

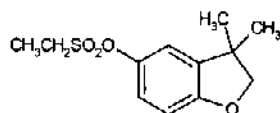
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1. 動物体内運命試験  
(経口投与後の排泄及び分布)

(資料 No. 運命 1～運命 3)  
試験機関：Schering Agrochemicals Ltd.  
Chesterford Park 研究所(英国)  
報告年：1988 年

供試化合物：

ベンフレセート標識体 (以下、標識体)  
化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-ベンゾフラン-5-イル=エタンサルホナート  
構造式：



\* : <sup>14</sup>C-標識位置  
比放射能：29.92 mCi/g  
放射化学的純度： %

非標識ベンフレセート (以下、非標識体)  
純度： %

供試動物：

CD (SD) 系ラット

標識位置選定理由

ベンフレセートの化学構造上、安定な  
の <sup>14</sup>C 標識体を使用した。

投与量及び設定根拠：

本試験及び他の動物体内運命試験での投与量として、高低の 2 投与量を設定した。  
低投与量は無毒性量と考えられた 10 mg/kg 体重とし、高投与量はその 100 倍の 1000 mg/kg 体重とした。

試験群：

資料 No.	試験群	投与量	投与方法	匹数/群	標識体投与時体重
運命 1	低投与量単回経口投与	10mg/kg 体重	単回経口投与	雌雄各 5	雄 155～175g 雌 115～140g
	低投与量連続経口投与	10 mg/kg 体重	非標識体を 14 日間反復経口投与後、第 15 日に標識体を単回経口投与	雌雄各 5	雄 206～230g 雌 143～168g
運命 2	高投与量単回経口投与	1000 mg/kg 体重	単回経口投与	雌雄各 5	雄 155～175g 雌 115～140g
運命 3	低投与量単回静脈内投与	10 mg/kg 体重	単回静脈内投与	雌雄各 5	雄 144～160g 雌 147～165g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 試験方法：

投与群、投与方法及び動物の維持：

標識体及び非標識体を 20% Cremophor EL 水溶液に溶解し、放射性標識投与液を調製した。また同濃度の非標識体投与液を調製した。

試験群の項に示した方法で投与後、動物を糞尿分離器付きのガラス製代謝ケージに収容した。

試料の採取：

排泄物試料の採取は次の時間間隔で行った。

資料 No.	試験群	尿試料	糞試料
運命 1	低投与量単回経口投与	標識体投与後	標識体投与後
	低投与量連続経口投与	0～8 時間、8～24 時間、 24～48 時間、48～72 時間、 72～96 時間(*)	0～24 時間、24～48 時間、 48～72 時間、72～96 時間(*)
運命 2	高投与量単回経口投与		
運命 3	低投与量単回静脈内投与		

(\*) 低投与量連続経口投与群の雌及び高投与量単回経口投与群の雌雄について採取。

また動物を単回投与後 72 時間（低投与量経口投与群及び同静脈内投与群）及び 96 時間（高投与量経口投与群）に屠殺し、次の臓器／組織を採取した。

採取臓器／組織

骨、脳、心臓、腎臓、肝臓、筋肉、卵巣／精巣、腎周辺脂肪、脾臓及びカス

試料中放射能の測定：

尿試料及びケージ洗浄液を Fisofluor MPC と混合し、液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能を測定した。なおケージ洗浄液中の放射能は、尿試料の放射能と合算した。

糞試料はエタノール中で均質化して抽出し、濾過後の抽出物を尿試料及びケージ洗浄液と同様に測定した。

糞試料残渣及び臓器／組織試料中の放射能を、オキサダイザー内で試料を燃焼させて測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果：

尿及び糞中への放射能排泄：

表 1 に、尿及び糞への放射能排泄を示す。

投与放射能の排泄は何れの試験群でも速やかであり、主排泄経路は尿であった。

低投与量 (10mg/kg 体重)

低投与量投与群 (単回経口投与、連続経口投与及び単回静脈内投与群) では、雌雄とも投与放射能の体外への排泄は投与後 48 時間以内に実質的に終了した。

尿及び糞への放射能排泄比率に投与方法による差は認められなかった。

また、連続経口投与群の尿排泄放射能は雄 66.2% 及び雌 75.6% であり、単回経口投与 (尿排泄放射能：雄 83.8%、雌 90.1%) と比較して尿排泄放射能の比率が低下した。

単回経口投与群の雌雄の糞排泄放射能は、それぞれ投与放射能に対して雄 23.3% 及び雌 12.2% と雌と比して雄で高く、同様の結果が連続投与群及び静脈内投与群でも認められた。

なお単回静脈内投与群の雌雄で認められた糞排泄放射能は、胆汁への放射能排泄に由来するものと考えられた。

高投与量 (1000mg/kg 体重)

低投与量投与時と同様に、雌雄とも投与放射能の体外への排泄は投与後 48 時間以内に終了した。この投与量での糞排泄放射能は雌雄とも投与放射能に対しておよそ 10% と同様であった。

表 1：尿及び糞への放射能排泄

標識体 投与後 時間 (hr)	資料 No. 運命 1								資料 No. 運命 2				資料 No. 運命 3			
	低投与量 単回経口投与群				低投与量 連続経口投与群				高投与量 単回経口投与群				低投与量 単回静脈内投与群			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0~8	70.0	21.0	67.9	10.8	42.9	28.3	51.2	10.3	51.1	7.2	33.1	6.1	39.8	24.1	66.9	10.5
8~24	11.9		20.3		19.8		20.8		25.4		34.8		26.2		19.8	
24~48	1.6	2.0	1.6	1.2	2.8	4.1	2.1	2.7	4.0	2.2	14.2	3.6	2.6	3.7	2.0	1.3
48~72	0.3	0.3	0.3	0.2	0.7	0.9	0.6	0.3	0.8	0.4	1.4	0.6	0.8	0.7	1.0	0.3
72~96							0.9	0.1	0.5	0.2	0.5	0.1				
小計	83.8	23.3	90.1	12.2	66.2	33.3	75.6	13.4	81.7	10.0	84.0	10.4	69.5	28.5	89.6	12.0
合計	107.1		102.3		99.5		89.0		91.7		94.4		98.0		101.6	

(表中の数値は投与放射能に対する%、n=5の平均値)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

臓器／組織内分布：

表 2 に、投与後 72 時間（低投与量単回経口投与群及び同静脈内投与群）及び 96 時間（高投与量単回経口投与群）における放射能の臓器／組織内分布を示す。

低投与量単回経口投与群及び同静脈内投与群では、雌雄とも脂肪（腎周辺）に相対的に高い放射能残留が認められた。脂肪（腎周辺）における放射能濃度は、低投与量単回経口投与群で雄 0.06～0.21mg 有効成分当量/kg 及び雌 0.03～0.07mg 有効成分当量/kg であり、低投与量単回静脈内投与群で雄 0.05～0.18 有効成分当量/kg 及び雌 0.01～0.06 有効成分当量/kg であった。

また高投与量単回経口投与群では、雄で脂肪（腎周辺）及び雌で卵巣の放射能濃度が最も高く、値はそれぞれ 2.35～9.20mg 有効成分当量/kg（雄：脂肪（腎周辺））及び 1.05～4.71mg 有効成分当量/kg（雌：卵巣）であった。

また雌雄とも、代謝・排泄に関する肝臓及び腎臓に高い放射能濃度が認められた。

表 2：臓器/組織内放射能濃度（表中の数値は mg 有効成分当量/kg.）

臓器\性別	資料 No. 運命 1				資料 No. 運命 2				資料 No. 運命 3			
	低投与量 単回経口投与群 (投与後 72 時間)				高投与量 単回経口投与群 (投与後 96 時間)				低投与量 単回静脈内投与群 (投与後 72 時間)			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	最低値	最高値	最低値	最高値	最低値	最高値	最低値	最高値	最低値	最高値	最低値	最高値
骨	0.01	0.01	N/D	0.01	0.51	0.63	0.15	0.52	0.01	0.06	0.00	0.01
脳	N/D	0.01	N/D	0.01	N/D	0.70	0.18	0.59	0.00	0.01	0.00	0.01
心臓	N/D	0.03	N/D	0.01	0.44	0.62	N/D	0.52	—	—	—	—
腎臓	0.01	0.03	0.01	0.02	0.99	3.00	0.73	2.46	0.00	0.07	0.01	0.05
肝臓	N/D	0.04	0.01	0.02	1.05	2.22	0.42	1.37	0.02	0.10	N/D	0.05
肺	0.03	0.01	0.00	0.01	0.38	1.08	0.00	1.30	0.00	0.02	0.01	0.02
筋肉	0.01	0.03	N/D	0.01	N/D	0.62	N/D	0.70	0.00	0.05	0.00	0.01
脂肪(腎周辺)	0.06	0.21	0.03	0.07	2.35	9.20	N/D	2.71	0.05	0.18	0.01	0.06
脾臓	N/D	0.03	N/D	0.01	N/D	4.53	0.56	1.17	0.02	0.13	0.01	0.01
卵巣			0.03	0.07			1.05	4.71			N/D	0.09
精巣	N/D	0.01			N/D	0.03			0.01	0.02		
カーカス	0.01	0.05	N/D	0.03	0.01	0.05	0.09	0.83	0.01	0.07	N/D	0.02

—：報告書に記載無し。N/D：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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 動物体内運命試験

(低投与量 (10mg/kg 体重) 又は高投与量 (1000 mg/kg 体重) 単回経口投与後の分布)  
(資料 No.運命 4)

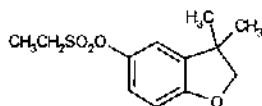
試験機関：Schering Agrochemicals Ltd.  
Chesterford Park 研究所(英国)  
報告年：1991年

#### 供試化合物：

ベンフレセート標識体 (以下、標識体)

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-ベンゾフラン-5-イル=エタンサルホナート

構造式：



\* : <sup>14</sup>C-標識位置  
比放射能：139 μCi/mg  
放射化学的純度： %

非標識ベンフレセート (以下、非標識体)

純度： %

#### 供試動物：

CD (SD) 系ラット、1群雌雄各 18 匹、体重：165～235 g

#### 投与量：

10 mg/kg 体重 (低投与量) 及び 1000mg/kg 体重 (高投与量)

#### 試験方法：

投与群、投与方法及び動物の維持：

標識体及び非標識体をコーン油に溶解し、低投与量及び高投与量用の投与溶液をそれぞれ調製した。

所定の投与量を低投与量単回経口投与群及び高投与量単回経口投与群の動物に経口投与し、3 匹/性毎にケージに收容した。

屠殺及び試料の採取：

単回経口投与後 6 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間及び 144 時間に各投与群の雌雄各 3 匹を屠殺し、次の臓器/組織を採取した。

採取臓器/組織

副腎、血液及び血漿、骨、脳、カーカス、眼、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、生殖腺 (卵巣/精巣)、腎周囲脂肪及び脾臓

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 放射能測定：

採取した臓器／組織内放射能の測定は、次のとおり行った。

血 漿：一定量をシンチラント Scintran FHV に直接混合し、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

血液及び骨：一定量を Packard 307 サンプルオキシダイザー内で燃焼させ、生成した  $^{14}\text{CO}_2$  を Carbosorb /Permafluor V に捕集し、LSC で測定した。

副腎、眼、筋肉及び脂肪：試料全て又は一部を可溶化して塩酸酸性とし、シンチラント Scintran FHV と混合して LSC で測定した。

上記以外の臓器／組織：各試料を水でホモジナイズし、その一定量を可溶化及び塩酸酸性とし、シンチラント Scintran FHV と混合して LSC で測定した。

#### 薬物動態解析：

血漿中の放射能濃度に基づき、非コンパートメント対数線形回帰法を用いた Topfit 薬物動態プログラムによりベンプレセートの最終半減期を算出した。

なお低投与量単回経口投与では、血漿中の放射能濃度が低かったため最終半減期を算出しなかった。

#### 試験結果：

##### 臓器／組織内分布：

表 1（運命-14 頁）及び表 2（運命-15 頁）に、それぞれ低投与量（10 mg/kg 体重）及び高投与量（1000mg/kg 体重）単回経口投与後の経時的臓器／組織内分布を示す。なお表 1 及び表 2 における臓器／組織内分布は、臓器／組織内放射能濃度（mg 有効成分当量/kg）及び投与放射能の臓器／組織への分布率（以下、分布率）で表した。

##### 低投与量（10mg/kg 体重）単回経口投与（表 1）

何れの臓器及び組織における放射能濃度は低く、投与後 48 時間では大部分の臓器／組織において検出限界以下（ND）となった。

消化管を除く臓器／組織では、雌雄とも排泄臓器／器官（腎臓及び肝臓）に高濃度の放射能が認められた。

腎臓での最高放射能濃度は、雌雄とも投与後 6 時間に認められ、それぞれ雄：3.39mg 有効成分当量/kg（分布率：0.28%）及び雌：3.82mg 有効成分当量/kg（分布率：0.29%）であった。腎臓の放射能濃度は投与後 24 時間には雄：0.40mg 有効成分当量/kg（分布率：0.04%）及び雌：1.04mg 有効成分当量/kg（分布率：0.12%）へと減少し、投与後 48 時間には雌雄とも検出限界以下（ND）となった。

肝臓での最高放射能濃度も雌雄とも投与後 6 時間に認められ、雄：1.48mg 有効成分当量/kg（分布率：0.59%）及び雌：0.98mg 有効成分当量/kg（分布率：0.39%）であり、投与後 24 時間にはそれぞれ雄：0.40mg 有効成分当量/kg（分布率 0.04%）及び雌：1.04mg 有効成分当量/kg（分布率 0.12%）へと減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

消化管での最高放射能濃度は投与後 6 時間に認められ、雄 49.42mg 有効成分当量/kg (分布率: 49.70%) 及び雌 40.28mg 有効成分当量/kg (分布率: 42.40%) であった。消化管の放射能濃度は他の臓器/組織と同様に経時的に減少した。

#### 高投与量 (1000mg/kg 体重) 単回経口投与 (表 2)

低投与量単回経口投与時と同様に、臓器/組織からの放射能消失は速かった。

雄での最高放射能濃度 (消化管を除く) は、投与後 6 時間の腎臓に認められた。投与後 6 時間の腎臓の放射能濃度は 354.7mg 有効成分当量/kg (分布率: 0.32%) であったがその後経時的に減少し、投与後 144 時間には 0.73mg 有効成分当量/kg (分布率: <0.01%) となった。また雄では、腎臓に次いで脂肪 (腎周囲)、肝臓及びカーカスに高濃度の放射能が認められた。これらの臓器/組織での最高放射能濃度 (約 120~150mg 有効成分当量/kg) は何れも投与後 6 時間に認められ、その後腎臓と同様に経時的に減少した。

雌での最高放射能濃度 (消化管を除く) は、投与後 6 時間の脂肪 (腎周囲) に認められ、その値は 513.2mg 有効成分当量/kg であった。脂肪 (腎周囲) の放射能濃度は経時的に減少し、投与後 144 時間には検出限界以下 (ND、分布率: <0.01%) となった。脂肪 (腎周囲) に次いで高放射能濃度が認められた臓器/組織は、腎臓、副腎及び肝臓であった。これらの臓器/組織での最高放射能濃度 (約 110~210mg 有効成分/kg) は雄と同様に投与後 6 時間に認められ、その後は経時的に減少した。

消化管での最高放射能濃度は投与後 6 時間に認められ、雄 4784.8mg 有効成分当量/kg (分布率: 52.50%) 及び雌 4771.0mg 有効成分当量/kg (分布率: 61.50%) であった。消化管の放射能濃度は他の臓器/組織と同様に経時的に減少した。

#### 血漿中半減期

高投与量 (1000mg/kg 体重) 単回経口投与後の血漿中放射能濃度に基づき、血漿中の最終半減期は次のとおり算出された。

	高投与量 (1000mg/kg 体重) 単回投与	
	雄	雌
最終半減期 (時間、hr)	33.79	27.90

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1：低投与量（10mg/kg 体重）単回経口投与後の経時的臓器/組織内分布（表中の数値は n=3 の平均値）

		雄						雌					
		6 h	24h	48h	72h	96h	144h	6 h	24h	48h	72h	96h	144h
血液	mg ai/kg	0.59	0.07	0.02	ND	ND	ND	0.43	0.09	ND	ND	ND	ND
	分布率%	0.02	—	—	—	—	—	0.01	—	—	—	—	—
血漿	mg ai/kg	0.95	0.10	0.02	ND	ND	ND	0.68	0.14	ND	ND	ND	ND
	分布率%	0.03	—	—	—	—	—	0.03	—	—	—	—	—
副腎	mg ai/kg	0.17	ND	ND	ND	ND	ND	0.19	ND	ND	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
骨	mg ai/kg	0.19	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脳	mg ai/kg	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
カーカス	mg ai/kg	0.58	0.62	0.13	0.05	0.05	0.03	0.60	0.70	0.14	0.07	0.04	0.03
	分布率%	4.13	4.62	1.02	0.45	0.46	0.29	4.41	5.35	1.09	0.56	0.33	0.26
眼	mg ai/kg	0.06	0.04	ND	ND	ND	ND	0.05	ND	ND	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
消化管	mg ai/kg	49.42	3.84	1.99	0.59	0.36	0.18	40.28	3.53	0.62	0.20	0.07	ND
	分布率%	49.70	5.15	2.52	0.85	0.50	0.28	42.40	3.72	0.75	0.25	0.10	0.04
心臓	mg ai/kg	0.21	ND	ND	ND	ND	ND	0.18	ND	ND	ND	ND	ND
	分布率%	0.01	—	—	—	—	—	0.01	—	—	—	—	—
腎臓	mg ai/kg	3.39	0.40	ND	ND	ND	ND	3.82	1.04	ND	ND	ND	ND
	分布率%	0.28	0.04	—	—	—	—	0.29	0.12	—	—	—	—
肝臓	mg ai/kg	1.48	0.21	0.10	ND	ND	ND	0.98	0.17	ND	ND	ND	ND
	分布率%	0.59	0.11	0.05	0.03	0.01	0.01	0.39	0.05	0.03	0.01	—	—
肺	mg ai/kg	0.96	ND	ND	ND	ND	ND	0.30	ND	ND	ND	ND	ND
	分布率%	0.07	0.01	—	—	—	—	0.02	—	—	—	—	—
筋肉	mg ai/kg	0.18	ND	ND	ND	ND	ND	0.10	ND	ND	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脂肪 (腎周囲)	mg ai/kg	0.74	ND	ND	ND	ND	ND	0.42	ND	ND	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脾臓	mg ai/kg	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
卵巣	mg ai/kg							0.25	0.06	ND	ND	ND	ND
	分布率%							—	—	—	—	—	—
精巣	mg ai/kg	0.12	ND	ND	ND	ND	ND						
	分布率%	0.01	—	—	—	—	—						

