

10. 生体の機能に及ぼす影響

(1) ジェトフェンカルブ原体の薬理試験

(資料 10)

試験機関：東京農工大学

報告書作成年：1989年

検体：ジェトフェンカルブ原体

検体純度：

マウスおよびウサギの中樞神経系に対する作用

マウスにおける一般行動

供試動物：dd系マウス、体重 20.4~32.3 g、1群雌雄各3匹

投与方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し、0、300、1000および3000 mg/kgを10 mL/kgの投与液量で経口投与し、一般行動をIrwin法に従って評価した。

結果：統計検定は実施していないが、300 mg/kgでは、極めて軽度の運動性低下が認められたが、毒性学的意義のある変化は認められなかった。1000 mg/kgでは投与後30分から一部の動物に振戦及び攣縮が認められたが180分までには消失した。また、投与後30分から240分にわたって全例で呼吸数の低下を認めた。その他には、投与直後から反応性の低下、自発運動減少、立毛、痛覚および驚き反応の亢進が認められたが、投与後240分までには全て消失した。3000 mg/kgでは振戦または攣縮が全例で投与後30分から120分にわたって認められ、呼吸数は投与後30分から240分にわたって低下した。その他、反応性の低下、自発運動減少、驚き反応の亢進、四肢筋緊張低下、握力低下および立毛が投与直後から240分にわたって認められた。

ウサギにおける一般症状

供試動物：日本在来白色種ウサギ、体重 2.8~3.4 kg、1群雌雄各3匹

投与方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁し、0、100、300および1000 mg/kgを1 mL/kgの投与液量で経口投与し、瞳孔径、心拍数、呼吸数および体温を測定し、異常行動、反射の有無を観察した。

結果：統計検定は実施していないが、瞳孔径、心拍数、呼吸数および体温に対して影響は認められず、反射は正常で、攣縮などの異常運動も観察されなかった。

ウサギの急性脳波に対する作用

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、体重 3.0~3.5 kg、3匹（漸増法）

投与方法：ハロタン麻酔下のウサギを背位に固定後、気管カニューレを挿入した。ガラミンで不動化し、人工呼吸下で脳固定装置に固定し、皮質脳波は前頭葉、頭

頂葉および後頭葉より、深部脳波は扁桃核および海馬より誘導した。また、心電図を第Ⅰ誘導によって記録し、心拍数をモニターした。検体はグリセロールフォルマルに溶解し、0、3、10および30 mg/kgを0.3 mL/kgの投与液量で耳静脈から漸増法により投与した。

結果：統計検定は実施していないが、3および10 mg/kgでは影響は認められなかった。30 mg/kgでは投与直後より脳波は減衰し、5分以内に消失した。2例では脳波消失後まもなく心臓が停止したが、1例では約1時間後に停止した。

ウサギの体温に対する作用

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、体重 2.7～3.0 kg、1群3匹

投与方法：前夜から絶食させたウサギを頸部固定器に固定した後、直腸内70 mmにサーミスタ温度計を挿入し、直腸温を検体投与後0.5、1、2、3時間に測定した。検体はグリセロールフォルマルに溶解し、0、3および10 mg/kgを1 mL/kgの投与液量で耳静脈より投与した。なお、検体投与3時間前から1時間間隔で4回測定した直腸温を対照とした。

結果：統計検定は実施していないが、検体投与による影響は認められなかった。

ウサギの呼吸、循環器系に対する作用

ウサギの呼吸、血圧、心拍数に対する作用

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、体重 3.0～3.1 kg、3匹（漸増法）

投与方法：ウレタン麻酔下でウサギを背位に固定し、呼吸は気管にカニューレを挿入してサーミスタ型呼吸センサーで感知させ、血圧は大腿動脈にカニューレを挿入して高圧型トランスデューサーに接続して測定し、心拍数はR波型タコグラフを介して第Ⅰ誘導による心電図を測定した。検体はグリセロールフォルマルに溶解し、0、1、3、10および30 mg/kgを0.3 mL/kgの投与液量で耳静脈より漸増法により投与した。

結果：統計検定は実施していないが、血圧はいずれの用量においても投与直後に一過性の低下を示した。低下の程度は溶媒対照投与後と差がなかったが、用量の増加とともに回復に時間を要し、10 mg/kgでは約10分間軽度な血圧低下が続いた。10 mg/kgまでの投与量において、呼吸および心拍数には検体投与による影響は認められなかった。30 mg/kgでは投与直後から血圧および呼吸数低下の低下が認められ、投与後5分以内に2例が死亡した。各群の血圧の投与前値との差を次表に示した。

投与量 (mg/kg)	経過時間 (分)			
	直後	5	15	30
0	-55.7	0.7	9.7	11.3
1	-68.7	-16.7	-7.3	-6.0
3	-63.7	-21.3	-8.3	-6.7
10	-57.0	-27.3	-13.3	-10.0
30 ^{a)}	-61.0	-35	-23	-17

a) 5分以内に2例が死亡したので、5分以降は1例の結果。

ウサギおよびモルモットの自律神経系に対する作用

ウサギの瞳孔に対する作用

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、体重 2.7~3.0 kg、1群3匹

投与方法：ウサギは頸部固定器に固定し、左右の眼にほぼ同量の光が当たるように、約 2 m 上方に 40 W の蛍光灯を設置した。検体はグリセロールフォルマルに溶解し、0、3 および 10 mg/kg を 0.3 mL/kg の投与液量で耳静脈より投与し、投与後 5、15、30、60、90 および 120 分に瞳孔径を測定した。なお、投与 1.5 時間前から 30 分間隔で 4 回測定した値を対照とした。

結果：統計検定は実施していないが、検体投与による影響は認められなかった。

ウサギの腸管運動 (*in situ*) に対する作用

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、体重 3.4~3.8 kg、3匹 (漸増法)

投与方法：ウレタン麻酔下で開腹し、回腸に等尺性ストレンゲージを接続して、自動平衡記録器でその運動を記録した。検体はグリセロールフォルマルに溶解し、0、3、10 および 30 mg/kg を 0.6 mL/kg の投与液量で頸静脈より漸増法で投与した。

結果：統計検定は実施していないが、いずれの投与量においても溶媒と同程度あるいはそれ以下の微弱な増強作用がみられたのみであり、検体投与による影響は認められなかった。

モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：Hertley 系雄モルモット、体重 210~350 g、9匹 (累積適用)

投与方法：モルモットから摘出した回腸標本をマグヌス法に従いタイロード液中に懸垂し、等尺性ストレンゲージを介してその収縮を記録した。検体はグリセロールフォルマルに溶解し、検体 10^{-6} ~ 3×10^{-4} g/mL で平滑筋収縮を検討し、検体 3×10^{-4} g/mL の収縮に対するアトロピン (10^{-7} g/mL) およびコカイン (10^{-4} g/mL) の作用を検討した。さらに、アセチルコリン (10^{-7} g/mL)、ニコチン (2×10^{-6} g/mL)、ヒスタミン (10^{-8} g/mL) およびセロトニン (10^{-7} g/mL))

による収縮反応に対する検体 10^{-6} ~ 3×10^{-4} g/mL の作用を調べた。

結 果：統計検定は実施していないが、検体は 3×10^{-6} g/mL 以上の濃度で弱い収縮作用を認めた。しかし、この作用はアトロピンおよびコカインの前処置によって影響されなかったことから、自律神経系に対する影響ではないと考えられる。また、アセチルコリン、ヒスタミンおよびニコチン収縮に対しては 10^{-4} 以上で、セロトニン収縮に対しては 10^{-5} g/mL 以上で抑制作用を示したが、いずれの場合も比較的高濃度で認められており、筋肉へ直接作用する非特異的な作用と考えられる。

モルモットの摘出輸精管に対する作用

供試動物：Hertley 系雄モルモット、体重 230~400 g、4 匹（累積適用）

投与方法：モルモットから摘出した輸精管標本をマグヌス法に従いタイロード液中に懸垂し、等尺性ストレンゲージを介してその収縮を記録した。検体はグリセロールフォルマルに溶解して 10^{-6} ~ 3×10^{-4} g/mL の濃度で処理し、アセチルコリン (10^{-6} g/mL) およびエピネフリン (10^{-6} g/mL) による収縮反応に対する作用を調べた。

結 果：統計検定は実施していないが、検体 3×10^{-6} g/mL 以上の前処置によってアセチルコリンおよびエピネフリンによる収縮は濃度依存的に増強された。アセチルコリンおよびエピネフリン両方の作用を増強したことから、自律神経系に対する影響ではなく、平滑筋に対する直接作用を示したと考えられる。

マウスの消化器に対する作用

マウスの腸管輸送能に対する作用

供試動物：dd 系雄マウス、体重 23.5~30.5 g、1 群 6 匹

投与方法：前夜から絶食したマウスに、検体を 5%アラビアゴム溶液に懸濁して 0、300、1000 および 3000 mg/kg を 10 mL/kg の投与液量で経口投与し、40 分後に墨汁 (10 mL/kg) を経口投与した。20 分後に胃腸管を摘出し、噴門部から直腸末端部までの全長に対する墨汁の移動率を測定した。

結 果：いずれの投与量においても有意な影響は認められなかった (Student-t 検定)。

ウサギの骨格筋に対する作用

ウサギの前脛骨筋に対する作用

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、体重 3.2~3.7 kg、3 匹（漸増法）

投与方法：ウレタン麻酔下のウサギを背位に固定し、前脛骨筋を分離し、大腿部総腓骨神経に電極をつけて間接刺激 (0.1 Hz、0.1 msec) を、前脛骨筋に電極をつけて直接刺激 (0.1 Hz、10 msec) を加え、等尺性ストレンゲージを介して収縮運動を記録した。検体はグリセロールフォルマルに溶解し、0、3、10

および 30 mg/kg を 0.3 mL/kg の投与液量で耳静脈から漸増法により投与した。投与間隔は 30 分以上とした。

結果：統計検定は実施していないが、3 mg/kg では何ら作用を認めなかった。10 mg/kg では 2 例に微弱あるいは軽度の収縮の増加を認めた。30 mg/kg では全例が投与直後から微弱あるいは軽度の収縮の増加または減少を示したが、投与後 10 分以内に死亡した。

ウサギの血液に対する作用

血液凝固に対する作用 (*in vivo*)

供試動物：日本在来白色種ウサギ、体重 2.3~3.4 kg、1 群雄または雌 3 匹

投与方法：検体はグリセロールフォルマルに溶解し、3 および 10 mg/kg を 0.3 mL/kg の投与液量で耳静脈より投与した。検体投与前と投与 1 時間後に心臓穿刺により採血し、3.8%クエン酸ナトリウム液を添加して血漿を分取し、部分トロンプラスチン時間 (PTT)、プロトロンビン時間 (PT) を測定した。

結果：統計検定は実施していないが、検体投与による影響は認められなかった。

溶血作用 (*in vivo*)

供試動物：日本在来白色種ウサギ、体重 2.3~3.4 kg、1 群雄または雌 3 匹

投与方法：検体はグリセロールフォルマルに溶解し、3 および 10 mg/kg を 0.3 mL/kg の投与液量で耳静脈より投与した。検体投与前と投与 1 時間後に心臓穿刺により採血し、ヘパリン処理後血漿を分取し、血漿中ヘモグロビン濃度をシアンメトヘモグロビン法により測定した。

結果：統計検定は実施していないが、検体投与による影響は認められなかった。

以上の試験結果より、ジエトフェンカルブ原体は高用量の経口投与によって、マウスにおいて振戦、痙攣、運動性の低下等の症状を示したが、ウサギにおいて症状は認められなかった。ウサギにおいて静脈内投与により回復がやや遅い軽度な血圧低下、前脛骨筋収縮の軽微な増加等の変化を示した。また、摘出臓器では比較的高濃度においてモルモットの回腸および輸精管に弱い非特異的作用を示すが、*in vivo*におけるマウス腸管輸送能およびウサギ *in situ* 腸管運動に対して影響を認めないことから生体内では影響を示さないと考えられた。

ジエトフェンカルブの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢 神経系	一般行動 [Irwin 法]	マウス	経口 (5%アラビ アゴム溶 液)	0、300、 1000、 3000	雌雄各 3	1000	300	1000 mg/kg 以上で 振戦、痙攣、呼吸 数・運動性の低下 を認めた。
	一般症状	ウサギ	経口 (5%アラビ アゴム溶 液)	0、100、 300、1000	雌雄各 3	—	1000	検体投与による影 響は認められなか った。
	急性脳波	ウサギ (麻酔下)	静注 (グリセロ ールフォル マール)	0、3、10、 30 (漸増法)	雄 3	30	10	30 mg/kg で脳波の 消失を認め、全例 死亡した。
	体温	ウサギ	静注 (グリセロ ールフォル マール)	0、3、10	雄 3	—	10	検体投与による影 響は認められなか った。
呼吸・ 循環器系	呼吸、血 液、心拍 数	ウサギ (麻酔下)	静注 (グリセロ ールフォル マール)	0、1、3、 10、30 (漸増法)	雄 3 (漸 増法)	1	—	呼吸・心拍数に影 響は認められなか ったが、血圧に対 しては 1 mg/kg 以 上で回復がやや遅 い軽度な血圧低下 を認めた。30 mg/kg では投与直後から 血圧および呼吸数 低下の低下が認め られ、2/3 例が死亡 した
自律 神経系	瞳孔	ウサギ	静注 (グリセロ ールフォル マール)	0、3、10	雄 3	—	10	検体投与による影 響は認められなか った。
	腸管運動	ウサギ (麻酔下)	静注 (グリセロ ールフォル マール)	0、3、10、 30 (漸増法)	雄 3 (漸 増法)	—	30	検体投与による影 響は認められなか った。
	摘出回腸 (直接作用)	モルモッ ト	<i>in vitro</i> (グリセロ ールフォル マール)	10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 10^{-4} 、 3×10^{-4} (累積 適用)	雄 9 (累 積適用)	3×10^{-6}	10^{-6}	3×10^{-5} g/mL 以上 で収縮作用を認め たが、この収縮は アトロピンおよび コカイン前処置に よって影響されな かった。
	摘出回腸 (Ach、 His、5HT、 Ni 収縮に 対する作 用)	モルモッ ト	<i>in vitro</i> (グリセロ ールフォル マール)	10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 10^{-4} 、 3×10^{-4} (累積 適用)	雄 9 (累 積適用)	10^{-5}	3×10^{-6}	Ach、His、Ni 収縮 に対して 10^{-4} 以上、 5HT 収縮に対して 10^{-5} 以上で抑制作 用を示した。

ジエトフェンカルブの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表（続き）

試験項目		動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
自律 神経 系	摘出輸精 管 (Ach、Epi 収縮に対 する作用)	モルモッ ト	<i>in vitro</i> (グリセロ ールフォル マール)	10 ⁻⁶ 、3 × 10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、3 × 10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ 、3 × 10 ⁻⁴ (累積 適用)	雄 4 (累 積適用)	3 × 10 ⁻⁵	10 ⁻⁵	3 × 10 ⁻⁵ 以上の 前処置により Ach、Ep 収縮は増 強された。
	消化器系	腸管輸送 能	マウス	経口 (5%アラビ アゴム溶 液)	0、300、 1000、 3000	雄 6	—	3000
骨格 筋	前脛骨筋	ウサギ (麻醉下)	静注 (グリセロ ールフォル マール)	0、3、10、 30 (漸増法)	雄 3 (漸 増法)	10	3	10 mg/kg 以上で 間接あるいは直 接刺激による収 縮の軽微な増加 を認めた。
血液	凝固作用	ウサギ	静注 (グリセロ ールフォル マール)	0、3、10	雄または 雌 3	—	10	検体投与による 影響は認められ なかった。
	溶血作用	ウサギ	静注 (グリセロ ールフォル マール)	0、3、10	雄または 雌 3	—	10	検体投与による 影響は認められ なかった。

Ach : アセチルコリン

His : ヒスタミン

5HT : セロトニン

Ni : ニコチン

Epi : エピネフリン

1 1. 補足試験

(1) ジェトフェンカルブ原体のラット甲状腺ホルモンに対する影響についての生化学的研究

(資料 1 1 - 1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年

試験目的：ジェトフェンカルブ原体のラットにおける慢性毒性、発癌性試験（資料 7 - 1）において、最高用量の 5000 ppm 群で投与開始後 1 年以降の遅い時期に甲状腺腫瘍の発生率が軽微に増加した。そこで、ジェトフェンカルブ原体の腫瘍原性の発現機構と、その加齢による影響を明らかにする目的で以下①～③の試験を実施した。

① 2 週間混餌経口投与試験

試験目的：ジェトフェンカルブ原体の甲状腺ホルモン系への影響および薬物代謝酵素誘導能を検討した。

検体：ジェトフェンカルブ原体

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系雄ラット、1 群 10 匹、投与開始時 6、36 または 65 週齢

投与期間：14 日間

投与方法：検体を 0、5000 および 20,000 ppm の濃度で飼料に混入し、14 日間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠*；

観察・検査項目および結果：

血清中甲状腺ホルモン(T3、T4)および甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度；検体を 14 日間投与後、断頭により採血し、血清中の総 T3、遊離型 T3、総 T4、遊離型 T4 および TSH を測定した。

結果を次表に示した。

*申請者注：投与量設定根拠について

レポート中に明確な記載がなかったが、本試験の目的を鑑みて、申請者にて記入した。

投与開始時週齢	6 週齢		36 週齢		65 週齢	
	5000	20,000	5000	20000	5000	20000
総 T3 ^{a)}	104	90	87	110	103	97
遊離型 T3 ^{a)}	103	86	77	77	96	91
総 T4 ^{a)}	115	↓77	108	↓69	91	↓74
遊離型 T4 ^{a)}	111	87	105	↓77	90	↓76
TSH ^{b)}	119	120	115	↑153	124	120

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

a) 対照群との有意差検定は Student の t 検定を用いて行った (↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01)。

b) 対照群との有意差検定は、Mann-Whitney の U 検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05)。

20000 ppm 群での血清中の総 T4 レベルはすべての投与開始時週齢で、遊離型 T4 レベルは 36 および 65 週齢ラットで対照群に比べて有意に減少した。65 週齢投与開始のラットの総 T4 および遊離型 T4 レベルは、5000 ppm 群でも対照群に比べ減少傾向が認められた。これら投与群の総 T4 および遊離型 T4 レベルの対照群に対する減少の割合は、加齢により上昇する傾向が認められた。しかし、総 T3 および遊離型 T3 レベルは、5000、20000 ppm 群とも対照群との有意な差は認められなかった。TSH は 5000、20000 ppm 群とも、すべての投与開始週齢で上昇傾向が認められた。

臓器重量；断頭採血後速やかに、肝臓および甲状腺を摘出し、重量を測定した。

結果を下表に示した。

投与開始時週齢	6 週齢		36 週齢		65 週齢	
	5000	20000	5000	20000	5000	20000
最終体重	↓91	↓89	103	94	103	↓91
肝臓重量	105	↑119	↑113	↑118	↑114	111
甲状腺重量	107	105	109	99	96	99

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

対照群との有意差検定は Student の t 検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05, ↑↑↓: P < 0.01)。

対照群と比較して 20000 ppm 群に体重増加の抑制傾向が認められ、全検体投与群に肝臓重量の増加傾向が認められた。肝臓重量の増加は 6 および 36 週齢ラットで濃度依存性を示した。一方、甲状腺重量はいずれの投与群でも対照群との差は認められなかった。

肝臓中薬物代謝酵素活性；検体を 14 日間投与後、各群 5 匹のラットを対象として、肝臓からミクロソーム画分および可溶性画分を調製し UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ (UDP-GT、基質；T4 および 1-naphthol)、グルタチオン-S-トランス

フェラーゼ (基質; 1,2-Dichloro-4-nitrobenzene (DCNB) および 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB))、チトクローム P-450 活性を測定した。

結果を次表に示した。

投与開始時週齢		6 週齢		36 週齢		65 週齢	
投与量 (ppm)		5000	20000	5000	20000	5000	20000
UDP-GT (T4 基質)	/mg 蛋白	91	140	129	170	114	↑156
	/kg 体重	115	↑264	148	↑240	142	↑277
UDP-GT (1-naphthol 基質)	/mg 蛋白	↑232	↑391	↑136	↑207	↑177	↑265
	/kg 体重	↑296	↑731	↑157	↑296	↑212	↑448
チトクローム P-450		118	↑155	106	156	114	↑138
glutathione-S-transferase (DCNB 基質)		↑189	↑223	↑150	↑249	133	↑222
glutathione-S-transferase (CDNB 基質)		↑190	↑259	↑135	↑215	↑175	↑284

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値
対照群との有意差検定は Student の t 検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01)。

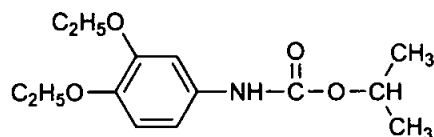
T4 に対する UDP-GT 活性は、すべての週齢で濃度依存的に上昇が認められた。基質に 1-naphthol を用いた場合も、すべての週齢で濃度依存的に UDP-GT 活性の上昇が認められた。その他、可溶性分画中の glutathione-S-transferase 活性、ミクロソーム分画中の cytochrome P-450 の含量もすべての週齢で濃度依存的な増加が認められた。これらの結果から、検体の高用量摂食によるラット肝薬物代謝酵素系の誘導が明らかになった。

② 蓄積性検討試験

試験目的: ジェトフェンカルブの甲状腺に対する直接作用の可能性を調べるため、¹⁴C-ジェトフェンカルブを使用して甲状腺に対する蓄積性の検討を行った。

供試標識化合物:

構造式:



化学名; [フェニル-¹⁴C]ジェトフェンカルブ

比放射能;

放射化学的純度;

供試動物：Sprague-Dawley 系雄ラット、1 群 5 匹、投与開始時 31～35 週齢

投与期間：7 および 14 日間

投与方法：フェニル標識体を非放射性ジェットフェンカルブで希釈した後、コーンオイルに懸濁して、20000 ppm の濃度で飼料に混入し、14 日間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠*；

観察・検査項目および結果：

蓄積性；検体を 7 および 14 日投与後に、それぞれ 5 匹を腹部大動脈より採血致死させ、直ちに以下の組織を摘出して重量測定し、オキシダイザーにより燃焼後、放射エネルギーを測定した。

副腎、血液、血球、血漿、骨、骨髄、脳、眼、脂肪、心臓、腎臓、肝臓、肺、顎下腺、筋肉、下垂体、膵臓、皮膚・被毛、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺

甲状腺、血液および高値を示した組織中のジェットフェンカルブ相当量 ($\mu\text{g/g}$) を下表に示した。

組織	投与期間	
	7 日	14 日
血液	3.0	5.6
腎臓	21.7	40.3
肝臓	9.2	14.8
皮膚・被毛	5.5	13.0
甲状腺	< 6.6	6.5

投与 7 および 14 日後とも、腎臓、肝臓、皮膚・被毛の順に ^{14}C 濃度は高値を示し、その他の組織は全て血中レベルと同等かそれ以下の値を示した。甲状腺へのジェットフェンカルブ由来 ^{14}C の蓄積は認められなかった。

③ T4 胆汁中排泄への影響検討試験

試験目的：薬物代謝酵素誘導がラットの生体内の甲状腺ホルモンのレベルに与える影響を

*申請者注：投与量設定根拠について

レポート中に明確な記載がなかったが、本試験の目的を鑑みて、申請者にて記入した。

明らかにする目的で実施した。

検 体：ジエトフェンカルブ原体

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系雄ラット、1 群 2~4 匹、投与開始時 7 または 37 週齢

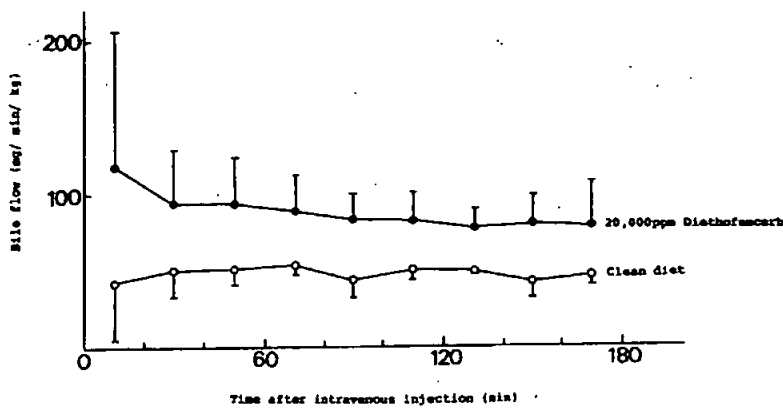
投与期間：14 日間

投与方法：検体を 0 および 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、14 日間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠*

観察・検査項目および結果：

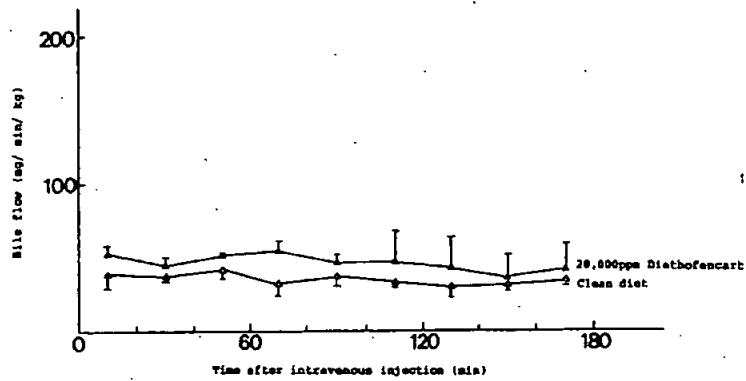
甲状腺ホルモンの胆汁排泄；検体を 14 日間投与後、各群 2~4 匹を対象に胆管を導出し、¹²⁵I-T₄ を 2 μg/kg の割合で大腿静脈より投与した。その後 20 分毎に胆汁を採取し、胆汁流量および排泄 ¹²⁵I 量を測定した。また、採取した胆汁は TLC で分析し、T₄ の未変化体およびグルクロン酸抱合体を同定した。胆汁流量を次の図に示した。



