

(2) スピネトラムの緩衝液中における水中光分解試験

(資料 IV-2)

試験機関：Dow AgroSciences LLC

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

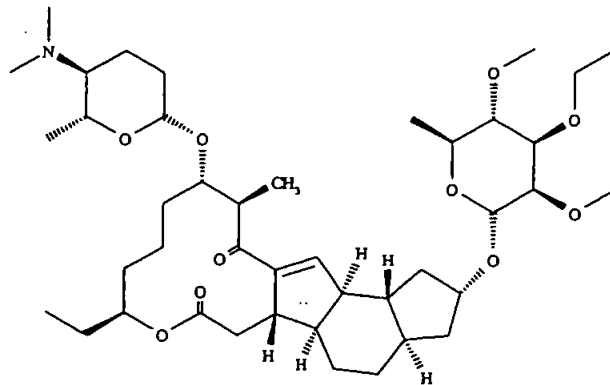
供試標識化合物：

$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J、 $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J (D5)、 $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J (D2)の混合物 (約 1:1:1 (w/w/w))

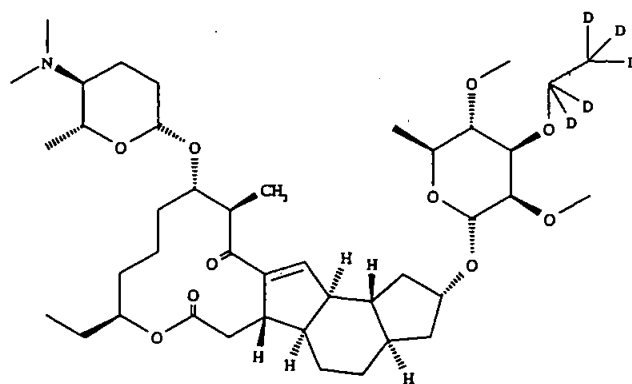
および

$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L、 $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L (D5)の混合物 (約 1:1 (w/w))

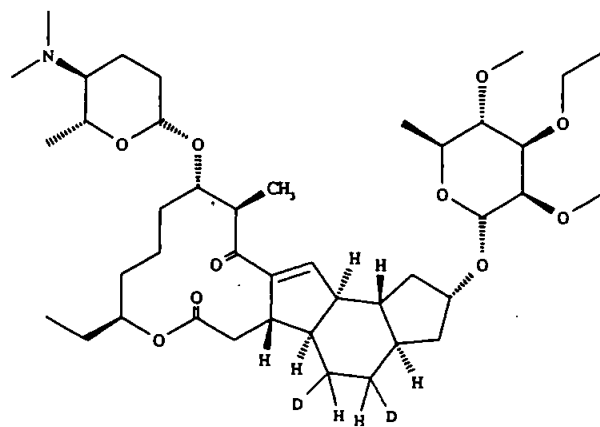
構造式：



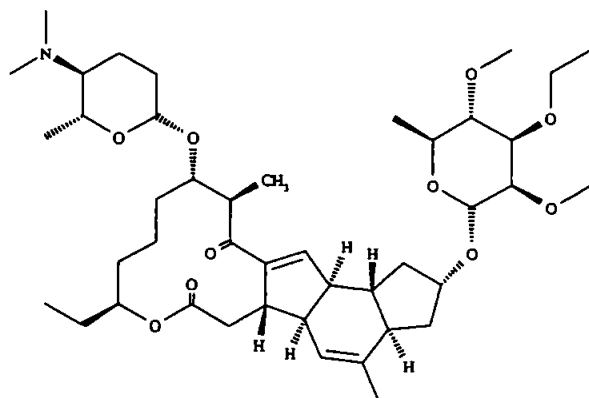
$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J



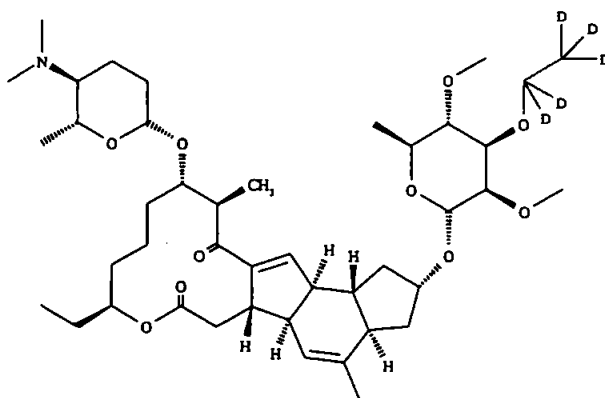
$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J (D5)



$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J (D2)



$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L



$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L (D5)

化学名：

スピネトラム-J；

(2*R*, 3*aR*, 5*aR*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bR*)-13-[[ (2*S*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-9-ethyl-14-methyl-7, 15-dioxo-2, 3, 3*a*, 4, 5, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16*a*, 16*b*-octadecahydro-1*H*-as-indaceno[3, 2-*d*]oxacyclododecin-2-yl  
6-deoxy-3-*O*-ethyl-2, 4-di-*O*-methyl-β-L-mannopyranoside

および

スピネトラム-L；

(2*S*, 3*aR*, 5*aS*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bS*)-13-[[ (2*S*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-9-ethyl-4, 14-dimethyl-7, 15-dioxo-2, 3, 3*a*, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16*a*, 16*b*-hexadecahydro-1*H*-as-indaceno[3, 2-*d*]oxacyclododecin-2-yl  
6-deoxy-3-*O*-ethyl-2, 4-di-*O*-methyl-β-L-mannopyranoside

	<sup>14</sup> C-スピネトラム-J	<sup>14</sup> C-スピネトラム-J (D5)	<sup>14</sup> C-スピネトラム-J (D2)
標識位置			
比放射能			
放射化学的純度			

	<sup>14</sup> C-スピネトラム-L	<sup>14</sup> C-スピネトラム-L (D5)
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試水： pH7 緩衝液（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンおよびHPLCグレード水を用いて0.01 M pH7 緩衝液を調製。その後、2 N HCl を添加して pH7 に調整し、HPLCグレード水を加えて最終容量とし、オートクレーブ滅菌して使用。）

光源：キセノンランプ（290 nm 未満の波長の光をフィルターで除去）

光強度：454 W/m<sup>2</sup> (290-800 nm)

試験方法：

試験水の調製：溶解助剤として0.5%のアセトニトリルを含む、0.3 µg/mL スピネトラム-Jおよび0.5 µg/mL スピネトラム-Lの試験水を調製した。

試験の実施：試験容器として照射区には50 mL 容石英製試験管、暗対照区には2 オンス (60 mL) 容ガラス瓶を使用した。CO<sub>2</sub> または揮発性物質の捕集は行わなかった。試験温度は25±2℃、試験期間は19日間であった。また、試料が受けた光量を定量するために、*p*-ニトロアセトフェノン/ピリジン化学光量計溶液を使用した。光量計データに基づけば、19日間の連続照射は、北緯40度における夏の自然太陽光の34日間の照射に相当した。

分析方法：各被験物質について、照射区は、連続照射0、4、8 および16時間後、1、2、4、7、13 および19日後に2連の試料を採取し、暗対照区は処理後0、0.25、1、2、4、7、15 および21日後に採取し、各試料の一部を直接LSCおよびHPLC分析に供した。分解物の同定および化学的特徴付けは、LC/MSを用いて、生成した分解物と分析用標品とのクロマトグラフィーにおける保持時間およびマススペクトルを比較することにより行った。処理放射能の10%を超える分解物についてはLC/MS分析に供した。

結果：

- 1) 物質収支 (表1～2)：スピネトラム-J照射区試料の物質収支は、96.5～105.5%であり、暗対照区では89.8～100.0%であった。スピネトラム-L照射区および暗対照区試料の物質収支は、それぞれ90.9～97.1%および90.1～99.7%であった。
- 2) 分解物 (表1～2)：スピネトラム-Jでは処理量の10%を超えた光分解物は1つだけであった。この光分解物は処理後7日目に最高で処理量の11%に達したが、実験終了時(19日後)には約1%に減少した。この分解物(MW813)は分析用標品と一致しなかったが、LC-MS分析により、分子量は813、化学式はC<sub>42</sub>H<sub>71</sub>NO<sub>14</sub>であることが判明し、親化合物に4個の酸素原子と2個の水素原子が付加した分解物と考えられた。他に分子量763 (化学式C<sub>42</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>11</sub>) および分子量640 (化学式C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>11</sub>) の分解物も検出された。また分析用標品とのクロマトグラフィーにより、N-demethyl-175-Jが同定された(処理16時間後に最高7%検出)。スピネトラム-LではN-demethyl-175-Lが処理後4時間目に最高で処理量の13%に

達したが、処理 2 日後には 1%未満にまで減少した。

スピネトラム-J、スピネトラム-L ともに、他に多数の微量の光分解物が認められたが、全て処理放射能の 10%未満であった。光分解物は経時的に高極性となり、実験終了時には両被験物質とも約 70 個以上の小さなピーク(大部分は処理量の 2%未満)として認められた。これらはマクロライド環の開裂により生成した分解物であると思われる。CO<sub>2</sub> または他の揮発性化合物は認められなかった。暗対照区においては、実験終了時に処理放射能の 90%以上が親化合物として残存しており、分解物は認められなかった。

スピネトラム-J およびスピネトラム-L の予想水中光分解経路をそれぞれ図 1 および 2 に示す。スピネトラムは一部 N-脱メチル化反応を受けるが、酸素原子および水酸基が付加した後、マクロライド環が開裂して多数の極性分解物が生成することにより進行すると考えられる。

- 3) 推定半減期：下表に示すように、スピネトラムの光分解半減期は太陽光換算で 0.3 ~ 0.5 日であった。また処理量の 10%を超えたスピネトラム-J 分解物 (MW813) および N-demethyl-175-L の半減期は太陽光換算でそれぞれ 6.8 日および 0.5 日と算出された。

供試水	被験物質および分解物	推定半減期		
		光照射区		暗対照区
		試験系*	太陽光換算**	
pH 7 緩衝液	スピネトラム-J	0.38 日 ( $r^2=0.987$ )	0.5 日	分解は認められず
	スピネトラム-L	0.17 日 ( $r^2=0.967$ )	0.3 日	271 日 ( $r^2=0.442$ )
	MW813	3.5 日 ( $r^2=N/A$ )	6.8 日	N/A
	N-demethyl-175-L	0.26 日 ( $r^2=N/A$ )	0.5 日	N/A

\* : (申請者注) 報告書記載の分解速度から算出

\*\* : 北緯 40 度における夏の太陽光換算値

N/A ; 該当せず  $r^2$  ; 相関係数

申請者注)

報告書のデータから使用した光源の光強度は 45.3 W/m<sup>2</sup> (300-400 nm) であることから、東京 (北緯 35 度)、春におけるスピネトラムおよび分解物の半減期は次のように求められる。

スピネトラム-J : 2.21 日      スピネトラム-L : 0.99 日

MW813 : 20.4 日      N-demethyl-175-L : 1.52 日

表1 スピネトラム-J の水中光分解における放射能の分布

		処理放射能に対する割合(%) <sup>*</sup>													
		経過日数(日)													
		0	0.17	0.24	0.33	0.68	1	2	4	7	13	15	19	21	
照射区	スピネトラム-J	98.4	80.9	na	57.7	23.7	15.1	3.5	nd	nd	nd	na	nd	na	
	MW813	nd	nd	na	nd	2.2	2.5	4.4	7.4	10.8	6.4	na	1	na	
	MW640	nd	3.1	na	6.4	5.5	7.1	7.2	4.3	1.4	nd	na	nd	na	
	分解物 #3	nd	2.1	na	3.7	5.1	4.2	4.4	1.8	2	nd	na	nd	na	
	N-demethyl-175-J	nd	3.7	na	6.6	5.4	4.6	3.9	nd	nd	nd	na	nd	na	
	MW763	nd	nd	na	nd	2.5	3.2	2.9	1.7	nd	nd	na	nd	na	
	分解物 #6	nd	4.6	na	6.6	5.9	5.6	2.5	nd	nd	nd	na	nd	na	
	他の分解物ピーク数**	検出量 <2%	1	2	na	8	27	34	31	31	27	73	na	71	na
		2-5%	0	1	na	1	5	6	11	15	14	6	na	8	na
		5-9%	0	0	na	0	0	0	0	1	3	0	na	0	na
	物質収支	100.0	101.8	na	102.5	96.7	99.9	103.6	104.2	105.5	101.0	na	96.5	na	
暗対照区	スピネトラム-J	98.4	na	93.3	na	na	92.3	91	89.7	95.6	na	86.3	na	93.7	
	物質収支	100.0	na	96.8	na	na	97.5	95.1	93.1	98.9	na	89.8	na	95.9	