注：mg ai/kg = mg 有効成分当量/kg、分布率% = (臓器/組織内放射能) ÷ (投与放射能) × 100

ND：検出限界以下、—：<0.01%



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2：高投与量（1000mg/kg 体重）単回経口投与後の経時的臓器／組織内分布（表中の数値は n=3 の平均値）

		雄						雌					
		6 h	24h	48h	72h	96h	144h	6 h	24h	48h	72h	96h	144h
血液	mg ai/kg	47.64	9.65	1.52	0.87	0.53	0.47	30.41	10.12	1.30	0.73	0.66	0.38
	分布率%	0.02	—	—	—	—	—	0.01	—	—	—	—	—
血漿	mg ai/kg	75.08	15.02	1.75	0.64	0.24	0.23	47.92	15.77	1.41	0.59	0.38	0.12
	分布率%	0.03	—	—	—	—	—	0.02	0.01	—	—	—	—
副腎	mg ai/kg	78.29	3.29	0.72	0.72	0.45	ND	166.24	4.75	1.36	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	0.01	—	—	—	—	—
骨	mg ai/kg	11.23	4.97	0.53	ND	ND	ND	14.98	2.45	ND	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脳	mg ai/kg	8.42	ND	ND	ND	ND	ND	9.91	0.95	ND	ND	ND	ND
	分布率%	0.01	—	—	—	—	—	0.01	—	—	—	—	—
カーカス	mg ai/kg	129.06	22.62	16.33	6.19	3.19	4.73	84.67	39.54	22.06	14.27	11.93	1.46
	分布率%	8.77	1.63	1.24	0.51	1.16	0.43	5.78	2.95	1.80	1.10	0.95	0.12
眼	mg ai/kg	7.25	1.34	0.36	0.38	NA	ND	12.71	1.69	0.68	ND	NA	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
消化管	mg ai/kg	4784.8	868.82	97.12	40.48	14.01	8.62	4771.0	1017.5	65.89	17.78	18.20	2.35
	分布率%	52.50	9.74	1.29	0.50	0.97	0.13	61.50	11.20	0.71	0.22	0.23	0.04
心臓	mg ai/kg	27.38	3.88	ND	ND	ND	ND	20.97	3.87	ND	ND	ND	ND
	分布率%	0.01	—	—	—	—	—	0.01	—	—	—	—	—
腎臓	mg ai/kg	354.66	53.35	9.00	1.71	0.90	0.73	208.12	67.10	4.91	1.45	1.68	0.88
	分布率%	0.32	0.05	0.01	—	—	—	0.16	0.06	—	—	—	—
肝臓	mg ai/kg	120.48	26.77	7.12	4.20	2.55	1.47	114.27	28.58	5.65	2.71	2.09	ND
	分布率%	0.45	0.13	0.04	0.02	0.06	0.01	0.44	0.14	0.03	0.01	0.01	—
肺	mg ai/kg	31.62	5.44	ND	ND	ND	ND	83.61	6.18	0.89	ND	ND	ND
	分布率%	0.02	—	—	—	—	—	0.05	—	—	—	—	—
筋肉	mg ai/kg	22.09	2.86	0.77	ND	ND	ND	16.70	3.76	0.73	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脂肪腎 周囲	mg ai/kg	152.07	26.37	3.17	1.89	1.18	0.87	513.18	34.74	4.45	2.61	2.04	1.02
	分布率%	—	—	—	—	—	—	0.03	—	—	—	—	—
脾臓	mg ai/kg	19.29	2.01	ND	ND	ND	ND	11.60	2.11	ND	ND	ND	ND
	分布率%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
卵巣	mg ai/kg							138.37	6.70	1.46	0.42	0.33	0.18
	分布率%							0.01	—	—	—	—	—
精巣	mg ai/kg	19.00	1.88	0.80	ND	ND	ND						
	分布率%	0.02	—	—	—	—	—						

注：mg ai/kg = mg 有効成分当量/kg、分布率% = (臓器/組織内放射能) ÷ (投与放射能) × 100  
 ND：検出限界以下、NA：測定せず、—：<0.01%



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

動物体内運命試験  
(代謝物の同定)

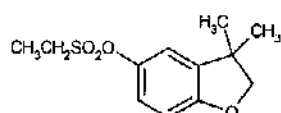
(資料 No. 運命 5)

試験機関：Schering Agrochemicals Ltd.  
Chesterford Park 研究所(英国)  
報告年：1988年

供試化合物：

ベンフレセート標識体 (以下、標識体)

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-ベンゾフラン-5-イル-エタンスルホナート  
構造式：



\* : <sup>14</sup>C-標識位置  
比放射能：29.92 mCi/g  
放射化学的純度： %

非標識ベンフレセート (以下、非標識体)

純度： %

供試動物：

CD (SD) 系ラット

投与量：

10 mg/kg 体重 (低投与量) 又は 1000 mg/kg 体重 (高投与量)

試験方法：

投与群、投与方法、供試材料：

本試験は資料 No. 運命 1~3 と並行して行われた。

標識体と非標識体を Cremophor EL 水溶液に溶解し、投与溶液を調製した。

試験群、投与方法及び試料の採取を下表に示す。

投与量	投与方法 (試験群)	動物数 (匹)	体重 (g)	試料の採取
10 mg/kg 体重 (低投与量)	単回経口投与	雌雄各 5	雄：142~172 雌：130~168	尿：標識体投与後 0~8 時間及び 8~24 時間の尿を採取
1000 mg/kg 体重 (高投与量)	単回経口投与	雌雄各 5	雄：157~181 雌：121~151	
10 mg/kg 体重 (低投与量)	単回静脈内投与	雌雄各 5	雄：135~166 雌：138~165	糞：標識体投与後 0~24 時間の糞試料を採取し、 で抽出
10 mg/kg 体重 (低投与量)	連続経口投与 (非標識体を 14 日間反復投与後、 標識体を単回経口投与。)	雌雄各 5	雄：221~273 雌：155~215	

代謝物の定量及び同定/特徴付け：

尿試料及び糞

抽出物中の代謝物の定量は、放射能検出器付き逆相高速液

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

体クロマトグラフィー（HPLC）及び薄層クロマトグラフィー（TLC）で行った。  
また尿試料の一部を濃塩酸で加水分解（90℃、1時間）し、逆相 HPLC に供した。  
クロマトグラフィーには、想定代謝物の標準品をマーカーとして使用した。

#### 試験結果：

尿中代謝物の生成量（標識体投与後 0～8 時間の採取尿）を表 1 に、糞中代謝物の生成量（標識体投与後 0～24 時間後の糞抽出物）を表 2 にそれぞれ示す。

#### 尿中代謝物（表 1）

雌雄及び投与量並びに投与方法にかかわらず、(1) が主要尿中代謝物として認められた。酸加水分解前の尿試料において、(2) は単回経口投与群（投与量：10 又は 1000mg/kg 体重）及び連続経口投与群（投与量：10mg/kg 体重）の何れでも尿排泄放射能（標識体投与後 0～8 時間）の約 (3) を占めていた。対して単回静脈内投与群では、雄の (4) の生成量（尿排泄放射能の (5)）がやや低下し、(6) の生成量（尿排泄放射能の (7)）がやや増加した。また酸加水分解前の尿試料では、1000mg/kg 体重を単回経口投与した雌雄にのみ (8)（尿排泄放射能に対して雄：(9)、雌：(10)）の (11) が認められた。

尿試料の酸加水分解により、加水分解前と比較して尿排泄放射能に占める (12) の比率が増加したが、酸性条件において (13) の遊離酸が (14) へ変換 (15) されたものであった。また酸加水分解により、(16) の投与群でも認められた。このことから、当該代謝物はラット体内において (17) が (18) されたものと考えられた。

尿中に、未変化の (19) は認められなかった。

また投与後 24 時間尿の TLC 分析でも投与後 8 時間尿と同じ代謝物が認められ、(20) が主要代謝物であった。

#### 糞中代謝物（表 2）

尿中代謝物と同様に、(21) が主要糞中代謝物として認められ、(22) も認められた。また (23) の比率は、1000mg/kg 体重の単回経口投与群で高かった。

尿と同様に、糞においても (24) は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1: 尿中代謝物の生成量 (表中の数値は標識体投与後 0~8 時間の尿排泄放射能に対する%)

代謝物	性別	10mg/kg 体重 単回経口投与群		1000mg/kg 体重 単回経口投与群		10mg/kg 体重 単回静脈内投与群		10mg/kg 体重 連続経口投与群(*)	
		酸加水分解		酸加水分解		酸加水分解		酸加水分解	
		前	後	前	後	前	後	前	後
親化合物 [A]	雄	—	—	—	—	—	—	—	<1
	雌	—	—	—	—	—	—	—	—
	雄								
	雌								
	雄								
	雌								
	雄								
	雌								
	雄								
	雌								

(\*): 非標識体を 14 日間反復投与後、標識体を単回経口投与。

—: 検出されず。

表 2: 糞中代謝物の生成量 (表中の数値は標識体投与後 0~24 時間の糞排泄放射能に対する%)

代謝物	性別	10mg/kg 体重 単回経口投与	1000mg/kg 体重 単回経口投与	10mg/kg 体重 単回静脈内投与	10mg/kg 体重 連続経口投与(*)
親化合物 [A]	雄	—	—	—	—
	雌	—	—	—	—
	雄				
	雌				
	雄				
	雌				
	雄				
	雌				
	雄				
	雌				

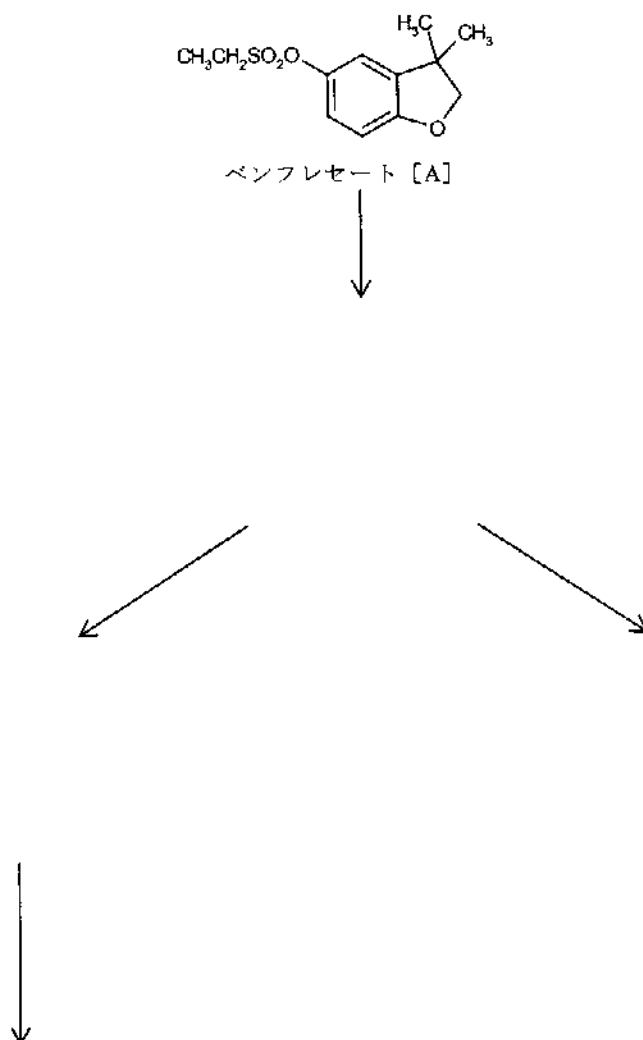
(\*): 非標識体を 14 日間反復投与後、標識体を単回経口投与。—: 検出されず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 推定代謝経路

以上の結果から、親化合物ベンフレセート [A] は速やかに  
を受け、 を生成すると考えられた。また の  
一部が 反応を受ける一方、大部分は更に  
主要代謝物かつ に変換された。

以下にベンフレセートのラット体内における推定代謝経路を示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 動物体内運命試験

(吸収及び薬物動態パラメータの測定)

(資料 No. 運命 6)

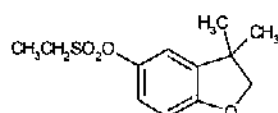
試験機関：Schering Agrochemicals Ltd.  
Chesterford Park 研究所(英国)  
報告年：1988 年

### 供試化合物：

ベンフレセート標識体 (以下、標識体)

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-ベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート

構造式：



\*：<sup>14</sup>C-標識位置

比放射能：29.92 mCi/g

放射化学的純度： %

非標識ベンフレセート (以下、非標識体)

純度： %

### 供試動物：

CD (SD) 系ラット

### 投与量：

10 mg/kg 体重 (低投与量) 又は 1000 mg/kg 体重 (高投与量)

### 試験方法：

投与群、投与方法及び試料採取：

本試験では試料 No. 運命 1~3 と並行して行われた。

標識体と非標識体を Cremophor EL 水溶液に溶解し、投与溶液を調製した。

試験群、投与方法及び試料の採取を下表に示す。

投与量	投与方法 (試験群)	動物数 (匹)	体重 (g)	試料の採取
10 mg/kg 体重 (低投与量)	単回経口投与	雌雄各 5	雄：142~172 雌：130~168	エーテル麻酔下で 採血し、血漿を遠心 分離した。
1000 mg/kg 体重 (高投与量)	単回経口投与	雌雄各 5	雄：157~181 雌：121~151	
10 mg/kg 体重 (低投与量)	単回静脈内投与	雌雄各 5	雄：135~166 雌：138~165	
10 mg/kg 体重 (低投与量)	連続経口投与 (非標識体を 14 日間反復投与 後、標識体を単回経口投与。)	雌雄各 5	雄：221~273 雌：155~215	

なお各試験群からの採血は、次の時点で行った。

最終投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間及び 18 時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血漿試料の測定／分析：

血漿試料の総放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定し、各採取時点での血漿中総放射能濃度（mg 有効成分当量/L 血漿）を算出した。またベンフレセート [A] 及び の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した。

薬物動態パラメータの算出：

各試験群の血中薬物濃度曲線（血漿中総放射能、親化合物ベンフレセート、）から、次に示す薬物動態パラメータを算出した。

$C_{max}$	：最高血漿中（薬物）濃度（単位：mg 有効成分当量/L, mg ai eq./L）
$t_{max}$	：最高血漿中濃度到達時点
$t_{1/2}$	：血漿中半減期（hrs）
$\%_{max}$	： $C_{max}$ 時の総放射能に占めるベンフレセート及び環開裂 NC20696 の%
AUC	：血漿中薬物濃度時間曲線下面積（単位：mg・hrs/L）
CL	：クリアランス（mL/min/kg）

吸収比の推定：

低投与量（10mg/kg 体重）の単回経口投与及び単回静脈内投与時の（血漿中総放射能に基づく）AUC を用いて、単回経口投与時の吸収比を算出した。

$$\text{吸収比} = \text{単回経口投与時の AUC} \div \text{単回静脈内投与時の AUC}$$



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 試験結果：

薬物動態パラメータ：

表 1 に、血漿中総放射能、親化合物ベンフレセート [A] 及び  
の薬物動態パラメータを示す。また表 2 に、各採血時点での血漿中濃度（血漿中総  
放射能、親化合物ベンフレセート [A] 及び  
）を示す。

### 血漿中総放射能（表 1）

低投与量（10mg/kg 体重）試験群の各薬物動態パラメータに投与方法、投与回数  
及び性別による差は認められなかった。

低投与量（10mg/kg 体重）試験群の最高血漿中放射能濃度（ $C_{max}$ ）は、投与方法  
及び回数にかかわらず雌雄とも同様（2.5～7 mg 有効成分当量/L）であり、一方、  
高投与量（1000mg/kg 体重）単回経口投与群の  $C_{max}$  は、雄 180.3mg 有効成分当  
量/L 及び雌 113.6mg 有効成分当量/L であった。最高血漿中放射能濃度への到達  
（ $t_{max}$ ）は、高投与量単回経口投与群の雄で 60 分に認められたこと以外は何れ  
も最終投与後 15 分から 30 分に認められた。

血漿中総放射能半減期（ $t_{1/2}$ ）は、低投与量（10mg/kg 体重）試験群において投  
与方法及び雌雄にかかわらず約 3～4 時間と速やかであり、高投与量（1000mg/kg  
体重）単回経口投与群では約 5 時間（雌）～6 時間（雄）と幾分延長されたが速  
やかであった。

低投与量（10mg/kg 体重）及び高投与量（1000mg/kg 体重）単回経口投与群間で  
血漿中総放射能濃度時間下曲線面積（AUC）を比較すると、雌雄とも高投与量  
投与群の値が低投与量投与群の約 70 倍であり、投与量にほぼ比例したものと考  
えられた。一方、最高血中濃度（ $C_{max}$ ）では雌雄とも高投与量群の値が低投与量  
群の約 25 倍と投与量に比例せず、高投与量投与時の吸収が遅延したと考えられ  
た。

またクリアランス（CL）値に、投与量、投与回数及び投与方法による差は認め  
られなかった。

### 親化合物ベンフレセート [A]（表 1）

低投与量（10mg/kg 体重）及び高投与量（1000mg/kg 体重）単回経口投与群間で  
最高血中薬物濃度（ $C_{max}$ ）について比較すると、高投与量群の値が低投与量群の  
値の 63 倍（雄）及び 109 倍（雌）となり、供試した投与量範囲において吸収及  
び代謝に関する速度過程が線型性であると示唆された。

