

1. 動物体内運命に関する試験

1) ラットにおける代謝運命：吸収・分布・排泄および代謝物の同定 (資料No.M-01)

試験機関 : WIL Research Laboratories (米国)

報告書作成年 : 1990年 [GLP対応]

試験目的 : 本試験は、標識トリネキサパックエチルを低用量および高用量で単回経口投与、低用量単回静脈内投与または低用量反復経口投与したときのラットにおける吸収、分布および排泄を明らかにし、また、排泄物中の主要代謝物を同定することを目的として行った。

供試標識化合物 : 標識トリネキサパックエチル

供試動物 : CrI : CD BR系ラット (雄約6~7週齢、雌約4~8齢)、1群雌雄各5匹
投与前体重 : 雄233~319g、雌177~244g

方法 :

(1) 試験群 ; 以下に示す4試験群を設けた。

群	投与経路	投与量	投与回数
1	静脈内	低用量/0.91mg/kg	単回
2	経口	低用量/0.97mg/kg	単回
3	経口	高用量/166 mg/kg	単回
4	経口	低用量/0.97mg/kg	反復

- (2) 投与 ; 標識トリネキサパックエチルをポリエチレングリコール200 (PEG 200) 40%、エタノール30%および脱イオン水30%の混合液に溶解させ、各群に所定経路および所定用量で投与した。群4には非標識化合物を14日間連続経口投与した後、標識化合物を単回経口投与した。
- (3) 試料の採取 ; 標識化合物投与後、動物を代謝ケージに収容し、4, 8, 12および24時間、その後は24時間ごとに尿および糞を採取した。7日後に動物を屠殺し、血液、心、肺、脾、腎、肝、脂肪、生殖腺、子宮、筋肉 (脚部)、骨(一部)、脳およびカーカスを採取した。血液は、血漿および血球に分離した。
また、ケージをエタノールおよび水で洗浄し、洗浄液を採取した。
代謝物プロファイルおよび同定の為に、尿については、4, 8, 12および24時間後の試料を合わせ、糞は24時間時の採取糞エタノール抽出液を用いた。
- (4) 放射能の分析 ; 液体試料は直接液体シンチレーションカウンターで放射能を分析した。固体試料は、サンプルオキシダイザーで燃焼後、液体シンチレーションカウンターで放射能を分析した。なお、糞試料より一部を採り、エタノールで抽出した。
- (5) 分析方法 ; 代謝物プロファイルは上記のプールした尿および糞抽出物を試料とし、

で測定した。

尿中の主要代謝物は、高用量単回経口投与群の雄から得られた4時間および8時間で得られた尿を一緒にしてプール試料とし、

精製および分離

した。糞中の 残留放射能は、
した。代謝物の同定は、標準品との2次元TLCクロ
マトグラフィーおよびMS分析により行った。

結果 : 結果の概要を表1、表2および表3に示す。

- (1) 排泄 ; 低用量の 標識トリネキサパックエチルを単回経口
投与した場合、投与後12時間で87%以上が排泄され、投与後168時間では約96%
が尿および糞に排泄された。主たる排泄経路は尿であり、投与後168時間で約95%
が尿に排泄された。
高用量単回経口投与、低用量静脈内投与および低用量反復経口投与でも、上記と
同様な傾向が認められ、雌雄間および用量間でも排泄率および排泄経路に顕著な
差は認められなかった。
特に、低用量単回経口投与と静脈内投与で排泄率に差が認められなかったことか
ら、本剤は急速に吸収されるものと考えられる。
- (2) 組織内分布 ; いずれの組織でも親化合物相当量で表示した残留量はきわめて低
かった。また、組織内残留量に投与経路、投与回数および性による影響は認めら
れなかった。高用量単回経口投与群では、雌雄とも腎および脂肪における残留量
が比較的高かったが、その他の組織では低用量単回経口投与群と比較して顕著な
差は認められなかった。
- (3) 糞試料のエタノール抽出 ; 糞中の放射能のほとんどがエタノール抽出残渣に存
在していた。
- (4) 代謝物の同定 ;

静脈内投与群を除く経口投与群の糞からは未変化の親化合物[A]も認
められた。

以上の結果、本剤はラットに経口投与したとき、急速に吸収、排泄された。主要な排泄経
路は尿であった。投与経路、用量、投与回数および雌雄で排泄率および排泄経路に顕著な
差は認められなかった。投与168時間後の組織内残留量は、高用量群の腎および脂肪で比
較的高かった以外、検出限界以下か検出限界に近く、投与経路、投与回数および性による
影響は認められなかった。

表1. 累積排泄バランス（投与量に対する割合、%）¹⁾

投与群		群1		群2		群3		群4*	
		低用量静脈内		低用量単回経口		高用量単回経口		低用量反復経口	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg)		0.77	1.05	0.84	1.10	160	172	0.95	0.99
尿	4h	68.21	71.73	59.81	52.71	41.15	60.26	64.29	70.47
	8h	79.66	78.63	77.46	72.11	80.13	82.34	87.98	87.70
	12h	83.30	85.39	87.12	88.73	86.33	89.83	90.75	90.42
	24h	87.28	90.55	91.49	92.74	90.93	95.49	92.90	92.94
	48h	88.76	92.61	92.86	94.03	92.98	96.36	94.06	94.59
	72h	89.40	93.20	93.61	94.43	94.04	96.88	94.47	95.16
	96h	89.81	93.63	93.99	94.64	94.62	97.06	94.72	95.36
	120h	90.09	93.91	94.22	94.91	94.92	97.17	94.84	95.49
	144h	90.28	94.06	94.40	95.09	95.10	97.23	94.94	95.64
	168h	90.43	94.22	94.53	95.27	95.28	97.28	95.02	95.71
糞	4h	NA	0.11	NA	NA	0.05	0.04	NA	NA
	8h	NA	0.53	NA	NA	0.09	0.05	NA	0.02
	12h	NA	0.60	0.21	0.02	0.35	0.23	0.21	0.18
	24h	0.66	0.99	1.43	0.94	2.01	0.80	1.13	0.56
	48h	0.78	1.39	1.58	1.06	2.22	0.89	1.29	0.79
	72h	0.89	1.45	1.61	1.08	2.31	0.92	1.33	0.83
	96h	0.97	1.50	1.63	1.09	2.35	0.95	1.35	0.84
	120h	1.01	1.53	1.64	1.10	2.38	0.97	1.36	0.85
	144h	1.03	1.55	1.65	1.11	2.41	0.98	1.37	0.86
	168h	1.11	1.57	1.65	1.12	2.44	1.00	1.39	0.92
排泄物合計	168h	91.54	95.79	96.18	96.39	97.72	98.28	96.41	96.63
ケージ洗浄液	168h	3.00	2.35	2.81	0.79	0.73	0.61	0.46	0.87
合計回収率	168h	94.54	98.14	98.99	97.18	98.45	98.89	96.87	97.50

数値は5匹の平均値、NA：分析せず

(注) 予備試験で呼気中への排泄率が検出限界以下であったので、本試験では呼気の捕集を行わなかった。

* 非標識化合物を14日間連続経口投与後に標識化合物を単回投与した。

¹⁾ A Metabolism Study in Rats with ¹⁴C-CGA163935 (Analytical phase 1) のFinal Report の表7～10およびAppendix Aの表37～40をもとに申請者がとりまとめた。

表2. 組織内分布 (投与7日後、親化合物相当量、ppm) ^{注1)}

投与群	群1		群2		群3		群4*	
	低用量静脈内		低用量単回経口		高用量単回経口		低用量反復経口	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0.77	1.05	0.84	1.10	160	172	0.95	0.99
心	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.013	<0.015	<0.001	<0.001
肺	0.001	0.001	<0.001	0.001	<0.019	<0.019	<0.001	<0.001
脾	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.088	<0.097	<0.002	<0.003
腎	0.001	0.001	<0.002	<0.002	0.016	0.018	<0.001	<0.001
肝	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.026	<0.026	0.001	<0.001
精巣	<0.001	NA	<0.001	NA	<0.013	NA	<0.001	NA
卵巣	NA	<0.004	NA	<0.004	NA	<0.094	NA	<0.004
子宮	NA	<0.002	NA	<0.002	NA	<0.075	NA	<0.003
筋肉 (脚)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.022	<0.023	<0.001	<0.001
脳	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.001	<0.001
脂肪	0.001	0.002	0.001	<0.002	0.020	0.027	0.001	0.001
骨	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.441	<0.443	<0.002	<0.002
血漿	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.034	<0.033	<0.001	<0.001
赤血球	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.033	<0.032	<0.001	<0.001
カーカス	0.002	0.002	<0.003	<0.003	0.113	<0.111	0.001	<0.001

