

1 動物代謝

[¹⁴C] JC-940 のラットにおける代謝試験

(資料 50)

試験機関：Ricerca Inc. (米国) (GLP 対応)

(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1993 年

検体： 非放射性検体 JC-940 (純度 %以上)
放射性検体

放射化学的純度；約 %、比放射能； mCi/mMole

放射化学的純度； %、比放射能； mCi/mMole

試験動物： Fischer 系ラット (F-344) 1 群雌雄 各 88 匹
開始時 9 週齢
開始時体重 雄；154g-210g 雌；115g-161g

試験方法： 試験の目的により 8 つの試験群 (試験 I-VIII) を設けた。
放射性検体を希釈し、0.75%メチルセルローズ (MC) 水溶液に均一に懸濁させて、平均粒子径 3.3-5.3 μm の投与液とした。
投与用量は、5 mg/kg (低用量) 及び 500 mg/kg (高用量) の 2 用量とし、雄では 18.5-26.3 μCi、雌では 16.7-24.9 μCi (試験群当たりの平均値) を投与した。
投与は試験群 III を除いて全て 1 回強制経口投与した。試験群 III では非放射性検体を 5 mg/kg の用量で 1 日 1 回、14 日間反復強制経口投与した後 [⁻¹⁴C] JC-940 を 5 mg/kg の用量で 1 回強制経口投与した。各試験群の対照群には溶媒のみを同様に与えた。
なお、全試験期間を通じて各動物には新鮮水道水及び飼料を自由に与えた。

試験群： 次表に 8 つの試験群についての詳細をまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

試験群	標識体	匹数・性	用量 (mg/kg)	屠殺時期 (時間)	主要試験目的	抄録中の 表番号
I A		5♂+5♀	5	168	排泄と体内分布	1、8、9、14
I B		5♂+5♀	5	168	排泄と体内分布	3、12、14
I C	--- ^b	2♂+2♀	0	168		
II A		5♂+5♀	500	168	排泄と体内分布	2、10、11、14
II B		5♂+5♀	500	168	排泄と体内分布	4、13、14
II C	--- ^b	2♂+2♀	0	168		
III A	非放射性JC-940	5 mg/kg/日で14日間前処理				15、16、17
		5♂+5♀	5	168	排泄と体内分布	
III B	--- ^b	1♂+1♀	0	168		
IV A		3♂+3♀ / 時点	5	1、2、4、8、12、	血中/血漿中キネティックと24、	5、6、8、9
IV B	--- ^b	1♂+1♀ / 時点	0	24、48、72	72時間後の排泄と体内分布	
V A		3♂+3♀ / 時点	500	1、2、4、8、12、	血中/血漿中キネティックと24、	5、6、10、11
V B	--- ^b	1♂+1♀ / 時点	0	24、48、72	72時間後の排泄と体内分布	
VI A		3♂+3♀	5	2 (Tmax) ^a	体内分布	8、9
VI B		3♂+3♀	5	2 (Tmax) ^a	体内分布	12
VI C	--- ^b	2♂+2♀	0	2		
VII A		3♂+3♀	500	2 (Tmax) ^a	体内分布	10、11
VII B		3♂+3♀	500	2 (Tmax) ^a	体内分布	13
VII C	--- ^b	2♂+2♀	0	2		
VIII A		3♂+3♀	5	24	胆汁排泄	7
VIII B	--- ^b	2♂+2♀	0	24		

- a 投与群の血中及び血漿中 ¹⁴C 濃度の最高時点
b 溶媒のみを投与 (対照群)

尿糞への排泄；

尿糞は、下記の時間間隔で分別採取した。尿糞採取の都度代謝ケージ尿・糞分離器に付着した尿を少量の水ですすぎ、洗液は尿に合わせた。最後の採取後に水及びメタノールでケージを洗浄し、ケージ洗液とした。予備試験でいずれの標識体、用量及び雌雄においても呼気への有意な排泄が認められなかったため、呼気は採取しなかった。

尿：投与後 12 及び 24 時間、以降屠殺時まで 24 時間間隔
糞：投与後 24 時間間隔

体内分布；

[¹⁴C] JC-940 については、投与後 2 時間**、24 時間、72 時間、168 時間の 4 時点で、[¹⁴C] JC-940 については、低用量及び高用量を投与後 2 時間及び 168 時間の 2 時点で雌雄及び各用量あたり 5 匹 (168 時間後) または 3 匹 (その他時点) のラットを屠殺し、以下の組織を採取した。

**最高血中/血漿濃度時点

血液 (全血)、赤血球、血漿、脂肪組織、筋肉、骨髄、皮膚 (被毛を含む) の各試料、脳、甲状腺、肺、心、肝、脾、腎、副腎、脾、精巣、卵巣、子宮、消化管 (内容物を含む) 及びこれらを摘出した後の残部の体組織 (カーカス)

血中/血漿中 ¹⁴C 濃度のキネティック分析；

投与後 1、2、4、8、12、24、48 及び 72 時間に雌雄各 3 匹を屠殺し、全血及び

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

血漿中の放射能濃度を定量し、最高濃度 (Cmax)、Cmax に達するまでの時間 (Tmax)、半減期及び血中濃度下面積 (AUC) を解析した。

胆汁排泄調査；

総胆管にカニュレーション手術を施した雌雄各 3 匹のラットを用い、低用量の [¹⁴C]JC-940 投与し、投与後 24 時間までに排泄された胆汁(1 時間間隔)、尿、糞及び 24 時間後の血液試料、消化管 (内容物を含む) 及びカーカスを採取した。

放射能測定；

糞及び臓器 (小臓器を除く) は、冷凍下でホモジナイズしその一部 3 点を、小臓器は全量または複数点に分割した後その全量を、全血と赤血球はその一部を、いずれも自動燃焼装置で燃焼処理したのち、液体シンチレーション計測 (LSC 法) で放射能を定量した。液体試料はすべて直接、LSC 法で定量した。いずれの場合も無処理動物から得た試料の放射能を越えて検出された放射能を定量対象とした。

代謝物の定量及び同定；

分析試料；

尿及び糞

試験群 I・III の雌雄各 5 匹のラットから投与後 48 時間までに排泄された尿及び糞をプールし、尿糞中の代謝物分析用の試料とした。これらの試料中の放射能は 7 日間に排泄された放射能の 91~99% を含んでいた。

胆汁

24 時間までに排泄された胆汁のプール試料を代謝物の分析試料とした。

定量分析法；

尿及び胆汁は、直接、または β -グルクロニダーゼ及びアрилサルファターゼで酵素加水分解した後、糞はメタノール抽出液を、いずれもフローセル放射能検出器を備えた逆相系 HPLC (グラジエント溶出) で分析し、定量した。糞中放射能はほぼ全ての試料で定量的 (100%) にメタノールに抽出された。

同定法；

尿及び糞中の主要放射性物質は下記のいずれかの方法により同定あるいはその特徴を明らかにした。

- ・ 合成標品との HPLC 及び TLC 上でのコクロマトグラフィー
- ・ HPLC で単離精製した代謝物標品の MS (LC/MS 及び/または MS/MS 及び NMR)
- ・ 誘導体化した単離標品と合成標品との GC/MS 及び HPLC 上でのコクロマトグラフィー。

結果：

1 回強制経口投与ラットにおける代謝；

排泄及びバランス：

表 1-4 に試験群 I と II (7 日後に屠殺) 及び試験群 IV と V の 24 時間及び 72 時間屠殺群の排泄データをまとめた。全ての個体で投与した放射能の 90% 以上が、排泄物と体組織から回収された。経口投与された [¹⁴C] JC-940 は、性、用量及び ¹⁴C 標識部位に係りなく 24 時間で投与量の 70~90%、2 日間で 90% 以上が排泄され、7 日後の体内には投与量の 0.01~0.12% が残留したに過ぎなかった。¹⁴C の主たる排泄経路は、性、用量及び ¹⁴C 標識部位に係りなく、糞であり (低用量投与量の 70~88%、高用量投与量の 85~96%) 尿への排泄は糞への排泄に比較すると僅かであった (低用量：12~28%、高用量：3~10%)。

尿中に排泄される ¹⁴C の割合 (尿排泄率：投与量比) には性差と [¹⁴C] JC-940 の標識部位の差が認められ、尿排泄率は [¹⁴C] JC-940 投与群よりも [¹⁴C] JC-940 投与群の方が、また雄よりも雌の方が有意に高かった (p < 0.01、Student の t 検定)。

表 1 1 回強制経口投与後の排泄のまとめ (累積排泄率)
[¹⁴C] JC-940 / 用量 (5 mg/kg) / 試験群 I A

時間	雄				雌			
	尿	糞	ケージ洗液	排泄総量	尿	糞	ケージ洗液	排泄総量
	投与量 %							
0- 12	14.22	--	1.33	15.54	18.13	--	1.93	20.07
0- 24	17.96	66.63	1.65	86.24	25.48	62.40	2.35	90.24
	(20.44	58.63	1.82	80.89) ^a	(28.59	54.62	2.24	85.45) ^a
0- 48	19.28	74.46	1.72	95.46	27.82	71.36	2.46	101.64
0- 72	19.63	75.61	1.76	97.00	28.20	72.44	2.50	103.14
	(25.18	70.44	1.62	97.24) ^b	(29.02	62.86	2.24	94.12) ^b
0- 96	19.76	75.91	1.79	97.46	28.31	72.64	2.52	103.47
0-120	19.83	76.01	1.80	97.64	28.37	72.69	2.53	103.59
0-144	19.85	76.04	1.80	97.70	28.39	72.71	2.54	103.64
0-168	19.88	76.06	1.80	97.74	28.41	72.72	2.55	103.68
168 時間後体内残留量				0.12				0.12
総回収量				97.9				103.8

数値は 5 匹の平均値

a：試験群 V の 24 時間屠殺群の 3 匹の平均値

b：試験群 V の 72 時間屠殺群の 3 匹の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 2 1 回強制経口投与後の排泄のまとめ (累積排泄率)
[¹⁴C] JC-940 / 用量 (500 mg/kg) / 試験群 II A

時間	雄				雌			
	尿	糞	ケージ 洗液	排泄総量	尿	糞	ケージ 洗液	排泄総量
	投与量%							
0- 12	4.79	--	0.58	5.37	4.73	--	0.42	5.15
0- 24	6.95	76.99	0.71	84.65	6.59	63.35	0.62	70.56
	(4.35	80.18	0.41	84.94) ^a	(5.93	75.67	0.24	81.84) ^a
0- 48	8.36	88.83	0.78	97.97	9.26	84.79	0.70	94.75
0- 72	8.71	90.09	0.80	99.61	9.60	85.61	0.73	95.94
	(7.10	85.37	0.24	92.71) ^b	(5.85	86.42	0.43	92.70) ^b
0- 96	8.82	90.26	0.82	99.90	9.67	85.72	0.74	96.12
0-120	8.87	90.43	0.83	100.12	9.69	85.74	0.74	96.17
0-144	8.90	90.46	0.83	100.19	9.70	85.75	0.74	96.19
0-168	8.92	90.47	0.83	100.22	9.71	85.76	0.74	96.21
168 時間後体内残留量				0.04				0.03
総回収量				100.2				96.2

数値は 5 匹の平均値

a : 試験群 V の 24 時間屠殺群の 3 匹の平均値

b : 試験群 V の 72 時間屠殺群の 3 匹の平均値

表 3 1 回強制経口投与後の排泄のまとめ (累積排泄率)
[¹⁴C] JC-940 / 用量 (5 mg/kg) / 試験群 I B

時間	雄				雌			
	尿	糞	ケージ 洗液	排泄総量	尿	糞	ケージ 洗液	排泄総量
	投与量%							
0- 12	5.76	--	0.20	5.96	12.85	--	0.42	13.27
0- 24	8.86	72.02	0.52	81.40	17.49	58.35	0.86	76.70
0- 48	11.06	84.31	0.66	96.03	19.98	68.80	1.01	89.79
0- 72	11.77	87.22	0.71	99.70	20.45	70.15	1.05	91.64
0- 96	12.01	87.95	0.73	100.70	20.57	70.36	1.07	92.00
0-120	12.09	88.19	0.75	101.03	20.60	70.43	1.08	92.12
0-144	12.13	88.30	0.77	101.19	20.62	70.46	1.09	92.18
0-168	12.16	88.34	0.79	101.28	20.64	70.48	1.10	92.23
168 時間後体内残留量				0.12				0.11
総回収量				101.4				92.3

数値は 5 匹の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 4 1 回強制経口投与後の排泄のまとめ (累積排泄率)
[^{14}C] JC-940 / 用量 (5 mg/kg) / 試験群 II B

時間	雄				雌			
	尿	糞	ケージ 洗液	排泄総量 投与量%	尿	糞	ケージ 洗液	排泄総量
0- 12	1.47	--	0.12	1.59	2.09	--	0.16	2.25
0- 24	2.26	80.98	0.17	83.41	3.36	74.11	0.27	77.73
0- 48	3.09	94.67	0.22	97.98	4.84	92.00	0.31	97.15
0- 72	3.29	95.73	0.24	99.27	5.08	93.48	0.33	98.89
0- 96	3.38	95.93	0.25	99.56	5.16	93.64	0.34	99.14
0-120	3.41	95.99	0.26	99.66	5.18	93.67	0.35	99.20
0-144	3.43	96.01	0.27	99.71	5.20	93.68	0.35	99.23
0-168	3.44	96.02	0.28	99.73	5.21	93.92	0.36	99.49
168 時間後体内残留量				0.02				0.01
総回収量				99.8				99.5

数値は 5 匹の平均値

血漿中/血中濃度推移：

各サンプル採取時点での血中・血漿濃度を表 5 に、Cmax、Tmax、排泄相の半減期及び AUC を表 6 にまとめた。

低用量群；

血漿中及び全血中の濃度は、雌雄共、投与後 2 時間で最高濃度に達した後、2 相性の 1 次減衰を示した。血漿 β 相の半減期は雄で 16.8 時間、雌で 16.2 時間で、性差は認められなかった。全血中 β 相の半減期は雄で 23.0 時間雌で 31.9 時間であり、雄よりも雌の方がやや長かった。また全血中 ^{14}C 濃度の半減期の方が血漿中 ^{14}C 濃度の半減期よりも長かった。

高用量群；

血漿中及び全血中の濃度は、いずれも投与後 2 時間で最高濃度に達し、低用量と高用量のいずれにおいても経口投与された JC-940 が速やかに吸収されることを示唆していた。血漿及び全血中 ^{14}C 濃度の最高値ならびに全血中 ^{14}C 濃度の AUC は、用量が 100 倍になったにも係らず、雌雄共低用量の場合の 21~25 倍になったのみであり、高用量群では低用量群に比べて吸収率が低下していることを示唆していた。高用量群の血漿中濃度の消失パターンは低用量群とは異なり、雌雄共 1 相性の 1 次減衰を示した。しかし、半減期は雌雄共約 15 時間であり、低用量群との差は認められなかった。