投与開始時 6 週齢ラットの胆汁流量

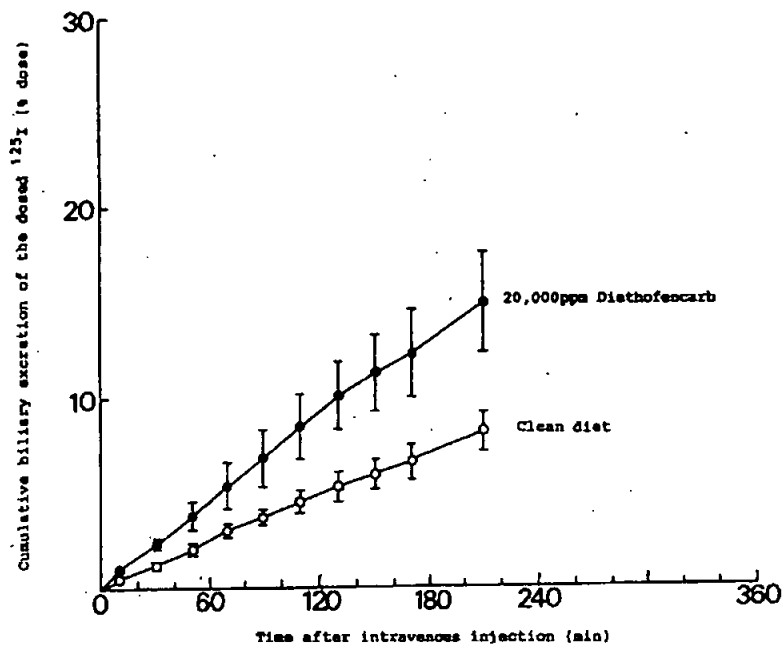
*申請者注：投与量設定根拠について

レポート中に明確な記載がなかったが、本試験の目的を鑑みて、申請者にて記入した。

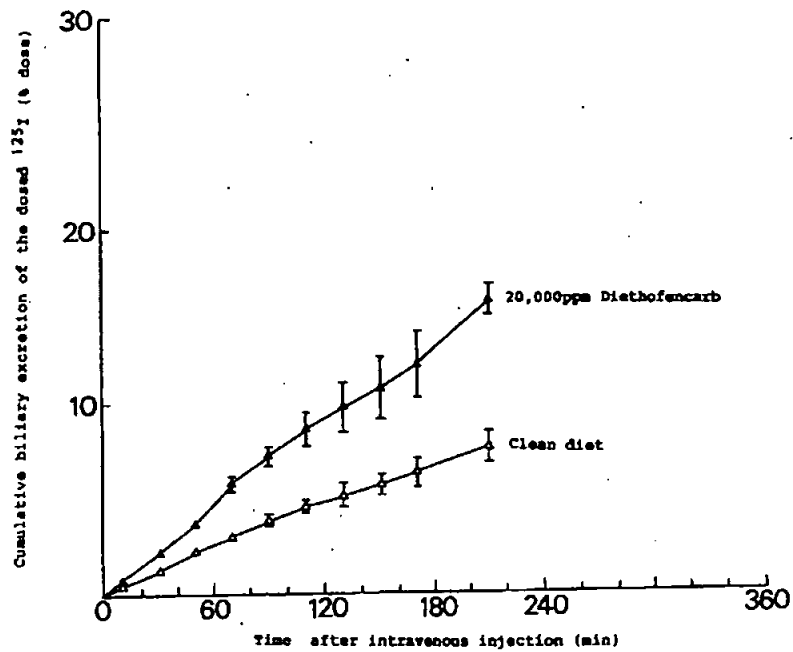


投与開始時 36 週齢ラットの胆汁流量

胆汁中への ^{125}I 排泄量を次の図に示した。



投与開始時 6 週齢ラットの胆汁排泄 ^{125}I 量



投与開始時 36 週齢ラットの胆汁排泄 ^{125}I 量

20000 ppm 群では対照群に比べ胆汁流量の増加および約 2 倍程度の ^{125}I 排泄促進が認められた。また、胆汁中の ^{125}I 代謝物を同定した結果、検体投与群および対照群ともに T4 のグルクロン酸抱合体が主要代謝物として検出された。

以上の結果から、高用量のジエトフェンカルブ原体を摂食することにより甲状腺ホルモン (T4) レベルが低下したが、これは、甲状腺ホルモン代謝酵素の UDP-GT 活性の上昇によって生体内での甲状腺ホルモンの消失 (T4 グルクロン酸抱合体の胆汁排泄) が促進された結果であることが示唆された。

(2) ジェトフェンカルブ原体の雄ラットにおける甲状腺への影響検討試験

(資料 11-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年

試験目的：ジェトフェンカルブ原体のラットにおける慢性毒性、発癌性試験(資料 7-1)で最高用量の 5000 ppm 群において、甲状腺腫瘍の極めて軽微な発生率の増加が認められた。惹起された甲状腺腫瘍は、発生率増加がごく軽微であることに加え変異原性がないことより内分泌系の変動(甲状腺ホルモンの減少)を介した2次的影響により生じた腫瘍発現の可能性が推察された。そこで、ジェトフェンカルブ原体の甲状腺に対する亜急性的影響を明らかにする目的で本試験を実施した。

検体：ジェトフェンカルブ原体

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系雄ラット、1群 20匹、投与開始時 5週齢

投与期間：3ヵ月間

投与方法：検体を 0、5000 および 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時投食させた。

投与量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；毎日 1回全動物について観察した。

検体投与に起因した所見として、20000 ppm 群において投与 1~23日に限局性の体幹部脱毛を認めた。

体重変化；週 1回全動物について体重を測定し、解剖日には ^{125}I 投与動物を除く屠殺動物について測定した。

20000 ppm 群で投与 5日より、5000 ppm 群では投与 12日より投与終了時まで対照群に比べ体重の低値が認められた。投与開始時より終了時までの体重増加量は 5000 および 20000 ppm 群でそれぞれ対照群の 92 および 84%であった。

摂餌量；週 1回の頻度で体重測定日を含む連続 7日間の摂餌量をケージ毎に測定した。

20000 ppm 群で投与 1~5、9 および 10週に、5000 ppm 群では投与 3~4 および 10週に摂餌量の低値が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)	5000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	307.9	1277.9

甲状腺重量および甲状腺への ^{125}I 取り込み；3 ヶ月間投与後、各群 10 匹を対象に、 Na^{125}I の生理食塩水溶液 0.2 mL (約 800 nCi) を腹腔内投与し、約 24 時間後に屠殺して甲状腺を摘出し、重量測定後甲状腺中の ^{125}I の放射活性を測定した。また、残りの各群 10 匹については、断頭採血後、甲状腺の重量測定、肉眼的病理検査および病理組織学的検査を行った。

結果を下表に示した。

投与量 (ppm)	5000	20000
最終体重	↓93	↓88
甲状腺	重量	95
	対体重比	106
^{125}I 取込み量	99	96

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値
対照群との有意差検定は LSD 法を用いて行った (↑↓: $P < 0.05$, ↑↓: $P < 0.01$)。

20000 ppm 群において甲状腺重量の対体重比に増加がみられたが、重量に変化が認められないことから、体重の低値に起因した毒性学的意義に乏しい二次的変化と考えられた。その他、甲状腺の ^{125}I 取込み量、甲状腺の剖検および病理組織学的検査においては検体投与の影響は認められなかった。

血清中ホルモン；3 ヶ月間投与後、各群 10 匹を対象に断頭採血し、血清を分取して以下の項目の測定を行った。

甲状腺刺激ホルモン (TSH)、総 T3、総 T4、遊離型 T3、遊離型 T4

結果を下表に示した。

投与量 (ppm)	5000	20000
総 T4 ^{a)}	94	85
遊離型 T4 ^{a)}	98	↓83
総 T3 ^{a)}	114	114
遊離型 T3 ^{a)}	108	100
TSH ^{b)}	201	↑220

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

a) 対照群との有意差検定は LSD 法を用いて行った (↓: $P < 0.01$)。

b) 対照群との有意差検定は Mann-Whitney の U 検定を用いて行った (↑: $P < 0.05$)。

20000 ppm 群において遊離型 T4 の低下および TSH の上昇が認められた。

肝臓 UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ測定；断頭採血を行った各群 10 匹より肝臓を摘出して、肉眼的病理検査および重量測定を行い、ミクロゾーム分画を採取し、T4 を基質として UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ (UDP-GT) 活性を測定した。

結果を下表に示した。

投与量 (ppm)		5000	20000
肝臓	重量	105	↑125
	対体重比	↑113	↑143
UDP-GT	/mg 蛋白	133	↑194
	/g 肝臓重量	143	↑260
	/kg 体重	164	↑375

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。対照群との有意差検定は LSD 法を用いて行った (↑ ↓ : P < 0.01)。

20000 ppm 群において肝臓重量の増加を、5000 ppm 以上の群で肝臓重量の対体重比の増加を認めた。また、20000 ppm 群においては、体重あたり、肝臓重量あたりおよび肝臓の蛋白量あたりのいずれにおいても、UDP-GT 活性の上昇が有意差をもって認められた。

以上の結果より、血清中の遊離型 T4 の低下は検体による甲状腺への直接的作用 (甲状腺ホルモン合成阻害) によるものではなく、肝臓の UDP-GT 活性上昇で明らかのように、肝臓からの甲状腺ホルモンの排泄亢進により生じたものと考えられた。そして、血清中の遊離型 T4 の低下によりフィードバック機構が働き、下垂体からの TSH 放出が亢進され、血清中 TSH が上昇したものと考えられた。しかしながら、体重増加抑制の著しい 20000 ppm 群において、肝臓における UDP-GT 活性の上昇、血清中の遊離型 T4 の低下および TSH の上昇を認めたものの、甲状腺重量、甲状腺の ¹²⁵I 取り込み量および甲状腺の病理組織学的検査等において検体の影響を認めなかったことより、ホルモンを介した甲状腺への影響は極めて軽微なものと考えられた。

12. 反復経口投与免疫毒性

ジエトフェンカルブ原体のラットを用いた 28 日間反復経口投与免疫毒性試験

(資料 12)

試験機関：一般財団法人残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年 (2013 年改訂)

検体：ジエトフェンカルブ原体

検体純度：

供試動物：CD (SD) 系雌ラット、検体投与群 1 群 10 匹、陽性対照群 1 群 8 匹、

投与開始時週齢：6 週齢、投与開始時体重：159~177 g

投与期間：28 日間 (2012 年 8 月 2 日~2012 年 8 月 30 日)

投与方法：検体を 0 (対照群および陽性対照群)、1000、3000 および 10000 ppm の濃度で飼

料に混入し、28 日間にわたって随時摂食させた。さらに陽性対照群には投与 23

~27 日に陽性対照物質シクロホスファミド (CPS) を 10 mg/kg/日 (投与液量；

5 mL/kg/日、溶媒；0.5%メチルセルロース溶液) の投与量で強制経口投与した。

なお、検体を混入した飼料は隔週で調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率；全動物について生死および瀕死状態をケージサイドで少なくとも 1 日 1 回観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

群	検体				陽性対照
	0	1000	3000	10000	
投与量 (ppm)	0	1000	3000	10000	CPS 10 mg/kg/日
死亡率 (%)	0 (0/10)	0 (0/9 ^a)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/8)

() 内は投与期間中の死亡あるいは切迫屠殺動物数/有効動物数。

a；先天性の水頭のため、1 例が評価から除外された (詳細については下記参照)。

1000 ppm 群の 1 例が、投与 14 日に、瀕死状態で発見され、切迫殺された。剖検では水頭が認められ、この所見は、その他の 1000 ppm 群の動物や 1000 ppm より高用量群の動物では認められなかったことから、検体投与に起因するものではないと考えられた。したがって、この動物は本試験の評価から除外された。その他に死亡は認められなかった。

一般状態の観察および詳細な症状観察；全動物について、一般状態の観察をケージサイドで少なくとも 1 日 1 回実施し、さらに、週 1 回、以下の項目について検査し、また、腫瘤の触診も行った。

ホームケージ内観察；興奮、鎮静、異常姿勢（腹臥、側臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

保定観察；動物の取扱い難さ、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、膈など）、眼球突出、体温の変化（上昇、低下）、呼吸音異常、被毛の変化、皮膚および粘膜の変化

オープンフィールド観察；跳躍、回転、痙攣、異常歩行（よろめき歩行、引きずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（増加、減少）、呼吸（促進、緩徐）、発声、立毛、異常姿勢（腹臥、側臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

いずれの検体投与群においても、症状は認められなかった。陽性対照群において、脱毛が認められたが、1 例のみであったことから、偶発的なものと考えられた。

体重変化；すべての動物の体重を投与開始直前と、投与期間中、週 2 回測定した。さらに、剖検前あるいは死亡発見時に最終体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査時期を次表に示す。

群		検体			陽性対照
投与量 (ppm)		1000	3000	10000	CPS 10 mg/kg/日
体重	21日	95	99	↓93	100
	25日	95	99	↓92	100
	28日	96	99	↓92	97
体重増加量	0~4日	85	92	↓46	100
	0~7日	92	96	↓75	108
	0~11日	90	98	↓83	105
	0~14日	90	100	↓84	106
	0~18日	89	100	↓82	103
	0~21日	87	97	↓77	101
	0~25日	87	97	↓77	103
	0~28日	89	97	↓77	91

対照群との有意差検定は検体投与群については Dunnett の多重比較検定あるいは Dunnett 型ノンパラメトリック多重比較検定、陽性対照群については Student の t 検定を用いて行った (↑ ↓: P < 0.05、↑ ↓: P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

10000 ppm 群において、対照群と比較して、投与 21~28 日に統計学的に有意な体重の低値が認められ、また、投与期間を通して統計学的に有意な累積体重増加量の低値が認められた。

その他の検体投与群および陽性対照群では、投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量；全動物について投与期間中、毎週 7 日間の摂餌量を測定し、群平均摂餌量 (g/匹/日) を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査時期を次表に示す。

群		検体			陽性対照
投与量 (ppm)		1000	3000	10000	CPS 10 mg/kg/日
摂餌量 (g/匹/日)	1週	99	99	↓90	105
	3週	97	97	↓90	103

対照群との有意差検定は検体投与群については Dunnett の多重比較検定あるいは Dunnett 型ノンパラメトリック多重比較検定、陽性対照群については Student の t 検定を用いて行った (↑ ↓: P < 0.05、↑ ↓: P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

10000 ppm 群において、対照群と比較して、1 週目および 3 週目に統計学的に有意な摂餌量の低値が認められた。

その他の検体投与群および陽性対照群では、投与に関連した変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)	1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	79.6	236	764

免疫機能検査；投与期間終了後、全生存動物を対象として、後大静脈から血液を採取して、血清中の SRBC (ヒツジ赤血球) 特異的免疫グロブリン M (IgM) 抗体価を酵素免疫測定 (ELISA) 法によって測定した。

結果を次表に示す。

群	検体			陽性対照
	1000	3000	10000	CPS 10 mg/kg/日
抗 SRBC IgM 抗体価	88	103	185	↓3

対照群との有意差検定は検体投与群については Dunnett の多重比較検定あるいは Dunnett 型ノンパラメトリック多重比較検定、陽性対照群については Student の t 検定を用いて行った (↑ ↓: P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

いずれの検体投与群においても、対照群と比較して、血清中の抗 SRBC IgM 抗体価に有意な変化は認められなかった。

一方、陽性対照群では、抗 SRBC IgM 抗体価の有意な低値が認められた。

臓器重量；投与期間終了後、全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対比重比も算出した。

胸腺、脾臓および副腎

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

群		検体			陽性対照
投与量 (ppm)		1000	3000	10000	CPS 10 mg/kg/日
最終体重		96	99	↓92	97
胸腺	重量	95	102	99	↓34
	対体重比	99	104	108	↓35
脾臓	重量	104	105	103	↓71
	対体重比	105	105	110	↓75

対照群との有意差検定は検体投与群については Dunnett の多重比較検定あるいは Dunnett 型ノンパラメトリック多重比較検定、陽性対照群については Student の t 検定を用いて行った (↑ ↓: P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

いずれの検体投与群においても、臓器重量に影響は認められなかった。

一方、陽性対照群では、脾臓および胸腺の重量および対体重比において、対照群と比較して統計学的に有意な低値が認められた。副腎重量に影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；切迫屠殺動物および投与期間終了後の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

群		検体				陽性対照
投与量 (ppm)		0	1000	3000	10000	CPS 10 mg/kg/日
臓器	所見\検査動物数	10	9 ^a	10	10	8
脾臓	萎縮	0	0	0	0	5**
胸腺	萎縮	0	0	0	0	8**

対照群と陽性対照群との有意差検定は Fisher の直接確率検定 (片側) を用いて行った (**: P < 0.01)。

a；先天性の水頭のため、1 例が統計評価から除外された (詳細については死亡率の項目参照)。

いずれの検体投与群においても影響は認められなかった。

一方、陽性対照群では、胸腺および脾臓の萎縮の発生頻度の増加が認められた。その他、陽性対照群では脱毛および腎盂拡張が認められたが、これらは 1 匹のみに認められ、この種の試験において本系統の同齢の動物で自然発生的に認められるものであることから、陽性対照物質投与に関連したものではないと考えられた。

以上の結果から、ジエトフェンカルブ原体をラットに反復経口投与した影響として、10000 ppm 群において体重、体重増加量および摂餌量の低値が認められたので、一般毒性に関する無毒性量 (NOEL) は 3000 ppm (236 mg/kg/日) であると判断された。免疫毒学的影響は認められず、ラットにおける免疫毒性に関する無毒性量は 10000 ppm (764 mg/kg/日) であると判断された。

B. 製剤を用いた試験成績

1. ジェトフェンカルブ 25%水和剤

(1) ジェトフェンカルブ 25%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製1-1)

試験機関: Huntingdon Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体: ジェトフェンカルブ水和剤 (パウミル水和剤)

検体純度: 25%水和剤

[組成] ジェトフェンカルブ 25.0%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 75.0%

供試動物: CFY (Sprague-Dawley 由来) 系ラット、7 週齢、体重; 雄 219~235 g、

雌 206~235 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体 5000 mg/kg を投与し、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法: 検体を蒸留水で懸濁し、カテーテルを用いて単回強制経口投与した。投与液量

は 10 mL/kg とした。投与前一晚および投与後 4 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 7 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与直後より開始、 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 < 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状としては、立毛、異常姿勢 (猫背姿勢)、歩行異常 (よろめき歩行) が認められた。

死亡は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(2) ジェトフェンカルブ 25%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製1-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体：ジェトフェンカルブ水和剤（パウミル水和剤）

検体純度：25%水和剤

[組成] ジェトフェンカルブ 25.0%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 75.0%

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重；雄 27.1～31.1 g、雌 18.4～21.8 g、
 1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、その死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：検体を蒸留水で懸濁し、胃ゾンデを用いて胃内に単回強制経口投与した。投与
 液量は10 mL/kgとした。投与前約20時間および投与後4時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後7および14日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後2時間より開始、 投与後1日以内に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 2500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状としては、5000 mg/kg 群の雌1例に自発運動減少が認められた。

死亡は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(3) ジェトフェンカルブ 25%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製1-3)

試験機関: Huntingdon Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体: ジェトフェンカルブ水和剤 (パウミル水和剤)

検体純度: 25%水和剤

[組成] ジェトフェンカルブ 25.0%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 75.0%

供試動物: CFY (Sprague-Dawley 由来) 系ラット、7~10 週齢、体重; 雄 236~245 g、
 雌 200~237 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体 2000 mg/kg を投与し、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法: 検体を蒸留水でペーストにして、剃毛した腰背部 (約 5 × 5 cm) に均一に塗布し、ガーゼで覆い包帯を巻いて固定した。24 時間後にガーゼ、包帯を除去し、塗布部位の皮膚を温水で洗浄した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。適用部位の刺激性変化の有無を毎日観察した。体重は投与日、投与後 7 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

中毒症状および死亡は認められなかった。また、適用部位の皮膚に刺激性変化およびその他の皮膚変化は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(4) ジェトフェンカルブ 25%水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 製1-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1991年

検体：ジェトフェンカルブ水和剤（パウミル水和剤）

検体純度：25%水和剤

[組成] ジェトフェンカルブ 25.0%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 75.0%

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、6週齢、体重；雄 217～256 g、雌 170～199 g、
 1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

曝露方法：脱イオン水で希釈した検体をアトマイザーを用いて噴射し（噴射圧 2.0 kg/cm²、
 注入量 4.6～4.9 mL/分）、発生したミスト中に動物を4時間全身曝露させた。647
 mg/m³は技術的に発生可能な最高濃度であった。対照群には空気のみを曝露させ
 た。

曝露開始後1時間および3時間に曝露空気をシリカゲルカラムを用いて捕集し、
 化学分析法により実際濃度を求めた。

曝露条件：

実際濃度 (mg/m ³)	176	647
粒子径分布 (%) ¹⁾		
> 11.0 (μm)	21.2	29.1
7.0～11.0	21.0	19.3
4.7～7.0	27.2	20.6
3.3～4.7	15.4	12.8
2.1～3.3	6.8	8.8
1.1～2.1	4.3	4.8
0.65～1.1	2.5	2.8
0.43～0.65	0.9	1.2
< 0.43	0.6	0.5
空気力学的質量中位径 (μm)	6.39	7.09
呼吸可能な粒子 (< 4.7 μm) の割合 (%)	30.5	30.9
チャンバー容積 (L)	530	
チャンパー内通気量 (L/分)	115	
曝露条件	ミスト 4時間 全身曝露	

1) アンダーセンサンプラー (AN-200 型) を用いて3回測定した平均 (申請者による計算)

観察・検査項目：曝露中および曝露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。体重を曝露直前、曝露後 3、7 および 14 日に測定した。観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施し、さらに鼻腔、喉頭、気管および肺について病理組織学的検査を行った。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (実際濃度 (mg/m ³))	0、176、647
LC ₅₀ (mg/m ³)	雄雌共 > 647
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	曝露開始後3時間より発現、 曝露終了後1時間以内に消失
毒性兆候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雄雌共 176
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雄雌共 647

中毒症状としては、雌雄ともに 647 mg/m³ 群で不規則呼吸がみられ、さらに雌に流涎が認められた。

体重、肉眼的病理検査および呼吸器系器官の病理組織学的検査では、検体曝露に関連する変化は認められなかった。

(5) ジェトフェンカルブ 25%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製1-5)

試験機関 : Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体 : ジェトフェンカルブ水和剤 (パウミル水和剤)

検体純度 : 25%水和剤

[組成]	ジェトフェンカルブ	25.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	75.0%

供試動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、約 9~13 週齢、体重 2.0~2.9 kg、
1 群雌雄各 3 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 動物の背部 (約 10 × 10 cm) を剃毛し、検体 0.5 g を蒸留水で湿らせてガーゼ (2.5 × 2.5 cm) 上に展延したものを貼付して 4 時間閉塞適用した。適用後、ガーゼを取り除き貼付部位を水で清拭した。

観察項目 : 適用後 30 分、1、2 および 3 日に皮膚の刺激性変化を観察した。判定は OECD ガイドラインに従って評価した。

結果 : 観察された刺激性変化を次頁の表に示した。

適用後 30 分には 4 例、1 日には 1 例に非常に軽微な紅斑が認められた。適用後 2 および 3 日には、いずれの動物にも刺激性反応を認めなかった。

以上の結果から、ジェトフェンカルブ水和剤は EU ガイドラインの評価では「皮膚刺激性あり」のラベルを貼る必要はない*と判定した。

* [申請者注] : 本試験の結果を基に、Draize ら^{a) b) c)}の方法に従って評価すると『ごく軽度の刺激性あり』に分類される。

a) Draize, J. H., Woodard, G. and Calvery, H. O.; J. Pharmacol. Exp. Therap., 82, 377-390 (1944)

b) G. A. Nixon *et al.*; Toxicological and Applied Pharmacology. 31, 481-490 (1975)

c) Draize, J. H. Dermal toxicity, Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs, and cosmetics, Association of food and drug officials of the United States, Texas State Department of Health, 46-59, Texas, 1959

動物 番号	項 目	最高 評点	適 用 後 時 間			
			30分	1日	2日	3日
1885 (雌)	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1886 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1887 (雄)	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1888 (雌)	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1889 (雄)	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1890 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

(6) ジェトフェンカルブ 25%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製1-6)

試験機関: Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体: ジェトフェンカルブ水和剤 (パウミル水和剤)

検体純度: 25%水和剤

[組成]	ジェトフェンカルブ	25.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	75.0%

供試動物: ニューゼーランドホワイト種ウサギ、約 11~14 週齢、体重 2.4~3.1 kg、
1 群 6 匹 (雌 5 匹、雄 1 匹)

観察期間: 7 日間

投与方法: 検体 27 mg (0.1 mL) を片方の眼に適用し、他眼は対照とした。

観察項目: 適用後 1 時間、1、2、3、4 および 7 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は OECD ガイドラインに従って行った。