<sup>\*</sup>2 連の平均値、<sup>\*\*</sup>2 連の最大値  
na: 適用せず、nd: 検出限界以下

表2 スピネトラム-Lの水中光分解における放射能の分布

		処理放射能に対する割合(%) <sup>1</sup>													
		経過日数(日)													
		0	0.17	0.24	0.33	0.68	1	2	4	7	13	15	19	21	
照射区	スピネトラム-L	94.9	50.7	na	23.0	4.4	2.0	nd	nd	nd	nd	na	nd	na	
	N-demethyl-175-L	nd	12.2	na	9.9	6.5	5.0	0.7	nd	nd	nd	na	nd	na	
	分解物 #1	nd	2.8	na	5.8	4.0	5.0	5.4	6.5	2.9	3.5	na	1.8	na	
	分解物 #2	nd	2.5	na	4.0	3.4	3.2	3.4	nd	nd	nd	na	nd	na	
	分解物 #3	nd	nd	na	1.3	3.6	3.4	2.4	nd	nd	nd	na	nd	na	
	分解物 #4	nd	nd	na	3.5	4.2	4.6	4.8	nd	nd	nd	na	nd	na	
	分解物 #5	nd	4.7	na	5.9	3.9	4.5	nd	nd	nd	nd	na	nd	na	
	他の分解物 ピーク数 <sup>2</sup>	検出量 <2%	1	12	na	29	41	34	17	39	57	65	na	74	na
		2-5%	1	3	na	8	8	9	17	14	8	10	na	6	na
		5-9%	0	0	na	0	0	1	1	3	2	1	na	1	na
	物質収支	90.9	92.6	na	92.6	93.4	94.6	95.9	97.1	95.5	95.6	na	92.2	na	
暗対照区	スピネトラム-L	95.0	na	98.4	na	na	97.9	95.3	97.1	95.2	na	94.6	na	91.6	
	物質収支	90.9	na	99.7	na	na	99.1	96.3	97.8	97.5	na	95.4	na	90.1	

<sup>1</sup>2連の平均値(ただし、照射区の0日および暗対照区の0、15、21日は1連のみ実施)、<sup>2</sup>2連の最大値(同左)

na: 適用せず、nd: 検出限界以下

図1 スピネトラム-Jの予想水中光分解経路



図2 スピネトラム-Lの予想水中光分解経路

(3) スピネトラムの自然水中における水中光分解試験

(資料 IV-3)

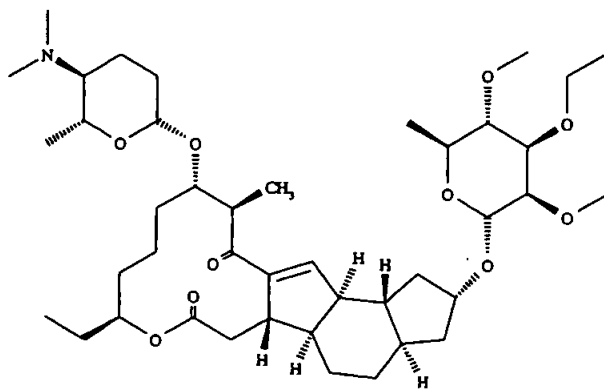
試験機関：Dow AgroSciences LLC

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

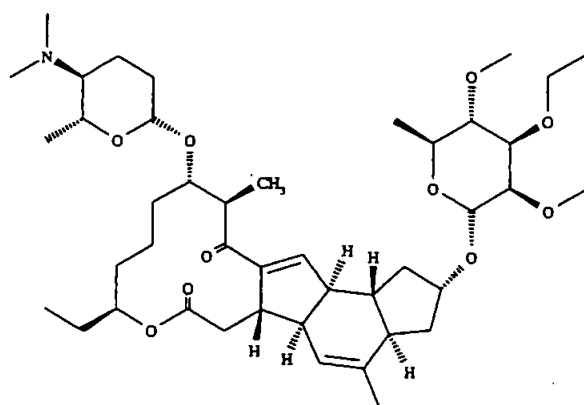
供試標識化合物：

化合物名： $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J および  $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L

構造式：



$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J



$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L

化学名：

スピネトラム-J；

(2*R*, 3*aR*, 5*aR*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bR*)-13-[[*(2S, 5S, 6R)*-5-(dimethylamino)-6-methyl tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-9-ethyl-14-methyl-7, 15-dioxo-2, 3, 3*a*, 4, 5, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16*a*, 16*b*-octadecahydro-1*H*-as-indaceno [3, 2-*d*]oxacyclododecin-2-yl  
6-deoxy-3-*O*-ethyl-2, 4-di-*O*-methyl-β-L-mannopyranoside

および

スピネトラム-L；

(2*S*, 3*aR*, 5*aS*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bS*)-13-[[*(2S, 5S, 6R)*-5-(dimethylamino)-6-methyl tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-9-ethyl-4, 14-dimethyl-7, 15-dioxo-2, 3, 3*a*, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16*a*, 16*b*-hexadecahydro-1*H*-as-indaceno [3, 2-*d*]oxacyclododecin-2-yl  
6-deoxy-3-*O*-ethyl-2, 4-di-*O*-methyl-β-L-mannopyranoside

	<sup>14</sup> C-スピネトラム-J	<sup>14</sup> C-スピネトラム-L
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試水： 米国アイオワ州の小川から採取した水 (pH 8.5) を、オートクレーブで滅菌して使用。

光源： キセノンランプ (290 nm 未満の波長の光をフィルターで除去)

光強度： 482 W ㎡ (290-800 nm)、56 W ㎡ (300-400 nm)

試験方法：

試験水の調製： 溶解助剤として1%のアセトニトリルを含む、1 μg/mL スピネトラム-Jおよび2 μg/mL スピネトラム-Lの試験水を調製した。

試験の実施： 試験容器として光照射区には50 mL 容石英製試験管、暗対照区には2 オンス (60 mL) 容ガラス瓶を使用した。CO<sub>2</sub> または揮発性有機化合物の捕集は行わなかった。

試験温度は $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、試験期間は16日間に設定した。また、試料が受けた光量を定量するために、*p*-ニトロアセトフェノン/ピリジン化学光量計溶液を使用した。光量計データに基づけば、16日間の連続照射は、北緯40度における夏の自然太陽光の28日間（スピネトラム-L 試料）または32日間（スピネトラム-J 試料）の照射に相当した。

分析方法：各被験物質について、光照射区は、処理後0、0.13、0.33、0.7、1、2、4、8 および16日後に、暗対照区は処理後0、4、8 および16日後に、2連の試料を採取し、各試料の一部を直接LSCおよびHPLC分析に供した。分解物の同定は、LCMSを用いて、生成した分解物と分析用標品とのクロマトグラフィーにおける保持時間およびマススペクトルを比較することにより行った。処理放射能の10%を超える分解物についてはLCMS分析に供した。

結果：

1) 物質収支（表1～2）：スピネトラム-J 光照射区試料の物質収支は、92.1～100.5%であり、暗対照区では95.2～100.5%であった。スピネトラム-L 光照射区および暗対照区試料の物質収支は、それぞれ90.9～98.7%および96.5～99.1%であった。

2) 分解物（表1～2）：スピネトラム-J では処理量の10%を超えた光分解物は1つだけであった。この光分解物は、LSMSによりN-dimethyl-175-Jとして同定され、処理0.33日後に最高で処理放射能の28%に達した後、4日後には検出限界未満にまで減少した。

スピネトラム-L ではN-dimethyl-175-Lが処理0.13日後に処理量の8.8%に達したが、処理0.7日後を過ぎると検出されなかった。処理量の10%を超えた分解物は1つだけ認められた。LCMSでの分析用標品との比較により、この光分解物は13,14-β-dihydro-C17-pseudoaglycone-175-Lであると同定され、処理0.33日後に最高で処理量の23%に達したが、4日後を過ぎると検出されなかった。

スピネトラム-J、スピネトラム-Lともに、他に多数の微量の光分解物が認められたが、全て処理放射能の10%未満であった。光分解物は経時的に高極性となり、実験終了時には両被験物質とも約70個以上の小さなピーク（大部分は処理量の3%未満）として認められた。これらはマクロライド環の開裂により生成した分解物であると思われる。CO<sub>2</sub>または他の揮発性化合物は認められなかった。暗対照区においては、実験終了時に処理放射能の94%以上が親化合物として残存しており、分解物は認められなかった。

スピネトラム-J およびスピネトラム-L の自然水中における予想光分解経路をそれぞれ図1および2に示す。

3) 推定半減期：下表に示すように、スピネトラムの光分解半減期は太陽光換算で0.12

～0.25日であった。また、N-demethyl-175-J および13,14-β-dihydro-C17-pseudoaglycone-175-L の半減期は太陽光換算でそれぞれ0.97日および1.4日と算出された。

供試水	被験物質および分解物	推定半減期		
		光照射区		暗対照区
		試験系	太陽光換算 <sup>a</sup>	
自然水	スピネトラム-J	0.13日 ( $r^2=0.998$ )	0.25日	分解は認められず
	スピネトラム-L	0.07日 ( $r^2=1.000$ )	0.12日	分解は認められず
	N-demethyl-175-J	0.48日 ( $r^2=0.975$ )	0.97日	N/A
	13,14-β-dihydro-C17-pseudoaglycone-175-L	0.79日 ( $r^2=0.911$ )	1.4日	N/A

<sup>a</sup> ; 北緯40度における夏の太陽光換算値

N/A ; 該当せず

$r^2$  ; 相関係数

申請者注)

報告書のデータから使用した光源の光強度は56W/m<sup>2</sup>(300-400nm)であることから、東京(北緯35度)、春におけるスピネトラムおよび分解物の半減期は次のように求められる。

スピネトラム-J : 0.94日      スピネトラム-L : 0.50日

N-demethyl-175-J : 3.46日    13,14-β-dihydro-C17-pseudoaglycone-175-L : 5.69日

表1 スピネトラム-J の水中光分解における放射能の分布

		処理放射能に対する割合(%) <sup>1</sup>									
		経過日数(日)									
		0	0.13	0.33	0.7	1	2	4	8	16	
照射区	スピネトラム-J	96.5	57.8	16.3	1.5	<1	<1	nd	nd	nd	
	N-demethyl-175-J	nd	13.9	27.6	20.5	12.4	2.4	<1	nd	nd	
	Rt: 4.6	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<1	3.1	3.3	
	Rt: 19.1	nd	1.6	2.8	4.4	4.0	6.6	3.3	1.7	nd	
	Rt: 21.9	nd	<1	1.5	1.8	2.3	2.6	<1	<1	nd	
	Rt: 24.7	nd	1.0	1.3	3.8	4.0	2.2	1.3	<1	nd	
	Rt: 25.9	na	<1	1.3	1.3	2.2	1.4	1.3	<1	nd	
	Rt: 26.8	nd	2.2	2.5	3.6	2.5	<1	<1	nd	nd	
	他の分解物 ピーク数 <sup>2</sup>	検出量 <1%	na	17	43	78	86	93	105	96	46
		1-3%	na	3	8	9	14	18	23	27	33
	物質収支	100.5	95.8	92.6	93.8	93.7	92.1	94.1	93.4	92.3	
暗対照区	スピネトラム-J	96.5	na	na	na	na	na	95.8	95.6	94.8	
	物質収支	100.5	na	na	na	na	na	100.1	95.2	96.4	

<sup>1</sup> 2 連の平均値、<sup>2</sup> 2 連の最大値、na: 適用せず、nd: 検出限界値以下、Rt: HPLC での保持時間(分)

表2 スピネトラム-L の水中光分解における放射能の分布

		処理放射能に対する割合 (%) <sup>*</sup>									
		経過日数 (日)									
		0	0.13	0.33	0.7	1	2	4	8	16	
照射区	スピネトラム-L	98.1	36.2	6.6	<1	nd	nd	nd	nd	nd	
	N-demethyl-175-L	nd	8.8	7.2	2.3	nd	nd	nd	nd	nd	
	13,14-β-dihydro-C17-pseudoaglycone-175-L	nd	14.5	22.5	19.2	10.8	5.6	1.8	nd	nd	
	Rt: 4.0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2.3	a)	
	Rt: 11.0	nd	nd	nd	nd	1.1	nd	nd	3.0	1.0	
	Rt: 16.0	nd	nd	2.0	1.6	5.8	6.6	4.1	3.4	nd	
	Rt: 17.7	nd	1.9	2.9	2.0	1.9	2.8	nd	nd	nd	
	Rt: 27.1	nd	3.8	1.9	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
	他の分解物ピーク数**	検出量 <1%	na	21	51	71	83	83	91	56	47
		1-3%	na	7	18	17	25	25	31	33	36
	物質収支	98.7	91.2	92.3	95.3	90.9	95.3	95.4	95.6	94.6	
暗対照区	スピネトラム-L	98.1	na	na	na	na	na	97.8	97.2	98.7	
	物質収支	98.7	na	na	na	na	na	97.1	96.5	99.1	