全血からの ^{14}C の消失は、雄では 1 相性の 1 次減衰に、雌では 2 相性の 1 次減衰となった。消失相の半減期は、雄では約 34 時間、雌では約 25 時間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 5 [^{14}C] JC-940 投与後の全血及び血漿中 ^{14}C 濃度の推移／試験群ⅣA、ⅤA

投与後 時間	血漿				全血			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.332	0.326	6.814	4.621	0.202	0.297	4.970	3.928
2	0.336	0.354	6.841	4.973	0.253	0.300	5.205	3.408
4	0.234	0.262	5.701	3.985	0.202	0.236	4.780	3.793
8	0.202	0.224	4.114	2.696	0.174	0.206	3.602	2.360
12	0.105	0.123	2.140	1.979	0.141	0.128	2.329	2.082
24	0.065	0.055	2.082	2.008	0.064	0.062	2.034	2.185
48	0.030	0.013	1.343	0.914	0.045	0.033	1.238	1.047
72	0.009	0.007	0.183	0.126	0.015	0.022	0.745	0.458

数値は 3 匹の平均、 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$

表 6 [^{14}C] JC-940 投与後の全血及び血漿中 ^{14}C 濃度に関するキネティックパラメーター／試験群ⅣA、ⅤA

	血漿				全血			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\text{max}}^{\text{a)}$	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00
$C_{\text{max}}^{\text{b)}$	0.34	0.35	6.80	5.00	0.25	0.30	5.20	3.93
半減期 ^{c)}	16.80	16.20	15.20	15.40	23.00	31.90	33.60	24.80
AUC ^{d)}	nc ^{e)}	nc	nc	nc	5.40	5.50	135.00	116.00

^{a)} 時間、^{b)} $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ 、^{c)} 時間、^{d)} $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr/g}$ 、^{e)} 未分析

胆汁排泄：

総胆管に胆汁採取用の、また十二指腸に輸液用の各カニューレクション手術を施した雌雄のラットに低用量の [^{14}C] JC-940 を投与し、24 時間後までの胆汁、尿及び糞への排泄と血液消化管(内容物を含む)残部の体組織中の放射能を分析した。胆汁には雄では投与量の 7.8%、雌では 6.5%が、尿には雄で投与量の 5.3%、雌で 0.2%が、糞には雌雄共投与量の 0.03% (最大) 未満が排泄された。24 時間内の吸収率(最小値)を示す胆汁、尿、ケージ洗液、残部体組織及び手術部位に認められた放射能の合計量は、投与量の雄では 20%、雌では 15%であった。(表 7)

表 7 胆汁排泄試験における 24 時間後の放射能の吸収、排泄及び分布
5 mg/kg [^{14}C] JC-940／試験群ⅧA

	尿	糞	胆汁	ケージ 洗浄液	手術 部位	残部 体組織	消化管	吸収率	回収率
	投与量 % (3 匹の平均値)								
雄	5.32	0.02	7.78	0.58	0.47	6.17	70.31	20.16	90.49
雌	0.23	0.00	6.52	2.93	NA	5.29	82.60	14.96	97.57

吸収率：尿、胆汁、ケージ洗浄液、残部体組織及び手術部位の合計

NA：試料採取しなかったために分析せず

体内分布：

表 8～13 に、[^{14}C]JC-940 の低用量と高用量投与後 2 時間([^{14}C]JC-940 投与後の血中及び血漿中 ^{14}C 濃度の T_{max} 時点)、24、72 及び 168 時間の時点における雌雄ラット中での ^{14}C の体内分布と [^{14}C] JC-940 の低用量と高用量投与後 2 時間及び 168 時間における雌雄ラット中での ^{14}C の体内分布をまとめた。

調査した全時点を通じて、雌雄ならびに 2 種標識体の間で ^{14}C の分布パターンは類似していた。また低用量と高用量の間では、高用量の方が残留濃度が高くなった点を除いて、 ^{14}C の分布パターンは類似していた。調査した全ての組織で組織中の ^{14}C 濃度は、2 時間後が最も高く、その後経時的に低下した。従ってほとんどの組織中からの ^{14}C の消失は血漿中からの ^{14}C 消失よりも遅く、血漿中濃度に対する組織中濃度の相対比は経時的に高くなった。血中内 ^{14}C は、標識部位、性及び用量に係りなく、投与後 72 時間以降は（または 168 時間後には）主に赤血球に分布していた。

2 時間後；

[^{14}C] JC-940 投与後血中及び血漿中 ^{14}C 濃度が最高となる 2 時間後では、全ての試験群共投与した ^{14}C の大部分（低用量：84～87%、高用量：>95%）が主に消化管（内容物を含む）に分布していた。消化管を除く組織で最も高い濃度で ^{14}C が分布したのは、調査した全ての試験群の雌雄共肝と腎であり、副腎、脂肪組織、皮膚への分布がこれに次いだ。2 時間後の肝と腎中の ^{14}C 濃度は、血漿中濃度の 6 倍から 9 倍（低用量）または 0.5 倍から 5 倍（高用量）であり、高用量群のそれら組織における ^{14}C 濃度は性及び標識部位に係りなく、用量が 100 倍になったにも係らず低用量群の 8 から 11 倍になったのみであった。脂肪組織中の ^{14}C 濃度は、性、用量及び標識部位に係りなく、2 時間後の時点では血漿中濃度以下から 3 倍までの範囲に過ぎなかった。

24 及び 72 時間後；

主要な組織中の ^{14}C 濃度は、24 時間後には低用量群雌雄では 2 時間後の濃度の約 1/4 から 1/10 以下にまで、また高用量群では約 1/2 以下に低下した。24 時間後及び 72 時間後（いずれも [^{14}C] JC-940 投与群）に最も高い濃度で ^{14}C が分布した組織は、雌雄及び低用量と高用量群のいずれにおいても、2 時間後と同様に肝と腎であった。血漿中濃度に対する組織中の ^{14}C 濃度の相対比は、多くの組織で、雌雄共投与後時間の経過につれて高くなった。

168 時間後；

投与後 168 時間には、体内には全組織の合計で、低用量投与量の約 0.1%、高用量投与量の 0.05% 未満が残留したのみであり、低用量群では、雌雄及び [^{14}C] JC-940 の標識部位に係りなく、多くの組織で ^{14}C は検出されなくなった。低用量群で有意の ^{14}C が検出されたのは、全血、赤血球、肺、肝、腎、皮膚、骨髄、脾、副腎、胸腺、甲状腺、残部体組織であった。平均値では胸腺の濃度が最も高かったが、個体間の差が極めて顕著で、ばらつきが大きかった。高用量群では肝、腎、肺、赤血球、脂肪組織中から比較的高い濃度で ^{14}C が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 8 5 mg/kg [^{14}C] JC-940 を 1 回強制経口投与後の雄ラットにおける ^{14}C の体内分布 (平均濃度及び投与量%平均値) / 試験群 I A、IV A、VI A

組織 臓器	2 時間		24 時間		72 時間		168時間	
	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%
全血	0.28	0.377	0.06	0.08	0.01	0.02	0.01	0.01
赤血球	0.23	0.11	0.06	0.03	0.03	0.01	0.01	0.01
血漿	0.36	0.30	0.06	0.05	0.01	0.01	0.00	0.00
心	0.41	0.03	0.04	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
肺	0.48	0.05	0.09	0.01	0.02	0.00	0.01	0.00
脾	0.38	0.02	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腎	2.16	0.33	0.27	0.04	0.04	0.01	0.01	0.00
肝	2.12	1.85	0.37	0.31	0.06	0.05	0.01	0.01
脂肪	0.65	0.94	0.08	0.12	0.01	0.01	0.00	0.00
精巢	0.21	0.06	0.04	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
筋肉	0.15	1.44	0.02	0.21	0.00	0.02	0.00	0.01
脳	0.15	0.03	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨	0.15	0.18	0.02	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00
皮膚	0.22	0.79	0.05	0.17	0.01	0.03	0.07	0.23
骨髄	0.32	0.00	0.03	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00
脾	0.53	0.02	0.11	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00
副腎	1.41	0.01	0.12	0.00	0.01	0.00	0.02	0.00
胸腺	0.26	0.01	0.03	0.00	0.00	0.00	0.29 ^b	0.01
甲状腺	1.36 ^a	0.01	0.04	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
残部体組織 (カーカス)	0.24	3.25	0.04	0.59	0.01	0.16	0.00	0.08
消化管	45.72	84.71	6.25	11.60	0.35	0.73	0.00	0.01
全組織	--	90.75	--	12.63	--	0.97	--	0.12
動物数	3		3		3		5	

^a ± 1.35

^b ± 0.25 (Student の t 検定による)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 9 5 mg/kg [^{14}C] JC-940 を 1 回強制経口投与後の雌ラットにおける ^{14}C の体内分布 (平均濃度及び投与量%平均値) / 試験群 I A、IV A、VI A

組織 臓器	2 時間		24 時間		72 時間		168時間	
	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%
全血	0.35	0.41	0.06	0.07	0.02	0.03	0.01	0.02
赤血球	0.30	0.13	0.07	0.03	0.03	0.01	0.03	0.01
血漿	0.44	0.33	0.05	0.04	0.01	0.01	0.00	0.00
心	0.62	0.04	0.05	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
肺	0.92	0.09	0.30	0.03	0.06	0.01	0.04	0.00
脾	0.52	0.02	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腎	2.70	0.36	0.26	0.03	0.04	0.00	0.02	0.00
肝	2.78	1.91	0.30	0.20	0.05	0.04	0.01	0.01
脂肪	1.34	1.78	0.03	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00
卵巣	0.77	0.01	0.04	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
筋肉	0.21	1.80	0.02	0.15	0.00	0.01	0.00	0.01
脳	0.21	0.04	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨	0.22	0.24	0.02	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00
皮膚	0.33	1.06	0.05	0.14	0.01	0.03	0.27 ^a	0.83 ^a
骨髓	0.27	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.06 ^b	0.00
脾	0.74	0.03	0.04	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00
副腎	2.21	0.02	0.25	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00
胸腺	0.52	0.02	0.04	0.00	0.00	0.00	0.16 ^c	0.00
甲状腺	0.43	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00
残部体組織 (カーカス)	0.37	5.07	0.04	0.51	0.01	0.12	0.01	0.08
消化管	45.51	83.62	5.59	10.44	0.19	0.33	0.00	0.00
全組織	--	91.65	--	11.28	--	0.52	--	0.12
動物数	3		3		3		5	

^a1 匹 (1.18) を除くと 0.05、^b ± 0.11 (S.D.)、^c ± 0.11 (S.D.)、^d1 匹 (3.61) を除くと 0.14 (Student の t 検定による)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 10 500 mg/kg [^{14}C] JC-940 を 1 回強制経口投与後の雄ラットにおける ^{14}C の体内分布 (平均濃度及び投与量%平均値) / II A、VA、VII A

組織 臓器	2 時間		24 時間		72 時間		168時間	
	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%
全血	3.51	0.04	2.03	0.03	0.75	0.01	0.17	0.00
赤血球	3.01	0.01	1.99	0.01	1.18	0.01	0.46	0.00
血漿	4.15	0.03	2.08	0.01	0.18	0.00	0.27	0.00
心	3.43	0.00	1.42	0.00	0.20	0.00	0.11	0.00
肺	4.60	0.00	2.35	0.00	0.69	0.00	0.64	0.00
脾	2.91	0.00	1.39	0.00	0.20	0.00	0.14	0.00
腎	18.08	0.02	8.88	0.02	1.74	0.00	0.43	0.00
肝	22.96	0.17	11.60	0.11	2.65	0.02	1.27	0.01
脂肪	6.51	0.09	2.89	0.06	2.08	0.03	0.02	0.00
精巣	2.28	0.00	0.95	0.00	0.18	0.00	0.00	0.00
筋肉	1.62	0.14	0.96	0.09	0.39	0.03	0.01	0.00
脳	2.28	0.00	0.85	0.00	0.08	0.00	0.09	0.00
骨	3.89	0.04	0.70	0.01	0.12	0.00	0.00	0.00
皮膚	5.37	0.18	1.54	0.05	0.41	0.02	0.33	0.01
骨髄	7.35	0.00	3.39	0.00	0.09	0.00	0.38 ^b	0.00
脾	3.67	0.00	2.09	0.00	0.49	0.00	0.17	0.00
副腎	7.39	0.00	1.42	0.00	1.00 ^a	0.00	0.00	0.00
胸腺	2.03	0.00	1.04	0.00	0.20	0.00	0.00	0.00
甲状腺	3.32	0.00	1.71	0.00	0.11	0.00	0.13	0.00
残部体組織 (カーカス)	2.63	0.37	1.75	0.24	0.26	0.16	0.14	0.02
消化管	4862.5	101.06	474.4	10.97	20.6	0.30	0.30	0.01
全組織	--	101.66	--	11.35	--	0.37	--	0.04
動物数	3		3		3		5	

a 1 匹 (2.24) を除くと 0.38、b 1 匹 (1.89) を除くと 0.00
(Student の t 検定による)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 11 500 mg/kg [^{14}C] JC-940 を 1 回強制経口投与後の雌ラットにおける ^{14}C の体内分布 (平均濃度及び投与量%平均値) / 試験群 II A、VA、VII A

組織 臓器	2 時間		24 時間		72 時間		168時間	
	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%
全血	3.54	0.04	2.19	0.03	0.46	0.01	0.45	0.01
赤血球	3.77	0.02	1.57	0.01	0.75	0.00	0.31	0.00
血漿	4.43	0.04	2.01	0.02	0.12 ^d	0.00	0.16	0.00
心	3.58	0.00	1.67	0.00	0.10	0.00	0.07	0.00
肺	5.45	0.01	3.24	0.00	0.86	0.00	0.81	0.00
脾	3.09	0.00	1.31	0.00	0.12 ^o	0.00	0.09	0.00
腎	20.87	0.03	10.95	0.02	0.92	0.00	0.41	0.00
肝	24.10	0.15	10.31	0.10	1.30	0.01	0.56	0.01
脂肪	3.88	0.05	5.13	0.09	0.48	0.01	0.01	0.00
卵巣	4.59	0.00	3.72	0.00	0.27	0.00	0.00	0.00
筋肉	8.12	0.73	0.71	0.08	0.10	0.01	0.02	0.00
脳	2.84	0.00	0.72	0.00	0.01	0.00	0.05	0.00
骨	4.26	0.05	0.53	0.01	1.10 ^f	0.01	0.00	0.00
皮膚	5.92	0.19	1.21	0.05	0.21 ^g	0.01	0.18 ⁱ	0.01
骨髄	17.09	0.00	5.17 ^c	0.00	0.47 ^b	0.00	0.02	0.00
脾	11.11 ^a	0.00	2.10	0.00	0.20 ^j	0.00	0.11	0.00
副腎	9.83	0.00	2.61	0.00	0.17	0.00	0.00	0.00
胸腺	3.08	0.00	1.38	0.00	0.23 ^j	0.00	0.13 ^m	0.00
甲状腺	7.81 ^b	0.00	1.69	0.00	0.15	0.00	0.04 ⁿ	0.00
残部体組織 (カーカス)	3.48	0.49	1.18	0.20	0.20 ^k	0.03	0.06 ^o	0.01
消化管	4586.0	95.18	424.9	11.03	5.54	0.11	0.09 ^p	0.00
全組織	--	95.91	--	11.38	--	0.16	--	0.03
動物数	3		3		3		5	