また低投与量単回経口投与及び静脈内投与群間で最高血中薬物濃度（ $C_{max}$ ）を比  
較すると、経口投与群の値が静脈内投与群の値の約 1/3（雄）及び 1/10（雌）と  
であった。このことから、経口投与されたベンフレセートは消化管から吸収さ  
れ、肝初回通過効果を受けた後に全身に循環するものと推定された。

（表 1 及び表 2）

表 2 に示すとおり、  
は全試験群で血漿中総放射能の大部分を占  
めていた。得られた薬物動態パラメータは血漿中全放射能濃度の値と類似して  
いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1：薬物動態パラメータ

パラメータ		10mg/kg 体重 単回経口投与群		1000mg/kg 体重 単回経口投与		10mg/kg 体重 単回静脈内投与		10mg/kg 体重 連続経口投与(*)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿中 総放射能	C <sub>max</sub> (mg ai eq/L)	6.92	4.46	180.3	113.6	3.20	2.88	2.84	4.00
	t <sub>max</sub> (min.)	15	30	60	15	30	30	15	15
	t <sub>1/2</sub> (hrs)	3.0	3.2	6.4	4.9	3.0	3.1	4.1	3.4
	AUC (mg · hrs/L)	16.2	14.1	1138	966	15.7	13.2	15.9	11.8
	CL (mL/min/kg)	10.3	11.8	14.7	17.3	10.6	12.7	10.4	14.2
親 化合物 [A]	C <sub>max</sub> (mg ai eq/L)	0.19	0.15	12.0	16.4	0.63	1.33	0.04	0.22
	t <sub>max</sub> (min.)	5	5	60	15	30	15	5~15	5
	% <sub>max</sub>	6	7	7	14	20	86	4	3
	t <sub>1/2</sub> (hrs)	#	3.5	#	2.8	1.4	#	4.0	#
	C <sub>max</sub> (mg ai eq/L)								
	t <sub>max</sub> (min.)								
	% <sub>max</sub>								
	t <sub>1/2</sub> (hrs)								
	AUC (mg · hrs/L)								
	CL (mL/min/kg)								

#：算出できず。

表 2：各時点での血漿中濃度（表中の数値は mg 有効成分当量/L）

経過時間		雄			雌		
		総放射能	親化合物 [A]		総放射能	親化合物 [A]	
低 投 与 量  単 回 経 口	5分	2.98	0.19		2.18	0.15	
	15分	6.92	0.092		4.32	0.12	
	30分	3.45	0.078		4.46	0.13	
	1時間	3.60	0.039		2.21	0.040	
	2時間	1.50	0.021		1.49	0.034	
	4時間	1.32	0.016		1.07	0.020	
	6時間	0.95	0.002		0.95	0.016	
	8時間	0.58	—		0.39	0.010	
	10時間	0.31	—		0.31	—	
12時間	0.22	—		0.29	—		
18時間	0.04	—		0.042	—		

—：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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2：各時点での血漿中濃度（表中の数値は mg 有効成分当量/L）

経過時間		雄			雌		
		総放射能	親化合物 [A]		総放射能	親化合物 [A]	
高投与量 単回経口	5分	28.4	3.1		31.1	10.4	
	15分	92.3	2.3		113.6	16.4	
	30分	90.1	3.1		61.4	9.0	
	1時間	180.3	12.0		69.4	7.9	
	2時間	79.6	2.3		53.0	5.3	
	4時間	98.0	2.9		83.6	9.9	
	6時間	112.9	2.7		90.9	7.2	
	8時間	91.7	2.5		80.8	—	
	10時間	54.1	1.4		53.6	2.7	
	12時間	58.8	2.6		46.9	1.4	
	18時間	30.0	0.3		18.4	—	
低投与量 単回静脈内	5分	0.59	0.26		0.70	0.63	
	15分	1.4	0.44		1.56	1.33	
	30分	3.2	0.63		2.88	0.81	
	1時間	3.2	0.47		2.77	0.70	
	2時間	2.5	0.33		1.56	0.29	
	4時間	1.0	0.077		1.47	0.04	
	6時間	1.1	0.037		0.71	0.04	
	8時間	0.52	0.018		0.47	0.03	
	10時間	0.41	0.027		0.21	—	
	12時間	0.32	—		0.21	—	
	18時間	0.061	—		0.055	—	
連続経口投与	5分	1.02	0.040		1.41	0.22	
	15分	2.84	0.040		4.0	0.12	
	30分	1.71	—		2.5	0.21	
	1時間	1.90	0.033		1.5	0.046	
	2時間	1.42	0.024		1.2	0.021	
	4時間	1.30	0.020		1.1	0.035	
	6時間	1.16	0.013		0.76	—	
	8時間	0.79	—		0.37	—	
	10時間	0.61	—		0.27	—	
	12時間	0.41	—		0.26	—	
	18時間	0.15	—		0.054	—	

—：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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

吸収比：

表 3 に吸収比を示す。

吸収比は雌雄とも極めて「1」に近く、低投与量（10mg/kg 体重）単回経口投与時の消化管からの吸収はほぼ 100%と推定された。

表 3：低投与量（10mg/kg 体重）の吸収比

	AUC（血漿中総放射能濃度に基づく）	
	雄	雌
単回経口投与（A）	16.2	14.1
単回静脈内投与（B）	15.7	13.2
吸収比（A÷B）	1.032	1.068

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 動物体内運命試験

(経口投与後の排泄及び代謝物同定)

(資料 No. 運命 7)

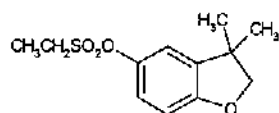
試験機関：Schering Agrochemicals Ltd.  
Chesterford Park 研究所 (英国)  
報告年：1981 年

#### 供試化合物：

ベンフレセート標識体 (以下、標識体)

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-ベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート

構造式：



\* :  $^{14}\text{C}$ -標識位置

比放射能：29.92 mCi/g

放射化学的純度： %

非標識ベンフレセート (以下、非標識体)

純度： %

#### 供試動物：

CD1 系マウス、1 群雌雄各 3 匹、体重：雄 28~38g、雌 23~31g

#### 試験方法：

投与群、投与方法及び動物の維持：

標識体及び非標識体を 20% Cremophor EL 水溶液に溶解し、放射性標識投与液を調製した。

低投与量 (10mg/kg 体重) または高投与量 (1000mg/kg 体重) をそれぞれ単回経口投与した。投与後に動物を代謝ケージに収容し、排泄物 (尿及び糞) 試料の採取を投与後 0~24 時間、24~48 時間、48~72 時間及び 72~96 時間 (高投与量群のみ) の間隔で行った。また排泄物試料の採取後にケージ洗浄を行った。

試料中放射能の測定：

尿試料及びケージ洗浄液を Fisonfluor MPC に混合し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。糞試料はエタノール中で均質化して抽出し、濾過後の抽出物を尿試料及びケージ洗浄液と同様に測定した。また糞試料残渣中の放射能を、オキサダイザー内で試料を燃焼させて測定した。

尿及び糞中代謝物の同定/特徴付け及び定量：

想定代謝物の標準とともに、尿試料及び糞抽出物を放射能検出器付き薄層クロマトグラフィー (TLC, プレート：シリカゲル及び C18 逆相) に供した。

また 6M 塩酸酸性化で 1 時間加熱還流した尿試料を酢酸エチル抽出し、抽出物を TLC で分析した。

更に高投与量群の雄ラット尿試料を酸加水分解し、TLC で精製した代謝物を質量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

分析 (EI) に供した。

試験結果：

尿及び糞中への排泄：

表 1 に、尿及び糞への放射能排泄を示す。

放射能排泄は、低投与量 (10mg/kg 体重) 及び高投与量 (1000mg/kg 体重) 単回経口投与群とも速やかであった。投与放射能の 90% 以上が投与後 24 時間 (低投与量群) 及び 48 時間 (高投与量群) 以内に糞尿中に排泄された。

主排泄経路は投与量及び性別にかかわらず尿であり、高投与量群では低投与量群と比較して尿排泄が遅かった。

表 1：尿及び糞中排泄放射能

時間	低投与量単回経口投与 (投与量：10mg/kg 体重)				高投与量単回経口投与 (投与量：1000mg/kg 体重)			
	雄		雌		雄		雌 (注)	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0~24	84.9	9.6	93.8	1.7	73.1	3.0	59.4	3.0
24~48	1.4	1.7	4.8	<0.1~0.4	15.7	1.6	26.0	1.9
48~72	0.3	<0.1~0.4	1.0	<0.1~0.2	1.2	0.3	4.4	0.3
72~96					0.7	<0.1	2.4	0.2
小計	90.4	11.7	99.6	2.3	90.7	4.9	92.2	5.4
合計	102.1		101.9		95.6		97.6	

(表中の数値は投与放射能に対する%、n=3 の平均値)

(注)：1 匹を投与後第 2 日に屠殺した。

尿中代謝物：

表 2 に、投与後 0~24 時間尿における代謝物の存在率を示す。

親化合物ベンフレセート [A] は低投与量及び高投与量群とも認められなかった。酸加水分解前の主要尿中代謝物は であり、次いで が認められた。

は、尿排泄放射能 (投与後 0~24 時間) に対して低投与量群で % (雄) 及び % (雌)、高投与量群で % (雄) 及び % を占めた。 は、尿排泄放射能に対して低投与量群で % (雄) 及び % (雌)、高投与量群で % (雄) 及び % (雌) であった。低投与量群及び高投与量群間において、 の尿排泄放射能 (投与後 0~24 時間) に対する比率は低投与量群が高く、一方、極性代謝物は高投与量群で高かった。

尿試料の酸加水分解により、加水分解前と比較して尿排泄放射能 (投与後 0~24 時間) に対する の比率が増加したが、酸性条件において が されたものであった。 また の比率が増加し、 として尿に排泄されたと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2：尿中代謝物の生成量

(表中の数値は標識体投与後 0~24 時間の尿排泄放射能に対する%)

	低投与量単回経口投与 (投与量：10mg/kg 体重)				高投与量単回経口投与 (投与量：1000mg/kg 体重)			
	雄		雌		雄		雌	
	酸加水分解		酸加水分解		酸加水分解		酸加水分解	
	前	後	前	後	前	後	前	後
親化合物 [A]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND：検出せず、NA：測定せず。

糞中代謝物：

糞中の主要代謝物も であり、また少量の  
及び が認められた。また痕跡量の未変化の親化合物ベン  
プレースト [A] も認められた。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 2. 植物体内運命

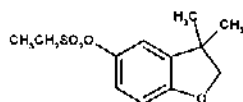
(資料 No. 運命 8)

試験機関：Schering Agrochemicals Ltd.  
Chesterford Park 研究所 (英国)  
報告年：1992 年

### 供試化合物：

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル[<sup>14</sup>C 標識]-ベンゾフラン-5-イル-  
エタンスルホナート

構造式：



<sup>14</sup>C： 標識位置

比放射能：148μCi/mg

放射化学的純度： % (HPLC)

### 供試植物：稲 (品種 ササニシキ及びコシヒカリ)

栽培容器として 5L 容ビーカーを使用し、砂壌土を詰めて湛水条件とした。苗を移植し、収穫までガラス温室で栽培した。

### 試験方法：

#### 処理溶液の調製及び植物への処理：

処理溶液の調製は、<sup>14</sup>C 標識ベンフレセートと非標識ベンフレセート (純度 %) の混合物 108.7mg (比放射能：10.2 μCi/mg) をエタノール 5mL に溶解し、このエタノール溶液 114μL を更に蒸留水で 25mL 定容として行った (2.48 mg ai/25mL 処理溶液)。

処理量 1.09 kg 有効成分/ha に相当する処理溶液 25mL を、移植 45 日後 (未成熟茎葉採取用) 及び移植 15 日後 (玄米及び藁採取用) に湛水処理 (湛水深：4~5cm) した。

#### 試料採取及び採取部位：

試料の採取は次のとおり行った。

採取試料	採取日 [生育ステージ]	採取方法
未成熟茎葉	採取日：移植 59 日後 (処理後第 15 日) [Zadok 生育ステージ： 39~45]	植物体 (未成熟茎葉) を土壌表面から 0.5cm の所で切断し、茎葉部を土壌表面 (0.5cm) からビーカーの縁までの部分とそれ以上の部分に分割した。
玄米及び藁	採取日：移植 112 日後 (処理後第 97 日)	植物体を土壌表面から 0.52cm の所で切断し、玄米、未成熟籾、ビーカーの縁までの藁及び土壌表面(0.5cm)からビーカーの縁までの藁に分割した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

放射能測定、試料の抽出処理、放射能の測定及び放射性成分の同定/特徴付け/定量：  
総残留放射能（TRR）の測定は、粉碎した未成熟茎葉、玄米及び藁試料（反復数 3  
又は 6）をオキサダイザー内で燃焼させ、液体シンチレーションカウンター（LSC）  
で測定した。

未成熟茎葉、玄米及び藁試料に 次いで  
抽出を行い、抽出毎に濾過して抽出物と植物繊維を分離し  
た。また藁試料の一部には、抽出を行った。  
更に（玄米の 抽出物を除く）各抽出物を ドで 18 時間還流し、  
酸加水分解を行った。還流後の液体について  
抽出を行い、抽出物と水性残渣に分割した。また還流後の固体について  
洗浄を行い、洗浄液と固相残渣に分割した。

溶媒抽出後の植物繊維を で 18 時間還流した。濾過  
後、得られた濾液を で 18 時間還流し、再度濾過後に濾液を  
で抽出した。 還流抽出（18 時間）後の最終残渣  
を燃焼させ、その残留放射能を測定した。

各抽出物及び洗浄液中の放射能は、その一部をシンチレーションカクテルに加え、  
LSC で測定した。また抽出物中の放射性成分の同定/特徴付け及び定量は、次に示す  
薄層クロマトグラフィー（順相 TLC 及び逆相 TLC）、放射線検出器付き高速液体ク  
ロマトグラフィー（ラジオ HPLC）により行った。

#### 順相 TLC

薄 層 板：Machery Nagel G-UV (0.25 mm) シリカ板

展開溶媒：

- (1) トルエン/エタノール/酢酸エチル/酢酸 (80 : 10 : 5 : 05)
- (2) トルエン/酢酸エチル (4 : 1)
- (3) クロロホルム/シクロヘキサン/酢酸エチル (8 : 1 : 1)
- (4) クロロホルム

#### 逆相 TLC

薄 層 板：Whatman LKC 18F

展開溶媒：

メタノール/4%塩化ナトリウム (NaCl) /n-ブタノール (50 : 50 : 1)

#### ラジオ HPLC

カ ラ ム： a) Zorbax ODS (5µm) 250 mm×4.6 mm  
b) LiChrocart Lichrospher 100 RP-18 endecapped (5µm)  
250 mm×4 mm

UV 検出器： 3 mm フローセル付き Merck Hitachi 4000 (228 又は 280 nm)

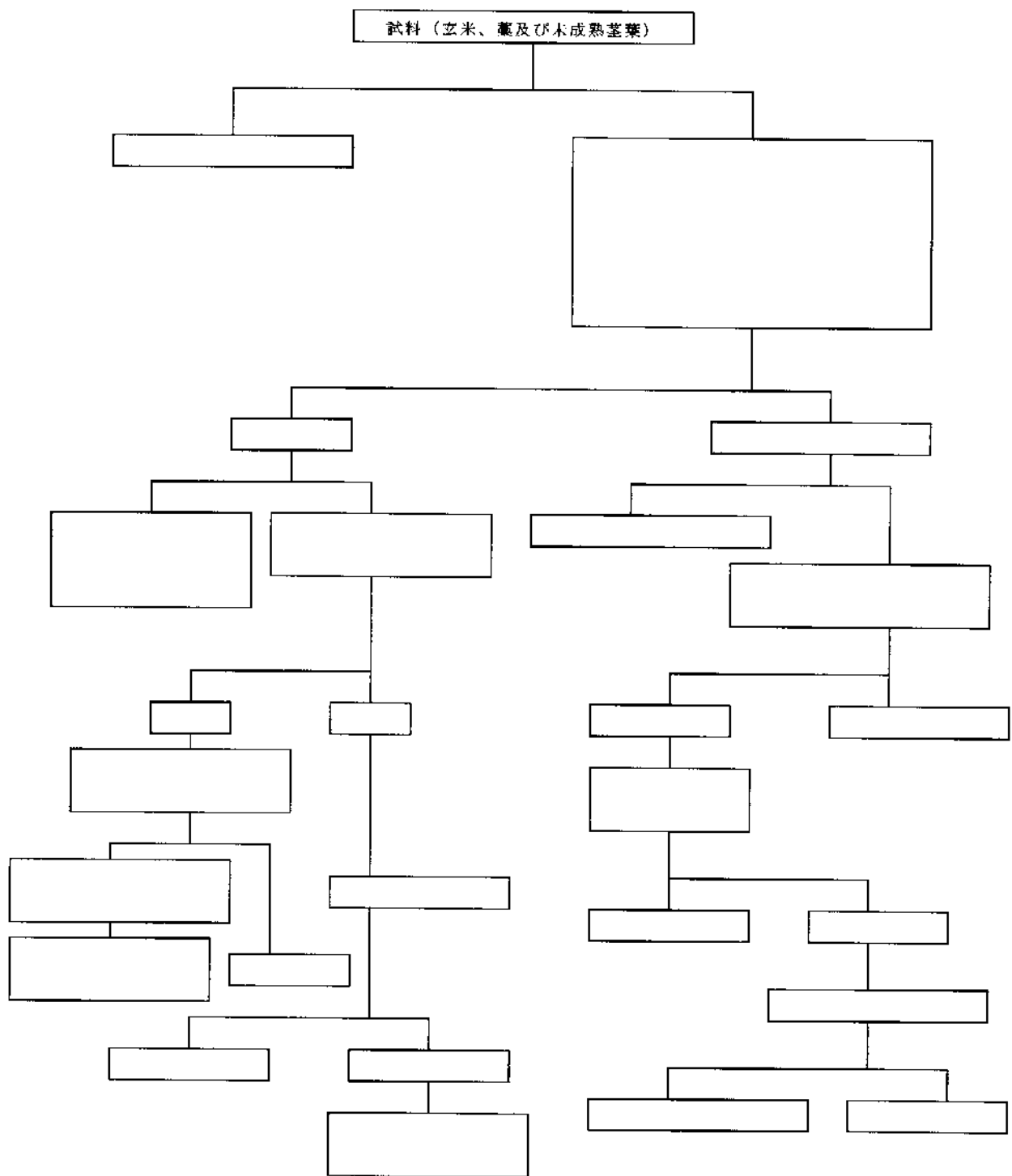
放射線検出器：H300S3 フローセル付き Berthold LB503

グラジエント溶出液：(A) 水、(B) 水/アセトニトリル (1 : 1)、(C)  
アセトニトリル

流 速： 1 mL/min.