数値が5匹の平均値、NA：該当せず

* 非標識化合物を14日間連続経口投与後に標識化合物を単回投与した。

注1) A Metabolism Study in Rats with ¹⁴C-CGA163935 (Analytical phase 1) のFinal Reportの表5および6を申請者がとりまとめた。

表3. 代謝物プロフィールおよび同定 ^{注2)}

試料		試料中放射能に対する割合 (%)		
		トリネキサパ® ックエチル[A]		
		雄	雌	
尿 (0~24時間)	低用量静脈内	ND	ND	
	低用量単回経口	ND	ND	
	高用量単回経口	ND	ND	
	低用量反復経口	ND	ND	
糞 (24時間)	低用量静脈内	ND	ND	
	低用量単回経口	16.88	19.69	
	高用量単回経口	2.76	5.83	
	低用量反復経口	13.26	16.29	

ND：検出されず

注2) Rat Metabolism Study: Metabolite characterization and Identificationの表IIを申請者がとりまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

なお表3を投与量に対する割合として表示した値は以下の通りである。

試料		投与量に対する割合 (%)		
		[A]CGA163935		
		雄	雌	
尿 (0~24時間)	低用量静脈内	ND	ND	
	低用量単回経口	ND	ND	
	高用量単回経口	ND	ND	
	低用量反復経口	ND	ND	
糞 (24時間)	低用量静脈内	ND	ND	
	低用量単回経口	0.03	0.02	
	高用量単回経口	0.01	0.01	
	低用量反復経口	0.03	0.02	

ND：検出されず

- * 数値はRat Metabolism Study : Metabolite characterization and identificationの表 I、表 II 並びにA Metabolism Study in Rats with ¹⁴C-CGA163935 (Analytical phase I) のFinal ReportのAppendix Aの表7~8、15~16、23~24および31~32から申請者が計算したものである。

2) ラットにおける代謝運命：吸収・分布キネティクスおよび胆汁排泄

(資料No.M-02)

試験機関 : チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年 : 1995年 [GLP対応]

試験目的 : 本試験は、2用量で単回経口投与した 標識トリネキサパ
ックエチルの雌雄ラットにおける吸収・分布キネティクスおよび胆汁排泄
を明らかにすることを目的として行った。

供試標識化合物 : 標識トリネキサパックエチル

供試動物 : Tif : RAIf系の健康な雄 (37匹) および非妊娠雌 (8匹) ラット、合計45匹
投与時体重 : 約200g (雄7週齢、雌9週齢)。ただし、一部の実験に使用した
雄 (胆汁排泄実験 : 約250g、約8週齢) を除く。

試験方法 :

(1) 試験群; 次の表に示す7試験群を設けた。

試験群	性	動物数	用量水準	屠殺時間	主要調査事項
E1	雄	4	低用量	4時間、48時間	血中キネティックス
E2	雄	4	高用量	4時間、48時間	血中キネティックス
E3	雌	4	低用量	4時間、48時間	血中キネティックス
E4	雌	4	高用量	4時間、48時間	血中キネティックス
F1	雄	12	低用量	15分、35分、2時間、6時間	体内分布
F2	雄	12	高用量	15分、55分、2時間、6時間	体内分布
G1	雄	4	低用量	48時間	胆汁排泄

(2) 飼育環境; 室温 $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $61\pm 17\%$ 、12時間明/暗サイクルの空調された動物室で飼育した。各個体には、投与前夜(絶食)を除いて、試験の全期間を通じて標準飼料を自由摂取させた。また、試験の全期間を通じて水道水を自由摂取させた。ただし、胆汁排泄試験群(G1群)では、胆管カニューレ手術および投与の1日前から、水道水の代わりにグルコース5%、NaCl 0.9%およびKCl 0.05%を含む水道水を自由摂取させた。血中キネティックス試験群(E1~E4群)の動物は個体別に閉鎖型ガラス製代謝ケージに收容し、体内分布試験群(F1およびF2群)は解放型ガラス製ケージに收容した。胆汁排泄試験群(G1群)の胆管カニューレ手術後の動物は、非拘束型代謝ケージに個体別に收容した。

(3) 投与量、投与液組成および投与方法; 標識トリネキサパックエチル
 チルをポリエチレングリコール200/エタノール/水(4/3/3, v/v)溶液に溶解し、胃ゾンデを用い低用量では1mg/kg、高用量では200mg/kgの設定用量で、個体あたり0.8ml単回強制経口投与した。

(4) 試料の採取; 血中キネティックス調査に使用した血液試料は、眼窩静脈叢から採取した。尿および胆汁はそれぞれ、ドライアイスで冷却して採取した。糞は室温で採取した。最後の排泄物採取後、ケージを含水エタノールで洗浄し、ケージ洗浄液を採取した。

分布調査では、全採血して屠殺し、次の臓器・組織を採取した。

全血、血漿、脳、肺、心、肝、腎、腹部脂肪、
 精巣、骨格筋、骨、脾、残りの体組織(カーカス)

(5) 総放射能の分析; 尿、胆汁、血漿、ケージ洗浄液など液体試料は直接、臓器・組織はサンプルオキシダイザーで燃焼または組織可溶化剤で溶解した後、糞はサンプルオキシダイザーで燃焼した後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

- (6) 代謝物の分析；胆汁排泄試験群（G1群）のプールした尿（24時間尿、
）および胆汁（0～18時間試料、
）を代謝物プロファイルの分析に用いた。
また、プールした胆汁の
試料を用いて、代謝物の分析
を行った。代謝物の分析は、薄層クロマトグラフィーおよび 高速液体クロマトグラ
フィーで行った。

試験結果：結果の概要を表1～5および図1～2に示す。

- (1) 吸収；血中キネティクス試験（表1および図1、表2）で、1mg/kgの低用量および
200mg/kgの高用量で経口投与した
標識トリネキサパックエチル
は、消化管から急速に吸収されることが認められた。血中の最高濃度は、低用量群お
よび高用量群の雌雄とも投与後15分で認められた。
血中からの消失は二相性の一次反応を示すと仮定すると、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は低用量
で、第一相が0.3～0.4時間、第二相が2.2～3.4時間、高用量で、第一相が0.8時間、第二
相が2.1～2.7時間であった。
血中濃度－時間曲線下面積（AUC）には雌雄で差がなく、吸収の程度に性差が認めら
れなかった。高用量でAUCは、低用量と比較して用量に対応した値を示した。胆管カ
ニューレ手術動物について、尿および胆汁に排泄された放射能と体内に残留する放射
能の合計の投与量に対する比として算出した投与後48時間の吸収率（表3）は、84.3%
（4匹の平均値）であった。
- (2) 排泄；胆管カニューレ手術動物で（表3）、吸収された
標識ト
リネキサパックエチルは急速に排泄されることが認められた。主たる排泄経路は尿で
あり、投与後48時間以内に投与量の約80%が尿に排泄され、糞への排泄率は1%以下で
あった。
胆汁中への顕著な排泄は認められなかった。
- (3) 組織内分布；低用量群（F1群）における組織内の残留放射能（表4）は、いずれの臓
器・組織でも低かった。Tmax時でも血液および血液循環の高い臓器を除いて、各臓器・
組織における残留放射能は親化合物相当量として0.5ppm以下であった。投与後6時間
以内に、肝（0.14ppm）および腎（0.27ppm）以外の臓器・組織では急速に減少し、0.05ppm
以下となった。組織からの消失は二相性の一次反応を示すと仮定すると、第一相半減
期は0.2～0.5時間、第二相半減期は 1.6～3.2時間であった。
高用量群（F2群）（表5）では、組織内残留放射能が低用量群に比較して相対的に高
かった。二相性の一次反応を示すと仮定して算出した第一相および第二相の消失半減
期は、それぞれ0.5～0.9時間および3.2～11.7時間であった。
全血と血漿中の残留放射能の比（図2および表6）から、全血中の放射能のほとんど大
部分が血漿中に存在していることが認められる。全血と血漿における残留放射能のキ
ネティクスに差はみられなかった。