<sup>\*</sup> 2 連の平均値、<sup>\*\*</sup> 2 連の最大値、na: 適用せず、nd: 検出限界値以下、Rt: HPLC での保持時間 (分)

a) 3.8~5 分の保持時間の間に 5 ピーク (処理放射能の 3~5%)

図1 スピネトラム-J の自然水中における予想光分解経路



図2 スピネトラムⅠの自然水中における予想光分解経路

## 5. 土壌吸着性試験

### (1) スピネトラムおよびN-脱メチル化代謝物の土壌吸脱着性試験

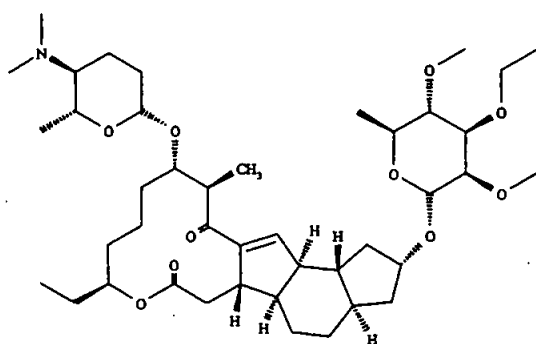
(資料 V-1)

試験機関: Dow AgroSciences LLC

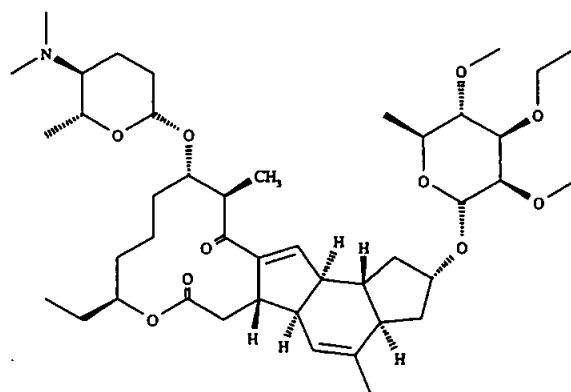
報告書作成年: 2007年 [GLP対応]

供試標識化合物:  $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J、 $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L、 $^{14}\text{C}$ -N-demethyl-175-J および  
 $^{14}\text{C}$ -N-demethyl-175-L

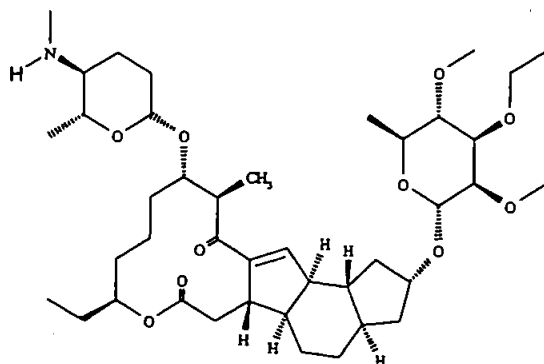
化学構造:



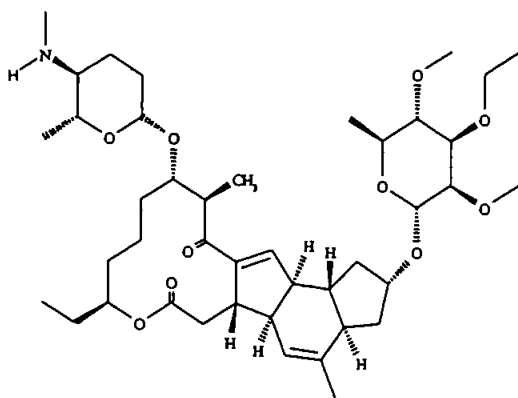
$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J



$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L



<sup>14</sup>C-N-demethyl-175-J



<sup>14</sup>C-N-demethyl-175-L

化学名：

スピネトラム-J；

(2*R*, 3*aR*, 5*aR*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bR*)-13-{[(2*S*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-9-ethyl-14-methyl-7, 15-dioxo-2, 3, 3*a*, 4, 5, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16*a*, 16*b*-octadecahydro-1*H*-as-indaceno[3, 2-*d*]oxacyclododecin-2-yl  
6-deoxy-3-*O*-ethyl-2, 4-di-*O*-methyl-β-L-mannopyranoside

スピネトラム-L；

(2*S*, 3*aR*, 5*aS*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bS*)-13-{[(2*S*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-9-ethyl-4, 14-dimethyl-7, 15-dioxo-2, 3, 3*a*, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16*a*, 16*b*-hexadecahydro-1*H*-as-indaceno[3, 2-*d*]oxacyclododecin-2-yl  
6-deoxy-3-*O*-ethyl-2, 4-di-*O*-methyl-β-L-mannopyranoside

N-demethyl-175-J ;

N-demethyl-175-L ;

標識化合物	<sup>14</sup> C-スピネトラム-J	<sup>14</sup> C-スピネトラム-L
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		
標識化合物		
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試土壌： 英国埴壤土、イタリア埴土、ドイツ埴質砂土、ドイツ砂質埴壤土、英国埴質砂土、日本砂壤土、英国砂壤土（計7種類）  
土壌中の微生物による分解を排除するため、使用前に土壌にガンマ線を照射して滅菌した。土壌の物理化学的性質を表1に示す。

試験方法： OECDガイドライン106（2000年1月採択）および日本国農林水産省ガイドライン 2-9-10（2000年11月採択）に準拠した。

予備試験は、既に行われていた試験結果を利用し、実施しなかった。

1) 処理液の調製

各被験物質をアセトニトリルで希釈して処理液を調製した。スピネトラム-Jの試験濃度は、0.025、0.10、0.25、1.0、2.5 µg/mLに設定した。スピネトラム

-Lは水溶解度が低く比放射能も低かったため、その試験濃度は、0.010、0.025、0.10、0.20、0.50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定した。N-demethyl-175-JおよびN-demethyl-175-Lについてはそれぞれスピネトラム-Jおよびスピネトラム-Lと同じ試験濃度に設定した。

2) 吸着

土壌/水比を1/10 (乾燥重量4 gの土壌に対して、溶液40 mL) および平衡化時間を48時間に設定して試験を実施した。湿潤土壌4 g (乾燥重量) を45 mL容遠心管に盛り入れて滅菌し、その後、0.01M  $\text{CaCl}_2$  40 mLを添加し、25°Cで最低12時間水平に振盪した。その後、目的とする水溶液濃度とするために各被験物質のアセトニトリル溶液を0.1 mL 添加し、25°Cの暗条件下で48時間水平に振盪して平衡化させた。吸着平衡化後、遠心分離 (2500 rpm、30分間) により土壌層と水層に分離した。

3) 脱着

吸着平衡化後、新しい0.01M  $\text{CaCl}_2$  39 mLを各土壌試料に添加して、その後、試料を25°Cの暗条件下で48時間水平に振盪して平衡化させ、試料を1回脱着させた。脱着平衡化後、遠心分離 (2500 rpm、30分間) により土壌層と水層に分離した。なおN-脱メチル化代謝物の脱着係数は測定しなかった。

4) 分析

吸着・脱着平衡化後、水層はLSC分析を行い、土壌試料はメタノール/5%  $\text{NaCl}$  /1.0 N  $\text{NaOH}$  (65/27/5) で3回抽出後、遠心分離し、抽出液のLSC分析を行った。スピネトラム-Jおよびスピネトラム-Lの吸着および脱着パラメーターはフロイントリッヒの吸着および脱着等温式を用いて算出した。N-脱メチル化代謝物の吸着パラメーターはフロイントリッヒの吸着等温式を用いて算出した。

5) 物質収支および安定性

抽出後の土壌残渣中の放射能は酸素燃焼法により測定し、物質収支を求めた。平衡化中の被験物質の安定性を調べるために、吸着溶液および脱着溶液をシリンジフィルターでろ過し、アセトニトリル/メタノール (1/1) で希釈してHPLC分析に供した。但し、各被験物質の最高濃度の試料のみをHPLC分析に供した。

試験結果:

1) 物質収支および安定性

物質収支の結果を表2～5に示す。スピネトラム-Jの平均物質収支は99 $\pm$ 1%、スピネトラム-Lの平均物質収支は97 $\pm$ 2%、N-demethyl-175-Jの平均物質収支は99 $\pm$ 1%、N-demethyl-175-Lの平均物質収支は97 $\pm$ 2%であった。また吸着溶液および脱着溶液のHPLC分析の結果、全試料の90%以上が親化合物であり、被験物質は吸着・脱着平衡化中安定であることが示された。

2) 吸着試験結果

結果を表6～9に示す。48時間の吸着平衡化後に、処理放射能の73～86%（スピネトラム-J）、79～92%（スピネトラム-L）、78～89%（N-demethyl-175-J）および82～92%（N-demethyl-175-L）が土壤に吸着した。スピネトラムおよびN-脱メチル化代謝物の土壤吸着はフロイントリッヒの吸着等温式によく適合していることが示され（平均相関係数（ $r^2$ ）：スピネトラム-J 0.983、スピネトラム-L 0.970、N-demethyl-175-J 0.983およびN-demethyl-175-L 0.971）、算出された $K_{F(ads)}$  (mL/g)および有機炭素含量で補正した $K_{Foc(ads)}$  (mL/g)の平均値は、それぞれ36および2286（スピネトラム-J）、47および2686（スピネトラム-L）、38および2392（N-demethyl-175-J）、37および2318（N-demethyl-175-L）であった。N-脱メチル化代謝物の吸着係数値はそれぞれの親化合物に類似していた。

### 3) 脱着試験結果

スピネトラム-Jの結果を表10に、スピネトラム-Lの結果を表11に示す。48時間の脱着平衡化後に、吸着した放射能の9～16%（スピネトラム-J）および4～8%（スピネトラム-L）が土壤より脱着した。スピネトラムの脱着もフロイントリッヒの脱着等温式によく適合していることが示され（平均相関係数（ $r^2$ ）：スピネトラム-J 0.994、スピネトラム-L 0.991）、算出された $K_{F(des)}$  (mL/g)および有機炭素含量で補正した $K_{Foc(des)}$  (mL/g)の平均値は、それぞれ50および3253（スピネトラム-J）、151および9980（スピネトラム-L）であり、吸着係数値よりも高い値を示した。

表1 土壌の物理化学的性質

採取場所	英国 -1	イタリア	ドイツ -1	ドイツ -2	英国 -2	日本**	英国 -3
USDA土性分類	埴壤土	壤土	壤質 砂土	砂質 埴壤土	壤質 砂土	砂壤土	砂壤土
砂 (%)	34	24	83	53	79	64	69
シルト (%)	27	50	12	26	14	27	18
粘土 (%)	39	26	5	21	7	9	13
OECD土壌タイプNo.*	2	-	-	3	5	4	3
pH (H <sub>2</sub> O)	7.8	6.3	6.0	7.8	7.9	5.7	7.6
有機炭素含量 (%)	2.9	1.2	1.8	1.3	0.8	3.0	1.6
バイオマス (μg/g)	466.4	163.4	25.0	281.5	196.1	NA	593.2
陽イオン交換容量 (meq/100g)	16.7	9.7	6.9	10.6	10.1	36.7	16.3
容水量 (at 1/3 bar)	29.0	23.7	9.7	20.4	10.9	40.3	16.9
容積重 (g/cm <sup>3</sup> )	1.04	1.10	1.27	1.14	1.32	0.94	1.25

\* 申請者で記入

\*\* 日植防提供の吸着試験用標準土壌 (埼玉・岡部土壌、火山灰土 (黒ボク土))

表2 スピネトラム-Jの吸着/脱着実験における物質収支

濃度 (μg/mL)	各土壌における物質収支 (%) *						
	英国-1	イタリア	ドイツ-1	ドイツ-2	英国-2	日本	英国-3
0.03	98.8	97.4	97.5	99.5	97.6	97.1	98.6
0.12	98.0**	97.4	98.9	99.1	98.2	97.6	98.5
0.29	98.8	98.3	98.8**	99.6	98.2**	97.5	99.3
1.2	99.1	98.8	99.4	99.0**	98.7	99.2	99.1
2.8	99.5	98.0	99.1	100.6	98.9	97.2**	98.6
平均±標準偏差						98.6±1.0***	