結果: 観察された刺激性変化を次頁の表に示した。

2 例の動物が陽性反応を示した。

一過性の角膜混濁が 1 例に認められた。

虹彩の炎症はいずれの動物に観察されなかった。

眼瞼や眼瞼に接する被毛を湿潤する眼脂が、適用後 1 時間のみに全例で観察された。

広範囲の結膜深紅色化が適用後 24 時間の 2 例にみられた。

以上の結果から、ジェトフェンカルブ水和剤は EU ガイドラインの評価では「眼粘膜刺激性あり」のラベルを貼る必要はないと判定*した。

* [申請者注]: 本試験の結果を基に、Kay and Calarandra^{a)}の方法に従って評価すると『軽度の刺激性あり』に分類される。

a) Kay, J. H. and Calandra, J. C.; J. Soc. Cosmet. Chem. 13, 281-289 (1962)

項目	最高 評点	適用後の経過時間							判定		
		1 時間	1日	2日	3日	4日	7日				
非 洗 眼 群	動物番号 2024 (雌)	角膜混濁		4	0	0	0	0	0	陰性	
		虹彩		2	0	0	0	0	0		
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0		0
			浮腫	4	1	0	0	0	0		0
			眼脂	3	2	0	1	0	0		0
	動物番号 2025 (雌)	角膜混濁		4	0	0	0	0	0	陰性	
		虹彩		2	0	0	0	0	0		
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0		0
			浮腫	4	1	0	0	0	0		0
			眼脂	3	2	0	0	0	0		0
	動物番号 2026 (雄)	角膜混濁		4	0	0	0	0	0	陰性	
		虹彩		2	0	0	0	0	0		
結膜		発赤	3	1	1	0	0	0	0		
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0		
		眼脂	3	2	0	0	0	0	0		
動物番号 2027 (雌)	角膜混濁		4	0	0	0	0	0	陽性		
	虹彩		2	0	0	0	0	0			
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	1		0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0		0	
		眼脂	3	2	1	1	0	0		0	
動物番号 2028 (雌)	角膜混濁		4	0	0	0	0	0	陰性		
	虹彩		2	0	0	0	0	0			
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0		0	
		浮腫	4	1	0	1	0	0		0	
		眼脂	3	2	0	0	0	0		0	
動物番号 2029 (雌)	角膜混濁		4	0	2	2	1	0	陽性		
	虹彩		2	0	0	0	0	0			
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	1		0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0		0	
		眼脂	3	2	0	1	0	0		0	

(7) ジェトフェンカルブ水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製1-7)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体：ジェトフェンカルブ水和剤（パウミル水和剤）

検体純度：25%水和剤

[組成]	ジェトフェンカルブ	25.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	75.0%

供試動物：Hartley 系雄モルモット、投与開始時週齢：5週齢、投与開始時体重 302～387 g、
1群 10～20匹

観察期間：感作開始後 24 日間

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定根拠；

感作：一次感作（皮内）

肩甲骨上を剃毛し、正中線の両側 6 箇所（2 × 4 cm）にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内投与（0.05 mL/箇所）を行った。

上部：Freund's complete adjuvant (FCA) と蒸留水との乳化液

中央部：検体の 0.5%蒸留水懸濁液、あるいは陽性対照 2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 0.05%コーンオイル溶液

下部：検体の 1.0%蒸留水懸濁液と FCA の等量乳化液、あるいは DNCB の 0.1%FCA 溶液と蒸留水の等量乳化液

対照群（検体非感作群および陽性対照非感作群）には投与液に検体あるいは DNCB を除き、上記と同様に処置した。

二次感作（経皮）

一次感作の 6 日後、10%ラウリル硫酸ナトリウムワセリン軟膏 0.2 g を肩甲骨上に適用した。その翌日、検体の 25%ワセリン軟膏 0.4 g あるいは DNCB の 0.5%コーンオイル溶液 0.4 mL をいずれもリント布（2 × 4 cm）に塗布または含ま

せたものを48時間閉塞貼付した。
対照群には検体あるいはDNCBを除いて同様に処置した。

惹起； 二次感作の2週間後、剃毛した腹側部に、検体の25%ワセリン軟膏0.2gあるいはDNCBの0.5%コーンオイル溶液0.2mLをいずれもリント布(2×2cm)に塗布または含ませたものを24時間閉塞貼付した。
対照群には検体あるいはDNCBを感作群と同様に処置した。

観察項目：惹起後24および48時間に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	変化なし
1	境界不明瞭(軽度)な反応を示す
2	境界明瞭(中等度)な反応を示す
3	強度な反応を示す

陽性反応(評点1~3)を示した動物の比率(感作率)からMagnusson and Kligmanの判定基準に従って皮膚感作性の強さを評価した。
その他、全動物について投与開始時および惹起時に体重を測定した。

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数およびその評点を次頁の表に示した。
検体感作群、検体非感作群ともに、惹起後24時間および48時間の観察において、紅斑、浮腫等の局所反応は認められなかった。
一方、陽性対照群では惹起後24時間および48時間の観察において中等度ないし強度の紅斑および浮腫を全例に認めたが、陽性対照非感作群では皮膚反応を認めなかった。

以上の結果から、ジェットフェシカルブ水和剤は本試験条件下(Maximization法)で皮膚感作性なしと判定した。

	群		供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数								感作率 (%)				
					24 時間				48 時間				24 時間	48 時間	総 合		
	感作				惹起		皮膚反応 評点			計	皮膚反応 評点					計	
							0	1	2		3	0	1	2	3		
検 体	皮内： 0.5%検体 経皮 25%検体	25%検体	20	紅斑	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0		20	0	0	0				
	皮内： 蒸留水 経皮 ワセリン	25%検体	20	紅斑	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0		20	0	0	0				
陽 性 対 照	皮内： 0.05%DNCB 経皮 0.5%DNCB	0.5%DNCB	10	紅斑	0	0	7	3	10/10	0	0	6	4	10/10	100	100	100
				浮腫	0	0	8	2		0	0	8	2				
	皮内： コーンオイル 経皮 コーンオイル	0.5%DNCB	10	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0		10	0	0	0				

検体：ジエトフェンカルブ水和剤

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-1	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ (標識位置およびその選定理由は、この表の最後の<標識化合物一覧表>に記載。)</p> <p>投与方法： 低用量群；雌雄ラットに10 mg/kg で単回経口投与。 高用量群；雌雄ラットに300 mg/kg で単回経口投与。 反復投与群；雌雄ラットに10 mg/kg/日で14日間非標識体を経口投与後、10 mg/kg/日で標識体を単回経口投与。 組織分布試験；雄性ラットに10 mg/kg で単回経口投与。</p> <p>試料採取： 低用量群、高用量群、反復投与群；糞尿を投与後7日目まで採取。投与後7日目の組織・臓器を採取。 組織分布試験；投与後0.5、1、2、4、8、24および72時間に組織・臓器を採取。</p> <p>試験項目： 排泄率、組織・臓器中の放射能濃度、糞尿および血液、腎臓および肝臓中の代謝物分析</p>	<p>・排泄 投与後24時間以内に投与放射能の82~95%、48時間以内に96~98%、投与後7日間で99~100% (尿80~88%、糞11~20%) が排泄された。主要排泄経路は尿中排泄であり、投与後7日間で、雄では投与量の84~88%、雌では80~83%が尿中に排泄された。糞中排泄率は、雄では投与量の11~15%、雌では16~20%であった。排泄パターンに性差や反復投与による影響は認められなかった。</p> <p>・組織分布 組織中放射能濃度は、投与後0.5あるいは1時間に最高濃度に達し、その後速やかに減少した。低用量を投与した雄性ラットにおける血液中放射能濃度の生物学的半減期は14時間であり、種々の組織での生物学的半減期は12~35時間であった。 投与後7日目の組織中放射能濃度は肝臓で最も高く、低用量群および反復投与群で0.05~0.08 ppm、高用量群で1.70~2.22 ppm であり、他の組織においては非常に低かった。投与後7日目の体内に残存する放射能は、投与放射能の0.2%未満であった。組織中放射能濃度において性差は認められなかった。</p> <p>・投与後0~48時間の糞尿中におけるジエトフェンカルブおよび代謝物の投与放射能に対する割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試料</th> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="4">投与放射能に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">低用量群</th> <th colspan="2">高用量群</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">糞</td> <td>ジエトフェンカルブ</td> <td>1.7</td> <td>0.1</td> <td>0.9</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC</td> <td>3.7</td> <td>3.1</td> <td>2.4</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>その他*</td> <td>4.9</td> <td>7.7</td> <td>4.6</td> <td>6.2</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>4.5</td> <td>5.4</td> <td>3.2</td> <td>3.7</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>14.8</td> <td>16.3</td> <td>11.1</td> <td>14.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="8">尿</td> <td>4-OH-DFC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>遊離体</td> <td>0.1</td> <td><0.1</td> <td>0.3</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>硫酸抱合体</td> <td>39.6</td> <td>37.1</td> <td>48.7</td> <td>41.6</td> </tr> <tr> <td>グルクロン酸抱合体</td> <td>5.9</td> <td>10.5</td> <td>6.8</td> <td>9.4</td> </tr> <tr> <td>3-OEt-4-OH-AA</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>遊離体</td> <td><0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>硫酸抱合体</td> <td>16.9</td> <td>14.3</td> <td>13.6</td> <td>9.9</td> </tr> <tr> <td>グルクロン酸抱合体</td> <td>2.6</td> <td>3.4</td> <td>2.1</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>その他*</td> <td>18.0</td> <td>16.7</td> <td>15.3</td> <td>17.3</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>83.2</td> <td>82.1</td> <td>86.9</td> <td>81.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 「その他」は、DFC-COOH グルクロン酸抱合体、DPO、3-OH-DFC、3,4-OEt-6-OH-AAを含む(いずれも)</p>	試料	代謝物	投与放射能に対する割合 (%)				低用量群		高用量群				雄	雌	雄	雌	糞	ジエトフェンカルブ	1.7	0.1	0.9	0.9	4-OH-DFC	3.7	3.1	2.4	3.9	その他*	4.9	7.7	4.6	6.2	抽出残渣	4.5	5.4	3.2	3.7	合計	14.8	16.3	11.1	14.7	尿	4-OH-DFC					遊離体	0.1	<0.1	0.3	0.7	硫酸抱合体	39.6	37.1	48.7	41.6	グルクロン酸抱合体	5.9	10.5	6.8	9.4	3-OEt-4-OH-AA					遊離体	<0.1	0.1	0.1	0.1	硫酸抱合体	16.9	14.3	13.6	9.9	グルクロン酸抱合体	2.6	3.4	2.1	2.5	その他*	18.0	16.7	15.3	17.3	合計	83.2	82.1	86.9	81.5	住友化学(1989)	274
試料	代謝物	投与放射能に対する割合 (%)																																																																																																	
		低用量群		高用量群																																																																																															
		雄	雌	雄	雌																																																																																														
糞	ジエトフェンカルブ	1.7	0.1	0.9	0.9																																																																																														
	4-OH-DFC	3.7	3.1	2.4	3.9																																																																																														
	その他*	4.9	7.7	4.6	6.2																																																																																														
	抽出残渣	4.5	5.4	3.2	3.7																																																																																														
	合計	14.8	16.3	11.1	14.7																																																																																														
尿	4-OH-DFC																																																																																																		
	遊離体	0.1	<0.1	0.3	0.7																																																																																														
	硫酸抱合体	39.6	37.1	48.7	41.6																																																																																														
	グルクロン酸抱合体	5.9	10.5	6.8	9.4																																																																																														
	3-OEt-4-OH-AA																																																																																																		
	遊離体	<0.1	0.1	0.1	0.1																																																																																														
	硫酸抱合体	16.9	14.3	13.6	9.9																																																																																														
	グルクロン酸抱合体	2.6	3.4	2.1	2.5																																																																																														
その他*	18.0	16.7	15.3	17.3																																																																																															
合計	83.2	82.1	86.9	81.5																																																																																															

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																																																																		
				<p>れも投与放射能量の0.1%未満)。</p> <p>主代謝経路である尿中の主要代謝物は、4-OH-DFC 硫酸抱合体および3-OEt-4-OH-AA 硫酸抱合体であった。代謝物の割合に顕著な性差は認められず、また投与量および反復投与による影響もみられなかった。血液、腎臓および肝臓の抽出液を分析した結果、排泄物中の代謝物と同様の代謝物が認められた。</p> <p>・ラットにおける主要代謝経路は、4-エトキシ基の脱エチル化、カーバメート結合の開裂、アミノ基のアセチル化、およびこれらの反応で生成したフェノール類と硫酸あるいはグルクロン酸との抱合化であった。</p>																																																																				
I-2	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ^a、 [イソプロピル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ^a</p> <p>投与方法： 雌雄ラットに10 mg/kg (低用量)で単回経口投与。</p> <p>試料採取： 糞、尿および呼気を投与後7日目まで採取。7日後に安楽死させ、組織・臓器を採取。</p> <p>試験項目： 排泄率、組織・臓器中の放射能濃度、糞尿中の代謝物分析</p>	<p>・排泄 フェニル標識体は投与後速やかに排泄され、投与後7日目の排泄率は、投与放射能量の101% (尿 84~87%、糞 14~17%)であった。イソプロピル標識体も投与後速やかに排泄され、投与後7日目の排泄率は、95% (尿 60~62%、糞 12~15%、呼吸 21%)であった。呼吸中の放射能は¹⁴CO₂であった。両標識体とも排泄パターンに性差は認められなかった。</p> <p>・組織残留 フェニル標識体投与後7日目の組織中放射能濃度は、肝臓と腎臓でやや高い値(21~66 ppb)を示したが一般的に低く有意な性差は認められなかった。</p> <p>・投与後0~48時間の糞尿中におけるジエトフェンカルブおよび代謝物の投与放射能量に対する割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">試料</th> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="4">投与量放射能量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">フェニル標識体</th> <th colspan="2">イソプロピル標識体</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">糞</td> <td>ジエトフェンカルブ^a</td> <td>1.0</td> <td>1.5</td> <td>0.9</td> <td>1.3</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC</td> <td>3.7</td> <td>3.8</td> <td>3.7</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>その他^b</td> <td>4.4</td> <td>4.5</td> <td>3.3</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>4.3</td> <td>5.6</td> <td>3.4</td> <td>5.3</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>13.5</td> <td>15.4</td> <td>11.3</td> <td>14.6</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">尿</td> <td>4-OH-DFC 硫酸抱合体</td> <td>38.6</td> <td>37.9</td> <td>39.4</td> <td>38.0</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC グルクロン酸抱合体</td> <td>12.3</td> <td>10.5</td> <td>10.6</td> <td>11.3</td> </tr> <tr> <td>3-OEt-4-OH-AA 硫酸抱合体</td> <td>16.7</td> <td>13.5</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>その他^c</td> <td>19.2</td> <td>21.0</td> <td>11.6</td> <td>10.2</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>86.6</td> <td>82.9</td> <td>61.7</td> <td>59.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND：検出されず。 a：未同定成分(2個)との合計。</p>	試料	代謝物	投与量放射能量に対する割合 (%)				フェニル標識体		イソプロピル標識体		雄	雌	雄	雌	糞	ジエトフェンカルブ ^a	1.0	1.5	0.9	1.3	4-OH-DFC	3.7	3.8	3.7	4.3	その他 ^b	4.4	4.5	3.3	4.0	抽出残渣	4.3	5.6	3.4	5.3	合計	13.5	15.4	11.3	14.6	尿	4-OH-DFC 硫酸抱合体	38.6	37.9	39.4	38.0	4-OH-DFC グルクロン酸抱合体	12.3	10.5	10.6	11.3	3-OEt-4-OH-AA 硫酸抱合体	16.7	13.5	ND	ND	その他 ^c	19.2	21.0	11.6	10.2	合計	86.6	82.9	61.7	59.5	住友化学 (2001)	285
試料	代謝物	投与量放射能量に対する割合 (%)																																																																						
		フェニル標識体		イソプロピル標識体																																																																				
		雄	雌	雄	雌																																																																			
糞	ジエトフェンカルブ ^a	1.0	1.5	0.9	1.3																																																																			
	4-OH-DFC	3.7	3.8	3.7	4.3																																																																			
	その他 ^b	4.4	4.5	3.3	4.0																																																																			
	抽出残渣	4.3	5.6	3.4	5.3																																																																			
	合計	13.5	15.4	11.3	14.6																																																																			
尿	4-OH-DFC 硫酸抱合体	38.6	37.9	39.4	38.0																																																																			
	4-OH-DFC グルクロン酸抱合体	12.3	10.5	10.6	11.3																																																																			
	3-OEt-4-OH-AA 硫酸抱合体	16.7	13.5	ND	ND																																																																			
	その他 ^c	19.2	21.0	11.6	10.2																																																																			
	合計	86.6	82.9	61.7	59.5																																																																			

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

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>b: 未同定成分を 16 個以上含む。 c: 未同定成分を 8 個以上含む。</p> <p>両標識体投与群の尿および糞中代謝物を比較することでほとんどの代謝物がカーバメート結合を保持していると考えられた。主要代謝物は、4-OH-DFC 硫酸抱合体および 3-OEt-4-OH-AA 硫酸抱合体であった。代謝物の割合に顕著な性差は認められなかった。</p> <p>・ラットにおける主要代謝経路は、4-エトキシ基の脱エチル化、カーバメート結合の開裂、イソプロピル基からの $^{14}\text{CO}_2$ の生成、アミノ基のアセチル化、およびこれらの反応で生成したフェノール類と硫酸あるいはグルクロン酸との抱合化であった。</p>		

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-¹⁴C]ジエトフェンカルブ^a</p> <p>投与方法： 雄性ラットに 10 mg/kg (低用量) で単回経口投与。</p> <p>代謝物単離用に 300 mg/kg (高用量) での経口投与も実施。</p> <p>試料採取： 糞尿を投与後 7 日目まで採取。</p> <p>試験項目： 排泄率、糞尿中の代謝物分析</p>	<p>・排泄 放射能の糞尿中への排泄は速やかであり、投与 2 日以内に投与放射能量の 97.9% (尿中 89.2%、糞中 8.7%)、投与 7 日後までに 98.6% (尿中 89.6%、糞中 9.0%) が排泄された。投与 7 日後の残屍体中の放射能は投与放射能量の 0.1% に過ぎなかった。</p> <p>・吸収率 経口吸収率は尿中に排泄された放射能 (89.6%) および残屍体中に残存した放射能 (0.1%) の合計値から算出し、少なくとも 89.7% 以上であると考えられた。</p> <p>・投与後 0~48 時間の糞尿中におけるジエトフェンカルブおよび代謝物の投与放射能に対する割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試料</th> <th>代謝物</th> <th>投与放射能に対する割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="14">尿</td> <td>4-OH-5-SMe-DFC 遊離体</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>抱合体^a</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">4-OH-DFC</td> <td>遊離体</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>硫酸抱合体</td> <td>3.1</td> </tr> <tr> <td>グルクロン酸抱合体</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>抱合体^a</td> <td>52.1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DFC-COOH, 3-OEt-4-OH-PHO, 3-OEt-4-OH-AA</td> <td>遊離体</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>抱合体^a</td> <td>18.9</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3-OEt-4-OH-5-SOMe-AA</td> <td>遊離体</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>抱合体^a</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">4-OH-5-MA-DFC</td> <td>遊離体</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>抱合体^a</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>3-OEt-4-OACA-AA 抱合体^a</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>3-OEt-4-OH-5-MA-AA 抱合体^a</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>未同定代謝物 (7 個)</td> <td>6.6</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>89.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">糞</td> <td>ジエトフェンカルブ^a</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>DFC-COOH</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>4-OH-5-MA-DFC</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>未同定代謝物 (10 個)</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>8.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 硫酸抱合体および/またはグルクロン酸抱合体</p> <p>尿中の主要代謝物として、4-OH-DFC 抱合体 (硫酸抱合体および/またはグルクロン酸抱合体) および DFC-COOH, 3-OEt-4-OH-PHO および 3-OEt-4-OH-AA の抱合体の混合物が認められた。4-OH-5-TLA-DFC は尿または糞中には検出されなかったが、4 種の含硫黄代謝物が検出された (4-OH-5-MA-DFC, 3-OEt-4-OH-5-MA-AA、</p>	試料	代謝物	投与放射能に対する割合 (%)	尿	4-OH-5-SMe-DFC 遊離体	0.1	抱合体 ^a	0.9	4-OH-DFC	遊離体	0.5	硫酸抱合体	3.1	グルクロン酸抱合体	0.0	抱合体 ^a	52.1	DFC-COOH, 3-OEt-4-OH-PHO, 3-OEt-4-OH-AA	遊離体	0.1	抱合体 ^a	18.9	3-OEt-4-OH-5-SOMe-AA	遊離体	0.0	抱合体 ^a	0.7	4-OH-5-MA-DFC	遊離体	0.0	抱合体 ^a	0.7	3-OEt-4-OACA-AA 抱合体 ^a	2.8	3-OEt-4-OH-5-MA-AA 抱合体 ^a	0.5	未同定代謝物 (7 個)	6.6	その他	2.2	合計	89.2	糞	ジエトフェンカルブ ^a	0.3	4-OH-DFC	2.5	DFC-COOH	0.5	4-OH-5-MA-DFC	0.2	未同定代謝物 (10 個)	1.7	その他	0.8	抽出残渣	2.8	合計	8.7	住友化学 (2002)	292
試料	代謝物	投与放射能に対する割合 (%)																																																															
尿	4-OH-5-SMe-DFC 遊離体	0.1																																																															
	抱合体 ^a	0.9																																																															
	4-OH-DFC	遊離体	0.5																																																														
		硫酸抱合体	3.1																																																														
		グルクロン酸抱合体	0.0																																																														
		抱合体 ^a	52.1																																																														
	DFC-COOH, 3-OEt-4-OH-PHO, 3-OEt-4-OH-AA	遊離体	0.1																																																														
		抱合体 ^a	18.9																																																														
	3-OEt-4-OH-5-SOMe-AA	遊離体	0.0																																																														
		抱合体 ^a	0.7																																																														
	4-OH-5-MA-DFC	遊離体	0.0																																																														
		抱合体 ^a	0.7																																																														
	3-OEt-4-OACA-AA 抱合体 ^a	2.8																																																															
	3-OEt-4-OH-5-MA-AA 抱合体 ^a	0.5																																																															
未同定代謝物 (7 個)	6.6																																																																
その他	2.2																																																																
合計	89.2																																																																
糞	ジエトフェンカルブ ^a	0.3																																																															
	4-OH-DFC	2.5																																																															
	DFC-COOH	0.5																																																															
	4-OH-5-MA-DFC	0.2																																																															
	未同定代謝物 (10 個)	1.7																																																															
	その他	0.8																																																															
	抽出残渣	2.8																																																															
合計	8.7																																																																

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

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>4-OH-5-SMe-DFC, 3-OEt-4-OH-5-SOMe-AA)。これら含硫黄代謝物の存在により、ジエトフェンカルブの代謝物である4-OH-DFCおよび3-OEt-4-OH-AAがグルタチオン抱合を受け、さらにシステイン抱合を経由して、各種含硫黄代謝物へと代謝されることが示された。</p> <p>・ラットにおける主要代謝経路は、4-エトキシ基の脱エチル化、カーバメート結合の開裂、アミノ基のアセチル化、およびこれらの反応で生成したフェノール類と硫酸あるいはグルクロン酸との抱合化であった。また、その他の代謝経路として、イソプロピル基の酸化、酸化を受けたイソプロピルカーバメート基の環化、4-エトキシ基の酸化、フェノール類のグルタチオンによる抱合、グルタチオンの分解によるシステイン抱合体の生成、システインのN-アセチル化、システインのC-S結合の開裂およびメチル化、およびS-メチル基の酸化が認められた。</p>		
I-4 (GLP)	動物代謝 (in vitro)	ラット 肝臓 サイトゾール	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]4-OH-5-cysteine-DFC</p> <p>処理方法： ラット肝臓より調製したサイトゾールに、α-ケトグルタル酸、NADH、NADPH、ジメチルスルフォキシド存在下、供試化合物を添加し、37°Cで16時間インキュベート。</p> <p>試験項目： 反応生成物の同定・生成速度の算出</p>	<p>・ラット肝臓サイトゾールを用いた <i>in vitro</i> の代謝試験において、[フェニル-¹⁴C]4-OH-5-cysteine-DFCの5.3%が4-OH-5-TLA-DFCに変換された。4-OH-5-TLA-DFCの生成速度は、1.67 nmol/hr/mg proteinであった。</p> <p>・ラット <i>in vivo</i> 代謝試験では、ジエトフェンカルブの代謝物である4-OH-DFCおよび3-OEt-4-OH-AAが部分的にグルタチオン抱合を受け、さらにシステイン抱合体へと代謝されることが示された。また、<i>in vitro</i> 代謝試験から、システイン抱合体4-OH-5-cysteine-DFCは、その一部分がラット肝臓において4-OH-5-TLA-DFCへと代謝された。以上のことから、ラット <i>in vivo</i> 代謝試験では4-OH-5-TLA-DFCが排泄物中に検出されなかったが、ジエトフェンカルブはシステイン抱合体を経て4-OH-5-TLA-DFCへと代謝される経路がラットに存在していると考えられた。ラットにおいて、4-OH-5-TLA-DFCは、ジエトフェンカルブの4-エトキシ基の脱エチル化、グルタチオンによる抱合、グルタチオンの分解によるシステイン抱合体の生成、システインのアミノ基転移によるピルビン酸の生成、およびピルビン酸のケトン基の還元、を経て生成するものと考えられた。</p>	住友化学 (2002)	301