(4) 代謝物のパターン；

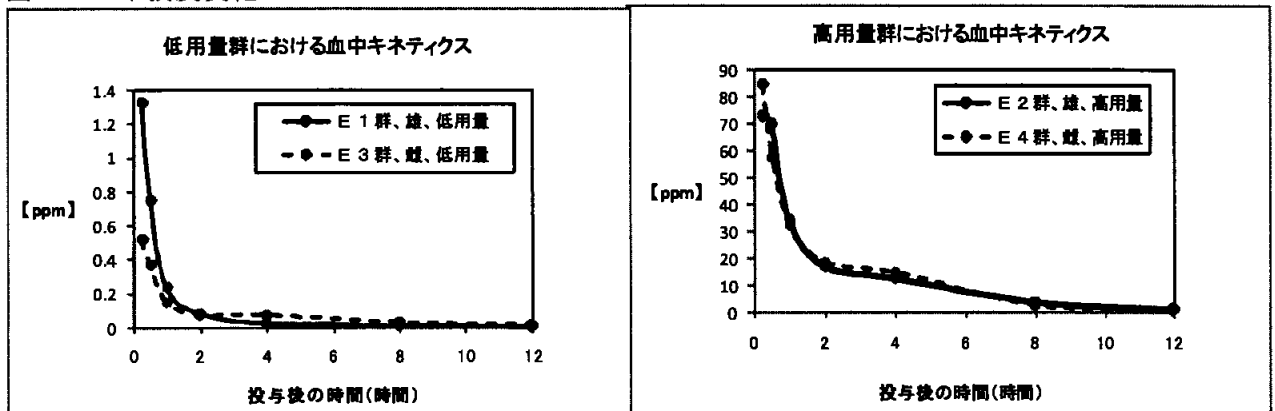
まとめ

- (1) 吸収率；血中キネティックス試験で、血中濃度は用量および雌雄に関係なく、投与後15分で最高値に達し、消化管からの吸収が速いことが認められた。
胆管カニューレ手術動物について、尿および胆汁に排泄された放射能と体内に残留する放射能の合計の投与量に対する割合として算出した投与後48時間の吸収率は、平均で84.3%であった。
血中濃度－時間曲線下面積（AUC）から求めた吸収率には雌雄で差がなかった。
- (2) 組織内分布；低用量（1mg/kg）における組織内の残留放射能は、Tmax時に最も高かったが、血液および血液循環の高い臓器以外の各臓器・組織では親化合物相当量として0.5ppm以下であった。組織内の残留放射能は急速に減少し、投与後6時間以内に肝（0.14ppm）および腎（0.27ppm）以外の臓器・組織では0.05ppm以下となった。組織からの消失は二相性の一次反応に従うと考えられる。
高用量（200mg/kg）においては、用量に応じた残留量を示し、消失パターンは低用量とほぼ同様の傾向を示した。
全血中の放射能のほとんど大部分は、血漿中に存在していた。
- (3) 胆汁排泄；胆汁中への顕著な排泄は認められなかった。
- (4) 代謝物のパターン；尿および胆汁からは未変化の親化合物は検出されなかった

表1. 血中キネティクス

性別		雄		雌	
群		E1	E2	E3	E4
投与量 (mg/kg)		1.01	198	1.11	207
Tmax (min.)		15	15	15	15
Cmax (ppm)		1.33	73.3	0.51	84.6
T _{1/2} (hr)	第一相	0.3	0.8	0.4	0.8
	第二相	2.2	2.7	3.4	2.1
AUC _{0-48h} (μg*h/g)		1.0	170	0.9	165

図1. 血中濃度変化



低用量群

第一相: 0.25~1時間

第二相: 1~12時間

高用量群

第一相: 0.25~2時間

第二相: 2~12時間

表2. 血中濃度変化

投与後の 時間 (hr)	血中濃度 (ppm)			
	E 1 群 雄、低用量	E 2 群 雄、高用量	E 3 群 雌、低用量	E 4 群 雌、高用量
0.25	1.327	73.3	0.512	84.6
0.5	0.751	70.1	0.369	57.5
1	0.236	34.1	0.149	32.5
2	0.080	17.2	0.075	18.4
4	0.024	12.8	0.073	14.8
8	0.0098	3.8	0.030	2.7
12	0.005	1.4	0.013	0.8

表3. 吸収率および胆汁排泄 (G1群、投与量：1.01mg/kg)

	累積回収率 (投与量に対する割合、%)							
	0-1h	0-2h	0-4h	0-8h	0-18h	0-24h	0-42h	0-48h
胆汁	0.70	1.32	1.99	2.69	3.11	3.18	3.31	3.33
尿	—	—	—	—	—	75.21	—	78.95
糞	—	—	—	—	—	0.17	—	0.74
ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	1.12
総排泄率	—	—	—	—	—	—	—	84.14
消化管内容物	—	—	—	—	—	—	—	10.96
カーカス	—	—	—	—	—	—	—	2.07
吸収率 ^{*)}	—	—	—	—	—	—	—	84.35
総回収率	—	—	—	—	—	—	—	97.17

^{*)} 尿、胆汁、カーカスの合計

表4. 低用量群における組織内残留 (F1群)

屠殺時間	残留放射能 (親化合物相当、ppm*)				消失半減期 (hr)	
	15分後	35分後	2時間後	6時間後	第一相 (15~35分)	第二相 (35分~ 6時間)
用量	1.00mg/kg	0.98mg/kg	0.99mg/kg	1.03mg/kg		
血液	0.898 [5.36]	0.285 [1.74]	0.083 [0.51]	0.026 [0.16]	0.2	1.7
骨	0.150 [1.64]	0.074 [0.83]	0.029 [0.33]	0.019 [0.21]	0.3	3.2
脳	0.052 [0.05]	0.020 [0.02]	0.008 [<0.01]	0.002 [<0.01]	0.2	1.9
腹部脂肪	0.239 [2.63]	0.084 [0.94]	0.041 [0.46]	0.008 [0.09]	0.2	1.6
心臓	0.421 [0.19]	0.137 [0.06]	0.034 [0.01]	0.012 [<0.01]	0.2	1.7
腎臓	7.242 [6.58]	2.312 [2.30]	0.644 [0.63]	0.265 [0.23]	0.2	1.9
肝臓	2.981 [11.78]	0.786 [3.27]	0.424 [1.69]	0.144 [0.60]	0.2	2.3
肺	0.911 [0.58]	0.227 [0.13]	0.086 [0.05]	0.024 [0.01]	0.2	1.7
骨格筋	0.124 [5.31]	0.046 [2.03]	0.028 [1.25]	0.005 [0.21]	0.2	1.6
血漿	1.546 [5.54]	0.501 [1.83]	0.146 [0.54]	0.046 [0.17]	0.2	1.7
脾臓	0.154 [0.05]	0.065 [0.02]	0.016 [<0.01]	0.006 [<0.01]	0.3	1.7
精巣	0.140 [0.18]	0.088 [0.10]	0.025 [0.03]	0.011 [0.01]	0.5	2.0
カーカス	0.242 [-]	0.143 [-]	0.046 [-]	0.025 [-]	0.4	2.4

*: 数値は3匹の平均値、[] 内は投与量に対する%

表5. 高用量群における組織内残留 (F2群)

屠殺時間	残留放射能 (親化合物相当、ppm*)				消失半減期 (hr)	
	15分後	55分後	2時間後	6時間後	第一相 (15分～ 2時間)	第二相 (2～6時間)
用量	192mg/kg	190mg/kg	192mg/kg	192mg/kg		
血液	91.573 [2.88]	30.388 [0.96]	15.434 [0.50]	7.865 [0.26]	0.7	4.1
骨	17.576 [1.01]	6.014 [0.35]	3.831 [0.23]	3.024 [0.18]	0.8	11.7
脳	4.952 [0.02]	2.178 [0.01]	0.973 [<0.01]	0.507 [<0.01]	0.8	4.3
腹部脂肪	25.219 [1.45]	6.888 [0.40]	3.822 [0.23]	1.945 [0.12]	0.7	4.1
心臓	34.552 [0.07]	13.906 [0.03]	6.302 [0.01]	2.953 [<0.01]	0.7	3.7
腎臓	553.554 [2.63]	141.997 [0.67]	67.165 [0.31]	43.374 [0.22]	0.6	6.3
肝臓	275.620 [6.04]	68.498 [1.39]	26.259 [0.53]	19.488 [0.45]	0.5	9.3
肺	97.856 [0.26]	27.979 [0.07]	18.898 [0.05]	7.859 [0.02]	0.8	3.2
骨格筋	10.900 [2.45]	4.252 [0.96]	1.917 [0.44]	1.232 [0.29]	0.7	6.3
血漿	148.434 [2.80]	55.326 [1.05]	28.214 [0.55]	14.663 [0.29]	0.8	4.2
脾臓	14.563 [0.02]	5.775 [<0.01]	3.453 [<0.01]	3.530 [<0.01]	0.9	n.a.
精巣	12.602 [0.08]	7.042 [0.05]	3.329 [0.02]	1.915 [0.01]	0.9	5.0
カーカス	24.552 [-]	10.804 [-]	7.671 [-]	3.764 [-]	1.1	3.9