\* 処理放射能に対する割合 (数値は2連の平均で申請者が計算し記入)

\*\* 数値は1連の結果

\*\*\* 報告書記載の数値

表3 スピネトラム-Lの吸着/脱着実験における物質収支

濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	各土壌における物質収支 (%) *						
	英国-1	イタリア	ドイツ-1	ドイツ-2	英国-2	日本	英国-3
0.010	97.5	93.5	94.9	98.3	98.1	97.5	97.2
0.025	97.8	98.1	95.9	99.3	99.6	98.4	98.5
0.10	95.3	96.0	95.2	98.2	97.3**	97.6	97.3
0.21	97.8	97.8	96.4	98.9	97.7	97.4	99.2
0.51	95.7	96.8	94.8	98.8	98.0	97.8	96.9
平均±標準偏差						97.3±1.6***	

\* 処理放射能に対する割合 (数値は2連の平均で申請者が計算し記入)

\*\* 数値は1連の結果

\*\*\* 報告書記載の数値

表4 N-demethyl-175-Jの吸着実験における物質収支

濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	各土壌における物質収支 (%) *						
	英国-1	イタリア	ドイツ-1	ドイツ-2	英国-2	日本	英国-3
0.025	99.8	98.5	97.5	99.1	98.9	98.7	97.3
0.10	100.6	98.6	97.9	99.9	98.8	99.5	99.2
0.25	100.0	98.0	97.8	100.1	99.1	99.0	98.4
1.00	99.1	97.2	98.0	99.0	97.4	98.2	99.4
2.50	100.0	98.8	97.7	100.1	99.3	99.7	98.2
平均±標準偏差						98.8±1.0**	

\* 処理放射能に対する割合 (数値は2連の平均で申請者が計算し記入)

\*\* 報告書記載の数値

表5 N-demethyl-175-Lの吸着実験における物質収支

濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	各土壌における物質収支 (%) *						
	英国-1	イタリア	ドイツ-1	ドイツ-2	英国-2	日本	英国-3
0.010	97.0	92.8	96.7	97.8	96.0	97.5	96.2
0.025	97.5	97.4	97.5	97.3	97.4	97.1	96.0
0.10	97.2	98.1	97.2	96.3	97.5	97.6	95.6
0.20	91.0	97.6	98.1	96.4	97.8	97.9	97.0
0.50	91.7	94.7	100.4	98.2	98.4	97.9	97.2
平均±標準偏差						96.8±2.1**	

\* 処理放射能に対する割合 (数値は2連の平均で申請者が計算し記入)

\*\* 報告書記載の数値



表6 スピネトラム-Jの吸着試験結果

土壌	有機炭素 含量 (%)	1/n(ads)	r <sup>2</sup>	K <sub>F(ads)</sub> (mL/g)	K <sub>Foc(ads)</sub> (mL/g) *
英国-1	2.9	0.90	0.992	43	1483
イタリア	1.2	1.07	0.973	41	3417
ドイツ-1	1.8	0.94	0.985	29	1611
ドイツ-2	1.3	0.93	0.970	29	2231
英国-2	0.8	0.88	0.994	21	2625
日本	3.0	0.95	0.974	36	1200
英国-3	1.6	0.95	0.993	55	3438
平均	1.8	0.94	0.983	36	2286

\* 数値は申請者が計算し記入

表7 スピネトラム-Lの吸着試験結果

土壌	有機炭素 含量 (%)	1/n(ads)	r <sup>2</sup>	K <sub>F(ads)</sub> (mL/g)	K <sub>Foc(ads)</sub> (mL/g) *
英国-1	2.9	0.95	0.994	83	2862
イタリア	1.2	0.70	0.967	21	1750
ドイツ-1	1.8	0.92	0.949	36	2000
ドイツ-2	1.3	0.73	0.960	15	1154
英国-2	0.8	0.82	0.973	19	2375
日本	3.0	0.85	0.968	33	1100
英国-3	1.6	1.01	0.980	121	7563
平均	1.8	0.85	0.970	47	2686

\* 数値は申請者が計算し記入

表8 N-demethyl-175-Jの吸着試験結果

土壌	有機炭素 含量 (%)	1/n(ads)	r <sup>2</sup>	K <sub>F(ads)</sub> (mL/g)	K <sub>Foc(ads)</sub> (mL/g) *
英国-1	2.9	0.89	0.986	46	1586
イタリア	1.2	0.82	0.943	24	2000
ドイツ-1	1.8	0.91	0.984	37	2056
ドイツ-2	1.3	0.89	0.990	30	2308
英国-2	0.8	0.92	0.992	28	3500
日本	3.0	0.90	0.993	37	1233
英国-3	1.6	0.94	0.996	65	4063
平均	1.8	0.89	0.983	38	2392

\* 数値は申請者が計算し記入

表9 N-demethyl-175-Lの吸着試験結果

土壌	有機炭素 含量 (%)	1/n(ads)	r <sup>2</sup>	K <sub>F(ads)</sub> (mL/g)	K <sub>Foc(ads)</sub> (mL/g) *
英国-1	2.9	0.83	0.990	49	1690
イタリア	1.2	0.68	0.965	17	1417
ドイツ-1	1.8	0.77	0.958	23	1278
ドイツ-2	1.3	0.83	0.980	24	1846
英国-2	0.8	0.90	0.957	31	3875
日本	3.0	0.89	0.963	41	1367
英国-3	1.6	0.92	0.984	76	4750
平均	1.8	0.83	0.971	37	2318

\* 数値は申請者が計算し記入

表10 スピネトラム-Jの脱着試験結果

土壌	有機炭素 含量 (%)	1/n(des)	r <sup>2</sup>	K <sub>F(des)</sub> (mL/g)	K <sub>Foc(des)</sub> (mL/g) *
英国-1	2.9	0.88	0.994	55	1897
イタリア	1.2	0.78	0.994	46	3833
ドイツ-1	1.8	0.96	0.993	54	3000
ドイツ-2	1.3	0.79	0.988	34	2615
英国-2	0.8	0.86	0.995	35	4375
日本	3.0	0.91	0.995	71	2367
英国-3	1.6	0.90	0.999	75	4688
平均	1.8	0.86	0.994	50	3253

\* 数値は申請者が計算し記入

表11 スピネトラム-Lの脱着試験結果

土壌	有機炭素 含量 (%)	1/n(des)	r <sup>2</sup>	K <sub>F(des)</sub> (mL/g)	K <sub>Foc(des)</sub> (mL/g) *
英国-1	2.9	0.92	0.998	149	5138
イタリア	1.2	0.94	0.985	179	14917
ドイツ-1	1.8	0.89	0.992	68	3778
ドイツ-2	1.3	0.95	0.993	207	15293
英国-2	0.8	0.97	0.994	98	12250
日本	3.0	0.93	0.991	155	5167
英国-3	1.6	1.03	0.986	203	12688
平均	1.8	0.95	0.991	151	9980

\* 数値は申請者が計算し記入

## 6. 生物濃縮性に関する試験

### (1) スピネトラム-J のニジマスにおける濃縮性試験

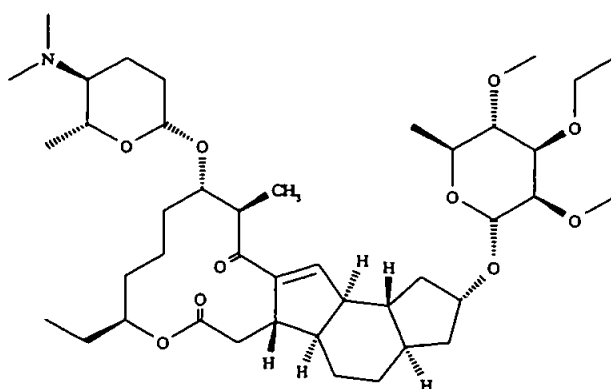
(資料 VI-1)

試験機関：The Dow Chemical Company

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

供試標識化合物：<sup>14</sup>C-スピネトラム-J

構造式：



化学名：

(2*R*, 3*aR*, 5*aR*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bR*)-13-[[{(2*S*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-9-ethyl-14-methyl-7, 15-dioxo-2, 3, 3*a*, 4, 5, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16*a*, 16*b*-octadecahydro-1*H*-as-indaceno[3, 2-*d*]oxacyclododecin-2-yl-6-deoxy-3-*O*-ethyl-2, 4-di-*O*-methyl-β-L-mannopyranoside

比放射能：

放射化学的純度：

供試生物：ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、体長：4~12 cm、体重：0.5~1.5 g

低濃度試験：各区 150 尾、平均体長 4.4±0.3 cm、平均体重 0.70±0.16 g

高濃度試験：各区 180 尾、平均体長 4.2±0.3 cm、平均体重 0.69±0.12 g

ニジマスは試験前 14 日間、明期 16 時間/暗期 8 時間の条件下で順化した。

方法：

暴露条件：連続流水式

試験期間：低濃度試験；取込期間 28 日間、排泄期間 21 日間

高濃度試験；取込期間 27 日間、排泄期間 2 日間

試験濃度区：2 種類の濃度を設定し、それぞれに暴露区および対照区を設定した。ニジマスにおける 14 日間の長期毒性スクリーニング試験（止水式）の結果、NOEC が 800 ng/mL であったことから、高濃度試験の暴露濃度は NOEC の 10% である 80 ng/mL を、低濃度試験の暴露濃度は高濃度区の約 10% である 8 ng/mL を設定した。

試験液の調製：<sup>14</sup>C-スピネトラム-J を *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解して原液とした。低濃度処理液は、原液を DMF で希釈して調製した。高濃度処理液は、原液を非標識のスピネトラム-J の DMF 溶液と混合し、DMF で希釈して調製した。処理液をポンプを用いて暴露用水槽（43 L 容）に 256 L/日の流速で送水される希釈水に連続的に 10 μL/分の流速で加えた。希釈水の交換率は約 6 回/日であった。

環境条件：希釈水は市水として処理される前の Lake Huron の水を砂でろ過し、CO<sub>2</sub> ガスで pH を調整して、炭素ろ過し、UV を照射して使用した。溶存酸素が飽和量の 60% 以上を維持するために、連続的にエアレーションを行った。水温は 15±2℃にて試験を実施した。実験期間中、魚には、約 19% のタンパク質と 8% の脂肪分を含有する標準的な実験用餌料を 1 日につき魚の総バイオマスの 2% の重量比で与えた。余剰の餌および排泄物は吸引して取り除いて水質を清潔な状態に保った。

観察および測定：水質データ（水温、溶存酸素量、pH、水量）、魚体重（対照区、暴露区）を毎日測定した。

試料採取時期：取込期間；0、1、3、7、10、14、21、28（高濃度試験では 27）日目

排泄期間；低濃度試験：1、3、5、7、14、21 日目

高濃度試験：1、2 日目

採取試料：

魚試料；

全魚体中の <sup>14</sup>C 量測定用試料

取込期間中の各採取時に、対照区および暴露区の両水槽から最低 4 尾を採取

可食部（筋肉）および非食部（頭部、皮、内臓および骨）中 <sup>14</sup>C 量測定用

低濃度の暴露 7、14、21、28 日目、高濃度の暴露 7、14、21、27 日目、および

低濃度の排泄 1、3、5 日目に、さらに 4 尾を採取

HPLC 分析用

高濃度の暴露 3、7、14、21、27 日目に、さらに 4 尾を採取

試験水試料；

水槽の希釈水中の <sup>14</sup>C 量測定用

全暴露日および排泄 1 日目まで、各水槽から 4 mL の水を複数採取（対照区水槽

から2連、暴露区水槽から6連)

HPLC分析用

低濃度の暴露7、21日目および高濃度の暴露20、24日目に、各水槽から20 mLを採取

分析方法：全魚体、可食部または非食部の各魚体組織試料を燃焼分析に供し、 $^{14}\text{C}$ 量を測定した。また、全魚体をホモジナイズし、抽出して、スピネトラム-Jおよび代謝物を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により定量した。濃縮係数 (BCF) が1000 mL/gを超えなかったため、魚体組織中のスピネトラム-J代謝物の同定および定量は不要であったが、高速液体クロマトグラフィーおよびエレクトロスプレーイオン化法を用いた質量分析法 (HPLC/ESI/MS) を用いて、代謝物の化学的特徴付けを実施した。全魚体組織をアセトニトリル/メタノール (50/50) で2回抽出し、2回分の抽出液を合わせてHPLC分析に供した。

