー(TLC)で分離し、定量した。代謝物の同定は標品との一次元TLCクロマトグラフィーにより行った。硫酸抱合体は1N塩酸中、100℃で10分間煮沸して加水分解したのち、遊離したアグリコンをTLCで分析した。

#### 試験結果：

$^{14}\text{C}$  排泄率：経口投与後の尿・糞・呼気への経時的な放射能排泄率を図1に示した。

経口投与後の $^{14}\text{C}$  排泄率は、投与後24時間で尿中に投与放射能に対する割合(%TAR)として約60%が認められた。その後の24時間で25%TARが排泄され、それ以降の排泄はわずかであった。糞中には投与後24時間で約5%TARが排泄されたが、その以降は時間とともに排泄率が減少した。投与後96時間では尿および糞中に100%TARが回収された。また、呼気中への $^{14}\text{C}$  排泄は認められなかった。

組織内分布：組織中の放射性物質およびCYAP濃度を表1に、静脈内投与後の肝臓および血漿中のCYAPおよび代謝物濃度を表2および3に示した。

経口投与後の組織中放射能濃度は、各組織とも投与1時間後に最高値を示し、特に、腎臓および副腎中放射能濃度が高かった。その後、各組織中放射能濃度は次第に減少し、投与48時間後にはいずれも投与1時間後の1/10~1/100になった。各組織の酸性クロロホルム抽出層中に未変化のCYAPが検出され、投与1時間後では、特に、脂肪、肺、心臓、脳、脾臓中で濃度が高かったが、投与3時間後には脂肪を除き、いずれも著しく減少した。これに対して、肝臓および腎臓中のCYAP濃度は低かった。また、CYOはいずれの組織にも認められなかった。

静脈内投与では、投与後2~5分までに、肝臓および血漿中の放射能濃度は最高となり、肝臓は血漿の3倍以上であった。両組織とも総放射能濃度の1/2が既

に酸性クロロホルムで抽出されない水溶性および不溶の代謝物であった。酸性クロロホルム可溶放射性成分には、CYAP 以外に代謝物 CYO が検出され、肝臓および血漿中放射能量のそれぞれ 4.3 および 9.5% に達した。また、肝臓では既に代謝物 4CP が多量に生成していた。総放射能量、CYAP および CYO はいずれも時間の経過とともに減少し、その傾向は肝臓で著しかった。一方、4CP および水溶性放射能の濃度の変化は緩やかであり、抽出残渣中放射能の濃度は 5 分後を最高とし、その後速やかに減少した。水溶性放射性成分は尿と同様に DM-CYAP、DM-CYO、4CP 硫酸抱合体が含まれていた。

代謝： 経口投与後の尿中に 4CP、4CP 硫酸抱合体、DM-CYAP、DM-CYO および 1 種類の未知代謝物が認められた。それぞれの尿中全  $^{14}\text{C}$  量に対する割合は 25.0%、39.3%、22.9%、12.2% および 2.0% であった。

糞では、クロロホルム抽出液（糞中全  $^{14}\text{C}$  量の 14.7%）中の 94% が 4CP であり、未変化の CYAP はわずかに (0.01% TAR) 検出された。水層中の放射性成分の大部分は DM-CYAP であった。

生成した代謝物はいずれもシアノ基を保持し、また呼気中へ放射能の排泄が全く認められなかったことから、アリーール-CN 結合のシアノ基はラット体内で安定であると考えられた。

図 2 に CYAP のラットにおける推定代謝経路を示した。

表1 <sup>14</sup>C-CYAP を経口投与後のラット組織中の放射能濃度およびCYAP 濃度

組織	<sup>14</sup> C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織] (CYAP μg/g 組織)				
	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間
脳	17.2 (7.55)	7.1 (0.69)	3.0	2.9	1.0
肺	43.0 (10.10)	22.6 (4.13)	16.7	16.0	3.2
心臓	35.7 (10.03)	16.4 (1.37)	14.0	13.4	3.2
肝臓	52.4 (1.33)	51.7 (0.66)	34.4	12.3	2.2
脾臓	37.0 (2.90)	32.5 (1.05)	21.5	18.5	3.2
膵臓	37.3 (7.55)	12.2 (4.40)	5.2	7.2	1.6
腎臓	111.0 (5.35)	49.2 (2.80)	39.4	3.6	1.2
副腎	175.0 (—)	72.1 (—)	61.6	15.1	9.2
筋肉	47.3 (2.46)	44.5 (1.40)	39.4	6.0	1.5
脂肪組織	40.4 (41.00)	40.8 (35.00)	15.2	6.3	1.7
血漿	28.6 (0.30)	5.3 (0.41)	1.5	1.4	0.8

— : 測定せず

表2 <sup>14</sup>C-CYAP を静脈内投与後の肝臓中の CYAP および代謝物濃度

代謝物		<sup>14</sup> C 濃度 [μg CYAP 相当量/g 組織]				
		2.5 分	5 分	10 分	20 分	30 分
総 <sup>14</sup> C 濃度		166.0	137.5	104.0	67.5	36.1
クロロホルム層	CYAP	53.5	12.2	4.9	2.2	1.6
	CYO	7.1	—	2.7	1.9	0.7
	4CP	16.2	22.6	13.8	7.0	6.3
水層	DM-CYAP	9.5	8.8	8.3	6.1	3.7
	DM-CYO	6.3	6.1	6.1	4.5	5.5
	4CP 硫酸抱合体	16.5	15.9	15.8	14.0	6.6
抽出残渣		46.8	55.0	40.5	27.4	13.3
代謝物		分布率 (%) *1				
		2.5 分	5 分	10 分	20 分	30 分
総 <sup>14</sup> C 濃度		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
クロロホルム層	CYAP	32.2	8.9	4.7	3.3	4.4
	CYO	4.3	—	2.6	2.8	1.9
	4CP	9.8	16.4	13.3	10.4	17.5
水層	DM-CYAP	5.7	6.4	8.0	9.0	10.2
	DM-CYO	3.8	4.4	5.9	6.7	15.2
	4CP 硫酸抱合体	9.9	11.6	15.2	20.7	18.3
抽出残渣		28.2	40.0	38.9	40.6	36.8

\*1: 申請者にて報告書データを基に分布率を算出

— : 検出せず

表3  $^{14}\text{C}$ -CYAP を静脈内投与後の血漿中の CYAP および代謝物濃度

代謝物		$^{14}\text{C}$ 濃度 [ $\mu\text{g}$ CYAP 相当量/g 組織]				
		2.5分	5分	10分	20分	30分
総 $^{14}\text{C}$ 濃度		52.3	45.3	36.1	24.6	21.9
クロロホルム層	CYAP	18.3	13.1	8.5	3.9	2.6
	CYO	4.6	2.7	2.3	2.8	1.5
	4CP	3.0	1.8	4.4	2.7	2.9
水層		12.1	15.2	15.3	13.2	11.2
抽出残渣		10.2	11.8	5.0	2.0	1.5
代謝物		分布率 (%) *1				
		2.5分	5分	10分	20分	30分
総 $^{14}\text{C}$ 濃度		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
クロロホルム層	CYAP	35.0	28.9	23.5	15.9	11.9
	CYO	9.5	6.0	6.4	11.4	6.8
	4CP	5.7	4.0	12.2	11.0	13.2
水層		23.1	33.6	42.4	53.7	51.1
抽出残渣		19.5	26.0	13.9	8.1	6.8

\*1: 申請者にて報告書データを基に分布率を算出

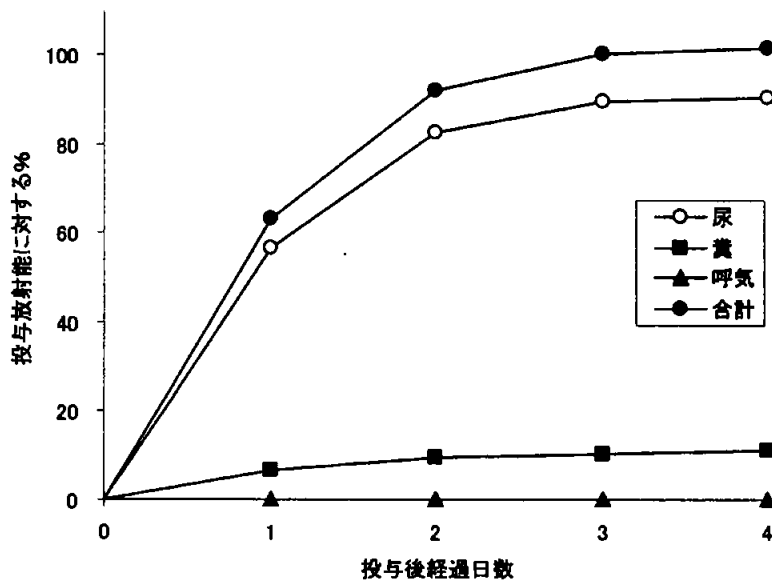


図1  $^{14}\text{C}$ -CYAP を経口投与後の累積排泄率



(2)CYAP のラットにおける代謝

(資料 I-2)

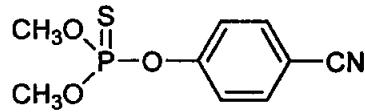
試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

供試標識化合物：[フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP

構造式：



化学名：

標識位置：

放射化学的純度：

比放射能：

標識位置の設定理由：

供試動物：Sprague-Dawley CD 系ラット、7 週齢、体重：(単回投与) 雄 223~255 g、雌 160~204 g

試験方法：

投与量設定根拠：

## 試験群：

群	投与量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (日)
A	0.5 mg/kg	単回経口	雄雌各 3 匹	予備検討	呼気 (A 群のみ) : 1、2、3 尿 : 0.25、1、2、3、5、7
B	0.5 mg/kg	単回経口	雄雌各 5 匹	排泄・代謝	糞 : 1、2、3、5、7
C	25 mg/kg	単回経口	雄雌各 5 匹	排泄・代謝	組織 : 7
D	25 mg/kg	反復経口	雄 10 匹、雌 2 匹	代謝物単離	尿・糞 : 1、2、3

投与方法：[フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP をコーンオイルに溶解して投与液を調製した。A～C 群は投与液量を 5 mL/kg の割合で経口投与用ステンレスゾンデを用いて単回強制経口投与した。D 群は投与液量 3 mL/kg で 1 日 1 回、合計 500 mg を反復経口投与した。

試料採取：投与後の各ラットは代謝ケージに入れ、糞、尿および呼気 (A 群のみ) を採取した。糞尿採取後の代謝ケージは蒸留水で洗浄し、その洗液は尿中に排泄されたものとした。投与後 2 日目までの糞はメタノール/水 (9/1) で抽出した。投与後 3 日目以降の糞は水を加えて均質化した。

A 群の組織については、投与後 7 日に動物を屠殺し、全血、副腎、骨、脳、眼、脂肪、生殖器、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、脾臓、甲状腺、下垂体、顎下腺、胸腺、脊髄、膵臓、毛および皮膚、坐骨神経、消化管 (胃、小腸、盲腸、大腸) および内容物を摘出した。全血の一部および骨 (脱脂綿共存下) は 3000 rpm、10 分間遠心分離して血球と血漿および骨髄 (脱脂綿) と骨に分離した。その他の組織は風乾した。B および C 群の組織については、下垂体、顎下腺、甲状腺、胸腺、坐骨神経、盲腸および内容物、大腸および内容物以外は A 群と同様の組織を摘出した。

分析方法：尿等の液体試料は液体シンチレータ中に加え、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。糞均質化物、糞抽出後の残渣および各組織はその一部をオキシダイザーで燃焼処理後、LSC で放射能を測定した。

代謝物の確認は、D 群の尿を図 1 の操作で代謝物を分離・精製したのち、NMR および MS スペクトルを測定して構造解析した。別に、A 群の尿について、分取薄層クロマトグラフィー (分取 TLC) で代謝物を単離し、酵素加水分解 ( $\beta$ -グルクロニダーゼまたはスルファターゼ、pH 5.0 酢酸緩衝液中 37°C、1 晩反応) 後、遊離するアグリコンを標品との TLC コクロマトグラフィーにより同定した。A および D 群の分離・精製で得られた代謝物を用いて、B および C 群の尿および糞中代謝物を HPLC および TLC コクロマトグラフィーにより同定した。定量は TLC で

行った。

**試験結果：**

**排泄：** 単回経口投与後の尿、糞、呼気への累積排泄率（投与放射能に対する割合（%TAR）を表1～3に示した。

[フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPを0.5 mg/kgで単回経口投与の予備試験（A群）の結果、呼気への排泄が認められなかったため、本試験では呼気の採取を行わないことにした。

[フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPを0.5 mg/kg（B群）および25 mg/kg（C群）で単回経口投与後2日目までに96%TAR以上が尿・糞中に速やかに排泄された。投与後7日目までにB群で尿中に94.5～98.2%TAR、糞中に1.7～3.0%TAR、C群で尿中に85.9～86.2%TAR、糞中に13.3～14.1%TARが排泄され、7日間の尿・糞中総排泄率がいずれの群も97.5～100.0%TARであった。主要排泄経路は尿であった。

**吸収率：** 経口吸収率は尿中に排泄された<sup>14</sup>C排泄率から、85.9%以上と考えられた。

**組織内分布：** 投与後7日目の組織中放射能分布を表4に示した。

なお、予備試験の結果から、下垂体、顎下腺、甲状腺、胸腺、坐骨神経、盲腸および内容物、大腸および内容物については投与後7日目にいずれも検出限界以下であったことから、それらについては摘出せず、測定を行わなかった。

B群において、組織中放射能濃度は皮膚（雄：2.0 ng CYAP相当量/g (ppb)、雌：2.2 ppb)において最も高い値を示し、次いで、雄の骨（1.2 ppb）が高かったが、それら以外のすべての臓器・組織で検出限界以下であった。C群において、組織中放射能濃度は皮膚（雄：438 ppb、雌：344 ppb）、屍体（雄：482 ppb、雌：87 ppb）および胃（雄：29 ppb）以外はすべて検出限界以下であった。体内に残留する総放射能量はB群で0.2%TAR未満、C群で1.6%TAR未満であった。

**代謝：** 25 mg/kg 反復経口投与（D群）の尿を図1の操作で単離・精製し、得られた放射性成分を直接または酵素分解後、NMRおよびMSスペクトル測定およびTLCクロマトグラフィーを行い、構造解析を行った結果、未変化体であるCYAPの他、次の5種類の代謝物が確認された。



DM-CYAP	DM-CYO	4CP
4CP 硫酸抱合体	4CP グルクロン酸抱合体	

単回経口投与後の尿および糞中代謝物の割合を表 5 および 6 に示した。

未変化体はいずれの投与群とも糞中にのみ検出され、0.1~0.3%TAR と微量検出された。

0.5 mg/kg (B 群) では、尿中で最も多量に存在する代謝物は 4CP 硫酸抱合体で、雄で 79.8%TAR、雌で 75.0%TAR であった。次いで、4CP グルクロン酸抱合体、DM-CYAP および DM-CYO が多く、それぞれ雄で 8.4、3.3 および 3.5%TAR、雌で 7.4、5.4 および 2.8%TAR であった。その他に 4CP が 0.7~1.5%TAR と少量存在した。一方、糞中主要代謝物は 4CP であり 0.9~1.5%TAR であった。その他に 4CP 硫酸抱合体および DM-CYO が検出されたが 0.4%TAR 未満であった。

25 mg/kg (C 群) では、尿中主要代謝物は 4CP 硫酸抱合体、DM-CYAP および DM-CYO で、それぞれ雄で 56.9、5.9 および 13.2%TAR、雌で 29.2、41.5 および 7.7%TAR であった。その他に 4CP グルクロン酸抱合体および 4CP がそれぞれ 3.4~5.0%TAR および 1.9~2.6%TAR と少量存在した。一方、糞中主要代謝物は 4CP であり、雄で 10.5%TAR、雌が 7.9%TAR であった。次いで、DM-CYAP が多く、0.9~4.3%TAR であった。その他に 4CP 硫酸抱合体および DM-CYO が検出されたがいずれも 0.7%TAR 未満であった。