次頁に抽出及び分画の概要を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果：

総残留放射能（TRR）及び放射能分布：

表1に未成熟茎葉、藁及び玄米におけるTRR及び放射能分布を示す。

未成熟茎葉及び藁でのTRR（個別値）は6.42～9.66 mg 有効成分当量/kg（平均値：藁 7.03 mg 有効成分当量/kg、未成熟茎葉 8.13 mg 有効成分当量/kg）であり、対して玄米でのTRRは個別値で0.26～0.31 mg 有効成分当量/kg（平均値：0.28 mg 有効成分当量/kg）であった。このTRR値の差から、登熟及び稔実期間において放射能の移動が小さいと示唆された。

未成熟茎葉及び藁の抽出性放射能はTRRの58%以上を占め、未成熟茎葉の方がやや抽出され易かった。また、植物繊維画分に残存した放射能（TRRに占める%）は、未成熟茎葉及び藁の平均値がそれぞれ31.5%及び37.0%と藁で高かった。このことは植物の成熟が進行するに従って植物繊維への放射能の結合がより強くなることを示している。

玄米の抽出放射能及び植物繊維画分放射能は、TRRに対してそれぞれ36.8%（抽出性放射能、平均値）及び63.1%（植物繊維画分放射能、平均値）であり、藁及び未成熟茎葉での値と異なった。

表1：総残留放射能及び放射能分布

	品 種	反 復 番 号	総放射能 残 留 (mg/kg)*	総残留放射能の分布率（%）				
				抽出性放射能			植物繊維 画 分	計
				アセトニトリル	アセトニトリル/ 水抽出物	アセトニトリル ソックスレー 抽出物		
未成熟茎葉	S	1	9.66	31.4	37.3	—	31.3	100.0
	S	2	6.59	39.5	28.7	—	31.6	99.8
	平 均		8.13	35.5	33.0	—	31.5	100.0
藁	K	1	6.42	28.5	32.6	—	38.9	100.0
	S	2	7.23	27.8	30.7	—	41.4	99.9
	K	3	7.44	—	—	69.2	30.8	100.0
	平 均		7.03				37.0	
玄 米	S	1	0.27	10.0	24.3	—	65.7	100.0
	S	2	0.26	13.4	20.8	—	65.7	99.9
	S	3	0.31	14.8	27.3	—	57.9	100.0
	平 均		0.28	12.7	24.1	—	63.1	100.0

品種 S：ササニシキ、品種 K：コシヒカリ、\*：有効成分当量値、

下線部\_\_：加水分解による特徴付けに供試。下線部\_\_\_\_\_：植物繊維結合型残留の特徴付けに供試。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

抽出性放射能の同定/特徴付け：

表 2 に、アセトニトリル及びアセトニトリル/水混合液により抽出された放射性成分を植物繊維結合型放射能とともに示す。

親化合物ベンフレセート [A] は、未成熟茎葉、藁及び玄米においてそれぞれ 7.2% TRR (0.6955mg 有効成分当量/kg)、1.0% TRR (0.0642mg 有効成分当量/kg) 及び 8.7% TRR (0.0235mg 有効成分当量/kg) 認められた。

未成熟茎葉、藁及び玄米における主要放射性成分は であり、その生成量はそれぞれ % TRR ( mg 有効成分当量/kg、未成熟茎葉)、 % TRR ( mg 有効成分当量/kg、藁) 及び % TRR ( mg 有効成分当量/kg、玄米) であった。

微量代謝物として 及び が未成熟茎葉、藁及び玄米において認められたが、各試料での生成量は何れも であった。

表 2：抽出性放射能の内訳（放射性成分）

	抽出画分	単位	抽出性放射能					植物繊維結合型放射能	
			親化合物 [A]				計		
未成熟茎葉 (品種: S 反復: 1)	アセトニトリル抽出物	%TRR	5.9				31.4	/	
		mg/kg *	0.5699				3.0332		
	アセトニトリル/水抽出物	%TRR	1.3				37.3		
		mg/kg *	0.1256				3.6032		
	合計	%TRR	7.2				68.7		31.3
		mg/kg *	0.6955				6.6364		3.0236
藁 (品種: K 反復: 1)	アセトニトリル抽出物	%TRR	0.7				28.5	/	
		mg/kg *	0.0449				1.8297		
	アセトニトリル/水抽出物	%TRR	0.3				32.6		
		mg/kg *	0.0193				2.0929		
	合計	%TRR	1.0				61.1		38.9
		mg/kg *	0.0642				3.9226		2.4974
玄米 (品種: S 反復: 1)	アセトニトリル抽出物	%TRR	6.0				9.6	/	
		mg/kg *	0.0162				0.0259		
	アセトニトリル/水抽出物	%TRR	2.7				23.2		
		mg/kg *	0.0073				0.0626		
	石油エーテル洗浄液	%TRR	—				1.5		
		mg/kg *	—				0.0041		
	合計	%TRR	8.7				34.3		65.7
		mg/kg *	0.0235				0.0926		0.1774

\*：有効成分当量濃度（申請者が算出）、品種；S（ササニシキ）及びK（コシヒカリ）

抽出物の酸加水分解：

表 3 に、酸還流処理（酸加水分解）後の抽出性放射能（放射性成分）プロフィールを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

未成熟茎葉、藁及び玄米ともに表 2 に示した [A] が大きく減少する一方、親化合物ベンフレセート [A] の検出量が増加したため、主要代謝物は [B] であると考えられた。また酸還元処理により、[C] 及び [D] が認められた。

未成熟茎葉では、[E] が TRR の 68.7% (6.6364 mg 有効成分当量/kg) を占め、次いで親化合物ベンフレセート [A] 及び [F] がそれぞれ TRR の 9.0% (0.8694 mg/kg) 及び 3.6% (0.2308 mg 有効成分当量/kg) を占めた。また微量代謝物として [G] が TRR に対して 3.6% (0.2308 mg 有効成分当量/kg) 認められた。

藁では、[E] が TRR の 61.2% (3.9226 mg 有効成分当量/kg) を占め、その他に TRR に対して 3.6% (0.2308 mg/kg) 以上認められた放射性成分は無かった。親化合物ベンフレセート [A] は TRR に対して 3.6% (0.2308 mg/kg) を占め、[H] 代謝物として [I] 及び [J] が TRR に対してそれぞれ 3.6% (0.2308 mg 有効成分当量/kg) 及び 3.6% (0.2308 mg 有効成分当量/kg) を占めた。

玄米では、親化合物ベンフレセート [A] が TRR に対して 8.7% (0.0235 mg/kg) と最も多く認められ、次いで [K] が TRR に対して 32.8% (0.0885 mg 有効成分当量/kg) を占めた。微量代謝物として [L]、[M] 及び [N] が認められたが、その生成量はどれも TRR に対して 0.0235 mg 有効成分当量/kg 未満) であった。

表 3：抽出物の酸加水分解後の放射性成分

		抽出性放射能	親化合物 [A]						
未成熟茎葉 <sup>A)</sup> (品種：S, 反復 No.1)	%TRR	68.7	9.0						
	mg/kg*	6.6364	0.8694						
藁 <sup>A)</sup> (品種：K, 反復 No.1)	%TRR	61.2	3.6						
	mg/kg*	3.9226	0.2308						
玄米 <sup>B)</sup> (品種：S, 反復 No.1)	%TRR	32.8	8.7						
	mg/kg*	0.0885	0.0235						

\*：有効成分当量濃度（申請者が算出）

(a)：TLC 展開溶媒フロント及び残余放射能の合計、括弧 [ ] 内は最大値を示した画分。

- A) 未成熟茎葉及び藁の値：アセトニトリル抽出物（酸加水分解処理）及びアセトニトリル/水混合液抽出物（酸加水分解処理）の分析値の合計。  
 B) 玄米の値：アセトニトリル抽出物（酸加水分解未実施）とアセトニトリル/水混合液抽出物（酸加水分解処理）の分析値の合計。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

植物繊維結合型放射能の可溶化：

表 4 に、植物繊維結合型放射能のアルカリ還流及び溶媒抽出結果を示す。

植物繊維結合型放射能のそれぞれ 86.7% (未成熟茎葉)、98.4% (藁) 及び 72.0% (玄米) が可溶化された。

なお個別成分では、未成熟茎葉、藁及び玄米を通じてとも  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  が認められたが、この成分は植物繊維内に存在する  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  がアルカリ還流を受けて生成した人工生成物と考えられた。

未成熟茎葉及び藁の植物繊維結合型放射能のプロファイルは類似し、アルカリ還流後に認められた主要成分は  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  に変換された  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  のみであった。人工生成物  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  に変換された  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  は、TRR に対して  $0.0000\%$  ( $0.0000\text{ mg 有効成分/kg}$ 、未成熟茎葉) 及び  $0.0967\%$  ( $0.0967\text{ mg 有効成分当量/kg}$ 、藁) を占めた。

一方玄米では、 $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  に変換された  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  の量は TRR に対して  $0.0000\%$  ( $0.0000\text{ mg 有効成分/kg}$ ) と未成熟茎葉及び藁と比して低かった。また  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  が TRR に対して  $0.0000\%$  ( $0.0000\text{ mg 有効成分当量/kg}$ ) 認められた。

表 4：植物繊維結合型放射能の可溶化

		遊離 (可溶化) 放射能				水性 残渣	固相 残渣	最終 植物体 残渣	合計	可溶化 率
		ジエチルエーテル可溶								
		親化合物 [A]	NC9607 [F] (#)	NC27897 [E]	その他					
未成熟茎葉 (品種：S 反復 No.2)	%TRR	0.0								
	mg/kg*	0.0000								
藁 (品種：K 反復 No.3)	%TRR	1.3								
	mg/kg*	0.0967								
玄米 (品種：S 反復 No.1)	%TRR	0.0								
	mg/kg*	0.0000								

\*：有効成分当量濃度 (申請者が算出)。

植物体内での代謝経路：

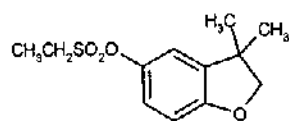
以上の結果から、ペンフレートの代謝経路は次のとおり推定された

- ・  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  を受けて  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  となり、更に酸化されて  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  へと至る。
- ・  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  は  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  を受けて  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  となり、結果として  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$  を形成する。なおこの

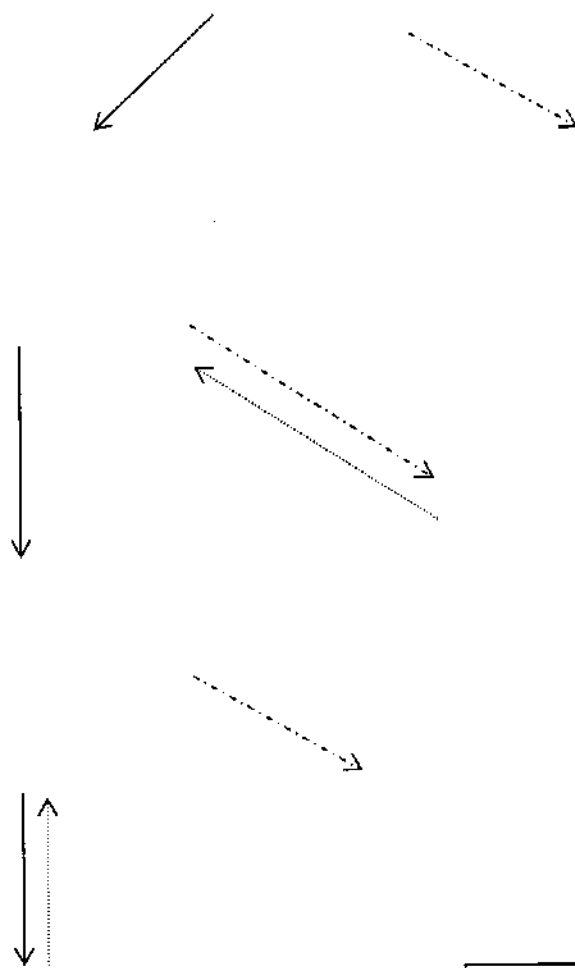
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

- を受け、 になる。
- ・ 上記の主代謝経路以外に、副次的経路として の  
及び が考えられた。
  - ・ 以下に推定代謝経路を示す。

稲における推定代謝経路



ペンフレセート [A]



——>	: 主代謝経路
----->	: 副代謝経路
.....>	: 加水分解反応
括弧 ( )	: 申請者による推定



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 3. 土壌中運命

(好氣的湛水上壌中運命及び好氣的土壌中運命試験)

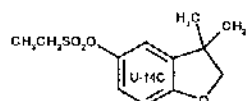
(資料 No. 運命 9)

試験機関：Schering Agrochemicals Ltd.  
Chesterford Park 研究所(英国)  
報告年：1991年

供試化合物：

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル[<sup>14</sup>C 標識]-ベンゾフラン-5-イル-  
エタンスルホナート

構造式：



<sup>14</sup>C： 標識位置

比放射能：11.7μCi/mg

放射化学的純度： % (HPLC) 及び % (TLC)

供試土壌：以下の2種類の土壌を使用した。

		英国 Abington 土壌	英国 Terling 土壌
土性分類	英国 ADAS	砂壤土	シルト質壤土
	米国 USDA	砂壤土	シルト質壤土
	ドイツ BBA	壤質砂土	シルト質壤土
粒径分布		(%)	(%)
粗 砂：	2 mm ~ 600 μm	3	3
砂：	212 ~ 600 μm	36	7
細 砂：	106 ~ 212 μm	21	2
微 砂：	63 ~ 106 μm	7	3
粗シルト：	20 ~ 63 μm	10	39
シルト：	2 ~ 20 μm	9	22
粘 土：	< 2 μm	14	24
合 計		100	100
有機炭素 (%)		1.2	2.4
有機物 (%)		2.1	4.2
陽イオン交換容量 (CEC, meq/100g)		15.3	21.8
pH (0.01M CaCl <sub>2</sub> )		7.1	6.4
保水容量 (%)		59.2	88.9
微生物 バイオマス	試験開始時	210.4	169.1
	好氣的培養 (12ヶ月) 後	280.4	294.3

試験開始に先立ち、各圃場 (英国 Abington 及び Terling) から採取した土壌を風乾後、2mm の篩に通し 25±2℃ で保管した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 試験方法：

本試験は① 好氣的湛水土壌中運命試験、② 好氣的前培養後の好氣的湛水土壌中運命試験及び③ 好氣的土壌中運命試験で構成されている。

#### 土壌（試験系）への処理：

供試土壌の水分含量を保水容量の50%とし、その100gを250mL容の各三角フラスコに秤取った。一定量の<sup>14</sup>C標識体を含むベンフレゼートのベンゼン/アセトニトリル（25/75 v/v）混合溶液を設定処理量1.0kg有効成分/haとなるように土壌へ処理した。各土壌から溶媒を蒸発させた後、① 好氣的湛水土壌中運命試験では蒸留水で直ちに湛水して培養を開始した。また、② 好氣的前培養後の好氣的湛水土壌中運命試験では、26日間の非湛水条件での好氣的培養を行い、その後は蒸留水で湛水して培養した。③ 好氣的土壌中運命試験では、湛水を行わずにそのまま培養を行った。

③ 好氣的土壌中運命試験での処理量として、1kg有効成分/haの他に分解生成物の同定/特徴付けを目的として10kg有効成分/haも設定した。

試験の構成を下表に示す。

試験の種類	供試土壌	処理量 (kg 有効成分/ha)	備考
好氣的湛水土壌中運命	Abington	1	土壌への処理後、直ちに湛水して培養した。
好氣的前培養後の好氣的湛水土壌中運命試験	Abington	1	処理後 26 日間は非湛水条件での好氣的培養を行い、その後は湛水条件で培養した。
好氣的土壌中運命試験	Abington	1	
		10 (*)	
	Terling	1	

(\*)：分解生成物の同定用

#### 試料の培養（インキュベーション）：

各試験における試料の培養は、25±2℃の暗条件で行い、① 好氣的湛水土壌中運命試験、② 好氣的前培養後の好氣的土壌中運命試験及び③ 好氣的土壌中運命試験とも、試験系には二酸化炭素を除去した加湿空気を流量：10mL/分で通気した。

試験系から生成する揮発性物質を捕集するため、エチレングリコール、0.1M硫酸及びエタノールアミンで構成されるトラップを接続した。なお、試験（培養）開始後42日（第42日）以降ではエチレングリコール及び0.1M硫酸捕集液中に放射能が認められなかったため、エタノールアミン捕集液のみで揮発性物質の捕集を行った。

また、① 好氣的湛水土壌中運命試験及び② 好氣的前培養後の好氣的土壌中運命試験における土壌の酸化還元電位を測定した結果、土壌還元層が形成されていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試料の採取：

試料の採取は次のとおり行った。

試料採取日 (処理後 経過日数)	採取試料							
	好氣的湛水土壤中運命			好氣的な前培養後の 好氣的湛水土壤中運命			好氣的 土壤中運命	
	湛水	土壌	捕集液	湛水	土壌	捕集液	土壌	捕集液
0	○	○	—	—	△	—	○	—
3	—	—	—	○	○	○	—	—
10	—	—	—	—	—	—	○	○
21	—	—	—	—	—	—	○	○
26	○	○	○	○	○	○	○	○
56	○	○	○	○	○	○	○	○
84	—	—	—	○	○	○	○	○
112	—	—	—	—	—	—	○	○
140	○	○	○	—	—	—	○	○
168	—	—	—	○	○	○	○	○
196	—	—	—	—	—	—	○	○
252	—	—	—	—	—	—	○	○
364	○	○	○	○	○	○	○	○