^a±11.93、^b±7.15、^c±5.32、^d±0.19、^e±0.21、^f±1.83、^g±0.24、^h±0.82、ⁱ±0.32、^j±0.38、^k±0.29、^l±0.17、^o±0.06、^p±0.09、いずれも SD。^m1 匹 (0.65) を除くと 0.00、ⁿ1 匹 (0.18) を除くと 0.00 (Student の t 検定による)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 12 5 mg/kg [¹⁴C] JC-940 を 1 回強制経口投与後の雌雄ラットにおける ¹⁴C の体内分布 (平均濃度及び投与量%平均値) / 試験群 I B、VIB

組織 臓器	雄				雌			
	2 時間		168 時間		2 時間		168 時間	
	μg-eq./g	投与量%	μg-eq./g	投与量%	μg-eq./g	投与量%	μg-eq./g	投与量%
全血	0.28	0.31	0.02	0.03	0.32	0.34	0.02	0.02
赤血球	0.27	0.11	0.01	0.01	0.30	0.12	0.02	0.01
血漿	0.34	0.24	0.00	0.00	0.38	0.25	0.00	0.00
心	0.46	0.03	0.00	0.00	0.59	0.04	0.00	0.00
肺	0.53	0.05	0.01	0.00	0.73	0.08	0.04	0.00
脾	0.37	0.02	0.00	0.00	0.52	0.02	0.01	0.00
腎	1.95	0.25	0.01	0.00	2.16	0.31	0.01	0.00
肝	3.17	2.33	0.02	0.02	2.43	1.75	0.01	0.01
脂肪	0.72	0.89	0.00	0.01	0.98	1.15	0.00	0.01
精巣/卵巣	0.22	0.04	0.00	0.00	0.63	0.01	0.00	0.00
筋肉	0.22	1.77	0.00	0.01	0.24	1.81	0.00	0.00
脳	0.19	0.03	0.00	0.00	0.26	0.05	0.00	0.00
骨	0.18	0.18	0.00	0.00	0.22	0.23	0.00	0.00
皮膚	0.23	0.68	0.00	0.01	0.33	0.91	0.00	0.01
骨髓	0.61	0.00	0.00	0.00	1.07	0.00	0.00	0.00
脾	0.42	0.01	0.00	0.00	0.63	0.02	0.00	0.00
副腎	1.18	0.01	0.00	0.00	1.99	0.01	0.00	0.00
胸腺	0.33	0.01	0.00	0.00	0.39	0.02	0.00	0.00
甲状腺	0.36	0.00	0.00	0.00	0.40	0.00	0.02	0.00
残部体組織 (カーカス)	0.24	2.96	0.00	0.05	0.30	3.54	0.01	0.07
消化管	45.7	86.27	0.01	0.02	45.5	86.73	0.00	0.00
全組織	--	92.33	--	0.12	--	92.91	--	0.11
動物数	3		5		3		5	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 13 500 mg/kg [¹⁴C] JC-940 を 1 回強制経口投与後の雌雄ラットにおける ¹⁴C の体内分布 (平均濃度及び投与量%平均値) /試験群 II B、VII B

組織 臓器	雄				雌			
	2 時間		168 時間		2 時間		168 時間	
	μg-eq./g	投与量%	μg-eq./g	投与量%	μg-eq./g	投与量%	μg-eq./g	投与量%
全血	3.64	0.04	0.25	0.00	6.69	0.08	0.35	0.00
赤血球	3.50	0.02	0.32	0.00	5.69	0.03	0.50	0.00
血漿	34.67	0.28	0.02	0.00	26.89	0.21	0.03	0.00
心	4.60	0.00	0.00	0.00	7.37	0.00	0.00	0.00
肺	6.59	0.01	0.15	0.00	10.36	0.01	0.43	0.00
脾	4.83	0.00	0.10	0.00	5.41	0.00	0.07	0.00
腎	16.18	0.21	0.24	0.00	25.07	0.03	0.35 ^c	0.00
肝	26.58	0.10	0.74	0.01	34.28	0.23	0.70	0.01
脂肪	7.45	0.01	0.27 ^a	0.00	10.81	0.15	1.35 ^d	0.02
精巣/卵巣	3.80	0.31	0.02	0.00	9.15	0.00	0.02	0.00
筋肉	3.42	0.00	0.00	0.00	4.58	0.41	0.00	0.00
脳	2.75	0.02	0.01	0.00	4.37	0.01	0.02	0.00
骨	2.06	0.09	0.00	0.00	3.81	0.05	0.01	0.00
皮膚	2.65	0.00	0.03	0.00	4.69	0.16	0.01	0.00
骨髓	1.57	0.00	0.24 ^b	0.00	3.53	0.00	0.73 ^a	0.00
脾	8.66	0.00	0.01	0.00	10.78	0.00	0.01	0.00
副腎	10.80	0.00	0.01	0.00	17.60	0.00	0.61 ^e	0.00
胸腺	3.38	0.00	0.01	0.00	5.81	0.00	0.00	0.00
甲状腺	5.23	0.00	0.03	0.00	7.88	0.00	0.06	0.00
残部体組織 (カーカス)	4.19	0.61	0.03	0.01	5.08	0.75	0.02	0.00
消化管	4949.4	96.68	0.32	0.01	4985.1	101.63	0.14	0.00
全組織	--	97.58	--	0.02	--	102.75	--	0.02
動物数	3		5		3		5	

^a±0.33, ^c±0.35, いずれも SD

^b1 匹 (1.22) を除くと 0.00, ^d1 匹 (3.26) を除くと 0.88, ^e1 匹 (2.89) を除くと 0.28, ^f1 匹 (2.32) を除くと 0.19 (Student の t 検定による)

代謝物:

尿及び糞から同定または仮同定された代謝物と、それらの尿及び糞中での定量結果を表 14 にまとめた。

尿排泄物:

尿からは未変化の JC-940 ならびに 及び は検出されなかった。尿中代謝物はいずれも 2 種標識体の夫々に固有な代謝物であり、 及び が同定された。 は尿中 ¹⁴C の 49~63%、 は尿中 ¹⁴C の 37~41%、投与量の夫々、5~14%と 1~8%であった。 と は夫々、尿中 ¹⁴C の 12~23%及び 8~11%、投与量の 1.4~4.4%及び 0.7~3%を占めた。

未同定物質はいずれも低用量投与量の 6%未満、高用量投与量の 1.5%未満の微量物質であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

尿中の代謝物プロファイルは、雌では雄で認められない微量代謝物 2 種（投与量の夫々4%未満）が検出されたことを除いて雌雄で類似していた。

また、各代謝物の総対量は低用量と高用量の間で類似しており、尿中代謝物プロファイルの性差、用量差は顕著ではなかった。

糞排泄物：

糞中の ^{14}C の大部分（低用量 [^{14}C] JC-940 投与群で 83~84%、その他の試験群では 96%以上）は、2 種標識体に共通な放射性物質であった。糞中の残留物として未変化の JC-940、 ^{14}C が同定されたほか、 ^{14}C 及び

JC-940 の ^{14}C が水酸化され、 ^{14}C が仮同定された。

分析により、JC-940 の ^{14}C は、単離標品の FAB-MS、MS/MS 及び $^1\text{H-NMR}$ または ^{14}C が付加した ^{14}C のいずれかと構造推定された。

糞中の主 ^{14}C 物質は、未変化の JC-940 で、低用量では糞中の ^{14}C の 45~71%、高用量では 91~93%、投与量の夫々 35~51%及び 79~86%を占めた。主要な代謝物は、 ^{14}C または ^{14}C と仮同定された

であり、このものは糞中の ^{14}C の低用量では 13~23%（投与量の 10~16%）、高用量では 2~3%（投与量の 2~3%）を占めた。 ^{14}C 及び ^{14}C は微量物質であり、いずれも糞中の ^{14}C の最大でも夫々 8%と 4%を占めたにすぎない。

未同定物質中の最大の代謝物であった ^{14}C は 2 種標識体に共通と考えられる放射性物質であり、糞中の ^{14}C の低用量では 3~12%、高用量では 0.4~1.4%を占めた。同代謝物は単離し、MS 分析したが構造を推定出来るには至らなかった。その他の未同定物質はいずれも低用量投与量の 6%未満、高用量投与量の 1.5%未満の微量物質であった。

^{14}C 及び ^{14}C と ^{14}C は HPLC 上で明確な ^{14}C ピークとしては検出されなかったが、これらに相当する保持時間に夫々投与量の 0.2~0.4%と 0.3~0.6%の放射能が検出され、これらも微量物質として生成されていると考えられた。

糞中代謝物のプロファイルは、 ^{14}C が雄に比べて雌で低い点を除いて、雌雄で類似していた。また各代謝物の総対比も用量間でほぼ類似していた。

胆汁中代謝物：

胆汁中には未変化の JC-940 及び ^{14}C または ^{14}C は検出されなかった。検出された多数の代謝物のうち少なくとも 1 種の主要代謝物は、 ^{14}C または ^{14}C であった。胆汁中には多数の代謝物が含まれており、また量的に少なかったため、同定されなかった。しかし、HPLC 上での保持時間は糞中の多くの代謝物と共通していた。 ^{14}C と ^{14}C は、糞中と同様に、HPLC 上で明確な ^{14}C ピークとしては検出されなかったが、これらに相当する保持時間に投与量の夫々、0.02~0.05%の放射能が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 14 1 回強制経口投与群の尿及び糞中代謝物のまとめ／試験群 I A、I B、II A、II B

代謝物等	標識 ^{a)}	低用量				高用量			
		雄		雌		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与量%									
同定代謝物等	ms	-	38-51	-	35-50	-	82-86	-	79-84
	ms	-	10-16	-	13-16	-	2-3	-	2-3
	ms	-	3-4	-	3-4	-	0.6-1.1	-	0.8
	ms	-	0.2-0.4	-	-	-	-	-	-
	ms	-	0.3-0.6	-	-	-	-	-	-
	m	4	-	3	-	2	-	1	-
	m	11	-	14	-	5	-	5	-
	m	2	3	3	1	1	1	0.7	0.4
	s	4	-	8	-	1	-	2	-
未同定代謝物	ms	-	7-10	-	2	-	1	-	0.3-0.6
	s	1	-	1	-	0.4	-	0.3	-
	s	1	-	0.6	-	0.2	-	0.2	-
	ms	2	6	2	6	0.6	0.4	0.8	0.2
	ms	3	-	6	-	1	-	1.5	-
	s	-	5	-	3	-	0.7	-	0.2
	ms	-	-	3-4	-	-	-	0.5-0.7	-
	ms	-	2	-	2	-	1	-	1
	s	-	1	-	1	-	2	-	2

- : 不検出

a) ms: と の両方に共通な¹⁴C 成分、
 m:) に固有な¹⁴C 代謝物、
 s:) に固有な¹⁴C 代謝物

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

反復投与ラットにおける代謝；

反復投与群における [¹⁴C] JC-940 の排泄と 7 日後の体内分布及び尿糞中の代謝物プロファイルをそれぞれ表 15、16 及び 17 に示した。

尿排泄率は 1 回投与群の試験群 I に比べて高かったが、少なくとも雄では試験群 IV (1 回投与群) とは類似していた。雌では 1 回投与群よりも統計上有意に尿排泄が増加した (1 回投与 : 28~29%、反復投与 : 34%)。体内分布ならびに排泄物中の代謝物プロファイルも 1 回投与群の雄では検出されず、雌でのみ認められた尿中微量代謝物 () が反復投与群では雄でも検出 (投与量の 1%以下) されたことを除いて、1 回投与群のそれと類似していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 15 反復投与ラットにおける排泄のまとめ (累積排泄率)
[^{14}C] JC-940 / 低用量 (5 mg/kg) / 試験群ⅢA

時間	雄				雌			
	尿	糞	ケージ洗液	排泄総量	尿	糞	ケージ洗液	排泄総量
	投与量%							
0- 12	15.51	--	3.07	18.58	22.82	--	3.48	26.30
0- 24	20.91	41.68	3.77	66.36	30.63	45.39	4.60	80.63
0- 48	23.68	60.19	4.14	88.02	33.38	57.52	4.89	95.79
0- 72	24.41	63.08	4.30	91.79	33.84	58.42	4.98	97.24
0- 96	24.69	63.90	4.37	92.97	33.98	58.61	5.02	97.61
0-120	24.80	64.20	4.41	93.40	34.06	58.68	5.07	97.81
0-144	24.84	64.28	4.43	93.56	34.11	58.71	5.10	97.92
0-168	25.04	64.37	4.49	93.89	34.14	58.73	5.12	97.99
168 時間後体内残留量					0.36			
総回収量					94.30			
数値は 5 匹の平均値								

表 16 反復投与群における 5 mg/kg [^{14}C] JC-940 1 回強制経口投与 7 日後の ^{14}C の体内分布 (平均濃度及び投与量%平均値 / 試験群ⅢA)

組織 臓器	雄		雌	
	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%	$\mu\text{g-eq.}/\text{g}$	投与量%
全血	0.01	0.02	0.02	0.03
赤血球	0.02	0.01	0.03	0.01
血漿	0.00	0.00	0.00	0.00
心	0.02	0.00	0.01	0.00
肺	0.01	0.00	0.04	0.00
脾	0.01	0.00	0.01	0.00
腎	0.02	0.00	0.02	0.00
肝	0.02	0.02	0.02	0.01
脂肪	0.02 ^a	0.03 ^d	0.01	0.01
精巣 / 卵巣	0.00	0.00	0.00	0.00
筋肉	0.00	0.03	0.00	0.02
脳	0.00	0.00	0.00	0.00
骨	0.00	0.00	0.00	0.00
皮膚	0.02	0.08	0.01	0.04
骨髄	0.01	0.00	0.01	0.00
脾	0.00	0.00	0.00	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.01	0.00	0.00	0.00
残部体組織 (カーカス)	0.02 ^b	0.25 ^c	0.01	0.16
消化管	0.03 ^c	0.07 ^f	0.00	0.00
全組織	--	0.36	--	0.19
動物数	5		5	

^a1 匹 (0.07) を除くと平均 0.01、^b ± 0.02 、^c ± 0.02 、^d ± 0.04 e ± 0.28 、^f ± 0.08 、いずれも SD (Student の t 検定)