代謝物の同定率はすべての投与群において 94.3~97.0%TAR であった。

同定された代謝物から、CYAP のラットにおける推定代謝経路を図 2 に示した。

主要代謝反応は以下の通りであった。

1. P-O-アリアル結合の開裂
2. 1 で生じたフェノール性水酸基の硫酸抱合体化およびグルクロン酸抱合体化
3. P-O-メチル結合の開裂
4. P=S から P=O への変換

表1 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP を単回経口投与後の尿、糞および呼気への累積排泄率  
(A群) : 0.5 mg/kg、予備試験

投与後日数	投与放射エネルギーに対する% (%TAR) *							
	雄				雌			
	尿	糞	呼気	合計	尿	糞	呼気	合計
0~0.25	80.6	—	—	80.6	60.8	—	—	60.8
0~1	96.0	1.7	0.0	97.7	94.1	2.6	0.0	96.7
0~2	96.2	1.8	0.0	98.0	94.8	2.8	0.0	97.6
0~3	96.2	1.9	0.0	98.1	95.1	2.9	0.0	97.9
0~5	96.2	1.9	—	98.1	95.2	2.9	—	98.1
0~7	96.3	1.9	—	98.2	95.3	2.9	—	98.3

\* : 雄 2 匹、雌 3 匹の平均値、 — : 測定せず

表2 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP を単回経口投与後の尿および糞への累積排泄率  
(B群) : 0.5 mg/kg

投与後日数	投与放射エネルギーに対する% (%TAR) *					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0~0.25	74.6	—	74.6	69.5	—	69.5
0~1	97.4	1.3	98.7	93.0	2.2	95.3
0~2	97.9	1.4	99.3	93.7	2.5	96.3
0~3	98.0	1.5	99.6	94.0	2.7	96.7
0~5	98.1	1.6	99.7	94.3	2.9	97.2
0~7	98.2	1.7	99.9	94.5	3.0	97.5

\* : 5 匹の平均値、 — : 測定せず

表3 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP を単回経口投与後の尿および糞への累積排泄率  
(C群) : 25 mg/kg

日数	投与放射エネルギーに対する% (%TAR) *					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0~0.25	34.6	--	34.6	38.2	--	38.2
0~1	76.5	12.4	88.9	82.0	13.6	95.6
0~2	85.0	13.2	98.1	84.8	14.0	98.8
0~3	85.6	13.2	98.8	85.4	14.0	99.4
0~5	86.0	13.3	99.3	85.7	14.1	99.8
0~7	86.2	13.3	99.5	85.9	14.1	100.0

\* : 5匹の平均値、 -- : 測定せず

表4 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPを単回経口投与後7日目の組織中放射能分布

組織	組織中 <sup>14</sup> C 濃度 (ng CYAP 相当量/g 組織) *				投与放射能に対する% (%TAR) *			
	(B 群)		(C 群)		(B 群)		(C 群)	
	0.5 mg/kg		25 mg/kg		0.5 mg/kg		25 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	<1.0	<1.1	<54	<54	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
血球	<1.1	<1.1	<56	<54	**	**	**	**
血漿	<1.1	<1.1	<54	<55	**	**	**	**
副腎	<6.0	<3.8	<263	<221	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
骨	1.2	<1.0	<53	<56	**	**	**	**
骨髓	<1.5	<1.9	<54	<84	**	**	**	**
脳	<1.1	<1.0	<57	<56	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
眼	<2.3	<2.2	<123	<125	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
脂肪	<3.0	<2.7	<114	<136	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
精巣	<1.2	—	<56	—	<0.0	—	<0.0	—
卵巣	—	<2.1	—	<137	—	<0.0	—	<0.0
子宮	—	<1.2	—	<79	—	<0.0	—	<0.0
心臓	<1.2	<1.1	<55	<56	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
腎臓	<1.1	<1.1	<54	<57	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
肝臓	<1.1	<1.1	<56	<54	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
肺臓	<1.1	<1.0	<56	<57	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
筋肉	<1.1	<1.0	<56	<54	**	**	**	**
脾臓	<1.1	<1.0	<59	<65	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
脊椎	<2.1	<1.8	<105	<109	**	**	**	**
膵臓	<1.1	<1.0	<53	<56	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
皮膚	2.0	2.2	438	344	**	**	**	**
胃	<1.2	<1.0	29	<57	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
胃内容物	<1.2	<1.0	<75	<51	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
小腸	<1.2	<1.0	<51	<55	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
小腸内容物	<1.1	<1.0	<53	<53	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0
屍体	<1.0	<1.1	482	87	<0.2	<0.2	1.5	0.3
合計	—	—	—	—	0.1	0.2	1.6	0.3

\*: 5匹の平均値、 <: 検出限界以下、 —: 測定せず、 \*\*: 算出せず

表5 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPを単回経口投与後2日目までの尿および糞中代謝物の割合  
(B群) : 0.5 mg/kg

代謝物	投与放射エネルギーに対する割合 (%TAR)					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
CYAP	—	0.3	0.3	—	0.1	0.1
DM-CYAP	3.3	0.1	3.4	5.4	0.2	5.6
DM-CYO	3.5	0.0	3.5	2.8	0.0	2.8
4CP	0.7	0.9	1.6	1.5	1.5	3.0
4CP 硫酸抱合体	79.8	0.0	79.8	75.0	0.4	75.4
4CP グルクロン酸抱合体	8.4	—	8.4	7.4	—	7.4
その他	2.2	0.1	2.3	1.7	0.3	2.0
非抽出物	—	0.0	0.0	—	0.1	0.1
合計	97.9	1.4	99.3	93.7	2.5	96.2
同定された代謝物	95.7	1.3	97.0	92.1	2.2	94.3

— : 検出せず

表6 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPを単回経口投与後2日目までの尿および糞中代謝物の割合  
(C群) : 25 mg/kg

代謝物	投与放射エネルギーに対する割合 (%TAR)					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
CYAP	—	0.3	0.3	—	0.2	0.2
DM-CYAP	5.9	0.9	6.8	41.5	4.3	45.8
DM-CYO	13.2	0.4	13.6	7.7	0.7	8.4
4CP	2.6	10.5	13.1	1.9	7.9	9.8
4CP 硫酸抱合体	56.9	0.3	57.2	29.2	0.2	29.4
4CP グルクロン酸抱合体	5.0	—	5.0	3.4	—	3.4
その他	1.3	0.8	2.1	1.2	0.7	1.9
非抽出物	—	0.1	0.1	—	0.1	0.1
合計	85.0	13.2	98.2	84.9	14.0	98.9
同定された代謝物	83.7	12.3	96.0	83.6	13.2	96.8

— : 検出せず

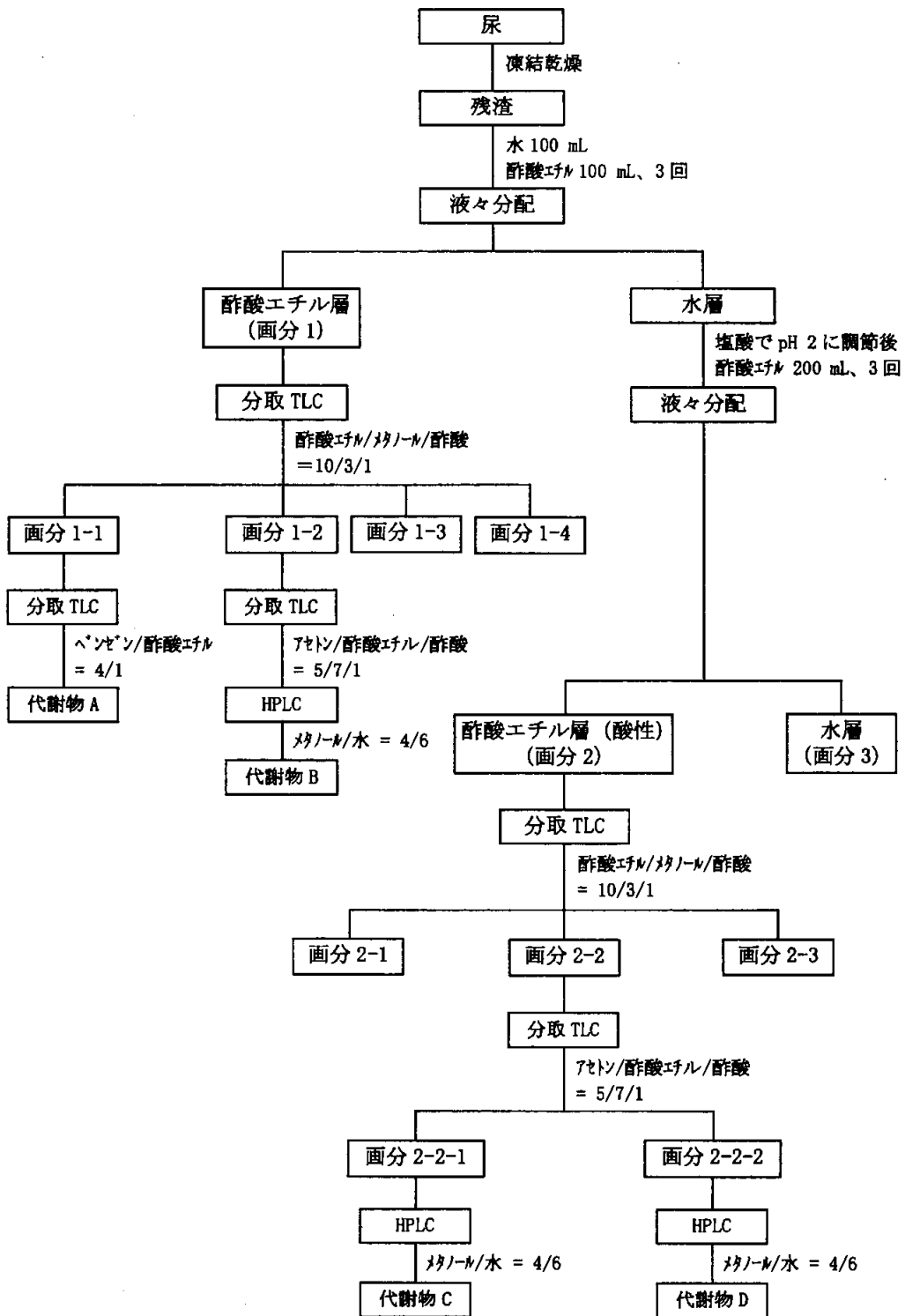


図 1 尿中代謝物の分離・精製操作

---

2) 申請者註：申請者が推定代謝物から DM-CY0 への代謝経路を記載した。

(3) CYAP のラットにおける組織内濃度の測定

(資料 I-3)

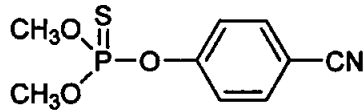
試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

供試標識化合物：[フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP

構造式：



化学名：

標識位置：

放射化学的純度：

比放射能：

標識位置の設定理由：

供試動物：Sprague-Dawley (CD) 系ラット、7 週齢 (体重；雄 213~262 g、雌 156~187 g)

試験方法：

投与量設定根拠：



試験群：

群	投与量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (hr)
A	0.5 mg/kg	単回経口	雄雌各 3 匹	血中濃度推移	0.25、0.5、1、2、
B	25 mg/kg	単回経口	雄雌各 3 匹	血中濃度推移	4、8、24、48、72
C	0.5 mg/kg	単回経口	雄雌各 12 匹	組織内濃度推移	0.25、0.5、4、48
D	25 mg/kg	単回経口	雄雌各 12 匹	組織内濃度推移	0.5、2、8、48

投与方法：[フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP をコーンオイルに溶解して投与液を調製した。投与液量を 5 mL/kg の割合で経口投与用ステンレスゾンデを用いて単回強制経口投与した。

試料採取：血中濃度推移試験 (A および B 群) は、投与後各採取時間にラットをジエチルエーテルで麻酔し、眼窩動脈叢より血液を 0.3 mL 採取した。

組織内濃度推移試験 (C および D 群) は、血中濃度推移試験結果を基に設定した採取時間に、ラットをジエチルエーテル麻酔下、腹部大動脈より全採血して致死させ、副腎、骨、脳、眼、脂肪、生殖器、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、脾臓、甲状腺、下垂体、顎下腺、胸腺、脊髄、膵臓、毛および皮膚を摘出した。血液の一部および骨は 3000 rpm で 10 分間遠心分離して血球と血漿および骨髄と骨に分離した。

分析方法：総放射エネルギーは、採取した各臓器・組織を風乾後、オキシダイザーで燃焼処理後、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。

血液中の代謝物分析は、C および D 群の血液を時点毎に雌雄それぞれ等量ずつ合わせ、メタノール/水 (9/1) 溶液を加え、約 10 分間超音波処理を行った。その後、1000×g で 10 分間遠心分離し、抽出液と抽出残渣に分けた。抽出残渣はメタノール/水 (9/1) 溶液でさらに 2 回同様に抽出し、各抽出液および抽出残渣は放射エネルギーを測定した。抽出液は濃縮し、少量のメタノール/水 (9/1) 溶液を加え、薄層クロマトグラフィー (TLC) で分離・定量した。代謝物の同定は標品および先の代謝試験 (資料 I-2) で得られた糞および尿を用いた TLC コクロマトグラフィーで行った。

試験結果：

血中濃度推移：[フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP の血中放射能濃度の経時的な推移を表 1 および図 1 に、血中放射能濃度の生物学的半減期を表 2 に示した。

0.5 mg/kg 群：投与後 15 分以内に最高濃度（雄：0.122  $\mu\text{g}$  CYAP 相当量/g 組織（以下 ppm）、雌：0.167 ppm）に達したのち、以後、半減期 1.3 時間（雄）および 2.0 時間（雌）で消失し、投与後 24 時間には検出限界（0.0020 ppm）以下となった。この結果から、[フェニル- $^{14}\text{C}$ ]CYAP は 15 分以内に速やかに吸収され、各組織に分布するものと考えられた。それゆえ、組織内濃度推移試験における解剖時点を 15 分（最高血中濃度）、30 分（最高血中濃度到達 15 分後）、4 時間（最高濃度の 1/10 時点）および 48 時間（検出限界付近）の 4 点とした。

25 mg/kg 群：雄では投与後 15 分で、雌では投与後 30 分で最高濃度（雄：8.29 ppm、雌：6.53 ppm）に達したのち、二相性の消失を示し、初期消失半減期 1.7 時間（雄）および 2.0 時間（雌）、それ以降が半減期 19.8 時間（雄）および 15.1 時間（雌）で消失し、投与後 72 時間には雄が検出限界（0.091 ppm）以下、雌が 0.186 ppm となった。この結果から、25 mg/kg 群においても [フェニル- $^{14}\text{C}$ ]CYAP は速やかに吸収され、各組織に分布するものと考えられた。それゆえ、組織内濃度推移試験における解剖時点を 30 分（雄：最高血中濃度到達 15 分後、雌：最高血中濃度）、2 時間（最高血中濃度の 1/2 時点）、8 時間（最高濃度の 1/10 時点）および 48 時間（検出限界付近）の 4 点とした。

組織内濃度推移：[フェニル- $^{14}\text{C}$ ]CYAP の組織内放射能濃度および放射能分布率の経時的な推移を表 3~6 に、組織内放射能濃度の生物学的半減期を表 7 に示した。

0.5 mg/kg 群：血液（血漿）中濃度は投与後 15 分に、雄が 0.182 (0.294) ppm、雌が 0.157 (0.249) ppm の最高値を示したのち、血液および血漿とも半減期 1.2 (雄) および 1.7 (雌) 時間で低下し、48 時間後には雄が 0.0007 (0.0006) ppm、雌が 0.0014 (0.0019) ppm となった。その他の組織では腎臓に比較的高濃度の放射能が分布し、投与後 15 分に雄が 2.19 ppm、雌が 1.24 ppm を示したのち、半減期 1.2 (雄) および 1.9 (雌) 時間で低下し、48 時間後には雄が 0.0013 ppm、雌が 0.0050 ppm となった。投与後 15 分の血液および腎臓中の放射能分布率はそれぞれ雄が 2.32 および 3.53%、雌が 1.94 および 1.99%であった。皮膚は 48 時間後においても検出されたが、雄で 0.0082 ppm、雌で 0.0104 ppm にすぎなかった。他のほとんどの組織も 15 分以内に最高濃度を示したのち、半減期 1~3 時間で低下し、48 時間後には 0.0009 ppm あるいは検出限界以下となった。