○：採取、△：土壌抽出処理用の試料のみを採取、—：採取せず。

#### 試料の抽出処理及び放射能測定

採取した土壌試料について、1) ジクロロメタン、2) アセトニトリル/水混合液 (4/1, v/v) によるソックスレー抽出を行った。また湛水試料は濾過後にジクロロメタンで分配抽出した。

抽出物又は捕集液にシンチラントを混合し、液体シンチレーションカウンタ (LSC) による放射能測定を行った。抽出後の土壌残渣を風乾し、D-グルコースを燃焼補助剤として添加した後にサンプルオキシダイザーで燃焼させた。生成する放射性二酸化炭素を捕集し、シンチラントを加えて LSC で放射能を測定した。

#### 分解物の定量及び同定

土壌及び湛水抽出物中の放射性成分 (分解物) の定量は、ラジオ薄層クロマトグラフィー (ラジオ TLC) で行い、一部の土壌試料についてはラジオ高速液体クロマトグラフィー (ラジオ HPLC) を適用した。また分解物の同定には、想定分解物の標準品とのコクロマトグラフィーの他にラジオガスクロマトグラフィー/質量分析 (ラジオ GC/MS) も使用した。

エタノールアミンに捕集された揮発性物質 (放射性二酸化炭素) の確認は、1M 塩化バリウムの処理により放射性炭酸バリウムを沈殿させて行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果：

物質収支及び放射能分布：

各試験における物質収支を表 1（好氣的湛水土壤中運命試験）～表 3（好氣的土壤中運命試験）に示す。

① 好氣的湛水土壤中運命試験（表 1）

364 日間の試験（培養）期間を通じた平均回収率は、処理放射能（AR）に対して 90%（>90%AR）を上回った。

湛水試料中の放射能及び土壌からの抽出放射能は、第 0 日ではそれぞれ約 33%AR 及び約 63%AR 認められ、その後は経時的に減少して試験終了時点（第 364 日）ではそれぞれ約 11%AR 及び約 40%AR となった。

土壌結合型残留及び揮発性物質（二酸化炭素）として回収された放射能は、試験期間後半に大きく増加し、試験終了時点（第 364 日）ではそれぞれ約 20%AR 及び約 12%AR となった。本試験条件下において、二酸化炭素の発生を伴う鉱化反応の開始にはおよそ 100 日間の遅滞期（lag phase）があると考えられた。

表 1：好氣的湛水土壤中運命試験における物質収支

（表中の数値は処理放射能に対する%、n=2 の平均値、申請者が算出。）

供試土壌	放射性画分		試験開始後経過日数				
			0	26	56	140	364
Abington 土壌 (処理量： 1kg ai/ha)	湛水試料 (A)		32.63	28.39	25.34	23.01	10.57
	土壌抽出 放射能	ジクロロメタン抽出	32.63	37.68	40.52	28.49	10.73
		アセトニトリル/水抽出	29.69	28.24	20.57	18.34	29.52
		計 (B)	63.32	65.92	61.09	46.83	40.25
	土壌結合型残留 (C)		6.50	1.97	2.74	15.40	19.20
	揮発性放射能 (D) [#]		N.A.	0.14	0.33	1.74	12.44
	合計 (A+B+C+D)		102.5	96.4	89.5	87.0	82.5
	試験期間を通じた平均回収率		91.6				

[#]：第 42 日以降の捕集液として、二酸化炭素を捕集するエタノールアミンのみを使用した。

N.A.：測定せず。

② 好氣的前培養後の好氣的湛水土壤中運命試験（表 2）

処理後 26 日間にわたって非湛水条件での好氣的培養を行い、その後湛水条件で好氣的培養した本試験において、湛水開始直後（第 26 日）の試験系における放射能は主として土壌抽出性放射能（約 56%AR）として回収され、湛水試料から回収された放射能は約 7%AR であった。同時点における土壌結合型残留及び揮発性放射能は、それぞれ約 25%AR 及び約 15%AR であり、後述する好氣的土壤中運命試験（Abington 土壌、採取時点：第 26 日）の値と類似していた。

第 26 日以降の好氣的湛水条件下において、土壌抽出性放射能は経時的に減少し、対して土壌結合型放射能及び揮発性放射能が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2 : (26 日間) 好気的前培養後の好気的湛水上壤中運命試験における物質収支

(表中の数値は処理放射能に対する%、n=2の平均値、申請者が算出。)

供試土壌	放射性画分		試験開始後経過日数				
			26	56	84	168	364
Abington 土壌 (処理量： 1kg ai/ha)	湛水試料 (A)		7.17	17.25	16.29	9.59	2.96
	土壌抽出 放射能	ジクロロメタン抽出	29.10	19.98	15.98	11.26	2.77
		アセトニトリル/水抽出	26.46	11.49	21.20	9.55	8.19
	計 (B)		55.56	31.47	37.18	20.81	10.96
	土壌結合型残留 (C)		25.34	24.80	25.39	33.13	34.14
	揮発性放射能 (D) [#]		14.80	15.09	15.23	20.39	36.26
	合 計 (A+B+C+D)		102.9	88.6	94.1	83.9	84.3
試験期間を通じた平均回収率		90.8					

[#] : 第 42 日以降の捕集液として、二酸化炭素を捕集するエタノールアミンのみを使用した。

③ 好気的土壌中運命試験 (表 3)

物質収支は、何れの採取時点でも >90%AR と良好であった。

土壌抽出性放射能として回収された放射能は Abington 及び Terling 両土壌とも漸次減少し、両土壌とも第 140 日以降は 10%AR 以下となった。

対して土壌結合型残留の増加が認められ、Abington 土壌及び Terling 土壌でそれぞれ第 84 日 (45.9%AR) 及び第 112 日~第 140 日 (39.1%AR) に最大値となった。その後土壌結合型残留は両土壌とも漸減し、試験 (培養) 終了時点では Abington 土壌及び Terling 土壌でそれぞれ 36.3%AR 及び 33.9%AR となった。

また揮発性放射能は両土壌とも経時的に増加し、何れも試験 (培養) 終了時点で最大値 (Abington 土壌 : 55.0%AR、Terling 土壌 : 61.3%AR) となった。好気的土壌中運命試験における揮発性放射能の生成量は、好気的湛水土壌中運命試験での生成量と比較して有意に高かった。

表 3 : 好気的土壌中運命試験における物質収支

(表中の数値は処理放射能に対する%、n=2の平均値、申請者が算出。)

供試土壌	放射性画分		試験開始後経過日数												
			0	3	10	21	26	56	84	112	140	168	196	252	364
Abington 土壌	土 壌 抽 出 放射能	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	97.9	81.7	58.6	42.0	46.5	17.0	4.4	2.7	1.4	1.0	1.3	0.8	0.6
		CH <sub>3</sub> CN/水	0.5	4.5	4.4	3.8	9.1	9.7	8.1	4.7	2.8	3.5	2.2	2.8	2.8
		計 (A)	98.4	86.2	63.0	45.8	55.6	26.7	12.5	7.4	4.2	4.5	3.5	3.6	3.4
	土壌結合型残留 (B)		0.5	10.4	25.2	35.6	29.7	43.3	45.9	44.8	42.2	40.6	39.5	38.0	36.3
	揮発性放射能 (C) [#]		NA	2.3	6.9	19.0	15.2	30.1	40.3	41.8	46.6	49.7	51.4	53.2	55.0
	合 計 (A+B+C)		98.9	98.9	95.1	100.4	100.5	100.1	98.7	94.0	93.0	94.8	94.4	94.8	94.7
平均回収率		96.8													

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : ジクロロメタン抽出、CH<sub>3</sub>CN/水 : アセトニトリル/水混合液抽出、NA : 測定せず。

[#] : 第 42 日以降の捕集液として、二酸化炭素を捕集するエタノールアミンのみを用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3 (続き) : 好氣的土壤中運命試験における物質収支

(表中の数値は処理放射能に対する%、n=2の平均値、申請者が算出。)

供試土壤	放射性画分	試験開始後経過日数													
		0	3	10	21	26	56	84	112	140	168	196	252	364	
Terling 土壤	土 壤 抽 出	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	98.8	77.5	58.3	38.7	48.2	27.0	15.7	8.3	3.4	2.3	1.5	1.5	0.8
		CH <sub>3</sub> CN/水	1.8	5.9	5.9	4.9	11.6	8.7	7.3	5.2	2.2	3.0	3.1	2.2	3.4
	放射能 計 (A)	100.6	83.4	64.2	43.6	59.8	35.7	23.0	13.5	5.6	5.3	4.6	3.7	4.2	
	土壤結合型残留 (B)	1.0	9.3	23.2	34.3	23.1	32.3	36.5	39.1	39.1	35.0	36.8	36.4	33.9	
	揮発性放射能 (C)	NA	2.7	9.7	21.4	16.2	27.6	38.0	38.4	48.3	53.6	55.3	57.1	61.3	
	合 計 (A+B+C)	101.6	95.4	97.1	99.3	99.1	95.6	97.5	91.0	93.0	93.9	96.7	97.2	99.4	
	平均回収率	96.7													

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : ジクロロメタン抽出、CH<sub>3</sub>CN/水 : アセトニトリル/水混合液抽出、NA : 測定せず。

[#] : 第 42 日以降の捕集液として、二酸化炭素を捕集するエタノールアミンのみを用いた。

抽出物中の放射性成分の推移及び親化合物の半減期 :

土壤及び湛水抽出物中の放射性成分として、親化合物ベンフレセート [代謝分解物記号 A] が認められ、ラジオ-GC/MS により同定された。各試験における土壤抽出物中の放射性成分を表 4 (好氣的湛水土壤中運命試験) ~ 表 6 (好氣的土壤中運命試験) に示す。

① 好氣的湛水土壤中運命試験 (表 4)

親化合物ベンフレセートの分解は緩慢であった。ベンフレセートは試験開始直後 (第 0 日) の 93.0%AR から試験終了時 (第 364 日) の 45.3%AR へと減少し、半減期 (DT50) は 300 H と算出された。各種の  が認められたが、その生成量は何れも %AR 未満であった。

表 4 : 好氣的湛水土壤中運命試験における土壤及び湛水抽出物中の放射性成分

(表中の数値は処理放射能に対する%、n=2の平均値、申請者が算出。)

供試土壤	放射性画分	試験開始後経過日数				
		0	26	56	140	364
Abington 土壤 (処理量 : 1kg ai/ha)	親化合物 [代謝分解物記号 A]	93.0	91.1	81.3	64.9	45.3
	合 計	95.1	94.6	86.6	70.0	50.8

N.D. : 検出されず。

② 好氣的前培養後の好氣的湛水土壤中運命試験 (表 5)

親化合物ベンフレセートの本試験条件下における半減期 (DT50) は 50 日と算出された。  が認められたが、その生成量は何れも %AR 未満であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 5: 好気的前培養後の好気的湛水土壤中運命試験における土壌及び湛水抽出物中の放射性成分  
(表中の数値は処理放射能に対する%、n=2の平均値、申請者が算出。)

供試土壌	放射性画分	試験開始後経過日数				
		0	26	56	140	364
Abington 土壌 (処理量: 1kg ai/ha)	親化合物 [代謝分解物記号 A]	58.5	43.5	44.8	26.6	12.1
	合 計	62.8	48.5	53.6	30.4	14.1

N.D.: 検出されず。

③ 好気的土壌中運命試験 (表 6)

本試験条件下において親化合物ベンフレセートは速やかに分解し、その半減期 (DT50) は Abington 土壌及び Terling 土壌でそれぞれ 18 日及び 20 日であった。単一成分である の生成量は、両土壌において にかけて最大値となったが、何れも処理放射能に対して %未満であった。その他に認められた についても、有意な量の生成は認められなかった。

表 6: 好気的土壌中運命試験における土壌及び湛水抽出物中の放射性成分

(表中の数値は処理放射能に対する%、n=2の平均値、申請者が算出。)

供試土壌	放射性画分	試験開始後経過日数								
		0	3	10	21	26	56	84	112	140
Abington 土壌 (処理量: 1kg ai/ha)	親化合物 [代謝分解物記号 A]	94.6	82.1	56.3	41.5	50.7	22.9	9.2	4.8	1.9
	合 計	98.0	86.2	62.9	45.9	56.2	26.9	12.6	7.5	4.3
Terling 土壌 (処理量: 1kg ai/ha)	親化合物 [代謝分解物記号 A]	97.5	80.7	58.5	40.4	56.7	31.7	19.2	9.9	4.2
	合 計	100.8	83.5	64.4	43.9	59.9	35.8	23.3	13.6	5.7

N.D.: 検出されず。

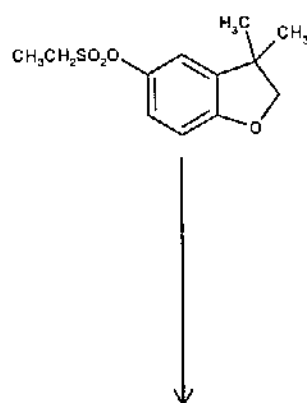
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上の結果から、ベンフレセートの土壤中運命を次のとおり要約する。

- ・ ベンフレセートは 2 種類の好氣的土壤において速やかに分解され、土壤結合型残留の形成及び二酸化炭素への鉱化反応が認められた。半減期 (DT50) は 18 日 (Abington 土壤、英国 ADAS 分類：砂壤土) ~ 20 日 (Terling 土壤、シルト質壤土) であった。処理放射能に対して % 以上生成した は無く、主要分解物は であった。
- ・ 一方、ベンフレセートの好氣的湛水土壤での分解は緩慢であり、半減期 (DT50) は 300 日 (Abington 土壤、英国 ADAS 分類：砂壤土) と算出された。好氣的土壤での運命と同様に、土壤結合型残留の形成及び二酸化炭素への鉱化反応が認められたが、その生成量は好氣的土壤での分解と比較して低かった。主要分解物は であった。

以下にベンフレセートの土壤中分解経路を示す。

ベンフレセートの土壤中分解経路





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

土壤中運命（滅菌及び非滅菌土壌における好氣的土壤中運命試験）

（資料 No.運命 10）

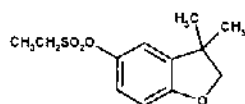
試験機関：Schering Agrochemicals Ltd.  
Chesterford Park 研究所(英国)  
報告年：1992年

供試化合物：

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル[  
エタンスルホナート

-<sup>14</sup>C 標識]-ベンゾフラン-5-イル=

構造式：



U-<sup>14</sup>C： 標識位置

比放射能：84 μCi/mg

放射化学的純度： % (HPLC 及び TLC)

供試土壌：以下の1種類の土壌を使用した。

		英国 Abington 土壌
土性分類	英国 ADAS	砂壤土
	米国 USDA	砂壤土
	ドイツ BBA	壤質砂土
粒径分布		(%)
粗 砂：	2 mm ~ 600 μm	3
砂：	211 ~ 600 μm	37
細 砂：	63 ~ 212 μm	26
粗シルト：	20 ~ 63 μm	12
シルト：	2 ~ 20 μm	9
粘 土：	< 2 μm	13
	合 計	100
炭酸カルシウム (%)		7.5
有機物 (%)		3.0
陽イオン交換容量 (CEC, meq/100g)		13.5
pH (0.01M CaCl <sub>2</sub> )		8.1
保水容量 (%)		62.6
微生物バイオマス		737.7

試験開始に先立ち、圃場（英国 Abington）から採取した土壌を風乾後、2mm の篩に通し 20℃で保管した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 試験方法：

本試験は滅菌土壌及び非滅菌土壌におけるベンフレセートの好気的土壌中運命試験で構成されている。

#### 試験系の調製：

風乾土壌 100g (乾土重) を 250mL 容の三角フラスコに秤取り、保水容量の 50% 水分含有量となるように調節した。

土壌の滅菌は、土壌を含む三角フラスコをオートクレーブ処理して行った。

滅菌土壌及び非滅菌土壌とも、0.6 kg 有効成分/ha の処理量となるように <sup>14</sup>C 標識ベンフレセート処理溶液を土壌に処理した。

#### 試料の培養 (インキュベーション)：

培養は 20±2℃ の暗条件で最長 119 日間にわたって行い、二酸化炭素を除いた加湿空気を流量：≤10mL/分で通気した。滅菌土壌の滅菌性維持のため、試験フラスコの空気流入口及び流出口に 0.2µm の PTFE フィルターを設置した。

生成する揮発性物質を捕集するため、滅菌土壌及び非滅菌土壌ともエチレングリコール及びエタノールアミン捕集液で構成されるトラップを接続した。

#### 試料の採取：

土壌試料及び捕集液の採取は次のとおり行った。

試料 (土壌試料及び捕集液) 採取時点

		試験 (培養) 開始後経過日数				
		0	28	56	91	119
滅菌土壌	土壌試料	○	○	○	○	○
	捕集液	—	○	○	○	○
非滅菌土壌	土壌試料	—	—	○	—	○
	捕集液	—	—	○	—	○

○：採取。—：採取せず。

#### 試料の抽出処理及び放射能測定：

土壌試料の抽出として、1) ジクロロメタン次いで 2) アセトニトリル/水混合液 (4/1, v/v) によるソックスレー抽出を行った。

抽出物及び捕集液にシンチラントを混合し、液体シンチレーションカウンター (LSC) による放射能測定を行った。ソックスレー抽出後の土壌残渣を風乾及び粉碎し、サンプルオキシダイザーで燃焼させた。生成した放射性二酸化炭素を捕集し、シンチラントを加えて LSC で放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

土壌抽出物中の放射性成分の特徴付け：

土壌抽出物中の放射性成分（分解物）の特徴付け及び定量は、ラジオ高速液体クロマトグラフィー（ラジオ HPLC）で行い、分解物の確認は薄層クロマトグラフィー（ラジオ TLC）で行った。

滅菌性の確認（滅菌土壌）

滅菌土壌の各採取時点において、採取土壌をポテトデキストロース寒天培地及び麦芽エキス培地に接種し、培養して試験系の滅菌が維持されていることを確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果：