表 17 反復投与群の尿及び糞中代謝物のまとめ
(低用量 [^{14}C] JC-940 投与) / 試験群ⅢA

代謝物等	標識 ^{a)}	雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
投与量%					
同定代謝物等					
JC-940	(I) ms	-	32	-	26
		-	15	-	21
	ms	-	3	-	5
	ms	-	-	-	-
	ms	-	-	-	-
	m	4	-	3	-
	m	11	-	14	-
	m	3	4	3	4
未同定代謝物					
	ms	-	7	-	2
	ms	2	-	2	-
	ms	1	-	-	-
	ms	1	-	4	-
	ms	-	2	-	2

- : 不検出

a) ms:)と の両方に共通な ^{14}C 成分
m:)に固有な ^{14}C 代謝物

1)

2)

3)

まとめ:

吸収率;

MC 懸濁液として経口投与された [^{14}C] JC-940 は、5 mg/kg と 500 mg/kg のいずれの用量においてもまた雌雄のいずれにおいても、吸収率は低く、主に未変化の JC-940 が、主として糞中に排泄された。吸収率は、低用量群の胆汁排泄実験における 24 時間内の最小吸収率から雄は 20%、雌は 15%であった。

吸収速度・排泄速度・代謝経路;

吸収及び排泄は急速で、雌雄及び用量に係りなく、血中及び血漿中の ^{14}C 濃度は 2 時間で最高濃度となり、15~17 時間の (排泄相) 半減期で血漿から比較的速やかに消失した。ラット体内で JC-940 は、主に、
またこれに隣接する への の付加 (の生成) と の酸化を最初の反応とする経路で代謝された。主代謝経路は後者 に引き続く と の経路である (の生成)。この主代謝経路の他、JC-940 は (の生成) と (の生成)、
ならびに未同定代謝物の 及び/または 含む経路でも代謝された。JC-940 はこれらの代謝経路で最終的に水溶性物質に代謝され、低用量と高用量のいずれにおいても、また雌雄のいずれにおいても、168 時間で投与量のほぼ全量が、主に (一部、胆汁を介して) 糞中に、また一部が尿に排泄された。尿には JC-940 の基本骨格を失った開裂体が、糞には主に未吸収の JC-940 と が排泄された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

分布・蓄積；

吸収された [^{14}C] JC-940 の主たる分布臓器は、雌雄及び用量に係りなく、肝と腎であった。総じて、肝、腎、副腎、肺、脾及び骨髄に比較的高い濃度で ^{14}C は分布するが、代謝及び排泄に伴って組織中の ^{14}C 濃度は経時的に低下し、168 時間後には低用量では検出されなくなるか極めて低レベルとなった。経口投与された JC-940 のラットにおける代謝の性差は、尿排泄率と尿中の微量代謝物について認められた。代謝の用量差は、高用量になると吸収率が低下して尿排泄率が低下すること及び組織中濃度が高まる点を除けば、顕著ではなかった。雌雄共低用量の JC-940 を反復摂取することにより吸収が高まる傾向があるものの代謝経路が顕著に変わることはなく、また、JC-940 またはその代謝物が特定臓器から排泄されにくくなる傾向も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

経口投与後の JC-940 のラットにおける主要代謝経路

•

2 植物代謝

[¹⁴C] JC-940 のイネにおける代謝試験 (資料 51)

試験機関： Ricerca Inc. (米国) (GLP 対応)
(財) 残留農薬研究所
報告書作成年： 1993 年

検体： 非放射性検体 JC-940 (純度 %以上)
放射性検体

放射化学的純度； %、比放射能； mCi/mMole

放射化学的純度； %、比放射能； mCi/mMole

試験作物： イネ 品種； Tebonnet (インディカ種)
土壌を入れたポットを湛水状態にし、播種 1 カ月後の稲幼苗を移植し、温室
内で生育させた。用いた土壌、栽培環境は下記の通りである。
土壌； 米国アーカンソー州の水田から採取した微砂質壤土
(pH 6.7、有機物含量 1.0%)
設定温度； 日中 24℃、夜間 18℃
補光； ハロゲンランプ
湛水深； 2-7 cm

試験方法： 検体をフロアブル製剤にし、葉面塗布の場合は試験 1 において、3.2 kg a.i./
ha 施用液を 5 μl 施用し、試験 2 においては、3.2 kg a.i./ha 及び 6.4 kg a.i./
ha 施用液を夫々 5 μl 施用した。田面施用の場合は予定最大施用量、3.2 kg a.i./

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

ha及びその倍量の 6.4 kg a.i./haを施用した。施用液中の放射化学的純度は、両放射性検体共 97%以上であった。

試験群；

葉面塗布による葉表面からの浸透移行性；

試験 1；

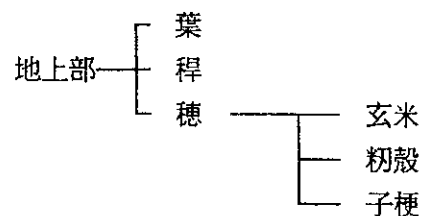
幼苗の葉中央部に放射性検体を帯状に塗布し、塗布後 0（数時間後）、7、29 日に全身オートラジオグラフを作成すると共に、根部、非処理葉及び処理葉（処理部、基部及び先端部）に分離して放射能を測定し、処理部から他部位への移行性を調べた。

試験 2；

幼苗の第 4 葉中央部に放射性検体を塗布し、塗布後 0（数時間後）、7、29、60 日に根部、処理葉及び非処理地上部に分離した後、表面洗浄して洗浄液と洗浄後の組織に分けて放射能を測定し、葉表面からの浸透性とは他部位への移行性を調べた。

田面施用後の根部からの吸収移行性及び収穫期稲体中残留物；

放射性検体を 2 用量で施用した後 0、1、7、29、61 日に根と地上部及び稲穂（61 日後のみ）を採取し、洗浄液と洗浄後組織中の放射能を測定し、根部からの吸収移行性を調べた。また、処理後 100 日の収穫期に稲体地上部を採取し、下記の作物部位に分離し、次項の分析に供した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

収穫期試料の分析；

抽出及び分画化：

収穫期の葉、桿及び籾殻；

葉と桿は表面洗浄し、籾殻は洗浄せずに下図のフローシートで分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

玄米:

下図のフローシートで分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

放射能測定；

液体試料中の放射能は、液体シンチレーション(LSC)計測して放射能を定量した。抽出残渣中の放射能は、試料の一部を自動燃焼装置で酸化燃焼処理して¹⁴Cを¹⁴CO₂に変え、これを捕集して、LSC測定して定量した。

代謝物等の分析；

定量：

表面洗浄液、作物組織抽出液及びそのサブフラクションは逆相系のHPLC(グラジエント溶出)で分析した。放射能の溶出は放射能フロー検出器で検出し、HPLC溶出液を1分間隔で分画してLSC計測し、各代謝物を定量した。

同定：

桿または葉表面洗浄液を代謝物同定に用いた。代謝物等は合成標品とのHPLC上での保持時間の比較及び、HPLCまたはTLCで分離した代謝物標品をLC/MS分析して同定または仮同定した。

、
については直接的な同定はできなかった。これらは合成標品の溶出するHPLC画分の放射能をそれらに帰属させた。

同定及び仮同定物質とその方法については次表の通りである。

	同定/仮同定	方法	備考
JC-940	(I) 同定	LC/MS+HPLC	

*： LC/MSでは ... の位置特定はされず、合成標品と同じHPLC画分に溶出するものを夫々、
または ... と仮同定した

結 果:

葉表面からの吸収移行性;

幼苗の葉中央部に標識検体を帯状に塗布し、処理部からの移行性を調査した試験 1 では、[^{-14}C]JC-940 と[^{-14}C]JC-940 のいずれにおいても、処理後 29 日で稲体中の放射能の 90-96%が処理葉の処理部に分布していた(表 1)。全身オートラジオグラフィーにおいても類似の結果であった。葉に塗布された[^{14}C]JC-940 は経時的に葉組織に浸透したが、60 日後では表面洗浄後の処理葉及び非処理部の地上部に稲体中の ^{14}C の夫々約 6~8%、7~15%が分布したのみであった(表 2)。なお、表 2 においては、3.2 kg a.i./ha及び 6.4 kg a.i./ha施用間において同様な傾向であったため 3.2 kg a.i./ha施用後のデータのみを示した。

表 1 葉中央に塗布後の放射性検体の幼苗中分布

処理後日数	[^{-14}C]JC-940			[^{-14}C]JC-940			
	0	7	29	0	7	29	
稲体中 ^{14}C に対する%							
処理葉	先端部	0.37	0.32	0.48	0.14	1.14	1.35
	処理部	99.1	98.1	96.3	99.7	98.5	90.1
	基 部	0.06	0.06	1.18	0.01	0.09	0.50
根		0.14	0.14	1.40	0.01	0.08	2.66
非処理葉		0.35	0.35	1.61	0.13	0.17	5.41

表 2 葉面処理後の放射性検体の幼苗中分布

処理後日数	[^{-14}C]JC-940				[^{-14}C]JC-940				
	0	7	29	60	0	7	29	60	
稲体中 ^{14}C に対する%									
根	表面洗浄液	0.00	0.09	0.00	1.44	0.00	0.00	0.38	0.04
	洗浄後組織	0.02	0.35	0.36	4.73	0.02	0.11	5.28	1.40
地上部									
(非処理部)	表面洗浄液	0.27	0.48	0.00	2.89	0.18	0.00	0.01	12.0
	洗浄後組織	0.03	0.25	1.16	7.23	0.01	0.11	4.45	14.9
(処理葉)	表面洗浄液	97.0	97.7	98.4	75.4	96.2	95.7	83.0	65.8
	洗浄後組織	2.64	0.72	1.08	8.27	3.59	4.03	5.87	5.90

施用量: 5 μl (3.2kg a.i./ha 散布相当)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

根からの吸収移行性;

表 3(3.2 kg a.i./ha及び6.4 kg a.i./ha施用間において同様な傾向であったため 3.2 kg a.i./ha施用後のデータのみを示す)に示したように、田面水に施用された標識検体は両標識体共に、また施用量に係りなく経時的に稲体に吸収され、穂を含む稲体の全身に移行・分布した。3.2 kg a.i./ha施用後 61 日には根部(表面洗浄後)中の ^{14}C を上回る施用量の 7-12%の ^{14}C が地上部組織(表面洗浄後)に移行したほか、稲穂にも処理量の 0.2%の ^{14}C が移行した。地上部組織(表面洗浄後)中の ^{14}C 濃度は、61 日後までほぼ経時的に上昇した。

表 3 田面処理後の放射性検体の幼苗中分布

		[^{14}C]JC-940				[^{14}C]JC-940			
		0 ^a	7 ^a	30 ^a	61 ^a	0 ^a	7 ^a	30 ^a	61 ^a
稲体中 ^{14}C に対する%									
根	表面洗浄液	18.8	11.0	6.7	4.8	12.4	13.1	9.2	3.8
		[0.03	0.08	0.73	0.78]	[0.03	0.04	0.76	0.49]
	洗浄後組織	20.4	36.6	30.4	21.2	4.6	23.0	42.5	33.3
		[0.03	0.26	3.29	3.48]	[0.01	0.07	3.52	4.29]
		(0.32	1.30	1.96	2.88)	(0.37	1.13	2.44	2.47)
地上部	表面洗浄液	31.1	25.1	21.0	2.3	71.6	16.0	8.4	5.1
		[0.06	0.18	2.27	0.38]	[0.15	0.05	0.69	0.66]
	洗浄後組織	22.7	27.3	41.8	70.4	11.4	47.9	39.9	55.9
		[0.04	0.19	4.53	11.55]	[0.02	0.15	3.30	7.19]
		(--	--	3.01	4.75)	(0.82	1.88	2.65	2.33)
稲穂	表面洗浄液				0.18				0.29
					[0.03]				[0.04]
	洗浄後組織				1.25				1.56
					[0.20]				[0.20]
					(0.97)				(0.56)

施用量:3.2 kg a.i./ha、^a処理後日数、[]:施用量%、(): $\mu\text{g-eq./g}$

収穫期稲体中残留物；

全放射能の体内分布と残留レベル；

収穫期稲体地上部作物部位中での¹⁴Cの分布を表4にまとめた。

葉、稈、子梗、玄米、糠の間での¹⁴Cの分布パターン及び分布濃度は、両標識体で類似していた。全¹⁴Cの残留レベルは全体的に高かった。最も高かったのは葉（49.2～63.3%）で、最も低かったのは玄米（0.7～1.5%）であった。3.2 kg a.i./ha施用時の全¹⁴C濃度は稲藁（葉+稈）で、全¹⁴Cに対して91～93%に相当する約23～29 μg eq.（組織1g当たりのμg）、玄米で約0.4～0.7 μg eq.であった。地上部の全ての作物部位中で¹⁴Cの残留濃度は、高用量では低用量よりも高まったが、必ずしも施用量に比例はせず、玄米中濃度は施用量が2倍になっても約1.5倍になったのみであった。葉及び稈中の全¹⁴Cの1/5～1/3は表面洗浄液画分に回収された。

表4 収穫期稲体中の地上部放射能残留量

	[¹⁴ C]JC-940		[¹⁴ C]JC-940	
	3.2 ^a	6.4 ^a	3.2 ^a	6.4 ^a
	地上部全 ¹⁴ C に対する%			
稲藁	93.7 (29.49)	94.0 (47.31)	91.8 (22.84)	94.4 (38.09)
葉	63.3 (58.57)	61.0 (97.06)	49.2 (42.70)	43.0 (62.76)
表面洗浄液	24.6 (22.72)	21.9 (34.84)	9.8 (8.49)	16.7 (24.28)
洗浄後組織	38.8 (35.85)	39.1 (62.23)	39.4 (34.21)	26.4 (38.48)
稈	30.4 (14.50)	33.0 (24.28)	45.6 (15.21)	51.4 (28.67)
表面洗浄液	7.3 (3.48)	6.2 (4.56)	9.3 (3.09)	12.0 (6.70)
洗浄後組織	23.1 (11.02)	26.8 (19.72)	36.4 (12.12)	39.4 (21.97)
子梗	1.4 (17.52)	1.5 (30.48)	1.7 (18.16)	2.1 (28.13)
玄米	0.7 (0.41)	0.7 (0.57)	1.5 (0.68)	1.5 (0.94)
糠	4.2 (7.82)	3.9 (11.48)	2.0 (3.03)	1.9 (4.07)

^a施用量、kg a.i./ha、（ ）内はμg-eq.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

葉及び稈中の残留物；

各抽出画分への分布：

^{14}C の葉及び稈の各抽出画分への分布パターンは、表5に示したように両標識体で類似していた。また葉と稈でも類似していた。表面洗浄液画分中の ^{14}C の大部分は有機溶媒で抽出された(OR_1 画分)。表面洗浄後の葉及び稈中の ^{14}C 残留物のうち葉では約1/2、稈では約2/3が含水アセトンで抽出され、葉ではその75~86%、稈では89%以上が酢酸エチルに転溶された(OR_1 画分)。抽出残渣に残ったのは、葉及び稈中の全 ^{14}C の約2~3%であった。水相(AQ_1 画分)に残る ^{14}C の葉及び稈中の全 ^{14}C に対する割合は、[^{14}C]JC-940処理区(約2~5%)に比べて[^{14}C]JC-940処理区(約3~11%)の方が高かった。