脂質含量は、イソプロパノール/ヘキサン抽出系を用いた一般的な比重測定法を用いて測定した。

試験水中の $^{14}\text{C}$ 量は、採取した水を直接シンチレーションカクテルと混合し、液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて測定した。また、スピネトラム-Jおよび代謝物の分析のため、採取した水をカートリッジ (Waters Oasis HLB) でろ過して濃縮し、HPLC分析に供した。

計算：濃縮係数 (計算値：BCF<sub>k</sub>) を得るために、SIMUSOLV (The Dow Chemical Companyの商標) モデリングソフトウェアを用いて、一次速度式に基づき、単純2コンパートメントモデルによるモデリングを行い、取り込み速度定数 ( $k_1$ )、および排泄速度定数 ( $k_2$ ) を算出し、平衡状態における濃縮係数 ( $\text{BCF}_k = k_1/k_2$ ) を求めた。高濃度試験では、魚の代謝を考慮に入れるため、より複雑な3コンパートメントモデルを用いてのモデリングも行った。

結果：

(1) 魚体中の $^{14}\text{C}$ およびスピネトラム-J濃度 (ng/g)

① 全魚体

試験区 (ng/mL)		取込期間 (日)						
		1	3	7	10	14	21	28 (27 <sup>*</sup> )
17.3	$^{14}\text{C}$	94	302	437	633	650	803	826
96.6	$^{14}\text{C}$	1342	2687	3428	5615	6837	9072	9136 <sup>*</sup>
	スピネトラム-J	NA	1139	1662	NA	1485	3030	2720 <sup>*</sup>

NA: 分析せず、<sup>\*</sup> 高濃度試験

試験区 (ng/mL)		排泄期間 (日)						
		1	2	3	5	7	14	21
17.3	<sup>14</sup> C	593	NA	400	314	199	121	93
96.6	<sup>14</sup> C	8122	6103	NA	NA	NA	NA	NA

NA: 分析せず

② 可食部

試験区 (ng/mL)		取込期間 (日)						
		1	3	7	10	14	21	28
17.3	<sup>14</sup> C	NA	NA	126	NA	169	179	185
96.6	<sup>14</sup> C	NA	NA	1737	NA	2145	4577	NA

試験区 (ng/mL)		排泄期間 (日)						
		1	2	3	5	7	14	21
17.3	<sup>14</sup> C	205	NA	71.8	34.5	NA	NA	NA

NA: 分析せず

③ 非食部

試験区 (ng/mL)		取込期間 (日)						
		1	3	7	10	14	21	28
17.3	<sup>14</sup> C	NA	NA	579	NA	761	843	953
96.6	<sup>14</sup> C	NA	NA	4040	NA	7724	10942	NA

試験区 (ng/mL)		排泄期間 (日)						
		1	2	3	5	7	14	21
17.3	<sup>14</sup> C	827	NA	540	330	NA	NA	NA

NA: 分析せず

全魚体中の<sup>14</sup>C濃度は、低濃度および高濃度の両試験で暴露14日目に横ばいと認められ、定常状態に達した。定常状態の全魚体中の<sup>14</sup>C濃度は、低濃度および高濃度試験で、それぞれ約800および約9000 ng/gであった。排泄期間においては、放射能は魚体中から速やかに排泄された。

可食部の<sup>14</sup>C濃度は全魚体の<sup>14</sup>C濃度の約20~50%の範囲であり、最高濃度は低濃度および高濃度試験で、それぞれ約200および5000 ng/gであった。

非食部の<sup>14</sup>C濃度は、低濃度である可食部を除去したため若干高値であるが、全魚体の<sup>14</sup>C濃度とほぼ同等の値を示した。

スピネトラム-J は魚体中で速やかに代謝され、親化合物分子よりも高極性の約 2~4 個の代謝物が生成した。そのうち 1 個が、N-脱メチル化代謝物 (N-demethyl-175-J) と同定された。

(2) 試験水中の  $^{14}\text{C}$  およびスピネトラム-J 濃度 (ng/mL)

試験区 (ng/mL)		取込期間 (日)								平均 ± 標準偏差
		0	1	3	7	10	14	21	28 (27*)	
17.3	$^{14}\text{C}$	7.92	10.5	14.5	19.4	17.7	22.4	13.7	20.4	17.3 ± 4.10
	スピネトラム-J	6.31	8.40	11.5	15.4	14.1	17.9	10.9	16.2	13.8 ± 3.26
96.6	$^{14}\text{C}$	74.8	71.6	83.8	70.2	107	109	119	96.2*	96.6 ± 22.0
	スピネトラム-J	62.7	60.0	70.2	58.8	89.5	91.2	99.4	80.6*	81.0 ± 18.4

\* 高濃度試験

試験区 (ng/mL)		排泄期間	
		1.5 時間	1 日
17.3	$^{14}\text{C}$	0.353	0.157
	スピネトラム-J	0.281	0.125
96.6	$^{14}\text{C}$	5.20	2.60
	スピネトラム-J	4.36	2.18

暴露水の  $^{14}\text{C}$  濃度の平均値は、低濃度および高濃度試験で、それぞれ 17.3 および 96.6 ng/mL であった。暴露水の HPLC 分析により、低濃度および高濃度試験において、それぞれ総放射能の平均 79.6% および 83.8% が親化合物スピネトラム-J であることが示された。これより、暴露水のスピネトラム-J の平均濃度を求めると、低濃度および高濃度試験で、それぞれ 13.8 および 81.0 ng/mL であった。

(3) 濃縮係数 (全魚体、単純 2 コンパートメントモデル)

試験区	取込速度定数 ( $k_1$ )	排泄速度定数 ( $k_2$ )	濃縮係数 (BCFk) *	排泄半減期 (日)
17.3	6.9	0.15	46	4.6
96.6	12.0	0.14	86	5.0

\* 定常状態の BCFk ( $= k_1/k_2$ )

魚体中の  $^{14}\text{C}$  濃度の測定値と単純 2 コンパートメントモデルを使用して算出した定常状態での濃縮係数 (BCFk) は、低濃度および高濃度試験で、それぞれ 46 および 86 mL/g であった。また、低濃度および高濃度試験における排泄半減期は、それぞれ 4.6 日および 5.0 日と算出された。また、3 コンパートメントモデルによって算出された高濃度試

験におけるスピネトラム-J の定常状態の BCF は 26 mL/g であり、排泄半減期は 0.8 日であった。

(4) 観察

試験期間中、低濃度および高濃度試験において、水温は 15±2℃に維持され、溶存酸素は飽和の 82% (低濃度試験) あるいは 80% (高濃度試験) 以上を維持し、pH は 7.0~7.8 (低濃度試験) あるいは 6.7~7.7 (高濃度試験) の範囲であった。試験水槽に供給された水量の測定値は平均 178 mL/分 (1 日につき 6 回の交換に相当) であった。

試験期間中の対照区および暴露区の魚体重は、それぞれ、低濃度試験で 33% および 43% 増加し、高濃度試験で 11% 増加および 8% 減少した。両試験について対照区と暴露区の間で魚の成長に差は認められなかった。低濃度試験の死亡率は、対照区および暴露区において 0% であった。高濃度試験の死亡率は、それぞれ 32% (58 尾死亡/180 尾中) および 58% (104 尾死亡/180 尾中) であった。高死亡率の発生原因は解明できなかったが、魚の死亡は対照区および暴露区の両方の水槽で認められたことから、被験物質の影響によるものではないと考えられた。

(5) 脂質含量

魚の脂質含有率について両試験の対照区と暴露区との間で有意差はなかった。平均脂質含有率 (±標準偏差) は、低濃度および高濃度試験について、それぞれ 2.65% (±0.81%) および 3.06% (±0.70%) であった。

申請者注：試験水中の平均 <sup>14</sup>C および被験物質濃度と定常状態 (取込期間 14、21、28 日目) における魚体中の <sup>14</sup>C および被験物質濃度より計算した濃縮係数 (実測値: BCF<sub>ss</sub>) を以下の表に示す。

BCF<sub>ss</sub>

試験区 (ng/mL)		取込期間 (日)			平均値
		14	21	28 (27*)	
17.3	<sup>14</sup> C	37.6	46.4	47.7	43.9
96.6	<sup>14</sup> C	70.8	93.9	94.6*	86.4
	スピネトラム-J	18.3	37.4	33.6*	29.8

\*高濃度試験

なお、試験水中 <sup>14</sup>C 濃度は試験期間中の平均値 17.3 (低濃度区) および 96.6 (高濃度区) (ng/mL) を使用した。試験水中被験物質濃度 (高濃度区) は試験期間中の平均値 81.0 (ng/mL) を使用した。



(2) スピネトラム-L のニジマスにおける濃縮性試験

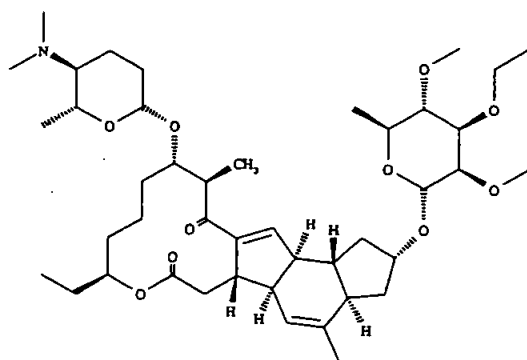
(資料 VI-2)

試験機関：The Dow Chemical Company

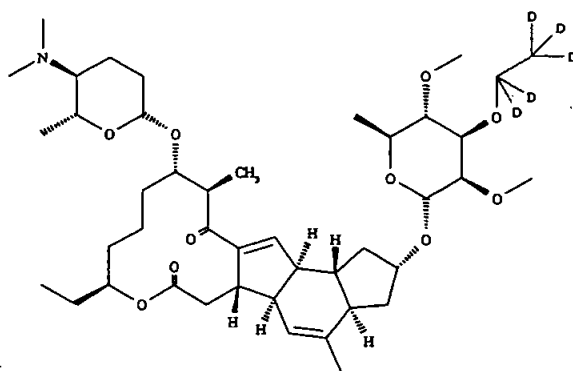
報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

供試標識化合物： $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L および  $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L (D5)の混合物

構造式：



$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L



$^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L (D5)

化学名：

(2*S*, 3*aR*, 5*aS*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bS*)-13-[[ (2*S*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-9-ethyl-4, 14-dimethyl-7, 15-dioxo-2, 3, 3*a*, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16*a*, 16*b*-hexadecahydro-1*H*-as-indaceno[3, 2-*d*]oxacyclododecin-2-yl  
6-deoxy-3-*O*-ethyl-2, 4-di-*O*-methyl- $\beta$ -L-mannopyranoside

	<sup>14</sup> C-スピネトラム-L	<sup>14</sup> C-スピネトラム-L (D5)
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試生物： ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、体長： 4~12 cm、体重： 0.5~1.5 g

低濃度試験： 各区 150 尾、平均体長 4.1±0.3 cm、平均体重 0.71±0.16 g

高濃度試験： 各区 180 尾、平均体長 4.3±0.3 cm、平均体重 0.66±0.14 g

ニジマスは試験前 14 日間、16 時間/8 時間の明/暗条件下で順化した。

方法：

暴露条件： 連続流水式

試験期間： 低濃度試験； 取込期間 28 日間、排泄期間 14 日間

高濃度試験； 取込期間 28 日間、排泄期間 14 日間

試験濃度区： 2 種類の濃度を設定し、それぞれに暴露区および対照区を設定した。ニジマスにおける 14 日間の長期毒性スクリーニング試験（止水式）の結果、NOEC が 800 ng/mL であったことから、高濃度試験の暴露濃度は NOEC の 10% である 80 ng/mL を、低濃度試験の暴露濃度は高濃度区の約 10% である 8 ng/mL を設定した。

試験液の調製： <sup>14</sup>C-スピネトラム-L および <sup>14</sup>C-スピネトラム-L (D5) をそれぞれ *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解して原液とした。低濃度処理液は、原液を DMF で希釈して調製した。高濃度処理液は、原液を非標識のスピネトラム-L の DMF 溶液と混合し、DMF で希釈して調製した。処理液をポンプを用いて暴露用水槽 (43 L 容) に 258 L/日の流速で送水される希釈水に連続的に 10 μL/分の流速で加えた。希釈水の交換率は約 6 回/日であった。