*: 数値は3匹の平均値, ただし [] 内は投与量に対する%

n.a.: 適用せず

図2. 全血と血漿中の残留放射能

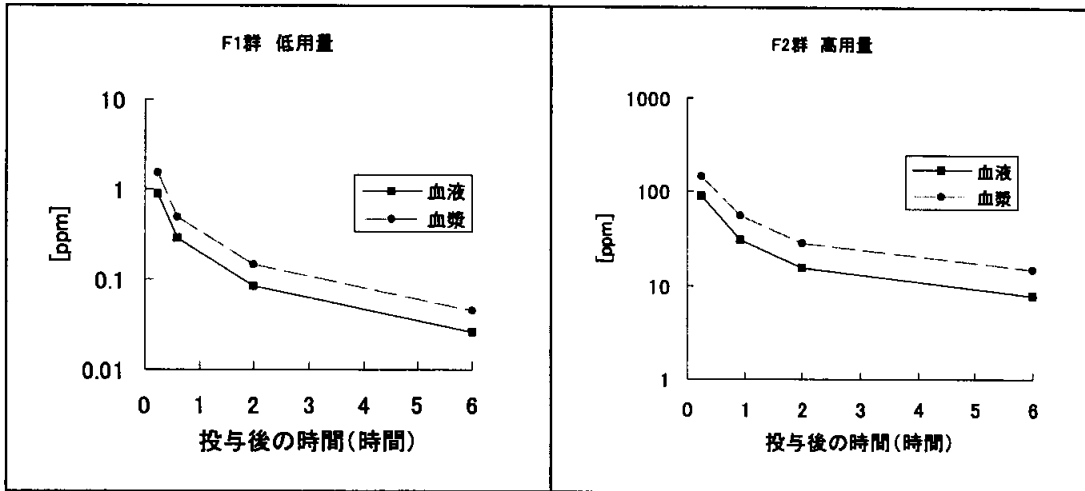


表6. 全血と血漿中の残留放射能

投与後の時間 (時間)	残留濃度 (ppm)			
	F1群 (低用量)		F2群 (高用量)	
	血液	血漿	血液	血漿
0.25	0.898	1.546	91.6	148.4
0.58 ^a /0.92 ^b	0.285	0.501	30.4	55.3
2	0.083	0.146	15.4	28.2
6	0.026	0.046	7.9	14.7

a : F1群、b : F2群

表7. 尿および胆汁中における代謝物のパターン

代謝物画分	投与量に対する割合、%			同定された代謝物
	尿	胆汁	合計	
合計	75.2 (100.0)	3.1 (100.0)	78.3	

() 内の値数は、試料中放射能に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1. ラットにおける代謝経路図

2. 植物体内運命に関する試験

温室栽培水稻における代謝試験（吸収、移行、分布および代謝物の同定）

（資料No.M-03）

試験機関 : チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年 : 1996年 [GLP対応]

供試標識化合物 : 標識トリネキサパックエチル

供試植物 : 微砂質壤土を詰めた苗箱に水稻種子（品種 : コシヒカリ）を播種し、発芽後17日後（2～3葉期）にポリエチレン製容器に4～5本/株移植し、温室内で栽培した。

方法 :
処理および試料の採取 ;

試験区	処理時期	供試化合物	総処理量 (g a.i./ha)	採取部位 (採取時期)
試験 1	移植後 42 日後	標識トリ ネキサパックエ チル	40	茎葉（処理 1 時間後、7 日後、21 日後） 玄米、籾殻、わら（処理 82 日後） 土壌（処理 82 日後） 田面水（処理 1 時間後、7 日後、21 日後）
試験 2 代謝物同定	移植後 64 日後		160	玄米、籾殻、わら（処理 60 日後）

試料の抽出；

植物試料：処理1時間後、処理7日後および処理21日後の植物試料は、液体窒素下で粉碎してホモジナイズし、その他の植物試料は細切または粉碎後ホモジナイズし、一部の試料を採って燃焼により総残留放射能を測定した。全ての植物試料をし、遠心分離した。同手順を繰り返し、抽出液をプールした。

土壌試料：土壌試料は風乾後ホモジナイズし、一部の試料を採って燃焼により総残留放射能を測定した。残りの試料をした。

田面水試料：田面水試料は液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

放射能の分析；放射能は、直接または燃焼後液体シンチレーションカウンターで測定した。

代謝物の同定；薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いた。

結果：

- 1) 吸収、移行および分布；結果の概要を表1に示す。

処理1時間後の茎葉における総残留放射能は0.565ppmであったが、残留量は植物の生育とともに急激に減少し、処理7日後には0.138ppm、処理21日後には0.066ppmであった。成熟期のわら、籾殻および玄米ではそれぞれ0.161、0.168および0.085ppmであった。処理直後の茎葉では、総残留放射能の98%が抽出性で、約1%が非抽出性であったが、処理後の時間の経過とともに抽出性放射能が減少し、非抽出性放射能が増加した。処理82日後の土壌における総残留放射能は0.014ppmであったが、約96%が非抽出性であった。

処理1時間後の田面水における総残留放射能は0.020ppmであったが、処理21日後には検出限界以下であった。

- 2) 代謝；結果の概要を表2に示す。

40g a.i./ha処理水稻におけるトリネキサパックエチルの代謝は急速で、処理直後の茎葉における主要成分は未変化の親化合物[A]であったが、植物の生育時期が進むとともにその残留量は減少し、成熟期のわら、籾殻および玄米から検出された未変化の親化合物[A]は2%以下であった。

その他に各植物部位から代謝物が検出された。成熟期のわらは、

代謝物が同定された。成熟期の籾殻は、

の代謝物が同定された。成熟期の玄米は、

の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝物が同定された。

非抽出性放射能の特性検討を含め、代謝物同定用に160g a.i./haを処理した水稻のわら、
籾殻および玄米の特性検討を行った（表3、表4および表5）。

これらの結果から想定した温室栽培水稻におけるトリネキサパックエチルの代謝経路は、以下の通りであった。

想定代謝経路を図1に示す。

表1. 水稻における放射能の分布

処理量	採取時期	試料	総残留放射能 ppm	親化合物 ppm	抽出性放射能 %		非抽出性放射能 %	合計 %
					E1 ^a	E2 ^b		
40 g ai/ha	処理1時間	茎葉	0.565	0.373	97.2	1.2	1.4	99.8
		田面水	0.020	NA	NA	NA	NA	—
	処理7日	茎葉	0.138	0.008	88.6	3.7	8.1	100.4
		田面水	0.002	NA	NA	NA	NA	—
	処理21日	茎葉	0.066	0.001	82.1	55.5	15.7	103.2
		田面水	<0.001	NA	NA	NA	NA	—
	処理82日	わら	0.161	0.002	56.5	10.4	40.5	107.4
		籾殻	0.168	0.002	55.0	8.3	41.1	104.4
		玄米	0.085	<0.001	16.2	12.5	72.0	100.7
		土壌	0.014	<0.001	NA	5.1	96.2	101.3
160 g ai/ha	処理60日	わら	1.584	0.011	73.2	8.2	19.1	100.5
		籾殻	2.223	0.078	78.0	5.3	16.0	99.3
		玄米	1.067	0.004	33.9	19.6	45.0	98.5

NA : 分析せず a : 80%メタノール抽出 b : マイクロ波抽出

表2. 水稲および土壌における代謝物の分布 (40 g a.i./ha処理)

採取時期	総残留 放射能 ppm	試料	抽出	%	代謝物画分 (総残留放射能に対する割合)		合計 %
					[A]		
処理1時間	0.565	茎葉		%	66.0	0.373	95.0
処理7日	0.138	茎葉		%	5.5	0.008	96.7
処理21日	0.066	茎葉		%	1.6	0.001	97.8
	0.161	わら		%	0.9		
			合計	%	—		
処理2日	0.168	穀殻		%	0.9	0.001	106.0
			合計	%	1.8		
				%	—		
				%	0.003		
	0.085	玄米		%	0.1		
			合計	%	—		
	0.014	土壌		%	0.1	<0.001	99.4
			合計	%	0.5	<0.001	99.0

—: 検出されず

表3. 水稲における代謝物の分布 (160 g a.i./ha処理)
代謝物画分 (総残留放射能に対する割合)