物質収支及び放射能分布：

表 1 に滅菌土壌及び非滅菌土壌における物質収支を示す。

物質収支は滅菌土壌及び非滅菌土壌とも良好であり、処理放射能に対して滅菌土壌では 96.4%～106.0%、非滅菌土壌では 92.4%～96.4%が回収された。

滅菌土壌では、試験期間を通じて処理放射能の大部分が土壌抽出性放射能として回収された。滅菌土壌における土壌結合型残留及び揮発性放射能の生成量は、処理放射能に対してそれぞれ 2.3%以下及び 0.1%以下と極めて僅かであった。

一方、非滅菌土壌における土壌抽出性放射能は低く、第 56 日及び第 119 日で処理放射能に対してそれぞれ 9.3%及び 3.3%であった。また滅菌土壌と比較して、土壌結合型残留及び揮発性放射能の生成量が有意に増加した。

表 1：滅菌土壌及び非滅菌土壌における物質収支及び放射能分布

(表中の数値は処理放射能に対する%、n=2の平均値、申請者が計算)

			試験 (培養) 開始後経過日数				
			0	28	56	91	119
滅菌土壌	土壌抽出性放射能	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 抽出	88.5	86.8	83.1	84.3	94.0
		CH <sub>3</sub> CN/水抽出	13.3	7.9	14.2	16.1	10.5
		計	101.8	94.7	97.3	100.4	104.5
	土壌結合型残留		0.7	1.7	1.7	2.3	1.5
	揮発性放射能	エタノール/ミン捕集液	N.A.	N.D.	N.D.	N.D.~0.1	N.D.
	合計 (物質収支)		102.5	96.4	99.0	102.8	106.0
非滅菌土壌	土壌抽出性放射能	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 抽出	—	—	4.3	—	1.7
		CH <sub>3</sub> CN/水抽出	—	—	5.0	—	1.6
		計	—	—	9.3	—	3.3
	土壌結合型残留		—	—	48.6	—	42.9
	揮発性放射能	エタノール/ミン捕集液	—	—	38.5	—	46.2
	合計 (物質収支)		—	—	96.4	—	92.4

N.A.：試料採取を行わず、N.D.：検出限界以下  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：ジクロロメタン、CH<sub>3</sub>CN/水：アセトニトリル/水

抽出物中の放射性成分の推移：

表 2 に土壌抽出物中の放射性成分を示す。

滅菌土壌では、何れの採取時点でも抽出放射能の大部分を親化合物ベンフレート [A] が占めた。親化合物ベンフレート [A] は、試験開始直後 (第 0 日) 及び終了時点 (第 119 日) で処理放射能に対してそれぞれ約 99%及び約 103%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

なお滅菌土壌の第 56 日及び第 91 日において、親化合物ベンフレセート [A] は処理放射能に対して約 84% 及び約 88% 認められ、また分解物及び他、が認められた。試験系の滅菌が維持されていたため、第 56 日及び第 91 日で認められたベンフレセートの分解は、恐らく土壌試料への限定的（局所的）な微生物汚染によるものと考えられた。

結論として、滅菌条件下の好氣的土壌において親化合物ベンフレセートは安定であると考えられた。

非滅菌土壌においても、抽出性放射能の大部分は親化合物ベンフレセートで占められていた。

表 2：滅菌土壌及び非滅菌土壌抽出物中の放射性成分

（表中の数値は処理放射能に対する%、n=2 の平均値、申請者が計算）

		試験（培養）開始後経過日数				
		0	28	56	91	119
滅菌土壌	ベンフレセート [A]	99.15	93.15	84.10	88.10	102.65
	土壌抽出性放射能合計	101.8	94.7	97.2	100.4	104.5
非滅菌土壌	ベンフレセート [A]	—	—	6.55	—	2.75
	土壌抽出性放射能合計	—	—	9.2	—	3.3

N.D.：検出限界以下

以上の結果から、ベンフレセートの好氣的土壌分解は微生物分解が大きく寄与していると示された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 4. 水中運命

##### 加水分解運命試験

(資料No. 運命11)

試験機関：RCC Ltd (スイス)  
[GLP]

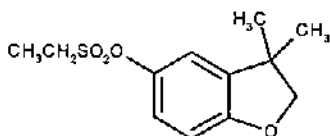
報告書作成年：2000年

加水分解運命試験の必要性を検討するため、本試験はOECDガイドラインNo. 111 (予備試験)に従って実施した。

供試化合物：ベンフレセート (標識及び非標識体)

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート

放射性炭素標識ベンフレセート ( $^{14}\text{C}$ -ベンフレセート)



比放射能：19.65MBq/ml

放射化学的純度：100.0% (HPLC測定)

$^{14}\text{C}$  :  $^{14}\text{C}$  標識位置

供試緩衝液：供試緩衝液として、次の緩衝液を調製した。

pH 4緩衝液：クエン酸(一水和物)0.713g、塩化ナトリウム0.156g及び水酸化ナトリウム0.165gを合わせて、2Lの精製水で定容とした。

pH 7緩衝液：イミダゾール1.36 gを960mLの精製水で希釈し、10mLの1M HClでpH7.0となるよう調整した。この後に1Lの精製水で定容とした。

pH 9緩衝液：リン酸二水素カリウム0.144g及び四ホウ酸二ナトリウム塩1.020gを合わせて、2Lの精製水で定容とした。

これらの緩衝液を、121℃にて約30分間、オートクレーブにて処理した。

試験溶液の調製：

処理溶液の調製： $^{14}\text{C}$ 標識ベンフレセートをアセトニトリル/水混液 (2:3 v/v) に溶解させ、その後、精製水で希釈して処理溶液 ( $^{14}\text{C}$ -ベンフレセート濃度：42.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を調製した。

試験溶液の調製：上述の緩衝液80mlを滅菌メスフラスコに移し、その後、処理溶液1.2mlを添加して試験溶液とした。

この試験溶液を滅菌フィルター (孔径0.45 $\mu\text{m}$ ) で濾過し、超音波処理によって脱気した。共存溶媒のアセトニトリルの最終濃度は0.6%であり、試験溶液中の  $^{14}\text{C}$ -ベンフレセート濃度は次表のとおりであった。

	pH 4	pH 7	pH 9
試験溶液中の $^{14}\text{C}$ -ベンフレセート濃度(mg/l)	0.451	0.458	0.459

試験溶液の調製 (処理溶液の調製を含む) 操作は、全てHeracus層流滅菌ベンチ内で実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

**試験方法：**

被験物質の加水分解速度を検討するために、次の予備試験を実施した。

インキュベーション：試験溶液10mLを、ホウケイ酸カリウムガラス製のインキュベーター容器（内面積2.5cm、高さ4.5cm）に入れ、栓で厳重に密閉した。この各pHの試験溶液を、50.1±0.1℃の暗所条件下で5日間インキュベートした。

試料採取：インキュベーター0時間、2.4時間、24時間及び120時間（5日）後に、それぞれ試料を採取して、分析に供した。

分析：採取した試料中の総放射能（放射能収支）を、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。また同時に高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により、試験溶液中の[<sup>14</sup>C]-ベンフレセートの特徴付けを実施した。

インキュベーション期間中の滅菌状態の確認：各pHの試験溶液0.5mLを寒天プレートの表面に均一に分解し、37℃にて5日間培養した。加えて、陽性対照（水道水0.5mL）及び陰性対照（無処理）を同条件下で培養した。各5日間の培養後に、生育したコロニーを計測した。

また各試料採取時点において、各緩衝液についてそのpHを確認した。

**結果：**

各試料採取時点における、放射能収支（表1）及び[<sup>14</sup>C]-ベンフレセート量（表2）を示す。

表 1：各試料採取時点における放射能収支

予備試験 (50℃)	試料採取時点 (hour)			
	0	2.4	24	120
pH 4	100.0	97.7	97.8	97.5
pH 7	100.0	97.6	97.1	95.8
pH 9	100.0	97.7	97.0	97.8

（単位：処理放射能に対する%、数値はn=2の平均値、但し0時間はn=1）

表 2：各試料採取時点における[<sup>14</sup>C]-ベンフレセート

予備試験 (50℃)	試料採取時点 (hour)			
	0	2.4	24	120
pH 4	100.0	97.7	97.8	97.5
pH 7	100.0	97.6	97.1	95.8
pH 9	100.0	97.7	97.0	97.8

（単位：処理放射能に対する%、数値はn=2の平均値、但し0時間はn=1）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

各試料採取時点における緩衝液のpH（表3）、及びインキュベーション期間中の滅菌状態の確認結果（表4）に示す。

表 3：各試料採取時点における緩衝液のpH

予備試験 (50℃)	試料採取時点 (hour)			
	0	2.4	24	120
pH 4	4.1	4.1	4.1	4.1
pH 7	7.0	7.0	7.0	7.0
pH 9	9.1	9.1	9.1	9.1

表 4：インキュベーション期間中の滅菌状態の確認結果（コロニー計測数）

	寒天プレート上での培養時間	
	0 日	5 日
陽性対照 (水道水0.5ml)	>1000	>1000
陰性対照 (無処理)	0	0
pH 4 試験溶液	0	0
pH 7 試験溶液	0	0
pH 9 試験溶液	0	0

以上の予備試験の結果、 $[^{14}\text{C}]$ -ベンフレセートは50℃のpH 4、7及び9において加水分解に対して安定であると考えられた。分解率が10%以下であったため、高次試験は実施しなかった。また予備試験において、各緩衝液のpH変動は認められず、また試験溶液の滅菌状態がインキュベーション期間を通じて維持されていた。

以上の結果から、環境中で関連する酸性、中性及びアルカリ性条件下において $[^{14}\text{C}]$ -ベンフレセートの加水分解性は認められず、安定（半減期：各供試pHにおいて1年以上）であると考えられた。

従って、加水分解運命試験の実施の必要性は無いと判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

水中光分解運命

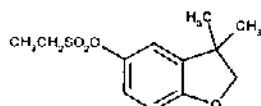
(資料 No. 運命 12)

試験機関：Schering AG 研究所  
(一般物理化学部) (ドイツ)  
報告年：1992年

供試化合物：

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル[<sup>14</sup>C 標識]-ベンゾフラン-5-イル-  
エタンスルホナート

構造式：



<sup>14</sup>C\*： 標識位置

比放射能：5.14 mBq/mg,

放射化学的純度： %

供試水：滅菌緩衝液 (pH 7, 0.02M リン酸緩衝液) 及び  
滅菌合成自然水 (pH 7, 1%フミン酸水溶液)

光源及び照射装置：Suntest 照射装置 (光源：キセノンランプ)  
(UV フィルター及び石英製フィルターにより  $\lambda < 290\text{nm}$  の光を除去。)

光強度：4.3 W/m<sup>2</sup> (測定波長：290~320 nm)

試験温度：25°C (照射試料：24.6±0.4°C、暗対照試料：24.5±0.6°C)

試験濃度：滅菌緩衝液及び滅菌合成自然水とも 45 mg/L (共存溶媒としてアセトニトリル 1%含有。)

試験容器及び試験濃度：筒型ガラス容器及び 45mg/L (共存溶媒としてアセトニトリル 1%含有。) なお試験容器には加湿空気を通気し、照射試料用の試験容器には揮発性分解物を捕集するエタノールアミン (酸性物質捕集用)、エチレングリコール (中性物質捕集用) 及び 2M 硫酸 (アルカリ性物質捕集用) から成るトラップを取り付けた。

試験方法：

照射試料 (試験水) を含む試験容器を Suntest 照射装置内に設置し、最長 388.4 時間 (16.2 日) にわたって連続照射した。

暗対照試料の試験容器はアルミホイル箔で覆い、照射試料と同条件に設置した。

照射試料 (試験水及び揮発性物質捕集液) 及び暗対照試料 (試験水のみ) の採取は、照射開始直後 (0 時間)、照射開始後 18.6、65.3、133.8、203.1、294.7 及び 388.4 時間に行った。なお暗対照試料の最終試料採取は照射開始後 388.4 時間ではなく、開始後 439.1 時間に行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試料の分析は、親化合物の分解速度算出用として絶対検量線法による高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、試験水中の放射成分量の定量にはフロースルー放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー（ラジオ HPLC）を用いて行った。

採取試料中の放射性成分の同定/特徴付けは、既知参照物質とのクロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィー/質量分析（GC/MS）の他、溶出条件を変更したラジオ HPLC により行った。

またエタノールアミン捕集液に水酸化バリウムを滴下し、当該捕集液中の放射能が二酸化炭素であることを確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 試験結果

### 物質収支及び放射能分布：

表 1 に物質収支及び放射能分布を示す。

滅菌緩衝液及び滅菌合成自然水の照射試料では、試験水中から回収される放射能が経時的に減少する一方、揮発性物質として回収された放射能が経時的に増加した。試験終了時点（照射開始 388.4 時間後）における照射試料での放射能分布（対処理放射能%）は、滅菌緩衝液で 78.0%（試験水画分）及び 10.2%（揮発性物質画分）、滅菌合成自然水で 70.8%（試験水画分）及び 10.5%であった。

照射試料における試験（照射）期間を通じた回収率は、滅菌緩衝液及び滅菌合成自然水でそれぞれ処理放射能に対して 94%及び 90%であった。

暗対照試料における試験（照射）期間を通じた回収率は、滅菌緩衝液及び滅菌合成自然水でそれぞれ処理放射能に対して 101%及び 99%であった。

表 1：物質収支

（表中の数値は処理放射能に対する%）

試験条件		画分	試料採取時点（照射開始後経過時間, hrs）						
			0	18.6	65.3	133.8	203.1	294.7	388.4(*)
滅菌緩衝液	照射試料	試験水	100	99.6	94.6	91.8	85.8	81.5	78.0
		揮発性物質	—	0.2	1.5	3.4	5.6	8.2	10.2 [10.19]
		合計	100	100.2	96.1	95.2	91.4	89.7	88.2
	試験（照射）期間を通じた平均値：94								
	暗対照試料	試験水	100	100.4	101.8	100.1	101.8	100.9	99.5
		揮発性物質	—	—	—	—	—	—	—
合計		100	100.4	101.8	100.1	101.8	100.9	99.5	
試験（照射）を通じた平均値：101									
滅菌合成自然水	照射試料	試験水	100	96.1	96.1	85.7	84.0	66.4	70.8
		揮発性物質	—	0.4	1.3	3.2	5.8	8.3	10.5 [9.64]
		合計	100	96.5	97.4	88.9	89.8	74.7	81.3
	試験（照射）期間を通じた平均値：90								
	暗対照試料	試験水	100	101.4	100.7	98.4	101.0	93.1	96.4
		揮発性物質	—	—	—	—	—	—	—
合計		100	101.4	100.7	98.4	101.0	93.1	96.4	
試験（照射）期間を通じた平均値：99									

—：分析せず。括弧[ ]内の数値はエタノールアミン捕集液中の放射能。

(\*)：暗対照試料の採取は照射開始後 439.1 時間に行われた。

### 揮発性物質の同定/特徴付け：

滅菌緩衝液及び滅菌合成自然水の照射試料において、試験（照射）終了時点での揮発性物質はそれぞれ処理放射能に対して 10.2%及び 10.5%認められ、その大部分が酸性物質（二酸化炭素）を捕集するエタノールアミン捕集液（処理放射能に対する滅菌緩衝液：10.19%及び滅菌合成自然水：9.64%）に存在していた（表 1）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

従って、揮発性物質として回収された放射能の大部分は放射性二酸化炭素で構成されていた。

照射試料（試験水）中の放射性成分の経時的推移：

表 2 に照射試料（試験水）における放射性成分の経時的推移を示す。なお表 2 における数値は、フロースルー放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー（ラジオ HPLC）による測定結果に基づいている。

ラジオ HPLC クロマトグラム上に未同定放射能域が認められた。未同定放射能域は滅菌緩衝液及び滅菌合成自然水とも経時的に増加し、最終試料採取時点（照射開始後 388.4 時間）ではそれぞれ処理放射能に対して 54.8% 及び 52.5% となった。

表 2：照射試料（試験水）中の放射性成分の経時的推移

（表中の数値は処理放射能に対する%）

試験条件	画分	試料採取時点（照射開始後経過時間, hrs）						
		0	18.6	65.3	133.8	203.1	294.7	388.4
滅菌緩衝液	親化合物[A]	94.6	91.4	76.2	56.6	41.5	33.0	28.0
	未同定放射能域(*)	6.0	14.1	24.9	39.5	44.8	51.1	54.8
	合計	100.6	105.5	101.1	96.1	86.2	84.1	82.8
滅菌合成 自然水	親化合物[A]	94.9	89.2	73.7	52.9	42.0	26.0	24.4
	未同定放射能域(*)	6.8	13.6	24.4	34.4	43.5	43.4	52.5
	合計	101.7	102.8	98.1	87.3	85.5	69.4	76.9

(\*)：複数の成分で構成。

照射試料（試験水）における未同定放射能域の同定及び特徴付け：

表 2 で認められた未同定放射能域は、親化合物と比較して成分で構成されていた。

GC/MS による解析の結果、未同定放射能域に及びが含まれていたことが確認された。

また溶出条件を変更したラジオ HPLC により、最終試料採取時点の未同定放射能域は 2 種類の放射能域（分離放射能域 1 及び分離放射能域 2）に分離され、その割合は（処理放射能に対してそれぞれ及び）であった。

分離放射能域 1 には強い物質の存在が示された。また分離放射能域 1 及び同 2 のピーク形状から、それぞれ複数の成分が存在すると示され、処理放射能に対して 10% 生成した単一分解物が存在するとは考えられなかった。

親化合物の分解速度

表 3 に、HPLC（絶対検量線法）による試験水中の親化合物濃度の推移を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

照射試料では、滅菌緩衝液及び滅菌合成自然水とも親化合物濃度の経時的な減少が認められた。一方、暗対照試料では滅菌緩衝液及び滅菌合成自然水とも親化合物の有意な分解は認められなかった。