環境条件： 希釈水は市水として処理される前の Lake Huron の水を砂でろ過し、CO<sub>2</sub> ガスで pH を調整して、炭素ろ過し、UV を照射して使用した。溶存酸素が飽和量の 60% 以上を維持するために、連続的にエアレーションを行った。水温は 15±2℃ にて試験を実施した。実験期間中、魚には、約 19% のタンパク質と 8% の脂肪分を含有する標準的な実験用飼料を 1 日につき魚の総バイオマスの 1.5~2% の重量比で与えた。余剰の餌および排泄物は吸引して取り除いて水質を清潔な状態に保った。

観察および測定： 水質データ（水温、溶存酸素量、pH、水量）、魚体重（対照区、暴露区）を毎日測定した。

試料採取時期： 取込期間； 0、1、3、7、10、14、21、28 日目

排泄期間； 1、3、5、7、14 日目

採取試料：

魚試料：

全魚体中の<sup>14</sup>C量測定用

取込期間中の各採取時に、対照区および暴露区の両水槽から最低4尾を採取  
可食部（筋肉）および非食部（頭部、皮、内臓および骨）中<sup>14</sup>C量測定用  
低濃度および高濃度の暴露7、14、21、28日目および排泄1、3、5日目には、  
さらに4尾を採取

HPLC分析用

高濃度の暴露3、7、14、21、28日目および排泄1、3、5日目に、さらに4尾を  
採取

試験水試料：

水槽の希釈水中の<sup>14</sup>C量測定用

全暴露日および排泄期間の2日間、各水槽から4 mLの水を複数採取（対照区水槽  
から2連、暴露区水槽から6連）

HPLC分析用

低濃度および高濃度の暴露8、21日目に、各水槽から20 mLを採取  
暴露水中の<sup>14</sup>C-スピネトラム-Lの比率測定用

低濃度の暴露8、21日目および高濃度の暴露9、21日目に、各水槽から0.5 mL  
を採取

分析方法：全魚体、可食部または非食部の各魚体組織試料を燃焼分析に供し、<sup>14</sup>C量を測定した。また、全魚体をホモジナイズし、抽出して、スピネトラム-Lおよび代謝物を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により定量した。濃縮係数（BCF）が1000 mL/gを超えなかったため、魚体組織中のスピネトラム-L代謝物の同定および定量は不要であったが、高速液体クロマトグラフィーおよびエレクトロスプレーイオン化法を用いた質量分析法（HPLC/ESI/MS）を用いて、代謝物の化学的特徴付けを実施した。全魚体組織をアセトニトリル/メタノール（50/50）で2回抽出し、2回分の抽出液を合わせてHPLC分析に供した。

脂質含量は、イソプロパノール/ヘキサン抽出系を用いた一般的な比重測定法を用いて測定した。

試験水中の<sup>14</sup>C量は、採取した水を直接シンチレーションカクテルと混合し、液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定した。また、スピネトラム-Lおよび代謝物の分析のため、採取した水をカートリッジ（Waters Oasis HLB）でろ過して濃縮し、HPLC分析に供した。さらに、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析装置（HPLC/MS/MS）を用いて、水中のスピネトラム-Lの比率を測定した。

計算：濃縮係数（計算値：BCF<sub>k</sub>）を得るために、SIMUSOLV（The Dow Chemical Companyの商標）モデリングソフトウェアを用いて、一次速度式に基づき、単純2コンパートメントモデルによるモデリングを行い、取り込み速度定数（ $k_1$ ）、および排泄速度定数（ $k_2$ ）を算出し、平衡状態における濃縮係数（ $BCF_k = k_1/k_2$ ）求めた。高濃度試験では、魚の代謝を考慮に入れるため、より複雑な3コンパートメントモデルを用いてのモデリングも行った。

結果：

(1) 魚体中の<sup>14</sup>Cおよびスピネトラム-L濃度（ng/g）

① 全魚体

試験区 (ng/mL)		取込期間（日）						
		1	3	7	10	14	21	28
22.3	<sup>14</sup> C	235	1108	1004	1122	1491	1479	2086
102	<sup>14</sup> C	2387	5735	12978	14125	19515	15221	24433
	スピネトラム-L	NA	2419	3651	NA	4999	3611	7779

試験区 (ng/mL)		排泄期間（日）				
		1	3	5	7	14
22.3	<sup>14</sup> C	1887	1342	624	631	262
102	<sup>14</sup> C	14147	14503	9318	7474	2956
	スピネトラム-L	4556	1678	822	NA	NA

NA: 分析せず

② 可食部

試験区 (ng/mL)		取込期間（日）						
		1	3	7	10	14	21	28
22.3	<sup>14</sup> C	NA	NA	347	NA	711	433	551
102	<sup>14</sup> C	NA	NA	5968	NA	9257	12920	17957

試験区 (ng/mL)		排泄期間（日）				
		1	3	5	7	14
22.3	<sup>14</sup> C	485	361	230	NA	NA
102	<sup>14</sup> C	9642	8803	4086	NA	NA

NA: 分析せず

③ 非食部

試験区 (ng/mL)		取込期間 (日)						
		1	3	7	10	14	21	28
22.3	<sup>14</sup> C	NA	NA	1157	NA	2090	1529	1602
102	<sup>14</sup> C	NA	NA	14799	NA	20814	19530	26831

試験区 (ng/mL)		排泄期間 (日)				
		1	3	5	7	14
22.3	<sup>14</sup> C	1654	1101	801	NA	NA
102	<sup>14</sup> C	21096	17146	11638	NA	NA

NA: 分析せず

全魚体中の<sup>14</sup>C濃度は、低濃度および高濃度の両試験で暴露14日目に横ばいと認められ、定常状態に達した。定常状態の全魚体中の<sup>14</sup>C濃度は、低濃度および高濃度試験で、それぞれ約1700および約20000 ng/gであった。排泄期間においては、放射能は魚体中から速やかに排泄された。

可食部の<sup>14</sup>C濃度は全魚体の<sup>14</sup>C濃度の約25~50% (低濃度試験) および約50~80% (高濃度試験) の範囲であり、最高濃度は低濃度および高濃度試験で、それぞれ約700および18000 ng/gであった。

非食部の<sup>14</sup>C濃度は、全魚体の<sup>14</sup>C濃度とほぼ同等であり、最高濃度は低濃度および高濃度試験で、それぞれ約2100および約27000 ng/gであった。

スピネトラム-Lは魚体中で速やかに代謝され、親化合物分子よりも高極性の約3~4個の代謝物が生成した。そのうち2個が、N-脱メチル化代謝物 (N-demethyl-175-L) およびO-脱エチル化代謝物 (O-deethyl-175-L) と同定された。

(2) 試験水中の  $^{14}\text{C}$  およびスピネトラム-L 濃度 (ng/mL)

試験区 (ng/mL)		取込期間 (日)								平均 ± 標準偏差
		0	1	3	7	10	14	21	28	
22.3	$^{14}\text{C}$	6.57	22.2	23.7	28.2	27.5	18.7	26.1	22.1	22.3 ± 7.08
	スピネトラム-L	1.64	5.56	5.92	7.04	6.88	4.68	6.53	5.53	5.57 ± 1.77
102	$^{14}\text{C}$	78.0	72.8	79.6	130	100	109	71.2	129	102 ± 24.8
	スピネトラム-L	43.7	40.8	44.6	72.7	55.8	61.0	39.9	72.1	57.2 ± 13.9

試験区 (ng/mL)		排泄期間 (日)	
		1	2
22.3	$^{14}\text{C}$	0.757	0.637
	スピネトラム-L	0.189	0.159
102	$^{14}\text{C}$	2.20	2.00
	スピネトラム-L	1.23	1.12

暴露水の  $^{14}\text{C}$  濃度の平均値は、低濃度および高濃度試験で、それぞれ 22.3 および 102 ng/mL であった。暴露水の HPLC による分析は、スピネトラム-L の正確な測定には適さなかったため、HPLC/MS/MS 分析法を使用した。その結果、低濃度および高濃度試験において、それぞれ総放射能の平均 25.3% および 56.0% が親化合物スピネトラム-L であることが示された。これより、暴露水のスピネトラム-L の平均濃度を求めると、低濃度および高濃度試験で、それぞれ 5.57 および 57.2 ng/mL であった。

(3) 濃縮係数 (全魚体、単純 2 コンパートメントモデル)

試験区	取込速度定数 ( $k_1$ )	排泄速度定数 ( $k_2$ )	濃縮係数 (BCFk) *	排泄半減期 (日)
22.3	52.9	0.154	344	4.5
102	46.3	0.133	348	5.2

\* 定常状態の BCFk ( $= k_1/k_2$ )

魚体中の  $^{14}\text{C}$  濃度の測定値と単純 2 コンパートメントモデルを使用して算出した定常状態での濃縮係数 (BCFk) は、低濃度および高濃度試験で、それぞれ 344 および 348 mL/g であった。また、低濃度および高濃度試験における排泄半減期は、それぞれ 4.5 日および 5.2 日と算出された。また、3 コンパートメントモデルによって算出された高濃度試験におけるスピネトラム-L の定常状態の BCF は 116 mL/g であり、排泄半減期は 1.5 日であった。

(4) 観察

試験期間中、低濃度および高濃度試験において、水温は  $15 \pm 2^\circ\text{C}$  に維持され、溶存酸素は飽和の 73% 以上を維持し、pH は 6.4~7.6 の範囲であった。試験水槽に供給された水量の測定値は平均 179 mL/分 (1 日につき 6 回の交換に相当) であった。

試験期間中の対照区および暴露区の魚体重は、それぞれ、低濃度試験で 39% および 8% 増加し、高濃度試験で 6% 減少および 8% 増加した。高濃度試験の対照区および両試験の暴露区において、実質的に魚は成長せず、低濃度試験の対照区の魚のみで成長が認められた。低濃度試験の死亡率は、対照区および暴露区の両方とも 1.3% (2 尾死亡/150 尾中) であった。高濃度試験の死亡率は、対照区で 0%、暴露区で 1.7% (3 尾死亡/180 尾中) であった。

(5) 脂質含量

魚の脂質含有率について両試験の対照区と暴露区との間で有意差はなかった。平均脂質含有率 (±標準偏差) は、低濃度および高濃度試験について、それぞれ 2.42% (±0.53%) および 2.10% (±0.28%) であった。

申請者注：試験水中の平均  $^{14}\text{C}$  および被験物質濃度と定常状態 (取込期間 14、21、28 日目) における魚体中の  $^{14}\text{C}$  および被験物質濃度より計算した濃縮係数 (実測値: BCFss) を以下の表に示す。

BCFss

試験区 (ng/mL)		取込期間 (日)			平均値
		14	21	28	
22.3	$^{14}\text{C}$	66.9	66.3	93.5	75.6
102	$^{14}\text{C}$	191	149	240	193
	スピネトラム-L	87.4	63.1	136	95.5

なお、試験水中  $^{14}\text{C}$  濃度は試験期間中の平均値 22.3 (低濃度区) および 102 (高濃度区) (ng/mL) を使用した。試験水中被験物質濃度 (高濃度区) は試験期間中の平均値 57.2 (ng/mL) を使用した。

## スピネトラムの動植物、土壌、水中における代謝分解のまとめ

スピネトラムの哺乳動物、植物、土壌、水および魚における代謝・分解は下記のとおりであり、結果の概要を添付の表にまとめた。また、各種試験に使用した  $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-J および  $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-L の標識位置を図 1 に、予想代謝分解経路を図 2 (スピネトラム-J) および図 3 (スピネトラム-L) に示す。

### 哺乳動物：

経口投与されたスピネトラムは、ラット体内で速やかに代謝された後、大部分が糞中に排泄され、糞中および尿中排泄率に投与量、性別、投与回数による差は認められなかった。また、特定の臓器・組織への残留性・蓄積性も認められなかった。消化管からの吸収率はスピネトラム-J およびスピネトラム-L とも投与量の約 70% と算出された。スピネトラム-J の主要代謝経路は、親化合物のグルタチオン抱合化、および親化合物の N-脱メチル化、O-脱エチル化、脱糖ならびに水酸化により生じた代謝物のグルタチオン抱合化であった。スピネトラム-L もほぼ同様な代謝を受け、その主要代謝経路は親化合物のグルタチオン抱合化、および親化合物の N-脱メチル化、O-脱エチル化により生じた代謝物のグルタチオン抱合化であったが、また、脱糖後の硫酸またはグルクロン酸抱合体も認められた。