採取時期	総残留放射能 ppm	試験料抽出			[A]	合計 %
処理60日	1.584	わら	%	13	972	0.021
			ppm	0.021		
			%	0.1		
		合計	ppm	0.002	972	0.022
			%	1.4		
			ppm	0.022		
	2.223	籾殻	%	6.1	98.6	0.136
			ppm	0.136		
			%	—		
		合計	ppm	—	98.6	0.136
			%	—		
			ppm	6.1		
	1.067	玄米	%	0.4	97.9	0.004
			ppm	0.004		
			%	0.3		
		合計	ppm	0.003	97.9	0.007
			%	0.7		
			ppm	0.007		

— : 検出されず

表4. 玄米における代謝物の分布 (160g a.i./ha処理)

採取時期	総残留放射能	抽出	代謝物画分 (総残留放射能に対する割合)		合計 %
				[A]	
処理60日	1.067	%	0.4		
		ppm	0.004		
		%	—		
		ppm	—		
		%	6.0		
		ppm	0.064		
		合計	6.4		86.7
			0.068		

— : 検出されず

表5. わらおよび穀類における代謝物の分布 (160g a.i./ha処理)
代謝物画分 (総残留放射能に対する割合)

採取時期	総残留放射能	試料	抽出	代謝物画分 (総残留放射能に対する割合)		合計 %
				[A]		
処理60日	1,584	わら		%	13	992
				ppm	—	
				%	—	
				ppm	0.1	
				%	—	
				ppm	—	
		合計	%	14		
	2,223	穀		%	62	995
				ppm	—	
				%	—	
				ppm	—	
				%	—	
				ppm	—	
		合計	%	62		
			ppm			

— : 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1.水稲における代謝経路図

3. 土壌中運命に関する試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (底質/水系代謝試験)

(資料 No.M-04)

試験機関 : RCC 社 (スイス国)

報告書作成年 : 1993 年 [GLP 準拠]

供試標識化合物 :

標識トリネキサパックエチル

供試土壌及び水 :

採取場所		河川系 (ライン川) Rhine、Mumpf Zeltplatz	湖沼系 (フロッシュ湖) Froschteich、Mölin
		Aargau 州、スイス国	
採取月日		1992 年 5 月 16 日	
土 壌	土壌分類 (USDA)	砂土	壤土
	粒径組成 :		
	粘土 %	4.9	31.3
	シルト質 %	6.9	23.2
	砂質 %	88.2	45.5
	土性 :		
	pH (KCl)	7.60	7.30
有機炭素 (g/100g 乾燥土)	1.06	1.59	
陽イオン交換容量 (meq/100g 乾燥土)	4.6	17.8	
土壌還元電位 (mV) *	-125±47	-84±31	
土壌微生物バイオマス (mgC/100g 乾燥土)	試験前 38.2 試験後 35.7	試験前 113.4 試験後 113.3	
水	還元電位 (mV) *	192±32	195±29
	酸素濃度 (mg/L)	6.2±0.6	6.2±0.7
	pH	8.20±0.17	8.50±0.12

* : 例外値を除く。還元電位(土壌・水)、酸素濃度、pH(水)は試験期間中の測定値範囲。

試験方法 : 2mm の篩を通した湿重量 230g (乾燥重量 162.4 あるいは 133.1g) の新鮮な底質土

壤（河川系および湖沼系）を 1L 容のガラスフラスコに入れ、深さを約 2cm とした。同一場所で採取した水 500ml により湛水し、水深を約 6cm とした。3 週間のプレインキュベーションにより、pH、還元電位、酸素濃度が安定した後、被験物質を圃場施用濃度（400 g a.i./ha）にあわせて、約 0.1333ppm の濃度で施用した。6 時間、1、2、3、7、20、27、55、83 および 111 日後に試料を採取した。水試料は LSC で放射活性を測定後、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、薄層クロマトグラフィー（TLC）により分離・分析を行った。底質土壌試料は、抽出後、水試料に準じた方法で分析した。抽出残渣は燃焼して LSC で放射活性を測定した。また、揮発性物質は、トラップ捕捉後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射活性を測定した。培養は 20±1℃、暗所とし、湿潤化した空気により換気（60ml/分）した。

結果：河川系、湖沼系での代謝物の変化を表 1、2 に示し、推定半減期を表 3 に示す。また、推定代謝経路を図 1 に示す。

表 1 河川系での代謝物の変化（施用量に対する割合、%）

経過 日数	区分	トリネサ バック エチル	合計
0	水	100.4	103.4
	土壌	-	
0.25	水	99.3	107.8
	土壌	-	
1	水	78.7	102.8
	土壌	6.0	
2	水	62.9	99.3
	土壌	4.7	
3	水	57.0	104.5
	土壌	5.1	
7	水	27.7	106.7
	土壌	3.2	
14	水	2.6	97.5
	土壌	0.4	
20	水	<0.1	90.9
	土壌	<0.1	
27	水	<0.1	91.7
	土壌	-	
55	水	<0.1	99.5
	土壌	-	
83	水	-	95.9
	土壌	-	
111	水	-	92.0
	土壌	-	

表2 湖沼系での代謝物の変化（施用量に対する割合、%）

経過日数	区分	トリネキサパックエチル	合計
0	水	99.0	99.8
	土壌	-	
0.25	水	101.1	106.6
	土壌	-	
1	水	88.1	102.4
	土壌	-	
2	水	75.6	98.6
	土壌	-	
3	水	74.2	109.6
	土壌	4.4	
7	水	39.8	100.9
	土壌	1.8	
14	水	9.7	97.7
	土壌	1.0	
20	水	2.5	97.7
	土壌	0.4	
27	水	<0.1	93.8
	土壌	-	
55	水	<0.1	91.1
	土壌	-	
83	水	-	90.3
	土壌	-	
111	水	-	90.2
	土壌	-	

表3 各相での推定半減期

系	河川系		湖沼系	
	水相	系全体	水相	系全体
半減期	3.4日	3.9日	5.2日	5.5日

トリネキサパックエチルの水相中での半減期と系全体での半減期に差は認められず、分解は主として加水分解によるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1 好氣的湛水土壌中における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 好氣的、好氣的/嫌氣のおよび好氣的滅菌条件下における土壤代謝試験 (資料No.M-05)

試験機関 : Agrisearch社 (米国)

報告書作成年: 1990年 [GLP対応]

供試標識化合物 :

標識トリネキサパックエチル

供試土壌 : Maryland (米国) より採取した砂壤土を用いた。その土性は以下の通りである。

砂	63.2%
シルト	20.0%
粘土	16.8%
有機炭素	1.9%
pH	7.5
塩基置換容量 (meq/100g)	6.1
圃場容水量 (1/3パール)	15.8
嵩比重 (g/ml)	1.28

方法 :

処理、培養および試料採取 ;

標識トリネキサパックエチルをアセトニトリルに溶解し、乾燥土壌あたり10ppmになるように土壌に添加した後、均一に混合し、3種の条件、すなわち好气的条件、好气的/嫌气的湛水条件、滅菌土壌を用いた好气的条件とし、暗所、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ で所定時間インキュベーションした。好气的/嫌气的湛水条件下のインキュベーションは、好气的条件下で一次半減期までインキュベーション (6時間) した後、湛水し、嫌气的条件とした。好气的条件および好气的/嫌气的湛水条件については、インキュベーション期間中、エチレングリコール、 H_2SO_4 およびKOH捕集液を用い、揮発性物質を捕集した。

好气的条件に保った土壌は処理後90日まで経時的に採取し、嫌气的条件に保った土壌は1および2ヵ月後に採取した。滅菌下好气的条件に保った土壌は1および3ヵ月後に採取した。揮発性物質捕集液は土壌試料と同時に採取した。

代謝物の分離および分析 ;

嫌气的条件に保った土壌は $1000\times\text{G}$ で15分間遠心分離し、水と土壌を分離した。

水中の代謝物は、直接TLCで分析した。

土壌中の代謝物の抽出、分離は以下のフローチャートに従って行った。

なお、 標識トリネキサパックエチルを処理し、好气的条件下で1日および30日の土壌抽出物 および 標識トリネキサパックエチルを処理し嫌气的条件下で1および2ヵ月の土壌から分離された水相試料をCiba-Geigy社に送付し、TLC、HPLCまたは質量分析により、生成した代謝物を推定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

放射能の測定；直接または燃焼後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：結果の概要を表1～6、推定代謝経路を図1に示す。