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

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	きゅうり	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェニル</p> <p>処理方法： きゅうり果実表面に ¹⁴C-ジエトフェニルカルブのメタノール溶液をマイクロシリンジを用いて1回塗布 (処理量 250 μg ai/果実、28 g ai/10 a 相当)。</p> <p>試料採取： 処理 3、7、10 および 14 日後の果実を採取。</p> <p>試験項目： 代謝物の同定・定量</p>	<p>・きゅうり果実における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>7 日</th> <th>14 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗浄 ¹⁴C</td> <td>68.7</td> <td>75.2</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェニル</td> <td>68.4</td> <td>74.8</td> </tr> <tr> <td>DFC-COOH (抱合体)</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>3-OH-DFC</td> <td>ND</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>DPO^a</td> <td>0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>原点</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>抽出 ¹⁴C</td> <td>20.4</td> <td>14.3</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェニル</td> <td>2.5</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>DFC-COOH (抱合体)</td> <td>1.4</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC (抱合体)</td> <td>0.8</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>3-OH-DFC (抱合体)</td> <td>1.9</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>DPO^a</td> <td>0.1</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>DFC-CH₂OH</td> <td>0.2</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>DFC-CH₂OH (抱合体)</td> <td>1.0</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>原点</td> <td>4.5</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>8.2</td> <td>5.4</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣 ¹⁴C</td> <td>4.2</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>合計 ¹⁴C</td> <td>93.3</td> <td>91.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND：検出されず。 a：分析操作中に DFC-COOH の分子内環化反応により生成。</p> <p>・きゅうり果実における主要代謝経路は、イソプロピルメチル基の酸化、フェニル基 3 あるいは 4 位の脱エチル化、およびそれらに続く抱合化であった。</p>		処理量に対する割合 (%)		7 日	14 日	表面洗浄 ¹⁴ C	68.7	75.2	ジエトフェニル	68.4	74.8	DFC-COOH (抱合体)	<0.1	<0.1	3-OH-DFC	ND	<0.1	DPO ^a	0.1	<0.1	原点	0.1	0.1	その他	0.2	0.3	抽出 ¹⁴ C	20.4	14.3	ジエトフェニル	2.5	3.3	DFC-COOH (抱合体)	1.4	1.1	4-OH-DFC (抱合体)	0.8	0.6	3-OH-DFC (抱合体)	1.9	1.4	DPO ^a	0.1	ND	DFC-CH ₂ OH	0.2	<0.1	DFC-CH ₂ OH (抱合体)	1.0	0.7	原点	4.5	1.9	その他	8.2	5.4	抽出残渣 ¹⁴ C	4.2	2.5	合計 ¹⁴ C	93.3	91.9	住友化学 (1988)	305
	処理量に対する割合 (%)																																																																			
	7 日	14 日																																																																		
表面洗浄 ¹⁴ C	68.7	75.2																																																																		
ジエトフェニル	68.4	74.8																																																																		
DFC-COOH (抱合体)	<0.1	<0.1																																																																		
3-OH-DFC	ND	<0.1																																																																		
DPO ^a	0.1	<0.1																																																																		
原点	0.1	0.1																																																																		
その他	0.2	0.3																																																																		
抽出 ¹⁴ C	20.4	14.3																																																																		
ジエトフェニル	2.5	3.3																																																																		
DFC-COOH (抱合体)	1.4	1.1																																																																		
4-OH-DFC (抱合体)	0.8	0.6																																																																		
3-OH-DFC (抱合体)	1.9	1.4																																																																		
DPO ^a	0.1	ND																																																																		
DFC-CH ₂ OH	0.2	<0.1																																																																		
DFC-CH ₂ OH (抱合体)	1.0	0.7																																																																		
原点	4.5	1.9																																																																		
その他	8.2	5.4																																																																		
抽出残渣 ¹⁴ C	4.2	2.5																																																																		
合計 ¹⁴ C	93.3	91.9																																																																		

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-2	植物代謝	きゅうり および ぶどう	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカマル、 [イソプロピル-¹⁴C]ジエトフェンカマル</p> <p>処理方法： きゅうり；果実形成期の葉の表面に¹⁴C-ジエトフェンカマルのメタノール/水 (1/1) 溶液をマイクロピペットで苗1本あたり葉2枚に1回塗布 (処理量 1250 μg ai/葉)。 ぶどう；7~8 葉期の葉の表面にメタノール/水 (1/1) 溶液をマイクロシリンジで苗1本あたり葉2枚に1回塗布 (処理量 125 μg ai/葉)。</p> <p>試料採取： きゅうり；処理 3、7、14、21 および 30 日後に処理葉および地上部を採取。 ぶどう；処理 3、7、14、21、30、45、60 および 90 日後に処理葉および地上部を採取。</p> <p>試験項目： 代謝物の同定・定量</p>	<p>・処理 30 日後のきゅうりにおける放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>標識体</th> <th>フェニル</th> <th>イソプロピル</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>処理葉</td> <td>51.6</td> <td>46.4</td> </tr> <tr> <td>表面洗浄 ¹⁴C</td> <td>12.4</td> <td>13.6</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカマル</td> <td>7.9</td> <td>10.2</td> </tr> <tr> <td>DFC-COOH (抱合体)</td> <td>1.3</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC (抱合体)</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>3-OH-DFC</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>3-OH-DFC (抱合体)</td> <td>0.8</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>DPO^a</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>原点</td> <td>1.7</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>抽出 ¹⁴C</td> <td>28.9</td> <td>26.0</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカマル</td> <td>2.0</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>DFC-COOH (抱合体)</td> <td>7.8</td> <td>6.8</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC (抱合体)</td> <td>2.1</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>3-OH-DFC</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>3-OH-DFC (抱合体)</td> <td>5.6</td> <td>7.0</td> </tr> <tr> <td>DPO^a</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>原点</td> <td>8.5</td> <td>6.2</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>2.7</td> <td>2.3</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣 ¹⁴C</td> <td>10.3</td> <td>6.8</td> </tr> <tr> <td>処理葉以外の地上部</td> <td>2.2</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>果実</td> <td>2.0</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>55.8</td> <td>49.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND：検出されず。 a：分析操作中に DFC-COOH の分子内環化反応により生成。</p> <p>・処理 90 日後のぶどうにおける放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>標識体</th> <th>フェニル</th> <th>イソプロピル</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>処理葉</td> <td>30.7</td> <td>35.7</td> </tr> <tr> <td>表面洗浄 ¹⁴C</td> <td>21.1</td> <td>28.0</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカマル</td> <td>18.9</td> <td>25.8</td> </tr> <tr> <td>DPO^a</td> <td>0.4</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>原点</td> <td>1.0</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0.8</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>抽出 ¹⁴C</td> <td>6.0</td> <td>5.7</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカマル</td> <td>0.3</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>DFC-COOH (抱合体)</td> <td>1.1</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>3-OH-DFC (抱合体)</td> <td>0.3</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>原点</td> <td>2.6</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1.7</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣 ¹⁴C</td> <td>3.6</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>処理葉以外の地上部</td> <td>0.5</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>31.2</td> <td>36.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：分析操作中に DFC-COOH の分子内環化反応により生成。</p> <p>・きゅうりおよびぶどうにおける主要代謝経路は、イソプロピルメチル基の酸化、フェニル基 3 あるいは 4 位の脱エチル化、およびそれらに続く糖の抱合体であった。</p>	処理量に対する割合 (%)			標識体	フェニル	イソプロピル	処理葉	51.6	46.4	表面洗浄 ¹⁴ C	12.4	13.6	ジエトフェンカマル	7.9	10.2	DFC-COOH (抱合体)	1.3	0.8	4-OH-DFC (抱合体)	0.1	0.1	3-OH-DFC	<0.1	<0.1	3-OH-DFC (抱合体)	0.8	0.7	DPO ^a	0.1	0.1	原点	1.7	1.2	その他	0.5	0.5	抽出 ¹⁴ C	28.9	26.0	ジエトフェンカマル	2.0	2.8	DFC-COOH (抱合体)	7.8	6.8	4-OH-DFC (抱合体)	2.1	0.7	3-OH-DFC	0.1	0.1	3-OH-DFC (抱合体)	5.6	7.0	DPO ^a	0.1	0.1	原点	8.5	6.2	その他	2.7	2.3	抽出残渣 ¹⁴ C	10.3	6.8	処理葉以外の地上部	2.2	2.7	果実	2.0	0.5	合計	55.8	49.6	処理量に対する割合 (%)			標識体	フェニル	イソプロピル	処理葉	30.7	35.7	表面洗浄 ¹⁴ C	21.1	28.0	ジエトフェンカマル	18.9	25.8	DPO ^a	0.4	0.6	原点	1.0	0.8	その他	0.8	0.8	抽出 ¹⁴ C	6.0	5.7	ジエトフェンカマル	0.3	0.2	DFC-COOH (抱合体)	1.1	1.2	3-OH-DFC (抱合体)	0.3	0.4	原点	2.6	2.5	その他	1.7	1.4	抽出残渣 ¹⁴ C	3.6	2.0	処理葉以外の地上部	0.5	0.9	合計	31.2	36.6	住友化学 (1986)	310
処理量に対する割合 (%)																																																																																																																																				
標識体	フェニル	イソプロピル																																																																																																																																		
処理葉	51.6	46.4																																																																																																																																		
表面洗浄 ¹⁴ C	12.4	13.6																																																																																																																																		
ジエトフェンカマル	7.9	10.2																																																																																																																																		
DFC-COOH (抱合体)	1.3	0.8																																																																																																																																		
4-OH-DFC (抱合体)	0.1	0.1																																																																																																																																		
3-OH-DFC	<0.1	<0.1																																																																																																																																		
3-OH-DFC (抱合体)	0.8	0.7																																																																																																																																		
DPO ^a	0.1	0.1																																																																																																																																		
原点	1.7	1.2																																																																																																																																		
その他	0.5	0.5																																																																																																																																		
抽出 ¹⁴ C	28.9	26.0																																																																																																																																		
ジエトフェンカマル	2.0	2.8																																																																																																																																		
DFC-COOH (抱合体)	7.8	6.8																																																																																																																																		
4-OH-DFC (抱合体)	2.1	0.7																																																																																																																																		
3-OH-DFC	0.1	0.1																																																																																																																																		
3-OH-DFC (抱合体)	5.6	7.0																																																																																																																																		
DPO ^a	0.1	0.1																																																																																																																																		
原点	8.5	6.2																																																																																																																																		
その他	2.7	2.3																																																																																																																																		
抽出残渣 ¹⁴ C	10.3	6.8																																																																																																																																		
処理葉以外の地上部	2.2	2.7																																																																																																																																		
果実	2.0	0.5																																																																																																																																		
合計	55.8	49.6																																																																																																																																		
処理量に対する割合 (%)																																																																																																																																				
標識体	フェニル	イソプロピル																																																																																																																																		
処理葉	30.7	35.7																																																																																																																																		
表面洗浄 ¹⁴ C	21.1	28.0																																																																																																																																		
ジエトフェンカマル	18.9	25.8																																																																																																																																		
DPO ^a	0.4	0.6																																																																																																																																		
原点	1.0	0.8																																																																																																																																		
その他	0.8	0.8																																																																																																																																		
抽出 ¹⁴ C	6.0	5.7																																																																																																																																		
ジエトフェンカマル	0.3	0.2																																																																																																																																		
DFC-COOH (抱合体)	1.1	1.2																																																																																																																																		
3-OH-DFC (抱合体)	0.3	0.4																																																																																																																																		
原点	2.6	2.5																																																																																																																																		
その他	1.7	1.4																																																																																																																																		
抽出残渣 ¹⁴ C	3.6	2.0																																																																																																																																		
処理葉以外の地上部	0.5	0.9																																																																																																																																		
合計	31.2	36.6																																																																																																																																		

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																																																																																																				
II-3 (GLP)	植物代謝	ぶどう	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカールブ、 [イソプロピル-¹⁴C]ジエトフェンカールブ</p> <p>処理方法： 調製した ¹⁴C 処理製剤 (水和剤) を未成熟期のぶどうの房およびその周辺の葉に収穫 35 日前に 1 回散布 (処理量 50 g ai/10 a)。</p> <p>試料採取： 処理 35 日後 (収穫期) にぶどう果実を採取。</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量</p>	<p>・ぶどう果実の抽出面分における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>標識体</th> <th colspan="2">フェニル</th> <th colspan="2">イソプロピル</th> </tr> <tr> <th>抽出面分</th> <th>%TRR^a</th> <th>ppm^b</th> <th>%TRR</th> <th>ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗浄 ¹⁴C</td> <td>20.5</td> <td>0.58</td> <td>23.3</td> <td>1.28</td> </tr> <tr> <td>抽出 ¹⁴C</td> <td>60.1</td> <td>1.70</td> <td>63.5</td> <td>3.47</td> </tr> <tr> <td>アセトリル抽出</td> <td>58.8</td> <td>1.66</td> <td>62.4</td> <td>3.41</td> </tr> <tr> <td>メタノール抽出</td> <td>1.0</td> <td>0.03</td> <td>0.8</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>アセトリル塩酸抽出</td> <td>0.4</td> <td>0.01</td> <td>0.3</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣 ¹⁴C</td> <td>19.4</td> <td>0.55</td> <td>13.2</td> <td>0.72</td> </tr> <tr> <td>合計 ¹⁴C</td> <td>100</td> <td>2.83</td> <td>100</td> <td>5.47</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%) b: ジエトフェンカルブ換算濃度</p> <p>・ぶどう果実における代謝物分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>標識体</th> <th colspan="2">フェニル</th> <th colspan="2">イソプロピル</th> </tr> <tr> <th>化合物</th> <th>%TRR^a</th> <th>ppm^b</th> <th>%TRR</th> <th>ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジエトフェンカールブ</td> <td>19.9</td> <td>0.56</td> <td>23.2</td> <td>1.27</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC</td> <td>0.4</td> <td>0.01</td> <td>0.9</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>4-OH-5-TLA-DFC</td> <td>3.2</td> <td>0.09</td> <td>2.0</td> <td>0.11</td> </tr> <tr> <td>DFC-COOH</td> <td>tr</td> <td>tr</td> <td>tr</td> <td>tr</td> </tr> <tr> <td>4-Glc-DFC</td> <td>15.5</td> <td>0.44</td> <td>14.6</td> <td>0.80</td> </tr> <tr> <td>4-Glc-5-TLA-DFC</td> <td>1.6</td> <td>0.05</td> <td>1.9</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>4-OH-5-(O-Glc-TLA)-DFC</td> <td>21.5</td> <td>0.61</td> <td>20.7</td> <td>1.13</td> </tr> <tr> <td>その他の未同定成分^c</td> <td>22.5</td> <td>0.64</td> <td>22.7</td> <td>1.24</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>84.6</td> <td>2.40</td> <td>86.0</td> <td>4.70</td> </tr> </tbody> </table> <p>tr: 痕跡量 a: 総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%) b: ジエトフェンカルブ換算濃度 c: 両標識体とも 23 個の成分からなり、最大成分はフェニル標識体で 5.8%TRR (0.16 ppm)、イソプロピル標識体で 8.2%TRR (0.45 ppm)。</p> <p>・ぶどうにおける主要代謝経路は、イソプロピルメチル基の酸化、もしくはフェニル基 4 位の脱エチル化とそれに続くメルカプト乳酸およびグルコースの抱合化であった。</p>	標識体	フェニル		イソプロピル		抽出面分	%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm	表面洗浄 ¹⁴ C	20.5	0.58	23.3	1.28	抽出 ¹⁴ C	60.1	1.70	63.5	3.47	アセトリル抽出	58.8	1.66	62.4	3.41	メタノール抽出	1.0	0.03	0.8	0.05	アセトリル塩酸抽出	0.4	0.01	0.3	0.01	抽出残渣 ¹⁴ C	19.4	0.55	13.2	0.72	合計 ¹⁴ C	100	2.83	100	5.47	標識体	フェニル		イソプロピル		化合物	%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm	ジエトフェンカールブ	19.9	0.56	23.2	1.27	4-OH-DFC	0.4	0.01	0.9	0.05	4-OH-5-TLA-DFC	3.2	0.09	2.0	0.11	DFC-COOH	tr	tr	tr	tr	4-Glc-DFC	15.5	0.44	14.6	0.80	4-Glc-5-TLA-DFC	1.6	0.05	1.9	0.10	4-OH-5-(O-Glc-TLA)-DFC	21.5	0.61	20.7	1.13	その他の未同定成分 ^c	22.5	0.64	22.7	1.24	合計	84.6	2.40	86.0	4.70	PTRL (2002)	318
標識体	フェニル		イソプロピル																																																																																																							
抽出面分	%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm																																																																																																						
表面洗浄 ¹⁴ C	20.5	0.58	23.3	1.28																																																																																																						
抽出 ¹⁴ C	60.1	1.70	63.5	3.47																																																																																																						
アセトリル抽出	58.8	1.66	62.4	3.41																																																																																																						
メタノール抽出	1.0	0.03	0.8	0.05																																																																																																						
アセトリル塩酸抽出	0.4	0.01	0.3	0.01																																																																																																						
抽出残渣 ¹⁴ C	19.4	0.55	13.2	0.72																																																																																																						
合計 ¹⁴ C	100	2.83	100	5.47																																																																																																						
標識体	フェニル		イソプロピル																																																																																																							
化合物	%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm																																																																																																						
ジエトフェンカールブ	19.9	0.56	23.2	1.27																																																																																																						
4-OH-DFC	0.4	0.01	0.9	0.05																																																																																																						
4-OH-5-TLA-DFC	3.2	0.09	2.0	0.11																																																																																																						
DFC-COOH	tr	tr	tr	tr																																																																																																						
4-Glc-DFC	15.5	0.44	14.6	0.80																																																																																																						
4-Glc-5-TLA-DFC	1.6	0.05	1.9	0.10																																																																																																						
4-OH-5-(O-Glc-TLA)-DFC	21.5	0.61	20.7	1.13																																																																																																						
その他の未同定成分 ^c	22.5	0.64	22.7	1.24																																																																																																						
合計	84.6	2.40	86.0	4.70																																																																																																						
II-4 (GLP)	植物代謝	トマト	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカールブ、 [イソプロピル-¹⁴C]ジエトフェンカールブ</p> <p>処理方法： 調製した ¹⁴C 処理製剤 (水和剤) を成熟期のトマトに収穫 10 日および 3 日前の計 2 回散布 (1 回あたりの処理量 38 g ai/10 a)。</p> <p>試料採取： 最終処理 3 日後にトマト</p>	<p>・トマト果実の抽出面分における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>標識体</th> <th colspan="2">フェニル</th> <th colspan="2">イソプロピル</th> </tr> <tr> <th>抽出面分</th> <th>%TRR^a</th> <th>ppm^b</th> <th>%TRR</th> <th>ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アセトリル抽出</td> <td>94.8</td> <td>0.110</td> <td>98.8</td> <td>0.084</td> </tr> <tr> <td>メタノール抽出</td> <td>0.0</td> <td>0.000</td> <td>0.0</td> <td>0.000</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>5.2</td> <td>0.006</td> <td>1.2</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>100</td> <td>0.116</td> <td>100</td> <td>0.085</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%) b: ジエトフェンカルブ換算濃度</p>	標識体	フェニル		イソプロピル		抽出面分	%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm	アセトリル抽出	94.8	0.110	98.8	0.084	メタノール抽出	0.0	0.000	0.0	0.000	抽出残渣	5.2	0.006	1.2	0.001	合計	100	0.116	100	0.085	PTRL (2003)	323																																																																						
標識体	フェニル		イソプロピル																																																																																																							
抽出面分	%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm																																																																																																						
アセトリル抽出	94.8	0.110	98.8	0.084																																																																																																						
メタノール抽出	0.0	0.000	0.0	0.000																																																																																																						
抽出残渣	5.2	0.006	1.2	0.001																																																																																																						
合計	100	0.116	100	0.085																																																																																																						

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

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>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>・トマト果実における代謝物分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">標識体</th> <th colspan="2">フェニル</th> <th colspan="2">イソピニル</th> </tr> <tr> <th>%TRR^a</th> <th>ppm^b</th> <th>%TRR</th> <th>ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジエトフェンカルブ</td> <td>69.0</td> <td>0.080</td> <td>72.9</td> <td>0.062</td> </tr> <tr> <td>4-Glc-5-TLA-DFC あるいは 4-Glc-DFC</td> <td>2.6</td> <td>0.003</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>4-OH-5-(O-Glc-TLA)-DFC</td> <td>1.7</td> <td>0.002</td> <td>2.4</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC および/あるいは DFC-COOH</td> <td>2.6</td> <td>0.003</td> <td>2.4</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td>DPO</td> <td>0.9</td> <td>0.001</td> <td>1.2</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>未同定-1</td> <td>6.9</td> <td>0.008</td> <td>11.8^c</td> <td>0.010^c</td> </tr> <tr> <td>未同定-2</td> <td>1.7</td> <td>0.002</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>各</td> <td>各</td> <td>各</td> <td>各</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>94.8</td> <td>0.110</td> <td>98.8</td> <td>0.084</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND：検出されず。 a：総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%) b：ジエトフェンカルブ換算濃度 c：複数成分</p> <p>・トマトにおける主要代謝経路は、イソプロピルメチル基の酸化とそれに続く分子内環化、もしくはフェニル基 4 位の脱エチル化とそれに続くメルカプト乳酸およびグルコースの抱合化であった。</p>	標識体	フェニル		イソピニル		%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm	ジエトフェンカルブ	69.0	0.080	72.9	0.062	4-Glc-5-TLA-DFC あるいは 4-Glc-DFC	2.6	0.003	ND	ND	4-OH-5-(O-Glc-TLA)-DFC	1.7	0.002	2.4	0.002	4-OH-DFC および/あるいは DFC-COOH	2.6	0.003	2.4	0.002	DPO	0.9	0.001	1.2	0.001	未同定-1	6.9	0.008	11.8 ^c	0.010 ^c	未同定-2	1.7	0.002	ND	ND	その他	各	各	各	各	合計	94.8	0.110	98.8	0.084							
標識体	フェニル		イソピニル																																																														
	%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm																																																													
ジエトフェンカルブ	69.0	0.080	72.9	0.062																																																													
4-Glc-5-TLA-DFC あるいは 4-Glc-DFC	2.6	0.003	ND	ND																																																													
4-OH-5-(O-Glc-TLA)-DFC	1.7	0.002	2.4	0.002																																																													
4-OH-DFC および/あるいは DFC-COOH	2.6	0.003	2.4	0.002																																																													
DPO	0.9	0.001	1.2	0.001																																																													
未同定-1	6.9	0.008	11.8 ^c	0.010 ^c																																																													
未同定-2	1.7	0.002	ND	ND																																																													
その他	各	各	各	各																																																													
合計	94.8	0.110	98.8	0.084																																																													
II-5 (GLP)	植物代謝	レタス	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ、 [イソピニル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ</p> <p>処理方法： 調製した ¹⁴C 処理製剤 (水和剤を収穫 35 日、28 日、21 日、14 日および 7 日目の計 5 回散布 (1 回あたりの処理量約 38 g ai/10 a))。</p> <p>試料採取： 最終処理 7 日後に成熟したレタス (生育段階 BBCH49、播種後 78 日) 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>・レタス葉の抽出画分における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">標識体</th> <th colspan="2">フェニル</th> <th colspan="2">イソピニル</th> </tr> <tr> <th>%TRR^a</th> <th>ppm^b</th> <th>%TRR</th> <th>ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗浄液</td> <td>48.9</td> <td>0.989</td> <td>44.1</td> <td>0.776</td> </tr> <tr> <td>アセトリル抽出液</td> <td>31.7</td> <td>0.641</td> <td>36.5</td> <td>0.642</td> </tr> <tr> <td>水抽出液</td> <td>4.5</td> <td>0.090</td> <td>4.1</td> <td>0.072</td> </tr> <tr> <td>0.1 M HCl 抽出液</td> <td>0.7</td> <td>0.015</td> <td>0.5</td> <td>0.009</td> </tr> <tr> <td>0.1 M NaOH 抽出液</td> <td>2.4</td> <td>0.049</td> <td>3.0</td> <td>0.052</td> </tr> <tr> <td>2 M HCl 抽出液</td> <td>1.0</td> <td>0.020</td> <td>0.7</td> <td>0.013</td> </tr> <tr> <td>2 M NaOH 抽出液</td> <td>0.9</td> <td>0.017</td> <td>0.9</td> <td>0.015</td> </tr> <tr> <td>6 M HCl 抽出液</td> <td>4.3</td> <td>0.086</td> <td>1.6</td> <td>0.028</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>5.7</td> <td>0.115</td> <td>8.6</td> <td>0.151</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>100</td> <td>2.023</td> <td>100</td> <td>1.760</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%) b：ジエトフェンカルブ換算濃度</p>	標識体	フェニル		イソピニル		%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm	表面洗浄液	48.9	0.989	44.1	0.776	アセトリル抽出液	31.7	0.641	36.5	0.642	水抽出液	4.5	0.090	4.1	0.072	0.1 M HCl 抽出液	0.7	0.015	0.5	0.009	0.1 M NaOH 抽出液	2.4	0.049	3.0	0.052	2 M HCl 抽出液	1.0	0.020	0.7	0.013	2 M NaOH 抽出液	0.9	0.017	0.9	0.015	6 M HCl 抽出液	4.3	0.086	1.6	0.028	抽出残渣	5.7	0.115	8.6	0.151	合計	100	2.023	100	1.760	Covance (2006)	327
標識体	フェニル		イソピニル																																																														
	%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm																																																													
表面洗浄液	48.9	0.989	44.1	0.776																																																													
アセトリル抽出液	31.7	0.641	36.5	0.642																																																													
水抽出液	4.5	0.090	4.1	0.072																																																													
0.1 M HCl 抽出液	0.7	0.015	0.5	0.009																																																													
0.1 M NaOH 抽出液	2.4	0.049	3.0	0.052																																																													
2 M HCl 抽出液	1.0	0.020	0.7	0.013																																																													
2 M NaOH 抽出液	0.9	0.017	0.9	0.015																																																													
6 M HCl 抽出液	4.3	0.086	1.6	0.028																																																													
抽出残渣	5.7	0.115	8.6	0.151																																																													
合計	100	2.023	100	1.760																																																													