表5 葉及び稈の各抽出画分への ^{14}C の分布

	[^{14}C]JC-940		[^{14}C]JC-940		
	3.2 ^a	6.4 ^a	3.2 ^a	6.4 ^a	
作物部位中全放射能に対する%					
葉	表面洗浄液	40.7	36.0	19.6	36.6
	有機溶媒相 (OR_{sw})	36.7	32.8	17.4	33.1
	水相 (AQ_{sw})	4.0	3.2	2.2	3.5
	洗浄後組織	59.0	59.9	73.6	60.7
	有機溶媒相 (OR_1)	27.6	33.4	36.9	29.1
	水相 (AQ_1)	4.4	4.7	10.8	9.8
	抽出残渣 (PES_1)	27.0 [3.8]	21.8 [3.8]	25.9 [2.4]	21.8 [2.3]
稈	表面洗浄液	29.1	19.1	19.8	23.2
	有機溶媒相 (OR_{sw})	25.1	18.7	18.9	22.6
	水相 (AQ_{sw})	4.0	0.4	0.9	0.6
	洗浄後組織	62.0	64.5	75.5	77.1
	有機溶媒相 (OR_1)	47.4	43.6	45.7	53.7
	水相 (AQ_1)	2.1	1.9	5.5	3.1
	抽出残渣 (PES_1)	12.5 [2.2]	19.0 [2.5]	24.3 [2.9]	20.3 [2.5]

^a: 施用量、kg a.i./ha、 []: PES_1 画分加水分解後の残渣中 ^{14}C

OR₁ 画分中の残留物:

表 6 に OR₁ 画分の代謝物分析結果をまとめた。葉及び稈中の OR_{SW} 及び OR₁ 画分中の ¹⁴C の 3%以上が同定または仮同定、もしくは HPLC 保持時間の一致により代謝物が推定された。同画分中の主要な残留物は、JC-940 (10 ~ 15% の [] を含む)、 [] (一部、 [] を含む可能性あり)であった。 [] と同じ HPLC 画分に溶出される ¹⁴C は微量であった。未同定代謝物は少なくとも 4 種類検出された。最大の未同定物質は、葉または稈中の全 ¹⁴C 残留量の約 6~10%を占めた。この未同定物質は、2 種の標識体で同じ HPLC 画分に回収されるが、2 種標識体に共通な代謝物かどうかは明らかにはできなかった。

表 6 葉及び稈表面洗浄液及び洗浄後抽出液の OR(OR_{SW} + OR₁)画分中の残留物

	葉				稈			
	[] ^a ¹⁴ C]		[] ^a ¹⁴ C]		[] ^a ¹⁴ C]		[] ^a ¹⁴ C]	
	3.2 ^a	6.4 ^a	3.2 ^a	6.4 ^a	3.2 ^a	6.4 ^a	3.2 ^a	6.4 ^a
	μg-eq./g							
合計	58.57	97.06	[42.70]	[62.76]	14.50	24.28	15.21	28.67
JC-940 ¹⁾ (I)	16.47	31.79	14.05 [14.30]	25.03 [25.67]	7.07	9.92	6.15	16.53
	1.43	1.83	0.42 [0.44]	0.55 [0.55]	0.18	0.15	0.09	0.14
	0.65	0.86	0.29 [0.30]	0.36 [0.36]	0.08	0.07	0.06	0.06
	6.00	7.41	—	—	1.22	2.57	—	—
	3.34	5.46	—	—	0.25	0.36	—	—
	—	—	1.49 [1.58]	2.14 [2.36]	—	—	0.69	0.93
	—	—	2.14 [4.52]	3.34 [6.57]	—	—	1.13	2.68
未同定 ⁵⁾	7.23	10.65	3.86 [4.01]	5.61 [5.78]	1.12	1.23	1.12	1.13
(max) ⁶⁾	3.91	5.99	2.21 [2.31]	2.91 [3.00]	0.66	0.75	0.81	0.65

[]:AQ₁ の酸加水分解物から得た有機溶媒抽出液 (OR₂) 中の残留物を含む値

^a 施用量、kg a.i./ha

1) [] を含む、 2) []

4) [] が含まれている可能性あり

5) 両標識体共それぞれ少なくとも 4 種、 6) 未同定 HPLC 画分中の最大のもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

AQ₁画分;水相(AQ₁画分)は更に塩基性下で有機溶媒抽出したが、両標識体の¹⁴C 共有機溶媒に抽出されたのは、ごくわずかに過ぎなかった(AQ₁中の¹⁴Cの5%以下、玄米中全¹⁴Cの2%以下)。最終的に得られた水相(AQ₂画分)中には、[¹⁴C]JC-940 処理区では玄米中の¹⁴Cの約14~15%、[¹⁴C]JC-940 処理区では約30%が含まれていたが、放射能の濃度が低く、代謝物の分析は出来なかった。

抽出残渣画分(PES₁):

玄米中の¹⁴CはPES₁に最も多く残り、[¹⁴C]JC-940 処理区で43~48%、[¹⁴C]JC-940 処理区で56~65%であった。PES₁を塩基加水分解し、有機溶媒抽出したが、両標識体共PES₁中の¹⁴Cの81%以上は水相に残った。別途PES₁画分を調製し、りん酸緩衝液で洗浄後アミラーゼ加水分解し、更にプロテアーゼ加水分解した。これらの処理で[¹⁴C]JC-940 処理区ではPES₁中の¹⁴Cの約62~69%、[¹⁴C]JC-940 処理区で約70%が、主にアミラーゼ加水分解処理により水相に遊離された。遊離された¹⁴Cは有機溶媒には全く抽出されなかった。以上の結果より、PES₁画分中の¹⁴Cの多くは、多糖抱合体となっているか、玄米中の多糖類や蛋白など高分子物質に取り込まれているものと推定された。

玄米中の残留物量割合:

3.2~6.4 kg/ha施用量当りの玄米中の残留物量割合(残留物量/施用量)は、玄米中の残留物濃度及び玄米収量、ポット当りの施用量からの換算よりJC-940は施用量の0.03~0.07%であった。すなわち、施用量の0.03~0.07%が玄米中に移行し、検出された。 、 、 夫々、0.03~0.04%、0.00~0.02%、0.00~0.01%、0.00~0.01%であった。

地上部部位中の残留物濃度;

これまでの結果から、表9に3.2 kg a.i./ha施用量の、表10に6.4 kg a.i./ha施用量の地上部部位(葉・稈・玄米)中の¹⁴Cの分布割合(%)を示した。、本表は代謝物まとめの表に対応する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表8 玄米中の残留物

	[^{14}C] JC-940		[^{14}C] JC-940	
	3.2 ^a	6.4 ^a	3.2 ^a	6.4 ^a
	$\mu\text{g-eq./g}$			
全残留量	0.38 [100]*	0.59 [100]*	0.64 [100]*	1.01 [100]*
有機相 (OR ₁) 画分	[41.4]	[41.2]	[10.7]	[18.8]
JC-940 ¹⁾ (I)	0.04 [11.6]	0.11 [17.9]	0.04 [6.4]	0.14 [14.0]
水相 (AQ ₁) 画分	[15.1]	[22.2]	[28.2]	[27.2]
塩基加水分解有機相 (OR ₂)	[0.4]	[2.0]	[0.0]	[0.0]
抽出残渣 (PES ₁) 画分	[47.9]	[43.3]	[65.3]	[55.6]
酵素処理後残渣 ⁶⁾	[15.0]	[9.8]	[10.4]	[10.6]
塩基加水分解有機相 (OR ₃) ⁷⁾	—	[10.3/50.7]	—	[0.7/52.2]

[] : 玄米中全残留量に対する% *: 回収率

^a 施用量、kg a.i./ha

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 9 地上部部位中の残留物分布(施用量:3.2 kg a.i./ha)

		葉		稈		玄米	
		[¹⁴ C]	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]
		地上部部位中- ¹⁴ C(%)					
全 ¹⁴ C		63.32	[49.23]	30.42	45.61	0.73	1.48
JC-940 ¹⁾	(I)	17.81	[16.49]	14.83	18.44	0.08	0.09

[] : AQ₁ の酸加水分解物から得た有機溶媒抽出液(OR₂)中の残留物を含む値

表 10 地上部部位中の残留物分布(施用量:6.4 kg a.i./ha)

		葉		稈		玄米	
		[¹⁴ C]	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]	[¹⁴ C]
		地上部部位中- ¹⁴ C(%)					
全 ¹⁴ C		61.00	[43.01]	32.97	51.43	0.65	1.48
JC-940 ¹⁾	(I)	19.98	[17.59]	13.47	29.65	0.12	0.21

[] : AQ₁ の酸加水分解物から得た有機溶媒抽出液(OR₂)中の残留物を含む値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

田面施用された JC-940 の水稲における主要代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

3 土壌中運命に関する試験

1) 好気水系代謝

(資料 52)

試験機関:Ricerca Inc.(米国)(GLP 対応)

(財)残留農薬研究所

報告書作成年:1992 年

検 体: 非標識検体 JC-940(純度 %以上)
標識検体

放射化学的純度; %、比放射能; mCi/mMole

放射化学的純度; %、比放射能; mCi/mMole

試験方法: 及び を ^{14}C でユニフォーム標識した約 3.2ppm 濃度の JC-940 を用いて $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗所条件において、水と微砂質埴土が約 4 対 1 からなる好気水系土壌中での代謝を 17 週間にわたり試験した。

土壌及び試験系の調製;

米国ルイジアナ州の農園から採取した次頁の物理化学性を有する土壌を 2 mm の篩を通した後 150ml のフラスコに入れ、乾土重量 1(31g)に対して約 4 倍重量の水(119g)で湛水した。これに、 CO_2 フリーの空気を通気して $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗所で 11 日間前処理し、好気条件試験系を調製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

土性	微砂質埴土
微砂質含量	50.0%
粘土含量	44.0%
有機物含量	1.6%
pH	6.5
陽イオン交換容量	21.9meq./100g

調製後、試験容器中の土壌／水懸濁液に標識検体のアセトン溶液を添加した。検体の添加濃度は JC-940 の慣行施用量最大値 (3.2 kg a.i./ha) に相当する 3.2 $\mu\text{g/g}$ (乾土) とした。この試験容器をデシケータに入れ 25 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ で暗所に静置した。デシケータ内に CO₂ フリーの空気を連続通気し、デシケータからの空気を各 2 連のクロモソルブ 102 と 1N-NaOH 溶液のトラップに順次通し、揮発性有機物と CO₂ を夫々捕集した。

分析;

施用後 0、3、7、15、30、42、56、84 及び 119 日の各時点で土壌／水懸濁液の一部 (2 本の試験容器から各 10ml) を採取し残留物を分析した。同時点でクロモソルブ 102 は交換し、また 1N-NaOH 溶液は、その 1 部 (1ml \times 2) を採取し、夫々放射能測定して揮発性有機物と CO₂ 発生量を測定した。

土壌／水懸濁液の分析:

土壌／水懸濁液を減圧濾過し、水面分と土壌画分に分離した。

水面分; 水面分の一部を液体シンチレーション計測 (LSC) による放射能の分析に供した後、残部を 0.2 μg ポアサイズの濾紙で濾過した。濾液と残渣のアセトニトリル洗浄液をまとめ、HPLC 及び TLC による代謝物分析に供した。

土壌画分; 風乾した後メタノール抽出し、抽出液を減圧濃縮してアセトニトリルに溶解し、HPLC 及び TLC による代謝物分析に供した。メタノール抽出後の残渣は燃焼処理した後、LSC 分析して放射能を測定した。

揮発性物質の分析:

揮発性有機物; クロモソルブ 102 トラップの一部を燃焼処理した後 LSC 分析して放射能を測定した。

CO₂; 1N-NaOH 溶液トラップの一部を LSC 分析して、放射能を測定した。

代謝物の定量及び同定;

土壌画分のメタノール抽出液と水面分は、逆相系 HPLC で分析し、放射性成分を定量した。JC-940 及び代謝物は、合成標品との HPLC 上での保持時間の一致、順相系 TLC コクロマトグラフィーによる R_f 値の一致及び LC/MS による質量分析を基に同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

半減期の算定；

水及び土壌画分中の JC-940 の合計値を基に、その消失を 1 相性または 2 相性の 1 次減衰式に当てはめ、最小二乗法による回帰分析をして半減期を計算した。

結 果：

揮発性物質の生成及びマテリアルバランス；

表 1 に揮発性物質の生成量、水及び土壌画分への ^{14}C の分布、ならびに施用した ^{14}C の全回収率(マテリアルバランス)を示した。

処理後 119 日までに[^{-14}C]JC-940 では施用量の約 9%が、[^{-14}C]JC-940 では 27%が、いずれも $^{14}\text{CO}_2$ にまで分解された。両標識体共クロモソルブ 102 に捕集される揮発性有機物の生成は認められなかった。両標識体共施用直後で ^{14}C は、水画分に 60~65%、土壌画分に 35~40%の比率で分布したが、土壌画分に分布する ^{14}C の割合が経時的に高まり、119 日後には両標識体共施用量の約 50%が土壌画分に分布及び残留した。一方、水画分中には 119 日後で、[^{-14}C]JC-940 では施用量の 32%、[^{-14}C]JC-940 では 18%の ^{14}C が分布及び残留した。試練期間中のマテリアルバランスは、83~100%であった。

表 1 マテリアルバランス

処理 後 日数	[^{-14}C]JC-940					[^{-14}C]JC-940				
	水 画分	土壌 画分	揮発性物質 CO_2	揮発性物質 有機物	マテリアル バランス	水 画分	土壌 画分	揮発性物質 CO_2	揮発性物質 有機物	マテリアル バランス
	施用量%									
0	60	40	0.0	0	100	65	35	0.0	0	100
3	45	48	0.04	0	93	55	45	0.07	0	100
7	34	63	0.3	0	97	38	61	0.36	0	99
15	40	54	1.3	0	95	38	53	2.7	0	94
30	35	55	1.8	0	92	29	51	2.7	0	83
42	37	53	3.1	0	93	27	49	7.1	0	83
56	33	55	3.7	0	92	25	52	13.6	0	91
84	28	56	5.8	0	90	19	53	19.0	0	91
119	32	50	9.3	0	91	18	48	26.9	0	93

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

水画分及び土壌抽出液中の残留物；

表 2 及び 3 に水画分と土壌抽出液(メタノール抽出液)の HPLC 分析の結果をまとめた。

[^{14}C]JC-940:

水画分中に占める主要物質は未変化の JC-940 と ^{14}C であった。同画分中には前述した様に施用量の約 60%が分布したが、施用後 3 日ではそのほとんどが未変化の JC-940 (97.6%)で、 ^{14}C は検出されなかった。しかし、 ^{14}C は経時的に増加し、119 日後には同画分中の 50.8%(施用量の 16.3%)にまで達し、逆に未変化の JC-940 は 47.6%にまで低下した。土壌抽出液中の ^{14}C は、全期間を通して、そのほぼ全量が未変化の JC-940 であった。未同定の代謝物 1 種が検出されたが、その量は最大でも施用量の 1%以下であり、かつ経時的に減少した。