好氣的条件では、親化合物 [A] は急速に分解され、半減期は3～6時間であった。

嫌氣的湛水条件では、好氣的条件に比較して親化合物[A]の代謝分解はやや緩慢で、半減期は10～25日であった。

好氣的滅菌条件でも
常に緩慢であった（表6）。

親化合物[A]の減衰は非

以上の結果、未変化の親化合物[A]は好氣的条件の土壤中で急速に分解され、

と考えられた。[A]の分解は、主に微生物の分解によるものと考えられる。

表1. 好气的条件での放射能分布

供試標識 化合物	試料採取時期	処理量に対する割合 (%TAR)				
		抽出性放射能		揮発性 物質	合計	
			合計			非抽出性 放射能
環標識 トリネキサ [®] ックエチル	直後		103.8	2	—	106
	1時間		105.9	1	—	107
	2時間		104.3	1	—	106
	4時間		104.3	2	—	106
	6時間		103.5	2	—	105.5
	8時間		106.6	3	—	109
	18時間		95.9	3	—	99
	1日		102.3	5	1	109
	3日		95.8	6	3.5	105.5
	7日		88.6	7	9.5	105
	10日		83.3	10.5	15	108
	14日		75.7	11	20	106.5
	21日		59.7	16	29	105
	30日		53.9	16.5	35.5	106
	59日		32.6	20	51.5	104
90日		19.6	17.5	56	92.5	
標識 トリネキサ [®] ックエチル	直後		99.1	5	—	104
	1時間		103.6	1	—	104
	2時間		104.2	1	—	105.5
	4時間		99.4	2	—	101
	6時間		104.5	2	—	106.5
	8時間		106.1	2	—	108
	18時間		99.1	3.5	—	103
	1日		103.3	4	1	108.5
	3日		96.1	4	4.5	104.5
	7日		89.9	5	11	105.5
	10日		83.4	6	16.5	106
	14日		75.5	7.5	21	104
	21日		67.9	9	29.5	106
	30日		61.4	9	38	108.5
	59日		45.4	13.5	45.5	104
90日		16.5	11	49	76.5	

— : 測定せず

表2. 好氣的条件での代謝分解の概要

供試標識 化合物	試料採 取時期	抽出性放射能/処理量に対する割合 (%TAR)		
		[A] トリネキサパ [®] クエチル		合計
標識 トリネキサパ [®] クエチル	直後	102.0		103.8
	1時間	74.7		104.3
	2時間	56.5		102.0
	4時間	36.8		101.7
	6時間	29.2		100.5
	8時間	20.7		103.9
	18時間	7.5		92.3
	1日	2.0		99.5
	3日	0.3		89.0
	7日	0.3		80.9
	10日	1.6		75.6
	14日	0.3		70.7
	21日	0.2		50.1
	30日	0.2		43.1
	59日	0.2		21.3
	90日	0.3		5.5
標識 トリネキサパ [®] クエチル	直後	97.5		99.1
	1時間	65.1		101.8
	2時間	50.9		102.3
	4時間	31.3		97.3
	6時間	19.8		99.9
	8時間	20.9		104.0
	18時間	5.8		96.5
	1日	1.9		101.4
	3日	1.4		93.1
	7日	0.7		83.1
	10日	1.1		76.8
	14日	0.5		66.6
	21日	1.0		63.0
	30日	0.5		56.6
	59日	0.3		38.4
	90日	0.5		8.1

表3-1. 嫌気条件での放射能分布(標識トリネキサパックエチル)

標識化合物	試料採取時期	処理量に対する割合 (%TAR)					
		水相	抽出性放射能		非抽出性放射能	揮発性物質	合計
				合計			
標識 トリネキサパック エチル	直後	測定せず		96	7	—	103
	30日	28		61	5	1	95
	61日	40		49	8	3	99

表3-2. 嫌気条件での放射能分布(標識トリネキサパックエチル)

標識化合物	試料採取時期	処理量に対する割合 (%TAR)					
		水相	抽出性放射能		非抽出性放射能	揮発性物質	合計
				合計			
標識 トリネキサパック エチル	直後	測定せず		96	6	—	103
	30日	27		64.5	4	—	95
	61日	39		50.0	3	—	92

表4. 嫌気条件での代謝分解の概要

標識化合物	試料採取時期	試料	抽出性放射能 / 処理量に対する割合 (%TAR)	
			[A] トリネキサパック エチル	合計
標識 トリネキサパック エチル	0時間	土壌	30.0	
		水	—	
		合計	30.0	95.5
	30日	土壌	0.4	
		水	0.1	
		合計	0.5	60.5
61日	土壌	0.3		
	水	0.3		
	合計	0.6	28.0	
標識 トリネキサパック エチル	0時間	土壌	37.5	
		水	—	
		合計	37.5	43.9
	30日	土壌	0.8	
		水	0.6	
		合計	1.4	47.8
61日	土壌	1.7		
	水	0.6		
	合計	2.3	88.2	

— : 測定せず

表5. 好氣的滅菌条件での放射能分布

標識化合物	試料採取時期	処理量に対する割合 (%TAR)				
		抽出性放射能		非抽出性放射能	揮発性物質	合計
			合計			
標識 トリネキサパ [®] ック エチル	30日		104	9.5	—	114
	91日		100	1.5	—	101
標識 トリネキサパ [®] ック エチル	30日		100	1	—	101
	91日		99	1	—	100

— : 測定せず

表6. 好氣的滅菌条件での代謝分解の概要

標識化合物	試料採取時期	抽出性放射能/処理量に対する割合 (%TAR)		
		[A] トリネキサパ [®] ック エチル		合計
標識 トリネキサパ [®] ック エチル	30日	40.9		97.1
	91日	31.4		95.4
標識 トリネキサパ [®] ック エチル	30日	16.0		93.4
	91日	40.4		96.5

— : 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1. 好氣的、好氣的/嫌氣のおよび好氣的滅菌土壤における代謝経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4. 水中運命に関する試験

4-1 加水分解運命試験

(資料No.M-06)

試験機関 : Agrisearch社 (米国)

報告書作成年 : 1990年 [GLP対応]

供試標識化合物 :

標識トリネキサパックエチル

試験方法 : トリネキサパックエチルをアセトニトリルに溶解後、緩衝液 (pH5, 7, 9) で 10ppmとなるように調製し (アセトニトリル含有率は0.1%)、ガラス製バイアルに入れて密閉し、25℃の恒温水槽へ設置した。処理後最長で30日間インキュベートし、経時的に試料を取り出し、分析に供した。
尚、各緩衝液の組成は以下の通り。

pH	緩衝液組成
5.0	0.01M酢酸ナトリウムを0.01M酢酸でpH5.0±0.05に調整
7.0	30mLの0.067Mリン酸二水素ナトリウムと61mLの0.067Mリン酸水素二カリウムを混合後、10倍希釈
9.0	0.025Mホウ酸ナトリウムを0.1M酢酸でpH9.0±0.05に調整

分析法 : 各試料を 一次元薄層クロマトグラフィー (TLC) および 2次元TLCで展開後TLCリニアアナライザーで定量した。分解生成物についてもTLCおよびHPLCで合成標準品との比較を基に確認した。

結果 : 25℃におけるトリネキサパックエチルの残存率と経過時間のデータから、一次反応速度式に基づいて、半減期を算出した。結果は以下の通り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

処理後経過時間	処理量に対する%			
	トリネキサパックエチル[A]			
	pH5	pH7	pH9	
0時間	96.15	96.20	95.76	
3時間	100.84	102.65	93.04	
6時間	97.80	103.92	97.18	
24時間	97.04	102.24	88.97	
3日	92.10	91.85	66.87	
7日	93.91	93.89	49.12	
14日	89.44	95.48	26.36	
30日	90.08	96.27	7.44	
半減期 (日)	228.4	455.9	8.1	

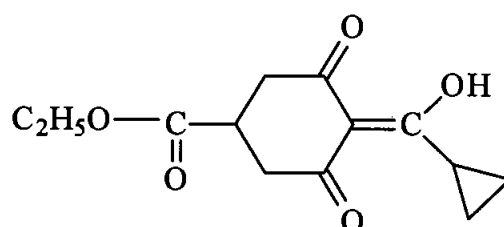
4-2 水中光分解運命試験（滅菌蒸留水）

（資料No.M-07）

試験機関 : (財)化学品検査協会

報告書作成年 : 1994年

試験物質 : トリネキサパックエチル



供試水 : 滅菌蒸留水および自然水（越辺川、埼玉県入間郡越生町）を用いた。

試験方法 : 試験溶液に光分解性試験装置で所定時間光を照射後、試験溶液を分析し、
トリネキサパックエチルの溶液中濃度の経時変化を測定した。

光源 : キセノンランプ

照度 : 300~400nm (52.6W/m²)