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

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>・レタス葉における代謝物分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">化合物</th> <th colspan="2">フェニル</th> <th colspan="2">イソプロピル</th> </tr> <tr> <th>%TRR^a</th> <th>ppm^b</th> <th>%TRR</th> <th>ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗浄液</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカルブ</td> <td>47.3</td> <td>0.957</td> <td>43.0</td> <td>0.757</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC</td> <td>0.5</td> <td>0.010</td> <td>0.3</td> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td>未同定</td> <td>0.6</td> <td>0.012</td> <td>0.3</td> <td>0.006</td> </tr> <tr> <td>分離されない放射能</td> <td>0.5</td> <td>0.010</td> <td>0.5</td> <td>0.008</td> </tr> <tr> <td>アセトリル抽出液</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカルブ</td> <td>9.9</td> <td>0.201</td> <td>9.0</td> <td>0.158</td> </tr> <tr> <td>4-Glc-DFC/4-Glc-5-TLA-DFC</td> <td>0.9</td> <td>0.019</td> <td>1.9</td> <td>0.033</td> </tr> <tr> <td>4-OH-5-TLA-DFC</td> <td>0.6</td> <td>0.013</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>4-OH-5-(O-Glc-TLA)-DFC</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.6</td> <td>0.011</td> </tr> <tr> <td>未同定^c</td> <td>16.3</td> <td>0.330</td> <td>21.2</td> <td>0.372</td> </tr> <tr> <td>分離されない放射能</td> <td>4.0</td> <td>0.078</td> <td>3.8</td> <td>0.068</td> </tr> <tr> <td>水抽出液</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>未同定^d</td> <td>3.1</td> <td>0.063</td> <td>4.1</td> <td>0.071</td> </tr> <tr> <td>分離されない放射能</td> <td>1.4</td> <td>0.028</td> <td><0.1</td> <td>0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND: 検出されず。 a: 総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%) b: ジエトフェンカルブ換算濃度 c: フェニル標識体では 15 成分からなり、最大成分は 2.5%TRR (0.051 ppm)。イソプロピル標識体では 17 成分からなり、最大成分は 3.6%TRR (0.063 ppm)。 d: フェニル標識体では 9 成分からなり、最大成分は 1.2%TRR (0.024 ppm)。イソプロピル標識体では 13 成分からなり、最大成分は 1.0%TRR (0.017 ppm)。</p> <p>・レタスにおける主要代謝経路は、フェニル基 4 位の脱エチル化に続くメルカプト乳酸およびグルコースの抱合化であった。</p>	化合物	フェニル		イソプロピル		%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm	表面洗浄液					ジエトフェンカルブ	47.3	0.957	43.0	0.757	4-OH-DFC	0.5	0.010	0.3	0.005	未同定	0.6	0.012	0.3	0.006	分離されない放射能	0.5	0.010	0.5	0.008	アセトリル抽出液					ジエトフェンカルブ	9.9	0.201	9.0	0.158	4-Glc-DFC/4-Glc-5-TLA-DFC	0.9	0.019	1.9	0.033	4-OH-5-TLA-DFC	0.6	0.013	ND	ND	4-OH-5-(O-Glc-TLA)-DFC	ND	ND	0.6	0.011	未同定 ^c	16.3	0.330	21.2	0.372	分離されない放射能	4.0	0.078	3.8	0.068	水抽出液					未同定 ^d	3.1	0.063	4.1	0.071	分離されない放射能	1.4	0.028	<0.1	0.001		
化合物	フェニル		イソプロピル																																																																																							
	%TRR ^a	ppm ^b	%TRR	ppm																																																																																						
表面洗浄液																																																																																										
ジエトフェンカルブ	47.3	0.957	43.0	0.757																																																																																						
4-OH-DFC	0.5	0.010	0.3	0.005																																																																																						
未同定	0.6	0.012	0.3	0.006																																																																																						
分離されない放射能	0.5	0.010	0.5	0.008																																																																																						
アセトリル抽出液																																																																																										
ジエトフェンカルブ	9.9	0.201	9.0	0.158																																																																																						
4-Glc-DFC/4-Glc-5-TLA-DFC	0.9	0.019	1.9	0.033																																																																																						
4-OH-5-TLA-DFC	0.6	0.013	ND	ND																																																																																						
4-OH-5-(O-Glc-TLA)-DFC	ND	ND	0.6	0.011																																																																																						
未同定 ^c	16.3	0.330	21.2	0.372																																																																																						
分離されない放射能	4.0	0.078	3.8	0.068																																																																																						
水抽出液																																																																																										
未同定 ^d	3.1	0.063	4.1	0.071																																																																																						
分離されない放射能	1.4	0.028	<0.1	0.001																																																																																						
II-6	植物代謝 (吸収移行)	きゅうり	<p>供試化合物: [フェニル-¹⁴C]6-NO₂-DFC</p> <p>処理方法: ¹⁴C-ジエトフェンカルブのメタノール溶液を乾土当たり 0.1 ppm になるように土壌に混和処理した後、第 2 本葉期のきゅうり苗を移植して栽培。</p> <p>試料採取: きゅうりは収穫期 (処理 58 ならびに 62 日後) に採取。土壌は処理直後および処理 62 日後に採取。</p>	<p>・きゅうり中の残留放射能</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>部位</th> <th>処理量に対する割合 (%)</th> <th>濃度^a (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>果実</td> <td><0.019</td> <td><0.0008</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>0.068</td> <td>0.0027</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 6-NO₂-DFC 換算</p> <p>・処理 62 日後の土壌中の残留放射能</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>面分</th> <th>処理量に対する割合 (%)</th> <th>濃度^a (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>酢酸エチル層</td> <td>84.5</td> <td>0.0842</td> </tr> <tr> <td>6-NO₂-DFC</td> <td>81.1</td> <td>0.0808</td> </tr> <tr> <td>未同定-1</td> <td>0.3</td> <td>0.0003</td> </tr> <tr> <td>未同定-2</td> <td>0.3</td> <td>0.0003</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>2.8</td> <td>0.0028</td> </tr> <tr> <td>水層</td> <td><0.1</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>土壌残渣</td> <td>14.7</td> <td>0.0147</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>99.2</td> <td>0.0989</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 6-NO₂-DFC 換算</p> <p>収穫期の果実および葉の ¹⁴C 濃度は検出限界未満</p>	部位	処理量に対する割合 (%)	濃度 ^a (ppm)	果実	<0.019	<0.0008	茎葉部	0.068	0.0027	面分	処理量に対する割合 (%)	濃度 ^a (ppm)	酢酸エチル層	84.5	0.0842	6-NO ₂ -DFC	81.1	0.0808	未同定-1	0.3	0.0003	未同定-2	0.3	0.0003	その他	2.8	0.0028	水層	<0.1	<0.0001	土壌残渣	14.7	0.0147	合計	99.2	0.0989	住友化学 (1988)	334																																																
部位	処理量に対する割合 (%)	濃度 ^a (ppm)																																																																																								
果実	<0.019	<0.0008																																																																																								
茎葉部	0.068	0.0027																																																																																								
面分	処理量に対する割合 (%)	濃度 ^a (ppm)																																																																																								
酢酸エチル層	84.5	0.0842																																																																																								
6-NO ₂ -DFC	81.1	0.0808																																																																																								
未同定-1	0.3	0.0003																																																																																								
未同定-2	0.3	0.0003																																																																																								
その他	2.8	0.0028																																																																																								
水層	<0.1	<0.0001																																																																																								
土壌残渣	14.7	0.0147																																																																																								
合計	99.2	0.0989																																																																																								

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																																																															
			試験項目： 土壌からきゅうりへの吸収移行量	(<0.0008 ppm) および 0.0027 ppm であり、土壌からきゅうりへの取込みは殆ど無かった。																																																																																																																	
III-1	土壌代謝	日本土壌	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカ^{M7}、 [イソプロピル-¹⁴C]ジエトフェンカ^{M7}</p> <p>供試土壌： 牛久土壌 (壤土、pH 6.9)、 安土土壌 (砂壤土、pH 5.1)</p> <p>処理方法： 乾土当たり 0.5 ppm となるように ¹⁴C-ジエトフェンカ^{M7} のメタノール溶液を処理後混合。</p> <p>試験条件： 好氣的条件；25 ± 2℃の暗所で 270 日間インキュベート。 嫌氣的条件；嫌氣性システム内において 27 ± 2℃の暗所で 60 日間インキュベート。 滅菌条件；オートクレーブ滅菌した土壌に、アジ化ナトリウムを 100 ppm 添加し、25 ± 2℃の暗所で 30 日間インキュベート。</p> <p>試料採取： 好氣的条件；処理 1、3、7、14、30、60、90、120、180 および 270 日後。 嫌氣的条件；処理 1、3、7、14、30 および 60 日後。 滅菌条件；処理 1、3、7、14 および 30 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>・好氣的条件での消失半減期： 6.2 日 (牛久土壌) 0.3 日 (安土土壌)</p> <p>・好氣的条件での放射能分布 (牛久土壌)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">処理後日数</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>7 日</th> <th>30 日</th> <th>270 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">フェニル標識体</td> </tr> <tr> <td>揮散性 ¹⁴C</td> <td>1.6</td> <td>8.7</td> <td>30.7</td> </tr> <tr> <td>¹⁴CO₂</td> <td>1.6</td> <td>8.7</td> <td>30.5</td> </tr> <tr> <td>抽出性 ¹⁴C</td> <td>46.7</td> <td>10.4</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカ^{M7}</td> <td>43.4</td> <td>7.4</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>6-NO₂-DFC</td> <td>0.2</td> <td>0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>未同定</td> <td>1.4</td> <td>1.0</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1.7</td> <td>1.9</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>結合性 ¹⁴C</td> <td>46.8</td> <td>69.6</td> <td>66.2</td> </tr> <tr> <td>ヒューミン</td> <td>14.5</td> <td>21.1</td> <td>21.6</td> </tr> <tr> <td>フミン酸</td> <td>17.0</td> <td>27.1</td> <td>21.6</td> </tr> <tr> <td>フルボ酸</td> <td>15.3</td> <td>21.4</td> <td>23.0</td> </tr> <tr> <td>合計 ¹⁴C</td> <td>95.1</td> <td>88.7</td> <td>98.3</td> </tr> <tr> <td colspan="4">イソプロピル標識体</td> </tr> <tr> <td>揮散性 ¹⁴C</td> <td>9.3</td> <td>29.1</td> <td>49.1</td> </tr> <tr> <td>¹⁴CO₂</td> <td>9.3</td> <td>29.1</td> <td>48.3</td> </tr> <tr> <td>抽出性 ¹⁴C</td> <td>44.7</td> <td>10.0</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカ^{M7}</td> <td>42.4</td> <td>7.2</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>6-NO₂-DFC</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>未同定</td> <td>1.2</td> <td>0.9</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1.1</td> <td>1.9</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>結合性 ¹⁴C</td> <td>32.6</td> <td>43.2</td> <td>29.3</td> </tr> <tr> <td>ヒューミン</td> <td>9.6</td> <td>15.1</td> <td>12.4</td> </tr> <tr> <td>フミン酸</td> <td>6.3</td> <td>10.3</td> <td>7.7</td> </tr> <tr> <td>フルボ酸</td> <td>16.7</td> <td>17.8</td> <td>9.2</td> </tr> <tr> <td>合計 ¹⁴C</td> <td>86.6</td> <td>82.3</td> <td>79.3</td> </tr> </tbody> </table>	処理後日数	処理量に対する割合 (%)			7 日	30 日	270 日	フェニル標識体				揮散性 ¹⁴ C	1.6	8.7	30.7	¹⁴ CO ₂	1.6	8.7	30.5	抽出性 ¹⁴ C	46.7	10.4	1.4	ジエトフェンカ ^{M7}	43.4	7.4	0.3	6-NO ₂ -DFC	0.2	0.1	<0.1	未同定	1.4	1.0	0.5	その他	1.7	1.9	0.6	結合性 ¹⁴ C	46.8	69.6	66.2	ヒューミン	14.5	21.1	21.6	フミン酸	17.0	27.1	21.6	フルボ酸	15.3	21.4	23.0	合計 ¹⁴ C	95.1	88.7	98.3	イソプロピル標識体				揮散性 ¹⁴ C	9.3	29.1	49.1	¹⁴ CO ₂	9.3	29.1	48.3	抽出性 ¹⁴ C	44.7	10.0	0.9	ジエトフェンカ ^{M7}	42.4	7.2	0.3	6-NO ₂ -DFC	<0.1	<0.1	<0.1	未同定	1.2	0.9	0.3	その他	1.1	1.9	0.3	結合性 ¹⁴ C	32.6	43.2	29.3	ヒューミン	9.6	15.1	12.4	フミン酸	6.3	10.3	7.7	フルボ酸	16.7	17.8	9.2	合計 ¹⁴ C	86.6	82.3	79.3	住友化学 (1988)	337
処理後日数	処理量に対する割合 (%)																																																																																																																				
	7 日	30 日	270 日																																																																																																																		
フェニル標識体																																																																																																																					
揮散性 ¹⁴ C	1.6	8.7	30.7																																																																																																																		
¹⁴ CO ₂	1.6	8.7	30.5																																																																																																																		
抽出性 ¹⁴ C	46.7	10.4	1.4																																																																																																																		
ジエトフェンカ ^{M7}	43.4	7.4	0.3																																																																																																																		
6-NO ₂ -DFC	0.2	0.1	<0.1																																																																																																																		
未同定	1.4	1.0	0.5																																																																																																																		
その他	1.7	1.9	0.6																																																																																																																		
結合性 ¹⁴ C	46.8	69.6	66.2																																																																																																																		
ヒューミン	14.5	21.1	21.6																																																																																																																		
フミン酸	17.0	27.1	21.6																																																																																																																		
フルボ酸	15.3	21.4	23.0																																																																																																																		
合計 ¹⁴ C	95.1	88.7	98.3																																																																																																																		
イソプロピル標識体																																																																																																																					
揮散性 ¹⁴ C	9.3	29.1	49.1																																																																																																																		
¹⁴ CO ₂	9.3	29.1	48.3																																																																																																																		
抽出性 ¹⁴ C	44.7	10.0	0.9																																																																																																																		
ジエトフェンカ ^{M7}	42.4	7.2	0.3																																																																																																																		
6-NO ₂ -DFC	<0.1	<0.1	<0.1																																																																																																																		
未同定	1.2	0.9	0.3																																																																																																																		
その他	1.1	1.9	0.3																																																																																																																		
結合性 ¹⁴ C	32.6	43.2	29.3																																																																																																																		
ヒューミン	9.6	15.1	12.4																																																																																																																		
フミン酸	6.3	10.3	7.7																																																																																																																		
フルボ酸	16.7	17.8	9.2																																																																																																																		
合計 ¹⁴ C	86.6	82.3	79.3																																																																																																																		

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>・好氣的条件での放射能分布 (安土土壤)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">処理後日数</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>7 日</th> <th>30 日</th> <th>270 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><u>フェニル標識体</u></td> </tr> <tr> <td>揮散性 ¹⁴C</td> <td>16.1</td> <td>26.6</td> <td>58.7</td> </tr> <tr> <td>¹⁴CO₂</td> <td>16.0</td> <td>26.3</td> <td>57.0</td> </tr> <tr> <td>抽出性 ¹⁴C</td> <td>17.4</td> <td>12.9</td> <td>6.6</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカ¹⁴C</td> <td>0.8</td> <td>0.2</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>6-NO₂-DFC</td> <td>4.2</td> <td>3.5</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>未同定</td> <td>10.5^a</td> <td>6.8</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1.9</td> <td>2.4</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>結合性 ¹⁴C</td> <td>60.6</td> <td>52.5</td> <td>32.7</td> </tr> <tr> <td>ヒューミン</td> <td>9.0</td> <td>8.3</td> <td>5.3</td> </tr> <tr> <td>フミン酸</td> <td>26.2</td> <td>25.0</td> <td>14.2</td> </tr> <tr> <td>フルボ酸</td> <td>25.4</td> <td>19.2</td> <td>13.2</td> </tr> <tr> <td>合計 ¹⁴C</td> <td>94.1</td> <td>92.0</td> <td>98.0</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><u>イソプロピル標識体</u></td> </tr> <tr> <td>揮散性 ¹⁴C</td> <td>19.9</td> <td>29.0</td> <td>49.4</td> </tr> <tr> <td>¹⁴CO₂</td> <td>17.5</td> <td>25.7</td> <td>44.0</td> </tr> <tr> <td>抽出性 ¹⁴C</td> <td>18.7</td> <td>13.8</td> <td>8.2</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカ¹⁴C</td> <td>1.0</td> <td>0.2</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>6-NO₂-DFC</td> <td>3.7</td> <td>3.1</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>未同定</td> <td>11.7^b</td> <td>8.4</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>2.3</td> <td>2.1</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>結合性 ¹⁴C</td> <td>48.2</td> <td>48.3</td> <td>28.2</td> </tr> <tr> <td>ヒューミン</td> <td>7.7</td> <td>9.8</td> <td>6.1</td> </tr> <tr> <td>フミン酸</td> <td>10.7</td> <td>11.1</td> <td>8.1</td> </tr> <tr> <td>フルボ酸</td> <td>29.8</td> <td>27.4</td> <td>14.0</td> </tr> <tr> <td>合計 ¹⁴C</td> <td>86.8</td> <td>91.1</td> <td>85.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 6 個の成分からなり、最大 5.3%</p> <p>b: 6 個の成分からなり、最大 5.6%</p> <p>・嫌氣的条件では処理 60 日後にジエトフェンカルブは処理量の 60.0~70.5%に減少したが、6-NO₂-DFC は検出されなかった。また、滅菌条件ではほとんど分解されなかった。このことから、ジエトフェンカルブの分解は主に好氣性土壤微生物によるものと考えられた。</p> <p>・好氣的土壤における主要代謝分解経路は、フェニル基 6 位のニトロ化であり、最終的に二酸化炭素へ無機化あるいは土壤へ強固に吸着された。</p>	処理後日数	処理量に対する割合 (%)			7 日	30 日	270 日	<u>フェニル標識体</u>				揮散性 ¹⁴ C	16.1	26.6	58.7	¹⁴ CO ₂	16.0	26.3	57.0	抽出性 ¹⁴ C	17.4	12.9	6.6	ジエトフェンカ ¹⁴ C	0.8	0.2	<0.1	6-NO ₂ -DFC	4.2	3.5	2.4	未同定	10.5 ^a	6.8	3.3	その他	1.9	2.4	0.9	結合性 ¹⁴ C	60.6	52.5	32.7	ヒューミン	9.0	8.3	5.3	フミン酸	26.2	25.0	14.2	フルボ酸	25.4	19.2	13.2	合計 ¹⁴ C	94.1	92.0	98.0	<u>イソプロピル標識体</u>				揮散性 ¹⁴ C	19.9	29.0	49.4	¹⁴ CO ₂	17.5	25.7	44.0	抽出性 ¹⁴ C	18.7	13.8	8.2	ジエトフェンカ ¹⁴ C	1.0	0.2	<0.1	6-NO ₂ -DFC	3.7	3.1	2.9	未同定	11.7 ^b	8.4	4.3	その他	2.3	2.1	1.0	結合性 ¹⁴ C	48.2	48.3	28.2	ヒューミン	7.7	9.8	6.1	フミン酸	10.7	11.1	8.1	フルボ酸	29.8	27.4	14.0	合計 ¹⁴ C	86.8	91.1	85.8		
処理後日数	処理量に対する割合 (%)																																																																																																																				
	7 日	30 日	270 日																																																																																																																		
<u>フェニル標識体</u>																																																																																																																					
揮散性 ¹⁴ C	16.1	26.6	58.7																																																																																																																		
¹⁴ CO ₂	16.0	26.3	57.0																																																																																																																		
抽出性 ¹⁴ C	17.4	12.9	6.6																																																																																																																		
ジエトフェンカ ¹⁴ C	0.8	0.2	<0.1																																																																																																																		
6-NO ₂ -DFC	4.2	3.5	2.4																																																																																																																		
未同定	10.5 ^a	6.8	3.3																																																																																																																		
その他	1.9	2.4	0.9																																																																																																																		
結合性 ¹⁴ C	60.6	52.5	32.7																																																																																																																		
ヒューミン	9.0	8.3	5.3																																																																																																																		
フミン酸	26.2	25.0	14.2																																																																																																																		
フルボ酸	25.4	19.2	13.2																																																																																																																		
合計 ¹⁴ C	94.1	92.0	98.0																																																																																																																		
<u>イソプロピル標識体</u>																																																																																																																					
揮散性 ¹⁴ C	19.9	29.0	49.4																																																																																																																		
¹⁴ CO ₂	17.5	25.7	44.0																																																																																																																		
抽出性 ¹⁴ C	18.7	13.8	8.2																																																																																																																		
ジエトフェンカ ¹⁴ C	1.0	0.2	<0.1																																																																																																																		
6-NO ₂ -DFC	3.7	3.1	2.9																																																																																																																		
未同定	11.7 ^b	8.4	4.3																																																																																																																		
その他	2.3	2.1	1.0																																																																																																																		
結合性 ¹⁴ C	48.2	48.3	28.2																																																																																																																		
ヒューミン	7.7	9.8	6.1																																																																																																																		
フミン酸	10.7	11.1	8.1																																																																																																																		
フルボ酸	29.8	27.4	14.0																																																																																																																		
合計 ¹⁴ C	86.8	91.1	85.8																																																																																																																		

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																																																																			
IV-1	加水分解	滅菌緩衝液	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ、 [イソプロピル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ</p> <p>供試水： 滅菌緩衝液 pH 3、5、7、9 および 11</p> <p>処理方法： ¹⁴C-ジエトフェンカルブに各供試水を加えて振盪し、最終濃度が 1 mg/L の試験水を調製。</p> <p>試験条件： 各試験水を 25 ± 1℃、40 ± 1℃、60 ± 1℃ で 30 日間、暗条件下でインキュベート。</p> <p>試料採取： 処理 0、7、14、21 および 30 日後。</p> <p>試験項目： 消失半減期、分解物の同定・定量</p>	<p>・消失半減期 pH 3、5、7 および 9 緩衝液、ならびに pH 11 緩衝液の 25℃ および 40℃ において、ジエトフェンカルブは安定であった。唯一算出できた 60℃ での pH 11 緩衝液中の [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカルブの半減期は、30.2 日であった。</p> <p>・60℃、pH 11 緩衝液中における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">処理後日数</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>7 日</th> <th>14 日</th> <th>30 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">フェニル標識体</td> </tr> <tr> <td>有機抽出層 ¹⁴C</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカルブ</td> <td>102.4</td> <td>100.2</td> <td>98.5</td> </tr> <tr> <td>DEA</td> <td>82.2</td> <td>69.8</td> <td>50.5</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>3.8</td> <td>9.7</td> <td>23.8</td> </tr> <tr> <td>水層 ¹⁴C</td> <td>16.4</td> <td>20.7</td> <td>23.9*</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>1.4</td> <td>4.9</td> <td>10.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>103.8</td> <td>105.1</td> <td>108.5</td> </tr> <tr> <td colspan="4">イソプロピル標識体</td> </tr> <tr> <td>有機抽出層 ¹⁴C</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカルブ</td> <td>94.6</td> <td>90.1</td> <td>82.7</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>93.9</td> <td>89.4</td> <td>82.0</td> </tr> <tr> <td>水層 ¹⁴C</td> <td>0.7</td> <td>0.7</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>3.1</td> <td>5.8</td> <td>9.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>97.7</td> <td>95.9</td> <td>91.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 8 種の微量分解物から成る ・ pH 11 緩衝液における主要な加水分解経路は、カーバメート結合の開裂であった。</p>	処理後日数	処理量に対する割合 (%)			7 日	14 日	30 日	フェニル標識体				有機抽出層 ¹⁴ C				ジエトフェンカルブ	102.4	100.2	98.5	DEA	82.2	69.8	50.5	その他	3.8	9.7	23.8	水層 ¹⁴ C	16.4	20.7	23.9*	物質収支	1.4	4.9	10.0		103.8	105.1	108.5	イソプロピル標識体				有機抽出層 ¹⁴ C				ジエトフェンカルブ	94.6	90.1	82.7	その他	93.9	89.4	82.0	水層 ¹⁴ C	0.7	0.7	0.7	物質収支	3.1	5.8	9.0		97.7	95.9	91.7	住友化学 (1986)	349
処理後日数	処理量に対する割合 (%)																																																																								
	7 日	14 日	30 日																																																																						
フェニル標識体																																																																									
有機抽出層 ¹⁴ C																																																																									
ジエトフェンカルブ	102.4	100.2	98.5																																																																						
DEA	82.2	69.8	50.5																																																																						
その他	3.8	9.7	23.8																																																																						
水層 ¹⁴ C	16.4	20.7	23.9*																																																																						
物質収支	1.4	4.9	10.0																																																																						
	103.8	105.1	108.5																																																																						
イソプロピル標識体																																																																									
有機抽出層 ¹⁴ C																																																																									
ジエトフェンカルブ	94.6	90.1	82.7																																																																						
その他	93.9	89.4	82.0																																																																						
水層 ¹⁴ C	0.7	0.7	0.7																																																																						
物質収支	3.1	5.8	9.0																																																																						
	97.7	95.9	91.7																																																																						
IV-2 (GLP)	水中光分解	純水および自然水	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ、 [イソプロピル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ</p> <p>供試水： 滅菌した純水 (pH 6.2~6.9) および滅菌した河水 (英国 West Yorkshire 州で採取、pH 7.4~8.0))</p> <p>処理方法： 各供試水に ¹⁴C-ジエトフェンカルブのアセトニトリル溶液を 1 mg/L の濃度になるように添加。</p> <p>溶解助剤： アセトニトリル (0.1% 未満)</p>	<p>・消失半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">供試水</th> <th rowspan="2">供試化合物</th> <th colspan="2">半減期 (日) *</th> </tr> <tr> <th>試験系</th> <th>自然太陽光^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">純水</td> <td>フェニル標識体</td> <td>122</td> <td>262</td> </tr> <tr> <td>イソプロピル標識体</td> <td>121</td> <td>256</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">自然水</td> <td>フェニル標識体</td> <td>10.6</td> <td>22.7</td> </tr> <tr> <td>イソプロピル標識体</td> <td>10.1</td> <td>21.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 暗対照区での分解は認められなかった b: 東京、春 (4~6 月) の自然太陽光換算値</p>	供試水	供試化合物	半減期 (日) *		試験系	自然太陽光 ^b	純水	フェニル標識体	122	262	イソプロピル標識体	121	256	自然水	フェニル標識体	10.6	22.7	イソプロピル標識体	10.1	21.3	Covance (2006)	359																																															
供試水	供試化合物	半減期 (日) *																																																																							
		試験系	自然太陽光 ^b																																																																						
純水	フェニル標識体	122	262																																																																						
	イソプロピル標識体	121	256																																																																						
自然水	フェニル標識体	10.6	22.7																																																																						
	イソプロピル標識体	10.1	21.3																																																																						