### 植物：

4 種類の異なる植物群であるレタス (葉菜類)、かぶ (根菜類)、りんご (果樹類) およびイネ (水稻) におけるスピネトラムの代謝を調べた。スピネトラム-J およびスピネトラム-L とも、レタス、かぶおよびイネにおいて、N-脱メチル体や N-ホルミル体のような forosamine 部分に変化を受ける経路と、親化合物やこれら代謝物のマクロライド骨格が開裂または開環し多数の極性成分を生成する経路により代謝された。りんごにおいてもほぼ同様な経路により代謝されたが、ラムノース部分が変化した代謝物 (C9-pseudoaglycone 体および O-脱エチル体) も認められた。これら植物代謝試験において、総残留放射能 (TRR) の 10% を超えて検出された代謝物は、N-demethyl-175-J および N-formyl-175-J であった。

### 土壌：

スピネトラムは好氣的湛水土壌中において、N-脱メチル化、土壌残渣への結合および  $\text{CO}_2$  への無機化を受けて代謝分解された。湛水土壌中での半減期 (25℃) は、193 日 (スピネトラム-J)、456 日 (スピネトラム-L) および 238 日 (N-demethyl-175-L) と算出された。好氣的土壌中においてもスピネトラムは同様な経路を経て代謝分解され、その半減期 (25℃) は、8~29 日 (スピネトラム-J) および 3~17 日 (スピネトラム-L)、32~273 日 (N-demethyl-175-J) および 5~88 日 (N-demethyl-175-L) と算出された。スピネトラムの土壌表面上での分解は光照射により促進され、その光分解半減期 (北緯 40 度における夏の太陽光換算値) は 116 日 (スピネトラム-J) および 18 日 (スピネトラム-L) と算出された。



と算出された。

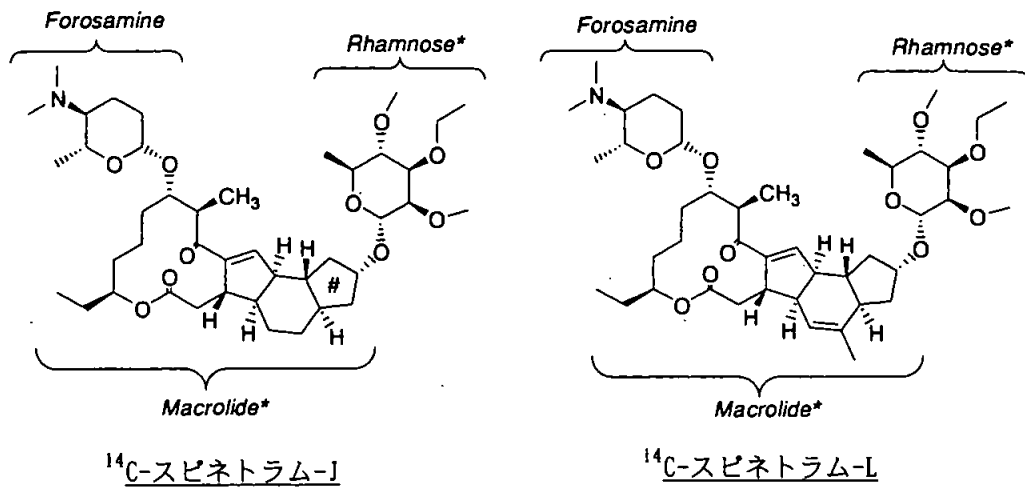
スピネトラムおよび代謝分解物の有機炭素含量で補正した土壤吸着係数  $K_{Foc(ada)}$  (平均) は、2290 mL/g (スピネトラム-J)、2690 mL/g (スピネトラム-L) および 2390 mL/g (N-demethyl-175-J) と測定された。また、土壤脱着係数  $K_{Foc(dea)}$  (平均) は、3250 mL/g (スピネトラム-J) および 9980 mL/g (スピネトラム-L) であった。

水：

スピネトラムは pH 5 および 7 の緩衝液中では安定であったが、pH 9 の緩衝液中では N-脱メチル化反応が認められた。加水分解半減期 (25℃) はスピネトラム-J では分解が遅く算出不能であったが、スピネトラム-L では 154 日と算出された。スピネトラムの緩衝液 (pH 7) および自然水 (pH 8.5) 中での分解は光照射により著しく促進され、N-脱メチル化、forosamine 部分の脱離や酸素原子および水酸基の付加を経て、マクロライド環が開裂し、多数の極性分解物が生成された。緩衝液および自然水中での光分解半減期 (東京における春の太陽光換算値) は、それぞれ 2.2 日および 0.94 日 (スピネトラム-J) および 0.99 日および 0.50 日 (スピネトラム-L) と算出された。

魚：

ニジマスをスピネトラムに暴露させると、試験濃度にかかわらず魚体中の濃度は暴露 14 日後に定常状態に達したが、薬剤の含まない水槽中では魚体中から半減期約 5 日の速度で排泄された。またスピネトラムは魚体中で速やかに代謝された。定常状態における濃縮係数は、スピネトラム-J では BCF<sub>k</sub> 値は 46~86、BCF<sub>ss</sub> 値は 44~86、スピネトラム-L では BCF<sub>k</sub> 値は 344~348、BCF<sub>ss</sub> 値は 76~193 と算出された。



\*: カタカナ表記 ラムノース (Rhamnose)  
マクロライド (Macrolide)

図1  $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-Jおよび $^{14}\text{C}$ -スピネトラム-Lの標識位置

図2 スピネトラム-Jの予想代謝分解経路

図3 スピネトラム-Lの代謝分解経路

スピネトラム-Jの代謝分解の概要

(1/2)

動物	代謝分解物	スピネトラム-J	N-demethyl-175-J	O-demethyl-175-J	CB-pseudo-175-J	Hydroxy-CB-pseudo-175-J	O-deethyl-175-J	O-deethyl-175-J	Hydroxy-175-J	Hydroxy-175-J	N-demethyl-175-J	N-demethyl-175-J	CB-ketopseudo-175-J	多成分混合物	未抽出	回収率	合計	
																		175-J
ラット	尿	10mg/kg 単回経口投与	0.00	0.00	0.01	0.02	0.02	1.12	0.00	0.27	0.00	0.00	0.21	0.14	0.17	4.03		
		100mg/kg 単回経口投与	0.00	0.00	0.02	0.06	0.24	0.00	0.30	0.00	0.24	0.00	0.24	0.15	0.21	4.57		
		10mg/kg 単回経口投与	0.00	0.04	0.01	0.03	0.33	0.00	0.08	0.00	0.08	0.00	0.34	0.05	0.05	4.17		
		10mg/kg 反復経口投与	0.00	0.00	0.01	0.04	0.80	0.00	0.19	0.00	0.19	0.00	0.20	0.00	0.10	0.10	3.30	
		10mg/kg 単回経口投与	0.05	0.00	0.01	0.03	2.21	0.00	0.53	0.00	0.53	0.00	0.52	0.32	0.13	0.11	4.08	
		10mg/kg 単回経口投与	0.28	0.00	0.02	0.06	2.14	0.00	0.51	0.00	0.51	0.00	0.54	0.50	0.13	0.13	9.59	
		10mg/kg 単回経口投与	20.93	6.80	4.36	12.40	0.00	11.71	0.00	1.75	0.00	29.09	0.00	0.00	0.00	0.00	88.85	
		100mg/kg 単回経口投与	14.72	3.89	2.35	7.20	0.00	7.58	0.00	1.13	0.00	45.76	0.00	0.00	0.00	1.81	84.41	
		10mg/kg 単回経口投与	40.02	0.00	1.92	5.45	0.00	2.19	0.00	0.33	0.00	30.81	0.00	0.00	0.00	3.01	83.72	
		10mg/kg 単回経口投与	15.58	0.00	2.43	8.92	0.00	1.86	0.00	0.25	0.00	57.09	0.00	0.00	0.00	0.00	83.94	
		10mg/kg 反復経口投与	21.86	6.27	1.70	4.83	0.00	6.35	0.00	0.85	0.00	38.54	0.00	5.32	0.00	0.00	85.93	
		10mg/kg 単回経口投与	22.22	4.30	2.17	6.16	0.00	4.60	0.00	0.89	0.00	47.74	0.00	0.00	0.00	1.70	89.88	
10mg/kg 単回経口投与	6.93	11.50	3.80	11.11	0.00	15.03	0.00	2.25	0.00	28.68	0.00	0.00	0.00	0.00	77.40			
10mg/kg 単回経口投与	18.80	14.43	3.18	8.97	0.00	12.78	0.00	1.91	0.00	27.25	0.00	0.00	0.00	0.00	85.09			
マウス	肝臓	10mg/kg 単回経口投与	1.306	0.292							1.840	0.079	0.066	0.000	0.453	4.030		
		100mg/kg 単回経口投与	2.713	0.854							1.538	0.086	0.088	0.000	0.357	5.327		
		10mg/kg 単回経口投与	2.497	0.184							2.064	0.088	0.096	0.000	0.096	4.940		
		100mg/kg 単回経口投与	3.056	0.272							1.178	0.051	0.084	0.000	0.084	4.840		
		10mg/kg 単回経口投与	0.223	0.000							0.785	0.033	0.018	0.000	0.000	1.023		
		100mg/kg 単回経口投与	0.454	0.211							0.444	0.033	0.018	0.000	0.152	1.280		
		10mg/kg 単回経口投与	0.341	0.052							0.587	0.025	0.025	0.028	0.028	1.030		
		100mg/kg 単回経口投与	1.111	0.155							0.583	0.024	0.024	0.024	0.037	1.890		
		10mg/kg 単回経口投与	0.171	0.016							0.082	0.003	0.003	0.003	0.003	0.258		
		100mg/kg 単回経口投与	0.275	0.050							0.050	0.002	0.002	0.002	0.002	0.283		
		10mg/kg 単回経口投与	0.209	0.022							0.046	0.002	0.002	0.002	0.002	0.160		
		100mg/kg 単回経口投与	0.077	0.038							0.046	0.002	0.002	0.002	0.002	0.245		
10mg/kg 単回経口投与	0.085	0.007							0.046	0.002	0.002	0.002	0.003	0.254				
100mg/kg 単回経口投与	0.177	0.026							0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002				
10mg/kg 単回経口投与	0.001	0.000							0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.004				
100mg/kg 単回経口投与	0.002	0.000							0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.004				
10mg/kg 単回経口投与	0.008	0.000							0.002	0.000	0.000	0.000	0.002	0.008				
100mg/kg 単回経口投与	0.001	0.000							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001				
10mg/kg 単回経口投与	0.002	0.000							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001				
100mg/kg 単回経口投与	0.002	0.000							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001				
10mg/kg 単回経口投与	0.004	0.000							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002				
100mg/kg 単回経口投与	0.009	0.001							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002				
10mg/kg 単回経口投与	0.007	0.001							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005				
100mg/kg 単回経口投与	0.008	0.001							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010				
10mg/kg 単回経口投与	0.003	0.000							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.007				
100mg/kg 単回経口投与	0.003	0.001							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.009				
10mg/kg 単回経口投与	0.004	0.000							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003				
100mg/kg 単回経口投与	0.004	0.001							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003				

数値：尿と血(あるいは処理尿)に対する割合(%), ND: 検出されず, 空欄: 分析せず  
\* 上段: 処理量に対する割合(%), 下段: 濃度 (mg/kg)