300~800nm (914W/m²)

試験濃度 : 1mg/mL

試験温度 : 25℃

試験期間 : 8日間

試験容器の材質 : パイレックス製ガラス容器

分析方法 : 高速液体クロマトグラフィー

結果 : 結果は以下の通り

供試水	推定半減期 (25℃) (東京春季相当時間換算* : 日) 単位 : 時間	
	トリネキサパックエチル[A]	
	照射区	対照区
滅菌蒸留水	32 (9.02)	>600
自然水	8 (2.25)	480

* : 申請者が算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

照射区における被験物質濃度の消長 (ppm)

照射期間 (時間)	滅菌蒸留水			自然水		
	トリネキサバ ックエチル			トリネキサバ ックエチル		
	射光区	対照区		射光区	対照区	
0	0.94			0.90		
8	0.90	0.92		0.77	0.91	
24	0.77	0.91		0.33	0.89	
48	0.66	0.92		0.019	0.87	
72	0.45	0.94		< 0.01	0.90	
144	0.083	0.89		< 0.01	0.79	
192	0.013	0.95		< 0.01	0.67	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4-3 水中光分解試験（緩衝液）

（資料 No. M-08）

試験機関：チバガイギー社（米国）

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

標識トリネキサパックエチル

試験条件：

標識トリネキサパックエチルのアセトニトリル溶液を pH7 滅菌緩衝液（0.067M NaH₂PO₄ 溶液 30mL と 0.067M K₂HPO₄ 溶液 61mL を混合後、水で 10 倍希釈）に添加し、約 10ppm の試験溶液を調製した。これをホウケイ酸ガラス製容器へ移し、以下の条件下で光分解試験を行った。

なお、試験は 2 回実施した。それぞれの試験目的は、1 回目の試験は半減期の測定、補足試験は分解物の生成および減少を見ることであった。

光源	：	キセノンアークランプ
照度	：	1 回目の試験 549W/m ² (290~800 nm)
		補足試験 550W/m ² (290~800 nm)
試験温度	：	24.1~25.7°C
試験期間	：	1 回目の試験 145 時間
		補足試験 372 時間

分析法：各試料を高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーおよびマススペクトルで定性・定量分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：結果を表 1～4 に示す。

照射条件下でのトリネキサパックエチル[A]の半減期は、63.5 時間であった。暗所対照区では、顕著な分解は認められなかった。

トリネキサパックエチル[A]の主要光分解物として、

が検出された。他に

が検出された。

	推定半減期 (25°C)	東京春季相当*
照射区	63.5 時間	14.7 日
対照区	ほぼ安定	

*：申請者が算出

水中光分解経路図を図 1 に示す。

表 1. 1 回目の試験での照射区サンプルの定量結果(処理放射能に対する割合、%)

照射 時間	トリチウム [A]	合計
0	93.86	96.75
10	79.35	97.07
14	78.82	95.18
16	75.04	93.47
20	79.68	96.77
28	68.31	99.87
48	55.95	97.34
66	50.72	100.00
74	46.84	100.00
96	34.76	99.89
145	23.95	99.45

表 2. 補足試験での照射区サンプルの定量結果(処理放射能に対する割合、%)

照射 時間	トリチウム [A]	合計
0	93.93	100.00
16	87.25	99.53
74	67.57	100.00
145	28.05	99.11
240	22.05	99.01
276	18.19	98.59
372	8.42	100.00

表 3. 1 回目の試験での対照区サンプルの定量結果(処理放射能に対する割合、%)

照射 時間	トリネキサ ^β ックエチル [A]		合計
0	93.86		96.74
5	92.31		96.65
16	95.70		99.53
66	94.24		100.00
74	93.96		98.99
96	94.06		98.12

表 4. 補足試験での対照区サンプルの定量結果(処理放射能に対する割合、%)

照射 時間	トリネキサ ^β ックエチル [A]		合計
0	93.93		100.00
16	93.37		98.99
74	95.19		99.45
145	96.28		100.00
240	91.94		99.03
272	93.80		99.23
372	92.69		100.00

(3) 自然水中光分解試験 (滅菌自然水)

(資料No.M-09)

試験機関：シンジェンタジェロツツヒル研究所 (英国)

報告書作成年：2005 年

[GLP]

供試標識化合物：

標識トリネキサパックエチル

供試水：小湖 (Wood Moss Tarn) の自然水 (英国、pH6.13)、ガンマ線照射滅菌済。

試験条件：12 農産第 8147 号「水中光分解運命試験(2-6-2)」に従った。

光源；キセノンアーク灯 (紫外線フィルター付き)

照度；43.8~45.1 W/m² (300~400nm)

試験温度；25±2 °C

試験容器；石英ガラス製、ポリウレタン発泡栓およびテフロン製栓付き密閉系

照射期間；7 日間 (東京の春太陽光換算で 40.5 日相当)

試験濃度；10 µg/L (アセトニトリル 1%以下)

分析法：放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。代謝物は水/アセトニトリルで抽出後、HPLC で分析し、LC-MS-MS で確認した。

結果：

物質収支を表 1、代謝物の変化を表 2 に示す (いずれも 2 連の平均)。

揮発性物質は照射区で最大 0.8%で、それ以上の解析は行わなかった。暗所対照区では揮発性物質は認められなかった。回収率は照射区で 102.9~110.8%、暗所対照区で 105.9%であった。

トリネキサパックエチル[A]は 7 日後までに速やかに分解され、1.6%となった。

暗所対照区では、殆

ど分解は認められなかった

半減期の計算は、Hockey Stick のモデルで計算して、相関係数 $r^2 = 0.99$ が得られた。半減期は 72 時間で、東京の春太陽光換算で 17.5 日であった。

表 1 物質収支 (施用放射能に対する割合、%)

区	照射区							暗所 対照区
	0時間	24時間	32時間	2日	3日	5日	7日	
照射時間	0時間	24時間	32時間	2日	3日	5日	7日	7日
抽出相	102.9	103.5	106.3	105.0	110.8	108.0	105.3	105.9
揮発性物質	-	0.0	-	0.1	-	0.4	0.5	0.0
回収率	102.9	103.5	106.3	105.1	110.8	108.4	105.8	105.9

- : 分析せず

表 2 代謝物の変化 (施用放射能に対する割合、%)

区	照射区		暗所 対照区					
	0時間	24時間	32時間	2日	3日	5日	7日	7日
照射時間	0時間	24時間	32時間	2日	3日	5日	7日	7日
東京春太陽光 換算照射時間	0時間	5.8日	7.3日	11.6日	16.9日	28.7日	40.5日	-
トリネキサパ ックエチル[A]	102.9	92.8	91.9	75.4	56.6	22.7	1.6	101.6

5. 土壌吸着性試験

(資料No.M-10)

試験機関 : (財)化学品検査協会
報告書作成年 : 1994年

試験物質 : トリネキサパックエチル (CGA163935)

供試土壌 : 供試した土壌の特性を下表に示した。

土壌群名	水田土壌			畑地土壌		
	細粒強 グライ土	沖積固結強 グライ土	灰色 低地土	淡色 黒ボク土	褐色火山 灰土壌	中粗粒黄色 土大代統
採取場所	植調古川 試験地	植調新潟 第一試験地	植調岡山 試験地	北海道立 十勝農試内	日植防牛 久圃場内	岡山県 農試内
土性	軽埴土	軽埴土	埴壤土	埴壤土	微砂質 埴壤土	砂質 埴壤土
砂 (%)	14.0	24.4	60.3	57.1	26.2	60.5
シルト (%)	44.1	44.5	21.3	21.5	50.9	17.5
粘土 (%)	41.9	31.1	18.4	21.4	22.9	22.0
有機炭素含有率 (%)	3.18	1.65	2.29	2.56	4.19	0.69
pH H ₂ O	5.2	5.3	6.4	6.2	6.8	6.7
KCl	4.9	5.4	5.6	5.8	6.9	5.5
陽イオン交換 容量 (me/100g)	27.7	21.5	13.9	11.7	21.4	8.7
りん酸吸収係数	830	790	530	1330	2000	350
OECDNo.*	4	4	3	3	2	5

*: OECD 分類表に基づき申請者が記載した。

試験方法 : 「OECD化学品テストガイドライン106 吸着/脱着」に基づき実施した。

試験溶液の調整 ;