25 mg/kg 群：血液（血漿）中濃度は投与後 30 分に、雄が 8.13 (13.2) ppm、雌が 4.21 (6.52) ppm の最高値を示したのち、二相性の消失を示し、初期消失半減期が 1.1 (雄) および 0.9 (雌) 時間で、0.5 mg/kg 群と同等の半減期であった。それ以降、半減期 9.5~10.1 (雄) および 7.1~7.2 (雌) 時間で低下し、48 時間

後には雄が 0.0679 (0.101) ppm、雌が 0.0375 (0.0561) ppm となった。その他の組織では腎臓および副腎に比較的高濃度の放射能が分布し、投与後 30 分にそれぞれ雄が 47.6 および 12.4 ppm、雌が 26.4 および 7.82 ppm を示した。腎臓中濃度は二相性の消失を示し、初期消失半減期 0.8 時間で、それ以降、半減期 6.4 ~ 11.8 時間で減衰した。48 時間後には、腎臓が雄で 0.480 ppm、雌で 0.165 ppm となり、副腎が検出限界以下となった。雌では甲状腺および脂肪に比較的高濃度の放射能が分布し、甲状腺は投与後 30 分に最高濃度の 14.0 ppm を示したが、48 時間後には検出限界以下となった。脂肪は 8 時間後には最高濃度 (27.2 ppm) に達したが、48 時間後には検出限界以下となった。血液 (血漿) および高い濃度を示した主要な組織の最高濃度における放射能分布率は、雄の投与後 30 分における腎臓、副腎および血液がそれぞれ 1.45、0.01 および 2.06% であり、雌の投与後 30 分における腎臓、甲状腺および血液がそれぞれ 0.75、0.01 および 0.97%、8 時間後の脂肪が 4.94% であった。48 時間後にはそれらの組織はいずれも検出限界以下あるいは低値を示した。他のほとんどの組織も投与後 30 分で最高濃度を示し、以降二相性の消失で低下し、48 時間後には、0.268 ppm あるいは検出限界以下となった。

以上の結果から、[フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP は投与後速やかに吸収されて各組織に分布するが、初期消失半減期が 1~2 時間と速やかに減衰した。0.5 mg/kg 群に比べ 25 mg/kg 群で若干吸収過程が遅いと考えられたが顕著な差が認められず、25 mg/kg 群で組織残留傾向が高くなることもなかった。皮膚中濃度は投与後 48 時間において他の組織に比較して高い値であったが、半減期が遅い 25 mg/kg 群雄 (半減期: 22.4 時間) においては投与後 174 時間には 0.02 ppm 以下になると推定された。また、雌の 25 mg/kg 群において脂肪中濃度は他の組織より遅れて投与後 8 時間に最高値を示したが、48 時間には検出限界以下まで減衰することから、脂肪に対して特に残留性を持たないと考えられた。

血中代謝物: [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP の経時的な血液中代謝物濃度を表 8 および表 9 に示した。

血液中代謝物は TLC コクロマトグラフィーにより以下の 5 種の代謝物が同定された。

DM-CYAP

DM-CYO

4CP

4CP 硫酸抱合体

4CP グルクロン酸抱合体

0.5 mg/kg 群で多量に存在する代謝物は、P-O-アリアル結合が開裂し、硫酸抱合した 4CP 硫酸抱合体であり、投与後 15 分で最高濃度（雄：0.104 ppm、雌：0.094 ppm）を示し、その以降の時点においても主要代謝物であった。その他に 4CP およびそのグルクロン酸抱合体である 4CP グルクロン酸抱合体、P-O-メチル結合が開裂した DM-CYAP、P-O-メチル結合が開裂および P=S から P=O に変換した DM-CYO が検出されたが、いずれも 0.024 ppm 以下であった。

25 mg/kg 群では、主要代謝物は 4CP 硫酸抱合体および DM-CYAP で、投与後 30 分でそれぞれ雄で 1.89 および 2.35 ppm、雌で 1.07 および 1.20 ppm を示した。次いで 4CP が多く、雄で 1.44 ppm、雌で 0.57 ppm であった。その後の主要な代謝物は、雄では投与後 2 および 8 時間とも 4CP 硫酸抱合体および 4CP、雌では投与後 2 時間が投与後 30 分と同一の 4CP 硫酸抱合体および DM-CYAP であり、投与後 8 時間が 4CP 硫酸抱合体であった。

以上の血中代謝物の分析結果から、0.5 mg/kg 群では主要代謝物は 4CP 硫酸抱合体であり、代謝物の割合（血液中放射エネルギーに対する割合）にもほとんど性差がなく、代謝試験（資料 I-2）の 0.5 mg/kg 群における代謝物の割合とほぼ一致した。

一方、25 mg/kg 群では投与後 30 分の主要代謝物は 4CP 硫酸抱合体および DM-CYAP であったが、2 時間では雄は 4CP の割合が高くなったが、雌は代謝物 4CP、4CP 硫酸抱合体および DM-CYAP の割合が 30 分とほとんど同じであり、この雌雄の血液中代謝物濃度の差は代謝試験（資料 I-2）の 25 mg/kg 群における尿中の代謝物の割合の差を反映していると考えられた。

表1 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP を単回経口投与後の血中放射能濃度推移

採取時間	血中 <sup>14</sup> C 濃度 (μg CYAP 相当量/g 組織) (ppm) *			
	A 群: 0.5 mg/kg		B 群: 25 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
15 分	0.122	0.167	8.29	5.95
30 分	0.101	0.100	7.40	6.53
1 時間	0.0610	0.0600	6.06	5.58
2 時間	0.0369	0.0638	3.98	3.84
4 時間	0.0158	0.0339	2.63	2.49
8 時間	0.0153	0.0274	0.574	1.37
24 時間	<0.0019	<0.0020	0.306	0.376
48 時間	<0.0035	<0.0028	0.139	0.224
72 時間	<0.0019	<0.0020	<0.091	0.186

\*: 3 匹の平均値、<: 検出限界以下

表2 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP を単回経口投与後の血中放射能濃度の生物学的半減期

性別	生物学的半減期 (時間)		
	A 群: 0.5 mg/kg	B 群: 25 mg/kg	
	15 分~4 時間	30 分~2 時間	8~48 時間
雄	1.3	1.7	19.8
雌	2.0	2.0	15.1

表3 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPを単回経口投与後の組織中残留濃度  
(C群: 0.5 mg/kg)

組織	組織中 <sup>14</sup> C 濃度 (μg CYAP 相当量/g 組織) (ppm) *							
	雄				雌			
	15分	30分	4時間	48時間	15分	30分	4時間	48時間
血液	0.182	0.145	0.0204	0.0007	0.157	0.109	0.0313	0.0014
血球	0.0548	0.0421	0.0058	<0.0006	0.0552	0.0364	0.0083	0.0007
血漿	0.294	0.226	0.0330	0.0006	0.249	0.176	0.0506	0.0019
副腎	0.0295	0.0570	0.0123	<0.0031	0.0222	0.0303	0.0128	<0.0026
骨	0.0233	0.0192	0.0038	<0.0006	0.0201	0.0157	0.0054	<0.0006
骨髓	0.0419	0.0296	0.0062	<0.0007	0.0471	0.0277	0.0109	<0.0013
脳	0.0062	0.0081	0.0016	<0.0006	0.0171	0.0066	0.0039	<0.0006
眼	0.0197	0.0167	0.0047	<0.0012	0.0236	0.0256	0.0099	<0.0013
脂肪	0.0349	0.0262	0.0132	<0.0022	0.0578	0.0306	0.0149	<0.0015
精巣	0.0172	0.0204	0.0063	<0.0007	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	0.0535	0.0348	0.0162	<0.0016
子宮	—	—	—	—	0.112	0.0462	0.0243	<0.0008
心臓	0.0459	0.0382	0.0067	<0.0007	0.0464	0.0263	0.0108	<0.0006
腎臓	2.19	1.23	0.194	0.0013	1.24	0.587	0.234	0.0050
肝臓	0.0980	0.0968	0.0168	<0.0007	0.0781	0.0590	0.0197	0.0009
肺	0.0792	0.0688	0.0132	<0.0006	0.0813	0.0475	0.0220	<0.0006
筋肉	0.0240	0.0213	0.0040	<0.0007	0.0307	0.0161	0.0079	<0.0006
脾臓	0.0450	0.0321	0.0060	<0.0007	0.0395	0.0223	0.0099	<0.0007
甲状腺	0.0437	0.0712	0.0161	<0.0089	0.300	0.198	0.150	<0.0120
下垂体	0.0289	0.0548	0.0238	<0.0146	0.0447	0.0397	0.0277	<0.0210
顎下腺	0.0468	0.0348	0.0055	<0.0009	0.0510	0.0303	0.0119	<0.0008
胸腺	0.0252	0.0202	0.0036	<0.0006	0.0281	0.0160	0.0085	<0.0006
脊髄	0.0129	0.0153	0.0027	<0.0009	0.0184	0.0156	0.0044	<0.0011
膵臓	0.0641	0.0419	0.0095	<0.0007	0.0945	0.0318	0.0138	<0.0007
皮膚	0.0583	0.0426	0.0096	0.0082	0.0514	0.0377	0.0230	0.0104

\*: 3匹の平均値、<: 検出限界以下

表4 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP を単回経口投与後の組織中残留濃度  
(D群: 25 mg/kg)

組織	組織中 <sup>14</sup> C 濃度 (μg CYAP 相当量/g 組織) (ppm) *							
	雄				雌			
	30分	2時間	8時間	48時間	30分	2時間	8時間	48時間
血液	8.13	3.06	1.08	0.0697	4.21	1.29	1.86	0.0375
血球	4.48	1.62	0.310	<0.0335	2.07	0.611	0.748	<0.0324
血漿	13.2	4.91	1.87	0.101	6.52	2.01	2.97	0.0561
副腎	12.4	4.21	0.875	<0.156	7.82	3.13	5.35	<0.128
骨	1.43	1.02	0.696	0.0388	1.22	0.466	0.411	<0.0319
骨髄	3.08	2.54	0.876	0.0316	2.36	1.02	1.28	<0.0321
脳	1.98	0.491	0.136	<0.0314	1.63	0.775	1.00	<0.0328
眼	1.71	0.956	0.322	<0.0680	2.89	0.963	0.653	<0.0713
脂肪	3.10	2.19	1.42	0.268	10.6	13.4	27.2	<0.0635
精巣	3.27	3.35	0.441	<0.0336	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	5.57	2.65	3.80	<0.0788
子宮	—	—	—	—	3.53	1.82	1.75	0.0541
心臓	3.13	1.06	0.361	<0.0321	2.71	1.26	1.42	<0.0332
腎臓	47.6	12.2	5.06	0.480	26.4	6.98	13.1	0.165
肝臓	7.42	3.68	0.994	0.0607	6.90	3.11	3.74	0.0332
肺	5.71	2.59	0.662	<0.0338	4.55	2.13	2.03	<0.0319
筋肉	2.08	0.871	0.457	<0.0347	2.80	1.07	0.941	<0.0308
脾臓	4.48	2.97	0.670	0.0371	4.71	2.42	1.45	<0.0339
甲状腺	6.54	2.31	1.00	<0.437	14.0	6.40	2.56	<0.488
下垂体	8.22	1.87	<1.64	<1.40	6.98	1.55	1.70	<1.71
顎下腺	4.27	1.62	0.595	0.196	3.30	2.07	1.45	0.0451
胸腺	1.88	0.793	0.284	<0.0329	1.58	1.16	1.11	<0.0320
脊髄	2.54	0.579	0.208	<0.0491	1.99	1.74	1.19	<0.0528
膵臓	4.64	4.48	0.911	0.0615	8.92	3.94	2.16	<0.0315
皮膚	4.39	2.01	3.42	0.997	3.74	2.80	5.33	0.696

\*: 3匹の平均値、<: 検出限界以下

表5 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPを単回経口投与後の組織中放射能分布率  
(C群: 0.5 mg/kg)

組織	投与放射エネルギーに対する割合 (%) *							
	雄				雌			
	15分	30分	4時間	48時間	15分	30分	4時間	48時間
血液	2.32	1.86	0.26	0.01	1.94	1.38	0.39	0.02
副腎	0.00	0.00	0.00	<0.00	0.00	0.00	0.00	<0.00
脳	0.01	0.01	0.00	<0.00	0.03	0.01	0.01	<0.00
眼	0.00	0.00	0.00	<0.00	0.01	0.01	0.00	<0.00
脂肪	0.34	0.26	0.13	<0.02	0.55	0.30	0.14	<0.01
精巣	0.03	0.04	0.01	<0.00	--	--	--	--
卵巣	--	--	--	--	0.01	0.00	0.00	<0.00
子宮	--	--	--	--	0.04	0.02	0.01	0.00
心臓	0.03	0.03	0.00	<0.00	0.03	0.02	0.01	<0.00
腎臓	3.53	1.88	0.31	0.00	1.99	0.98	0.39	0.01
肝臓	0.94	0.86	0.15	<0.01	0.71	0.54	0.16	0.01
肺	0.06	0.06	0.01	<0.00	0.08	0.05	0.02	0.00
脾臓	0.02	0.02	0.00	<0.00	0.02	0.01	0.00	<0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	<0.00	0.00	0.00	0.00	<0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	<0.00	0.00	0.00	0.00	<0.00
胸腺	0.01	0.01	0.00	<0.00	0.02	0.01	0.01	<0.00
膵臓	0.05	0.03	0.01	<0.00	0.09	0.03	0.01	<0.00
合計	7.34	5.04	0.89	0.03	5.52	3.35	1.15	0.04

\*: 3匹の平均値、<: 検出限界以下



表6 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPを単回経口投与後の組織中放射能分布率  
(D群: 25 mg/kg)

組織	投与放射能に対する割合 (%) *							
	雄				雌			
	30分	2時間	8時間	48時間	30分	2時間	8時間	48時間
血液	2.06	0.75	0.26	0.02	0.97	0.31	0.44	0.01
副腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	<0.00
脳	0.06	0.01	0.00	<0.00	0.06	0.03	0.04	<0.00
眼	0.01	0.00	0.00	<0.00	0.01	0.00	0.00	<0.00
脂肪	0.60	0.41	0.27	0.05	1.93	2.49	4.94	<0.01
精巢	0.11	0.11	0.01	<0.00	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	0.01	0.01	0.01	<0.00
子宮	—	—	—	—	0.04	0.02	0.02	0.00
心臓	0.04	0.02	0.01	<0.00	0.03	0.02	0.02	<0.00
腎臓	1.45	0.36	0.14	0.02	0.75	0.21	0.39	0.01
肝臓	1.33	0.62	0.16	0.01	1.03	0.49	0.56	<0.01
肺	0.09	0.04	0.01	<0.00	0.09	0.04	0.04	<0.00
脾臓	0.05	0.03	0.01	0.00	0.04	0.02	0.01	<0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	<0.00	0.01	0.00	0.00	<0.00
下垂体	0.00	0.00	<0.00	<0.00	0.00	0.00	0.00	<0.00
胸腺	0.02	0.01	0.00	<0.00	0.02	0.01	0.02	<0.00
膵臓	0.06	0.06	0.01	0.00	0.15	0.06	0.03	0.00
合計	5.88	2.42	0.88	0.10	5.12	3.71	6.52	0.03

\*: 3匹の平均値、<: 検出限界以下

表7 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPを単回経口投与後の組織内放射能濃度の生物学的半減期

組織	生物学的半減期 (時間)					
	C群: 0.5 mg/kg		D群: 25 mg/kg			
	15分~4時間		30分~2時間		8~48時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	1.2	1.7	1.1	0.9	10.1	7.2
血漿	1.2	1.7	1.1	0.9	9.5	7.1
脂肪	2.0	3.2	3.0	—	16.6	—
腎臓	1.2	1.9	0.8	0.8	11.8	6.4
肝臓	1.6	2.0	1.5	1.3	9.9	5.7
肺	1.3	2.2	1.3	1.4	9.0	—
皮膚	1.6	3.1	1.3	3.6	22.4	13.7

—: 算出できず

表 8 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP を単回経口投与後の血液中代謝物濃度  
(C 群 : 0.5 mg/kg)