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

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>試験条件： 25 ± 2°Cで15日間キセノンランプを照射。</p> <p>光強度： 約 1.4 MJ/m²/日 = 16.2 W/m² (波長範囲 300~400 nm)、自然太陽光 (東京、4~6月、0.67 MJ/m²/日) の約2倍に相当。</p> <p>試験項目： 消失半減期、分解物の同定・定量</p>	<p>・純水の照射区試料における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>処理後日数</th> <th>4日</th> <th>7日</th> <th>15日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">フェニル標識体</td> </tr> <tr> <td>試験水</td> <td></td> <td>101.4</td> <td>98.7</td> <td>95.1</td> </tr> <tr> <td>ジ・エトフェノール^a</td> <td></td> <td>97.3</td> <td>93.6</td> <td>87.8</td> </tr> <tr> <td>未同定化合物^a</td> <td></td> <td>2.4</td> <td>3.9</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>その他^b</td> <td></td> <td>2.2</td> <td>1.8</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>揮発性物質 (¹⁴CO₂)</td> <td></td> <td>0.2</td> <td>ND</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td></td> <td>102.0</td> <td>99.2</td> <td>97.6</td> </tr> <tr> <td colspan="4">イソプロピル標識体</td> </tr> <tr> <td>試験水</td> <td></td> <td>99.9</td> <td>97.4</td> <td>96.1</td> </tr> <tr> <td>ジ・エトフェノール^a</td> <td></td> <td>98.2</td> <td>92.8</td> <td>88.6</td> </tr> <tr> <td>IPA</td> <td></td> <td>0.9</td> <td>ND</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>IPC</td> <td></td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>2.3</td> </tr> <tr> <td>未同定化合物^a</td> <td></td> <td>0.5</td> <td>2.7</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>その他^b</td> <td></td> <td>0.7</td> <td>2.2</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>揮発性物質^c</td> <td></td> <td>0.6</td> <td>0.6</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td></td> <td>100.8</td> <td>98.3</td> <td>99.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND：検出されず。 a：最大1.5%の多数成分からなる。 b：分離不能な放射能画分および容器洗浄液中放射能の合算値。 c：IPAと推定。¹⁴CO₂は検出されず。</p> <p>・自然水の照射区試料における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>処理後日数</th> <th>4日</th> <th>7日</th> <th>15日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">フェニル標識体</td> </tr> <tr> <td>試験水</td> <td></td> <td>91.6</td> <td>86.2</td> <td>77.6</td> </tr> <tr> <td>ジ・エトフェノール^a</td> <td></td> <td>73.5</td> <td>58.7</td> <td>44.4</td> </tr> <tr> <td>未同定化合物^a</td> <td></td> <td>16.7</td> <td>26.7</td> <td>31.6</td> </tr> <tr> <td>その他^b</td> <td></td> <td>1.9</td> <td>1.0</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>揮発性物質 (¹⁴CO₂)</td> <td></td> <td>3.0</td> <td>9.1</td> <td>16.2</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td></td> <td>95.1</td> <td>95.5</td> <td>94.0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">イソプロピル標識体</td> </tr> <tr> <td>試験水</td> <td></td> <td>96.4</td> <td>88.9</td> <td>76.1</td> </tr> <tr> <td>ジ・エトフェノール^a</td> <td></td> <td>79.4</td> <td>60.3</td> <td>34.7</td> </tr> <tr> <td>IPA</td> <td></td> <td>7.5</td> <td>10.2</td> <td>10.0</td> </tr> <tr> <td>IPC</td> <td></td> <td>5.8</td> <td>10.0</td> <td>16.9</td> </tr> <tr> <td>未同定化合物^a</td> <td></td> <td>2.6</td> <td>7.3</td> <td>13.2</td> </tr> <tr> <td>その他^b</td> <td></td> <td>1.5</td> <td>1.9</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>揮発性物質 (IPA)</td> <td></td> <td>1.2</td> <td>8.5</td> <td>18.4</td> </tr> <tr> <td>揮発性物質 (その他)^c</td> <td></td> <td>ND</td> <td>0.2</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td></td> <td>97.9</td> <td>98.3</td> <td>95.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND：検出されず。 a：最大7.3%の多数成分からなる。 b：分離不能な放射能画分および容器洗浄液中放射能の合算値。 c：¹⁴CO₂は検出されず。</p> <p>・水中光分解における主要分解経路は、カーバメート結合の開裂に続くカルバモイル基の脱離であり、最終的には二酸化炭素へ無機化された。</p>		処理量に対する割合 (%)			処理後日数	4日	7日	15日	フェニル標識体				試験水		101.4	98.7	95.1	ジ・エトフェノール ^a		97.3	93.6	87.8	未同定化合物 ^a		2.4	3.9	6.5	その他 ^b		2.2	1.8	1.2	揮発性物質 (¹⁴ CO ₂)		0.2	ND	2.1	物質収支		102.0	99.2	97.6	イソプロピル標識体				試験水		99.9	97.4	96.1	ジ・エトフェノール ^a		98.2	92.8	88.6	IPA		0.9	ND	1.8	IPC		ND	ND	2.3	未同定化合物 ^a		0.5	2.7	2.1	その他 ^b		0.7	2.2	1.6	揮発性物質 ^c		0.6	0.6	2.7	物質収支		100.8	98.3	99.2		処理量に対する割合 (%)			処理後日数	4日	7日	15日	フェニル標識体				試験水		91.6	86.2	77.6	ジ・エトフェノール ^a		73.5	58.7	44.4	未同定化合物 ^a		16.7	26.7	31.6	その他 ^b		1.9	1.0	1.8	揮発性物質 (¹⁴ CO ₂)		3.0	9.1	16.2	物質収支		95.1	95.5	94.0	イソプロピル標識体				試験水		96.4	88.9	76.1	ジ・エトフェノール ^a		79.4	60.3	34.7	IPA		7.5	10.2	10.0	IPC		5.8	10.0	16.9	未同定化合物 ^a		2.6	7.3	13.2	その他 ^b		1.5	1.9	1.5	揮発性物質 (IPA)		1.2	8.5	18.4	揮発性物質 (その他) ^c		ND	0.2	1.0	物質収支		97.9	98.3	95.7		
	処理量に対する割合 (%)																																																																																																																																																																																						
	処理後日数	4日	7日	15日																																																																																																																																																																																			
フェニル標識体																																																																																																																																																																																							
試験水		101.4	98.7	95.1																																																																																																																																																																																			
ジ・エトフェノール ^a		97.3	93.6	87.8																																																																																																																																																																																			
未同定化合物 ^a		2.4	3.9	6.5																																																																																																																																																																																			
その他 ^b		2.2	1.8	1.2																																																																																																																																																																																			
揮発性物質 (¹⁴ CO ₂)		0.2	ND	2.1																																																																																																																																																																																			
物質収支		102.0	99.2	97.6																																																																																																																																																																																			
イソプロピル標識体																																																																																																																																																																																							
試験水		99.9	97.4	96.1																																																																																																																																																																																			
ジ・エトフェノール ^a		98.2	92.8	88.6																																																																																																																																																																																			
IPA		0.9	ND	1.8																																																																																																																																																																																			
IPC		ND	ND	2.3																																																																																																																																																																																			
未同定化合物 ^a		0.5	2.7	2.1																																																																																																																																																																																			
その他 ^b		0.7	2.2	1.6																																																																																																																																																																																			
揮発性物質 ^c		0.6	0.6	2.7																																																																																																																																																																																			
物質収支		100.8	98.3	99.2																																																																																																																																																																																			
	処理量に対する割合 (%)																																																																																																																																																																																						
	処理後日数	4日	7日	15日																																																																																																																																																																																			
フェニル標識体																																																																																																																																																																																							
試験水		91.6	86.2	77.6																																																																																																																																																																																			
ジ・エトフェノール ^a		73.5	58.7	44.4																																																																																																																																																																																			
未同定化合物 ^a		16.7	26.7	31.6																																																																																																																																																																																			
その他 ^b		1.9	1.0	1.8																																																																																																																																																																																			
揮発性物質 (¹⁴ CO ₂)		3.0	9.1	16.2																																																																																																																																																																																			
物質収支		95.1	95.5	94.0																																																																																																																																																																																			
イソプロピル標識体																																																																																																																																																																																							
試験水		96.4	88.9	76.1																																																																																																																																																																																			
ジ・エトフェノール ^a		79.4	60.3	34.7																																																																																																																																																																																			
IPA		7.5	10.2	10.0																																																																																																																																																																																			
IPC		5.8	10.0	16.9																																																																																																																																																																																			
未同定化合物 ^a		2.6	7.3	13.2																																																																																																																																																																																			
その他 ^b		1.5	1.9	1.5																																																																																																																																																																																			
揮発性物質 (IPA)		1.2	8.5	18.4																																																																																																																																																																																			
揮発性物質 (その他) ^c		ND	0.2	1.0																																																																																																																																																																																			
物質収支		97.9	98.3	95.7																																																																																																																																																																																			

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																																																																																																																										
V-1	土壌吸着	日本土壌	<p>供試化合物： ジエトフェンカルブ* (非標識化合物)</p> <p>処理方法： 4種類の畑地土壌 5g (乾土相当) に4段階の濃度 (0.048、0.48、0.96、4.8 ppm) の0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加。</p> <p>試験条件： 25℃の遮光条件下で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 No.</th> <th>No. 11</th> <th>No. 14</th> <th>No. 16</th> <th>No. 20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(OC% ¹⁾)</td> <td>(2.56%)</td> <td>(4.19%)</td> <td>(1.33%)</td> <td>(1.56%)</td> </tr> <tr> <td>$K_{ad}^{2)}$</td> <td>3.09</td> <td>7.41</td> <td>2.01</td> <td>1.36</td> </tr> <tr> <td>$1/n^{2)}$</td> <td>0.833</td> <td>0.792</td> <td>0.900</td> <td>1.02</td> </tr> <tr> <td>$r^{2)}$</td> <td>0.998</td> <td>0.999</td> <td>0.999</td> <td>0.997</td> </tr> <tr> <td>$K_{ad}^{OC}^{3)}$</td> <td>121</td> <td>177</td> <td>151</td> <td>87.2</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) 有機炭素含有率で補正した土壌吸着係数</p>	土壌 No.	No. 11	No. 14	No. 16	No. 20	(OC% ¹⁾)	(2.56%)	(4.19%)	(1.33%)	(1.56%)	$K_{ad}^{2)}$	3.09	7.41	2.01	1.36	$1/n^{2)}$	0.833	0.792	0.900	1.02	$r^{2)}$	0.998	0.999	0.999	0.997	$K_{ad}^{OC}^{3)}$	121	177	151	87.2	化学分析 (1994、2001改訂)	367																																																																																												
土壌 No.	No. 11	No. 14	No. 16	No. 20																																																																																																																												
(OC% ¹⁾)	(2.56%)	(4.19%)	(1.33%)	(1.56%)																																																																																																																												
$K_{ad}^{2)}$	3.09	7.41	2.01	1.36																																																																																																																												
$1/n^{2)}$	0.833	0.792	0.900	1.02																																																																																																																												
$r^{2)}$	0.998	0.999	0.999	0.997																																																																																																																												
$K_{ad}^{OC}^{3)}$	121	177	151	87.2																																																																																																																												
VI-1 (GLP)	分解要因 (土壌表面光分解)	ドイツ土壌	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ*、 [イソプロピル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ*</p> <p>供試土壌： ドイツ土壌 (埴土、pH 6.8)</p> <p>処理方法： ¹⁴C-ジエトフェンカルブのアセトニトリル溶液を土壌薄層表面に濃度が約0.5 µg/gとなるよう均一に添加。</p> <p>試験条件： 20 ± 1℃に保ち、10日間キセノンランプを明暗周期12時間で照射。</p> <p>光強度： 551 W/m² (波長範囲300~800 nm)、試験系での8.3時間の光照射は、北緯40度における自然太陽光の1日間の照射に相当。</p> <p>試験項目： 消失半減期、分解物の同定・定量</p>	<p>・消失半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">供試化合物</th> <th colspan="3">半減期 (日)</th> </tr> <tr> <th>照射区</th> <th>自然太陽光*</th> <th>暗所対照区</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェニル標識体</td> <td>3.6</td> <td>5.2</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>イソプロピル標識体</td> <td>4.1</td> <td>5.9</td> <td>9.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 北緯40度での自然太陽光換算</p> <p>・照射区試料における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">処理後日数</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>1日</th> <th>4日</th> <th>10日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェニル標識体</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>土壌抽出 ¹⁴C</td> <td>77.5</td> <td>61.6</td> <td>36.4</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカルブ*</td> <td>61.2</td> <td>46.5</td> <td>12.0</td> </tr> <tr> <td>6-NO₂-DFC</td> <td>4.4</td> <td>11.7</td> <td>18.0</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC</td> <td>3.9</td> <td>0.7</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>未同定代謝物-1</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>未同定代謝物-2</td> <td>3.1</td> <td>1.1</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>5.0</td> <td>1.8</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>土壌残渣 ¹⁴C</td> <td>15.4</td> <td>29.6</td> <td>39.2</td> </tr> <tr> <td>KOHトラップ (¹⁴CO₂)</td> <td>1.6</td> <td>3.0</td> <td>16.9</td> </tr> <tr> <td>エチレンジアミントラップ</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>94.5</td> <td>94.3</td> <td>92.5</td> </tr> <tr> <td>イソプロピル標識体</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>土壌抽出 ¹⁴C</td> <td>79.9</td> <td>62.2</td> <td>40.8</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカルブ*</td> <td>46.5</td> <td>36.3</td> <td>12.8</td> </tr> <tr> <td>6-NO₂-DFC</td> <td>25.5</td> <td>16.1</td> <td>21.9</td> </tr> <tr> <td>4-OH-DFC</td> <td>1.6</td> <td>1.7</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>未同定代謝物-1</td> <td>2.6</td> <td>3.7</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>未同定代謝物-2</td> <td>2.5</td> <td>2.2</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1.5</td> <td>2.3</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>土壌残渣 ¹⁴C</td> <td>10.2</td> <td>26.9</td> <td>34.0</td> </tr> <tr> <td>KOHトラップ (¹⁴CO₂)</td> <td>2.8</td> <td>8.1</td> <td>15.3</td> </tr> <tr> <td>エチレンジアミントラップ</td> <td>0.3</td> <td>0.4</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>DNPHトラップ*</td> <td>0.1</td> <td>0.3</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>93.2</td> <td>97.7</td> <td>91.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND: 検出されず。 a: 2,4-ジフェニルヒドラジン誘導体で被覆した樹脂トラップ</p>	供試化合物	半減期 (日)			照射区	自然太陽光*	暗所対照区	フェニル標識体	3.6	5.2	15	イソプロピル標識体	4.1	5.9	9.5	処理後日数	処理量に対する割合 (%)			1日	4日	10日	フェニル標識体				土壌抽出 ¹⁴ C	77.5	61.6	36.4	ジエトフェンカルブ*	61.2	46.5	12.0	6-NO ₂ -DFC	4.4	11.7	18.0	4-OH-DFC	3.9	0.7	0.9	未同定代謝物-1	ND	ND	2.0	未同定代謝物-2	3.1	1.1	1.5	その他	5.0	1.8	2.1	土壌残渣 ¹⁴ C	15.4	29.6	39.2	KOHトラップ (¹⁴ CO ₂)	1.6	3.0	16.9	エチレンジアミントラップ	ND	ND	ND	物質収支	94.5	94.3	92.5	イソプロピル標識体				土壌抽出 ¹⁴ C	79.9	62.2	40.8	ジエトフェンカルブ*	46.5	36.3	12.8	6-NO ₂ -DFC	25.5	16.1	21.9	4-OH-DFC	1.6	1.7	ND	未同定代謝物-1	2.6	3.7	1.7	未同定代謝物-2	2.5	2.2	ND	その他	1.5	2.3	4.4	土壌残渣 ¹⁴ C	10.2	26.9	34.0	KOHトラップ (¹⁴ CO ₂)	2.8	8.1	15.3	エチレンジアミントラップ	0.3	0.4	0.6	DNPHトラップ*	0.1	0.3	0.8	物質収支	93.2	97.7	91.3	PTRL (2003)	372
供試化合物	半減期 (日)																																																																																																																															
	照射区	自然太陽光*	暗所対照区																																																																																																																													
フェニル標識体	3.6	5.2	15																																																																																																																													
イソプロピル標識体	4.1	5.9	9.5																																																																																																																													
処理後日数	処理量に対する割合 (%)																																																																																																																															
	1日	4日	10日																																																																																																																													
フェニル標識体																																																																																																																																
土壌抽出 ¹⁴ C	77.5	61.6	36.4																																																																																																																													
ジエトフェンカルブ*	61.2	46.5	12.0																																																																																																																													
6-NO ₂ -DFC	4.4	11.7	18.0																																																																																																																													
4-OH-DFC	3.9	0.7	0.9																																																																																																																													
未同定代謝物-1	ND	ND	2.0																																																																																																																													
未同定代謝物-2	3.1	1.1	1.5																																																																																																																													
その他	5.0	1.8	2.1																																																																																																																													
土壌残渣 ¹⁴ C	15.4	29.6	39.2																																																																																																																													
KOHトラップ (¹⁴ CO ₂)	1.6	3.0	16.9																																																																																																																													
エチレンジアミントラップ	ND	ND	ND																																																																																																																													
物質収支	94.5	94.3	92.5																																																																																																																													
イソプロピル標識体																																																																																																																																
土壌抽出 ¹⁴ C	79.9	62.2	40.8																																																																																																																													
ジエトフェンカルブ*	46.5	36.3	12.8																																																																																																																													
6-NO ₂ -DFC	25.5	16.1	21.9																																																																																																																													
4-OH-DFC	1.6	1.7	ND																																																																																																																													
未同定代謝物-1	2.6	3.7	1.7																																																																																																																													
未同定代謝物-2	2.5	2.2	ND																																																																																																																													
その他	1.5	2.3	4.4																																																																																																																													
土壌残渣 ¹⁴ C	10.2	26.9	34.0																																																																																																																													
KOHトラップ (¹⁴ CO ₂)	2.8	8.1	15.3																																																																																																																													
エチレンジアミントラップ	0.3	0.4	0.6																																																																																																																													
DNPHトラップ*	0.1	0.3	0.8																																																																																																																													
物質収支	93.2	97.7	91.3																																																																																																																													

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

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																																																																															
				・ 土壌表面光分解の主要分解経路は、フェニル基 6 位のニトロ化およびフェニル基 4 位の脱エチル化であり、最終的には二酸化炭素へ無機化あるいは土壌へ強固に吸着された。																																																																																	
VII-1	土壌 溶脱性	日本 土壌	<p>供試化合物： [フェニル-¹⁴C]ジエトフェンカルブ</p> <p>処理方法： 4 種類の土壌 26~47 g (乾土換算、土壌カラムの高さ 6 cm に相当) に乾土当たり 0.5 ppm となるように ¹⁴C-ジエトフェンカルブのメタノール溶液を添加して混合し、土壌カラム (内径 3 cm、高さ 30 cm) の上に添加した。</p> <p>試験条件： 25 ± 2°C の暗条件下で蒸留水 350 mL (カラムの高さ 50 cm に相当) を 2.0 mL/h の流速で滴下。</p> <p>分析方法： 滴下終了後、土壌カラムの土壌を 6 cm 毎に分画。処理土壌は抽出して分析。</p> <p>試験項目： 溶脱性の測定</p>	<p>・ リーチング後の土壌カラムにおける放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">土壌</th> <th colspan="4">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>牛久</th> <th>札幌</th> <th>安土</th> <th>武庫</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>処理土壌</td> <td>44.8</td> <td>68.6</td> <td>77.4</td> <td>6.3</td> </tr> <tr> <td>抽出 ¹⁴C</td> <td>6.4</td> <td>20.2</td> <td>60.4</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>ジエトフェンカルブ</td> <td>5.5</td> <td>17.2</td> <td>58.7</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>6-NO₂-DFC</td> <td>0.1</td> <td>2.0</td> <td>0.9</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0.8</td> <td>1.0</td> <td>0.8</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>土壌残渣 ¹⁴C</td> <td>38.4</td> <td>48.4</td> <td>17.0</td> <td>2.3</td> </tr> <tr> <td>土壌カラム 0~6 cm</td> <td>41.4</td> <td>25.0</td> <td>14.3</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>6~12 cm</td> <td>4.0</td> <td>0.3</td> <td>0.6</td> <td>5.0</td> </tr> <tr> <td>12~18 cm</td> <td>0.5</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>3.7</td> </tr> <tr> <td>18~24 cm</td> <td>0.4</td> <td>0.1</td> <td><0.1</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>24~30 cm</td> <td>0.5</td> <td>0.1</td> <td><0.1</td> <td>4.1</td> </tr> <tr> <td>溶出液</td> <td>0.4</td> <td>0.3</td> <td><0.1</td> <td>68.7</td> </tr> <tr> <td>揮散性物質</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>合計 ¹⁴C</td> <td>92.0</td> <td>94.5</td> <td>92.4</td> <td>95.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>有機物含量が 0.1% の武庫土壌では溶出液に添加 ¹⁴C の 68.7% が検出された。一方、畑地土壌である牛久・札幌・安土土壌では添加放射能の大部分が処理土壌および 0-6 cm 面分に分布し、溶出液には 0.4% 以下であったことから、ジエトフェンカルブおよびその代謝分解物の畑地土壌中での下方移行性は低かった。</p>	土壌	処理量に対する割合 (%)				牛久	札幌	安土	武庫	処理土壌	44.8	68.6	77.4	6.3	抽出 ¹⁴ C	6.4	20.2	60.4	4.0	ジエトフェンカルブ	5.5	17.2	58.7	0.6	6-NO ₂ -DFC	0.1	2.0	0.9	2.8	その他	0.8	1.0	0.8	0.6	土壌残渣 ¹⁴ C	38.4	48.4	17.0	2.3	土壌カラム 0~6 cm	41.4	25.0	14.3	4.8	6~12 cm	4.0	0.3	0.6	5.0	12~18 cm	0.5	0.1	0.1	3.7	18~24 cm	0.4	0.1	<0.1	2.6	24~30 cm	0.5	0.1	<0.1	4.1	溶出液	0.4	0.3	<0.1	68.7	揮散性物質	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	合計 ¹⁴ C	92.0	94.5	92.4	95.2	住友化学 (1988)	380
土壌	処理量に対する割合 (%)																																																																																				
	牛久	札幌	安土	武庫																																																																																	
処理土壌	44.8	68.6	77.4	6.3																																																																																	
抽出 ¹⁴ C	6.4	20.2	60.4	4.0																																																																																	
ジエトフェンカルブ	5.5	17.2	58.7	0.6																																																																																	
6-NO ₂ -DFC	0.1	2.0	0.9	2.8																																																																																	
その他	0.8	1.0	0.8	0.6																																																																																	
土壌残渣 ¹⁴ C	38.4	48.4	17.0	2.3																																																																																	
土壌カラム 0~6 cm	41.4	25.0	14.3	4.8																																																																																	
6~12 cm	4.0	0.3	0.6	5.0																																																																																	
12~18 cm	0.5	0.1	0.1	3.7																																																																																	
18~24 cm	0.4	0.1	<0.1	2.6																																																																																	
24~30 cm	0.5	0.1	<0.1	4.1																																																																																	
溶出液	0.4	0.3	<0.1	68.7																																																																																	
揮散性物質	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1																																																																																	
合計 ¹⁴ C	92.0	94.5	92.4	95.2																																																																																	

住友化学：住友化学工業株式会社

PTRL：PTRL West, Inc. (米国)

Covance：Covance Laboratories Ltd (英国)

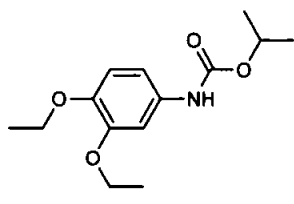
化学分析：株式会社化学分析コンサルタント

< 標識化合物一覧表 >

名称	¹⁴ C 標識位置 (*)
[フェニル- ¹⁴ C]ジエトフェンカルブ	
[イソプロピル- ¹⁴ C]ジエトフェンカルブ	
[フェニル- ¹⁴ C]6-NO ₂ -DFC	
[フェニル- ¹⁴ C]4-OH-5-cysteine-DFC	

[標識位置の選定理由]