被験物質に 0.01M の塩化カルシウム溶液を添加し、0.45、1.01、2.02、4.47 μ g/mL となるように希釈することで試験溶液とした。

吸着平衡試験 ;

土壌 5g をはかりとり、精製水 5mL を加えて密栓し室温で一晩放置した。これに試験溶液 (1.01 μ g/mL) を加えて密栓し、室温で振とうした。2、4、8、16、24 時間後にそれぞれ取り出し、30 分間遠心分離した後、上澄みを分取し分析に供した。

吸着等温試験 ;

土壌 5g をはかりとり、精製水 5mL を加えて密栓し室温で一晩放置した。各土壌

に試験溶液 (0.45、1.01、2.02、4.47 $\mu\text{g/mL}$) を加え、密栓して室温で4時間振とうし吸着平衡化させた。終了後30分間遠心分離し、上澄みを分取し分析に供した。対照区として、各土壌に0.01M の塩化カルシウム溶液を20mL添加したものと及び土壌なしで試験溶液 (1.01 $\mu\text{g/mL}$) を加えたものを同様に操作した。

分析法 : 水 相

精製し、高速液体クロマトグラフィー

(UV) で定量した。

土 壌

精製後、高速液体クロマトグラフィー (UV) で定量した。

結果 : すべての土壌で24時間まで振とうしたが、変化率が10%以下にはならなかった。各土壌での変化が対照区とほぼ同等あるいはそれより小さくなった時点で吸着平衡になったと判断し、吸着平衡時間を4時間と設定した。

吸着等温試験では、試験物質の初期添加量の増加に伴い、土壌への吸着量は増加する傾向を示した。

トリネキサパックエチルの吸着平衡定数Kと有機炭素含有率OC%の間には相関は見られなかった。

次表にKおよびKoc値を示す。

採取場所	土壌群名	吸着指数 1/n	吸着平衡 定 数 K	相関係数 r	有機炭素 含有率 (OC%)	有機炭素 吸着定数 Koc
植調古川	細粒強グライ土	0.733	87.2	0.999	3.18	2740
植調新潟第一	沖積固結グライ土	0.653	41.8	0.994	1.65	2530
植調岡山	灰色低地土	0.995	7.17	0.986	2.29	313
十勝農試	淡色黒ボク土	0.918	17.1	0.994	2.56	670
日植防牛久	褐色火山灰土壌	0.889	7.88	0.984	4.19	188
岡山農試	中粗粒黄色土 大代統	0.925	8.20	0.992	0.69	1190

6. 代謝分解のまとめ

トリネキサパックの動物、植物、土壌および水中における代謝、分解および残留の要約は以下の通りである。

(1) 動物体内運命に関する試験

標識トリネキサパックエチルを低用量回静脈内投与 (0.91mg/kg)、単回経口投与 (0.97mg/kg)、高用量単回経口投与 (166mg/kg) および低用量反復経口投与 (0.97mg/kg) して、ラットにおける吸収、分布、排泄および代謝を調べた (資料No.M-01)。低用量を単回経口投与した場合、投与後12時間で投与量の87%以上が尿および糞中に排泄され、投与後168時間では約96%が排泄された。主たる排泄経路は尿であり、投与後168時間で投与量の約95%が尿中に排泄された。高用量単回経口投与、低用量静脈内投与および低用量反復経口投与でも、上記と同様な傾向が認められ、雌雄間でも排泄率および排泄経路に顕著な差は認められなかった。

特に、低用量単回経口投与と静脈内投与で排泄率に差が認められなかったことから、本剤は急速に吸収されるものと考えられる。

主要な組織および臓器における放射能の分布は、いずれの組織および臓器でもきわめて低く、投与経路、投与回数および性による差は認められなかった。高用量単回経口投与では、雌雄とも腎および脂肪における残留量が比較的高かったが、その他の組織では低用量単回経口投与と比較しても顕著な差はなかった。

また、標識トリネキサパックエチルを2用量 (1および200mg/kg) でラットに単回経口投与し、吸収および分布のキネティクス、並びに胆汁排泄率を調べた (資料No.M-02)。血中濃度は用量および雌雄に関係なく、投与後15分 (Tmax) で最高値に達し、消化管からの吸収が速いことが認められた。胆管カニューレ手術動物について、尿および胆汁に排泄された放射能と体内に残留する放射能の合計の投与量に対する割合として算出した投与後48時間の吸収率は約84%であった。胆汁中への排泄率はわずかで、投与後48時間で約3%であった。組織内の残留放射能は低用量・高用量ともにTmax時 (投与後

15分)に最も高く、特に腎、肝および全血で高い値を示したが、その後いずれの組織でもすみやかに減少した。尿および胆汁からは未変化の親化合物は検出されなかったが、
が認められた。

(2) 植物体内運命に関する試験

標識トリネキサパックエチルを温室で栽培した約3葉期の苗に40 g a.i./haの割合で散布し、代謝動向を調べた。また、160 g a.i./haの割合で散布を行い代謝物同定用とした。

40 g a.i./ha処理における収穫時のわら、籾殻および玄米で検出された総残留放射能はそれぞれ0.161, 0.168および0.085ppmであった。また、検出された未変化の親化合物[A]は総残留放射能の2%以下であった。収穫時の抽出性試料および非抽出性試料を
代謝物画分を得た結果、玄米の主要代謝物として、

が同定された。少量代謝物として、

が認められた。一方、非抽出性放射能が
と高レベルであったが、残留放射能は
と低かったため、さらなる特性検討は160 g a.i./ha処理の玄米を用いて行った。

代謝物同定用の160 g a.i./ha処理における収穫時の玄米の抽出性試料および非抽出性試料を
し代謝物画分を得た結果、40 g a.i./ha処理と同様に

が玄米の主要代謝物であることが確認され、
が少量代謝物であることが確認された。

また、わらおよび籾殻で検出された代謝物

と同定された。
た。

水稻におけるトリネキサパックエチルの代謝経路は以下の通りであった。

(3) 土壌中運命に関する試験

標識トリネキサパックエチルを砂壤土に10ppm添加し、室内の好氣的条件、好氣的/嫌氣的条件、滅菌好氣的条件に保った場合、半減期は好氣的条件下で3～6時間、嫌氣的条件下では10～25日であった。滅菌好氣的条件下では未変化の親化合物の減少は非常に緩慢であった。したがって、本剤の土壌中における分解は、微生物存在下で加速されると考えられる。

本剤の土壌中における分解は

と考えられる。嫌氣的条件下では、

が認められた（資

料No.M-04、M-05）。

(4) 環境中運命に関する試験

<加水分解>

標識トリネキサパックエチルをアセトニトリルに溶解後、緩衝液(pH5, 7, 9)で10ppmとなるように調製し、25℃の恒温水槽で30日間インキュベートした（資料No.M-06）。pH5およびpH7緩衝液中では分解はほとんど見られず、主な代謝物として
が
検出された。pH9緩衝液中では経時的に分解が進み、主要代謝物として
が
検出された。

非ラベル標識のトリネキサパックエチル溶液に光分解性試験装置で所定時間光を照射後、試験溶液を分析したところ、滅菌蒸留水および自然水ではそれぞれ32時間、8時間の半減期となった（東京春季相当でそれぞれ9.0、2.3時間）。

<水中光分解>

標識トリネキサパックエチルのアセトニトリル溶液をpH7滅菌緩衝液に添加することで10ppm試験溶液を調製し、光分解試験を行った（資料No.M-08）。照射条件下でのトリネキサパックエチル[A]の半減期は、63.5時間（東京春季14.7時間相当）であった。暗所対照区では、顕著な分解は認められなかった。主要光分解物として、
が検出された。

光分解の主要な経路は、

と考えられた。

標識トリネキサパックエチルを滅菌自然水に添加することで10 μ g/L試験溶液を調製し、光分解試験を行った（資料No.M-09）。

揮発性物質は照射区で最大 0.8%、暗所対照区では認められなかった。トリネキサパックエチル[A]は7日後までに速やかに分解され、1.6%となった。

半減期は72時間で、東京の春太陽光換算で17.5日であった。

<土壌吸着>

土壌吸着性試験は、トリネキサパックエチル（非ラベル体）を用いて吸着および脱着特性を水田土壌および畑地土壌でそれぞれ3種ずつ、計6種で試験した（資料No.M-10）。吸着平衡定数は7.17～87.2の範囲であり、Koc値は188～2740の範囲内であった。

トリネキサバクエチルの動物、植物および土壌における代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

8. 代謝分解の概要

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

付. トリネキサパッケチルの開発年表