代謝物	血液中濃度 (μg CYAP 相当量/g 組織) (ppm) *					
	雄			雌		
	15 分	30 分	4 時間	15 分	30 分	4 時間
DM-CYAP	0.024	0.012	0.0008	0.015	0.002	0.0010
DM-CYO	0.003	0.004	0.0014	0.004	0.001	0.0007
4CP	0.006	0.005	0.0013	0.002	0.003	0.0025
4CP 硫酸抱合体	0.104	0.094	0.0108	0.094	0.075	0.0160
4CP グルクロン酸抱合体	0.006	0.008	0.0012	0.015	0.004	0.0015
その他	0.024	0.013	0.0031	0.008	0.015	0.0058
非抽出物	0.016	0.009	0.0019	0.020	0.007	0.0038
合計	0.182	0.145	0.0204	0.157	0.109	0.0313

\* : 3 匹の平均値

表 9 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP を単回経口投与後の血液中代謝物濃度  
(D 群 : 25 mg/kg)

代謝物	血液中濃度 (μg CYAP 相当量/g 組織) (ppm) *					
	雄			雌		
	30 分	2 時間	8 時間	30 分	2 時間	8 時間
DM-CYAP	2.35	0.25	0.06	1.20	0.39	0.11
DM-CYO	0.47	0.26	0.05	0.19	0.04	0.14
4CP	1.44	0.52	0.23	0.57	0.10	0.14
4CP 硫酸抱合体	1.89	1.29	0.38	1.07	0.23	0.50
4CP グルクロン酸抱合体	0.22	0.10	0.05	0.11	0.05	0.12
その他	0.75	0.26	0.18	0.65	0.36	0.72
非抽出物	1.00	0.38	0.14	0.43	0.13	0.13
合計	8.13	3.06	1.08	4.21	1.29	1.86

\* : 3 匹の平均値

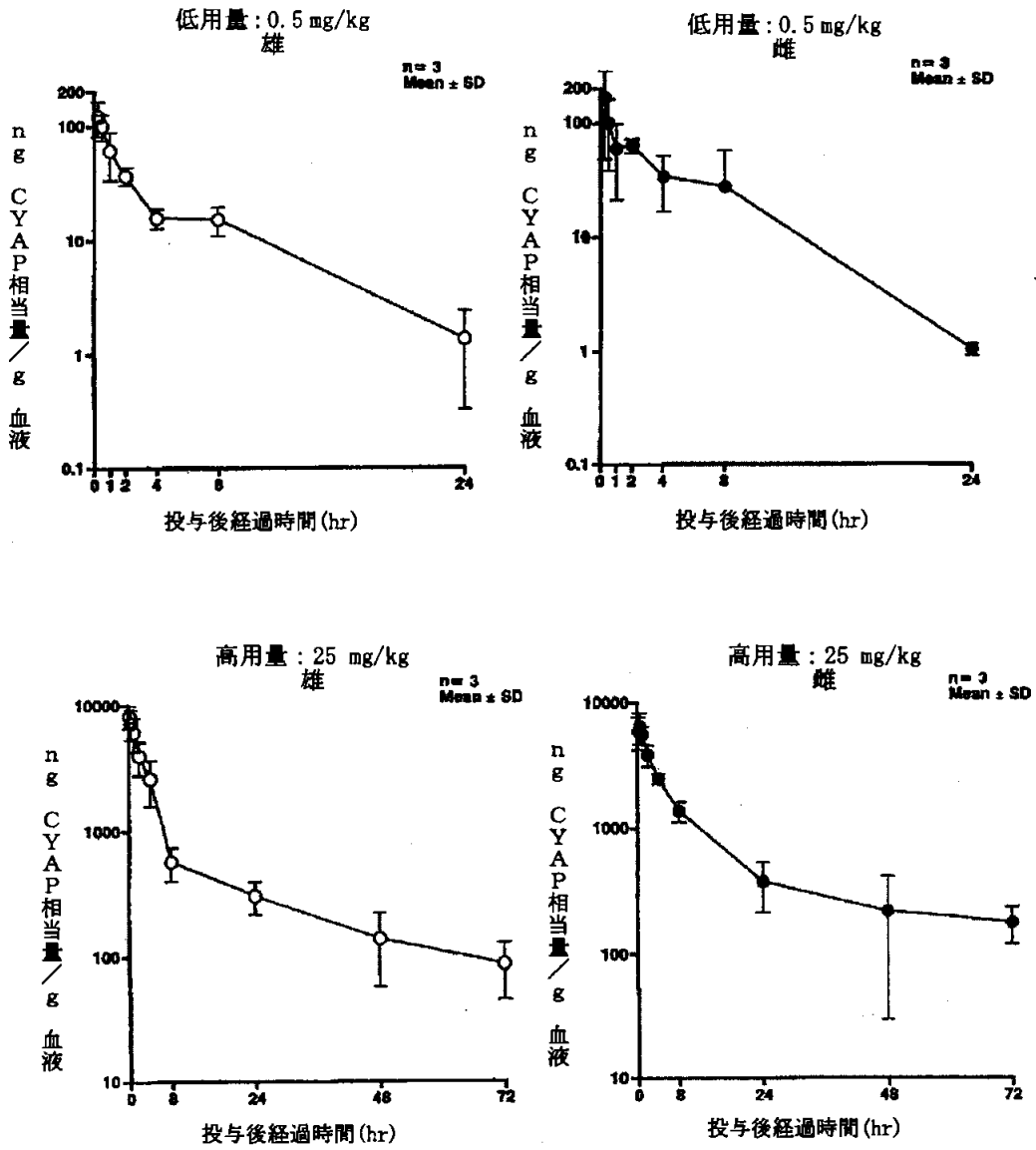


図1 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPを単回経口投与後の血中放射能濃度

## 2. 植物代謝に関する試験

### (1) CYAP のリンゴにおける代謝

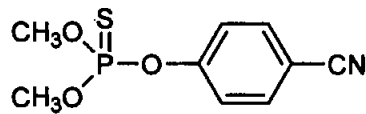
(資料 II-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年

供試標識化合物：[フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP

化学構造：



化学名：

標識位置：

放射化学的純度：

比放射能：

供試植物：リンゴの苗木（品種：ふじ、樹高：90～100 cm、2～3 果実/本）。温室栽培。

### 方法

処理および試料採取：標識および非標識 CYAP と乳化剤を使用して調製した 560 ppm の乳剤を、リンゴ果実表面にピペットで均一に処理したのち、収穫期まで石英ガラス温室内（20±2℃）で栽培し、処理 21 日後まで経時的に処理果実を 2 個ずつ採取した。

分析方法：処理果実の抽出と分析スキームを図 1 に示す。代謝物の同定は、標品との TLC コクロマトグラフィーにより行った。抱合体はβ-グルコシダーゼまたはセルラーゼで酵素加水分解（pH 4.5、37℃、20 時間）後、アグリコンを TLC により同定した。

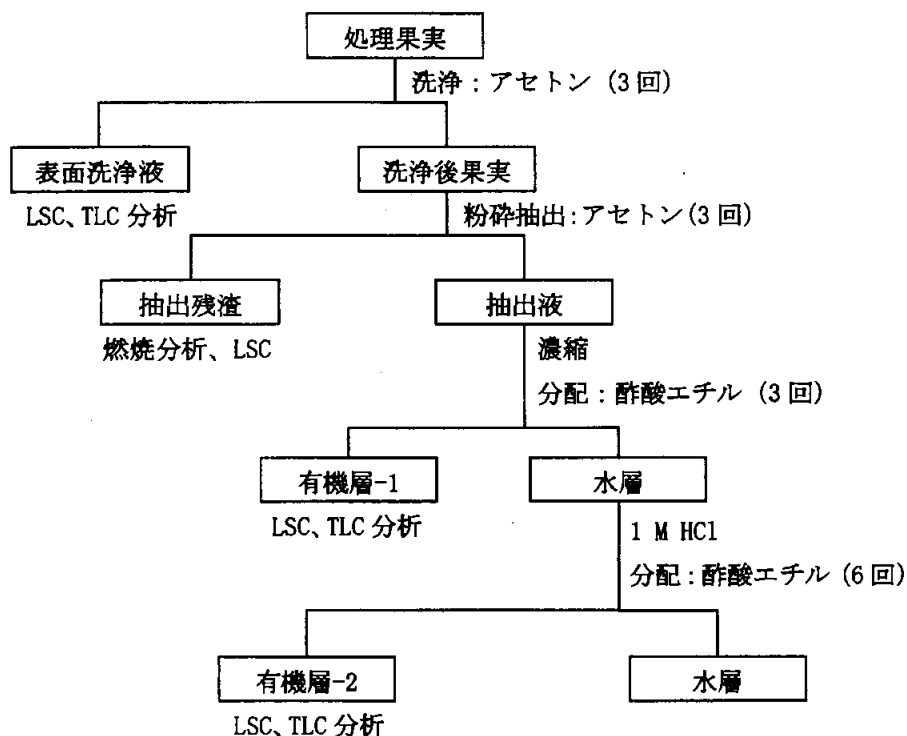


図1 果実の分析スキーム

試験結果：

<sup>14</sup>C 分布・移行；処理直後の果実における放射能濃度は 1.536 ppm であった。以下、処理直後の残留放射能量を処理放射能 (AR) として、それぞれの割合を表示した。放射能は果実表面から揮散によって速やかに消失し、処理 1 日後に回収された放射能量は 34.1%AR (CYAP 換算残留濃度 0.591 ppm) であり、果実表面および内部にそれぞれ 20.8%AR および 13.3%AR 分布した。処理 21 日後に回収された放射能量は 29.4%AR に減少し、果実表面および内部にそれぞれ 4.4%AR および 25.0%AR 分布した。また、抽出残渣中の放射能量は試験期間を通じて 0.8%AR 以下であった (表 1、図 2~3)。

代謝；果実表面に処理した CYAP は消失半減期が 1 日以内であり、処理 21 日後の残留濃度は果実全体で 10.7%AR (0.149 ppm) であった。果実表面では経時的に減少し、処理 21 日後に 4.2%AR (0.058 ppm) となり、果実内部では処理 7 日後に 19.2%AR (0.352 ppm) と最高値を示したが、処理 21 日後には 6.5%AR (0.091 ppm) まで減少した。試験期間中、表面洗浄液中の微量代謝物としての CYO と 4CP が生成し、抽出液中 (有機層) からは遊離型代謝物として CYO、DM-CYAP および 4CP

の3種の代謝物が同定され、標品と一致しなかった代謝物は、 $\beta$ -グルコシダーゼまたはセルラーゼによる酵素分解の結果、4CPの $\beta$ -グルコース抱合体と同定された(表1)。処理21日後にCYAPはリンゴ果実全体で36.4%TRR(10.7%AR、0.149 ppm、TRR:総残留放射能)であり、代謝物としてCYO、DM-CYAP、4CPおよび4CPの $\beta$ -グルコース抱合体がそれぞれ2.7%TRR(0.8%AR、0.011 ppm)、20.4%TRR(6.0%AR、0.083 ppm)、15.0%TRR(4.4%AR、0.062 ppm)および13.9%TRR(4.1%AR、0.057 ppm)検出された(表2)。

以上の結果から、CYAPはリンゴ果実ではP=S結合のP=O結合への酸化的脱硫、およびP-O-メチル結合およびP-O-アリール結合の開裂を受け、生成した代謝物はさらに抱合化されるものと考えられた(図4)。

表1 リンゴ果実におけるCYAPおよび代謝物の割合および残留濃度

果実	処理放射エネルギーに対する割合 (%AR)				
	0日	1日	7日	14日	21日
表面洗浄液	91.9	20.8	10.5	9.8	4.4
CYAP	91.4	20.6	10.2	9.2	4.2
CYO	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1
4CP	<0.1	0.1	0.1	0.2	<0.1
その他	0.3	0.1	0.1	0.3	0.1
抽出液 (有機層)	8.1	13.2	28.7	26.3	24.0
CYAP	7.9	12.2	19.2	10.0	6.5
CYO	N. D. *1	0.1	0.7	0.8	0.8
DM-CYAP	N. D. *1	<0.1	1.4	4.6	6.0
4CP	N. D. *1	0.4	4.7	5.5	4.4
4CP β-グルコース抱合体	N. D. *1	0.1	1.2	2.7	4.1
その他	0.2	0.4	1.5	2.7	2.2
抽出液 (水層)	<0.1	<0.1	0.1	0.3	0.2
抽出残渣	<0.1	0.1	0.3	0.7	0.8
合計	100.0	34.1	39.6	37.1	29.4
果実	CYAP 換算残留濃度 (ppm) *2				
	0日	1日	7日	14日	21日
表面洗浄液	1.411	0.360	0.191	0.167	0.061
CYAP	1.404	0.357	0.186	0.157	0.058
CYO	<0.002	<0.002	0.002	0.002	<0.001
4CP	<0.002	0.001	0.002	0.003	<0.001
その他	0.005	0.002	0.002	0.005	0.002
抽出液 (有機層)	0.124	0.230	0.525	0.449	0.334
CYAP	0.121	0.211	0.352	0.170	0.091
CYO	N. D. *1	0.002	0.011	0.014	0.011
DM-CYAP	N. D. *1	0.002	0.026	0.079	0.083
4CP	N. D. *1	0.006	0.086	0.096	0.062
4CP β-グルコース抱合体	N. D. *1	0.002	0.021	0.045	0.057
その他	0.003	0.007	0.028	0.045	0.031
抽出液 (水層)	<0.002	<0.002	0.002	0.005	0.003
抽出残渣	<0.002	0.002	0.006	0.012	0.011
合計	1.536	0.591	0.723	0.632	0.409

\*1 N. D. : 検出限界 (0.04%、0.0006 ppm) 以下

\*2 申請者にて報告書データを基に残留濃度を算出

表2 リンゴ果実におけるCYAPおよび代謝物の総残留量\*1

化合物	処理放射能に対する割合 (%AR)				
	括弧内は総残留放射能に対する割合 (%TRR) *2				
	0日	1日	7日	14日	21日
CYAP	99.3 (99.3)	32.8 (96.2)	29.4 (74.2)	19.2 (51.8)	10.7 (36.4)
CYO	<0.1 (<0.001)	0.1 (0.3)	0.8 (2.0)	0.9 (2.4)	0.8 (2.7)
DM-CYAP	N.D. (N.D.)	<0.1 (<0.3)	1.4 (3.5)	4.6 (12.4)	6.0 (20.4)
4CP	N.D. (N.D.)	0.5 (1.5)	4.8 (12.1)	5.7 (15.4)	4.4 (15.0)
4CP β-グルコース抱合体	N.D. (N.D.)	0.1 (0.3)	1.2 (3.0)	2.7 (7.3)	4.1 (13.9)
その他	0.5 (0.5)	0.5 (1.5)	1.6 (4.0)	3.0 (8.1)	2.3 (7.8)
水層	<0.1 (<0.1)	<0.1 (<0.1)	0.1 (0.3)	0.3 (0.8)	0.2 (0.7)
抽出残渣	<0.1 (<0.1)	0.1 (0.3)	0.3 (0.8)	0.7 (1.9)	0.8 (2.7)
化合物	CYAP換算残留濃度 (ppm)				
	0日	1日	7日	14日	21日
CYAP	1.525	0.568	0.537	0.327	0.149
CYO	N.D.	0.003	0.013	0.016	0.011
DM-CYAP	N.D.	0.002	0.026	0.079	0.083
4CP	N.D.	0.007	0.088	0.099	0.062
4CP β-グルコース抱合体	N.D.	0.002	0.021	0.045	0.057
その他	0.008	0.009	0.030	0.051	0.033
水層	<0.002	<0.002	0.002	0.005	0.003
抽出残渣	<0.002	0.002	0.006	0.012	0.011