表 3：照射試料（試験水）中の親化合物の経時的推移

試験条件		単位	試料採取時点（照射開始後経過時間, hrs）						
			0	18.6	65.3	133.8	203.1	294.7	388.4(*)
滅菌緩衝液	照射試料	mg/L	11.70	10.86	8.20	6.14	4.58	3.34	2.63
		残存率%	100	92.8	70.1	52.5	39.1	28.5	22.5
	暗対照試料	mg/L	11.70	11.51	11.73	11.47	11.84	11.66	11.74
		残存率%	100	98.4	100.3	98.0	101.2	99.7	100.3
滅菌合成自然水	照射試料	mg/L	11.49	10.81	8.72	6.07	4.52	2.81	2.41
		残存率%	100	94.1	75.9	52.8	39.3	24.5	21.0
	暗対照試料	mg/L	11.49	11.02	11.72	11.48	11.71	10.87	11.08
		残存率%	100	95.9	102.0	99.9	101.9	94.6	96.4

残存率%：初期濃度（照射開始直後）に対する残存率

(\*)：暗対照試料の採取は照射開始後 439.1 時間に行われた。

残存率 (%) 及び一次速度式に基づく実験条件下での DT50 値は、表 4 に示すとおり算出された。また表 4 に、申請者が算出した北緯 35 度及び春期 (4~6 月) 太陽光下の DT50 値を併記する。

実験条件下での DT50 値は滅菌緩衝液及び滅菌合成自然水ともそれぞれ 7.4 days 及び 6.7 days であり、親化合物ベンフレセートの光分解にフミン酸による光増感影響は認められなかった。

表 4：分解速度定数及び DT50 値

	実験条件下		北緯 35 度/春期太陽光下
	分解速度定数 (h <sup>-1</sup> )	DT50 (days)	DT50 (days)
滅菌緩衝液	0.0039 [0.0032~0.0046]	7.4 [6.3~9.0]	146
滅菌合成自然水	0.0043 [0.0035~0.0051]	6.7 [5.7~8.3]	132

括弧 [ ] 内の数値は 95% 信頼区間を示す。

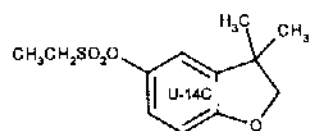
#### 光分解経路：

次頁にベンフレセートの想定光分解経路を示す。

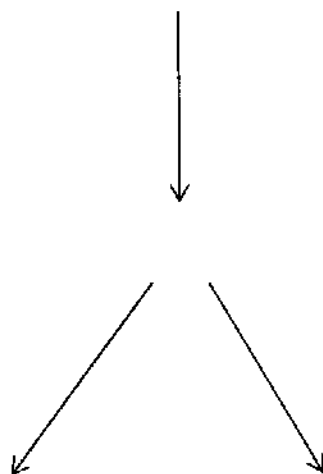
供試化合物の標識位置 ([ベンゼン環均一-<sup>14</sup>C 標識] ベンゾフラン) 及び同定された光分解物 (二酸化炭素、ギ酸及び酢酸) から、標識位置であるベンゼン環が分解されたと示された。また単一分解物で処理放射能に対して 10% 以上生成した分解物は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### ベンフレセートの光分解経路



ベンフレセート(benfuresate)  
[親化合物、代謝物記号 A]





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 5. 土壌吸着性試験

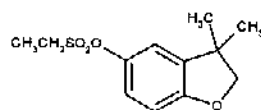
(資料 No. 環 1)

試験機関：(財) 化学品検査協会  
報告年：1991年

供試化合物：

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート

構造式：



純度： %

供試土壌：

次の国内土壌 4 種類を使用した。

土壌 No. (採取地)		I (岡山)	II (石川)	III (宮崎)	IV (牛久)
土壌群名		中粗粒黄色上 大代統	細粒灰色低地土	灰色低地土	褐色火山灰土壌
上 性	砂 (%)	60.5	45.8	73.2	26.2
	シルト (%)	17.5	25.6	13.5	50.9
	粘土 (%)	22.0	28.6	13.3	22.9
有機炭素含有率 (%)		0.69	1.22	1.56	4.19
pH	H <sub>2</sub> O	6.7	6.8	5.2	6.8
	KCl	5.5	5.7	5.5	6.9
陽イオン交換容量 (me/100 g)		8.7	24.9	8.3	21.4
リン酸吸収係数		350	800	490	2000
粘土鉱物の種類		ハロイサイト	モンモリロナイ トイライト	パーミュライト カオリン鉱物	アロフェンバ ミキュライト

試験方法：

試験温度：25℃

予備試験

各土壌 (5g) を 50mL 容遠沈管に秤取り、蒸留水 5mL を加えて一夜静置した。20mL の試験溶液 (ベンフレセート 1μg/mL、溶媒：0.01M 塩化カルシウム水溶液) を加え、4、8、16 及び 24 時間振とうした。各振とう時間終了後に遠心分離し、上澄み液を n-ヘキサンで振とう抽出し、ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC-MS) で分析した。この結果、吸着平衡時間は 16 時間と決定された。

本試験

本試験では、4 種類の試験溶液 (3.66、0.752、0.181 及び 0.0503μg/mL、溶媒：0.01M 塩化カルシウム水溶液) を予備試験と同様に調製した供試土壌 (5g) に加え、16 時

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

間振とうした。各振とう期間後に遠心分離により上澄み液を採取し、予備試験と同様に GC-MS で分析した。また、試験濃度 0.752 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の試料を用いて物質収支を検討した。

試験結果：

吸着試験結果：

表 1 に、本試験で得られた吸着試験結果を示す。

吸着係数  $K$  及び有機炭素吸着係数  $K_{oc}$  は、それぞれ 1.28~5.97 及び 120~490 であった。

表 1：吸着試験結果

土壌 No.	$1/n$ <sup>1)</sup>	$K$ <sup>1)</sup>	$r$ <sup>1)</sup>	oc% <sup>2)</sup>	$K_{oc}$ <sup>3)</sup>
I (岡山)	0.983	1.28	0.994	0.69	190
II (石川)	0.926	5.97	0.998	1.22	490
III (宮崎)	0.946	2.56	0.996	1.56	160
IV (牛久)	0.908	5.00	0.999	4.19	120

- 1) Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数
- 2) 土壌の有機炭素含有率
- 3)  $K$  を各土壌の oc% で割り、算出した有機炭素吸着係数

物質収支：

表 2 に物質収支を示す。

物質収支は 98.9~107.4% であり、良好であった。

表 2：物質収支（申請者が計算）

	土壌 No.			
	I (岡山)	II (石川)	III (宮崎)	IV (牛久)
総回収量 ( $\mu\text{g}$ )	19.3	19.9	20.2	18.6
初期量 ( $\mu\text{g}$ )	18.8	18.8	18.8	18.8
物質収支 (%)	102.7	105.9	107.4	98.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

土壌吸着/脱着性試験

(資料 No. 環 2)

試験機関：NOR-AM Chemicals 社

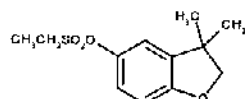
環境科学部 (米国)

報告年：1992 年

供試化合物：

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル[<sup>14</sup>C 標識]-ベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート

構造式：



<sup>14</sup>C : <sup>14</sup>C- 標識位置

比放射能：148μCi/mg

放射化学的純度： % (HPLC) 及び % (TLC)

供試土壌：以下の土壌 4 種類 (国内土壌 1 種類、米国土壌 3 種類) を使用した。

		日本土壌 (竜ヶ崎土壌)	イリノイ土壌	ミネソタ土壌	ノースカロライナ土壌
土性	日本	砂壤土	埴壤土	重埴土	砂土
	USDA	壤土	シルト質壤土	シルト質埴土	壤質砂土
粒径分布 (%)					
	砂土 (2.0~0.05 mm)	28.1	21.6	1.6	82.7
	シルト (0.05~0.002 mm)	46.1	57.8	50.1	14.9
	粘土 (< 0.002 mm)	25.7	20.6	48.3	2.4
有機炭素 (%)		2.7	1.8	4.6	0.3
有機物 (%)		4.6	3.1	7.9	0.5
陽イオン交換容量 (meq/100g)		20.8	16.1	47.0	2.4
pH	0.01M CaCl <sub>2</sub>	5.42	5.12	6.25	4.33
	水	5.47	5.42	7.76	4.92
水分含量 (%)		46.4	8.8	30.2	7.8

試験方法：

試験温度：25±2℃

予備試験：

日本土壌 (15g 乾土重) を遠沈管に秤取り、更に濃度 4.88 μg/mL の標識体 0.01M 塩化カルシウム溶液 75mL を加えた (土壌/水比=1/5)。この遠沈管を 2、4、10、21、24、44、48、72、96 及び 120 時間にわたって振とうした。各振とう期間終了後、遠心分離により上澄み液を採取し、上澄み液中の濃度変化率を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

この結果、本試験での吸着平衡化時間は 24 時間と認められ、また上澄み液中の平衡化後濃度が  $2\mu\text{g/g}$  水溶液であったため、土壌/水比を 1/5 とした。  
またペンフレートのガラス器具への吸着性及び振とう期間における安定性を検討した結果、吸着性は認められずまた安定であった。

**吸着性試験（本試験）：**

所定濃度の試験溶液（供試濃度：0.01、0.1、1.0 及び  $5.0\mu\text{g/g}$  の 4 種類）75mL を遠沈管中の土壌 15g（乾上重）に加え、24 時間にわたって振とうした。振とう終了後、遠心分離により上澄み液と土壌を分離した。上澄み液中の放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。また遠心分離後の土壌は脱着性試験に供した。

**脱着性試験（本試験）：**

吸着性試験後の土壌に 0.01M 塩化カルシウム溶液 75mL を加え、24 時間にわたって振とうした。振とう終了後に遠心分離により土壌と上澄み液に分離し、遠心分離後の土壌に 0.01M 塩化カルシウム溶液 75mL を加えた。  
この操作を平衡に到達するまで繰り返し、計 3 回の脱着操作を行った。

**試験結果：**

**吸着性試験（本試験）：**

表 1 に、各供試土壌における吸着性試験結果を示す。

得られた Freundlich 吸着等温線から、主として土壌有機物と結合する化合物の吸着特性が示された。

表 1：吸着性試験結果

土壌 No.	$1/n$ <sup>1)</sup>	$K_f$ <sup>1)</sup>	$r^2$ <sup>1)</sup>	oc% <sup>2)</sup>	$K_{oc}$ <sup>3)</sup>
日本(竜ヶ崎)土壌	0.811	6.97	0.999	2.7	258
イリノイ土壌	0.818	2.52	1.000	1.8	140
ミネソタ土壌	0.831	9.20	0.999	4.6	200
ノースカロライナ土壌	0.927	0.776	1.000	0.3	259

1) Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数

2) 土壌の有機炭素含有率

3)  $K_f$  を各土壌の oc% で割り、算出した有機炭素吸着係数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

脱着性試験（本試験）：

表 2 に、各供試土壌における脱着性試験結果を示す。

脱着係数  $K_{des}$  は、日本（竜ヶ崎）土壌で 0.29～8.9、イリノイ土壌で 0.25～4.1、ミネソタ土壌で 0.30～11.2 及びノースカロライナ土壌で 0.03～2.1 であった。

吸着と脱着の間に明確なヒステリシス（履歴）現象が認められた。

表 2：脱着性試験結果

供試土壌	脱着性 パラメータ	試験濃度 (µg/g)			
		0.01	0.1	1.0	5.0
日本（竜ヶ崎） 土壌	$1/n^{1)}$	0.3144	0.3575	0.4230	0.4310
	$K_{des}^{2)}$	0.2860	1.364	4.643	8.896
	$r^2^{1)}$	0.976	0.999	0.997	0.998
イリノイ土壌	$1/n^{1)}$	0.4021	0.4356	0.4113	0.3689
	$K_{des}^{2)}$	0.2544	0.8198	2.075	4.114
	$r^2^{1)}$	1.000	1.000	0.995	0.990
ミネソタ土壌	$1/n^{1)}$	0.3130	0.3370	0.3760	0.4005
	$K_{des}^{2)}$	0.3054	1.471	5.613	11.23
	$r^2^{1)}$	0.998	0.995	0.997	0.999
ノースカロラ イナ土壌	$1/n^{1)}$	0.2400	0.1829	0.1317	0.1443
	$K_{des}^{2)}$	0.0281	0.1297	0.7321	2.088
	$r^2^{1)}$	0.960	0.960	0.830	0.930

1) Freundlich 式による定数項と相関係数、2) Freundlich 式による脱着係数

物質収支（本試験）：

表 3 に、本試験での物質収支を土壌への吸着率及び土壌からの溶脱率とともに示す。

各土壌での物質収支は、日本（竜ヶ崎）土壌 93.3%、イリノイ土壌 98.6%、ミネソタ土壌 96.9% 及びノースカロライナ土壌 97.4% であり、良好であった。

各土壌での吸着率は、高試験濃度となるにつれ低下した。

土壌からの溶脱率に土壌間で差が認められた。日本（竜ヶ崎）土壌及びミネソタ土壌では高試験濃度における溶脱率が高く、一方、イリノイ土壌とノースカロライナ土壌では低試験濃度の溶脱率が高かった。この差は、恐らく土壌の有機物含有量に起因すると考えられた。即ち、低有機物含有量の土壌の場合、土壌への他の結合が恐らく関係し、吸着がより可逆的になったものと推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3：物質収支、土壌への吸着率及び土壌からの溶脱率（表中の数値は n=3 の平均値）

		試験濃度			
		0.01 µg/g	0.1 µg/g	1.0 µg/g	5.0 µg/g
日本 (竜ヶ崎) 土壌	物質収支 (%)	83.8	93.6	97.8	97.8
	平均：93.3				
	土壌への吸着率 (%)	67.2	71.6	65.4	57.3
	土壌からの溶脱率 (%)	25.2	29.1	34.9	35.7
イリノイ 土壌	物質収支 (%)	98.5	98.2	98.8	98.8
	平均：98.6				
	土壌への吸着率 (%)	58.9	49.5	39.8	32.3
	土壌からの溶脱率 (%)	33.3	33.6	29.8	25.4
ミネソタ 土壌	物質収支 (%)	97.7	96.4	96.1	97.3
	平均：96.9				
	土壌への吸着率 (%)	83.2	78.3	70.7	62.5
	土壌からの溶脱率 (%)	23.0	26.0	31.1	34.1
ノース カロライナ 土壌	物質収支 (%)	100.5	96.5	95.5	97.3
	平均：97.4				
	土壌への吸着率 (%)	22.5	18.6	15.5	13.9
	土壌からの溶脱率 (%)	16.8	15.7	13.3	11.9

以上の結果から、ベンフレセートは容易に土壌に吸着されると推定された。一方、脱着は典型的なヒステリシス現象を示し、また脱着は吸着と比較して生じにくいものと考えられた。ベンフレセートの土壌中での移動性は低～中程度と判断された。

## 代謝分解のまとめ

ベンプレセートの代謝分解の概要を「運命-71頁」に、代謝分解経路図を「運命-73頁」にそれぞれ示す。

### 動物体内運命

<sup>14</sup>C 標識ベンプレセート（標識体）を用いて、ラット体内における運命を検討した。

低投与量（10mg/kg 体重）を経口投与（単回又は同投与量の非標識体を 14 日間反復投与後に標識体を投与）した場合の排泄物（尿・糞）中への放射能排泄を検討した。

単回経口投与の場合、雌雄とも投与後 24 時間以内に投与放射能の 95%以上が尿及び糞を介して排泄され、また非標識体を 14 日間反復投与しその後第 15 日に標識体を投与した場合でも、雌雄とも投与後 24 時間以内に投与放射能の 80%以上が排泄された。

単回及び連続投与とも主要排泄経路は尿であったが、糞への排泄比率は雌と比較して雄で高かった。

単回投与後 72 時間での臓器／組織への分布において、臓器／組織内放射能濃度の最高値は脂肪（腎周辺）で認められ、その値は雄 0.06～0.21mg 有効成分当量/kg 及び雌 0.03～0.07mg 有効成分当量/kg であった。

（資料 No.運命 1）

また低投与量（10mg/kg 体重）を単回静脈内投与した場合は、投与後 24 時間以内に雌雄とも投与放射能の 90%以上が排泄され、投与後 48 時間以内に排泄はほぼ終了した。主要排泄経路及び排泄比率は同投与量の単回経口投与時の結果と同様であり、臓器／組織内分布も類似していた。

（資料 No.運命 2）

高投与量（1000mg/kg 体重）を単回経口投与した場合、雌雄とも投与後 48 時間以内に投与放射能の約 80%が投与後 48 時間以内に、また約 90%以上が投与後 96 時間以内に尿及び糞中に排泄された。この結果から、大量投与によっても排泄経路に特記すべき変化はないものと考えられた。

高投与量単回経口投与時の臓器・組織内分布として、雄で脂肪（腎周辺）、雌では卵巣で最高放射能濃度が認められ、その濃度は各々 2.35～9.20ppm 及び 1.05～4.71ppm であった。次いで雌雄とも肝臓、腎臓及び脾臓に高い放射能残留が認められた。

（資料 No.運命 3）

次いで、低投与量（10mg/kg 体重）及び高投与量（1000mg/kg 体重）の単回経口投与後において、臓器・組織内放射能の経時的消長を検討した。

低投与量群では、消化管を除く臓器／組織での最高放射能濃度は投与後 6 時間の腎臓に認められ、その値は雄 3.39 mg 有効成分当量/kg 及び雌 3.82 mg 有効成分当量/kg であった。

臓器・組織内放射能濃度は速やかに減少し、投与後 72 時間では腎臓を含めた大部分の組織で検出限界以下となった。

高投与量群での臓器／組織（消化管を除く）の最高放射能濃度は、投与後 6 時間の腎臓（雄：354.66mg 有効成分当量/kg）及び腎周辺脂肪（雌：513.18mg 有効成分当量/kg）に認められた。これらの臓器を含めて臓器・組織内濃度は経時的に減少した。高投与量単回経口投与時の血漿中放射能濃度に基づく半減期は、雄 33.79 時間及び雌 27.90 時間と推定された。

（資料 No.運命 4）

続いて、尿及び糞中の代謝物の同定・特徴付けを行った。その結果、尿及び糞中の何れにも未変化の親化合物ベンフレセート [A] は認められず、ベンフレセート [A] はラット体内で速やかに代謝された。投与量、投与期間及び投与方法にかかわらず、雌雄とも

が主要動物代謝物であった。その他の代謝物として

が認められた。

また、酸加水分解処理を行った尿では多量の が認められたが、これは が認められたが、これは されたものであった。また尿の酸加水分解処理により が生成され、 は抱合化反応を受けていたと考えられた。