表 2 [^{14}C]JC-940 処理群の代謝物定量結果

処理後 日 数	水画分		土壌画分		土壌+水
	JC-940	抽出液	抽出液	抽出残渣	JC-940
		施用量 %			
0	59.4 (99.2)	37.6 (96.6)		3	97
3	44.2 (97.6)	40.6 (97.2)		11	85
7	30.9 (91.8)	45.6 (95.8)		20	77
15	34.8 (87.2)	29.7 (96.6)		22	65
30	29.2 (83.2)	32.6 (97.7)		21	62
42	30.1 (82.2)	33.6 (98.2)		23	64
56	24.4 (74.0)	31.8 (98.6)		24	56
84	16.3 (57.5)	31.2 (98.6)		25	47
119	15.2 (47.6)	24.4 (99.2)		25	40

()内の数字は、水画分中及び土壌画分の抽出液中の各物質の割合、Unk:未同定

[^{14}C]JC-940:

水画分中の主要物質は全期間を通して未変化の JC-940 であった。微量物質として ^{14}C と ^{14}C 及び未同定の代謝物 4 種が検出された。 ^{14}C 及び未同定物質のうち 2 種の量は、いずれも最大で施用量の 0.05-1.1%であり、試験期間中に低下した。他の 2 種の未同定物質は、試験期間の最終時点で検出されたが、いずれも施用量の 1%未満の微量に過ぎなかった。土壌抽出液中の ^{14}C は、全期間を通してそのほぼ全量が未変化の JC-940 に由来しており、代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

は検出されなかった。

表3 [^{14}C]JC-940 処理群の代謝物定量結果

処理 後 日数	水面分		土壌画分		土壌+水
	JC-940		抽出液 ¹⁾ JC-940	抽出残渣	JC-940
	施用量%				
0	63.8		40.4	3	104
3	53.7		38.0	10	92
7	35.7		44.8	20	80
15	35.4		33.6	20	69
30	28.8		38.5	19	67
42	26.6		30.4	21	57
56	25.2		32.1	22	57
84	18.6		34.4	24	53
119	16.6		23.6	26	40

¹⁾ 抽出液中の ^{14}C の全量が未変化体

土壌抽出残渣の分析;

メタノール抽出後の土壌抽出残渣中の ^{14}C 物質を特徴づけるため、施用後15、56及び119日の土壌抽出残渣を更に IN-HCl /メタノールで振とう抽出し、抽出液をHPLC分析した。結果を表4にまとめた。いずれの標識体の場合も土壌抽出残渣中の ^{14}C の39~62%(施用量の約10~14%)がこの操作で抽出され、同抽出液中の ^{14}C の95%以上(施用量の約12~13%)が未変化のJC-940であった。

表4 土壌抽出残渣中の ^{14}C 分布

処理 後 日数	[^{14}C]JC-940		[^{14}C]JC-940	
	抽出可能 (%)	抽出画分中の物質割合 (JC-940 代謝物)	抽出可能 (%)	抽出画分中の物質割合 (JC-940 代謝物)
15	61.6	(94.6)	60.8	(97.5)
56	54.4	(95.0)	47.9	(97.8)
119	49.1	(95.5)	39.0	(95.9)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

JC-940 の半減期；

2 種標識体の試験での土壌／水懸濁液中での JC-940 の消失パターンは 2 相性の 1 次減衰を示した。第 1 相目半減期は 3～4 日であり、第 2 相目半減期は約 132 日であった。

まとめ： JC-940 は好氣的湛水条件とした米国土壤（微砂質埴土）では、約 3～4 日と 132 日の半減期となる 2 相性の 1 次減衰式に従って CO₂ にまで分解された。CO₂ 以外の主要代謝物として と 、微量代謝物として が検出及び同定された。これらの代謝物はいずれも水相に分布し、土壌中の残留物のほぼ全量は未変化の JC-940 であった。 と は一時的な代謝中間体であり、速やかに消失したが、 の消失は試験期間内では観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

JC-940 の好気水系条件下における主要代謝経路

2) 嫌気水系代謝

(資料 53)

試験機関:Ricerca Inc.(米国)(GIP 対応)

(財)残留農薬研究所

報告書作成年:1992年

検 体: 非標識検体 JC-940(純度 %以上)
放射線検体

放射化学的純度; %、比放射能 mCi/mMole

放射化学的純度; %、比放射能; mCi/mMole

試験方法: 及び を ^{14}C でユニフォーム標識した約 3.2ppm 濃度の JC-940 を用いて $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所条件において、水と微砂質壤土が約 4 対 1 からなる嫌気水系土壌中での代謝を 52 週にわたり試験した。

土壌及び試験系の調製;

米国アーカンソー州の稲水田から採取した下記の物理化学性を有する土壌を 2 mm の篩を通した後 150ml のフラスコに入れ、乾土重量 1 (25.4g) に対して約 4 倍量の水 (97g) で湛水し、窒素を通気して $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所で 84 日間前処理し、嫌気条件試験系を調製した。

土性	微砂質壤土
微砂質含量	69.0%
粘土含量	19.0%
有機物含量	1.6%
pH	5.5
陽イオン交換容量	8.9meq./100g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

調製後、試験容器中の土壌／水懸濁液に放射性検体のアセトン溶液を添加し、土壌／水懸濁液を激しく攪拌して検体を均一に分布させた。検体の添加濃度は JC-940 の慣行施用量最大値(3.2 kg a.i./ha)に相当する 3.2 $\mu\text{g/g}$ (乾土)とした。

この試験容器をデシケータに入れ 25 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ で暗所に静置した。デシケータ内に窒素を連続通気し、デシケータからの空気を各 2 連のクロモソルブ 102 と IN-NaOH 溶液のトラップに順次通し、揮発性有機物を夫々捕集した。

分析;

施用後 0、1、3、7 日、2、4、8、12、17、26、39 及び 52 週の各時点で、各標識体あたり 2 本の試験容器を採取し、残留物を分析した。また、同時点でクロモソルブ 102 トラップ及び IN-NaOH トラップを交換し、その 1 部(クロモソルブ 102:30 mg \times 3 点、NaOH 溶液:1ml \times 2 点)を採取し、放射能測定して揮発性物質発生量を測定した。

土壌／水懸濁液の分析:

土壌／水懸濁液を減圧濾過し、水面分と土壌画分に分離した。

水面分;水面分の一部を液体シンチレーション計測(LSC)による放射能の分析に供した後、残部を 0.2 μm ポアサイズの濾紙で濾過した。濾液と残渣のアセトニトリル洗浄液をまとめ、HPLC 及び TLC による代謝物分析に供した。

土壌画分;風乾した後メタノール抽出し、抽出液を減圧濃縮してアセトニトリルに溶解し、HPLC 及び TLC による代謝物分析に供した。メタノール抽出後の残渣は燃焼処理した後、LSC 分析して放射能を測定した。

揮発性物質の分析:

揮発性有機物;クロモソルブ 102 は燃焼処理した後、 IN-NaOH 溶液は直接 LSC 分析して放射能を測定した。

代謝物の定量及び同定;

土壌画分のメタノール抽出液と水面分は、逆相系 HPLC で分析し、放射性成分を定量した。JC-940 及び代謝物は、合成標品との HPLC 上での保持時間の一致及び順相系 TLC コクロマトグラフィーによる Rf 値の一致を基に同定した。

半減期の算定;

水及び土壌画分中の JC-940 の合計値を基に、その消失を 1 相性または 2 相性の 1 次減衰式に当てはめ、最小二乗法による回帰分析をして半減期を計算した。

結 果:

揮発性物質の生成及びマテリアルバランス;

表 1 に揮発性物質の生成量、水及び土壌画分への ^{14}C の分布、ならびに施用した ^{14}C の全回収率(マテリアルバランス)を示した。処理後 26 週までに 2 種標識体のいずれにおいてもクロモソルブ 102 に捕集される揮発性放射性物質は検出されなかった。一方、NaOH に捕集される揮発性放射性物質は、52 週後までに、[^{14}C]JC-940 から施用量の 3.4%、[Ph- ^{14}C]JC-940 から施用量の 2.1%生成された。この揮発性放射性物質は量的に少なく、同定できなかったが、完全な嫌気条件が維持されていたためどちらの標識体の場合も $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性放射性物質と考えられた。

両標識体共施用直後で ^{14}C は水に 53~54%、土壌に約 46%の比率で分布した。土壌画分に分布する ^{14}C の割合は経時的に高まり、52 週後には両標識体共施用量の約 67%が土壌画分、30~31%が水画分に分布及び残留した。試験期間中のマテリアルバランスは、両標識体共 82.5~107.2%で良好であった。

表 1 マテリアルバランス

処理後 日数 (週)	[^{14}C]JC-940					[^{14}C]JC-940				
	水 画分	土壌 画分	揮発性物質 NaOH	揮発性物質 クロモソルブ	マテリアル バランス	水 画分	土壌 画分	揮発性物質 NaOH	揮発性物質 クロモソルブ	マテリアル バランス
	施用量%									
0	53.2	46.4	0.0	0.0	99.6	54.4	45.6	0.0	0.0	100.0
1	53.5	50.6	0.0	0.0	104.1	52.0	44.8	0.0	0.0	96.8
3	50.5	45.1	0.1	0.0	95.7	51.6	38.7	0.2	0.0	90.5
7 (1)	43.3	58.4	0.1	0.0	101.8	41.4	50.5	0.2	0.0	92.1
14 (2)	43.2	58.4	0.4	0.0	102.0	44.0	54.3	0.6	0.0	99.0
28 (4)	39.9	65.6	0.8	0.0	106.4	39.5	53.8	1.4	0.0	94.7
56 (8)	39.4	55.9	1.0	0.0	96.3	35.3	45.7	1.5	0.0	82.5
84 (12)	46.9	55.5	1.1	0.0	103.5	47.3	48.6	1.8	0.0	97.7
119 (17)	46.9	59.0	1.2	0.0	107.2	47.5	48.8	1.9	0.0	98.2
182 (26)	34.7	61.8	1.4	0.1	98.1	33.5	61.5	2.2	0.0	97.3
273 (39)	33.9	69.5	1.8	0.4	105.6	30.4	64.6	2.8	0.0	97.8
364 (52)	31.1	67.3	2.1	0.6	101.1	30.3	66.7	3.4	0.0	100.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

水画分及び土壌抽出液中の残留物；

表2と3に水画分と土壌抽出液(メタノール抽出液)のHPLC分析の結果をまとめた。

[^{14}C]JC-940:

水画分中から検出された放射性物質の大部分(>88%)は未変化のJC-940であった。HPLCとTLCで と同定された代謝物と未同定物質1種が検出されたが、それらの量は最大でも夫々施用量の1.6%(52週後)及び1.8%(39週後)に過ぎなかった。JC-940は0日後の53.0%から52週後には27.5%に低下した。

土壌画分中の ^{14}C は67~97%がメタノールで抽出可能であった。抽出残渣量は、施用直後の約8%から26週後までに経時的に増加し、約22%の最高値に達した後、やや減少傾向を示した。土壌抽出液中の ^{14}C は全期間を通してその大部分が未変化のJC-40であった。未同定物質2種が検出されたが、内1種は、施用液中の不純物と考えられ、施用直後でも検出された。他の1種は、施用26週後から検出され、代謝分解物と考えられた。未同定物質はいずれも施用量の0.8%以下に過ぎなかった。

表2 [^{14}C]JC-940 処理群の代謝物定量結果

処理後 日数 (週)	水画分	土壌画分		土壌+水
	JC-940	抽出液 JC-940	抽出残渣	JC-940
		施用量%		
0	53.0	44.3	8.4	97.3
1	53.3	43.1	8.2	96.2
3	49.9	42.3	8.5	92.0
7(1)	43.0	49.5	10.5	92.6
14(2)	42.8	47.3	14.3	89.9
28(4)	38.6	48.1	14.4	86.7
56(8)	36.7	53.2	16.7	90.0
84(12)	45.1	39.6	17.4	84.6
119(17)	44.7	38.7	18.7	83.2
182(26)	31.7	41.5	21.5	73.1
273(39)	30.4	46.3	20.8	76.7
364(52)	27.5	45.5	20.4	72.8

¹⁾17週までは1種、26週以降は2種の合計量、

ND: 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

[^{14}C]JC-940:
 [^{14}C]JC-940と同様に水画分中の ^{14}C の大部分は全期間を通して未変化の JC-940 であった。微量物質として、HPLC で未同定代謝分解物が 4 種検出された。これらはいずれも最大で施用量の 1%未満であり、その内 1 種は HPLC と TLC で と同定された代謝物であった。他は、
 及び と HPLC 保持時間が一致する代謝物、他の 1 種は [^{14}C]JC-940 から検出された未同定物質と同一の物質(不純物)であった。TLC でも に対応する部位に痕跡量の放射能が検出されたが明確ではなかった。土壌画分中の ^{14}C の抽出率と抽出残渣量の経時的な変化は [^{14}C]JC-940 とほぼ同じであり、土壌抽出液中の ^{14}C も全期間を通してその大部分が未変化の JC-940 であった。微量代謝物として 及び [^{14}C]JC-940 でも認められた未同定物質が検出された。

表 3 [^{14}C]JC-940 処理群の代謝物定量結果

処理後 日数 (週)	水画分		土壌画分		土壌+水
	JC-940	JC-940	抽出液	抽出残渣	JC-940
	施用量%				
0	54.2	38		6.3	95.1
1	51.1	44		6.8	93.2
3	50.3	41		6.4	92.4
7 (1)	40.8	45		9.5	87.7
14 (2)	42.7	46		10.0	88.3
28 (4)	38.5	43		13.0	83.7
56 (8)	33.3	43		13.7	78.0
84 (12)	45.7	34		15.1	79.4
119 (17)	46.4	35		16.2	80.8
182 (26)	30.7	43		21.7	73.8
273 (39)	28.4	43		21.6	71.5
364 (52)	28.6	44		22.4	71.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

JC-940 の半減期;

2 種標識体の試験での土壌／水懸濁液中での JC-940 の消失パターンは、おむね 1 相性の 1 次減衰を示した(相関係数:0.76 及び 0.83)。JC-940 の半減期は 130 週([^{14}C]JC-940)～134 週([^{14}C]JC-940)、すなわち約 2.5-2.6 年であった。

まとめ: 嫌氣的湛水条件とした米国の水田土壌(微砂質壤土)での JC-940 の代謝分解速度は遅く、その半減期は約 2.5-2.6 年であった。主要な代謝分解生成物はメタノールで抽出されない土壌残渣(Bound residue:52 週までの最大生成量は 22%)であった。検出された微量代謝物のうち主なものは NaOH 溶液にトラップされる未同定の揮発性放射性物質[2～3 %/52 週]と [52 週までの最大量は 2%未満]であった。JC-940 は嫌気条件下でゆっくりとはあるが分解され得ると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