N.D. : 検出限界 (0.04%、0.0006 ppm) 以下

\*1 表1の表面洗浄液と抽出液(有機層)の合計

\*2 \*1の割合をもとに申請者が計算した。



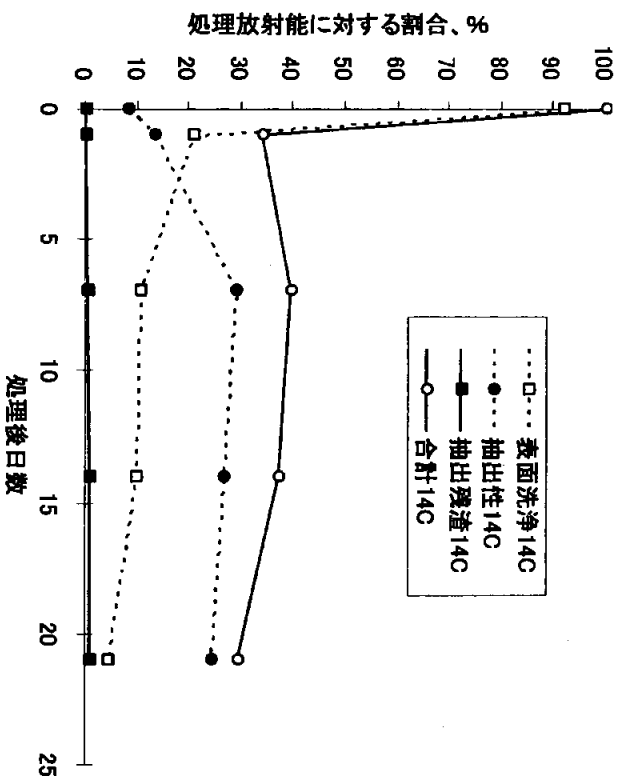


図2 リンゴ果実における放射能分布

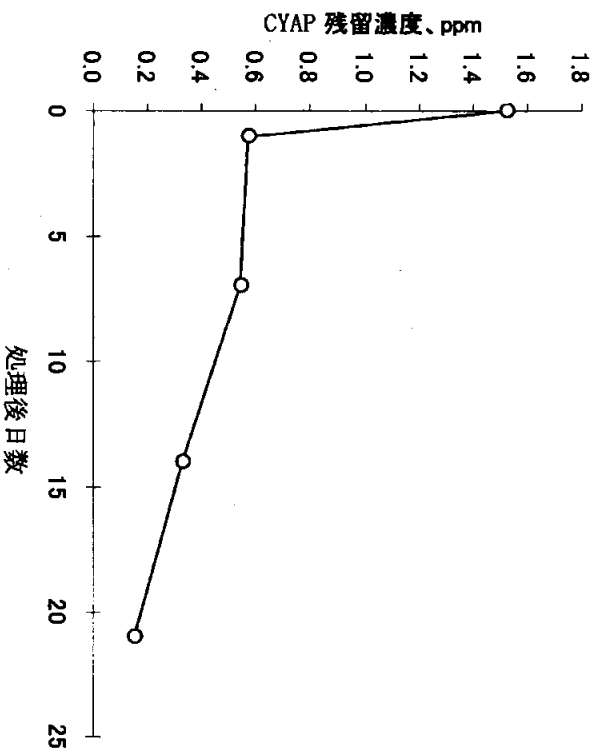


図3 リンゴ果実におけるCYAPの消失



(2) CYAP のきゅうりにおける代謝

(資料 II-2)

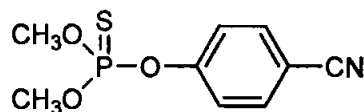
試験施設: Valent Technical Center

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物: [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP

化学構造:



化学名:

標識位置:

放射化学的純度:

比放射能:

供試植物: きゅうり (品種: Poinsett 76)、圃場栽培

方法:

処理および試料採取: 標識および非標識 CYAP と乳化剤を使用して調製した 50%乳剤を成熟期のきゅうり植物全体に 1.565 kg ai/ha (156.5 g ai/10 a) の割合 で 7 日間隔で 2 回散布し、圃場にて栽培した。最終散布の翌日に果実を採取した。

分析方法: 果実の抽出および分析スキームを図 1 に示す。代謝物の同定および定量は標品との HPLC および TLC コクロマトグラフィーにより行った。さらに、主要代謝物は HPLC を用いた単離精製後、標品との HPLC および TLC コクロマトグラフィー分析により同定確認を行った。

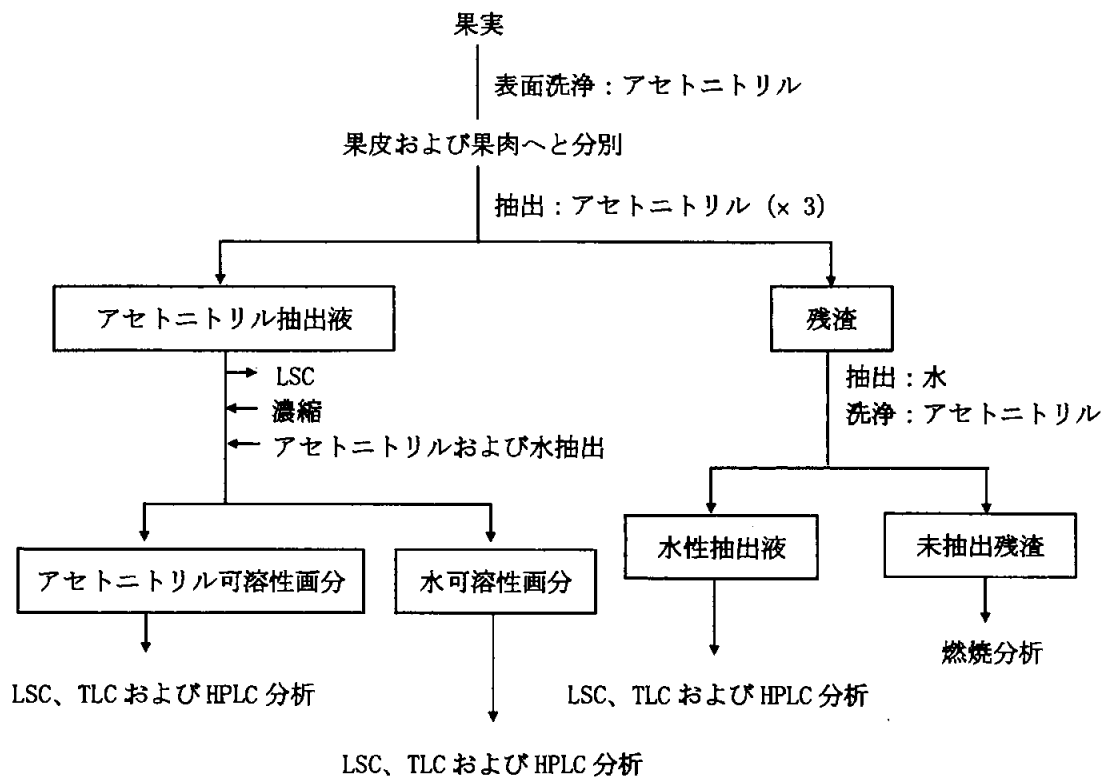


図1 果実の分析スキーム

結果:

<sup>14</sup>C 分布・移行: 最終散布の翌日の果実における放射能濃度は 0.271 ppm であった。回収された総放射能に対する表面洗浄画分、果皮および果肉における放射能の割合 (%TRR) はそれぞれ、0.9%TRR (0.002 ppm)、42.6%TRR (0.115 ppm) および 56.6%TRR (0.153 ppm) であった (表 1)。

表 1 きゅうりにおける <sup>14</sup>C 分布

画分	果皮		果肉		果実全体	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
アセトニトリル表面洗浄液	0.9	0.002	N. A.	N. A.	0.9	0.002 <sup>1)</sup>
アセトニトリル抽出液	40.5	0.110	54.2	0.147	94.8	0.256 <sup>1)</sup>
水性抽出液	1.4	0.004	0.6	0.002	2.0	0.005 <sup>1)</sup>
総抽出液	41.9	0.113 <sup>1)</sup>	54.9	0.149	97.7	0.264 <sup>1)</sup>
抽出残渣	0.7	0.002	1.7	0.005	2.3	0.006 <sup>1)</sup>
合計	42.6	0.115	56.6	0.153 <sup>1)</sup>	100.0 <sup>2)</sup>	0.271 <sup>1)</sup>

N. A. : 分析せず

N. D. : 検出されず

1): 小数第四位を四捨五入したため、各々の値とその合計が一致しない。

2): 小数第二位を四捨五入したため、各々の値とその合計が一致しない。

代謝：CYAPはきゅうり内で速やかに代謝され、果皮および果肉にそれぞれ6.2%TRR(0.017 ppm) および0.1%TRR (≤0.001 ppm) 残留し、果実全体として6.2%TRR (0.017 ppm) 検出された。果実全体での主要代謝物はCYO (11.6%TRR, 0.031 ppm)、DM-CYAP (24.9%TRR, 0.067 ppm)、4CP (15.6%TRR, 0.042 ppm) および4CP グルコース抱合体 (29.4%TRR, 0.080 ppm) であった。また、その他の微量代謝物としてDM-CYOが5.6%TRR (0.015 ppm) 生成した。抽出残渣中の放射能は2.3%TRR (0.006 ppm) であった (表2)。

以上の結果から、CYAPはきゅうり果実においてP=S結合のP=O結合への酸化的脱硫およびP-O-メチル結合、P-O-アリール結合の開裂を受け、4CPはさらに抱合化されるものと考えられた (図2)。

表2 きゅうりにおけるCYAPおよび代謝物分布

代謝物/化合物	果皮*		果肉		果実全体	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出画分	42.8	0.116	54.9	0.149	97.7	0.264 <sup>2)</sup>
CYAP	6.2	0.017	0.1	≤0.001	6.2 <sup>1)</sup>	0.017 <sup>2)</sup>
CYO	3.6	0.010	8.0	0.022	11.6	0.031 <sup>2)</sup>
DM-CYAP	10.6	0.029	14.3	0.039	24.9	0.067 <sup>2)</sup>
DM-CYO	4.1	0.011	1.5	0.004	5.6	0.015
4CP	9.1	0.025	6.5	0.018	15.6	0.042 <sup>2)</sup>
4CP グルコース抱合体	8.3	0.022	21.1	0.057	29.4	0.080 <sup>2)</sup>
その他	0.9	0.002	3.4	0.009	4.3	0.012 <sup>2)</sup>
抽出残渣 (PES)	0.7	0.002	1.7	0.005	2.3 <sup>1)</sup>	0.006 <sup>2)</sup>
総残留物	43.4 <sup>1)</sup>	0.118	56.6	0.153 <sup>2)</sup>	100.0	0.271 <sup>2)</sup>

\*：果実表面洗浄液中の代謝物を含む。

1)：小数第二位を四捨五入したため、各々の値とその合計が一致しない。

2)：小数第四位を四捨五入したため、各々の値とその合計が一致しない。



(3) CYAP のはくさいにおける代謝

(資料 II-3)

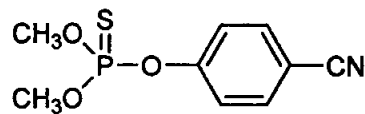
試験施設: Valent Technical Center

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物: [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP

構造式:



化学名:

標識位置:

放射化学的純度:

比放射能:

供試植物: はくさい (品種: Michihli)、圃場栽培

方法:

処理および試料採取: 標識および非標識 CYAP と乳化剤を使用して調製した 50%乳剤を伸長期のはくさいに 1.53 kg ai/ha (153 g ai/10 a) および 1.56 kg ai/ha (156 g ai/10 a) の割合 で 7 日間隔で 2 回散布し、圃場にて栽培した。最終散布の 14 日後にはくさいを採取した。

分析方法: はくさいの抽出および分析スキームを図 1 に示す。代謝物の同定および定量は標品との HPLC および TLC コクロマトグラフィーにより行った。

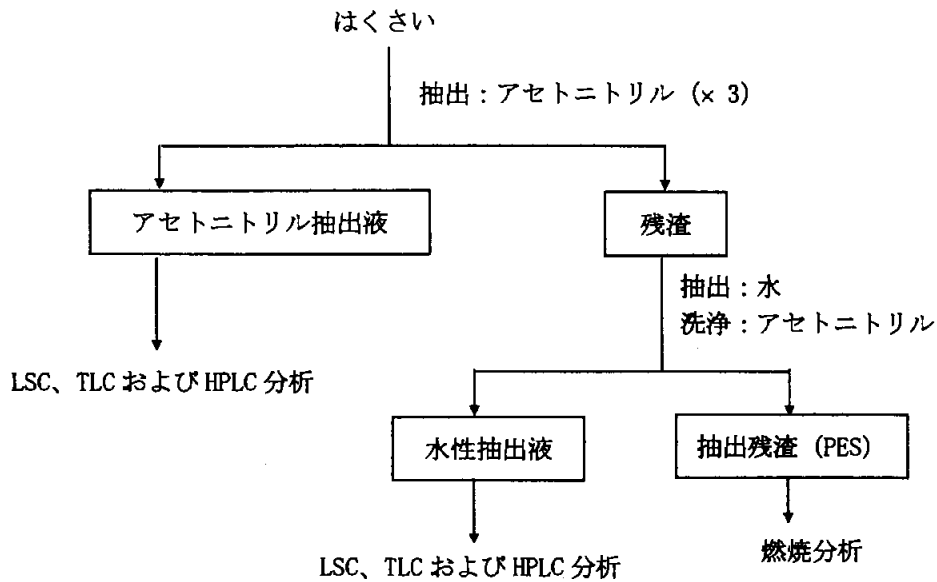


図1 はくさいの分析スキーム

各種クロマトグラフィー分析において標品と一致しなかった未同定代謝物は HPLC で単離精製後、LC-MS および  $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$  および  $^{31}\text{P}$ -NMR 分析に供した。これらは更に酸、アルカリ加水分解処理を行い、得られた加水分解物を各種クロマトグラフィー分析に供し同定した。

結果：

$^{14}\text{C}$  分布・移行：最終散布 14 日後のはくさいにおける放射能濃度は 5.215 ppm であった。回収された総放射能に対するアセトニトリル、水性抽出液および残渣中の放射能の割合 (%TRR) はそれぞれ、87.8%TRR (4.579 ppm)、11.3%TRR (0.590 ppm) および 0.9%TRR (0.047 ppm) であった (表 1)。

表 1 はくさいにおける  $^{14}\text{C}$  分布

画分	dpm/g	%TRR	ppm
アセトニトリル抽出液	458,317	87.8	4.579
水性抽出液	59,023	11.3	0.590
総抽出液	517,339 <sup>1)</sup>	99.1	5.168
抽出残渣	4,726	0.9	0.047 <sup>2)</sup>
合計	522,066 <sup>1)</sup>	100.0	5.215 <sup>2)</sup>

1)：小数第一位を四捨五入したため、各々の値とその合計が一致しない。

2)：小数第四位を四捨五入したため、各々の値とその合計が一致しない。



代謝： はくさいにおいて CYAP は速やかに代謝され、ほとんど検出されなかった (<0.1%TRR、<0.001 ppm)。抽出液中の主要代謝物は CA-CYAP リンゴ酸およびグルタミン酸抱合体と DM-CYAP であり、それぞれ 35.7%TRR (1.860 ppm)、16.2%TRR (0.843 ppm)、18.5%TRR (0.963 ppm) であった。また、微量代謝物として CA-CYO リンゴ酸抱合体、DM-CYO、4CP、4CP グルコース抱合体、4HBAC および 4HBAM がそれぞれ 2.5%TRR (0.133 ppm)、4.0%TRR (0.209 ppm)、2.5%TRR (0.129 ppm)、4.1%TRR (0.215 ppm)、0.2%TRR (0.011 ppm) および 0.1%TRR (0.007 ppm) 生成した。抽出残渣には放射能は殆ど存在しなかった (0.9%TRR、0.047 ppm) (表 2)。

以上の結果から、CYAP ははくさいにおいてシアノ基の水和に続く加水分解、P=S 結合の P=O 結合への酸化的脱硫および P-O-メチル結合、P-O-アリアル結合の開裂を受け、生成した代謝物の一部はさらに抱合化を受けるものと考えられた(図 2)。

表 2 はくさいにおける CYAP および代謝物の割合および残留濃度

残留化合物	%TRR	ppm
総抽出物	99.1 <sup>1)</sup>	5.168
CYAP	< 0.1	< 0.001
CA-CYAP リンゴ酸抱合体	35.7	1.860
CA-CYAP グルタミン酸抱合体	16.2	0.843
CA-CYO リンゴ酸抱合体	2.5	0.133
DM-CYAP	18.5	0.963
DM-CYO	4.0	0.209
4CP	2.5	0.129
4CP グルコース抱合体	4.1	0.215
4HBAC	0.2	0.011
4HBAM	0.1	0.007
その他*	15.3	0.799
抽出残渣 (PES)	0.9	0.047
総残留物	100.0	5.215