<代謝分解物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	ジエトフェンカルブ	isopropyl 3,4-diethoxycarbanilate	
動物 植物 土壌表面光 分解	4-OH-DFC (4-desethoxy- S-32165)		
動物	3-OEt-4-OH-AA (c-3-1)		
動物 植物	DFC-COOH		
動物 植物	3-OH-DFC		
動物 植物	DPO		
土壌 リーチング 土壌表面光 分解	6-NO ₂ -DFC		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
植物	DFC-CH ₂ OH		
動物	3, 4-OEt-6-OH-AA		
加水分解	DEA (3, 4-(OEt) ₂ -A)		
水中 光分解	IPC		
水中 光分解	IPA		
植物	4-Glc-DFC		
植物	4-Glc-5-TLA-DFC		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物 植物	4-OH-5-TLA-DFC (4-OH-5-thiolactic acid-DFC)		
植物	4-OH-5- (O-Glc-TLA) -DFC		
動物	4-OH-5-SMe-DFC (a-1-1)		
動物	3-OEt-4-OH-PHO (b-2-1-1)		
動物	3-OEt-4-OH-5- SOMe-AA (c-4-1-1)		
動物	4-OH-5-MA-DFC (d-2-1-1)		
動物	3-OEt-4-OH-5-MA-AA (d-3-1-1-1)		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物	3-OEt-4-OACA-AA (d-3-1-2-1-1)		

1. 動物体内代謝に関する試験

(1) ジェトフェンカルブのラットにおける代謝試験-1

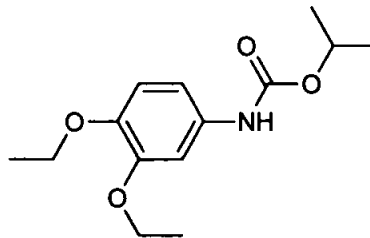
(資料 I-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年

供試標識化合物：[フェニル-¹⁴C]ジェトフェンカルブ

構造式：



*：¹⁴C 標識位置

化学名：イソプロピル 3,4-ジエトキシカルバネレート

比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：Sprague-Dawley (CD)系ラット

(各群の構成を表1に示した。)

方法：

投与方法：¹⁴C-ジェトフェンカルブに非標識体（純度：97.4～98.3%）を加えて同位体希釈を行い、低用量、反復投与および組織分布試験用は2 mg/mL、高用量用は30 mg/mLの濃度でコーンオイルに溶解させて投与液を調製した。投与液における比放射能は、低用量、反復投与および組織分布試験用は6.68 mCi/mmolおよび5.35 mCi/mmol、高用量用は0.223 mCi/mmolとした。投与量は、低用量群は10 mg/kg、高用量群は300 mg/kgとし、ラットに単回経口投与した。反復投与群には、非標識体を10 mg/kg/日の用量で14日間経口投与後、24時間に¹⁴C-ジェトフェンカルブを10 mg/kgで単回経口投与した。組織分布試験では、低用量、高用量および反復投与において、代謝に顕著な性差が認められなかったことから雄ラットのみを使用し、10 mg/kgで単回経口投与した。

表 1 各試験群の構成および検討項目

試験群	投与量	動物数、性別 投与開始時週齢	投与開始時 体重	標識体投与後 の期間	検討項目
低用量群	10 mg/kg	雌雄各 5 匹 7 週齢	雄 241~252 g 雌 177~190 g	7 日	尿および糞中排泄 組織中 ^{14}C 分布 尿および糞中代謝物
高用量群	300 mg/kg	雌雄各 5 匹 7 週齢	雄 238~260 g 雌 182~198 g	7 日	尿および糞中排泄 組織中 ^{14}C 分布 尿および糞中代謝物
反復 投与群	10 mg/kg /日	雌雄各 5 匹 5 週齢 ^a	雄 129~138 g 雌 112~115 g	7 日	尿および糞中排泄 組織中 ^{14}C 分布 尿および糞中代謝物
組織分布 試験 1	10 mg/kg	雄 5 匹/時点 7 週齢	221~274 g	0.5、1、2、4、 8、24、72 時間	組織中 ^{14}C 分布 組織中代謝物
組織分布 試験 2	10 mg/kg	雄 5 匹/時点 7 週齢	234~269 g	1、8、24、72、 168 時間	組織中 ^{14}C 分布

a : 反復投与群については、5 週齢で非標識体投与を開始し、14 日間反復投与後 24 時間に 7 週齢で ^{14}C -ジエトフェンカルブを単回経口投与した。

投与量設定根拠：

試料の採取：低用量群、高用量群および反復投与群は、 ^{14}C -ジエトフェンカルブを投与後 1、2、3、5 および 7 日に尿および糞を採取した。採取後にケージを水で洗浄し、洗浄液も採取した。投与後 7 日目に安楽死させ、組織を摘出した。組織分布試験群は ^{14}C -ジエトフェンカルブ投与後、表 1 に示した時点で安楽死させ、組織を摘出した。予備試験において呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ がほとんど検出されなかったため、本試験では呼気は捕集しなかった。

分析方法：尿およびケージ洗浄液中の放射能は LSC により測定した。0~2 日の糞はホモジナイズ後、メタノールを用いて 3 回抽出した。3~7 日の糞は水を加えてホモジナイズした。糞抽出液中の放射能は LSC により測定した。糞抽出残渣、糞の水ホモジネートおよび組織は、燃焼させた後、LSC により放射能を測定した。代謝物を分析するため、0~2 日の尿および 0~2 日の糞抽出液を濃縮し、TLC 分析に供した。肝臓、腎臓および脳は、図 1 のスキームに従って抽出および分析を行った。

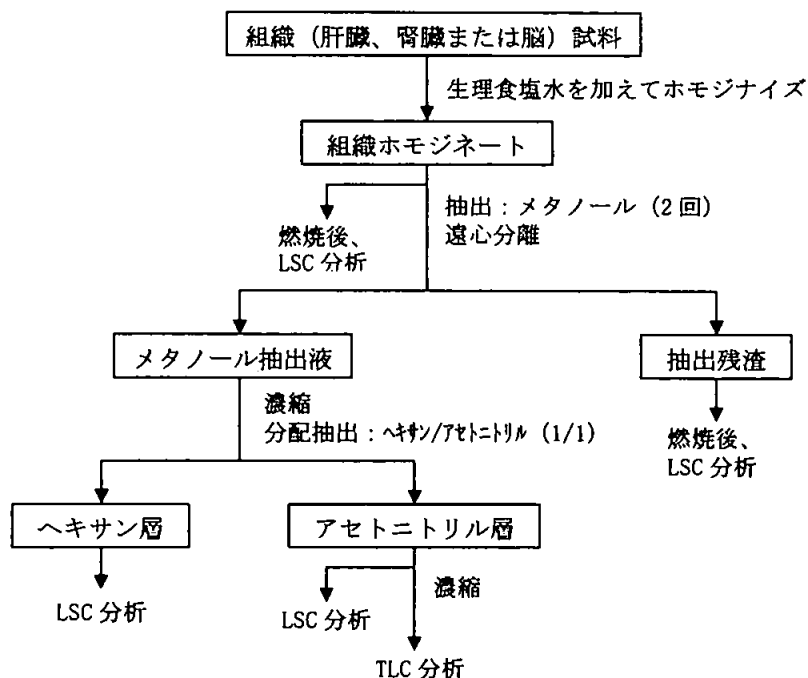


図1 肝臓、腎臓および脳試料の抽出および分析スキーム

代謝物は、そのまま、あるいは無水酢酸を用いてアセチル化した後、標品あるいは既知の代謝物 (NMR および MS で同定) との TLC コクロマトグラフィーを行って同定した。極性代謝物は、 β -グルクロニダーゼまたはアシルサルファターゼを用いた酵素加水分解に供し、遊離したアグリコンを TLC により分析した。

結果:

排泄: ^{14}C -ジエトフェンカルブを 10 mg/kg の割合で単回経口投与 (低用量群)、300 mg/kg の割合で単回経口投与 (高用量群)、または非標識体を 14 日間投与後、 ^{14}C -ジエトフェンカルブを 10 mg/kg の割合で経口投与 (反復投与群) したラットにおける放射能の排泄量を表 2 に示した。

いずれの群も放射能の排泄は速やかであり、投与後 24 時間以内に投与放射能量の 82.0~94.5%、投与後 48 時間以内に 96.2~98.4%、投与後 7 日間で 98.5~100.1%が尿および糞中に排泄された。

主要排泄経路は尿中排泄であり、投与後 7 日間で、雄では投与量の 83.8~88.2%、雌では 80.0~83.3%が尿中に排泄された。糞中排泄率は、雄では投与量の 11.2~15.0%、雌では 15.8~19.5%であった。排泄パターンに顕著な性差は認められず、また反復投与による影響も認められなかった。

表2 ¹⁴C-ジエトフェンカルブを10 mg/kgの割合で単回経口投与(低用量群)、300 mg/kgの割合で単回経口投与(高用量群)、または非標識体を14日間投与後、¹⁴C-ジエトフェンカルブを10 mg/kgの割合で経口投与(反復投与群)したラットにおける放射能の排泄率

投与群	投与後 日数	放射能排泄率(投与量に対する%) ^a					
		雄			雌		
		尿 ^b	糞	合計	尿 ^b	糞	合計
低用量群	1	81.5	13.1	94.5	78.6	13.6	92.2
	2	1.9	1.7	3.6	3.5	2.8	6.3
	3	0.3	0.1	0.4	0.7	0.4	1.0
	4~5	0.1	0.1	0.2	0.3	0.1	0.4
	6~7	0.1	0.0	0.1	0.2	0.0	0.3
	合計	83.8	15.0	98.8	83.3	16.9	100.1
高用量群	1	77.4	7.0	84.4	72.5	9.4	82.0
	2	9.5	4.1	13.6	9.0	5.3	14.2
	3	0.5	0.6	1.1	0.7	0.7	1.3
	4~5	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.7
	6~7	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
	合計	87.7	11.9	99.6	82.7	15.8	98.5
反復投与群	1	82.5	7.9	90.4	76.1	15.2	91.2
	2	4.6	2.5	7.1	3.2	3.3	6.5
	3	0.6	0.6	1.2	0.3	0.5	0.8
	4~5	0.3	0.1	0.4	0.2	0.2	0.5
	6~7	0.2	0.1	0.2	0.1	0.4	0.5
	合計	88.2	11.2	99.4	80.0	19.5	99.5

a: データは5匹の平均値。

b: 尿中放射能にはケージ洗浄液中の放射能も含めた。

組織分布: ¹⁴C-ジエトフェンカルブを雄ラットに10 mg/kgの割合で単回経口投与(低用量群)後の組織中放射能濃度の推移を表3に示した。

血液、脳、腎臓および肝臓中の放射能濃度は、投与後0.5時間以内に最高値に達し、その後速やかに減少した。血液、脳、腎臓および肝臓中の最高放射能濃度はそれぞれ、2.44、0.44、9.92および6.72 ppmであった。

¹⁴C-ジエトフェンカルブを雄ラットに10 mg/kg単回経口投与(低用量群)後の組織中放射能の生物学的半減期を表4に示した。

投与後2~72時間における種々の組織の生物学的半減期は12~35時間であった。

¹⁴C-ジエトフェンカルブをラットに10 mg/kgの割合で単回経口投与(低用量群)、300 mg/kgの割合で単回経口投与(高用量群)、または非標識体を14日間投与後、¹⁴C-ジエトフェンカルブを10 mg/kgの割合で経口投与(反復投与群)後7日目の組織中放射能濃度を表5に示した。投与後7日目の組織中放射能濃度は肝臓で最も高く、低用量群および反復投与群で0.05~0.08 ppm、高用量群で1.70

～2.22 ppmであった。投与後7日目の体内に残存する¹⁴C量は投与量の0.2%未満であった。投与後7日目の組織中放射能濃度において顕著な性差は認められなかった。

表3 ¹⁴C-ジェットフェンカルブを雄ラットに10 mg/kgの割合で単回経口投与後の組織中放射能濃度の推移

組織	組織中放射能濃度 (μg ジェットフェンカルブ相当量/g 組織) ^a						
	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間
副腎 (1) ^b	2.50	2.36	1.44	1.83	1.63	0.71	0.27
骨髄 (2) ^b	-	0.45	-	-	0.34	0.02	<0.02
血液 (1)	2.44	2.07	1.18	0.74	0.58	0.11	0.03
血液 (2)	-	2.15	-	-	0.62	0.06	0.02
血球 (2)	-	1.45	-	-	0.36	0.05	0.03
骨 (1)	0.40	0.32	0.17	0.15	0.10	0.02	<0.01
脳 (1)	0.44	0.29	0.06	0.05	0.02	<0.02	<0.01
脂肪 (1)	2.61	1.65	0.62	1.71	0.21	0.04	<0.02
心臓 (1)	1.58	0.91	0.29	0.21	0.14	0.03	<0.01
腎臓 (1)	9.92	9.33	4.73	3.58	1.89	0.36	0.06
腎臓 (2)	-	5.71	-	-	2.29	0.13	0.05
大腸 (2)	-	0.96	-	-	5.04	0.15	0.03
肝臓 (1)	6.72	4.27	2.41	1.71	1.65	0.89	0.25
肝臓 (2)	-	4.24	-	-	1.57	0.38	0.22
肺 (1)	2.71	1.67	0.42	0.37	0.22	0.05	0.02
リンパ節 (2) ^c	-	1.34	-	-	0.35	0.03	0.01
筋肉 (1)	0.41	0.33	0.11	0.07	0.05	0.01	<0.01
膵臓 (1)	3.77	0.70	0.25	0.17	0.15	0.05	0.01
血漿 (2)	-	3.57	-	-	1.68	0.06	0.01
下垂体 (2)	-	0.59	-	-	0.24	<0.20	<0.18
小腸 (2)	-	8.23	-	-	4.42	0.38	0.03
皮膚 (1)	1.10	0.95	0.44	0.26	0.36	0.17	0.09
脾臓 (1)	0.65	0.37	0.18	0.08	0.08	0.04	0.01
胃 (2)	-	8.09	-	-	1.82	0.06	<0.01
精巣 (1)	0.41	0.38	0.25	0.14	0.13	0.04	0.01
甲状腺 (2)	-	0.80	-	-	0.35	<0.13	<0.16
胸腺 (2)	-	0.29	-	-	0.12	0.01	<0.03

a: データは5匹の平均値。

b: (1) は組織分布試験1、(2) は組織分布試験2の値。

c: リンパ節: 腸間膜リンパ節

-: 分析せず。

<: 検出限界未満。

表4 ^{14}C -ジエトフェンカルブを雄性ラットに10 mg/kgの割合で単回経口投与（低用量群）後の組織中放射能の生物学的半減期

組織	生物学的半減期 $T_{1/2}$ (時間) ^a
副腎	26
血液	14
骨	- ^b
脳	- ^c
脂肪	- ^b
心臓	- ^b
腎臓	12
肝臓	23
肺	17
筋肉	- ^b
膵臓	16
皮膚	35
脾臓	19
精巣	18
甲状腺	5 ^d

a: 組織分布試験1の投与後2~72時間の組織中放射能濃度から算出した。

b: 投与後72時間の値が検出限界未満であったため、算出できなかった。

c: 投与後48時間および72時間の値が検出限界未満であったため、算出できなかった。

d: 甲状腺については、組織分布試験2の投与後1~8時間のデータから算出した。

表5 フェニル標識体を雌雄ラットに10 mg/kgの割合で単回経口投与（低用量群）、300 mg/kgの割合で単回経口投与（高用量群）、または非標識体を14日間投与後、フェニル標識体を10 mg/kgの割合で経口投与（反復投与群）後7日目の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (μg ジェトフェンカルブ相当量/g 組織) ^a					
	低用量群		高用量群		反復投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.04 ^b	0.04	<0.73	<0.96	0.04 ^b	0.02 ^c
骨髄	<0.01 ^f					
血液	0.01	0.01	0.46	0.56	0.01	0.02
血球	0.02 ^f					
骨	<0.01	<0.01	<0.22	<0.22	<0.01	<0.01
脳	<0.01	<0.01	<0.20	<0.21	<0.01	<0.01
脂肪	<0.03	<0.03	<0.52	<0.42	<0.03	<0.03
心臓	<0.01	<0.01	<0.22	<0.21	<0.01	<0.01
腎臓	0.01 ^e	0.02	0.32	0.40	0.01 ^e	0.02
肝臓	0.05	0.07	1.70	2.22	0.08	0.08
肺	<0.01	<0.01	0.24 ^e	<0.21	<0.01	<0.01
リンパ節	<0.01 ^f					
筋肉	<0.01	<0.01	<0.20	<0.21	<0.01	<0.01
卵巣		<0.05		<0.38		<0.04
膵臓	<0.01	<0.05	<0.22	<0.22	<0.01	<0.04
血漿	<0.01 ^f					
下垂体	<0.37 ^f					
残屍体	<0.01	<0.01	<0.22	<0.22	<0.01	<0.01
皮膚	0.01 ^e	0.01 ^d	0.44 ^d	0.41 ^d	0.01 ^d	0.01 ^d
脾臓	<0.01	<0.01	0.20 ^b	<0.22	<0.01	<0.01
胃	<0.01 ^f					
精巣	<0.01		<0.20		<0.01	
甲状腺	<0.12 ^f					
胸腺	<0.02 ^f					
子宮		<0.01		<0.18		<0.01

a: データは5匹の平均値。

b: 1匹のデータ。

c: 2匹の平均値。

d: 3匹の平均値。

e: 4匹の平均値。

f: 組織分布試験2から得られたデータ。

代謝: ¹⁴C-ジェトフェンカルブを10 mg/kgの割合で単回経口投与（低用量群）、300 mg/kgの割合で単回経口投与（高用量群）、または非標識体を14日間投与後、フェニル標識体を10 mg/kgの割合で経口投与（反復投与群）したラットの糞および尿中代謝物の投与放射能量に対する割合を表6に示した。

排泄物中には26種の代謝物が認められ、このうち親化合物を含む11種の代謝物を同定した。同定した代謝物の割合は、投与放射能量の約70%であった。

主代謝経路である尿中の主要代謝物は、4-OH-DFC 硫酸抱合体、3-OEt-4-OH-AA

硫酸抱合体および4-OH-DFC グルクロン酸抱合体であり、それぞれ投与放射エネルギーの30.0~48.7%、9.9~17.4%および5.9~15.5%を占めた。3-OEt-4-OH-AA グルクロン酸抱合体は投与放射エネルギーの2.1~3.4%であり、4-OH-DFC および3-OEt-4-OH-AA は、それぞれ投与放射エネルギーの<0.1~0.7%および<0.1~0.1%であった。また、DFC-COOH グルクロン酸抱合体、DPO、3-OH-DFC および3,4-OEt-6-OH-AA も認められたが、これらは投与放射エネルギーの0.1%未満であった。代謝物の割合に顕著な性差は認められず、また投与量および反復投与による影響も見られなかった。

¹⁴C-ジエトフェンカルブを雄性ラットに10 mg/kgの割合で単回経口投与後の血液、腎臓および肝臓中放射能濃度および代謝物濃度を表7に示した。

組織中主要代謝物の放射能濃度は、投与後1時間以内に最高値に達し、その後、組織中放射能濃度の減少に伴って減少した。血液、腎臓および肝臓の抽出液を分析した結果、排泄物中の代謝物と同様の代謝物が認められた。

表6 ¹⁴C-ジエトフェンカルブを10 mg/kgの割合で単回経口投与（低用量群）、300 mg/kgの割合で単回経口投与（高用量群）、または非標識体を14日間投与後、フェニル標識体を10 mg/kgの割合で経口投与（反復投与群）したラットの糞および尿中代謝物の投与放射エネルギーに対する割合

代謝物	代謝物の割合（投与放射エネルギーに対する%） ^a					
	低用量群		高用量群		反復投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
糞中代謝物						
ジエトフェンカルブ	1.7	0.1	0.9	0.9	0.3	0.5
4-OH-DFC	3.7	3.1	2.4	3.9	2.1	3.8
その他 ^b	4.9	7.7	4.6	6.2	3.8	7.4
抽出残渣	4.5	5.4	3.2	3.7	4.2	6.8
合計	14.8	16.3	11.1	14.7	10.4	18.5
尿中代謝物						
4-OH-DFC						
遊離体	0.1	<0.1	0.3	0.7	0.1	<0.1
硫酸抱合体	39.6	37.1	48.7	41.6	35.0	30.0
グルクロン酸抱合体	5.9	10.5	6.8	9.4	13.1	15.5
3-OEt-4-OH-AA						
遊離体	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
硫酸抱合体	16.9	14.3	13.6	9.9	17.4	13.2
グルクロン酸抱合体	2.6	3.4	2.1	2.5	2.4	2.9
その他 ^b	18.0	16.7	15.3	17.3	19.0	17.5
合計	83.2	82.1	86.9	81.5	87.1	79.3

a: データは5匹の平均値。

b: 「その他」には、DFC-COOH グルクロン酸抱合体、DPO、3-OH-DFC および3,4-OEt-6-OH-AA が含まれ、これらは投与放射エネルギーの0.1%未満であった。

表7 ¹⁴C-ジエトフェンカルブを雄性ラットに10 mg/kgの割合で単回経口投与後の血液、腎臓および肝臓中放射能濃度および代謝物濃度*

組織	代謝物	ng ジエトフェンカルブ相当量/g 組織			
		0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間
血液	総放射能濃度	2445	2073	1178	741
	メタノール抽出液				
	ジエトフェンカルブ	249	130	12	22
	4-OH-DFC				
	遊離体	ND ^b	ND	ND	ND
	硫酸抱合体	1042	783	371	220
	グルクロン酸抱合体	50	44	26	31
	3-OEt-4-OH-AA				
	遊離体	ND	ND	ND	ND
	硫酸抱合体	729	811	620	371
	グルクロン酸抱合体	10	8	7	6
	その他	265	242	124	66
抽出残渣	98	54	18	26	
腎臓	総放射能濃度	9917	9326	4728	3576
	アセトニトリル層				
	ジエトフェンカルブ	452	268	28	67
	4-OH-DFC				
	遊離体	14	18	5	7
	硫酸抱合体	5802	5331	2481	1386
	グルクロン酸抱合体	40	57	21	15
	3-OEt-4-OH-AA				
	遊離体	ND	ND	ND	ND
	硫酸抱合体	1155	1444	1123	763
	グルクロン酸抱合体	32	46	18	12
	その他	1061	986	419	431
	n-ヘキサン層	1242	1016	537	777
抽出残渣	119	159	96	117	
肝臓	総放射能濃度	6725	4274	2414	1711
	アセトニトリル層				
	ジエトフェンカルブ	1872	1041	246	88
	4-OH-DFC				
	遊離体	33	18	18	5
	硫酸抱合体	3219	1802	808	383
	グルクロン酸抱合体	64	32	8	14
	3-OEt-4-OH-AA				
	遊離体	ND	ND	ND	ND
	硫酸抱合体	466	292	126	65
	グルクロン酸抱合体	19	8	6	6
	その他	395	536	828	815
	n-ヘキサン層	604	474	280	206
抽出残渣	53	71	93	129	

a: 代謝物濃度のデータは5匹のラットから得られた組織を合わせて分析した結果を示す。

b: ND: not detected

推定代謝経路：ジエトフェンカルブ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、1) 4-エトキシ基の脱エチル化、2) カーバメート結合の開裂、3) アミノ基のアセチル化、および4) これらの反応で生成したフェノール類と硫酸あるいはグルクロン酸との抱合化であった。

図2 ジェトフェンカルブのラットにおける推定代謝経路^{*1}

*1 申請者注：申請者が報告書の経路図を一部修正して記載した。

(2) ジェトフェンカルブのラットにおける代謝試験-2

(資料 I-2)

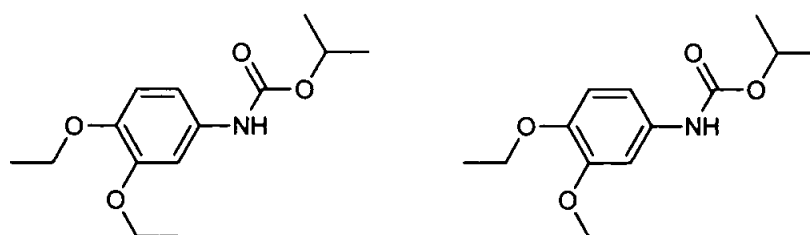
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：2001年

供試標識化合物：[フェニル-¹⁴C]ジェトフェンカルブ

[イソプロピル-¹⁴C]ジェトフェンカルブ

構造式：



* : ¹⁴C 標識位置

化学名：イソプロピル 3,4-ジエトキシカルバネート

	フェニル標識体	イソプロピル標識体
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試動物：Sprague-Dawley (CD)系ラット、7週齢、1群雌雄各4匹

供試時体重：雄 235~266 g、雌 165~179 g

試験方法：

投与：各標識体をコーンオイルに溶解し、10 mg/kgの投与量で単回経口投与した。

投与量設定根拠¹：

排泄：各群とも1匹ずつガラス製代謝ケージに入れ、糞および尿を7日間採取し、呼吸は400 mLの10%水酸化ナトリウム溶液に捕集した。尿はその一部をLSCに供

申請者注1：投与量設定根拠について
報告書に記載はなかったので、申請者が記入した。

して放射能を測定した。投与後2日目までの糞はメタノールを用いて抽出し、抽出液はLSCで、残渣はオキシダイザーで燃焼後、LSCで放射能を測定した。投与後3から7日までの糞は蒸留水を加えホモジナイズし、燃焼後、LSCで放射能を測定した。呼気を捕集した溶液はその一部をLSCに供して放射能を測定し、 $^{14}\text{CO}_2$ に由来することを確認するため10%塩化バリウムを加え、遠心後、沈殿物および上澄みの放射能をそれぞれ測定した。