JC-940 の嫌気水系条件下における主要代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

3) 土壌中での運命及び土壌残留物の後作物(だいず)への移行性に関する試験 (資料 54)

試験機関: (財) 残留農薬研究所

報告書作成年: 1992 年

検 体: 非標識検体 JC-940 (純度 %以上)
標識検体

放射化学的純度; %、比放射能; mCi/mMole

放射化学的純度; %、比放射能 mCi/mMole

試験方法: 及び を ^{14}C でユニフォーム標識した 4.5ppm 濃度の JC-940 を用いて、水田土壌中での代謝分解を 84 日間にわたり試験した。また、畑地土壌中における代謝残留物のだいずへの移行性を 82 日間にわたり試験した。

供試土壌;

日本カーリット株式会社中央研究所(現、研究開発センター)の試験水田(群馬県渋川市)から採取された次頁の物理化学性を有する土壌を 200ml 容のフラスコに入れた。検体をアセトンに溶解し、乾土 1g 当たり 4.5 μg 施用し、施用後 25°C、好氣的条件下の暗所に静置した。また、土壌水分は湛水条件では水深 1.0 cm に、畑条件では最大容水量の 50% として、全試験期間を通して保持した。後作用の作物としては、だいず(品種: 白鳥)を供試した。

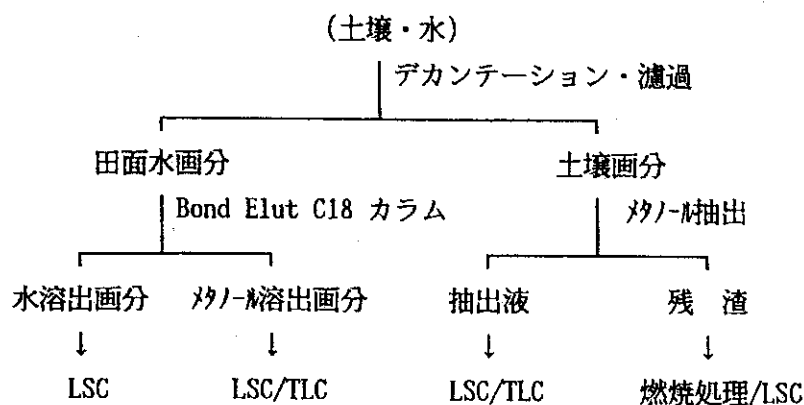
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

土性	砂壤土
粘土含量	14.50%
主粘土鉱物	モンモリロナイト及びアロフェン
有機物含量	1.21%
pH	5.5
陽イオン交換容量	10.5meq./100g
最大容水量	67.8%

土壌代謝試験；

湛水条件代謝(予備試験)；

2 mmの篩を通した土壌の乾土重量 25g 相当量を試験容器に採取し、湛水条件下で2週間保持した後、土壌／水に $[^{14}\text{C}]$ JC-940 を所定濃度となるように均一に添加し、処理後 28 日及び 231 日に各 1 点の試料(試験容器)を下記の分析フローシートに従って抽出及び分画した。



畑条件代謝；

非通気系試験(土壌中の残留物分析用)；

2 mmの篩を通した土壌の乾土重量 25g を試験容器に採取し、畑条件下で2週間保持した後、標識検体を所定濃度となるように土壌に均一に添加した。施用直後、7、14、28、56 及び 84 日後に各 2 点の試料(試験容器)を採取し、湛水条件代謝試料の土壌画分のフローシートに従ってメタノールで抽出し、抽出液画分と抽出残渣画分に分画した。

通気系試験(揮発性物質の発生率とマテリアルバランス調査用)；

2 本の試験容器を用い、各試験容器に CO_2 フリーの加湿空気を連続通気し、土壌容器からの空気をポリウレタンフォームトラップと IN-NaOH トラップ(2 連)に導き、施用後 84 日間、揮発性物質を捕集した。84 日後の土壌試料も非通気系と同様に分析し、マテリアルバランスを求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

抽出残渣の ^{14}C の分布;

メタノール抽出後の土壤残渣は、 IN-HCl /メタノール(1:9)で抽出した後、腐植抽出法に従って、アルカリ及び酸で抽出し、フミン、フミン酸、フルボ酸画分に分画し、 ^{14}C の分布を調査した。

土壤残留物の後作物への移行性試験;

土壤の調製及びだいずの栽培:

あらかじめ2週間生土を畑条件下で保持した後、標識検体を所定濃度となるように土壤に均一に添加し、これを1/5000aのワグネルポットに充填した。85日後に上記処理土壤(標識体当たり5ポットと無処理区2ポット)にだいずを播種し、陽光ランプ下、 23°C で3週間栽培した後、温室内で自然太陽光下(補光あり)、昼温 25°C 、夜温 20°C で収穫期まで栽培した。栽培期間中は、1日3回、自動散水器で散水した。

試料採取:

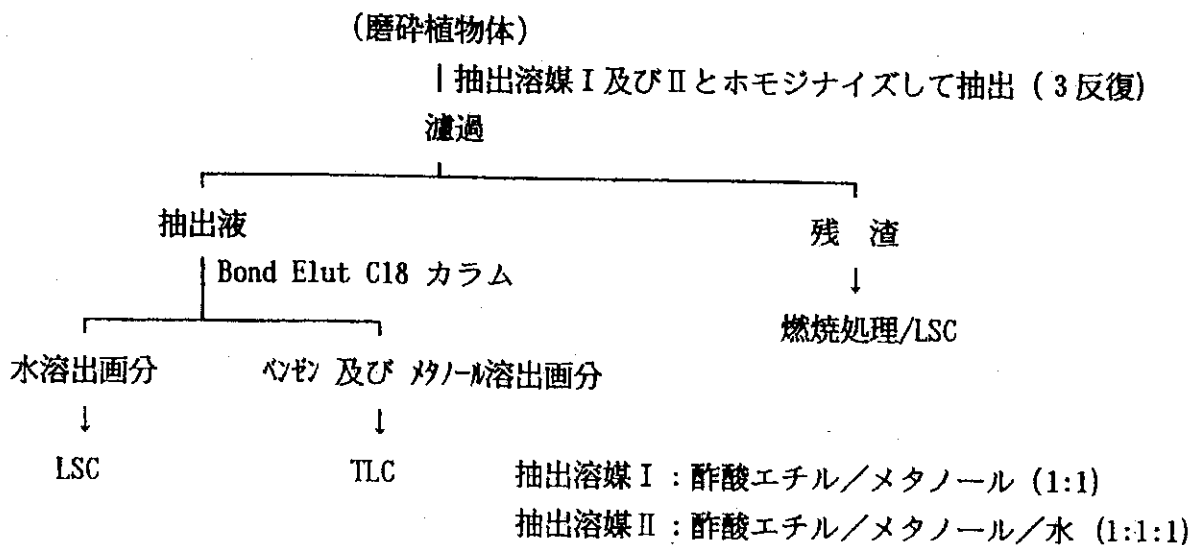
土壤; だいず播種時及び収穫時(播種 82 日後)に各ポットの土壤の一部を採取し、標識体毎に1点にまとめた。

植物体; 播種後 33 日と 82 日(収穫期)に、各ポットから2~3株のだいずを採取し、根部と地上部に分離した。なお、収穫期の地上部は更に子実(えだまめ+莢)とその他に分離した。

分析:

土壤; 畑条件土壤と同様にして分析した。

植物体; 試料を水洗、細断後、磨碎して均質化した後、下記のフローシートに従い分析した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

代謝物の同定及び定量；

有機溶媒抽出試料中の代謝物は、TLC で分析した。同定は、数種の溶媒系による合成標品との TLC コクロマトグラフィー及び一部代謝物については HPLC で単離後、質量分析して行った。TLC 上の放射能は TLC アナライザー及びオートラジオグラフィーで検出した。TLC 上の放射性物質は TLC アナライザーで、または放射能展開部位を切り取って LSC 分析して定量した。

放射能の測定；

固体及びホモジネート試料中の放射能は酸化燃焼処理した後、液体試料は直接、いずれも液体シンチレーション計測 (LSC) して放射能を測定した。

結 果:

湛水条件土壤代謝;

表 1 に示したように、湛水条件では JC-940 の推定半減期は約 200 日であった。試験系(土壤/水画分)から検出された主要な代謝分解物は、抽出残渣成分と であり、微量物質として、両標識体から、 $[^{14}\text{C}]$ JC-940 から が検出及び同定された。JC-940 は主に土壤画分に分布し、 は $[^{14}\text{C}]$ JC-940 にのみ検出され、主に、水画分(田面水)に分布していた。両標識体共 231 日間で施用量の約 10~20%の ^{14}C が試験系から失われており、 CO_2 など揮発性の物質も代謝物として生成されていると推定された。

表 1 湛水条件土壤代謝結果

	$[^{14}\text{C}]$ JC-940		$[^{14}\text{C}]$ JC-940	
	28日	231日	28日	231日
	施用量%			
<u>田面水画分</u>	14.03	7.56	14.59	12.19
・水溶出液	0.92	2.20	< 0.17	0.79
・MeOH溶出液	12.86	5.38	14.06	12.01
JC-940 (I)	10.90	1.60	10.00	3.20
<hr/>				
<u>土壤画分</u>	82.80	71.26	86.35	75.75
・抽出液	63.50	40.60	73.70	48.40
JC-940 (I)	58.30	35.10	66.70	40.70
<hr/>				
・抽出残渣	19.40	30.70	12.70	27.40
合計(土壤+田面水)	96.83	78.82	100.94	87.94
<hr/>				
JC-940の推定半減期	178 日		212 日	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

畑条件土壤代謝;

畑条件土壤中では両標識体共半減期約 52 日のほぼ 1 相性の 1 次減衰曲線を描いて代謝された。表 2 及び 3 に示すように、[$-^{14}\text{C}$]JC-940 は 84 日間で 41%が $^{14}\text{CO}_2$ に代謝された。一方、[$-^{14}\text{C}$]JC-940 は同期間で 11%が $^{14}\text{CO}_2$ に代謝されたに過ぎなかった。両標識体共揮発性の有機物の発生は認められなかった。土壤中の主要な代謝物はと抽出残渣中に存在する物質で、 の残留量は試験期間中経時的に増加し、84 日後には施用量の に達した。抽出残渣中の ^{14}C も試験期間中ほぼ経時的に増加し、いずれの標識体でも 84 日後で施用量の 20~24%に達した。 と はいずれも僅かしか検出されず、最大でも施用量の %未満であった。両標識体処理区共夫々7種以上の未同定物質が検出されたが、いずれも最大量で施用量の %未満に過ぎなかった。いずれの標識体でも土壤抽出残渣の約 5 割は N-HCl /メタノール(1:9)で抽出され、腐植酸画分に分布する ^{14}C は少なかった。このことから、土壤抽出残渣中の ^{14}C の主体は代謝分解物が土壤粒子に比較的強く結合または吸着したものと推定された。

表 2 畑条件土壤代謝:[$-^{14}\text{C}$]JC-940 処理区

	処理後日数						[84]*
	0	7	14	28	56	84	
	施用量%						
抽出液	102.0	94.6	93.3	80.8	72.8	67.1	[64.7]
JC-940	(I) 98.1	84.0	76.0	54.5	41.4	31.7	
抽出残渣	1.1	8.7	10.9	17.6	21.1	24.4	[18.7]
土壤中合計	103.0	103.0	104.0	98.0	94.0	92.0	[83.4]
CO_2	(XIV)						[10.7]
バランス							[94.1]

* : 通気系実験の結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 3 畑条件土壌代謝:[^{14}C]JC-940 処理区

	処理後日数						[84]*
	0	7	14	28	56	84	
	施用量%						
抽出液	104.5	86.5	74.7	61.8	43.0	38.0	[37.5]
JC-940	(I) 100.4	85.1	69.8	58.8	37.0	32.9	
抽出残渣	2.0	12.2	16.0	17.7	20.3	20.3	[20.2]
土壌中合計	107.0	99.0	91.0	80.0	63.0	58.0	[57.7]
CO ₂	(XIV)						[40.8]
バランス							[98.5]

*:通気系実験の結果

土壌残留物の後作物への移行性;

播種時の土壌中の残留物プロファイルは、畑条件土壌代謝 84 日後とほぼ同じであった(JC-940 の残留濃度は約 1ppm。[^{14}C]JC-940 処理区では、土壌中の可溶性残留物の大部分が未変化の JC-940)。植物体中の ^{14}C の分布を表 4 に、 ^{14}C の収穫期茎葉中の抽出特性を表 5 にまとめた。

両標識体の ^{14}C 共経時的に植物体に吸収されたが、[^{14}C]JC-940 よりも [^{14}C]JC-940 由来 ^{14}C の吸収率の方が高かった。中間期(播種後 33 日)の植物体中の ^{14}C 濃度は、[^{14}C]JC-940 処理区では根よりも地上部で高く、[^{14}C]JC-940 処理区では逆であった。すなわち[^{14}C]JC-940 固有の代謝物は、[^{14}C]JC-940 のそれに比べて根から地上部に移行し易いことを示していた。

子実中の ^{14}C 濃度は、収穫期作物部位中で最も低かった。土壌で生成された $^{14}\text{CO}_2$ が取り込まれたものと考えられる対照区の子実中 ^{14}C 濃度 (0.14 $\mu\text{g-eq./g}$) を差し引くと、子実中の ^{14}C 残留濃度は両標識体共 0.07~0.1 $\mu\text{g-eq./g}$ であり、土壌からだいた子実への移行性は地較的低かった。収穫期の茎葉中には主に[^{14}C]JC-940 に固有の ^{14}C 代謝物が残留した。両標識体処理区共茎葉中 ^{14}C の 75~77% が抽出可能であった。両標識体処理区共茎葉部からは未変化物は検出されなかった

[^{14}C]JC-940 処理区茎葉中の主残留物は、TLC 分析の結果、と同定され、その量は組織中 ^{14}C の 33%(約 0.92 $\mu\text{g-eq./g}$) を占めた。他の残留物は、数種以上の未同定高極性物質であった。

[^{14}C]JC-940 処理区茎葉中の可溶性残留物は抱合体と推定される数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

種以上の未同定高極性物質であった。これらは ^{14}C]JC-940 処理区の未同定物質とは異なっていた。

表 4 植物体中の ^{14}C の分布

	対照区	[^{14}C]JC-940		[^{14}C]JC-940	
		$\mu\text{g-eq/g}$			
33 日後(中間期)			(0.15%)		(0.06%)
根 部	—	1.63	(0.01%)	3.15	(0.01%)
地上部	—	3.38	(0.14%)	1.46	(0.05%)
82 日後(収穫期)			(4.13%)		(0.93%)
根 部	0.07	0.60	(0.17%)	1.23	(0.25%)
地上部			(2.07%)		(0.68%)
茎葉	0.12	2.82	(1.89%)	1.17	(0.51%)
子実	0.14	0.21	(0.18%)	0.25	(0.17%)