\*：15 個以上の成分からなり、最大成分は 2.7%TRR (0.142 ppm)

1)：小数第二位を四捨五入したため、各々の値とその合計が一致しない。



3. 土壌中動態に関する試験

(1) CYAP の好氣的土壌中動態試験

(資料 III-1)

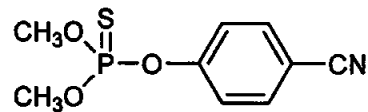
試験施設: Valent Technical Center

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物: [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP (シアノホス)

構造式:



化学名:

標識位置:

放射化学的純度:

比放射能:

供試土壌: 牛久畑地土壌

物理化学的性質を下表に示す。

土性	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	主要 粘土鉱物	有機物含量 (%)	陽イオン交換容量 (me/100 g)	pH (H <sub>2</sub> O)
砂壤土	66	28	6	クワト	4.30	14.3	6.80

方法:

処理液の調製: [<sup>14</sup>C]CYAP をアセトンに溶解し、その溶液 85±1 μL を土壌 20 g (乾土重量) に処理した時に、土壌中の [<sup>14</sup>C]CYAP 濃度が 1.5 μg/g (乾土) となる様に処理液を調製した。

処理方法: 土壌 20 g (乾土重量) を攪拌しながら、乾土 1 g 当り 1.5 μg (1500 g/ha の使用量 に相当) となるように、約 85±1 μL の [<sup>14</sup>C]CYAP のアセトン溶液 (試

料乾土重量の<0.5%)をシリンジを用いて均一に処理した。水分含量を最大容水量の $50\pm 10\%$ に調整し、温度 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件でインキュベーションを行った。

採取時期：処理0時間、4時間、8時間、20時間、30時間、2日、7日および15日後。

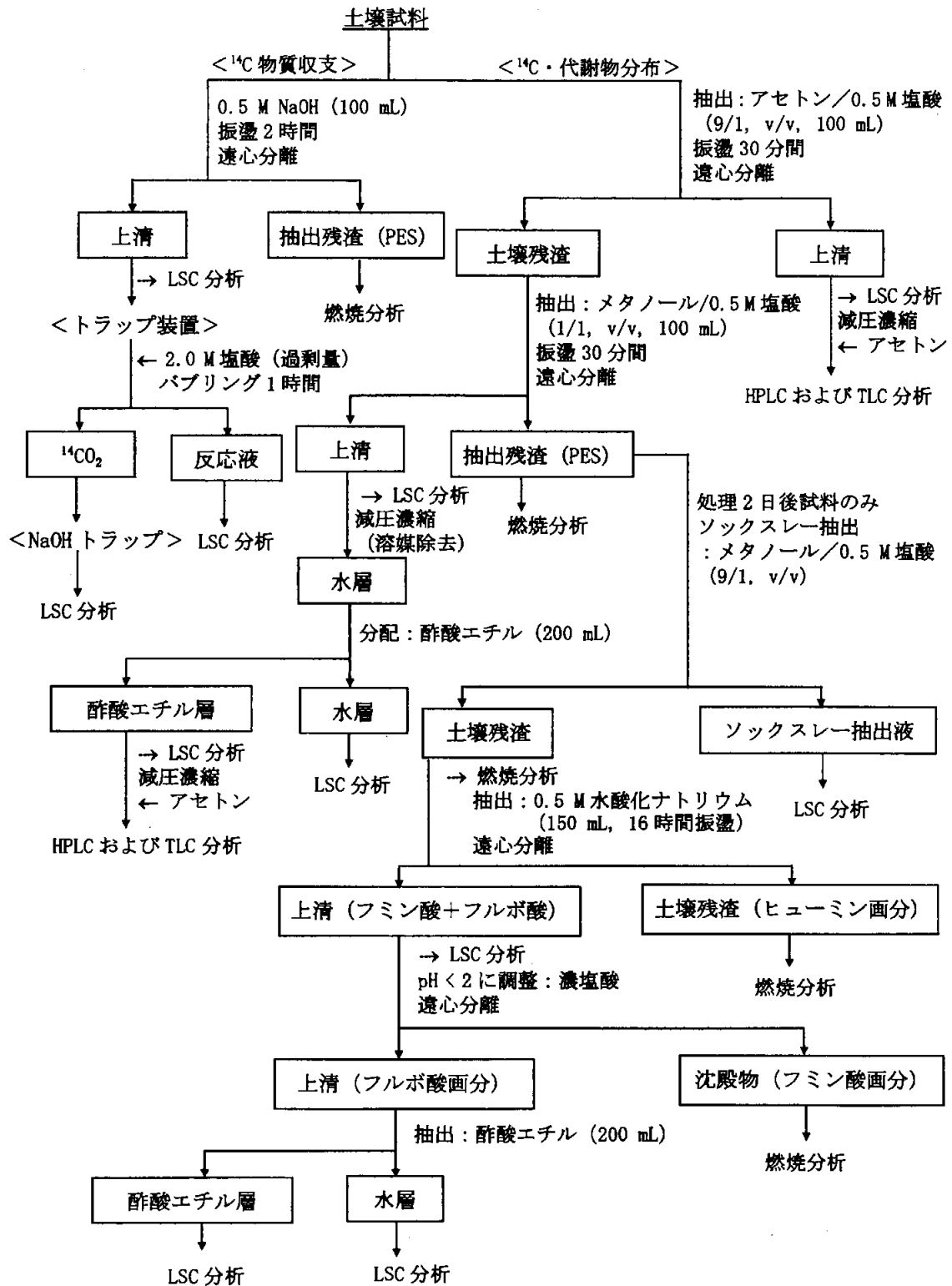
分析方法：土壌の抽出スキームを以下に示す。尚、生成 $\text{CO}_2$ の土壌層への残存による物質収支の低下が認められた為、通常の有機溶媒による抽出分析に加え、0.5 M NaOHによる処理土壌の直接抽出により、物質収支を確認する分析も行った（処理20時間以降のサンプル）。

CYAP およびその代謝分解物は逆相 HPLC ラジオクロマトグラフィーにより分析標品との保持時間の比較による定量・同定を行い、更に順相 TLC コクロマトグラフィーにより同定確認した。

ソックスレー抽出およびアルカリ分画は、土壌残渣中の $^{14}\text{C}$ が最高濃度の試料について実施した。

また、一次指数関数により、分解速度を推算した。

生成した $^{14}\text{CO}_2$ は水酸化ナトリウム溶液で捕集し、その他 $^{14}\text{C}$ 揮散性物質はテトラ（エチレングリコール）ジメチルエーテルおよびポリウレタンフォームトラップで捕集し、LSC分析に供した。



結果：<sup>14</sup>C<sub>2</sub>が主な分解物であり、処理15日後に49.1%<sup>14</sup>C-TAR（処理量に対する割合）となった。通常の有機溶媒による抽出分析では、処理30時間以降で、生成<sup>14</sup>C<sub>2</sub>の土壌残存が原因と考えられる物質収支の低下が認められたが、0.5 M NaOHによる処理土壌の直接抽出の結果、<sup>14</sup>C回収率は試験期間を通して96.1~101%であった。

主要分解物はAM-CYAPおよびCA-CYAPで、それぞれ処理8時間および20時間後に33.1%<sup>14</sup>C-TARおよび22.1%<sup>14</sup>C-TARと最大になり、処理15日後にはそれぞれ3.97%<sup>14</sup>C-TARおよび0.39%<sup>14</sup>C-TARに減少した。その他に4CP、4HBACおよびDM-CYAPが、最大で6.58%<sup>14</sup>C-TAR、4.42%<sup>14</sup>C-TARおよび1.41%<sup>14</sup>C-TAR検出されたが、4HBAM、DM-CYOおよびCYOは処理放射能の1%未満であった。

土壌残渣は処理2日後に最大37.8%<sup>14</sup>C-TARになり、その放射能はヒューミン、フミン酸およびフルボ酸画分にそれぞれ18.8%<sup>14</sup>C-TAR、1.40%<sup>14</sup>C-TARおよび11.05%<sup>14</sup>C-TARの割合で分布した。

好氣的条件下での土壌中の[<sup>14</sup>C]CYAPの消失は非常に速やかで、DT<sub>50</sub>およびDT<sub>90</sub>値はそれぞれ5.3時間および17.6時間であった。

CYAPの主要な代謝経路はリン酸エステル結合の開裂ならびにシアノ基の水和、加水分解によるカルバモイル基、カルボキシル基への変換であり、その結果生じるフェノール誘導体はさらに好氣的な微生物代謝により最終的にCO<sub>2</sub>に分解される、あるいは土壌に強固に吸着された。好氣的土壌における[フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPの予想代謝経路を図1に示す。

表1  $^{14}\text{C}$  CYAP を処理した好気土壌中における  $^{14}\text{C}$  分布 (数値は2連の平均値を求め、四捨五入した。)

画分	<有機溶媒抽出>																
	試料採取時 (処理後の経過時間)																
	0 時間		4 時間		8 時間		20 時間		30 時間		2 日		7 日		15 日		
	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	
1 回目抽出液	84.8	1.24	75.6	1.11	72.2	1.06	58.8	0.86	37.5	0.55	20.8	0.31	7.61	0.11	4.69	0.07	
2 回目抽出液	11.9	0.18	14.4	0.21	15.9	0.24	16.0	0.24	16.5	0.25	10.8	0.16	4.50	0.07	3.43	0.05	
PES	3.06	0.05	6.00	0.09	9.41	0.14	19.8	0.29	28.1	0.41	37.8	0.56	37.6	0.55	36.6	0.54	
$^{14}\text{CO}_2$	NA	NA	NA	NA	0.28	0.01	2.45	0.04	4.81	0.07	12.7	0.19	42.5	0.62	44.5	0.65	
平均物質収支	99.7	1.46	96.0	1.40	97.8	1.43	97.0	1.42	86.9	1.27	82.1	1.20	92.1	1.35	89.1	1.30	
画分	<NaOH 直接抽出>																
	抽出液	NA	NA	NA	NA	NA	NA	52.5	0.77	44.4	0.65	27.8	0.41	13.3	0.20	12.6	0.19
	PES	NA	NA	NA	NA	NA	NA	42.2	0.62	40.3	0.59	43.9	0.64	37.6	0.55	34.5	0.51
	$^{14}\text{CO}_2$	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.27	0.10	12.2	0.18	26.0	0.38	48.0	0.70	49.1	0.72
	平均物質収支	NA	NA	NA	NA	NA	NA	101	1.48	96.8	1.42	97.6	1.43	98.9	1.45	96.1	1.41

NA : 分析せず

表2 処理2日後土壌残渣 (PES) の分析 (数値は2連の平均値を求め、四捨五入した。)

PES	%TAR	ppm
ソックスレー抽出	2.11	0.031
フミン <sup>a</sup>	18.8	0.275
フミン酸 <sup>a</sup>	1.40	0.021
フルボ酸 <sup>a</sup>	11.1	0.162

a : 全 pH に不溶な画分をフミン、低 pH に不溶な画分をフミン酸、全 pH に可溶な画分をフルボ酸とし、申請者がクラス分けを行った。

表3 有機溶媒抽出液中のCYAPおよび代謝物分布（数値は2連の平均値を求め、四捨五入した。）

化合物	試料採取時（処理後の経過時間）															
	0時間		4時間		8時間		20時間		30時間		2日		7日		15日	
	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm	%TAR	ppm
4HBAM	ND	ND	0.29	0.004	0.99	0.015	0.92	0.013	0.34	0.005	0.02	0.001	ND	ND	ND	ND
DM-CYAP	ND	ND	0.05	0.001	0.24	0.004	1.41	0.021	1.11	0.017	1.10	0.016	ND	ND	ND	ND
4HBAC	ND	ND	0.31	0.004	0.79	0.012	3.11	0.046	4.42	0.065	3.26	0.048	0.09	0.001	ND	ND
DM-CYO	ND	ND	0.41	0.006	0.38	0.003	0.10	0.002	ND	ND	0.06	0.001	0.02	0.000	ND	ND
4CP	0.54	0.008	5.61	0.082	6.58	0.096	5.64	0.083	2.90	0.043	1.21	0.018	0.59	0.009	0.41	0.006
CYO	0.45	0.007	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.02	0.001	ND	ND	ND	ND
AM-CYAP	ND	ND	29.8	0.436	33.1	0.483	24.4	0.357	16.7	0.244	11.7	0.171	5.69	0.083	3.97	0.058
CA-CYAP	ND	ND	7.51	0.110	13.6	0.199	22.1	0.323	16.5	0.241	5.22	0.077	0.71	0.011	0.39	0.006
CYAP	95.7	1.400	45.8	0.671	32.1	0.470	16.3	0.238	11.3	0.165	8.15	0.120	4.82	0.070	3.29	0.048
その他	0.00	0.000	0.07	0.001	0.25	0.004	0.39	0.006	0.60	0.009	0.92	0.014	0.83	0.013	0.83	0.012

ND：検出限界以下





#### 4. 水中動態に関する試験

##### (1) CYAP の加水分解動態試験

(資料 IV-1)

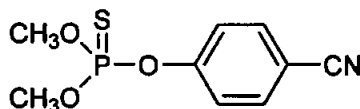
試験機関: Valent Technical Center

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物: [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP

構造式:



化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試水溶液: ASTM D 1193-TypeII 水 (濾過および脱気済) を用いて以下の通り調製。

・ (pH 4.0) 0.01 M 酢酸緩衝液

410 mL の 0.01 M 酢酸 (0.30 g の氷酢酸を水 500 mL で希釈) と 90 mL の 0.01 M 酢酸ナトリウム溶液 (0.136 g の酢酸ナトリウムを水 100 mL に溶解) を混合して調製。

・ (pH 7.0) 0.01 M リン酸緩衝液

195 mL の 0.01 M 第一リン酸ナトリウム溶液 (0.60 g の無水第一リン酸ナトリウムを水 500 mL に溶解) と 305 mL の 0.01 M 第二リン酸ナトリウム (0.71 g の無水第二リン酸ナトリウムを水 500 mL に溶解) を混合して調製。

・ (pH 9.0) 0.01 M ホウ酸緩衝液

400 mL の 0.01 M ホウ酸ナトリウム溶液 (1.91 g の四ホウ酸ナトリウム十水和物を水 500 mL に溶解) と 100 mL の 0.01 M ホウ酸 (0.31 g のホウ酸を水 500 mL に溶解) を混合して調製。

いずれも使用前にヘリウムを 5 分間通気して脱気し、ミリポアフィルター (0.2 μm) を通すことにより滅菌した。

試験方法: [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP のアセトニトリル溶液を脱気した各滅菌緩衝液に溶解し、

被験物質濃度約 1.0 mg/L の試験水 (溶解助剤としてアセトニトリル 0.2% (v/v) を含む) を調製した。滅菌した 2 mL 容褐色ガラスバイアルに各 pH の試験水をそれぞれ 1.8 mL ずつ分注し、プラスチック製のスクリーキャップで蓋をした後、暗所にて  $25\pm 1^\circ\text{C}$  の水浴中で振盪速度を 30 rpm として 30 日間インキュベーションした。処理直後 (0 日目)、処理 3、5、10、14、21 および 30 日後に各試験水を 2 連で採取し、一定量を LSC 分析に供して試験水中の放射能を定量した。CYAP およびその分解物は、一定量の試験水を直接 HPLC 分析に供して定量し、代表的な試験水から各放射能ピークを単離した後、分析用標品との HPLC および 2 次元 TLC コクロマトグラフィーにより同定した。分解半減期は一次反応速度式を用いて算出した。

**試験結果:** 各緩衝液中の CYAP およびその分解物の分布の経時変化を表 1 に、分解経路を図 1 に示す。本試験条件下における CYAP の加水分解速度は遅く、極く少数の分解物が生成した。30 日後における CYAP の残存量は pH 4.0、7.0 および 9.0 においてそれぞれ添加量に対して平均 82.4%、78.6% および 72.9% であった。CYAP の主要加水分解経路は O-脱メチル化による DM-CYAP の生成であり、最大 19.3% (pH 7、30 日後) 認められた。さらに、P-O-フェニル結合の開裂により少量の 4CP が主として高 pH において加水分解の後半期に生成し、pH 9 の試験水中において 30 日後に 9.7% に達した。いずれの分解物も、実験期間中に二次的な分解は認められなかった。物質収支は全試験水について 99.4~101.5% と良好であり、試験系の滅菌も維持されていた。