スピネトラム-Jの代謝分解の概要

植物	代謝分解物		スピネトラム-J	N-demethyl-175-J	N-formyl-175-J	O-deethyl-175-J	C9-pseudo-glycone-175-J	Hydroxy-C9-pseudo-glycone-175-Jグルチオン抱合体	O-deethyl-175-Jシステイン抱合体(異性体1)	O-deethyl-175-Jグルチオン抱合体	O-deethyl-175-Jシステイン抱合体(異性体2)	Hydroxy-175-Jグルチオン抱合体	Hydroxy-175-Jシステイン抱合体	スピネトラム-Jグルチオン抱合体	スピネトラム-Jシステイン抱合体	N-demethyl-175-Jグルチオン抱合体	C9-ketopseudo-glycone-175-J N-7βヒドロキシシステイン抱合体	微量代謝物	多成分混合物	未測定	未抽出残渣	揮散	合計				
	投与量	採取時間																									
稲	イネ	0.5 mg/種穴	未成熟仔	28日後*	42.6	9.3	7.0												12.8	20.6			100				
				72日後*	0.442	0.096	0.072														0.133	0.213			1.038		
			刈り入れ	72日後*	27.8	5.2	11.6														5.5	36.4			100		
				162日後*	0.025	0.005	0.010														0.005	0.033			0.089		
			稲わら	162日後*	11.3	3.4	2.3															18.2	40.3			100	
	かぶ	900 g/ha × 1回	地上部	3日後*	9.4	8.5	11.2																		100		
				3日後*	1.105	1.005	1.322														12.9	51.0	0.5	2.2	100		
		300 g/ha × 3回	地上部	3日後*	22.3	10.0	16.6														5.9	9.9	19.3	10.3	100		
				3日後*	0.027	0.012	0.020														0.007	0.012	0.023	0.013	0.123		
				3日後*	4.9	4.1	11.4														0.352	0.296	0.822			100	
			りんご	1875 g/ha × 1回	果実	1日後*	76.3	9.1	2.9	0.6	1.2											9.5	53.3	1.8	7.7	100	
						1日後*	1.271	0.152	0.048	0.010	0.020												0.684	3.848	0.129	0.556	7.220
					葉	1日後*	78.5	10.5	2.4	0.8	0.2												5.0	6.1	0.01	0.3	100
						1日後*	99.999	13.345	3.087	1.069	0.208												0.083	0.102	0.0002	0.005	1.671
					30日後*	22.2	5.7	2.1	3.4	4.6													7.0	2.6		0.2	100
						0.158	0.041	0.015	0.024	0.033													8.930	3.253		0.289	127.347
19.9	7.5	2.2				2.5	3.1													15.0	41.6	1.8	2.8	100			
27.772	10.501	3.065				3.447	4.368													0.105	0.296	0.013	0.020	0.713			
レタス	900 g/ha × 1回	レタス	1日後*	13.9	47.1														19.246	65.729		4.536	139.517				
			3日後*	31.1	19.6	10.6														13.9	23.5		1.2	100			
	300 g/ha × 3回	レタス	3日後*	10.710	6.750	3.650													4.786	8.093		0.413	34.438				
			3日後*	17.6	15.5	11.2														6.441	13.283	0.109	0.218	36.392			
畑地	米国シカゴ州壌土	276日後	8.5	7.2	14.8														13.8	51.1	1.7	3.0	100				
		276日後	0.519	0.439	0.903														0.843	3.117	0.104	0.183	6.100				
		276日後	2.2	46.8																23.6			21.7	7.5	98.4		
		276日後	3.0	23.2																20.6			24.2	5.8	99.4		
	水田	日本茨城県砂質壤土	180日後	2.8	4.4															40.9			27.4	4.4	98.8		
180日後			44.9	30.9															20.7			37.9	28.1	93.9			
水中分解	25℃	pH 7緩溶液	1日後	15日後	58.2																8.1	14.3	3.5	101.6			
				30日後	96.1	ND																25.9	7.0	1.9	92.9		
				30日後	95.3	ND																				98.7	
				30日後	89.1	6.7																					98.5
				1日後	15.1	4.6																					97.4
水中分解	25℃	自然水	1日後	1日後	<1	12.4																		99.9			
				1日後																	57.6	22.6			93.7		

492

数値: 投与量(あるいは処理量)に対する割合(%), ND: 検出されず, 空欄: 分析せず  
\* 上段: 処理量に対する割合(%), 下段: 濃度(mg/kg)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

スピネトラム-Lの代謝分解の概要

(1/2)

代謝分解物			スピネトラム-L	N-demethyl-175-L	N-formyl-175-L	C17-pseudoaglycone-175-L	Aglycone-175-L 硫酸塩化合物	O-deethyl-175-L シスチン化合物	スピネトラム-L グルチオン化合物	スピネトラム-L シスチン化合物	N-demethyl-175-L グルチオン化合物	C9-pseudoaglycone-175-L グルクロン酸化合物	微量代謝物	多成分混合物	未同定	未抽出残渣	揮散	合計		
動物	ラット	尿	12時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.00	0.00		0.16	0.20	1.64	0.00	0.19	0.00			0.49			2.69	
				100mg/kg 単回経口投与	0.00	0.00		0.18	0.21	1.55	0.00	0.18	0.00	0.00			0.64			2.77
				100mg/kg 単回経口投与	0.00	0.00		0.11	0.14	2.13	0.00	0.25	0.00	0.00			0.71			3.35
			10mg/kg 反復経口投与	0.05	0.00		0.16	0.13	2.02	0.00	0.24	0.00	0.00			0.72			3.30	
			10mg/kg 反復経口投与	0.00	0.00		0.16	0.13	1.63	0.00	0.19	0.00	0.00			0.37			2.48	
			10mg/kg 反復経口投与	0.00	0.00		0.14	0.15	1.33	0.00	0.16	0.00	0.00			0.52			2.30	
		尿	48時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.07	0.00		0.13	0.16	2.36	0.00	0.28	0.00	0.00			0.79			3.79
				10mg/kg 単回経口投与	0.18	0.00		0.10	0.18	2.06	0.00	0.24	0.00	0.00			0.77			3.53
				100mg/kg 単回経口投与	16.90	6.52		4.48	0.00	0.00	51.48	0.00	5.24	0.00	0.00		4.08			84.38
			100mg/kg 単回経口投与	6.50	3.91		8.70	0.00	0.00	38.30	0.00	4.47	0.00	0.00		4.08			83.97	
			10mg/kg 単回経口投与	18.44	0.00		0.00	0.00	0.00	64.03	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00			82.47	
			10mg/kg 単回経口投与	21.78	5.90		0.00	0.00	0.00	55.85	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00			83.33	
	尿	48時間後	10mg/kg 反復経口投与	21.48	7.89		3.84	0.00	0.00	50.89	0.00	0.00	0.00		2.85				86.85	
			10mg/kg 反復経口投与	26.07	4.93		3.03	1.07	0.00	49.22	0.00	0.00	0.00		1.89				86.29	
			10mg/kg 単回経口投与	22.52	0.00		0.00	0.00	0.00	52.84	0.00	0.00	0.00		5.42				80.58	
		10mg/kg 単回経口投与	16.90	0.00		3.60	0.00	0.00	55.37	0.00	0.00	0.00		2.62				78.49		
		肝臓	3時間後	10mg/kg 単回経口投与	3.429	2.270				1.035			0.071			0.394				7.199
				100mg/kg 単回経口投与	8.048	2.327				1.208			0.082			0.226				9.890
	100mg/kg 単回経口投与			5.308	0.968							0.072			0.245				7.649	
	肝臓	4時間後	10mg/kg 単回経口投与	5.512	0.831				0.832			0.057			0.158				7.390	
			10mg/kg 単回経口投与	0.617	0.934				0.448			0.031			0.281				2.290	
			100mg/kg 単回経口投与	0.891	1.478				0.560			0.038			0.083				3.050	
		21時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.430	0.327				0.357			0.024			0.082					1.220
			100mg/kg 単回経口投与	1.712	0.731				0.567			0.039			0.083					3.130
100mg/kg 単回経口投与			0.385	0.178				0.000			0.000			0.052				0.595		
腎臓	3時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.461	0.136				0.000		0.000			0.000		0.000			0.597		
		100mg/kg 単回経口投与	0.589	0.087				0.025			0.002			0.024				0.707		
		100mg/kg 単回経口投与	0.478	0.102				0.030			0.002			0.019				0.630		
	10時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.121	0.165				0.000			0.000			0.047				0.333		
		100mg/kg 単回経口投与	0.199	0.234				0.000			0.000			0.028				0.461		
		100mg/kg 単回経口投与	0.115	0.082				0.022			0.002			0.011				0.232		
血液	3時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.288	0.131				0.015		0.001			0.009					0.424		
		10mg/kg 単回経口投与	0.004	0.001				0.000			0.000			0.000				0.005		
		100mg/kg 単回経口投与	0.006	0.001				0.000			0.000			0.000				0.007		
	10時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.007	0.001				0.000			0.000			0.000				0.008		
		10mg/kg 単回経口投与	0.001	0.001				0.000			0.000			0.000				0.002		
		100mg/kg 単回経口投与	0.001	0.000				0.000			0.000			0.000				0.001		
甲状腺	3時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.001	0.000				0.000		0.000			0.000					0.002		
		100mg/kg 単回経口投与	0.004	0.001				0.000			0.000			0.000				0.005		
		100mg/kg 単回経口投与	0.010	0.005				0.000			0.000			0.002				0.016		
	4時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.013	0.003				0.000			0.000			0.001				0.017		
		100mg/kg 単回経口投与	0.018	0.002				0.000			0.000			0.000				0.020		
		100mg/kg 単回経口投与	0.021	0.002				0.000			0.000			0.000				0.023		
10時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.008	0.006				0.000			0.000			0.001				0.012			
	100mg/kg 単回経口投与	0.007	0.006				0.000			0.000			0.002				0.015			
	100mg/kg 単回経口投与	0.006	0.002				0.000			0.000			0.000				0.008			
21時間後	10mg/kg 単回経口投与	0.013	0.003				0.000			0.000			0.000				0.016			
	100mg/kg 単回経口投与	0.013	0.003				0.000			0.000			0.000				0.016			

数値:投与量(あるいは処理量)に対する割合(%), ND:検出されず、空欄:分析せず  
 \* 上段:処理量に対する割合(%), 下段:濃度(mg/kg)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2/2)

スピネトラム-Lの代謝分解の概要

代謝分解物	スピネトラム-L	N-demethyl-175-L	N-formyl-175-L	13,14-β-dihydro-C17-pseudoficoyne-175-L	Adiycone-175-L	O-deethyl-175-L	スピネトラム-L	スピネトラム-L	スピネトラム-L	N-demethyl-175-L	C9-pseudoficoyne-175-L	多成分混合物	未定量	未抽出残渣	揮散	合計		
植物	トウモロコシ	未成熟	14	5.9								33.3		31.5		100		
		収穫後	0.097	0.010	0.040							0.227		0.214		0.680	100	
		根	0.003	ND	0.001								94		0.042		0.086	100
	大豆	地上部	3日後*	2.9	1.0	0.6							73.8	3.5	6.6		100	
			3日後*	0.061	0.022	0.013							0.054	1.575	0.084	0.142		2.136
			根	14.8	ND	3.0							2.0	13.1	41.5	19.8		100
		根	3日後*	0.005	ND	0.001							0.000	0.004	0.013	0.006		100
			3日後*	3.0	1.1	0.5							2.3	68.8	5.6	13.5		100
			1日後*	0.065	0.024	0.012							0.052	1.483	0.126	0.291		2.159
			30日後*	24.7	4.7	1.2							19.4	47.7	0.5	1.2		100
レタス	地上部	1日後*	0.154	0.030	0.007						0.123	0.298	0.006	0.007		0.628		
		1日後*	19.6	3.2	1.2						20.1	53.9		1.3		100		
		30日後*	9.288	1.532	0.583						9.529	25.548		0.603		47.442		
	根	1日後*	ND	0.4	0.4						14.8	68.9	11.2	8.6		100		
		30日後*	ND	0.003	0.003						0.107	0.501	0.082	0.063		0.728		
		30日後*	0.2	0.2	0.3						17.8	72.5	6.8	1.2		100		
		1日後*	0.121	0.121	0.182						9.895	40.262	3.765			55.535		
土壌	米国シカゴ州	レタス	11.9	7.2	4.0						10.7	61.1		5.2		100		
		レタス	0.905	0.548	0.304						0.815	4.648		0.396		7.608		
		レタス	5.1	3.5	2.0						9.3	74.6	2.2	1.8		100		
	日本茨城県	レタス	0.550	0.378	0.216						0.873	8.048	0.237	0.194		10.788		
		レタス	2.8	1.5	1.1						7.5	77.5	3.4	3.4		100		
		レタス	0.095	0.051	0.037						0.254	2.619	0.115	0.115		3.379		
		レタス	0.8	12.4							39.5				26.2	15.3	94.2	
水中	米国アリゾナ州	砂礫土	1.8	3.9							48.0			31.1	16.1	100.9		
		砂礫土	2.7	5.8							45.9			31.4	12.5	99.2		
		砂礫土	3.4	0.4							22.7			27.3	34.9	88.7		
	米国カリフォルニア州	砂礫土	65.3	9.4										6.7	13.8	3.1	98.1	
		砂礫土	25.7											48.0	15.5	3.4	92.7	
		砂礫土	88.5	ND										4.8			93.3	
		砂礫土	91.9	ND										5.1			97.0	
水中	pH 7	1日後	81.6	11.9												96.5		
		1日後	2.0	5.0												94.6		
水中	pH 7 緩衝液	1日後	ND	ND												90.9		
		1日後	ND	ND												90.9		

数値:投与量(あるいは処理量)に対する割合(%),ND:検出されず,空欄:分析せず  
\*上段:処理量に対する割合(%),下段:濃度(mg/kg)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。