組織残留：標識体投与後7日目に安楽死後、解剖し、摘出した組織の一部を燃焼後、放射能測定に供した。

代謝物同定：尿は、投与後2日目を合わせTLC分析に供した。糞は、投与後2日までのメタノール抽出液を合わせて濃縮後、TLC分析に供した。極性代謝物は、 β -グルクロニダーゼおよびアシルスルファターゼを用いた酵素加水分解に供し、遊離したアグリコンをTLCにより分析した。代謝物の同定は標品とのTLCクロマトグラフィーにより行った。

また、フェニル標識体を200 mg/kgの割合で20匹のラットに4日間連続投与し、糞尿を採取した。集めた尿は凍結乾燥後、メタノールで抽出しカラムクロマトグラフィーおよびTLCを用いて精製した。糞はメタノール抽出後、カラムクロマトグラフィーおよびTLCを用いて精製した。精製した代謝物はMSおよびNMRに供した。これらは両標識体の代謝物同定に用いた。

結果：

排泄：各標識体投与後7日までの尿、糞および呼気への放射能排泄率を表1に示した。フェニル標識体の主要排泄経路は尿であり、投与後7日までに投与放射能量の101%（尿84.2～87.1%、糞13.9～16.9%）が排泄された。

イソプロピル標識体の主排泄経路は尿であり、投与後7日までに投与放射能量の95%（尿59.8～62.2%、糞11.7～14.9%、呼気20.6～21.1%）が排泄された。

なお、イソプロピル標識体の呼気中放射能の99%以上が $^{14}\text{CO}_2$ に由来することを確認した。

両標識体とも排泄パターンに有意な性差は認められなかった。

組織残留：フェニル標識体投与後7日目の組織中放射能濃度を表2に示した。

組織中放射能濃度は、肝臓と腎臓でやや高い値（21～66 ng ジェトフェンカルブ相当量/g 組織）を示したが、全般的に低く有意な性差も認められなかった。

代謝：各標識体投与後2日目までの、糞尿中代謝物の割合を表3に示した。

尿および糞中にはそれぞれ少なくとも11および20種の代謝物が認められ、両

標識体投与群の尿および糞中代謝物を比較することでほとんどの代謝物がカーバメート結合を保持していると考えられた。200 mg/kg の割合で4日間連続投与したラットの尿中に認められた代謝物は、10 mg/kg の割合で投与したラットの尿中代謝物と同様であった。

尿中には、主要代謝物として、4-OH-DFC の硫酸抱合体（投与量の38~39%）とグルクロン酸抱合体（投与量の11~12%）および3-OEt-4-OH-AA の硫酸抱合体（投与量の14~17%）が検出された。また、糞中には、4-OH-DFC（投与量の約4%）およびジエトフェンカルブ（未同定代謝物 F-1、F-3 との合計で投与量の2%未満）が検出された。

呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ も含めて、同定した代謝物の割合は投与放射能量の約70%であった。代謝物の種類や量に有意な性差は認められなかった。

推定代謝経路：ジエトフェンカルブのラットにおける推定代謝経路を図1に示した。

主要代謝反応は 1) 4-エトキシ基の脱エチル化 2) カーバメート結合の開裂 3) イソプロピル基からの $^{14}\text{CO}_2$ の生成 4) アミノ基のアセチル化および5) 生成したフェノール類の硫酸およびグルクロン酸との抱合化であった。

表1 各標識体を 10 mg/kg の割合で単回経口投与したラットにおける尿、糞および呼気への放射能の排泄率

投与群		試料	累積排泄率 (投与放射能に対する割合、%)				
			投与後日数				
			1	1~2	1~3	1~5	1~7
フェニル 標識体	雄	尿	83.3	86.6	87.0	87.1	87.1
		糞	11.1	13.5	13.8	13.9	13.9
		呼気 ^{a)}	<0.1				
		合計	94.3	100.1	100.7	101.0	101.0
	雌	尿	79.4	82.9	83.6	83.8	84.2
		糞	12.7	15.4	16.2	16.9	16.9
呼気 ^{b)}							
合計		92.1	98.3	99.8	100.7	101.1	
インプロピル 標識体	雄	尿	59.8	61.7	62.0	62.1	62.2
		糞	9.3	11.3	11.5	11.6	11.7
		呼気 ^{c)}	19.8	20.7	21.1	21.1	21.1
		合計 ^{a)}	88.9	93.7	94.6	94.8	95.0
	雌	尿	58.0	59.5	59.7	59.8	59.8
		糞	12.3	14.6	14.7	14.8	14.9
呼気		18.5	19.3	19.6	20.3	20.6	
合計		88.8	93.4	94.0	95.0	95.4	

表中の値は4匹の平均値。

ただし a) : 呼気中放射能を測定した2匹の平均値。

b) : 測定せず。

c) : 呼気中放射能を測定した2匹の平均値、4日目以降は測定せず。

表2 フェニル標識体を雌雄ラットに10 mg/kgの割合で単回経口投与後7日目の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng ジェトフェンカルブ相当量/g 組織)	
	雄	雌
血液	14	18
骨	< 9*	< 9
脳	< 9	< 9
脂肪	< 9	< 9
心臓	< 9	< 9
腎臓	24	21
肝臓	66	66
肺	< 9	< 9
筋肉	< 9	< 9
卵巣		< 9
膵臓	< 9	< 9
皮膚	9	9
脾臓	< 9	< 9
精巣	< 9	
子宮		< 9

表中の値は4匹の平均値。

*: 検出限界以下

表3 各標識体を10 mg/kgの割合で単回経口投与したラットの投与後2日目までの糞および尿中代謝物の投与放射エネルギーに対する割合

代謝物	投与放射エネルギーに対する割合 (%)			
	フェニル標識体		イソプロピル標識体	
	雄	雌	雄	雌
尿				
U-1	0.8	0.7	0.8	0.7
U-2	0.7	0.8	0.6	0.7
U-3	0.5	0.7	0.7	1.0
U-4 (4-OH-DFC硫酸抱合体)	38.6	37.9	39.4	38.0
U-5	5.1	4.6	5.4	3.5
U-6 (3-OEt-4-OH-AA硫酸抱合体)	16.7	13.5	ND	ND
U-7	1.2	0.8	0.4	0.3
U-8	2.8	3.4	1.3	2.0
U-9 (4-OH-DFCグルクロン酸抱合体)	12.3	10.5	10.6	11.3
U-10	3.4	2.7	1.3	1.1
U-11	1.6	2.3	ND	ND
その他	3.1	5.0	1.1	0.9
合計	86.6	82.9	61.7	59.5
糞				
F-1、F-2 (ジエトフェンカマフ)、F-3	1.0	1.5	0.9	1.3
F-4 (4-OH-DFC)	3.7	3.8	3.7	4.3
F-5、F-6、F-7	0.4	0.3	0.3	0.5
F-8	0.4	0.3	0.3	0.5
F-9、F-10	0.8	0.8	0.5	0.5
F-11	0.1	0.1	0.1	0.2
F-12	0.2	0.3	0.1	0.1
F-13	0.4	0.4	0.4	0.5
F-14	0.4	0.6	0.5	0.3
F-15	0.2	0.2	0.2	0.2
F-16	0.2	0.3	ND	ND
F-17	0.8	0.4	0.4	0.4
F-18		0.3	0.3	0.4
F-19	0.1	0.2	ND	ND
F-20	0.1		0.1	0.1
その他	0.3	0.3	0.1	0.3
未抽出 ¹⁴ C	4.3	5.6	3.4	5.3
合計	13.5	15.4	11.3	14.6

表中の値は4匹の平均値。

ND : not detected

図1 ジェトフェンカルブのラットにおける推定代謝経路^{*1}

*1 申請者注：申請者が報告書の経路図に一部追記して記載した。

(3) ジェトフェンカルブのラットにおける代謝試験-3

(資料 I-3)

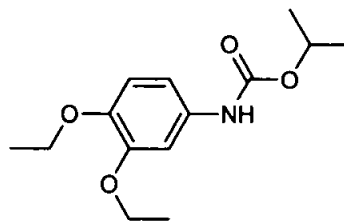
試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

供試標識化合物：[フェニル-¹⁴C]ジェトフェンカルブ

構造式：



*：¹⁴C 標識位置

化学名：イソブチル 3,4-ジエトキシフェニレート

比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：Crj:CD(SD) 雄性ラット、7 週齢

代謝試験群：4 匹、体重；230～239 g (投与時)

代謝物単離・精製群：8 匹、体重；235～268 g (投与時)

方法：

投与方法：¹⁴C-ジェトフェンカルブに非標識体（純度：98.2%）を加えて同位体希釈を行い、代謝試験群用には 2 mg/mL の濃度（同位体希釈後の比放射能：0.735 MBq/mg）で、代謝物単離・精製群用には 60 mg/mL の濃度（比放射能：0.0500 MBq/mg）で、コーンオイルに溶解させて投与液を調製した。代謝試験群の投与量は 10 mg/kg として単回強制経口投与した。代謝物単離・精製群の投与量は 300 mg/kg として 2 日間反復経口投与した。

投与量設定根拠：

試料の採取：

代謝試験群：¹⁴C-ジェトフェンカルブを投与後 6 および 12 時間に尿を、1、2、3、4、

5、6 および 7 日に尿および糞を採取した。糞および尿を採取後、代謝ケージを水で洗浄し、ケージ洗浄液を採取した。ラットは ^{14}C -ジエトフェンカルブ投与後 7 日目にエーテル吸入により安楽死させた。

代謝物単離・精製群：1 回目の ^{14}C -ジエトフェンカルブ投与後 1、2 および 3 日目の尿および糞を採取した。

分析方法：

代謝試験群：尿およびケージ洗浄液中の放射能は、LSC により測定した。ケージ洗浄液中の放射能は、尿中排泄に含めた。糞は、約 2 倍量の水を加えてホモジナイズした後、燃焼させ、LSC により放射能を測定した。残屍体は 3 M 水酸化カリウムを用いて 50°C で 5 時間溶解させ、一部試料に過酸化水素水を添加して脱色後、LSC により放射能を測定した。代謝物を分析するため、0~2 日に採取した尿試料および糞試料を用い、図 1 および 2 のスキームに従って抽出および分析を行った。

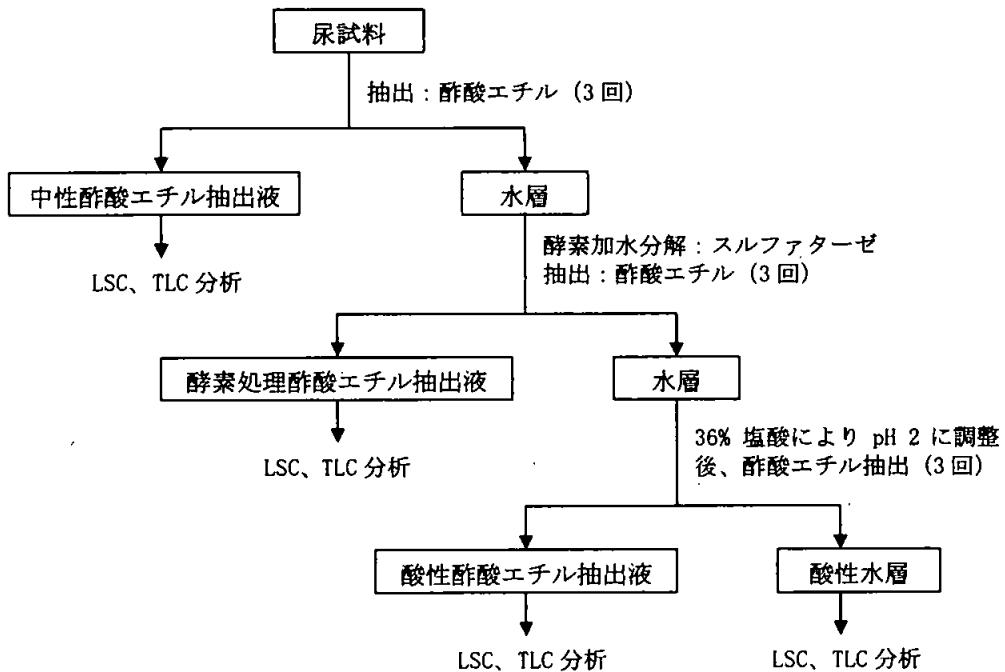


図 1 代謝試験群の尿試料の抽出および分析スキーム

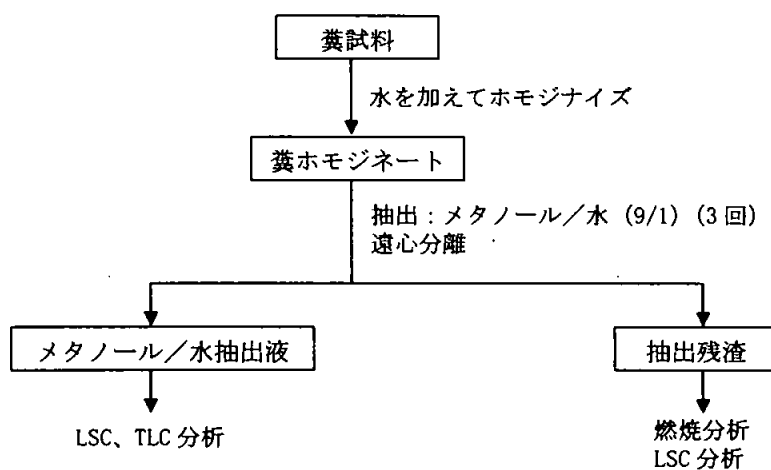


図2 代謝試験群の糞試料の抽出および分析スキーム

代謝物単離・精製群：¹⁴C-ジエトフェンカルブを最終投与 1 日後までに採取した尿試料を用い、図3のスキームに従って代謝物画分を分離精製した。

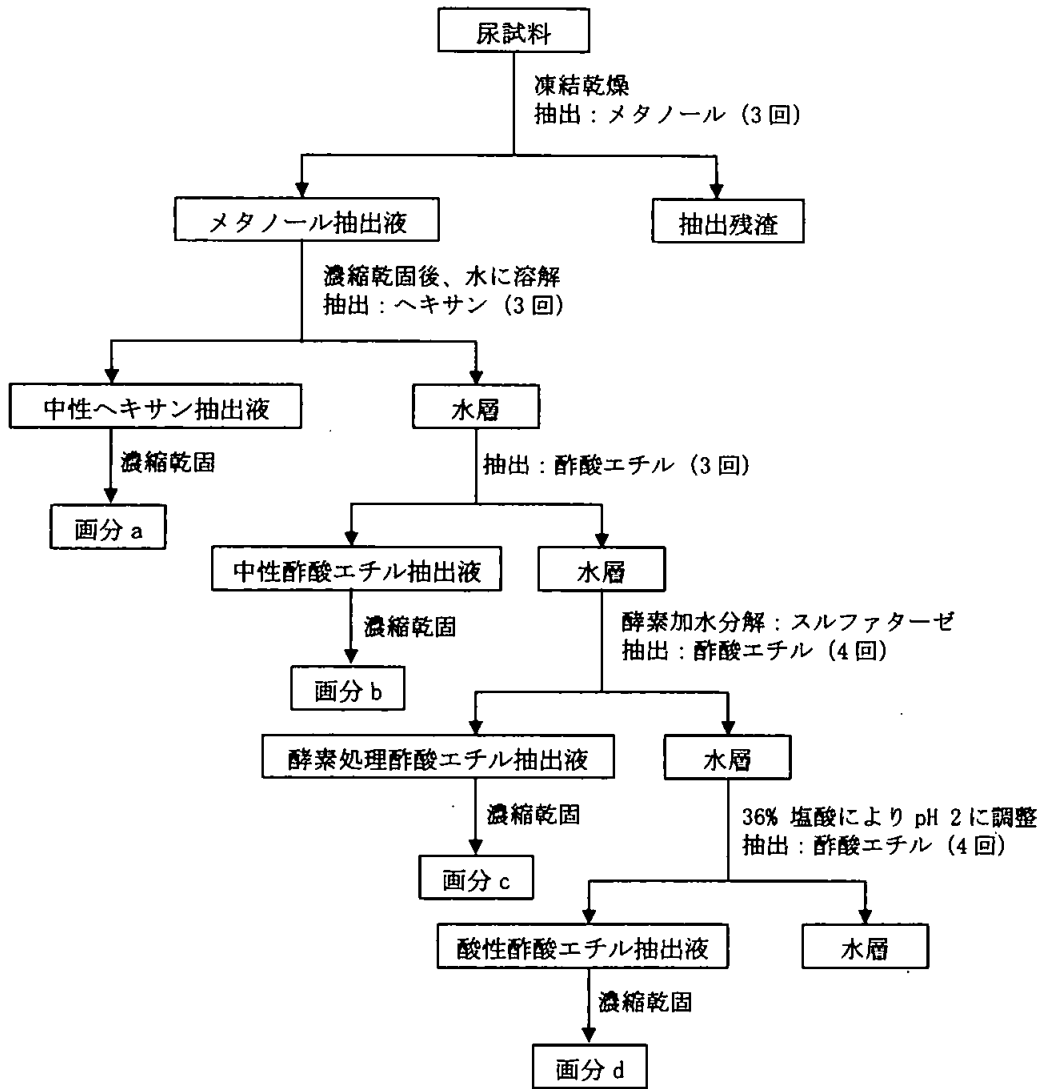


図3 代謝物単離・精製群の尿試料の抽出および分析スキーム

得られた画分 a~d について、さらに TLC および HPLC を用いて代謝物を分離・精製した。得られた主要代謝物は、NMR および MS 分析により同定した。代謝試験群の尿および糞中代謝物の同定は、非標識代謝物標品および代謝物単離・精製群から得られた標識代謝物との TLC コクロマトグラフィーによって行った。

結果：

排泄：¹⁴C-ジェットフェンカルブを雄性ラットに 10 mg/kg の割合で単回経口投与後 7 日目までの放射能の累積排泄率および残屍体中放射能を表 1 に示した。

放射能の排泄は速やかであり、投与後 2 日以内に投与量の 97.9%が尿および糞中に排泄され、投与後 7 日目には 98.6%が尿および糞中に回収された（尿中：89.6%、糞中：9.0%）。

投与後 7 日の残屍体中に残存した放射能量は、投与放射能量の 0.1%に過ぎなかった。

表 1 ¹⁴C-ジエトフェンカルブを雄性ラットに 10 mg/kg の割合で単回経口投与後 7 日目までの放射能の累積排泄率および残屍体中放射能

投与後の時間	投与放射能に対する割合 (%) ^a			
	累積排泄率			残屍体
	尿	糞	合計	
0～6 時間	40.1	-	40.1	
0～12 時間	69.9	-	69.9	
0～1 日	86.3	6.4	92.6	
0～2 日	89.2	8.7	97.9	
0～3 日	89.4	8.9	98.3	
0～4 日	89.5	9.0	98.5	
0～5 日	89.5	9.0	98.5	
0～6 日	89.6	9.0	98.6	
0～7 日	89.6	9.0	98.6	0.1

a：数値は 4 匹の平均値。

-：分析せず。

吸収率：経口吸収率は尿中に排泄された放射能（89.6%）および残屍体中に残存した放射能（0.1%）の合計値から算出し、少なくとも 89.7%以上であると考えられた¹⁾。

代謝：¹⁴C-ジエトフェンカルブを雄性ラットに 10 mg/kg の割合で単回経口投与後 2 日目までの尿中および糞中代謝物の割合をそれぞれ表 2 および表 3 に示した。尿中放射能の大部分が酵素処理後の酢酸エチル抽出液中に含まれ、投与量の 76.9%を占めた。中性酢酸エチル抽出液および酵素処理後の酸性酢酸エチル抽出液中の放射能は 5%未満であり、酸性水層中には投与量の 13.5%が残存した。代謝物を分析した結果、尿中には未変化のジエトフェンカルブは検出されず、23 種以上の代謝物が認められ、このうち 16 種を同定した。尿中の主要代謝物として、4-OH-DFC 抱合体（硫酸抱合体および/またはグルクロン酸抱合体）および DFC-COOH、3-OEt-4-OH-PHO および 3-OEt-4-OH-AA の抱合体の混合物（これら 3 種の代謝物は TLC で分離できなかった）が認められ、それぞれ投与放射能量の 55.1%および 18.9%を占めた。含硫黄代謝物として、4-OH-5-SMe-DFC、

¹⁾ 申請者注：申請者が報告書の結果を基に算出した。

3-OEt-4-OH-5-SOMe-AA、4-OH-5-MA-DFC および 3-OEt-4-OH-5-MA-AA が遊離体および抱合体で検出され、それぞれ投与放射エネルギーの 0.9%以下であった。他に、3-OEt-4-OACA-AA の抱合体が認められ、投与放射エネルギーの 2.8%であった。4-OH-5-TLA-DFC は尿中には検出されなかった。

糞中には、未変化のジエトフェンカルブ (投与放射エネルギーの 0.3%) および 13 個以上の代謝物が認められ、このうち 3 個を同定した。糞中主要代謝物は 4-OH-DFC であり、投与量の 2.5%であった。他の代謝物として、DFC-COOH および含硫黄代謝物である 4-OH-5-MA-DFC が認められ、それぞれ投与量の 0.5%および 0.2%であった。

本試験において、4-OH-5-TLA-DFC は尿または糞中には検出されなかったが、4 種の含硫黄代謝物が検出された (4-OH-DFC のメルカプトール酸抱合体 (4-OH-5-MA-DFC、3-OEt-4-OH-5-MA-AA)、4-OH-DFC の S-メチル体 (4-OH-5-SMe-DFC、3-OEt-4-OH-5-SOMe-AA))。これら含硫黄代謝物の存在により、ジエトフェンカルブが 4-OH-DFC および 3-OEt-4-OH-AA へと代謝され、それらがグルタチオン抱合を受け、さらにシステイン抱合体等を経由して、各種含硫黄代謝物へと代謝されることが示された。

表2 ¹⁴C-ジエトフェンカルブを雄性ラットに10 mg/kの割合で単回経口投与後2日目までの尿中代謝物の割合

代謝物	投与放射能量に対する割合 (%) ^a				
	中性 酢酸エチル 抽出液	酵素処理 ^b 酢酸エチル 抽出液	酸性 酢酸エチル 抽出液	酸性水層	合計
4-OH-5-SMe-DFC 遊離体	0.1				0.1
抱合体 ^c		0.8	0.0	0.1	0.9
4-OH-DFC 遊離体	0.5				0.5
硫酸抱合体	3.1				3.1
グルクロン酸抱合体	0.0				0.0
抱合体 ^c		50.2	1.5	0.4	52.1
DFC-COOH、3-OEt-4-OH-PHO、 3-OEt-4-OH-AA 遊離体	0.1				0.1
抱合体 ^c		12.0	0.4	6.5	18.9
3-OEt-4-OH-5-SOMe-AA 遊離体	0.0				0.0
抱合体 ^c		0.6	0.0	0.0	0.7
4-OH-5-MA-DFC 遊離体	0.0				0.0
抱合体 ^c		0.4	0.1	0.1	0.7
3-OEt-4-OACA-AA 抱合体 ^c		0.7	0.4	1.7	2.8
3-OEt-4-OH-5-MA-AA 抱合体 ^c		0.1	0.3	0.2	0.5
未同定代謝物 1	0.1	0.7	0.0	0.1	0.9
未同定代謝物 2	0.1	0.7	0.0	0.1	0.8
未同定代謝物 3	0.0	0.9	0.0		0.9
未同定代謝物 5	0.1	0.2	0.0	0.1	0.4
未同定代謝物 7	0.0	0.1	1.5	1.0	2.5
未同定代謝物 9			0.1	0.9	0.9
未同定代謝物 10				0.2	0.2
その他	0.1	1.2	0.1	0.8	2.2
合計	4.1	68.6	4.5	12.0	89.2

a: 数値は4匹から得た0~2日の尿試料を合わせて分析した値。

b: 酵素処理はスルファターゼ(β-グルクロニダーゼ活性を含む)を用いて実施した。

c: 硫酸抱合体および/またはグルクロン酸抱合体。

表3 ^{14}C -ジエトフェンカルブを雄性ラットに 10 mg/kg の割合で単回経口投与後 2 日目までの糞中代謝物の割合

代謝物	投与放射エネルギーに対する割合 (%) ^a
ジエトフェンカルブ	0.3
4-OH-DFC	2.5
DFC-COOH	0.5
4-OH-5-MA-DFC	0.2
未同定代謝物 1	0.1
未同定代謝物 2	0.4
未同定代謝物 3	0.0
未同定代謝物 4	0.1
未同定代謝物 5	0.1
未同定代謝物 6	0.2
未同定代謝物 7	0.2
未同定代謝物 8	0.2
未同定代謝物 9	0.2
未同定代謝物 10	0.2
その他	0.8
抽出残渣	2.8
合計	8.7

a: 数値は 4 匹から得た 0~2 日の糞試料を合わせて分析した値。

推定代謝経路: ジエトフェンカルブのラットにおける推定代謝経路を図 4 に示した。

主要代謝経路は、1) 4-エトキシ基の脱エチル化、2) カルバメート結合の開裂、3) アミノ基のアセチル化、および 4) 生成したフェノール類の硫酸および/またはグルクロン酸による抱合であった。また、その他の代謝経路として、1) イソプロピル基の酸化、2) 酸化を受けたイソプロピルカルバメート基の環化、3) 4-エトキシ基の酸化、4) フェノール類のグルタチオンによる抱合、5) グルタチオンの分解によるシステイン抱合体の生成、6) システインの N-アセチル化、7) システインの C-S 結合の開裂およびメチル化、および 8) S-メチル基の酸化が認められた。

図4 ジェトフェンカルブのラットにおける推定代謝経路