CYAP の  $25^\circ\text{C}$  における加水分解半減期は、pH 4.0、7.0 および 9.0 においてそれぞれ、107.0 日、87.9 日 および 65.4 日 と算出された。

表1 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPの加水分解試験における主要分解物の分布

処理後時間	処理量に対する割合 (%) <sup>1)</sup>			
	CYAP	DM-CYAP	4CP	物質収支
<b>pH 4.0</b>				
0日	100.0	nd	nd	100.0
3日	97.6	2.0	nd	99.7
5日	97.2	3.2	nd	100.4
10日	93.3	6.5	nd	99.9
14日	91.0	8.6	nd	99.6
21日	87.0	12.2	0.4	99.7
30日	82.4	16.9	0.4	99.8
<b>pH 7.0</b>				
0日	100.0	nd	nd	100.0
3日	97.7	2.0	nd	99.8
5日	96.3	3.5	nd	99.8
10日	92.8	6.9	0.5	100.2
14日	89.6	9.6	0.7	99.8
21日	85.6	13.5	1.2	100.3
30日	78.6	19.3	1.5	99.4
<b>pH 9.0</b>				
0日	100.0	nd	nd	100.0
3日	96.3	2.1	1.3	99.7
5日	96.0	3.5	2.0	101.5
10日	90.0	6.2	3.9	100.2
14日	86.3	9.4	5.1	100.8
21日	80.1	13.5	6.8	100.4
30日	72.9	17.6	9.7	100.2

1) 数値は2連の平均値、nd: 検出されず

図1 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAPの加水分解経路

(2) CYAP の水中光分解動態試験

(資料 IV-2)

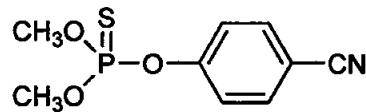
試験施設: Valent Technical Center

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物: [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP

構造式:



化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試水: (純水)

純水 (ASTM Type II 相当)、試験期間中の pH 6.54~6.55

(pH 7 フミン酸水溶液) (SHW)

フミン酸 20 g (Aldrich、ナトリウム塩) を 0.1% NaOH 溶液 (純水にて調製) に添加して SHW 濃縮液を調製し、室温で 1 時間振盪。得られた暗褐色溶液をろ過し、希硫酸を用いて溶液の pH を 7.0 に調整した後、ろ過滅菌 (0.2 μm) した。ろ液を 4 日間太陽光に暴露後、純水で約 14 倍に希釈し (SHW 原液) pH を 7.0 に調整した。この SHW 原液を 0.010 M リン酸緩衝液で 10 倍に希釈して使用した (370 nm における吸光度が約  $5.0 \times 10^{-2}$ )。試験期間中の pH 7.02~7.04 いずれも使用前に、ミリポアフィルター (0.2 μm) を通すことにより滅菌した。

光源: キセノンランプ (Atlas Suntest XLS+, Suprax ガラスで 290 nm 以下の紫外線を除去)

光強度: 約 45 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300~400 nm)

方法:

試験方法: 50.0 μL の [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP のアセトニトリル溶液および 5.00 mL の純水または pH 7 に調整した SHW を、石英ガラス製試験管 (光照射区試料) またはホ

ウケイ酸ガラス製試験管（暗対照区）に加え、シリコン製セプタムまたはテフロン栓で密封して混合し、被験物質濃度約 1 mg/L の試験水（溶解助剤としてアセトニトリル 1% (v/v) を含む）を調製した。

光照射区試料は温度を 25±1℃ に維持した循環恒温水槽に入れ、キセノンランプで光照射を行った。暗対照区試料は 25±1℃ に維持した恒温インキュベーター内の暗所に静置した。照射／インキュベーション開始直後（0 日目）、処理 1、2、3、4、5 および 5.3 日後（純水サンプル）あるいは 5.2 日後（pH 7 フミン酸水溶液サンプル）（自然光下 30 日相当）に試験水を 2 連で採取し、一定量を LSC 分析に供して試験水中の放射能を定量した。CYAP およびその分解物は、一定量の試験水を直接 HPLC 分析に供して定量し、分析用標品とのクロマトグラフィーを用いた HPLC および 2 次元 TLC 分析により同定した。

なお、予備試験の結果から、照射によって生成する揮発性放射能が微量であることが示されたため、本試験は揮発性物質を捕集せずに密閉容器を用いて実施した。

CYAP の見かけ上の直接光分解速度定数および半減期は、一次速度式を用いて算出した。

試験結果：純水または pH 7 に調整した SHW 中の CYAP およびその分解物の分布の経時変化を表 1 に、分解経路を図 1 に示す。

CYAP は光照射下でほとんど分解を受けず、光照射最終サンプリング時点において純水および SHW 中でそれぞれ処理量の 89.5% および 87.9% が未変化の CYAP として残存していた。認められた分解物は、リン酸エステルの結合開裂とそれに続く CN 基の水和反応により生成した 4CP と 4HBAM、並びに酸化反応を介した DM-CYO および CYO であった。O-脱メチル化による DM-CYAP の生成も認められたが、暗対照区でも同様に生成していることから加水分解によるものと示唆された。いずれの分解物も全ての試料採取時点において処理量の 4% を越えなかった。物質収支は全試験水について 96.7～103.6% と良好であり、試験系の滅菌性、pH および温度の維持についても確認された。

推定半減期：

供試水	光照射区		暗対照区
	人工光照射	自然光換算*	
純水	35.9 日	205 日	**
pH 7 SHW	40.9 日	234 日	**

\*：東京（北緯 35°）、春（4 月～6 月）の自然光換算値

\*\*：分解が遅く、算出不能

表1 [フェニル-<sup>14</sup>C]CYAP の水中光分解試験における主要分解物の分布

処理後時間	処理量に対する割合 (%) <sup>1)</sup>							物質収支 <sup>1)</sup>
	4HBAM	DM-CYO	DM-CYAP	4CP	CYO	CYAP	その他	
<b>純水中</b>								
<b>&lt;光照射区&gt;</b>								
0日	nd	nd	nd	0.8	0.3	98.2	nd	99.3
1日	nd	nd	0.4	0.5	nd	99.5	nd	100.5
2日	nd	nd	1.5	0.4	0.3	94.6	1.3	98.2
3日	0.7	0.3	1.7	1.1	0.8	92.6	0.8	98.4
4日	0.8	0.5	2.1	1.5	0.7	91.5	2.0	98.9
5日	1.5	0.5	2.6	1.5	0.5	90.8	1.2	99.1
5.3日	1.7	0.5	3.0	2.8	0.8	89.5	1.0	99.9
<b>&lt;暗対照区&gt;</b>								
0日	nd	nd	nd	0.8	0.3	98.2	nd	99.3
1日	nd	nd	1.1	0.3	0.7	101.3	0.5	103.4
2日	nd	nd	1.0	nd	0.7	98.4	nd	100.1
3日	nd	nd	2.2	0.8	0.6	99.6	nd	103.1
4日	nd	nd	2.8	0.7	0.7	97.0	0.5	101.6
5日	nd	nd	3.9	0.7	0.4	97.0	0.2	102.1
5.3日	nd	nd	3.4	1.1	nd	99.1	nd	103.6
<b>SHW 中</b>								
<b>&lt;光照射区&gt;</b>								
0日	nd	nd	nd	0.4	0.3	97.9	nd	98.6
1日	nd	nd	0.9	1.1	0.8	92.5	1.0	96.7
2日	nd	nd	1.5	1.3	1.2	91.6	1.0	96.8
3日	nd	nd	2.8	1.3	1.0	92.9	1.4	99.5
4日	1.4	nd	2.9	1.4	0.9	92.5	1.6	100.8
5日	3.0	0.3	3.3	1.6	0.8	86.9	1.4	97.4
5.2日	1.0	0.3	4.0	1.8	1.1	87.9	2.8	99.6
<b>&lt;暗対照区&gt;</b>								
0日	nd	nd	nd	0.4	0.3	97.9	nd	98.6
1日	nd	0.3	0.9	0.5	0.8	96.8	0.4	99.7
2日	nd	nd	2.0	1.3	1.1	94.0	0.3	98.7
3日	nd	nd	2.4	1.1	1.1	97.3	nd	102.0
4日	nd	nd	3.6	1.1	0.4	96.7	nd	101.7
5日	nd	nd	3.8	1.3	0.4	94.7	nd	100.1
5.2日	nd	nd	3.3	1.5	nd	96.7	nd	101.5

1) 数値は2連の平均値、nd: 検出されず





5. 土壌吸着性に関する試験

(1) CYAP の土壌吸着性試験

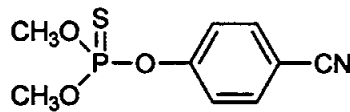
(資料 V-1)

試験機関：(株) 化学分析コンサルタント

報告書作成年：1991年

供試化合物：標準品 CYAP (非標識)

構造式：



化学名：O,O'-ジメチル-O-paraシアノフェニルホスフェート

純度：

供試土壌：表1の4種類の畑地土壌を使用した。

表1 供試土壌の物理化学的性質

採取場所	牛久	愛知	高知	宮崎
土壌群	褐色火山灰土壌	灰色台地土	沖積鈹質土壌	砂丘未熟土
土性	シル質埴壤土	砂質埴壤土	軽埴土	砂土
砂 (%)	26.2	68.0	47.6	87.1
シルト (%)	50.9	14.5	27.2	5.7
粘土 (%)	22.9	17.5	25.2	7.2
粘土鉱物	アロフェン パーミキエライト	カオリン鉱物 イライト	クローイト イライト	ハロイイト
有機炭素含有率 (%)	3.61	0.76	1.15	1.50
陽イオン交換容量 (me/100 g)	21.4	7.9	10.2	7.0
リン酸吸収係数	2000	290	370	660
pH (H <sub>2</sub> O)	7.7	7.1	7.2	7.2
pH (KCl)	6.9	6.0	6.4	6.3

試験方法：OECD ガイドライン 106 に準拠した。

[平衡化時間の測定]

1) 処理液の調製

標準品 CYAP の一定量を 0.01 M 塩化カルシウム水溶液に溶解して 0.870  $\mu\text{g}/\text{mL}$  溶液を調製した。

2) 平衡化時間測定

供試土壌（風乾細土）5 g と純水 5 mL を入れた試験容器を一晩静置した後、調製した処理液 20 mL を添加し、密栓をして  $25\pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下で 4、8、16 および 24 時間振盪した。振盪後、試料は遠心分離（3000 rpm、15 分間）し、得られた上清 15 mL をヘキサン抽出後、ガスクロマトグラフィー（FPD）に供して水相中の CYAP 濃度を測定した。

なお、土壌を含まない対照区試料についても同時に処理し、定量した。

[高次試験]

1) 処理液の調製

標準品 CYAP の一定量を 0.01 M 塩化カルシウム水溶液に溶解して 0.967 および 4.66  $\mu\text{g}/\text{mL}$  溶液を調製した。調製した処理液を 0.01 M 塩化カルシウム水溶液で希釈し 0.387 および 2.33  $\mu\text{g}/\text{mL}$  溶液を調製し、計 4 種類の処理液を得た。

2) 吸着性

供試土壌（風乾細土）5 g と純水 5 mL を入れた試験容器を一晩静置した後、調製した処理液 20 mL を添加し、密栓して  $25\pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下で 24 時間振盪した。振盪後、試料は遠心分離（3000 rpm、15 分間）し、得られた上清 15 mL をヘキサン抽出した。ヘキサン層を減圧濃縮後、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー（FPD）に供して水相中の CYAP 濃度を測定した。

なお、土壌を含まない対照区試料についても同時に処理し、定量した。

[物質収支]

高次試験のうち、0.967  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の処理液を添加した試料の遠心分離後の固相（土壌）をアセトン抽出し、ヘキサン転溶後、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー（FPD）で土壌中の CYAP 量を測定した。

なお、物質収支は、水相中の CYAP 量と、土壌中の CYAP 量の合量値を添加量で除して求めた。

試験結果：

1) 平衡化時間の測定

水相中の CYAP 濃度の変化率から、各供試土壌とも 24 時間振盪時には平衡に達していると判断し、高次試験における振盪時間を 24 時間に設定した。

2) 高次試験結果

各供試土壌におけるフロイントリッヒの吸着等温式のパラメーターを表 2 に示した。

土壌吸着係数  $K_{ads_F}$  は 4.42~20.2、有機炭素含有率で補正した吸着係数  $K_{ads_{F_{oc}}}$  は 363~843 であった。

3) 物質収支

0.967  $\mu\text{g/mL}$  の処理液を添加した各供試土壌での物質収支は、表 3 に示したように 69.3~86.2% であった。

表 2 フロイントリッヒ吸着等温式のパラメーター

供試土壌	$1/n^{1)}$	$K_{ads_F}^{1)}$	$r^{1)}$	OC% <sup>2)</sup>	$K_{ads_{F_{oc}}}^{3)}$
牛久	0.751	20.2	0.999	3.61	560
愛知	0.794	4.42	1.00	0.76	582
高知	0.700	9.69	0.998	1.15	843
宮崎	0.775	5.44	0.994	1.50	363

- 1) Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数
- 2) 土壌中の有機炭素含有率
- 3)  $K_{ads_F}$  を各土壌の OC% で除して求めた有機炭素吸着係数

表 3 物質収支

供試土壌	牛久		愛知		高知		宮崎	
初期添加 CYAP 量 ( $\mu\text{g}$ )	19.34		19.34		19.34		19.34	
吸着平衡時の土壌中 CYAP 量 ( $\mu\text{g}$ )	11.82	12.63	7.387	7.380	8.601	8.734	6.266	6.181
吸着平衡時の溶液中 CYAP 量 ( $\mu\text{g}$ )	2.841	2.862	9.229	9.359	4.678	4.811	8.544	8.724
回収率 (%)	75.8	80.1	85.9	86.5	68.6	70.0	76.6	77.0
回収率の平均値 (%)	78.0		86.2		69.3		76.8	

## CYAP の動植物および環境中における代謝分解

CYAP の哺乳動物、植物、土壌及び水中における代謝分解性、残留の要約は以下の通りであり、予想代謝経路を図 1 に、また、結果の概要は添付の表にまとめた。

### 動物：

フェニル基の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識した CYAP を雌雄ラットに 0.5 mg/kg もしくは 25 mg/kg にて強制単回経口投与した。85.9%以上の経口吸収率で速やかに吸収された。血中  $^{14}\text{C}$  濃度は投与後 0.25~0.5 時間に最高濃度を示し、半減期約 1.3~2.0 時間で低下した。 $^{14}\text{C}$  は多くの組織に分布し、ほとんどの組織で投与後 0.25~0.5 時間に最高濃度を示した後、速やかに減少し特定の組織に蓄積する傾向は認められなかった。主要排泄経路は尿（投与放射能の 85.9%以上）であり、速やかに排泄された。尿中主要代謝物は 4CP 硫酸抱合体 および DM-CYAP であり、その他に 4CP グルクロ酸抱合体、DM-CYO、4CP が認められた。糞中主要代謝物は 4CP であり、未変化体は糞中にのみ認められた。CYAP の代謝反応は、1) P-O-アリアル結合の開裂、2) 1 で生じたフェノール性水酸基の硫酸抱合化およびグルクロン酸抱合化、3) P-O-メチル結合の開裂、4) P=S から P=O への変換であった。また、シアノ基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した CYAP を雄ラットに 50 mg/kg にて強制単回経口投与した後の代謝もフェニル基  $^{14}\text{C}$  標識体の代謝と同様であった。また呼気中への放射能の排泄は全く認められなかった。

### 植物：

#### りんご

フェニル基の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識した CYAP を形成期のりんご果実表面へ 92 g ai/10 a の割合で 1 回塗布し、経時的に処理果実を採取した。処理果実における  $^{14}\text{C}$  回収率および CYAP の残留量は経時的に減少し、処理 21 日後ではそれぞれ 29.4%TRR (TRR: 処理放射能) および 36.4%TRR (TRR: 総残留放射能) であった。主要代謝物として DM-CYAP (最大 20.4%TRR、処理 21 日後)、4CP (同 15.4%TRR、処理 14 日後) および 4CP グルコース抱合体 (同 13.9%TRR、処理 21 日後) が生成し、その他の微量代謝物として CYO (同 2.7%TRR、処理 21 日後) が検出された。