（資料 No.運命 5）

低投与量（10mg/kg 体重）の単回及び連続経口投与、同投与量の単回静脈内投与及び高投与量（1000mg/kg 体重）単回経口投与後の薬物動態パラメータを測定した。薬物動態パラメータは血漿中放射能、親化合物ベンフレセート [A] 及び主要動物代謝物である について算出した。

血漿中放射能半減期 ( $t_{1/2}$ ) は、投与方法にかかわらず低投与量で 3~4 時間、高投与量で 5~6 時間であり、高投与量投与時で幾分延長されたが速やかであった。主要動物代謝物である の血漿中半減期 ( $t_{1/2}$ ) はおよそ 3~6 時間であり、血漿中放射能の値とほぼ同様であった。

低投与量（10mg/kg 体重）の単回経口投与及び単回静脈内投与について、それぞれ血漿中薬物濃度時間下曲線下面積 (AUC) を算出した。AUC に基づき吸収比を算出すると雌雄とも「1」に極めて近かった。また親化合物ベンフレセート [A] について単回経口投与及び単回静脈内投与後の最高血漿中薬物濃度 ( $C_{max}$ ) を比較すると、単回経口投与群の値が単回静脈内投与群の約 1/3（雄）及び 1/10（雌）となった。これらの結果から、低投与量（10 mg/kg 体重）単回経口投与されたベンフレセートは消化管からほぼ 100%吸収され、肝初回通過効果を受けた後に全身に循環するものと考えられた。

なお、低投与量及び高投与量単回経口投与時の血漿中最高放射能濃度 ( $C_{max}$ ) は投与量に比例せず、高投与量単回投与時の吸収は遅延したと考えられた。

また、血漿中放射能濃度に基づくクリアランス (CL) 値に、投与量、投与回数及び投与方法



法による差は認められなかった。

(資料 No.運命 6)

次に、マウスに低投与量 (10mg/kg 体重) 及び高投与量 (1000mg/kg 体重) を単回経口投与し、排泄、分布及び代謝物について検討した。

投与放射能の体外への排泄はラットと同様であり、雌雄とも投与後 24 時間以内に投与放射能の 89~102% (低投与量群) 及び 56~82% (高投与量群) が排泄された。主要経路はラットと同じく尿であった。

尿中主要代謝物は [A] であり、その他の微量代謝物として [B] が認められた。尿の酸加水分解処理により、[B] の抱合体が推定された。

また糞中主要代謝物として [C] が認められた。糞中では、微量代謝物である [C] が認められ、また痕跡量の未変化の親化合物ペンフレセート [A] も認められた。

(資料 No.運命 7)

### 植物体内運命

<sup>14</sup>C 標識ペンフレセート (標識体) を用いて、稲における運命を検討した。

水稻を移植したポットに処理量 1kg 有効成分/ha で洪水処理し、移植後 112 日に収穫して玄米及び藁に分割した。また、別に移植後 59 日に未成熟茎葉を採取した。

玄米の総放射能残留 (TRR) は 0.28 有効成分当量/kg であり、対して藁及び未成熟茎葉の TRR はそれぞれ 7.03mg 有効成分当量/kg 及び 8.13mg 有効成分当量/kg であった。このことから、登熟及び稔実期間における玄米への処理放射能の移動性は小さいと示唆された。

藁及び未成熟茎葉の抽出性放射能はそれぞれ TRR の 58% 以上を占めたが未成熟茎葉の方がやや抽出されやすく、また玄米の抽出性放射能は TRR の 36.8% を占めた。玄米、藁及び未成熟茎葉の抽出性放射能は主として [A] で構成され、その量は TRR に対して玄米、藁及び未成熟茎葉でそれぞれ (玄米)、 (藁) 及び (未成熟茎葉) であった。また、未変化の親化合物ペンフレセート [A]、[B] が認められたが、その TRR に対する生成量は 10% 以下であった。

抽出性放射能の酸加水分解を行った結果、極性代謝物の量が大きく減少する一方、主として [A] の TRR に占める%が増加した。

酸加水分解後の玄米では、親化合物ペンフレセート [A] が TRR に対して 8.7% (0.0235mg/kg) と最も多く認められ、次いで [B] が TRR に対して

を占めた。また酸加水分解後の藁では、  
 が TRR に対して  
 と最も多く、次いで  
 が TRR に対して  
 を占めた。酸加水分解後の未成熟茎葉においても、藁と同様に  
 が TRR に対して  
 ともっと多く、  
 次いで親化合物ベンフレセート [A] が TRR に対して 9.0% (0.8694mg 有効成分当量/kg)  
 を占めた。

次に植物抽出残渣をアルカリ還流抽出し、更に溶媒抽出を行った。  
 玄米及び藁では残渣放射能の 72% 及び 98.4% が可溶化され、  
 に  
 変換された  
 が認められた。その生成量は TRR に対してそれぞれ玄米  
 及び藁  
 であった。  
 また藁では親化合物ベンフレセート [A] が TRR に対して 1.3% (0.0967mg/kg) 可溶化されたが、玄米では認められなかった。  
 未成熟茎葉でも残渣放射能の 86.7% が可溶化され、  
 に変換された  
 (TRR に対して ) が認められた。

以上の結果、湛水処理されたベンフレセートは稲体内に吸収され、上方に移行して主として茎葉に分布し、またその一部は籾まで達すると推定された。主要放射性成分は玄米では未変化の親化合物ベンフレセート [A] であり、藁では  
 であった。  
 (資料 No. 運命 8)

### 土壤中運命

好氣的湛水土壤中運命試験及び好氣的土壤中運命試験において、<sup>14</sup>C 標識ベンフレセート (標識体) の土壤中運命を検討した。また土壤への処理後 26 日間を非湛水条件での好氣的培養 (好氣的前培養) を行い、その後湛水条件で培養した試験も行われた。

1 土壤 (英国 Abington 土壤) を用いた好氣的湛水土壤中運命試験では、放射性二酸化炭素を除く主要放射性成分は未変化の親化合物ベンフレセート [A] であり、DT50 値は 300 日であった。親化合物ベンフレセート以外にも数種類の分解物が認められたが、その個別生成量は何れも %AR 未満 (%AR: 処理放射能に対する%) であった。  
 また土壤結合型残留の増加及び揮発性放射能 (放射性二酸化炭素) の発生も認められ、試験開始後 364 日の土壤結合型残留及び揮発性放射能は、それぞれ  
 及び  
 となった。なお二酸化炭素の発生を伴う鉱化反応にはおよそ  
 と考えられた。

2 土壤 (英国 Abington 土壤及び Terling 土壤) を用いた好氣的土壤中運命試験では、好氣的土壤中運命試験とは対照的に親化合物ベンフレセート [A] の分解は速やかであり、DT50 値は 18 日 (Abington 土壤) ~20 日 (Terling 土壤) と算出された。また試験開始後から速やかな土壤結合型残留の形成及び揮発性放射能 (放射性二酸化炭素) の発生が認められた。土壤結合型残留の最大値は試験開始後 84 日 (Abington 土壤、45.9%AR) 及び 112~140 H

(Terling 土壌、39.1%AR) に認められ、その後は両土壌とも漸減した。また放射性二酸化炭素は経時的に増加し、試験終了時点(試験開始後 364 日)に最大値(Abington 土壌: 55.0% AR、Terling 土壌: 61.3%AR)となり、好氣的湛水土壌中運命試験での放射性二酸化炭素発生量を大きく上回った。

親化合物ベンフレセート以外にも数種類の分解物が認められたが、その個別生成量は何れも処理放射能に対して %未満であった。

土壌への処理後 26 日間を非湛水条件での好氣的培養(好氣的前培養)を行い、その後湛水条件で培養した試験(供試土壌: 1 土壌、英国 Abington 土壌)では、ベンフレセート [A] の DT50 値は 50 日と算出された。この試験におけるベンフレセート [A] の分解は、好氣的湛水土壌中運命試験と比較して速やかであったが、好氣的土壌中運命試験と比較すると緩慢であった。また試験開始後(第 0 日)~第 26 日の好氣的前培養期間中に、土壌結合型残留及び揮発性放射能はそれぞれ 及び 認められ、好氣的土壌中運命試験における試験開始後第 26 日の値と同程度であった。

(資料 No.運命 9)

ベンフレセート [A] の土壌中分解に及ぼす要因を検討するため、滅菌土壌及び非滅菌土壌を用いた好氣的土壌中運命試験が行われた。

その結果、滅菌土壌においてベンフレセート [A] の分解は認められず、本剤の土壌中分解には土壌微生物が関与していると考えられた。

(資料 No.運命 10)

### 水中運命

$^{14}\text{C}$  標識ベンフレセート(標識体)を用いて、加水分解運命及び水中光分解運命を検討した。

OECD ガイドライン No.111 の予備試験を pH 4, 7 及び 9 で行った結果、ベンフレセート [A] の加水分解性は認められなかった。

(資料 No.運命 11)

滅菌緩衝液(pH 7, 0.02M リン酸緩衝液)及び滅菌合成自然水(pH 7, 1%フミン酸水溶液)を用いて水中光分解運命が行われた。ベンフレセート [A] は両試験水中において光分解され、DT50 値はそれぞれ 7.4 日(滅菌緩衝液)及び 6.7 日(滅菌合成自然水)であった。また北緯 35 度及び春期太陽光条件下の DT50 値は、146 日(滅菌緩衝液)及び 132 日(滅菌合成自然水)と算出された。

両試験水中において、分解物として放射性二酸化炭素及び で構成される未同定放射能域が認められた。試験終了時点での放射性二酸化炭素の生成量は (滅菌緩衝液)及び (滅菌合成自然水)であり、主要光分解物であった。

この未同定放射能域には が含まれており、処理放射能に対して %以上生成

した単一分解物の存在は認められなかった。

(資料 No. 運命 12)

### 土壌吸着性

国内の土壌 4 種類を用いて行われた土壌吸着性試験の結果、有機炭素吸着係数 ( $K_{oc}'$ ) は 120~490 であった。

(資料 No. 環 1)

また日本土壌 (竜ヶ崎)、米国イリノイ土壌、ミネソタ土壌及びノースカロライナ土壌を用いて土壌吸着/脱着性試験が行い、各土壌における Freundlich 式に基づく吸着係数 ( $K_f$ ) 及び脱着係数 ( $K_{des}$ ) を求めた。

その結果、吸着係数 ( $K_f$ ) は 0.776~9.20 であり、土壌中の有機炭素含有量と優先的に結合する吸着特性を示した。また土壌の有機炭素含有量に基づく有機炭素吸着係数 ( $K_{oc}'$ ) は 140~259 であった。

脱着係数 ( $K_{des}$ ) は、日本 (竜ヶ崎) 土壌で 0.29~8.9、イリノイ土壌で 0.25~4.1、ミネソタ土壌で 0.30~11.2 及びノースカロライナ土壌で 0.03~2.1 であった。

吸着及び脱着の間に明確なヒステリシス (履歴) 現象が認められ、また脱着は吸着に比較して生じにくいと考えられた。

(資料 No. 環 2)

以上の結果、ベンフレセートの土壌中における移動性は小~中程度と判断される。

代謝分解の概要

失試験動物 / 土壤 / 水 等	投与量 (処理量) / 投与方法 (処理 方法)	性別 / 試料等	代謝分解物 (数値は排灌試料中の放射能に対する%)										排灌試料 中の放射 能		
			親化合物												
ラット (No. 運命5)	10mg/kg 体重 単回経口投与	雄	尿(#)	ND											70.0
		糞	ND												21.0
	尿 : 0~8 hr 糞 : 0~24hr	雌	尿(#)	ND											67.9
		糞	ND												10.8
	10mg/kg 体重 単回静脈内投与	雄	尿(#)	ND											39.8
		糞	ND												24.1
	尿 : 0~8hr 糞 : 0~24hr	雌	尿(#)	ND											66.9
		糞	ND												10.5
	10mg/kg 体重 連続経口投与(*)	雄	尿(#)	ND											42.9
		糞	ND												28.3
尿 : 0~8hr 糞 : 0~24hr	雌	尿(#)	ND											51.2	
	糞	ND												10.3	
マウス	1000mg/kg 体重 単回経口投与	雄	尿(#)	ND											51.1
		糞	ND												7.2
	尿 : 0~8hr 糞 : 0~24hr	雌	尿(#)	ND											33.1
		糞	ND												6.1
	10mg/kg 体重 連続経口投与	雄	尿(#)	ND											84.9
		雌	尿(#)	ND											93.8
	尿 : 0~24hr	雄	尿(#)	ND											73.1
		雌	尿(#)	ND											59.4

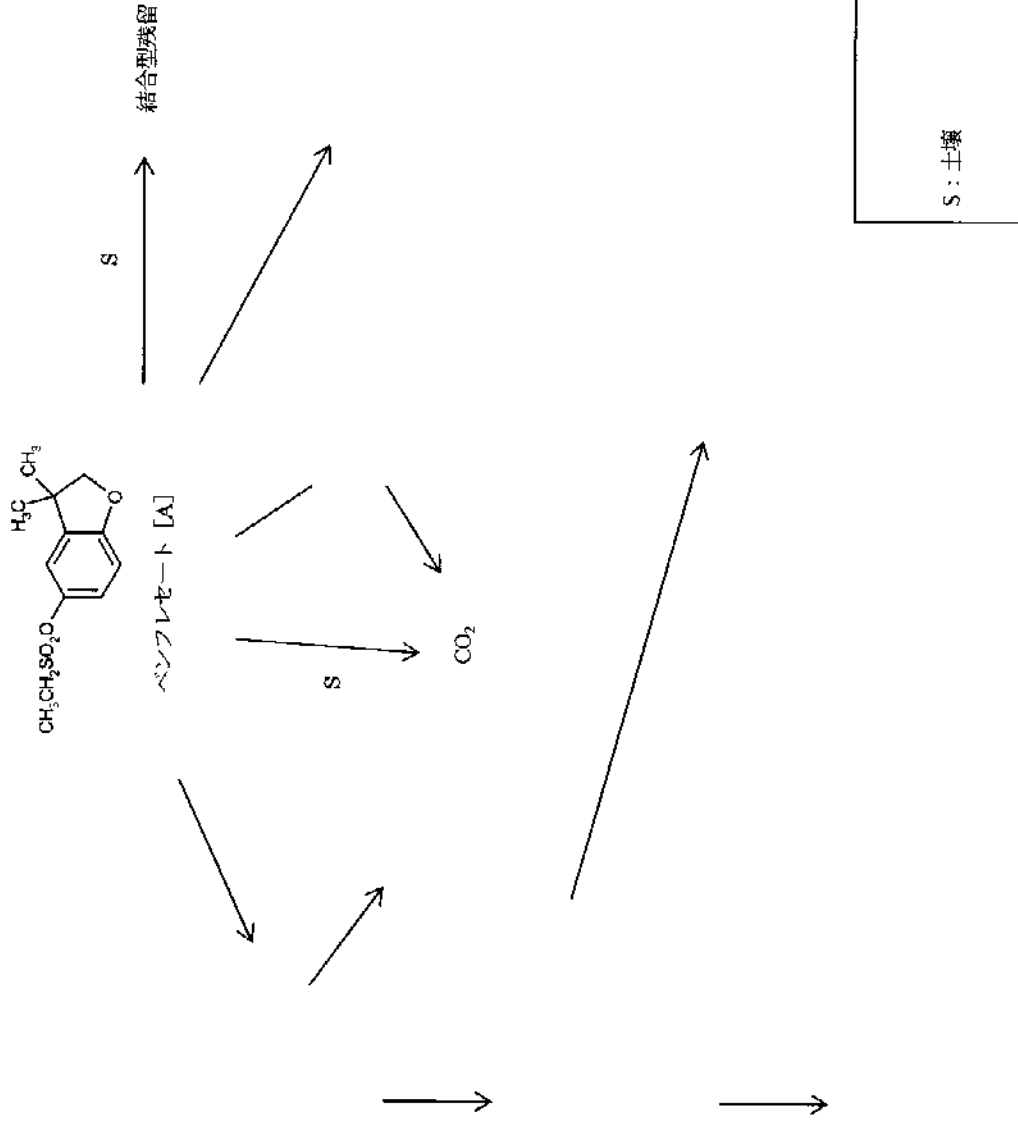
(#) : 酸加水分解前の値。(\*) : 非標識体を14日間反復経口投与後、第15日に標識体を単回経口投与。  
 ND : 検出されず。- : 確認せず。

代謝分解の概要 (続き)

供試動植物/土壤/水等	処理量/処理方法	試料等	代謝物										計				
			親化合物														
植物 (箱) (No. 運命8)	1kg ai/ha 湛水処理	玄米	%TRR	8.7												98.4	
			mg/kg	0.0235												0.2657	
			%TRR	3.6													100.1
			mg/kg	0.2308													6.4199
土壤 (No. 運命9)	好氣的湛水 土壤中運命 1kg ai/ha	未成熟 莖葉	%TRR	9.0												100.0	
			mg/kg	0.8694												9.6600	
			%AR	93.0													101.6
			mg/kg	93.0													96.7
土壤 (No. 運命9)	好氣的土壤 中運命 1kg ai/ha	砂礫土	%AR	94.6												87.1	
			mg/kg	64.9												89.7	
			%AR	94.6													98.5
			mg/kg	50.7													101.1
緩衝液 目録 自然水	水中光分解運命 45mg ai/L	英国 土壤 沙質 堆積土	%AR	94.6												100.3	
			mg/kg	22.9												93.1	
			%AR	97.5													101.8
			mg/kg	56.7													99.2
緩衝液 目録 自然水	水中光分解運命 45mg ai/L	英国 土壤 沙質 堆積土	%AR	41.5												91.9	
			mg/kg	41.5												101.7	
			%AR	94.9													103.2
			mg/kg	89.2													91.3

ND: 検出されず。 --: 確認せず。 %TRR: 総放射能残留に対する%, %AR: 処理放射能に対する%

ベンフロレゼートの代謝分解経路図







## ペンフレートの開発年表

1976	78	80	82	84	86	88	1990	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	01	02	03	04	06	