(): 施用量%

表 5 収穫期茎葉中の ^{14}C の抽出特性

	[^{14}C]JC-940		[^{14}C]JC-940	
	茎葉中 ^{14}C に対する%			
抽出液	74.8	(1.4)	77.2	(0.4)
Bond Elut 分画				
水溶出画分	5.8	(0.1)	4.1	(0.0)
有機溶媒溶出画分	63.1	(1.2)	65.2	(0.3)
*			—	(—)
抽出残渣	25.2	(0.5)	22.8	(0.1)

*TLC 分析による(約 0.92 $\mu\text{g-eq./g}$)。有機溶媒溶出画分に含まれる の量。

(): 施用量%

まとめ: 以上の結果より、土壌中の主残留物である未変化の ^{14}C]JC-940 は、根部で を主体とする [^{14}C]JC-940 に固有の代謝物と [^{14}C]JC-940 に固有の代謝物に代謝された。

[^{14}C]JC-940 に固有の主代謝物である は地上部に容易に移行するが、 [^{14}C]JC-940 に固有の代謝物の地上部への移行性はそれに比べて低いと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

図1 JC-940の土壌における主要代謝経路

4 水中運命に関する試験

(資料 55)

1) 加水分解

試験機関: Ricerca Inc. (米国) (GLP 対応)
(財) 残留農薬研究所
報告書作成年: 1991 年

検 体: 非標識検体 JC-940 (純度 %以上)
標識検体

放射化学的純度; %、比放射能; mCi/mMole

試験方法:

試料及び試験系の調製;

を ^{14}C でユニフォーム標識した 0.4ppm 濃度 JC-940 を用いて、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所条件下において、下記の pH 5.0、7.0、9.0 の滅菌緩衝液中で加水分解させ、試験開始前の JC-940 濃度及び試験開始後 1、3、7、14、21、28 日の JC-940 濃度から、加水分解速度を算出した。

pH 5.0	0.005M 酢酸緩衝液
pH 7.0	0.005M リン酸緩衝液
pH 9.0	0.005M ほう酸緩衝液

分析: 試料は、各採取時期に各 3 点を採取し、液体シンチレーション計測 (LSC) して全放射能を測定した。試料の一部は HPLC 分析に供した。HPLC からの分解物の溶出は、フローセル放射能検出器で定量した。検出された放射性物質は、合成標品との HPLC 及び TLC によるクロマトグラフィーで同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

結果: 下表に示すように、28 日間で ^{14}C]JC-940 の統計的に有意な消失が認められたのはpH 5.0とpH 9.0の緩衝液中のみであり、夫々、28 日間で2%未満、1%未満が分解されたのみであった。pH 7.0 の緩衝液中では統計学的に有意な分解は認められなかった。pH 5.0 とpH 9.0 における JC-940 の半減期は、夫々、 1.5×10^3 日、 2.8×10^3 日と計算された。HPLC 上で明確な分解生成物のピークは検出されず、分解物の同定は出来なかった。

まとめ: 加水分解による ^{14}C]JC-940 の消失に関するキネティクス分析の結果及び 28 日の間に 1%を越える加水分解生成物が認められなかったということから、JC-940 のpH 5.0 から 9.0 の領域における加水分解速度は極めて遅いと判断された。

加水分解試験結果のまとめ

日数	^{14}C]JC-940 の残存率%		
	pH 5.0	pH 7.0	pH 9.0
0	99.11	98.16	98.99
1	98.63	98.74	98.68
3	98.74	98.99	98.73
7	98.68	98.66	98.76
14	98.23	98.56	98.74
21	98.61	98.79	98.25
28	97.28	98.33	98.19
p*	<0.02	>0.5	0.05
半減期	1.5×10^3 日	—	2.8×10^3 日

3 点の試料の平均値

*:0 日後と 28 日後の残存率(Student の t-検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

2) 水中での光分解

(資料 56)

試験機関:Ricerca Inc.(米国) (GLP 対応)

(財)残留農薬研究所

報告書作成年:1992 年

検 体: 非標識検体 JC-940 (純度 %以上)
標識検体

放射化学的純度; %、比放射能; mCi/mMole

放射化学的純度; %、比放射能; mCi/mMole

試験方法:

試料及び試験系の調製;

及び を ^{14}C でユニフォーム標識した約 0.2ppm 濃度の JC-940 を用いて $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の条件で脱イオン水で調製した pH 7.0 の 0.01M 滅菌りん酸緩衝液中及び次頁に物理化学性を示した濾過滅菌田面水中において、太陽光に類似した光 (7.0 kWキセノンショートアークランプの 295 以下及び 800 nm以上をカットオフしたもの、光強度: $159 \pm 10\text{W}/\text{m}^2$ (290-759nm)) を 0、1、2、4、8 及び 15 日間 (太陽光換算 30 日) 連続照射し、水中での光による分解を試験した。濾過滅菌田面水は米国アーカンソー州から採取した水田土壌を 1 週間湛水して、濾過を行い調製した。また、対照として、光照射をしない暗所区を設けた。なお、試験は滅菌状態の維持のため滅菌器具を用い無菌的に操作し、分析直前まで滅菌状態を維持した。また、揮発性物質はクロモソルブ 102、1N-NaOH 溶液に夫々通気し、捕集した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

濾過滅菌田面水の物理化学性

BOD	224mg/l
COD	353mg/l
溶存酸素	5.8mg/l
溶存固形物	<3.0mg/l
pH	7.45

分析： 試料は、各照射時間終了時に夫々採取し液体シンチレーション計測(LSC)して全放射能を測定した。また、HPLC 分析を行い、HPLC からの分解物の溶出はフローセル放射能検出器で定量した。検出された放射性物質は合成標品との HPLC 及び TLC によるコクロマトグラフィーで同定した。

結果：

緩衝液中；

表 1 に緩衝液中における[^{14}C]JC-940 の光分解試験結果を、表 2 に [^{14}C]JC-940 の光分解試験結果を示した。緩衝液中では、15 日間の連続照射で両標識体のいずれにおいても何ら有意な分解は認められず、施用した ^{14}C は定量的(平均 100.2%、100.9%)に水試料中から回収された。光照射による分解物は検出されなかった。

表 1 緩衝液中での[^{14}C]JC-940 の光分解試験結果

日数	対照区			照射区		
	水中 (JC-940)	揮発物質 ¹⁾	総回収率	水中 (JC-940)	揮発物質 ²⁾ (CO ₂)	総回収率
	処理量 %					
0	101.6 (97.3)	0.0	101.6	98.6 (96.4)	0.0	98.6
1	100.1 (96.7)	0.0	100.1	97.6 (96.9)	0.0	97.6
2	98.8 (98.0)	0.0	98.8	102.4 (97.0)	0.1	102.5
4	100.3 (96.6)	0.0	100.3	99.7 (96.7)	0.1	99.8
8	101.1 (96.7)	0.0	101.1	101.1 (96.4)	0.2	101.3
15	101.7 (97.4)	0.0	101.7	101.2 (96.4)	0.3	101.5

¹⁾ 水中残留量に対する%

²⁾ 揮発性有機物は検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 2 緩衝液中での[^{-14}C]JC-940 の光分解試験結果

日数	対照区			照射区		
	水中 (JC-940) ¹⁾	揮発物質	総回収率	水中 (JC-940) ¹⁾	揮発物質 ²⁾ (CO ₂)	総回収率
	処理量 %					
0	103.1 (99.8)	0.0	103.1	97.0 (99.8)	0.0	97.0
1	95.8 (99.8)	0.0	95.8	103.4 (98.9)	0.0	103.4
2	91.2 (100.0)	0.0	91.2	102.5 (99.8)	0.0	102.5
4	99.2 (99.6)	0.0	99.2	98.6 (100.0)	0.1	98.7
8	100.8 (100.0)	0.0	100.8	101.8 (100.0)	0.1	101.9
15	96.2 (99.5)	0.0	96.2	101.6 (99.8)	0.3	101.9

¹⁾ 水中残留量に対する %

²⁾ 揮発性有機物は検出されず*

田面水中;

表 3 に田面水中における[^{-14}C]JC-940 の光分解試験結果を、表 4 に [^{-14}C]JC-940 の光分解試験結果を示した。田面水中では、15 日間の連続照射で施用量の 4%が分解した。2 種類の標識体のいずれにおいても、揮発性物質の生成は顕著でなく、15 日間の累積発生率は施用量の 0.4%未満にすぎなかった。[^{-14}C]JC-940 で認められた光分解生成物は 1 種類であり、 と同定された。 は経時的に増加し、15日間の照射期間中に %から %に達した。[^{-14}C]JC-940では、微量の多数成分に分解され、放射能フロー検出器では分解物の明確な ^{14}C ピークは検出されなかったが、HPLC 溶出液のバックグラウンド放射能が高まった。田面水中での JC-940 の 1 次反応半減期は、連続照射で約 222 日(1 日の日照時間を 12 時間とすると、太陽光換算での半減期は 444 日)と計算された。

表 3 田面水中での[^{-14}C]JC-940 の光分解試験結果

日数	対照区			照射区		
	水中 (JC-940) ¹⁾	揮発物質	総回収率	水中 (JC-940) ¹⁾	揮発物質 ²⁾ (CO ₂)	総回収率
	処理量 %					
0	98.6 (96.4)	0.0	98.6	101.3 (97.4)	0.0	101.3
1	103.6 (97.3)	0.0	103.6	103.3 (96.6)	0.0	103.3
2	98.2 (97.9)	0.0	98.2	96.3 (96.6)	0.0	96.3
4	103.5 (96.6)	0.0	103.5	98.1 (95.4)	0.0	98.1
8	97.5 (97.4)	0.0	97.5	96.6 (93.4)	0.1	96.7
15	104.8 (96.7)	0.0	104.8	98.9 (93.1)	0.2	99.1

¹⁾ 水中残留量に対する %

²⁾ 揮発性有機物は検出されず*

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

表 4 田面水中での[^{14}C]JC-940 の光分解試験結果

日数	対照区			照射区		
	水中 (JC-940) ¹⁾	揮発物質	総回収率	水中 (JC-940) ¹⁾	揮発物質 ²⁾ (CO ₂)	総回収率
	処理量 %					
0	98.7 (99.7)	0.0	98.7	101.3 (99.3)	0.0	101.3
1	95.6 (99.8)	0.0	95.6	99.5 (99.6)	0.0	99.5
2	98.5 (99.7)	0.0	98.5	98.3 (99.8)	0.0	98.3
4	102.2 (100.0)	0.0	102.2	99.3 (100.0)	0.1	99.4
8	98.0 (100.0)	0.0	98.0	96.4 (100.0)	0.2	96.6
15	98.7 (100.0)	0.0	98.7	93.0 (99.6)	0.4	93.4

¹⁾ 水中残留量に対する %

²⁾ 揮発性有機物は検出されず

まとめ: JC-940 は直接的な光による分解は認められなかった。このことは JC-940 が太陽光波長域の UV-可視光波長域に吸収を示さないことと一致していた。しかし、田面水中では光増感を受けて、太陽光換算 444 日のゆっくりとした半減期で、と多数の微量分解物に分解された。光分解は JC-940 の環境中での主要な分解様とはなりにくいと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

図 1 JC-940 の水中での光分解における主要代謝経路

5 土壌吸着平衡定数の測定

(資料 57)

試験機関: 日本カーリット(株) 研究開発センター
報告書作成年: 1991 年

検体純度: JC-940 純品

試験土壌: 試験には下記の 4 種の土壌を用いた。

土壌	採取場所	土性	pH (H ₂ O)
牛久	日植調研究所牛久水田土壌	火山灰・埴壤土	5.85
大阪	大阪府農林技術センター水田土壌	洪積埴壤土	6.50
吉岡	群馬県吉岡町水田土壌	埴土	5.16
新潟	日植調新潟第一試験地水田土壌	沖積強グライ土	6.60

試験方法: 試験土壌を風乾させ、2 mmの篩を通過させた後、最大容水量の 60%になるよう蒸留水を加え平衡状態に調製した(20℃)。

この土壌(3g)を JC-940 の飽和水溶液の 1/2 希釈溶液(60ml) 中に入れ、8 時間振とうさせた(20℃)。その後、遠心分離(5000rpm、30min.)を行い固液分離し、水相濃度と固相濃度を測定し回収率を求めた。

また、試験土壌は CHN オートアナライザーにより有機炭素含有率を求めた。

計算方法: 試験データは、下記の計算式に準じて求めた。

[フロイントリッヒの吸着等温式]	$X : \text{吸着量 } (\mu\text{g/ml}) [(C_0 - C_w) \times Y]$
$X/m = K_d \cdot C_w^{1/n}$	$C_w : \text{水相の化学物質濃度 } (\mu\text{g/ml})$
$\log(X/m) = (1/n) \log C_w + \log K_d$	$K_d : \text{土壌への吸着係数}$
	$1/n : \text{非線型の程度}$
[土壌吸着平衡定数]	$C_{oc} : \text{土壌有機炭素含有率}$
$K_{oc} = K_d \cdot 100/C_{oc}$	$C_s : \text{固相の化学物質濃度 } (\mu\text{g/g})$
	$Y : \text{仕込み水溶液量 (ml)}$
[回収率]	$M : \text{土壌の仕込み重量 (g)}$
$R = \frac{C_w [Y + (M - m')] + C_s \cdot m'}{C_0 \cdot Y}$	$m : \text{乾燥土壌に換算した仕込み重量 (g)}$
	$m' : \text{固液分離後の固相重量 (g)}$
	$C_0 : \text{仕込み水溶液の初期濃度 } (\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$

結果: 以下の表にまとめた。

土壌	C ₀	C _w	C _s	1/n	K _d	相関係数	C _{oc} (%)	K _{oc} '	R(%)
牛久	0.636	0.116	2.05	0.819	23.99	0.9972	3.26	736	98.9
大阪	0.636	0.326	1.25	0.895	5.64	0.9987	0.92	613	96.4
新潟	0.710	0.157	2.21	0.814	18.62	0.9999	2.20	845	98.0
吉岡	0.732	0.260	1.91	0.873	9.79	0.9997	1.32	742	99.0

K_{oc}' : 各土壌における土壌吸着平衡定数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

考えられた。

4. 加水分解

クミル環に ^{14}C を標識した JC-940 の消失に関するキネティクス分析の結果及び 28 日間に 1% を越える加水分解生成物が認められなかったことから、JC-940 の pH5.0 から 9.0 の領域における加水分解速度は極めて遅いと判断された。

5. 水中光分解

JC-940 は直接的な光りによる分解は認められなかった。しかし、田面水中では光増感を受けて、太陽光換算 444 日のゆっくりとした半減期で、と多数の微量分解物に分解された。これらのことから光分解は、JC-940 の環境中における主要な分解様式とはなりにくいと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

JC-940 の動物・植物・土壌・水中における代謝経路のまとめ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

代謝分解物のまとめ: 代謝分解物種と生成量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

クミルロンの開発年表