CYAP のりんごにおける主要代謝経路は酸化的脱硫、P-O-メチル結合の開裂、および P-O-アリアル結合の開裂とこれに続く糖抱合化であった。

#### きゅうり

フェニル基の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識した CYAP を成熟期のきゅうり全体へ 156.5 g ai/10 a の割合で収穫 8 日および 1 日前の計 2 回散布した。最終散布 1 日後の果実における  $^{14}\text{C}$  残留濃度は 0.271 ppm であり、未変化の CYAP は 6.2%TRR 検出された。主要代謝物として DM-CYAP (24.9%TRR)、4CP (15.6%TRR)、4CP グルコース抱合体 (29.4%TRR) および CYO (11.6%TRR) が生成し、その他の微量代謝物として DM-CYO (5.6%TRR) が検

出された。

CYAP のきゅうりにおける主要代謝経路は酸化的脱硫、P-O-メチル結合の開裂、および P-O-アリール結合の開裂とこれに続く糖抱合化であった。

#### はくさい

フェニル基の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識した CYAP を伸長期のはくさい全体へ収穫 21 および 14 日前の計 2 回、それぞれ 153 および 156 g ai/10 a の割合で散布した。最終散布 14 日後のはくさいにおける  $^{14}\text{C}$  残留濃度は 5.215 ppm であった。はくさいでの CYAP の残留量は 0.1%TRR 未満であり、主要代謝物として DM-CYAP (18.5%TRR)、CA-CYAP リンゴ酸抱合体 (35.7%TRR) および CA-CYAP グルタミン酸抱合体 (16.2%TRR) が生成し、その他の微量代謝物として DM-CYO (4.0%TRR)、4CP (2.5%TRR)、4CP グルコース抱合体 (4.1%TRR)、4HBAC (0.2%TRR) および 4HBAM (0.1%TRR) が検出された。

CYAP のはくさいにおける主要代謝経路はシアノ基の水和に続く加水分解と有機酸抱合化、酸化的脱硫、P-O-メチル結合の開裂、および P-O-アリール結合の開裂とこれに続く糖抱合化であった。

#### 土壌：

##### 好氣的土壌中動態試験

フェニル基の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識した CYAP を牛久土壌 (壤土、pH6.8、有機物含量 4.3%) に乾土あたり 1.5 ppm の割合で添加し、好気条件下 25°C の暗所で水分含量を最大含水量の 50% に調整し、15 日間インキュベーションした。CYAP の土壌における消失半減期は 5.3 日と速やかに分解された。主要代謝分解物として AM-CYAP および CA-CYAP がそれぞれ最大で 33.1% TAR (処理 8 時間後) および 22.1% TAR (処理 20 時間後) 検出され、その他の代謝分解物として 4CP、4HBAC および DM-CYAP が最大で 6.58% TAR (処理 8 時間後)、4.42% TAR (処理 30 時間後) および 1.41% TAR (処理 20 時間後) 生成した。なお、4HBAM、DM-CYO および CYO はいずれも 1% TAR 未満であった。 $^{14}\text{CO}_2$  は処理 15 日後に 49.1% TAR 認められ、土壌残渣中の放射エネルギーは処理 2 日後に最大 37.8% TAR であった。試験期間中の物質収支は 96.1~101% TAR (NaOH 直接抽出法) と良好であった。

CYAP の好気土壌中における主要代謝分解経路は、酸化的脱硫、P-O-メチル結合および P-O-アリール結合の開裂ならびにシアノ基の水和に続く加水分解であり、最終的に二酸化炭素に分解するか、あるいは土壌に強固に吸着された。

##### 土壌吸着性

CYAP の濃度が 0.387、0.967、2.33 および 4.66  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるように調製した 0.01 M 塩化カルシウム水溶液 20 mL を 4 種類の標準土壌 [牛久土壌 (シルト質埴土)、愛知土壌 (砂質埴土)、高知土壌 (軽埴土)、宮崎土壌 (砂土)] 各 5 g と純水 5 mL の懸濁試料に加えて、25°C の暗条件下で 24 時間振盪して土壌吸着性試験を実施した。フロイントリッヒ等温

式より求めた吸着係数 ( $K^{ads_p}$ ) および有機炭素吸着係数 ( $K^{ads_{f_{oc}}}$ ) はそれぞれ 4.42~20.2 および 363~843 であり、McCall 等による土壌移行度によれば“Medium~Low”に分類された。

水中：

#### 加水分解動態試験

フェニル基の炭素を均一に  $^{14}C$  で標識した CYAP を滅菌した緩衝液 (pH 4.0、7.0 および 9.0) へ添加し、1 mg/L の試験水 (溶解助剤としてアセトニトリルを 0.2% (v/v) 含む) を調製後、暗条件下、 $25 \pm 1^\circ C$  で 30 日間インキュベーションして加水分解試験を実施した。各緩衝液中における CYAP の加水分解速度は遅く、その分解半減期は 107.0 日 (pH 4.0)、87.9 日 (pH 7.0) および 65.4 日 (pH 9.0) と算出された。同定された主要分解物はいずれの緩衝液中においても DM-CYAP であり、pH 7.0 の試験水中で 30 日後に最大 19.3% に達した。また、4CP が主として高 pH において生成し、pH 9.0 の試験水中において 30 日後に 9.7% に達した。試験期間中の物質収支は全試験水について 99.4~101.5% と良好であった。

CYAP の加水分解における主要分解経路は P-O-メチル結合および P-O-アリアル結合の開裂であった。

#### 水中光分解動態試験

フェニル基の炭素を均一に  $^{14}C$  で標識した CYAP を滅菌純水 (pH 6.54~6.55) および滅菌フミン酸水溶液 (SHW, pH 7.02~7.04) へ添加して 1 mg/L の試験水 (溶解助剤としてアセトニトリルを 1% (v/v) 含む) を調製し、キセノンランプ光 (光強度:  $45 W/m^2$ 、300~400 nm) を  $25 \pm 1^\circ C$  で約 5.2 日間連続照射して水中光分解試験を実施した。CYAP は光照射下でほとんど分解を受けず、東京、春の自然太陽光下における消失半減期は純水中で 205 日、SHW 中で 234 日と算出された。いずれの試験水中においても 4CP、4HBAM、DM-CYO、CYO および DM-CYAP が微量認められ、それぞれ最大で 2.8% (純水、5.3 日後)、3.0% (SHW、5 日後)、0.5% (純水、4~5.3 日後)、1.2% (SHW、2 日後) および 4.0% (SHW、5.2 日後) 生成した。試験期間中の物質収支は全試験水について 96.7~103.6% と良好であった。

CYAP の水中光分解における主要分解経路は、P-O-メチル結合および P-O-アリアル結合の開裂、酸化的脱硫ならびにシアノ基の水和であったが、P-O-メチル結合の開裂は暗対照区でも同程度進行していることから主として加水分解による事が示唆された。



表1 代謝分解の概要

試料				投与または処理放射能に対する割合 (STAR)																		
				CYAP	CYO	DM-CYAP	DM-CYO	4CP	4CP 硫酸糖 合体 (4CPS)	4CP 7-Me 糖糖合体 (4CPG)	AM-CYAP	4HBAM	CA-CYAP	4HBAC	CA-CYO	未同定	抽出 残量	揮発性 (CO <sub>2</sub> ほか)	その他	総回収率		
動物代謝	ラット	[3H-14C] CYAP, 単回 静脈内投 与, 20 mg/kg (濃度で表 記) *1	肝臓	10分	4.9	2.7	8.3	6.1	13.8	16.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	40.5	-	-	-	
				30分	1.6	0.7	3.7	5.5	6.3	6.6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13.3	-	-	-	
			血漿	10分	8.5	2.3	ND	ND	4.4	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15.3	5.0	-	-	-	
				30分	2.6	1.5	ND	ND	2.9	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.2	1.5	-	-	-	
	ラット	[7E-3-14C] CYAP, 単回 経口投与, 0.5 mg/kg	雄	0-2日間 尿	ND	NA	3.3	3.5	0.7	79.8	8.4	NA	NA	NA	NA	NA	2.2	ND	-	-	97.9	
				0-2日間 糞	0.3	NA	0.1	0.0	0.9	0.0	ND	NA	NA	NA	NA	NA	0.1	0.0	-	-	1.4	
			雌	0-2日間 尿	ND	NA	5.4	2.8	1.5	75.0	7.4	NA	NA	NA	NA	NA	1.7	ND	-	-	93.7	
				0-2日間 糞	0.1	NA	0.2	0.0	1.5	0.4	ND	NA	NA	NA	NA	NA	0.3	0.1	-	-	2.5	
		雄	0-2日間 尿	ND	NA	5.9	13.2	2.6	56.9	5.0	NA	NA	NA	NA	NA	1.3	ND	-	-	85.0		
			0-2日間 糞	0.3	NA	0.9	0.4	10.5	0.3	ND	NA	NA	NA	NA	NA	0.8	0.1	-	-	13.2		
			雌	0-2日間 尿	ND	NA	41.5	7.7	1.9	29.2	3.4	NA	NA	NA	NA	NA	1.2	ND	-	-	84.9	
				0-2日間 糞	0.2	NA	4.3	0.7	7.9	0.2	ND	NA	NA	NA	NA	NA	0.7	0.1	-	-	14.0	
		ラット	[7E-3-14C] CYAP, 単回 経口投与, 0.5 mg/kg (濃度で 表記) *1	雄	30分 血液	ND	NA	0.012	0.004	0.005	0.094	0.008	NA	NA	NA	NA	NA	0.013	0.009	-	-	-
					4時間 血液	ND	NA	0.0008	0.0014	0.0013	0.0108	0.0012	NA	NA	NA	NA	NA	0.0031	0.0019	-	-	-
				雌	30分 血液	ND	NA	0.002	0.001	0.003	0.075	0.004	NA	NA	NA	NA	NA	0.015	0.007	-	-	-
					4時間 血液	ND	NA	0.0010	0.0007	0.0025	0.0160	0.0015	NA	NA	NA	NA	NA	0.0058	0.0038	-	-	-
	雄		2時間 血液	ND	NA	0.25	0.28	0.52	1.29	0.10	NA	NA	NA	NA	NA	0.28	0.38	-	-	-		
			8時間 血液	ND	NA	0.06	0.06	0.23	0.98	0.06	NA	NA	NA	NA	NA	0.18	0.14	-	-	-		
			雌	2時間 血液	ND	NA	0.39	0.04	0.10	0.23	0.05	NA	NA	NA	NA	NA	0.36	0.13	-	-	-	
				8時間 血液	ND	NA	0.11	0.14	0.14	0.50	0.12	NA	NA	NA	NA	NA	0.72	0.13	-	-	-	

NA: 分析せず。ND: 検出されず。-: 分析対象無しあるいは標識位置を含まない代謝物であるため確認できず。  
\*1: 濃度 (μg CYAP 相当量/g 組織) で表記

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



表1 代謝分解の概要 (続き)

植物代謝	試料	抽出物量に対する割合 (XTRR)												抽出残量	その他	総回収率
		CYAP	CTO	DM-CYAP	DM-CYO	4CP	4CP グルコース 結合体	4BAM	CA-CYAP リンゴ酸 結合体	CA-CYAP グルタミン酸 結合体	4BAC	CA-CYO	CA-CYO リンゴ酸 結合体			
りんご	[7±1°C] CYAP、果実、表面散布、92 g at/10 a 相当	74.2 (0.537)	2.0 (0.013)	3.5 (0.026)	ND	12.1 (0.088)	3.0 (0.021)	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.8 (0.006)	4.3 <sup>a)</sup> (0.032 <sup>b)</sup>	100.0 <sup>d)</sup> (0.725)
	処理7日後	36.4 (0.146)	2.7 (0.011)	20.4 (0.083)	ND	16.0 (0.062)	13.9 (0.057)	NA	NA	NA	ND	NA	NA	2.7 (0.011)	8.8 <sup>a)</sup> (0.069 <sup>b)</sup>	100.0 <sup>d)</sup> (0.409)
みょうろ	[7±1°C] CYAP、果実、繊維散布、158.5 g at/10 a 相当、2回	6.2 (0.017)	11.6 (0.031)	24.9 (0.067)	5.6 (0.015)	15.6 (0.042)	26.4 (0.080)	ND	NA	ND	NA	NA	NA	2.3 (0.006)	4.3 (0.012)	100.0 <sup>d)</sup> (0.271 <sup>e)</sup>
	最終散布1日後	<0.1 (<0.001)	ND	18.5 (0.963)	4.0 (0.209)	2.5 (0.129)	4.1 (0.215)	0.1 (0.007)	35.7 (1.860)	16.2 (0.843)	0.2 (0.011)	NA	2.5 (0.133)	0.9 (0.047)	15.3 <sup>a)</sup> (0.799 <sup>b)</sup>	100.0 (5.215 <sup>e)</sup>

NA: 分析せず。ND: 検出されず。  
 a) 括弧内の数値は、CYAP 換算濃度 (ppm) を示す。  
 b) 未同定代謝物と抽出液 (水層) の合計。  
 c) 小数点第二位を四捨五入したため CYAP とその代謝物の合算値と一致しない。  
 d) CYAP とその代謝物の合算値と一致しないが、報告書の値をそのまま引用した。  
 e) 15 個以上の成分から成り、最大成分は 2.7%TRR (0.142 ppm)。

表1 代謝分解の概要 (続き)

土壌中動態	試料	投与または処理放射能に対する割合 (STAR)												抽出残量	揮発性 (CO <sub>2</sub> ほか)	その他	総回収率 <sup>a)</sup>
		CYAP	CTO	DM-CYAP	DM-CYO	4CP	4BAM	CA-CYAP	4BAC	CA-CYO	未同定	抽出残量					
水中動態	[7±1°C] 好気的条 件、25°C、暗所	32.1	ND	0.24	0.38	6.58	33.1	0.99	13.6	0.79	NA	NA	9.41	0.28	0.25	97.8	
	処理8時間後	16.3	ND	1.41	0.10	6.64	24.4	0.92	22.1	3.11	NA	NA	19.8	2.45	0.39	97.0	
	処理20時間後	8.15	0.02	1.10	0.06	1.21	11.7	0.02	5.22	3.26	NA	NA	37.8	12.7	0.92	82.1	
	処理2日後	3.29	ND	ND	ND	0.41	3.97	ND	0.39	ND	NA	NA	36.6	44.5	0.83	89.1	
	処理15日後	97.2	ND	3.2	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100.4	
	pH 4.0	91.0	ND	8.6	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	99.6	
水中動態	[7±1°C] 加水、pH調整 分度1.0 mg/L、25°C、暗所	82.4	ND	16.9	ND	0.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	99.8	
	5日後	96.3	ND	3.5	ND	0.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	99.8	
	14日後	89.6	ND	9.6	ND	0.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	99.8	
	30日後	78.6	ND	19.3	ND	1.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	99.4	
	5日後	96.0	ND	3.5	ND	2.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	101.5	
	14日後	86.3	ND	9.4	ND	5.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100.8	
水中動態	[7±1°C] 純水	72.9	ND	17.6	ND	9.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100.2	
	1日後	99.5	ND	0.4	ND	0.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100.5	
	3日後	92.6	0.8	1.7	0.3	1.1	NA	0.7	NA	ND	NA	NA	NA	NA	0.8	98.4	
	CYAP、果実、表面散布、153 g at/10 a 相当、2回	89.5	0.8	3.0	0.5	2.8	NA	1.7	NA	ND	NA	NA	NA	NA	1.0	98.9	
	25°C、キゼンランブ照射	92.5	0.8	0.9	1.1	1.1	NA	1.1	NA	ND	NA	NA	NA	NA	1.0	96.7	
	7%糖水溶液 (pH 7.02~7.04) 射下	92.9	1.0	2.8	ND	1.3	NA	ND	NA	ND	NA	NA	NA	NA	1.4	99.5	
3日後	87.9	1.1	4.0	0.3	1.8	NA	1.0	NA	ND	NA	NA	NA	NA	2.8	99.6		

NA: 分析せず。ND: 検出されず。  
 a) CYAP およびその分解物の合算値と一致しないところが報告書の値をそのまま引用した。

## X. その他参考資料



































